

**Aus dem Institut für Humangenetik
der Universität Würzburg**

Vorstand: Professor Dr. med. Thomas Haaf

**Untersuchungen von Cyrillic 2.13
zur Abschätzung der Mutations- und Erkrankungswahrscheinlichkeit
bei erblichem Mamma- und Ovarialkarzinom**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Johanna Meyer

aus Kassel

Würzburg, Februar 2010

Referent : Prof. Dr. med. T. Grimm

Koreferent : Prof. Dr. med. H. Höhn

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :

16.08.2011

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Zielsetzung	2
2.	Thematische Grundlagen	4
2.1	Mammakarzinom	4
2.1.1	Inzidenz und Epidemiologie	4
2.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	4
2.1.3	Beratung, genetische Testung und deren Konsequenzen	8
2.1.4	Prognose	9
2.2.	Methoden der Risikoberechnung	9
2.2.1	Empirisches Modell	10
2.2.2	Genetisches Modell	11
2.2.3	Risikokalkulationsmodelle	12
2.2.3.1	Ein- Gen- Modell	12
2.2.3.2	Zwei- Gen- Modell	12
2.2.3.3	Erweiterte genetische Modelle	12
3.	Material und Methoden	14
3.1	Studienkollektiv	14
3.2	Studienkriterien	14
3.3	Stammbaumerstellung und Datenübertragung in Cyrillic 2.13	15
3.4	Reduzierung der Stammbäume auf Verwandte 1. und 2. Grades	16
3.5	Statistische Auswertung der Daten	18
4.	Ergebnisse	21
4.1	Vergleich der Mittelwerte des Merkmals „Mutationswahrscheinlichkeit“ auf signifikante Unterschiede zwischen Cyrillic 2.13 und <i>d</i> Cyrillic 2.13	21
4.2	Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert für verschiedene Grenzwerte	30
5.	Diskussion	33
5.1	Ergeben sich innerhalb Cyrillic 2.13 bzw. innerhalb <i>delete</i> - Cyrillic 2.13 signifikante Unterschiede zwischen bestimmten Merkmalen (z.B. Mutationsträger gegen Nicht- Mutationsträger)	33

5.2	Unterscheiden sich die berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten in Cyrillic 2.13 signifikant von denen in <i>delete</i> - Cyrillic 2.13, bzw., inwieweit ist das vom Programm ermittelte Risiko deckungsgleich mit der genetischen Wirklichkeit?	34
5.3	Welche Vor- und Nachteile birgt das Programm Cyrillic 2.13, bzw. <i>delete</i> -Cyrillic 2.13?	36
5.4	Überprüfung der Wirtschaftlichkeit der molekulargenetischen Testung anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert	40
6.	Zusammenfassung	42
7.	Literaturverzeichnis	44
8.	Anhang	54
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1. Einleitung

Seit einigen Jahren besteht für Frauen und Männer aus Familien mit gehäuftem Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen die Möglichkeit, sich im Rahmen molekulargenetischer Testung über individuelle genetische Prädispositionen und das damit einhergehende Erkrankungsrisiko aufklären zu lassen.

Seit 1996 fördert die Deutsche Krebshilfe zu diesem Zweck zwölf Beratungszentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs deutschlandweit (34).

Im Rahmen dieser genetisch-prädiktiven Brustkrebsdiagnostik wird nach Mutationen in den Brustkrebs induzierenden Genen BRCA1 und BRCA2 gesucht.

Ob die Indikation für eine genetische Untersuchung gestellt werden kann, entscheidet sich anhand individuell berechneter Mutationswahrscheinlichkeiten im Rahmen der genetischen Beratung, basierend auf den dort erstellten Familienstammbäumen. Hierfür stehen diverse Computerprogramme zur Verfügung, denen unterschiedliche Rechenmodelle zugrunde liegen. Aus diesem Grund können die errechneten Mutationswahrscheinlichkeiten, je nach verwendetem Programm, erheblich voneinander abweichen. Wegen seiner Benutzerfreundlichkeit wird Cyrillic 2.13 (Cyrillic Inc.) in vielen humangenetischen Beratungsstellen gerne eingesetzt.

Ab einer Mutationswahrscheinlichkeit von 10 Prozent (nach Cyrillic 2.13) besteht derzeit eine Indikation zur molekulargenetischen Testung. Des Weiteren existieren Kriterien, die den Verdacht auf eine familiäre Belastung verhärten, wenn mindestens eines in der Familie des Ratsuchenden erfüllt ist. Dann liegt die Nachweiswahrscheinlichkeit für eine Mutation ebenfalls bei >10 Prozent (s. Tabelle 1.1).

Patienten, für die aufgrund einer nachgewiesenen Mutation ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht, stehen präventive Maßnahmen zur Verfügung, deren Inanspruchnahme ab einer Mutationswahrscheinlichkeit von 20% (standardisiert durch Cyrillic 2.13 berechnet) durch die Kassen getragen wird (43, 50).

Daraus ergibt sich, dass die Verlässlichkeit der EDV-Programme und somit der berechneten Mutations- und Erkrankungswahrscheinlichkeiten von entscheidender

Bedeutung für die weitere medizinische und psychosoziale Betreuung der Ratsuchenden ist (39).

- mindestens drei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie (väterlicher- oder mütterlicherseits) sind an Brustkrebs erkrankt
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie sind an Brustkrebs erkrankt, davon eine vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens zwei Frauen aus der gleichen Linie einer Familie sind an Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens eine Frau aus der Familie ist an Brustkrebs und eine an Eierstockkrebs erkrankt oder eine Frau ist an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens eine Frau aus der Familie ist vor dem 36. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt
- mindestens eine Frau aus der Familie ist an beidseitigem Brustkrebs erkrankt, wobei der erste Brustkrebs vor dem 51. Lebensjahr aufgetreten ist
- mindestens ein Mann aus der Familie ist an Brustkrebs und eine Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt

Tabelle 1.1 Kriterien zur Durchführung genetischer Testung auf Brustkrebs; mindestens eines der Kriterien muss erfüllt sein (57)

1.1 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen zwei Varianten in der Anwendung von Cyrillic 2.13 hinsichtlich der berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten und deren Übereinstimmung mit den realen molekulargenetischen Patientendaten verglichen werden.

Zu diesem Zweck werden die Stammbäume in Cyrillic 2.13 erstellt und in einem nächsten Schritt auf Verwandte ersten und zweiten Grades reduziert, um die Handhabung weiter zu vereinfachen. Die Gesamtheit aller gekürzten Stammbäume wird zur Unterscheidung als **delete-Cyrillic 2.13** (*d*Cyrillic 2.13) bezeichnet. Es handelt sich jedoch dabei um dasselbe verwendete Programm Cyrillic 2.13.

In dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Ergeben sich innerhalb Cyrillic 2.13 bzw. delete-Cyrillic 2.13 signifikante Unterschiede zwischen bestimmten Merkmalen (z.B. Mutationsträger gegen Nicht-Mutationsträger)
- Unterscheiden sich die berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten in Cyrillic 2.13 signifikant von denen in delete-Cyrillic 2.13, bzw., inwieweit ist das vom Programm ermittelte Risiko deckungsgleich mit der genetischen Wirklichkeit (bekannter Mutationsstatus der Probanden im Kollektiv)
- Wie umfangreich muss ein Stammbaum für die Risikoberechnungen erhoben werden
 - a) über mehr als 2 bis 3 Generationen
 - b) nur Angehörige 1. und 2. Grades einbeziehend
- Überprüfung der Wirtschaftlichkeit der molekulargenetischen Testung anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert

Zur Bearbeitung des letzten Punktes werden verschiedene beliebig gewählte Grenzen (bei 5, 10, 20, 30 %) für die Mutationswahrscheinlichkeit gesetzt, nach denen sich entscheidet, ob für den Ratsuchenden die Indikation zur genetischen Testung gestellt werden kann, da sein Risiko oberhalb der jeweiligen Grenze liegt, oder nicht.

Sensitivität, Spezifität, sowie positiver und negativer prädiktiver Wert werden dann für die jeweils gesetzte Grenze in Cyrillic 2.13 und *d*Cyrillic 2.13 ermittelt.

2. Thematische Grundlagen

2.1 Mammakarzinom

2.1.1 Inzidenz und Epidemiologie

Das Mammakarzinom stellt sowohl in Deutschland als auch in Europa die häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit einem Anteil von 27,8 Prozent dar (14).

In Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens etwa jede 9. - 10. Frau an Brustkrebs.

Dies entspricht hierzulande einer Inzidenz von 76,4 Erkrankungen auf 100 000 Einwohner (15).

Jährlich treten etwa 57000 Neuerkrankungen auf, 17 500 Frauen sterben pro Jahr an den Folgen einer Brustkrebserkrankung (14, 49).

In niedrig entwickelten Ländern ist die Erkrankung wesentlich seltener.

In 3/4 der diagnostizierten Fälle sind die Betroffenen über 50 Jahre alt, selten unter 30.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Das sind sechs Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter bei Krebs insgesamt.

Eine Zunahme der Erkrankung wird in den letzten Jahren vor allem bei postmenopausalen, allerdings auch bei jüngeren Frauen beobachtet, während die Sterblichkeit seit Mitte der 90er Jahre leicht rückläufig ist. Die Überlebenschancen betroffener Frauen können durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie erhöht werden (9, 14, 15).

Männer können ebenfalls an Brustkrebs erkranken, die Erkrankung macht dabei lediglich 0,2 Prozent aller männlichen Tumore aus. Auf 100 erkrankte Frauen kommt ein Mann, jährlich wird die Diagnose bei 350 bis 400 Männern gestellt (33).

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms ist das zunehmende Alter. Man geht davon aus, dass Zigaretten-, Alkoholkonsum und bestimmte Ernährungsgewohnheiten („Western-Style-Diät“) ebenso an der

Ätiopathogenese beteiligt sind, wie hormonelle (Östrogenvorkommen, postmenopausale Hormontherapie) und reproduktive (frühe Menarche, späte Menopause, Nullipara) Faktoren, sowie ionisierende Strahlung und gutartige Brusterkrankungen.

Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor ist die familiäre Belastung (15).

Brustkrebsinduzierende Gene und erblicher Brust- und Eierstockkrebs

Während die Mehrzahl aller Mammakarzinome sporadisch auftritt, wird in etwa 20-25 Prozent der Fälle eine familiäre Häufung beobachtet. Etwa 5-10 Prozent der Brustkrebserkrankungen lassen sich auf eine autosomal-dominante Vererbung zurückführen (13). 1-2 Prozent werden durch autosomal-dominant mit „verminderter Penetranz“ (nicht alle Mutationsträger erkranken) vererbte Mutationen im BRCA1- (44) oder BRCA2-Gen (52, 59) verursacht und als „familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ bezeichnet (34, 39).

Daher sind erstgradige Verwandte von Anlageträger(n)/innen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent ebenfalls Anlageträger-Frauen wie Männer. Anlageträger/innen weisen keine klinischen Zeichen auf, es handelt sich um eine sogenannte „nichtsyndromale Krebsdisposition“ (43).

Hinweise auf familiären Brustkrebs ergeben sich meist aus dem in der Beratung erstellten Familienstammbaum oder aus spezifischen Konstellationen bei der Erkrankung der Patientin selbst (z.B. bilaterales Mammakarzinom vor dem 50. Lebensjahr, bzw. früh auftretender Brustkrebs unter 30). Frauen mit hereditärem Brustkrebs erkranken im Durchschnitt schon um das 40. Lebensjahr (34). Auch ohne positive Familienanamnese beträgt die Wahrscheinlichkeit einer BRCA-Mutation in diesen Fällen > 10%. Hinreichende histologische Kriterien für ein Screening nach BRCA 1/2-assoziierten Tumoren existieren bisher nicht (43).

Weitere prädisponierende Gene sind das p53-Gen (Li-Fraumeni-Syndrom), das ATM- und das PTEN-Gen (34, 37).

Die folgende Tabelle 2.1.2-1 zeigt Erkrankungsrisiken für Frauen bis zum Alter von 70 Jahren.

Tumor	BRCA1	BRCA2	Allgemeinbevölkerung
Mammakarzinom	65%	45%	7,2%
Ovarialkarzinom	39%	11% (20% bei betroffener „OC Cluster Region“)	1,0%

Tabelle 2.1.2-1 Erkrankungswahrscheinlichkeiten von Genträger(n)/innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bis zum 70. Lebensjahr (5)

Das Risiko für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms liegt bei 40-60% (42)

Schätzungen für Deutschland zur Häufigkeit von Mutationen in der Allgemeinbevölkerung liegen bei etwa 1:500 Personen für BRCA1 und 1:400 für BRCA2 (30).

Die Angaben zu Erkrankungswahrscheinlichkeiten differieren je nach Studie stark, abhängig davon, ob sich das Studienkollektiv nur aus Hochrisikofamilien (hohe Penetranzen) rekrutiert (16), oder ob auch weniger belastete Familien berücksichtigt werden (5, 7). Die Inzidenz für Brust- und Eierstockkrebs ist auch bei Frauen mit BRCA1- und BRCA2-Mutation altersabhängig. Lebenszeitriskien werden für Frauen aus Hochrisikofamilien mit BRCA-positiven Brustkrebserkrankten mit bis zu 80% für Brust- und 25-50% für Eierstockkrebs angegeben (43). Bei mehr als vier an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Mitgliedern einer Hochrisikofamilie kann die Mutation eines BRCA-Gens in 45-80 Prozent nachgewiesen werden (34). In Familien, in denen Brustkrebs ausschließlich nach der Menopause auftritt, ist dagegen nur selten eine Mutation zu finden (35).

Frauen mit familiärer Belastung ohne genetisch messbare Prädisposition haben ein deutlich geringeres Risiko zu erkranken. Dieses hängt maßgeblich ab vom Verwandtschaftsgrad zu dem erkrankten Familienmitglied und dem Manifestationsalter bei Erkrankung (15).

