

talitätsrate im Vergleich zur Stunde der Geburt festgestellt. Diese unerwarteten Schwankungen sollten in epidemiologischen Studien im Hinblick auf ihre Ursachen untersucht werden.

**Bibliographie**

[1] Office fédéral de la statistique; Evolution de la répartition journalière et horaire des naissances en Suisse – Berne, Office fédéral de la statistique, Contribution à la statistique suisse – Cahier 114, 1984.  
 [2] Office fédéral de la statistique; Poids de naissance et mortalité infantile en Suisse, 1979–1981 – Berne, Office fédéral de la

statistique, Contribution à la statistique suisse – Cahier 126, 1985.

[3] Velleman P. F., Hoaglin D. C: Smoothing Data – In: Applications, Basics and Computing of Explanatory Data Analysis – Duxbury Press, Boston Massachusetts, 1981.  
 [4] Macfarlane A.: Variations in number of births and perinatal mortality by day of week in England and Wales – Br. Med. J., ii: 1670-73, 1978.  
 [5] Bakkevig L. S., Hoffman H. J., Titmuss Oakley A. R.: Perinatal mortality – In: Epidemiology of Perinatal Disorders – New York, Oxford University Press, 1984.  
 [6] Domenighetti G., Paccaud F.: The night – a dangerous time to be born? Br. J. Obst. Gyn. (in Press).

## Zur Heterogenität des Mammakarzinoms

Andrej Genčik \*, Alfonso Castaño Almendral \*\*, Hans Ludwig \*\*, Walter Weber \* und Hansjakob Müller \*

\* Labor Humangenetik, Departement für Forschung, Kantonsspital Basel  
 \*\* Universitäts-Frauenklinik, Kantonsspital, Basel

**Einleitung**

Das Mammakarzinom ist nicht nur bezüglich Histologie, Differenzierungsgrad, Lateralität, Erkrankungsalter und Verlauf von Frau zu Frau unterschiedlich sondern auch hinsichtlich der vererbaren Faktoren [1–4]. Diese Studie ist der Beteiligung genetischer Faktoren an der Ätiologie des Mammakarzinoms und der Heterogenität des Mammakarzinoms gewidmet. Ein Ziel unserer Studie ist es, phänotypische, klinische, biochemische und familiäre Charakteristika sowie das Hormonrezeptorenmuster zu erkennen, anhand welcher man Mammakarzinome mit eindeutiger, starker und geringer Beteiligung hereditärer Einflüsse unterscheiden könnte.

**Methodik, Untersuchung und Population**

Es wurde eine ausführliche Familienanamnese bei 277 Frauen erhoben, bei welchen im Verlauf unserer Studie in Basel ein Mammakarzinom diagnostiziert worden ist [5]. Das Vorkommen des Mammakarzinoms und anderer Tumoren in der Verwandtschaft wurde mit besonderem Interesse verfolgt. Nach der Stammbaumanalyse wurden folgende Parameter analysiert: 1. Das Vorkommen des Mammakarzinoms bei den Müttern, Schwestern, Verwandten zweiten, dritten und vierten Grades, 2. Es wurde eine polynomiale Kurve des Diagnosealters bei Probandinnen mit mammakarzinompositiven und Probandinnen mit mammakarzinomnegativen Familienanamnesen gezeichnet, 3. Mit statisti-

sehen Verfahren nach der Markov-Methode (modifiziertes Monte-Carlo-Verfahren) wurde die anhand der Populationshäufigkeit erwartete und bei den Verwandten beobachtete Häufigkeit der Mammakarzinome und aller anderer Tumorerkrankungen verglichen [6].

**Resultate**

Die Tabelle 1 zeigt uns das Vorkommen des Mammakarzinoms bei den Verwandten der Probandinnen mit Mammakarzinom, eingeteilt nach dem Verwandtschaftsgrad.

ANZAHL DER FAMILIEN	ALTER DER PROBANDINNIEN BEI DER DIAGNOSE	
	< 50	> 50
	116	161
	ANZAHL ( % )	ANZAHL ( % )
MUTTER	14 (12,0)	12 (7,4)
SCHWESTER	8	9
MUTTER+SCHWESTER	4	1
VERWANDTE 2. GRADES	34	20 P<0,01

Tab. 1. Familiäres Vorkommen des Mammakarzinoms bezogen auf Erkrankungsalter der Probandinnen.