Beide, BRCA1- und 2, sind hochpenetrante Gene, die für große Proteine kodieren (39). Ihre Aufgabe besteht in Reparaturmechanismen von DNA-Doppelstrangbrüchen.

Mutationsträger/innen verfügen in jeder Körperzelle sowohl über eine defekte als auch eine intakte, vom nicht betroffenen Elternteil stammende Kopie.

Geht diese intakte Kopie im Laufe des Lebens in einigen Zellen verloren („Two-Hit-Hypothese“), so können diese Zellen Schäden in der DNA nicht mehr beheben. Es kommt zu einem Verlust der Heterozygotie im Tumorgewebe, in dessen Folge Mutationen in Tochterzellen entstehen. Es kommt zur malignen Entartung, falls eine Zellapoptose durch andere Faktoren ebenfalls ausbleibt (43, 50).

Das Auftreten von BRCA1- und BRCA2-Mutationen wird regional in unterschiedlicher Häufigkeit angetroffen. Diese so genannten Gründermutationen („founder mutations“) sind wahrscheinlich vor vielen Generationen neu entstanden und innerhalb eines kulturellen Raumes vererbt worden. Je nach Region wird daher nach der meistverbreiteten Mutation zuerst gesucht. In Deutschland werden Mutationen im BRCA1-Gen häufiger beobachtet (34, 36).

BRCA1

Das Tumorsuppressorgen BRCA1 konnte 1994 durch Miki et al. identifiziert werden. Es handelt sich um ein sehr großes Gen mit 7365 kodierenden Nukleotiden, welches auf dem langen Arm von Chromosom 17q21 liegt. Von 24 Exons sind 22 kodierend (45). Genprodukt ist ein Protein mit 1863 Aminosäuren, ein Transkriptionsfaktor (50), der eine wichtige Aufgabe in der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen übernimmt, und dessen Fehlen in einer Akkumulation von chromosomalen Abnormitäten in der Zelle mündet (11). Bisher wurden über 500 solcher Mutationen im BRCA1-Gen gefunden (34).

Bis zu 20-50 Prozent hereditärer Brustkrebserkrankungen gehen auf Mutationen in BRCA1 zurück. Neben Brust- und Ovarialkarzinomen wird das Gen auch mit einem erhöhten Risiko für Kolon-, Cervix-, Endometrium- und Pankreaskarzinome bei beiden Geschlechtern sowie für Prostatakarzinome beim Mann assoziiert (53, 60).

BRCA2

BRCA2 (59), bestehend aus 10 987 Nukleotiden, liegt auf dem Chromosom 13q12-13. Es besteht aus 27 Exons, von denen Exon 10 und 11 über 60 Prozent der kodierenden Sequenz enthalten (30). Das Genprodukt, ein Protein mit 3418 Aminosäuren, ist ebenfalls an der DNA-Reparatur beteiligt. Über 250 Mutationen des Tumorsuppressorgens, die zumeist eine Proteinverkürzung verursachen, sind bereits bekannt (34).

Im Gegensatz zu BRCA1 wird BRCA2 vor allem mit der Entstehung von Mammakarzinomen beim Mann in Verbindung gebracht. Eine Mutation birgt für Männer ein Lebenszeitrisiko von 7 Prozent an Brustkrebs zu erkranken (54).

Das Gen enthält außerdem eine „Ovarian Cancer Cluster Region“ (OCCR, Exon 11), in der Mutationen das Risiko für ein Ovarialkarzinom auf bis zu 20 Prozent erhöhen, wohingegen verglichen mit BRCA1-Mutationen insgesamt ein geringeres Risiko für Ovarialkarzinome besteht. Bei Mutationen der „OCCR“ ist das Brustkrebsrisiko wiederum niedriger (5, 32).

Mutationen in BRCA2 gehen mit einem erhöhten Risiko für Prostata- und Pankreaskarzinome wie auch für Magenkarzinome und Melanome einher (34, 52).

2.1.3 Beratung, genetische Testung und deren Konsequenzen

Die Gewissheit über eine krankheitsverursachende Mutation bietet der/dem Betroffenen die Möglichkeit an Präventionsmaßnahmen teilzunehmen, denn für eine(n) Brustkrebspatient(en)/in mit Mutation besteht nicht nur ein erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome, sondern auch für Ovarialkarzinome. Weitere Familienmitglieder können erst bei bekannter familiärer Mutation bestimmen lassen, ob sie ebenfalls Anlageträger/innen sind oder nicht. Bei fehlender Mutation entspricht deren Risiko dem der Allgemeinbevölkerung und die Kinder erben das defekte Gen nicht vom Elternteil. Ist eine Genanalyse bei keinem betroffenen Familienmitglied möglich, so kann auch eine primäre Genanalyse einer Gesunden durchgeführt werden, falls deren Lebenszeitrisiko für Brustkrebs Werte >30 Prozent, bzw. für das Heterozygotenrisiko >20 Prozent annimmt (Cyrillic). Gentest-Angebote sind deshalb weitgehend auf Erkrankte beschränkt (sog. „diagnostischer Test“), weil negative Ergebnisse Gesunder eine

geringe Aussagekraft aufweisen. Sie liefern keine Antwort auf die Frage, ob eine BRCA-Mutation in der Familie krankheitsverursachend ist oder nicht. Ein hohes Risiko kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Stellt sich heraus, dass eine Ratsuchende Anlageträgerin ist, sollte diese in ein engmaschiges Früherkennungsprogramm eingebunden werden und gegebenenfalls operative Präventionsmaßnahmen ergreifen.

Hierfür steht neben ärztlicher Tastuntersuchung, Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie auch die Option der prophylaktischen Mastektomie- und/oder Oophorektomie zur Verfügung. Die Entfernung der Risikoorgane führt nachweislich zur effektivsten Risikoreduktion (39, 42, 43).

2.1.4 Prognose

Die Heilungsrate des Mammakarzinoms liegt insgesamt betrachtet bei etwa 40-45 Prozent. Durch konsequent angewandte Früherkennungsmaßnahmen wird die Erkrankung zunehmend in einem früheren Stadium diagnostiziert.

Als wichtigster Prognosefaktor gilt der axilläre Lymphknotenstatus. Ist dieser negativ, so beträgt die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bis zu 70 Prozent, während beim Nachweis eines axillären Lymphknotenbefalls im Rahmen der Primäroperation nur 30 Prozent aller Frauen die nächsten 5 Jahre überleben.

Wegweisend sind in diesem Zusammenhang auch die Primärtumorgröße, histologischer Subtyp, Tumorgrading und der Hormonrezeptorstatus.

Ob sich die Überlebensraten bei sporadischem- und hereditärem Brustkrebs signifikant unterscheiden, ist bisher nicht eindeutig geklärt (15, 34).

2.2 Methoden der Risikoberechnung

Grundlage der Risikoermittlung ist die detaillierte Stammbaumerhebung unter Berücksichtigung der mütterlichen und der väterlichen Linie. Mithilfe computer-gestützter Rechnungen oder anhand empirischer Wertetabellen können dann individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeiten für verschiedene Lebensabschnitte sowie die Mutationswahrscheinlichkeit des Ratsuchenden, in Abhängigkeit von Erkrankungs-

alter und Verwandtschaftsgrad, bestimmt werden. Das erste genetische Modell sowie Tabellen zum Ablesen der Brustkrebs-Erkrankungswahrscheinlichkeit wurden auf der Basis der Daten der Cancer and Steroid Hormone Study (CASH) publiziert (12). Mittlerweile stehen verschiedene EDV-Programme zur Verfügung. Das Deutsche Krebshilfe-Konsortium verwendet das Risikokalkulationsprogramm Cyrillic 2.13 (Cyrillic Inc.) und die für Deutschland adaptierten manuellen Claus-Tabellen (10).

Die im Folgenden beschriebenen Modelle können dabei sehr variable Ergebnisse liefern, da den Programmen unterschiedliche Rechenformeln zugrunde liegen und diverse Risikofaktoren und epidemiologische Daten entweder in die Berechnungen einbezogen oder gänzlich ausgelassen werden. So besteht, vor allem für Familienmitglieder aus Hochrisiko-Familien, die Gefahr, dass gängige Risikoberechnungsprogramme deren individuelles Risiko unterschätzen.

Ein klarer Vorteil computergestützter Programme besteht wiederum in der einfachen und schnellen Handhabung.

Für eine sichere Anwendung im Klinikalltag müssen häufig verwendete EDV-Programme zur Risikoermittlung auf ihre Zuverlässigkeit überprüft und miteinander verglichen werden. Die verfügbaren Programme lieferten bisher jedoch keine gut vergleichbaren Risikodaten (34, 47).

2.2.1. Empirisches Modell

Zur Ermittlung von Heterozygoten- und Erkrankungswahrscheinlichkeit unterscheidet man empirische und genetische Methoden (40).

Empirische Modelle berücksichtigen dabei insbesondere die Familienvorgeschichte samt externer Risikofaktoren, wohingegen ein genetisches Modell für die Krankheitsentstehung nicht explizit angenommen wird.

Komplexe Familienkonstellationen werden so allerdings nicht erfasst (24).

Durch die Analyse der Eigenschaften von BRCA1- und BRCA2- Mutations-träger(n)/innen entstanden so genannte Scoring-Systeme (19, 27), wie der Manchester-Score von 2004, der anhand einer Stichprobe von 422 nordwestenglischen Familien entwickelt wurde. Jede/r Ratsuchende erhält BRCA1- und BRCA2-Punkte, je nachdem,

in welchem Alter sie/er selbst oder direkte Vorfahren an Brust-, Ovarial-, Pankreas- oder Prostatakrebs erkrankten. Die Heterozygotenwahrscheinlichkeit für jedes der beiden Gene kann anschließend einer Tabelle entnommen werden (24).

Auch durch die Firma Myriad werden regelmäßig aktualisierte Prävalenztabelle zur Risikoermittlung bereitgestellt, die auf allen von der Firma durchgeführten molekulargenetischen Tests basieren (46).

Das empirische Gail-Modell für die Brustkrebserkrankungswahrscheinlichkeit beruht auf einer Fall-Kontroll-Studie mit 6000 Probandinnen und berücksichtigt die Anzahl erstgradiger verwandter Brustkrebsfälle, die Anzahl durchgeführter Biopsien sowie reproduktionsgeschichtliche Fakten und das Vorhandensein einer atypischen Hyperplasie, während Ovarialkrebs und andere Krebsarten nicht miteingehen. Das Gail-Modell berechnet als einziges unter den *empirischen* Modellen die Erkrankungswahrscheinlichkeit, alle anderen hingegen ermitteln die Mutationswahrscheinlichkeit (23, 29).

2.2.2 Genetisches Modell

Den Risikoberechnungen liegt ein genetisches Modell für die Erkrankung zugrunde. Im klassischen „monogenen Mendelschen Modell“ wird die Krankheitsentstehung durch ein einzelnes Gen erklärt, die Penetranzen nehmen nur die Werte 0 oder 1 an. Sie sind bei Brustkrebs altersabhängig und beschreiben die Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp, dem beobachteten Merkmal, welches hier der Erkrankung entspricht.

Je nachdem wie viele Gene als krankheitsverursachend angesehen werden, spricht man von einem Ein-, Zwei-, Drei- Genmodell etc.

Die Formulierung eines genetischen Modells ist Gegenstand von Segregationsanalysen. Hierdurch können Aussagen und Schätzungen hinsichtlich Anzahl und Art beteiligter Gene, Allelfrequenzen und altersabhängiger Penetranzen getroffen werden. Im Gegensatz zu empirischen Modellen werden nicht genetische Risikofaktoren dabei meist außer Acht gelassen (24).

2.2.3 Risikokalkulationsmodelle

2.2.3.1 Ein-Gen-Modell

Das auf der CASH-Studie basierende Claus-Modell für Brustkrebs geht von *einem* autosomal-dominanten Gen mit altersabhängigen Penetranzen aus (12, 13). Man nimmt an, dass die Erkrankungsrisikowahrscheinlichkeiten für unterschiedliche krankheitsrelevante Mutationen gleich sind. Erfragt wurden die Anzahl und das Alter bei Diagnosestellung der erkrankten erstgradigen Verwandten und das Alter der nicht erkrankten erstgradigen Verwandten. Im Claus-Modell wird die Brustkrebs-Erkrankungswahrscheinlichkeit für Anlageträger/innen bis zum 80. Lebensjahr auf 89%, die Allelhäufigkeit der Krankheitsmutation auf 0,3% geschätzt. Dieses Ein-Gen-Modell bildet in erweiterter Form (Berücksichtigung auch von Ovarialkrebs) die Grundlage für Cyrillic 2.1. Cyrillic 2.13 berücksichtigt Ovarialkrebs, beidseitigen Brustkrebs, männlichen Brustkrebs und mehr als zwei an Brustkrebs erkrankte Verwandte (23, 24, 58).

2.2.3.2 Zwei-Gen-Modell

Das Zwei-Gen-Modell bezieht beide autosomal-dominant wirkenden Gene BRCA1 und BRCA2 in die Berechnungen ein. Hier werden die Häufigkeiten für BRCA1- und BRCA2- Krankheitsmutationen sowie die altersabhängigen Penetranzen für BRCA1-Heterozygote und BRCA2-Heterozygote für Brust- und Ovarialkrebs separat geschätzt. Ein Beispiel für ein EDV-Programm, das auf einem Zwei-Gen-Modell basiert, ist BRCAPRO, ein DOS-Programm, welches durch die Berücksichtigung mehrerer Studienergebnisse genauere Werte für weitere Berechnungen liefert. Das Programm arbeitet mit Verwandten ersten und zweiten Grades unter Einbeziehung weiterer Tumorarten (8, 24, 40).

2.2.3.3 Erweiterte genetische Modelle

Da auch BRCA1 und BRCA2 allein die familiäre Häufung nicht vollständig erklären konnten, entstand infolge weiterer Untersuchungen ein gemischtes Modell, bestehend

aus zwei Genen und einer zusätzlichen polygenen Komponente, die die Einflüsse weiterer an der Krankheitsentstehung beteiligter Gene in sich vereint- BOADICEA (3, 4).

IBIS ist ein Windows-Programm zur Berechnung von Brust- und Ovarialkrebs-Erkrankungswahrscheinlichkeiten in einem Modell, das BRCA1- und 2, sowie ein drittes rezessives Gen mit niedriger Penetranz und weitere nichtgenetische Risikofaktoren (Menarche, Schwangerschaft, BMI, Hormonersatztherapie etc.) vereint. Das Modell setzt sich aus publizierten Ergebnissen mehrerer Studien zusammen (1, 56).

3. Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

In die Studie wurden 106 Familien aufgenommen, die sich im Zeitraum von 1995 bis 2008 zur genetischen Beratung im Interdisziplinären Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs in Würzburg vorgestellt haben.

Pro Familie ließen sich 1-7 Personen auf eine Mutation testen, sodass das Studienkollektiv insgesamt 150 Ratsuchende umfasst, davon 22 Männer, deren Mutationswahrscheinlichkeit für die Gene BRCA1 und BRCA2 mit dem Windows-Programm Cyrillic 2.13 berechnet wurde.

Mutationsstatus	Erkrankungsstatus		= 150 Probanden
	gesund	krank	
BRCA1-Mutation	22	48	
BRCA2-Mutation	24	30	
Keine Mutation	22	4	

Tab. 3.1-1 Mutations- und Erkrankungsstatus der Probanden

3.2 Studienkriterien

In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich lebende Ratsuchende weiblichen und männlichen Geschlechts, deren molekulargenetisches Testergebnis bereits vorlag. Es musste bekannt sein, ob es sich bei der Ratsuchenden um einen positiven oder negativen Mutationsstatus handelte, um die berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten später mit dem tatsächlichen genetischen Untersuchungsergebnis vergleichen zu können.

Konnte bei der/dem Ratsuchenden eine Mutation in BRCA1- oder BRCA2 festgestellt werden, so wurde sie/er nicht auf weitere Mutationen im jeweils anderen BRCA-Gen untersucht. Bei Verwandten von Mutationsträgern wurde die Suche auf die in der Familie bereits aufgetretene Mutation beschränkt.

3.3 Stammbaumerstellung und Datenübertragung in Cyrillic 2.13

Aus den im Beratungsgespräch erhobenen Daten wurde zunächst ein individueller Familienstammbaum über mindestens drei Generationen erstellt. Dieser erfasste sämtliche Verwandte 1. und 2. Grades sowie möglichst viele Verwandte 3. und 4. Grades. Erfragt wurden das Geburts- und Sterbealter, das derzeitige Alter und bei Erkrankten das Manifestationsalter eines jeden Verwandten der/des Ratsuchenden. Außerdem wurden Nebendiagnosen und Todesursachen berücksichtigt.

Bei an Brustkrebs- oder an Ovarialkarzinom Erkrankten wurden außerdem Informationen zu Histologie, Krankheitsverlauf und Therapie, sowie das TNM-Stadium in die Akte aufgenommen. Lagen über eine Person keine Informationen vor, so galt diese als nicht betroffen.

Die Stammbäume wurden von Hand in das Windows-Programm Cyrillic 2.13 eingegeben und die Mutationswahrscheinlichkeiten im „Cyrillic Breast Cancer Module“ berechnet.

Je nach Alter und Erkrankung werden die Probanden verschiedenen Risikogruppen, den so genannten „liability classes“, zugeordnet.

gesunde Personen	erkrankte Personen	bilateral/ zweifach erkrankt
<3 – 29 MF	<30 BRCA affected MF	bilateral disease
30 – 39 F	30 – 39 BRCA affected MF	monozygotic twins
40 – 49 F	40 – 49 BRCA affected MF	
50 – 59 F	50 – 59 BRCA affected MF	
60 – 69 F	60 – 69 BRCA affected MF	
70 – 79 F	70 – 79 BRCA affected MF	
80 –F	80 – BRCA affected MF	

Tabelle 3.3-1 "liability classes" in Cyrillic 2.13 (Cyrillic Inc.)

Frauen mit beidseitigem Brustkrebs oder Brustkrebs und einem Ovarialkarzinom werden altersunabhängig in die Klasse „Monozygotic Twins“ eingeteilt, wie auch Männer altersunabhängig immer der Klasse <3-29 zugeordnet werden.

Lediglich an einem Ovarialkarzinom erkrankte Frauen werden abhängig vom Erkrankungsalter, analog zu den Brustkrebspatientinnen, in die entsprechende „ovary“-Klasse eingeteilt (Cyrillic Inc.).

Für jede(n) Proband(en)/in wird das „Heterozygotenrisiko“ berechnet, d.h. die Wahrscheinlichkeit heterozygot für ein autosomal-dominantes Brustkrebsgen (BRCA1/2) zu sein. Des Weiteren wird ausgehend vom aktuellen Lebensalter (zum Zeitpunkt der Berechnung) individuell das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs in 10, 20, 30 Jahren und bis zum 85. Lebensjahr bestimmt.

Für das Brustkrebsgen wird eine Allelfrequenz von 0,003 in der Allgemeinbevölkerung angenommen (51).

3.4 Reduzierung der Stammbäume auf Verwandte 1. und 2. Grades

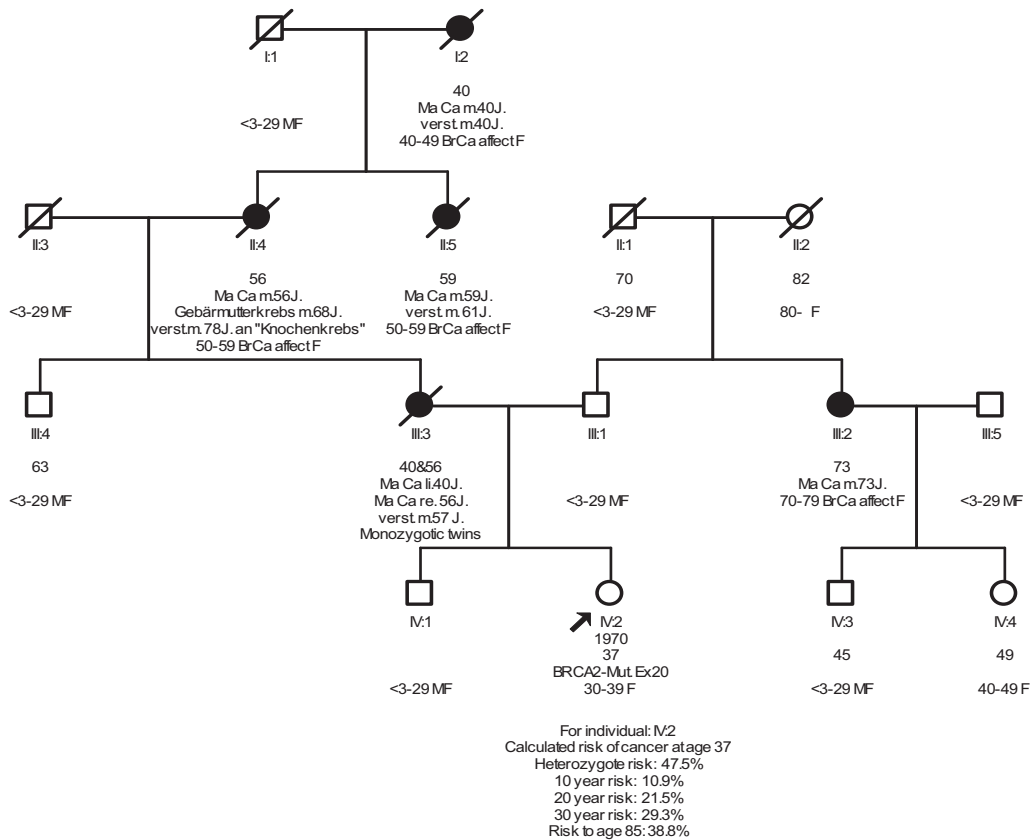
Ausgehend von dem/der Ratsuchenden wurden sämtliche Stammbäume um all jene Verwandte reduziert, die über den 1. und 2. Verwandtschaftsgrad hinausreichen, um Unterschiede in den berechneten Werten für Mutations- und Erkrankungswahrscheinlichkeiten zwischen der gekürzten (*d*Cyrillic 2.13) und der ungekürzten Version (Cyrillic 2.13) festzustellen.

Unter die belassenen Familienmitglieder fielen Eltern, Kinder und Geschwister sowie Großeltern, Onkel und Tanten, Halbonkel-/ Tanten, Neffen und Nichten.

Ein Beispiel für einen Stammbaum in der ungekürzten (Cyrillic 2.13) und der gekürzten (*d*Cyrillic 2.13) Version soll im Folgenden erläutert werden.

In Familie 07-1745 sind fünf Verwandte aus dem engeren Umfeld der Indexpatientin an Brustkrebs erkrankt. Über diese Verwandten 1. und 2. Grades liegen sowohl Informationen über das Erkrankungsalter als auch den Erkrankungsstatus vor. Die 37-jährige Indexpatientin (IV:2) ist zum Zeitpunkt der Stammbaumerhebung gesund. Die Mutter ist im Alter von 40 Jahren und mit 56 Jahren zweizeitig an Brustkrebs erkrankt, ebenso eine Tante der Indexpatientin väterlicherseits mit 73 Jahren.

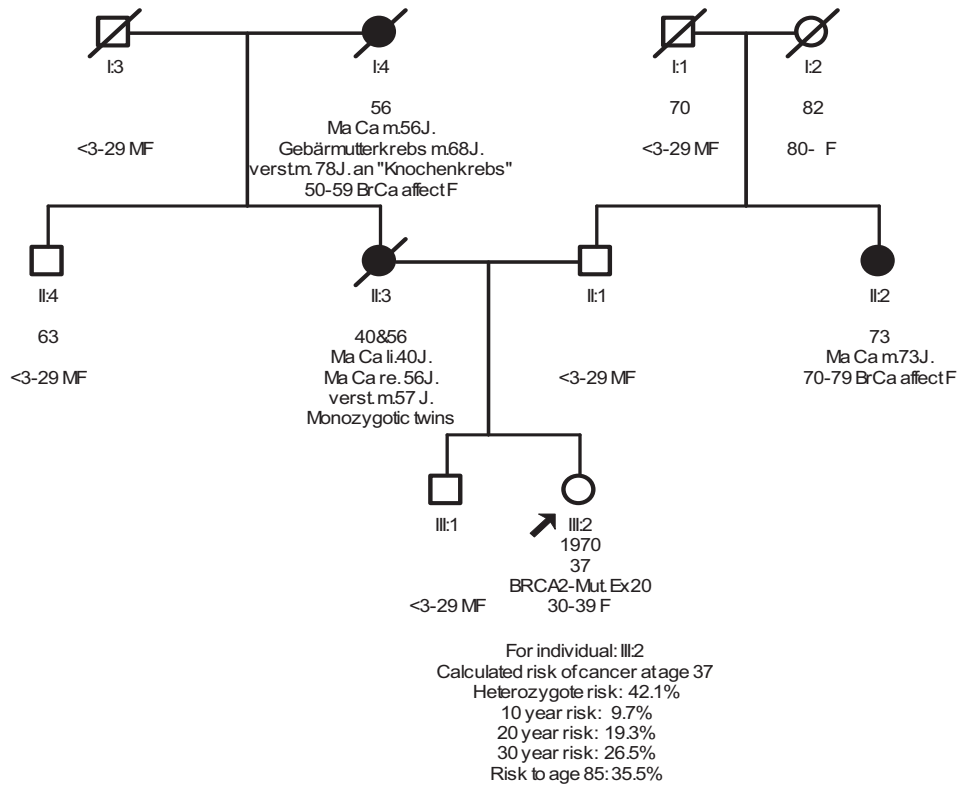
Die Großmutter mütterlicherseits erkrankte mit 56 Jahren ebenfalls an einem Mammakarzinom, sie verstarb mit 78 Jahren, nachdem sie darüber hinaus 68-jährig einen „Gebärmutterkrebs“ entwickelt hatte. Deren Schwester war mit 59 Jahren bereits an einem Mammakarzinom erkrankt und verstorben, ebenso die Mutter im Alter von 40 Jahren. Über weitere BRCA-1/2 assoziierte Tumorerkrankungen in der Familie liegen keine Informationen vor.



3.4-1 Stammbaum der Familie 07-1745. Jedes Familienmitglied ist durch eine römische Ziffer markiert. An Brustkrebs erkrankte Personen sind schwarz eingefärbt, bei Ovarialkarzinom blau, bzw. sind beide Farben vereint bei an „OC“ und „BC“ erkrankten Frauen. Männliche Familienmitglieder sind als Vierecke, weibliche als Kreise gekennzeichnet, bereits verstorbene Familienmitglieder sind durchgestrichen. Bei Gesunden entspricht die angegebene Zahl dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, bei Kranken dem Manifestationsalter der Erkrankung. Bilateral oder zweizeitig an BC erkrankten Frauen sowie an BC und OC erkrankte sind durch zwei

Erkrankungsalter gekennzeichnet, verbunden durch ein kaufmännisches „und“ (&). In diesem Fall erscheint automatisch die liability class „monozygotic twins“.

Für die Indexpatientin errechnet Cyrillic 2.13 ein Heterozygotenrisiko von 47,5 %.



3.4-2 In der gekürzten Stammbaumversion von Familie 07-1745d werden lediglich Verwandte 1. und 2. Grades für die Berechnungen berücksichtigt.