Es wurden zwei Gruppen von Probandinnen nach dem Erkrankungsalter unter und über 50 Jahren analysiert. In der Gruppe der jüngeren Frauen hatten 12% eine Mutter und 6,9% eine Schwester mit Mammakarzinom. In der Gruppe der älteren Frauen wurden nur 7,4% der Mütter und 5,6% der Schwestern von diesem Karzinom betroffen. 3,4% der Probandinnen unter 50 Jahren und 0,6% der Probandinnen der

Die Arbeit wird durch den Schweizerischen Nationalfonds Nr. 3.818.0.84 unterstützt.

anderen Gruppe haben die Kombination «Mutter und Schwester mit Mammakarzinom». Ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ( $P < 0,01$ ) wurde bei Verwandten zweiten Grades gesehen. Das bedeutet, dass die Frauen, die in prämenopausalem Alter an Mammakarzinom erkranken, wesentlich mehr Verwandte zweiten Grades mit Mammakarzinom haben. Bei den Verwandten dritten und vierten Grades findet man keine Unterschiede.

Die Grafik demonstriert die Verteilung des Erkrankungsalters der Probandinnen nach positiver (die volle Kurve) und negativer (gestrichelte Kurve) Familienanamnese aufgeteilt.

Die Kurven sind nach dem Polynomial-Verfahren konstruiert. Die Kurve des Erkrankungsalters der Probandinnen mit positiver Familienanamnese ist in Richtung der niedrigen Altersklassen verschoben. Der Kurvengipfel für positive Familienanamnese ist bei 44 Jahren: der Gipfel für die negative Familienanamnese hingegen ist bei 54 Jahren.

Risiken für Verwandte 1. und 2. Grades von Patientinnen mit Mammakarzinom sind in *Tabelle 2* zu sehen.

	ANZAHL PERSONEN	VERWANDTE MIT MAMMAKARZINOM		RISIKO
		BEOBACHTET	ERWARTET	
VERWANDTE 1.GRADES	806	37	26,9	1,4
VERWANDTE 2.GRADES	930	46	53,1	0,9
MIT POSITIVER FAMILIENANAMNESE				
	ANZAHL PERSONEN	VERWANDTE MIT MAMMAKARZINOM		RISIKO
		BEOBACHTET	ERWARTET	
VERWANDTE 1.GRADES	298	39	9,12	4,3
VERWANDTE 2.GRADES	372	48	21,2	2,3

Tab. 2. Risiken für Verwandte 1. und 2. Grades von Probandinnen mit Mammakarzinom. Mit negativer Familienanamnese.

Das Verhältnis Beobachtete zu Erwartete ist bei Verwandten 1. Grades 1,37, das heisst, das Risiko für weibliche Verwandte 1. Grades mit Mammakarzinom ist gegenüber der Durchschnittspopulation 1,37mal höher. Nach Korrektur wegen der Unterschiede in der Informationssammlung des Tumorregisters einerseits und der Familienanamneseerhebung andererseits erhöht sich das Risiko auf 1,6. So wird die Wahrscheinlichkeit, dass die verwandte Frau bis zum 75. Lebensjahr an Mammakarzinom erkrankt, ungefähr 12 %.

Die entsprechenden Werte für die Verwandten von Mammakarzinompatientinnen, mit positiver Familienanamnese, sind in der zweiten Hälfte der Tabelle aufgetragen. Positive Familienanamnese bedeutet mindestens ein Verwandter 1., 2. oder 3. Grades mit Mammakarzinom. Die Risiken sind hier wesentlich grösser: für Verwandte 1. Grades 4,3mal gegenüber der Durchschnittspopulation, und für Verwandte 2. Grades 2,3mal. In Prozenten ausgedrückt: 30%, beziehungsweise 16% Wahrscheinlichkeit, während ihres Lebens ein Mammakarzinom zu bekommen.