Die Großtante mütterlicherseits und die Urgroßmutter der Indexpatientin wurden herausgekürzt, ebenso Cousin und Cousine väterlicherseits.

In diesem Fall ergibt sich für die Indexpatientin ein Heterozygotenrisiko von 42,1%.

3.5 Statistische Auswertung der Daten

Alle Stammbäume wurden mit dem Windows-Programm Cyrillic 2.13 erstellt, die Tabellenkalkulation erfolgte mit Excel (Windows XP).

Für eine bessere Übersicht bei den Berechnungen wurde das Gesamtkollektiv in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Die tabellarische Gliederung erfolgte dabei nach dem Erkrankungs- und Mutationsstatus. So wurden alle gesunden Probanden mit einer nachgewiesenen Mutation und all jene ohne eine Mutation in Blöcken sortiert in eine Tabelle „Gesund“, alle Kranken nach dem gleichen Prinzip in eine Tabelle „Kranke“ eingeordnet.

In einer weiteren Tabelle „BRCA“ erfolgte außerdem eine Aufteilung in BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger. Der Vergleich des Merkmals „Mutationswahrscheinlichkeit“ zwischen Cyrillic 2.13 und *d*Cyrillic 2.13, bzw. innerhalb der einzelnen Versionen, wurde zudem einerseits geschlechtergetrennt und andererseits geschlechtsunabhängig vorgenommen.

In der jeweiligen Gruppe wurden unter Zuhilfenahme von Excel der Mittelwert („arithmetisches Mittel“) und die Standardabweichung für die Mutationswahrscheinlichkeit in Cyrillic 2.13 und *d*Cyrillic 2.13 berechnet.

Um zu prüfen, ob sich die arithmetischen Mittel der untersuchten Merkmale in zwei Stichproben signifikant unterscheiden, wurde der zweiseitige T-Test angewandt. Mit diesem Test wird die Frage beantwortet, ob zwei Mittelwerte x_1 und x_2 zweier Datensätze vom Umfang n_1 und n_2 unterschiedlich sind, d.h., entstammen beide Mittelwerte einer Grundgesamtheit oder nicht?

Der T-Test liefert somit einen Wahrscheinlichkeitswert, der angibt, wie wahrscheinlich es ist, dass zwei Mittelwerte „gleich sind“.

Für die Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von 0.05 festgelegt. Ein Wahrscheinlichkeitswert „p“ kleiner 0.05 ($p < 0.05$) bedeutet, dass zwei Mittelwerte „auf dem 5% Niveau“ signifikant unterschiedlich sind (18, 22).

Im Folgenden wurden Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert im Hinblick auf Benefit und Wirtschaftlichkeit der Untersuchungen von Probanden im Gesamtkollektiv für Cyrillic 2.13 und *d*Cyrillic 2.13 ermittelt (s. Tabelle 4.2-1 bis 4.2-8). Die Berechnungen wurden dabei nach Schema 3.5-1 vorgenommen.

Hierfür wurden willkürlich Grenzen bei 5, 10, 20 und 30% gesetzt. Dies bedeutet, dass all jene Personen, deren Mutationswahrscheinlichkeiten über der jeweiligen Grenze lagen, als testpositiv, solche darunter als testnegativ gewertet wurden (s. 4.2 Ergebnisse).

	Genträger	Nicht-Genträger	
Testpositiv	A	B	pos. präd. Wert: A/A+B
Testnegativ	C	D	neg. präd. Wert: D/C+D
	Sens: A/A+C	Spez.: D/B+D	

Tabelle 3.5-1 Formeln zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert. Dabei bedeutet:

Sensitivität: Anteil der richtig als Genträger erkannten von allen Genträgern

Spezifität: Anteil der richtig als Nicht-Genträger erkannten von allen Nicht-Genträgern

Positiver prädiktiver Wert: Anteil aller testpositiv getesteten Genträger von allen testpositiv Getesteten (Genträger+Nicht-Genträger)

Negativer prädiktiver Wert: Anteil aller testnegativ getesteten Nicht-Genträger von allen testnegativ Getesteten (Genträger+Nicht-Genträger)

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich der Mittelwerte des Merkmals „Mutationswahrscheinlichkeit“ auf signifikante Unterschiede zwischen Cyrillic 2.13 und *d*Cyrillic 2.13

Im Folgenden sollen die Mittelwerte des Merkmals „Mutationswahrscheinlichkeit“ für die verschiedenen untersuchten Gruppen innerhalb des Kollektivs präsentiert werden. Die Einteilung in diese Untergruppen erfolgte dabei nach dem Erkrankungs- (gesund vs. krank) und Mutationsstatus (BRCA1 vs. BRCA2 vs. keine Mutation).

Die Berechnungen wurden sowohl geschlechtsspezifisch als auch geschlechtsunabhängig durchgeführt.

Es soll untersucht werden, ob sich die errechneten Mittelwerte signifikant unterscheiden.

Die Anzahl der Merkmalsträger bzw. der Nicht-Merkmalsträger wird durch n_1 bzw. n_2 angegeben. X_1 und X_2 bezeichnen die dazugehörigen Mittelwerte, s_1 und s_2 die jeweilige Standardabweichung. Zur Berechnung wird ebenso die Standardabweichung im Quadrat aufgezeigt sowie die Wurzel aus $\sqrt{((s_1^2:n_1)+(s_2^2:n_2))}$.

Der T-Wert berechnet sich aus der Formel $\pm(X_2-X_1):\sqrt{((s_1^2:n_1)+(s_2^2:n_2))}$.

Bei einem Signifikanzniveau von 5% deutet ein alpha-Wert unter 5% auf einen signifikanten Unterschied hin, liegt er darüber, so unterscheiden sich die Mittelwerte nicht signifikant.

Tabellen 4.1-1 bis 4.1-12 berücksichtigen ausschließlich *gesunde* Probanden, die entweder keine Mutation aufweisen oder Merkmalsträger sind.

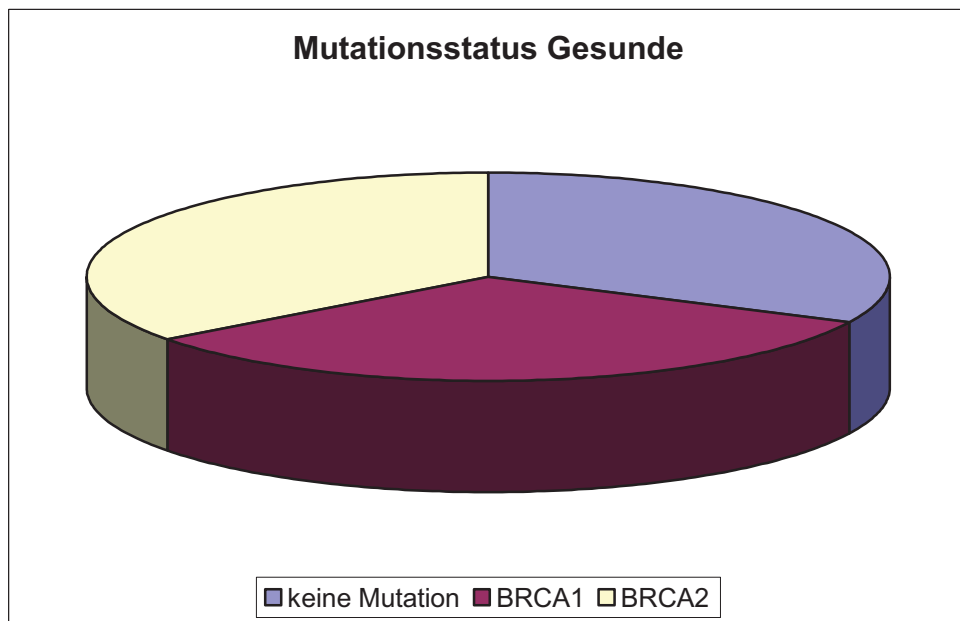


Abbildung 4.1-1 Anteil der Mutationsträger und Nicht-Mutationsträger unter den Gesunden

Tabellen 4.1-1 bis 4.1-3 zeigen die Mittelwerte von Genträgern und Nicht-Genträgern innerhalb Cyrillic 2.13 in der Version der ungekürzten Stammbäume. Es wurden die Mittelwerte zunächst nur für Frauen, dann für Männer und geschlechtsunabhängig verglichen.

1. Mut.tr.w. gegen Nicht.Mut.tr.w (Cyrillic)				
Genträger	n1=31	X1=37,40	s1=19,39	s1 ² =376,06
Nicht-Gen.	n2=16	X2=34,20	s2=16,50	s2 ² =272,13
	t=	0,59		Wurzel=5,39807783
	FG=	35,1		
	alpha	0,557		

Tabelle 4.1-1

Bei den Genträgerinnen (n1=31) ergibt sich ein Mittelwert X1=37,40, bei den Nicht-Genträgerinnen (n2=16) X2=34,20. Zwischen diesen Mittelwerten besteht bei einem Wert $\alpha=0,557$ (55,7%) kein signifikanter Unterschied.

2. Mut.tr.m. gegen Nicht.Mut.tr.m. (Cyrillic)				
Genträger	n1=15	X1=35,83	s1=16,92	s1 ² =286,34
Nicht-Gen.	n2=6	X2=44,28	s2=11,22	s2 ² =125,94
	t=	1,33		Wurzel=6,33079084
	FG=	14,1		
	alpha	0,203		

Tabelle 4.1-2

Bei den Genträgern (n1=15) ergibt sich ein Mittelwert X1=35,83, bei den Nicht-Genträgern (n2=6) X2=44,28. Auch zwischen diesen Mittelwerten besteht bei einem Wert $\alpha=0,203$ (55,7%) kein signifikanter Unterschied.

3. Mut. gegen Nicht.Mut.tr. (Cyrilic)				
Genträger	n1=46	X1=36,89	s1=18,45	s1 ² =340,34
Nicht-Gen.	n2=22	X2=36,95	s2=15,67	s2 ² =245,49
	t=	0,01		Wurzel=4,30784559
	FG=	48,2		
	alpha	0,989		

Tabelle 4.1-3

Für die Gesamtheit aller Genträger, männlich wie weiblich (n1=46), beträgt X1=36,89. Der Mittelwert X2 aller Nicht-Genträger (n2=22) =36,95.

Es besteht folglich kein signifikanter Unterschied zwischen den berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten von Genträgern und Nicht-Genträgern innerhalb Cyrillic 2.13.

Tabellen 4.1-4 bis 4.1-6 zeigen identische Konstellationen wie Tabellen 4.1-1 bis 4.1-3, jedoch für *d*Cyrillic 2.13.

4. Mut.tr.w. gegen Nicht.Mut.tr.w (Cyrillicd)				
Genträger	n1=31	X1=35,14	s1=19,25	s1 ² =370,39
Nicht-Gen.	n2=16	X2=30,54	s2=16,77	s2 ² =281,31
	t=	0,85		Wurzel=5,4341613
	FG=	34,4		
	alpha	0,403		

Tabelle 4.1-4

Bei den Genträgerinnen (n1=31) ergibt sich ein Mittelwert $X_1=35,14$, bei den Nicht-Genträgerinnen (n2=16) $X_2=30,54$. Zwischen diesen Mittelwerten besteht bei einem Wert $\alpha=0,403$ (55,7%) kein signifikanter Unterschied.

5. Mut.tr.m. gegen Nicht.Mut.tr.m. (Cyrillicd)				
Genträger	n1=15	X1=35,14	s1=16,54	s1 ² =273,49
Nicht-Gen.	n2=6	X2=42,93	s2=12,37	s2 ² =152,98
	t=	1,18		Wurzel=6,61277503
	FG=	12,4		
	alpha	0,214		

Tabelle 4.1-5

Bei den Genträgern (n1=15) ergibt sich ein Mittelwert $X_1=35,14$, bei den Nicht-Genträgern (n2=6) $X_2=44,93$. Auch zwischen diesen Mittelwerten besteht bei einem Wert $\alpha=0,214$ (55,7%) kein signifikanter Unterschied.

6. Mut.tr. gegen Nicht.Mut.tr. (Cyrillicd)				
Genträger	n1=46	X1=34,85	s1=18,23	s1 ² =332,18
Nicht-Gen.	n2=22	X2=33,92	s2=16,41	s2 ² =269,29
	t=	0,21		Wurzel=4,41155199
	FG=	45,7		
	alpha	0,833		

Tabelle 4.1-6

Für die Gesamtheit aller Genträger, männlich wie weiblich (n1=46), beträgt $X_1=34,85$. Der Mittelwert X_2 aller Nicht-Genträger (n2=22) =33,92.

Es besteht folglich kein signifikanter Unterschied zwischen den berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten von Genträgern und Nicht-Genträgern innerhalb dCyrillic 2.13.

In den Tabellen 4.1-7 bis 4.1-9 werden die Mutationswahrscheinlichkeiten der Merkmalsträger in Cyrillic 2.13 und dCyrillic 2.13 geschlechtsspezifisch und geschlechtsunabhängig miteinander verglichen. Tabellen 4.1-10 bis 4.1-12 behandeln entsprechend alle Nicht-Merkmalsträger.

7. Mut.tr. w. (Cyrillic) gegen Mut.tr. w.(Cyrillicd)				
Genträger.	n1=31	X1=37,40	s1=19,39	s1 ² =376,06
Genträgerd.	n2=31	X2=35,14	s2=19,25	s2 ² =370,39
	t=	0,46		Wurzel=4,90702188
	FG=	60,0		
	alpha	0,646		

Tabelle 4.1-7

Für Genträgerinnen (n1=n2=31) ergeben sich die Mittelwerte X1=37,40 in Cyrillic 2.13 und X2=35,4 in *d*Cyrillic 2.13, welche sich nicht signifikant unterscheiden.