Ein noch extremeres Ausmass der genetischen Komponente ist in einigen Familien zu sehen, in welchen

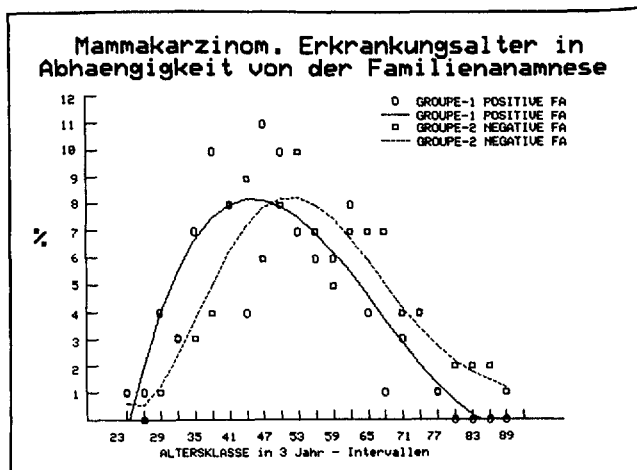


Abb. 3

das Vorkommen des Mammakarzinoms mit einem autosomal dominanten Erbgang vereinbar ist.

Bei der Stammbaumanalyse wurde auch das Vorkommen anderer Tumorarten bei den Verwandten analysiert, wobei festgestellt wurde, dass sich das Tumorspektrum in der Verwandtschaft der Probandinnen vom Tumorspektrum im Tumorregister unterscheidet [7]. Diese Ergebnisse weisen auf die Existenz der Assoziationen von Tumorkrankheiten hin, wie dies z.B. Lynch postuliert hat. Als Illustration sollen einige Assoziationen von Tumorkrankheiten dienen: wie Assoziation Mammakarzinom-Ovartumoren, Mammakarzinom-Darmkrebs, die Kombination von Mammakarzinom mit Sarkomen, Hirntumoren, Leukämien (Li-Fraumeni Syndrom).

**Diskussion**

Die vorgelegten Ergebnisse sprechen für eine Beteiligung mehrerer genetischer Mechanismen in unterschiedlicher Stärke (ausser den vielen anderen mehr oder wenig gut bekannten Risikofaktoren) bei der Entstehung des Mammakarzinoms. Dabei kann das Mammakarzinom als Folge bestimmter Genotypen (Klinefelter Sy., Cowden Sy.), als Assoziationen mit anderen Tumorarten (Ovar; Kolon; Sarkome, Hirntumoren, Leukämien; und evtl. anderen) und als eigene, organspezifische, genetisch-determinierte Krebskrankheit unterscheiden. Dabei bleibt noch eine recht grosse Gruppe von Familien übrig, in welchen eine genetische Komponente schwieriger zu eruieren ist.

Diese Erkenntnisse sollten zukünftige Screening- und Vorsorge-Programme wesentlich beeinflussen.

**Zusammenfassung**

Das Mammakarzinom ist in vieler Hinsicht eine heterogene Tumorkrankheit. Dies wird auch bei Familienstudien offensichtlich. Das Vorkommen des Mammakarzinoms wurde in den Verwandtschaften von 116 Mammakarzinompatientinnen unter 50 Jahren bei Diagno-

stellung mit demjenigen den Familien von 161 Mammakarzinompatientinnen über 50 Jahren verglichen. Jüngere Frauen mit Mammakarzinomen hatten mehr Verwandte 2. Grades mit Mammakarzinom. Die Probandinnen mit positiver Mammakarzinomfamilienanamnese waren durchschnittlich 10 Jahre jünger als die Probandinnen mit negativer Familienanamnese. Die positive Familienanamnese erhöht das Mammakarzinomrisiko für Verwandte 1. Grades um 4,3mal und für Verwandte 2. Grades um 2,3mal gegenüber der Durchschnittsbevölkerung. Diese Ergebnisse weisen auf eine aetiological Heterogenität des Mammakarzinoms hin.

### Résumé

#### Au sujet de l'hétérogénéité du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie hétérogène. Cela devient apparent aussi dans des études de familles. Les familles de 116 femmes avec cancer du sein âgées de 50 ans et moins, au moment du diagnostic, étaient comparées aux familles de 161 femmes atteintes à l'âge de 51 ans et plus. Concernant l'apparition des cancers du sein dans la parenté, on remarque que les femmes atteintes plus jeunes avaient plus de parenté de second degré avec cancer du sein. Les femmes avec une anamnèse familiale positive étaient 10 ans plus jeunes que les femmes avec une anamnèse négative. L'anamnèse positive élève le risque de cancer du sein 4,3 fois chez la parenté du premier degré et 2,3 fois chez la parenté de second degré en comparaison avec la population générale. Ces résultats démontrent une hétérogénéité étiologique du cancer du sein.