8. Mut.tr. m. (Cyrillic) gegen Mut.tr. m.(Cyrillicd)				
Genträger	n1=15	X1=35,83	s1=16,92	s1 ² =286,34
Genträgerd	n2=15	X2=35,14	s2=16,54	s2 ² =273,49
	t=	0,11		Wurzel=6,10914485
	FG=	28,0		
	alpha	0,799		

Tabelle 4.1-8

Für Genträger (n1=n2=15) ergeben sich die Mittelwerte X1=35,83 in Cyrillic 2.13 und X2=35,14 in *d*Cyrillic 2.13, welche sich nicht signifikant unterscheiden.

9. Mut.tr (Cyrillic) gegen Mut.tr (Cyrillicd)				
Genträger	n1=46	X1=36,89	s1=18,45	s1 ² =340,34
Genträgerd	n2=46	X2=34,85	s2=18,23	s2 ² =332,18
	t=	0,53		Wurzel=3,82361659
	FG=	90,0		
	alpha	0,596		

Tabelle 4.1-9

Ebenso besteht kein signifikanter Unterschied zwischen X1=36,89 und X2=34,85 bei der Gesamtheit aller Genträger (n1=n2=46).

10. Nicht.Mut. tr.w. (Cyrillic) gegen Nicht.Mut.tr.w. (Cyrillicd)				
Nicht-Gen.	n1=16	X1=34,20	s1=16,50	s1 ² =272,13
Nicht-Gend	n2=16	X2=30,54	s2=16,77	s2 ² =281,31
	t=	0,62		Wurzel=5,881368
	FG=	30,0		
	alpha	0,538		

Tabelle 4.1-10

Für die Nicht-Merkmalsträgerinnen (n1=n2=16) liefert Excel Mittelwerte X1=34,20 und X2=30,54, welche keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

11. Nicht.Mut. tr.m. (Cyrillic) gegen Nicht.Mut.tr.m. (Cyrillicd)				
Nicht-Gen.	n1=6	X1=44,28	s1=11,22	s1 ² =125,94
Nicht-Gend	n2=6	X2=42,93	s2=12,37	s2 ² =152,98
	t=	0,20		Wurzel=6,81806832
	FG=	9,9		
	alpha	0,847		

Tabelle 4.1-11

Bei den Nicht-Merkmalsträgern (n1=n2=6) ist das Ergebnis für die Mittelwerte X1=44,28 und X2=42,93 vergleichbar mit den Ergebnissen in Tabelle 4.1-10.

12. Nicht.Mut. tr. (Cyrillic) gegen Nicht.Mut.tr. (Cyrillicd)				
Nicht-Gen.	n1=22	X1=36,95	s1=15,67	s1 ² =245,49
Nicht-Gend	n2=22	X2=33,92	s2=16,41	s2 ² =269,29
	t=	0,63		Wurzel=4,83728031
	FG=	41,9		
	alpha	0,534		

Tabelle 4.1-12

Ebenso wenig signifikant ist der Unterschied für die Mittelwerte X1=36,95 und X2=33,92 der Gesamtheit aller Nicht-Genträger (n1=n2=22) in Cyrillic 2.13 und dCyrillic 2.13.

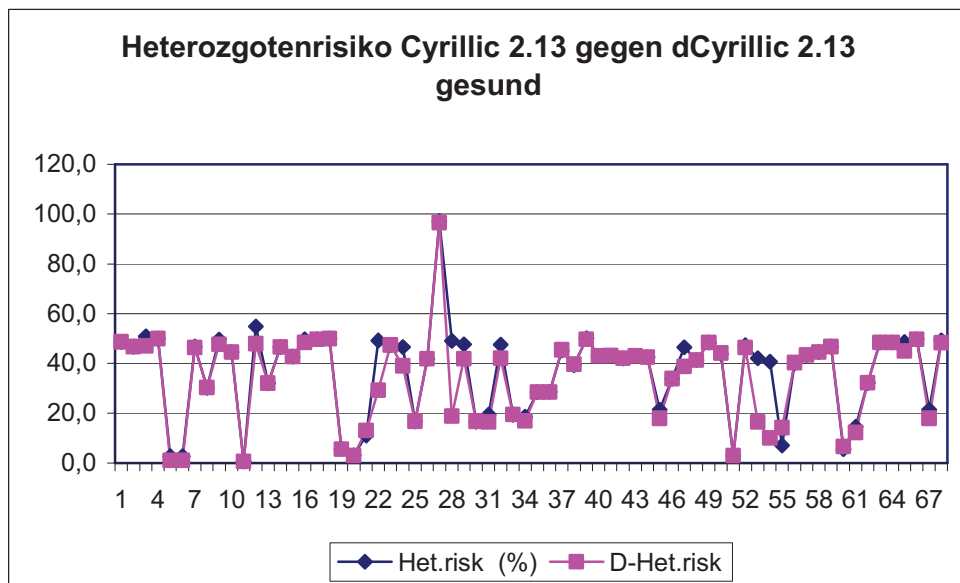


Abbildung 4.1-2 Der Vergleich des Heterozygotenrisikos in Cyrillic 2.13 gegen dCyrillic 2.13 zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Gruppe „Gesunde“

Tabelle 4.1-13 umfasst alle **kranken** Probanden des Studienkollektivs und liefert den Vergleich der Mittelwerte zwischen Cyrillic 2.13 und dCyrillic 2.13.

Mittelwert aller Kranken (Cyrillic) gegen Mittelwert aller Kranken (Cyrillicd)				
KrankeCyr.	n1=82	X1=82,02	s1=24,82	s1 ² =615,82
KrankeCyrd.	n2=82	X2=81,09	s2=24,19	s2 ² =585,34
	t=	0,24		Wurzel=3,82731394
	FG=	161,9		
	alpha	0,808		

Tabelle 4.1-13

Letztlich erbringt auch der Vergleich innerhalb der Gruppe der Kranken (n1=n2=82) zwischen Cyrillic 2.13 und dCyrillic 2.13 bei X1=82,02 und X2=81,09 keinen signifikanten Unterschied.

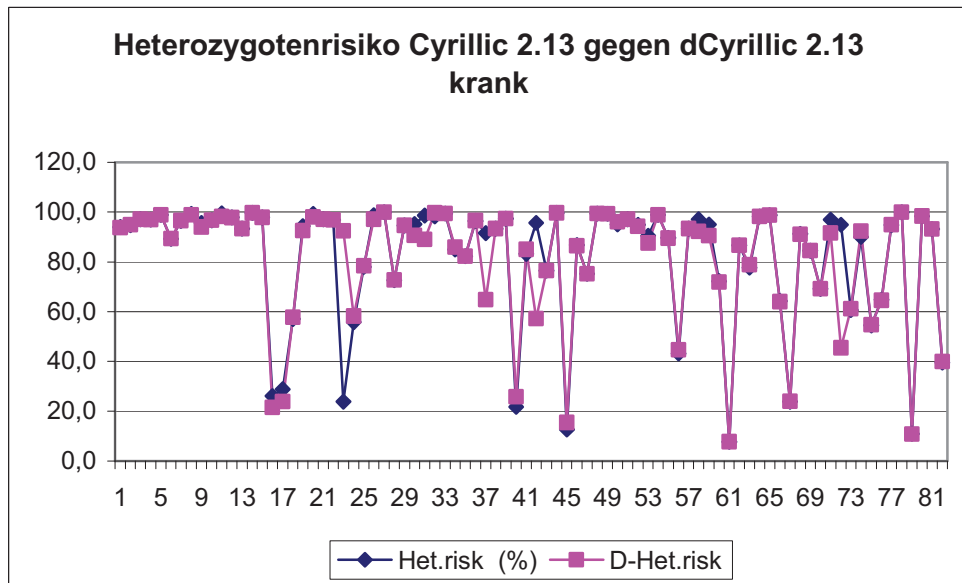


Abbildung 4.1-3 Der Vergleich des Heterozygotenrisikos in Cyrillic 2.13 gegen dCyrillic 2.13 zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Gruppe „Kranke“

Tabellen 4.1-14 bis 4.1-16 umfassen alle **kranken** Probanden des Studienkollektivs, die wiederum in Untergruppen nach ihrem Mutationsstatus (BRCA1 vs. BRCA2) eingeteilt sind.

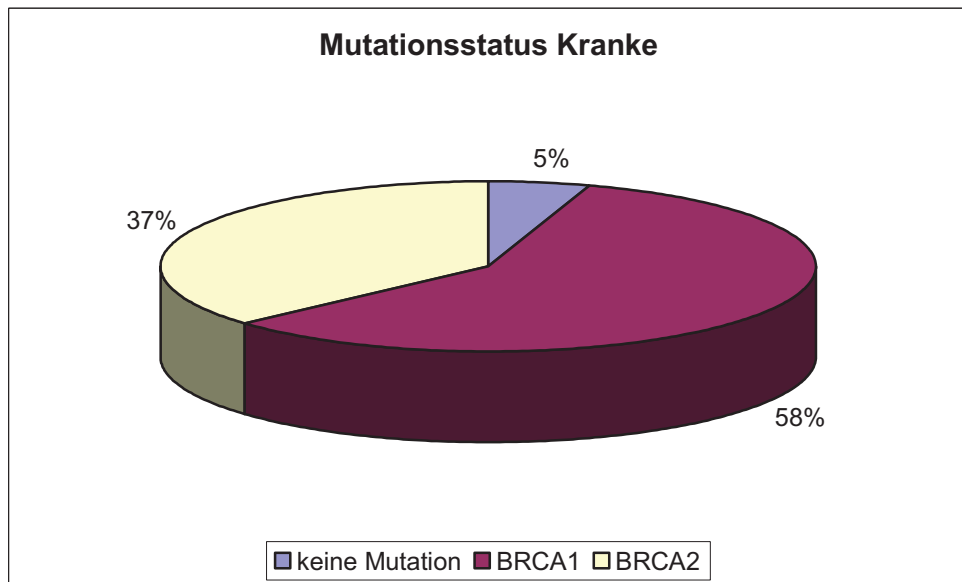


Abbildung 4.1-4 Anteil der Mutationsträger und Nicht-Mutationsträger unter den Erkrankten

Mittelwert Kranke BRCA1 (Cyrillic) gegen Mittelwert Kranke BRCA1 (Cyrillicd)				
BRCA1Cyr.	n1=48	X1=96,70	s1=3,82	s1 ² =14,58
BRCA1dCyr.	n2=48	X2=96,55	s2=4,03	s2 ² =16,24
	t=	0,19		Wurzel=0,80136602
	FG=	93,7		
	alpha	0,949		

Tabelle 4.1-14

Bei den erkrankten Personen mit einer BRCA1-Mutation (n1=n2=48) besteht für die Mittelwerte X1=96,70 und X2=96,55 kein signifikanter Unterschied, wie auch für solche erkrankte Personen mit einer BRCA2-Mutation (n1=n2=30) in Tabelle 4.1-15 mit einem Wert $\alpha=0,735$.

Mittelwert Kranke BRCA2 (Cyrillic) gegen Mittelwert Kranke BRCA2 (Cyrillicd)				
BRCA2Cyr.	n1=30	X1=99,60	s1=0,42	s1 ² =0,18
BRCA2dCyr.	n2=30	X2=99,60	s2=0,42	s2 ² =0,18
	t=	0,00		Wurzel=0,10954451
	FG=	58,0		
	Alpha	0,735		

Tabelle 4.1-15

Mittelwert Kranke BRCA1 (Cyrillic) gegen Mittelwert Kranke BRCA2 (Cyrillic)				
BRCA1	n1=48	X1=96,70	s1=3,82	s1 ² =14,58
BRCA2	n2=30	X2=99,60	s2=0,42	s2 ² =0,18
	t=	5,21		Wurzel=0,55655188
	FG=	48,8		
	Alpha	0,497		

Tabelle 4.1-16

Auch zwischen erkrankten BRCA1 und BRCA2-Mutationsträgern in Cyrillic 2.13 liegt bei Mittelwerten X1=96,70 und X2=99,60 kein signifikanter Unterschied vor.

4.2 Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert für verschiedene Grenzwerte

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillic (5 %-Grenze)				Sensitivität=	0,97
				Spezifität=	0,04
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe	pos. Präd. Wert=	0,82759
Test +	120	25	145		
Test -	4	1	5		
Summe	124	26		neg. präd. Wert=	0,20

Tabelle 4.2-1

Am Beispiel von Tabelle 4.2-1 sollen die Ergebnisse verdeutlicht werden.

In diesem Fall liegt die Testgrenze bei 5%, d.h., dass all jene Probanden mit einer Mutationswahrscheinlichkeit $<5\%$ *testnegativ* (keine Mutation tragend) gewertet werden.

Von insgesamt 124 Genträgern sind daher 120 positiv (eine Mutation tragend) und 4 Personen negativ getestet worden. Bei den Nicht-Genträgern sind 25 testpositiv und eine Person testnegativ zu werten. Die Summe aller testpositiv Getesteten beträgt 145, die Summe aller testnegativ Getesteten 5.

Die Berechnungen für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert folgen dem Schema in Tabelle 3.5-1 im Methodenteil.

Daraus ergeben sich bei einer 5%-Grenze eine Sensitivität von 97% (0,97), eine Spezifität von 4% (0,04), ein positiv prädiktiver Wert von 82,7% ($\sim 0,827$) und ein negativ prädiktiver Wert von 20% (0,20).

Die Interpretation dieser Werte folgt unter 5.4 in der Diskussion.

Die übrigen Werte können den Tabellen 4.2-2 bis 4.2-8 entnommen werden.

Dabei ist zu beachten, dass die **Sensitivität** sowohl für Cyrillic 2.13 als auch für *d*Cyrillic 2.13 bei der **5%-Grenze** am höchsten und die **Spezifität** in beiden Fällen am niedrigsten ist.

Der **positiv prädiktive Wert** nimmt in beiden Versionen, Cyrillic 2.13 und *d*Cyrillic 2.13 Höchstwerte bei einer **Grenze von 20%** an.

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillic (10 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	118	23	141
Test -	6	3	9
Summe	124	26	

Tabelle 4.2-2

Sensitivität=	0,95
Spezifität=	0,12
pos. Präd. Wert=	0,83688
neg. präd. Wert=	0,33

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillic (20 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	111	21	132
Test -	13	5	18
Summe	124	26	

Tabelle 4.2-3

Sensitivität=	0,90
Spezifität=	0,19
pos. Präd. Wert=	0,84091
neg. präd. Wert=	0,28

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillic (30 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	103	20	123
Test -	21	6	27
Summe	124	26	

Tabelle 4.2-4

Sensitivität=	0,83
Spezifität=	0,23
pos. Präd. Wert=	0,83740
neg. präd. Wert=	0,22

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillicd (5 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	120	25	145
Test -	4	1	5
Summe	124	26	

Tabelle 4.2-5

Sensitivität=	0,97
Spezifität=	0,04
pos. Präd. Wert=	0,82759
neg. präd. Wert=	0,20

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillicd (10 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	118	24	142
Test -	6	2	8
Summe	124	26	

Tabelle 4.2-6

Sensitivität=	0,95
Spezifität=	0,08
pos. Präd. Wert=	0,83099
neg. präd. Wert=	0,25

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillicd (20 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	109	18	127
Test -	15	8	23
Summe	124	26	

Sensitivität=	0,88
Spezifität=	0,31
pos. Präd. Wert=	0,85827
neg. präd. Wert=	0,35

Tabelle 4.2-7

Sensitivität, Spezifität bei Cyrillicd (30 %-Grenze)			
	Gentr.	Nicht-Gentr.	Summe
Test +	102	18	120
Test -	22	8	30
Summe	124	26	

Sensitivität=	0,82
Spezifität=	0,31
pos. Präd. Wert=	0,85000
neg. präd. Wert=	0,27

Tabelle 4.2-8

5. Diskussion

Im klinischen Alltag ist es von großer Bedeutung, das Mutations- bzw. das Lebenszeitrisiko von Ratsuchenden zuverlässig ermitteln zu können als Entscheidungshilfe für das weitere Vorgehen, etwa die Inanspruchnahme regelmäßig durchgeführter prophylaktischer Untersuchungen.

In dieser Arbeit wurden zu diesem Zweck zwei „Anwendungen“ des EDV-Risikokalkulationsmodells Cyrillic 2.13 miteinander verglichen hinsichtlich der Übereinstimmung ermittelter Wahrscheinlichkeiten und der Wirtschaftlichkeit im Hinblick auf molekulargenetische Testung und Prävention, denn die gelieferten Ergebnisse der Programme dienen als Grundlage für deren Durchführung.

Für das Individuum ist die Übereinstimmung der *erwarteten* Mutations- und Erkrankungswahrscheinlichkeit mit dem tatsächlich *gegebenen* Erkrankungsrisiko somit entscheidend für den Erhalt der eigenen Gesundheit.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, die 150 Ratsuchende aus 106 Familien umfasst, sollen nun unter den folgenden Gesichtspunkten diskutiert werden.

5.1 Ergeben sich innerhalb Cyrillic 2.13 bzw. innerhalb *delete*-Cyrillic 2.13 signifikante Unterschiede zwischen bestimmten Merkmalen (z.B. Mutationsträger gegen Nicht-Mutationsträger)

Den Tabellen 4.1-1 bis 4.1-3 können die Mittelwerte für die Heterozygotenwahrscheinlichkeiten „Mutationsträger/innen“ gegen „Nichtmutationsträger/innen“ innerhalb der Gruppe der Gesunden des Kollektivs entnommen werden. Innerhalb der ungekürzten Version Cyrillic 2.13 bestehen zwischen den verglichenen Merkmalen keine signifikanten Unterschiede.

Das gleiche Ergebnis liefern Tabellen 4.1-4 bis 4.1-6, in denen für die gekürzte Version *d*Cyrillic 2.13 beim Vergleich derselben Merkmale ebenso wenig ein signifikanter Unterschied besteht.

Aus diesem Zusammenhang zwischen den Merkmalen „Mutations“- und „Nichtmutationsträger“ kann man folgern, dass die Diskriminierung, nämlich die

Fähigkeit des Modells ein Individuum als Genträger oder Nicht-Genträger zu identifizieren, nicht ausreichend gegeben ist.

Dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen Merkmals- und Nicht-Merkmalsträgern ergibt, könnte einerseits darin begründet liegen, dass das Programm die Mutationswahrscheinlichkeit der Nicht-Merkmalsträger überschätzt, oder andererseits die Mutationswahrscheinlichkeit der Merkmalsträger unterschätzt, was jeweils die Annäherung der Mittelwerte erklären würde.

Auch eine weitere Kategorisierung der Erkrankten in BRCA1- und BRCA2-Mutations-träger erbrachte im Vergleich der Mutationswahrscheinlichkeiten innerhalb Cyrillic 2.13 und mit *d*Cyrillic 2.13 keine signifikanten Unterschiede, so dass die Art der Mutation keinen Einfluss auf die Ergebnisse auszuüben scheint.

5.2 Unterscheiden sich die berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten in Cyrillic 2.13 signifikant von denen in *delete*-Cyrillic 2.13, bzw., inwieweit ist das vom Programm ermittelte Risiko deckungsgleich mit der genetischen Wirklichkeit?

Auch der Vergleich der Mittelwerte für die Heterozygotenwahrscheinlichkeit aller Kranken in Cyrillic 2.13 gegen die Heterozygotenwahrscheinlichkeit aller Kranken in *d*Cyrillic 2.13 (Tabelle 4.1-13, Ergebnisteil) erbringt keinen signifikanten Unterschied. Betrachtet man also das Gesamtkollektiv von 150 Ratsuchenden, so spielt es für die ermittelten Wahrscheinlichkeiten keine entscheidende Rolle, ob der Familienstammbaum auf Verwandte 1. und 2. Grades begrenzt wird, oder ob weitere Generationen in die Berechnungen eingehen.

Es fällt jedoch auf, dass die berechneten Mutationswahrscheinlichkeiten und Erkrankungsrisiken für einige wenige Probanden in *d*Cyrillic 2.13 deutlich von den Werten in Cyrillic 2.13 abweichen, während sich für die Mehrheit der Personen im Kollektiv identische Risikoziffern oder nur minimale Änderungen hinter dem Komma ergeben.

Auch wenn diese Abweichungen nur wenige Personen im Kollektiv betreffen, so sind sie für das Individuum bedeutend für die Entscheidung, ob ein molekulargenetischer Test, bzw. die Einbindung in Screening-Programme angeboten wird. Die Frage liegt

nahe, wodurch sich diese wenigen Familien von der Mehrheit der Familien, bei denen die Werte nahezu unverändert bleiben, unterscheiden.

Deshalb sollen im Folgenden einige dieser Familienkonstellationen näher betrachtet werden.

In Familie X sind zwei Personen Ratsuchende. Bei Person 1 ergeben sich für die Heterozygotenwahrscheinlichkeit Werte von 49,2 in Cyrillic 2.13 und 29,2 in *d*Cyrillic 2.13, für Person 2, 95,7 gegen 57,2. In Version *d*Cyrillic 2.13 wurde durch die Kürzung des Stammbaums eine gemeinsame Cousine beider Ratsuchender herausgenommen, die an *beidseitigem* Brustkrebs erkrankt war und die Mutations- und Erkrankungs-wahrscheinlichkeit beider Verwandter offensichtlich maßgeblich beeinflusste. Weitere gesunde Cousins und Cousinen wurden ebenfalls entfernt.

In Familie Y ergibt sich für die Ratsuchende in *d*Cyrillic 2.13 eine Heterozygoten-wahrscheinlichkeit von 64,80 gegenüber 91,50 in Cyrillic 2.13. Im Unterschied zum vollständigen Stammbaum wurde in *d*Cyrillic 2.13 eine an Brustkrebs erkrankte Ur-Großmutter der Ratsuchenden entfernt.

Noch deutlicher wird die Veränderung im Fall von Familie Z (40,7 in Cyrillic 2.13 gegen 10,10 in *d*Cyrillic 2.13!). Hier liegt die Mutationswahrscheinlichkeit in *d*Cyrillic 2.13 nur noch sehr knapp oberhalb des Schwellenwertes von 10%, der eine molekulargenetische Testung erlaubt. In diesem Stammbaum wurden eine an Brustkrebs erkrankte Großtante, eine weitere Großtante mit Ovarialkrebs sowie deren Tochter und Enkelin, beide an Brustkrebs erkrankt, und eine weitere beidseitig an Brustkrebs erkrankte Cousine der Ratsuchenden entfernt, so dass nur Verwandte ersten und zweiten Grades in die Berechnungen eingingen.

Zwar hätte sich für jede der Ratsuchenden in den oben genannten Beispielfamilien die Indikation zur genetischen Testung bzw. Vorsorge auch nach Berechnungen im gekürzten Familienstammbaum gestellt, aufgrund der großen Schwankungen zwischen den Ergebnissen für die Heterozygotenwahrscheinlichkeit von 20-30% bestand jedoch die Gefahr, die 10%-Schwelle zu unterschreiten.

Verwandte zweiten oder dritten Grades liefern oftmals wichtige Informationen für die Einschätzung, ob in einer Familie eine mutationsbedingte Brustkrebserkrankung vorliegt oder nicht (41). Während IBIS (1, 56) und BOADICEA (6) ausschließlich auf

die Eingabe Verwandter ersten und zweiten Grades beschränkt sind, bietet Cyrillic 2.13 den Vorteil beliebig ausweiterbarer Stammbäume.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Reduktion auf enge Verwandte in *d*Cyrillic 2.13 sinnvoll und unproblematisch durchführbar ist, ist ein Vergleich zwischen den häufig verwendeten manuellen Claus-Tabellen (10, 12) zur Risikoberechnung und der Computerversion des Claus-Modells (13), das in Cyrillic 2.13 integriert ist, angebracht.

Problematisch ist die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen den manuellen Tabellen und dem EDV-Rechenprogramm (1, 20, 21, 55). Große Familien mit vielen nicht betroffenen (gesunden) Mitgliedern tragen mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine Hochrisiko-Mutation. Während die manuellen Claus-Tabellen *nicht betroffene* Verwandte für die Bestimmung des Risikos außer Acht lassen, ist die Computerversion in der Lage, die Mutationswahrscheinlichkeit bei einer erhöhten Zahl nicht betroffener Verwandter zu reduzieren. Aus diesem Grunde liefern die manuellen Tabellen stets höhere Risikoziffern als das Computerprogramm. Erstellt man einen Stammbaum für eine Familie mit nahezu keinem nicht betroffenen Verwandten, so ermittelt auch das Computerprogramm Mutationswahrscheinlichkeiten, die an die Tabellen heranreichen (31).

Kürzt man erkrankte Verwandte aus dem Stammbaum heraus, so kann sich, wie die Beispielfamilien zeigen, das berechnete Risiko deutlich verringern. Ebenso ändern sich die Zahlen, wenn man viele gesunde Personen herausnimmt, da das Programm diese in die Risikobestimmung integriert.

5.3 Welche Vor- und Nachteile birgt das Programm Cyrillic 2.13, bzw. *delete*-Cyrillic 2.13?

Die Anwendung des Risikokalkulationsprogramms Cyrillic 2.13 birgt für den Benutzer diverse Vor- und Nachteile. Diese liegen sowohl in der praktischen Handhabung des Programms, als auch in der Aussagekraft, also den ermittelten Ergebnissen.

Zunächst ist zu bemängeln, dass Cyrillic 2.13 (Cherwell Inc.) im Gegensatz zu anderen Programmen auf dem Markt nicht frei zugänglich, sondern kostenpflichtig ist. Das neuere BOADICEA dagegen steht dem User im Internet kostenlos zur Verfügung (6).

Die Krankheitswahrscheinlichkeiten ergeben sich aus den Heterozygotenwahrscheinlichkeiten, es ist jedoch nicht dokumentiert, nach welcher Formel diese Berechnung erfolgt. Die Parameterschätzungen werden nicht zentral aktualisiert und die Veränderung von Modellparametern (Penetranzen, Allelfrequenzen) ist umständlich (24).

Empirische Modelle hingegen gelten als anwendungsfreundlicher, da die einzelnen Stammbäume nicht mit allen Verwandten 1. und 2. Grades, dem aktuellen Lebens- und Erkrankungsalter samt Krebserkrankungen eingegeben werden müssen. Die Berücksichtigung des gesamten Stammbaums ist zeitaufwendiger und daher anfälliger für Fehler (24).

Wiederum erweist sich Cyrillic 2.13 bei der Stammbaumerstellung als weniger umständlich verglichen mit Programmen wie IBIS (1, 56) oder BOADICEA (6). In Cyrillic 2.13 können in einem einzigen Familienstammbaum Mutations- und Erkrankungswahrscheinlichkeiten für jedes Individuum nacheinander berechnet werden, außerdem ist es möglich, beliebig viele Verwandte oder weitere Informationen nachträglich im Stammbaum zu ergänzen.

In BOADICEA (6) muss für jedes Individuum, dessen Risiko bestimmt werden soll, ein eigener Stammbaum erstellt werden. Ergänzungen und Veränderungen gestalten sich umständlicher, da der Stammbaum aus der Perspektive der ratsuchenden Person „aufgebaut“ wird. Ein weiterer Verwandter kann somit nicht nachträglich angefügt werden, sondern, ausgehend von der Indexperson, muss ein komplett neuer Stammbaum erstellt werden.

Ein weiterer Pluspunkt ist die Berücksichtigung männlicher Brustkrebspatienten. Diese werden beispielsweise in IBIS (1, 56) außer Acht gelassen.