### Summary

#### On the heterogeneity of breast cancer

Breast cancer is in many aspects a heterogeneous disease. This becomes also evident in family studies. The families of 116 women with breast cancer with 50 years and less at diagnosis were compared

to than of 161 breast cancer patients with 51 years and more with respect to breast cancer in the relatives. Younger breast cancer patients had more second degree relatives with breast cancer. Proband with a positive family history were on the average 10 years younger than probands with a negative family history. A positive family history increases breast cancer risk by 4.3 times for first degree relatives and by 2.3 times for second degree relatives in comparison to the general population. These results point to an etiological heterogeneity of breast cancer.

### Literatur

- [1] Petrakis, N. L.: Genetic factors in the etiology of breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 2709-2715.
- [2] Erdreich, L. S., Asal, N. R. and Hoge, A. F.: Morphologic Types of Breast Cancer: Age, Bilaterality, and Family History. *S Med J* 1980; 73: 2-23.
- [3] Lynch, H. T.: Genetic Heterogeneity and Breast Cancer. In: Lynch, H. T., Hrsg. *Genetics and Breast Cancer*. New York: Van Nostrand and Reinhold, 1981: 134-173.
- [4] Waard, F., Baander-van Halewijn, E. A. and Huizinga, J.: The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. *Cancer* 1964; 17: 141-151.
- [5] Müller, H., Bürki, N., Genčik, A., Genčikova, A., Kovacs, E., Roth, M., Trächlin, N., Voegtli, Weber, W.: Familiäre Tumorkrankheiten. Erste Ergebnisse einer Erhebung über ihr Vorkommen in Basel. *Sozial- und Präventivmedizin* 1985; 30: 28-32.
- [6] Buser, M. W.: Statistics in Familial Cancer Research Considering Sex and Age Only. In: Müller, H., Weber, W. Hrsg. *Familial Cancer*. Basel: Karger, 1985: 202-204.
- [7] Genčik, A., Weber, W., Obrecht, J.-P., Signer, E., Speck, B., Müller, H.: Differences in the cancer spectrum in relatives of patients with various malignancies. *Canc Detect Prevent* (im Druck).

## Psychophysiologische Reaktivität in Beziehung zum Typ-A-Verhalten

Dorothy Pfiffner, Bruno Lanfranconi, Rico Nil, Roberto Buzzi, Karl Bättig

Inst. für Verhaltenswissenschaft, ETH, 8092 Zürich

### Einleitung

Das Typ-A-Verhalten als Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten (KHK) wurde erstmals von den Amerikanern Rosenman und Friedman zu Beginn der 60iger Jahre beschrieben und wenig später mit einer grossen Prospektivstudie bestätigt [1]. Charakteristika des Typ-A-Verhaltens sind überdurchschnittliches Konkurrenzverhalten, Aggressivität, Ungeduld, chronischer Zeitdruck, starke Arbeitsidentifikation, Ehrgeiz etc. Das Fehlen dieser Charakteristika kennzeichnet das Typ-B-Verhalten. Als physiologischer Mechanismus, der bei den Typ A's zu KHK führt, wird eine erhöhte sympathische, kardiovaskuläre Reaktivität vermutet.

Das Ziel dieser Querschnittstudie war, eine grössere Einsicht in die Beziehung zwischen psychophysiologischer Stressreaktivität und dem Typ-A-Verhalten zu gewinnen.

### Methode

1. *Vpn*: 77 gesunde, 29- bis 46 jährige, arbeitstätige Männer aus allen sozialen Schichten.

2. *Datenerhebung*:

a) Die Typ-A-Einschätzung erfolgte mit dem Strukturierten Interview (SI), in dem v. a. das nichtverbale Verhalten (Mimik, Gestik) und die Sprechcharakteristik (Aggressivität, Stimmmodulation etc.) beurteilt wird.