Jedoch ergeben sich bei der Dateneingabe in die Stammbäume auch Nachteile in Cyrillic 2.13. Vereint eine Person mehrere verschiedene Krebsarten außer einer Kombination von Ovarial- und Brustkrebs, so gehen diese (z.B. Pankreas-, Prostatakrebs) nicht in die Berechnungen der Mutations- und Erkrankungswahrscheinlichkeit ein, obwohl sie in einem Zusammenhang mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen stehen (53). Ist eine Person dreimal an Brustkrebs erkrankt, z.B. zu einem Zeitpunkt doppelseitig und zu einem anderen Zeitpunkt erneut einseitig, wird

diese Dreifacherkrankung nicht berücksichtigt, d.h. es ändert sich nichts an der berechneten Mutationswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Zweifacherkrankung. Darüber hinaus entspricht das angegebene Alter bei einer gesunden Person dem aktuellen Lebensalter bei Testung, ist sie erkrankt dem Alter bei Manifestation der Erkrankung.

Ist eine erkrankte Person jedoch bereits verstorben, so lassen sich unter „Age/Gestation“ nicht das Erkrankungs- und das Sterbealter parallel eingeben. Das angegebene Alter entspricht in diesem Fall lediglich dem Sterbealter. Die wichtige Information, ob die Erkrankung bereits in jungen Jahren oder etwa erst kurz vorm Tod aufgetreten ist, wird auf diese Weise nicht berücksichtigt.

Als problematisch wird außerdem das Modell, welches Cyrillic 2.13 zugrunde liegt, bewertet. Das Ein-Gen-Modell nach Claus et al., 1991, gilt in seiner ursprünglichen Version als überholt, da es noch vor der Entdeckung der Gene BRCA1 und BRCA2 (44, 59) in den 90er Jahren entwickelt wurde.

Doch auch eine modifizierte Zwei-Gen-Version des Modells lässt aufgrund neuer Erkenntnisse zu wünschen übrig.

Ein Modell, das ausschließlich BRCA1 und BRCA2 für die Entstehung von Brustkrebs verantwortlich macht, reicht nicht aus für die Risikoabschätzung in Brustkrebsfamilien, da Mutationen in diesen beiden Genen nicht alle familiären Brustkrebshäufungen hinreichend erklären.

Für eine/n gesunde/n Ratsuchende/n aus einer belasteten Familie, in der keine BRCA1/2-Mutation nachgewiesen ist, bzw., die ungetestet ist, ist die Aussagekraft eines Zwei-Gen-Modells zu gering. Ein negativer Test reduziert in diesem Fall die Heterozygotenwahrscheinlichkeit fast auf Populationsniveau, ein bei mehreren betroffenen Familienmitgliedern unglaubliches Ergebnis, denn die Beteiligung weiterer genetischer Faktoren an der Krankheitsentstehung gilt als gesichert (23, 58).

Das Programm IBIS geht deshalb von der Existenz eines weiteren rezessiven Gens aus und bezieht ebenso nicht genetische Risikofaktoren (Schwangerschaft, Menarche, BMI) in die Berechnungen ein (1, 56). Neuere Studien belegen, dass solche Programme, die

weitere Gene und nicht genetische Risikofaktoren berücksichtigen, bessere Risikoschätzungen liefern, die die Realität zutreffender beschreiben (1, 2, 40).

In einer britischen Studie an 3150 Frauen wurden die Modelle IBIS (1, 56), Gail (29), Claus (13), Ford (25) und BRCAPRO (8) verglichen.

Unter den untersuchten Modellen stellte sich IBIS (1, 56), welches als einziges weitere Faktoren berücksichtigte, als bestes Programm heraus mit 69,57 erwarteten Brustkrebs-erkrankungen bei 64 beobachteten. Die anderen Programme, darunter das Claus-Modell, unterschätzten die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich (1).

In einer weiteren Studie von Marroni et al., 2004, wurden anhand von 568 italienischen Familien 5 empirische und drei genetische Modelle verglichen. Alle unterschätzten die Mutationswahrscheinlichkeit in der „low-risk“-Gruppe (<10%) und die meisten ebenso in der „moderate-risk“-Gruppe (10-40%). Dafür überschätzten alle Verfahren bis auf die Myriad-Tabellen (46) die Mutationswahrscheinlichkeiten in der „high-risk“-Gruppe (>40 %). Eine Erklärung für die schlechten Ergebnisse besonders in der „low-risk“-Gruppe bestehe möglicherweise darin, dass einerseits die Anzahl tatsächlicher Mutationen in Niedrigrisiko-Familien höher sein könne als bisher angenommen oder andererseits, dass das mit diesen Mutationen zusammenhängende Risiko geringer sei als gedacht (17, 25, 26). Insgesamt zeigten die genetischen Modelle die besseren Ergebnisse, die Trennschärfe zwischen BRCA1- und BRCA2-Gen ließ aber bei allen Programmen zu wünschen übrig. Eine Überarbeitung der genetischen Parameter Allelfrequenz und Penetranz könne die Vorhersagegenauigkeit der Programme substantiell verbessern (40).

Antoniou et al. konnten in einer aktuelleren Studie von 2008 eine Überlegenheit des neuen Programms BOADICEA (6) bei der Identifizierung von Genträgern und Nicht-Genträgern aufzeigen. Anhand von 1934 Familien aus England wurde BOADICEA mit BRCAPRO (8,48), IBIS(1, 56), dem Manchester-Scoring-System (19) und den Myriad-Tabellen (46) verglichen.

Um eine zuverlässigere Vorhersagegenauigkeit zu erreichen, ist es sinnvoll, die Bedeutung weiterer Risikofaktoren zu diskutieren und diese gegebenenfalls in die Programme zu integrieren (2). Gegenstand aktueller Untersuchungen sind dabei neben Lebensstilfaktoren und Reproduktionsgeschichte weitere Tumorarten in der Familie sowie Morphologie, Immunhistochemie, Tumortyp und Hormonrezeptoren in Tumoren

der Brust. So sind BRCA1-Mutationen beispielsweise häufig mit Östrogen-Rezeptor-negativen Tumoren vergesellschaftet (28, 38).

5.4 Überprüfung der Wirtschaftlichkeit der molekulargenetischen Testung anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert

Eine entscheidende Voraussetzung für den alltäglichen Gebrauch eines Risikokalkulationsprogramms ist die Übereinstimmung der vom Modell erwarteten Anzahl an Mutationsträger(n)/innen und Erkrankungsfällen mit der tatsächlich beobachteten. Für das Kollektiv, das aus 106 Familien besteht und 150 Ratsuchende umfasst, wurde die diagnostische und prognostische Aussagekraft der ermittelten Mutationswahrscheinlichkeiten bei verschiedenen Schwellenwerten von 5, 10, 20 und 30% getestet (vgl. Methodenteil).

Den höchsten Stellenwert nimmt dabei der positive prädiktive Wert ein. Dieser gibt an, wie viele der Personen mit einer Mutationswahrscheinlichkeit über dem Schwellenwert Mutationsträger sind, und wie viele Personen, die unter dem Schwellenwert liegen, tatsächlich keine Mutation tragen.

In der Praxis gilt derzeit ein Schwellenwert von 10% als Indikationsgrenze für die molekulargenetische Testung (35, 47).

Das Kollektiv, welches in dieser Arbeit untersucht wurde, umfasst 68 gesunde Personen, von denen 46 eine Mutation in BRCA1- oder BRCA2 tragen, 22 der Gesunden tragen keine Mutation.

Von diesen 22 gesunden Ratsuchenden ohne eine Mutation (beobachtetes Ergebnis) liegen in Cyrillic 2.13 19 Personen oberhalb der Testgrenze von 10%, in *d*Cyrillic 2.13 sind es sogar 20, d.h., von 22 Nicht-Genträgern wird für lediglich 3, bzw. 2 Personen (in *d*Cyrillic 2.13) vom Programm eine Mutationswahrscheinlichkeit ermittelt, die ihn/sie als Nicht-Genträger/in identifiziert.

Von den 46 Personen mit einer nachgewiesenen Mutation konnten durch Cyrillic 2.13 41 einem molekulargenetischen Test zugeführt werden, 5 lagen unterhalb der Schwelle von 10% und wären nicht weiter untersucht worden. Unter 82 erkrankten Personen befanden sich insgesamt 4 ohne Mutation, die jedoch weiteren Tests zugeführt wurden, da die Mutationswahrscheinlichkeit bei allen oberhalb des Schwellenwertes lag. Von 78

erkrankten Mutationsträgern wurde dagegen nur für einen einzigen ein zu geringes Risiko unterhalb der Schwelle bestimmt.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich bereits erahnen, dass zumindest im untersuchten Würzburger Kollektiv die Sensitivität des Programms, also die Fähigkeit Genträger als solche zu erkennen, die Spezifität übertrifft, da für die Mehrheit der Nicht-Genträger zu hohe Mutationswahrscheinlichkeiten ermittelt wurden.

Die Werte für die verschiedenen Schwellen sind den Tabellen 4.2-1 bis 4.2-8 zu entnehmen.

Es fällt auf, dass in beiden Anwendungen von Cyrillic 2.13, ungekürzt wie gekürzt, die Sensitivität mit Anhebung der Schwelle abnimmt, von 0,97 bei der 5%-Schwelle bis auf 0,83 bei der 30%-Schwelle in Cyrillic 2.13. Das bedeutet, dass eine zunehmende Anzahl tatsächlicher Mutationsträger nicht als solche eingestuft wird, da ihre Mutationswahrscheinlichkeit unterhalb der Schwelle liegt.

Anders dagegen verhält sich für beide Cyrillic 2.13-Anwendungen der positiv prädiktive Wert, der mit der Erhöhung der Schwelle ansteigt und bei der 20%-Grenze gipfelt, um dann bei 30% wieder zu absinken.

Die Spezifität ist für alle Grenzen verhältnismäßig niedrig mit nur 0,04 bei der 5%- und 0,12 bei der 10%-Schwelle, nimmt bei Schwellenerhöhung jedoch leicht zu bis auf 0,23 bei der 30%-Schwelle. Hier werden von allen untersuchten Schwellen immer noch die meisten Nicht-Genträger als solche entlarvt.

Da das Ziel vor allem eine möglichst hohe Sensitivität, also eine gute Erfassung der Kranken ist, muss gleichzeitig eine schlechtere Spezifität in Kauf genommen werden. Für eine hohe Wirtschaftlichkeit der genetischen Untersuchung müssten jene positiv Getesteten (als Mutationsträger getestet) mit tatsächlich negativem Trägerstatus herausfallen. Diesen Sachverhalt beschreibt der positiv prädiktive Wert, nämlich dass alle wirklichen Mutationsträger von allen als Mutationsträger Getesteten richtig identifiziert werden. Ein hoher positiv prädiktiver Wert geht folglich mit einer Erfassung vieler Kranker und weniger Gesunder einher. Angestrebt wird letztlich eine möglichst kleine Anzahl getesteter (also testpositiver) Nicht-Genträger, da diese quasi vergebens untersucht werden.

Für das untersuchte Kollektiv wäre dieses Verhältnis am günstigsten bei der 20%-Schwelle.

Um jedoch gleichzeitig eine bessere Sensitivität zu erreichen, ist ein Kompromiss zwischen dieser und dem positiv prädiktiven Wert anzustreben, sodass die sinnvollere Schwelle für die molekulargenetische Testung bei 10% liegen sollte, mit einer Sensitivität von 95%, einer Spezifität von leider nur 12% und einem positiv prädiktiven Wert von 83%.

6. Zusammenfassung

Die Charakterisierung des Würzburger Studienkollektivs, das 150 Ratsuchende aus 106 Familien umfasst, erfolgte nach Erkrankungs- (gesund oder krank) und Mutationsstatus (BRCA1, BRCA2, keine Mutation) der/des Ratsuchenden. Der tatsächliche Mutationsstatus einer jeden Person war dabei schon vorher bekannt.

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung des häufig in der Praxis angewandten Risikokalkulationsprogramms Cyrillic 2.13, das für alle Stammbäume sämtliche Verwandte berücksichtigt. Dieses wird verglichen mit „*delete*-Cyrillic 2.13“, demselben Programm, in dem die Familienstammbäume zur Vereinfachung allerdings auf Verwandte ersten und zweiten Grades reduziert sind.

Beide Anwendungen sollen auf Übereinstimmung bzw. signifikante Unterschiede der jeweils ermittelten Ergebnisse und auf deren Übereinstimmung mit der genetischen Wirklichkeit der Probanden untersucht werden. Des Weiteren wird die Wirtschaftlichkeit der Testung anhand der vorliegenden Daten für verschiedene Schwellen der Mutationswahrscheinlichkeit, deren Überschreitung die Indikation zur molekulargenetischen Testung erlaubt, anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert überprüft.

Für sämtliche Vergleiche des Merkmals „Mutationswahrscheinlichkeit der Genträger gegen Nicht-Genträger“ innerhalb und zwischen beiden Anwendungen des Programms Cyrillic 2.13 ergeben sich in der Auswertung keine signifikanten Unterschiede. D.h., unter Betrachtung des Gesamtkollektivs verändert die Herauskürzung Verwandter ersten und zweiten Grades aus dem Stammbaum die Wahrscheinlichkeit eine Mutation zu tragen nicht signifikant. Für einige wenige Beispielfamilien mit besonders vielen Familienangehörigen zeigen sich jedoch größere Unterschiede bei den berechneten

Risikoziffern, sodass besonders die Kürzung erkrankter weitläufiger Verwandter nicht zu empfehlen ist.

Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit der genetischen Testung hat sich die 10%-Schwelle für die Mutationswahrscheinlichkeit, die derzeit auch in der Praxis genutzt wird, als praktikabel erwiesen, da hier sowohl die Sensitivität als auch der positiv prädiktive Wert (Identifizierung aller tatsächlicher Mutationsträger von allen als Mutationsträger getesteten) annehmbare Werte von 95% bzw. 83% aufweisen. Die 20%-Schwelle liefert zwar mit 84% den höchsten positiven prädiktiven Wert, jedoch auf Kosten der Sensitivität (90%).

Ein großer Nachteil von Cyrillic 2.13 besteht jedoch darin, dass es auf einem angenommenen Ein-Gen-Modell der Krankheitsentstehung basiert, ohne weitere Gene und nicht genetische Risikofaktoren für die Risikobestimmungen zu berücksichtigen. Um eine zuverlässigere Vorhersagegenauigkeit zu erreichen, erscheint es sinnvoll, die Bedeutung weiterer Risikofaktoren zu diskutieren und diese gegebenenfalls in das Programm zu integrieren. Aktuelle Studien zeigen eine bessere Vorhersagekraft für die neueren Risikoberechnungsprogramme IBIS (1, 56) und BOADICEA (8), denen erweiterte Genmodelle zugrunde liegen (1, 2).

7. **Literaturliste**

1. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, Wilson M, Howell A.: Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening Programme. *J Med Genet* 2003, 40: 807-14
2. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, Shanely S, Pichert G, Izatt L, Rose S, Douglas F, Eccles D, Morrison P, Scott J, Zimmern R, Easton D, Pharoah P et al.: Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008, 45: 425-431
3. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al.: A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002, 86(1):76-83
4. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al.: Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet Epidemiol* 2001, 21(1): 1-18
5. Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P et al.: Average risks of a breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J of Hum Genet* 2003, 72: 1117-1130

6. Antoniou AC, Pharoah PD, Smith P, Easton DF.: The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer.
Br J Cancer 2004, 91: 1580-1590

7. Begg CB.: On the use of familial aggregation in population- based case probands for calculating penetrance.
J Natl Cancer Inst 2002, 94:1221-1226

8. Berry DA, Iversen ES, Jr., Gudbjartsson DF et al.: BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/ BRCA2 and prevalence of other breast cancer susceptibility genes.
J Clin Oncol 2002, 20(11): 2701-12

9. Bundesministerium für Gesundheit
Brustkrebs durch Mammographie-Screening rechtzeitig erkennen
Pressemitteilung, 2006

10. Chang- Claude J, Becher H, Hamann U, et al.: Risikoschätzung für das familiäre Auftreten von Brustkrebs.
Zentralbl Gynakol 1995, 117(8): 423-34

11. Chang- Claude J.: BRCA1/2 and the prevention of breast cancer. In: Human Genetics Epidemiology, Ed. Khoury and Little.
Oxford University Press 2003

12. Claus EB, Risch N, Thompson WD.: Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. Implications for risk prediction.
Cancer 1994, 73(3): 643-651

13. Claus EB, Risch N, Thompson WD.: Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study.
Am J Hum Genet 1991, 48: 232-242

14. dbb - Forum Berlin
Mammographie-Kongress am 8.4.2008 in Berlin zum Thema:
Mammographie-Screening in Deutschland - Erfahrungen und Perspektiven
Daten und Fakten zum Mammographie-Screening (4/2008):
<http://www.mammographie-kongress.de/global/download/%7BQELFAHNARZ-472008184840-PVPSEVMQBP%7D.pdf>
Stand: 08.09.2009

15. Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W
Gynäkologie und Geburtshilfe
Springer Verlag, 2. Auflage 2007
Kapitel 11, S.265-289

16. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP.: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families.
Am J Hum Genet 1993, 52: 678-701

17. Easton DF, Ford D, Bishop DT.: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.
Am J Hum Genet 1995, 56: 265-71

18. ESWF Universität zu Köln
Lehrstuhl für Empirische Sozial- und Wirtschaftsforschung
<http://eswf.uni-koeln.de/lehre/stathome/statcalc/v2401.htm>
Stand: 10.09.2009

19. Evans DG, Eccles DM, Rahman N, et al.: A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO.
J Med Genet 2004, 41(6): 474-80

20. Evans DG, Kerr B, Lalloo F.: Risk estimation in breast cancer. In: Risk Assessment and Management in Cancer Genetics. Edited by Lalloo F, Kerr B, Friedman J, Evans DGR. Oxford University Press 2005, S. 47-64
21. Evans DG, Lalloo F.: Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. J Med Genet 2002, 39: 865-871
22. Faes.de Mittelwert T-Test
<http://www.faes.de/Basis/Basis-Statistik/Basis-Statistik-Mittelwert-t-T/basis-statistik-mittelwert-t-t.html>
Stand: 10.09.2009
23. Fischer C, Bickeböller H.: Risikokalkulationen bei erblichen Krebserkrankungen. Medizinische Genetik, Springer Verlag 6/2007, Vol. 19, Nr 2: 245-249
24. Fischer C, Grimm T.: Vortrag; Akademie Humangenetik in der GfH: Risikoberechnung in Brust- und Ovarialkrebsfamilien, Version I 2/2006
25. Ford D, Easton DF, Peto J.: Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. Am J Hum Genet 1995, 57: 1457-1462
26. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S et al.: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998, 62: 676-89

27. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE et al.: Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10.000 individuals.
J Clin Oncol 2002, 20(6): 1480-90
28. Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B.: Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. Medizinische Genetik, Springer Verlag 6/2007, Vol. 19, Nr.2: 202-209
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ et al.: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually.
J Natl Cancer Inst 1989, 81: 1879-1886
30. Ganten D, Ruckpaul K
Molekulargenetische Grundlagen von hereditären Tumorerkrankungen
Springer Verlag, 1. Auflage 2001
S. 259-269
31. Gareth D, Evans R, Howell A.: Review: Breast cancer risk-assessment models.
Breast Cancer Research 2007, 9:213
32. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, Stratton MR, Easton D.: Variations of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene.
Nat Genet 1997, 15: 103-105
33. Gemeinsames Krebsregister
Jahresbericht 2001 und 2002, Krebsneuerkrankungen 2002 nach Lokalisationen, häufigste Krebsneuerkrankungen 2001-2002, Diagnosesicherung für Krebsneuerkrankungen 2001-2002, Stadienverteilung für ausgewählte Krebsneuerkrankungen 2001-2002
Schriftenreihe des GKR 1/2005, S.82

34. Gerhardus, Schleberger
BRCA - Erblicher Brust- und Eierstockkrebs
Springer Verlag, 1. Auflage 2005
S.1-7; 40-47
35. German consortium of hereditary breast and ovarian cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the german population.
Int J Cancer 2002, 97: 472-480
36. Grimm, Murken, Holinski- Feder
Humangenetik
Thieme Verlag, 7. Auflage 2006
5. Kapitel, S.513-514
37. Kiechle M, Böttcher B, Ditsch N, Kuschel B, Plattner B, Schwarz- Boeger U, Untchh M, Vodermaier A.: Hereditäres Mammakarzinom in Sauer H (Hrsg.)
Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Zuckschwerdt München, 9. Auflg. 2003
38. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F et al.: Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype.
Clin Cancer Res 2005, 11:5175-80
39. Mamma Mia - Das Brustkrebsmagazin
Komme ich aus einer Krebsfamilie? Informationen für Männer und Frauen zum familiären Brust- und Eierstockkrebs.
Ratgeber Spezialausgabe 1/2009, S. 9-19
<http://www.mammamia-online.de>

40. Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, et al.: Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations.
J Med Genet 2004, 41(4): 278-285
41. McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, Anderson R, Durfy S.: Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001, 10: 333-8.
42. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al.:
Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
J Clin Oncol 2004, 22: 2328-2335
43. MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum München
Prof. Dr. med. Dipl. chem. Elke Holinski-Feder
Fachärztin für Humangenetik
Fragebogen: MGZ - Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom
http://www.mgz-muenchen.de/frageboegen-informationen.html?file=tl_files/mgz/formulare/Familiaeres%20Mamma-%20und%20Ovarialkarzinom.pdf
Stand: 06.09.2009
44. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Edens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.
Science 1994, S. 66-71
45. Morrison P, Hodgson S, Haites N. Familial breast and ovarian cancer. Genetics, screening and management.
Cambridge University Press 2002.

46. Myriadtests, bereitgestellt durch die Firma Myriad im Internet unter:
http://www.myriadtests.com/index.php?page_id=165
<http://www.myriadtests.com/provider/mutprevo.htm>
Stand: 25.01.2009
47. National Institute for Clinical Excellence. Familial breast cancer. The classifications and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care.
NICE Clinical Guideline 14, London 2004
48. Parmigiani G, Berry DY, Aguilar O.: Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2.
Am J Hum Genet 1998, 62: 145-158
49. Robert Koch Institut
Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends.
6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.).
Berlin 2008, S. 57
http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reJBwqKp45PiI/PDF/24aj8tYVir1Lo_08.pdf
Stand: 24.01.2010
50. Schaaf, Zschocke
Basiswissen Humangenetik
Springer Verlag, 1. Auflage 2008
3. Kapitel, S. 441-444
51. Shields DC et al.: Prediction of genetic risks from segregation analyses of morbid risks.
Hum Hered 1994, 44: 52-55

52. Tavtigian SV et al.: The complete BRCA2 gene and mutations in 13q-linked kindreds.
Nat Genet 1996, 12: 333-337
53. Thompson D, Easton D.: On behalf of the Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers.
Journal of the National Cancer Institute 2002, 94: 1358-1365
54. Thompson D, Easton D.: Variation in cancer risks by mutation position in BRCA2 mutation carriers.
Am J Hum Genet 2001, 68: 410-419
55. Tischkowitz M, Wheeler D, France E, et al.: A comparison of methods currently used in clinical practice to estimate familial breast cancer risks.
Ann Oncol 2000, 11: 451-454
56. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J.: A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.
Stat Med 2004, 23(7): 1111-30
57. Überleben mit Brustkrebs - Brustkrebsrisiko: Wem wird die genetische Beratung empfohlen? (3/2009)
<http://www.ueberleben-mit-brustkrebs.de/mein-leben/leben-mit-brustkrebs/article-brustkrebsrisiko-wem-wird-die-genetische-beratung-empfohlen-6395.html>
Autorin: Kathrin Sommer
Quelle: Nach Informationen von Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008, Zuckerschwerdt Verlag: München, Wien, New York; Rahner, N. & Steinke, V.: Erbliche Krebserkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 2008, Jg. 105, Heft 41:706-713 sowie Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg
Stand: 10.09.2009

58. Van Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, et al.: Risk estimation for healthy women from breast cancer families: new insights and new strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13: 87-93.
59. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al.: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995, 378: 789-792
60. Wooster R, Weber BL.: Breast and Ovarian cancer. *New England Journal of medicine* 2003, 348: 2339-2347

8. Anhang

Heterozygoten- und Erkrankungsrisiko der Gesunden im Kollektiv mit BRCA1/2- und ohne Mutation in Cyrillic 2.13 und dCyrillic 2.13

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het.-risk (%)	D-Het.-risk	10y (%)	D- 10y	20y (%)	D- 20y	30y (%)	D- 30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Alter
2	3	gesund	BRCA1	48,7	48,7	10,1	10,1	21,5	21,5	30,4	30,4	42,2	42,2	34
9	2	gesund	BRCA1	46,8	46,7	9,4	9,3	20,5	20,4	29,3	29,3	41,6	41,5	33
12	2	gesund	BRCA1	50,8	47,0	3,6	4,6	13,7	14,8	25,6	25,7	47,9	44,9	23
28	4	gesund	BRCA1	50,0	50,0	5,6	7,6	16,7	19,4	28	29,9	46,9	46	26
32	5	gesund	BRCA1	2,7	1,0	0,8	0,5	2,5	1,9	4,8	3,8	11,8	10,5	28
32	6	gesund	BRCA1	2,7	1,0	0,5	0,3	1,8	1,3	3,9	3,1	11,9	10,6	24
39	1	gesund	BRCA1	46,8	46,3	10,5	10,8	21,2	21	29,2	28,4	39,3	37,2	36
49	1	gesund	BRCA1	30,2	30,3	7,6	7,4	13,7	13,2	18,6	18	22,4	20,9	45
55	3	gesund	BRCA1	49,6	47,6	7,6	8,5	19,2	19,8	29,7	29,4	45,7	43,3	29
62	2	gesund	BRCA1	44,6	44,6	9,7	9,7	20,2	20,2	28,2	28,2	38,7	38,7	35
64	1	gesund	BRCA1	0,7	0,7	2,5	2,5					3,9	3,9	70
65	1	gesund	BRCA1	54,8	47,9	5,9	5,5					6,8	6,3	72
73	2	gesund	BRCA1	32,1	32,1	7,5	7,5	15,4	15,4	21,5	21,5	30,0	30	36
93	1	gesund	BRCA1	46,6	46,6	11,0	11	21,0	21	28,2	28,2	36,4	36,4	39
99	2	gesund	BRCA1	42,7	42,7	9,0	9	19,2	19,2	27,2	27,2	38,1	38,1	34
17	2	gesund	BRCA2	47,4	47,4	2,8	2,8	11,8	11,8	23	23	45,4	45,4	22
18	4	gesund	BRCA2	46,6	39,0	9,3	9,5	20,4	17,9	29,2	24,2	41,5	31,1	33
21	1	gesund	BRCA2	16,8	16,8							2,9	2,9	76
26	2	gesund	BRCA2	41,9	41,9	10	9,6	17,9	16,7	23,9	22,4	28,8	25,7	44
29	2	gesund	BRCA2	97,1	96,6	13,3	11,8	23,1	20,7			26,9	22,2	58
34	2	gesund	BRCA2	49,0	18,8	4,1	2,6	14,3	7,5	25,8	12,8	46,5	23,7	24
53	1	gesund	BRCA2	47,7	41,8	11,2	10,1	21,4	18,8	28,8	25,2	37	31,7	39
59	2	gesund	BRCA2	16,6	16,8	0,9	1	4,3	4,4	9,2	9,3	22,4	22,6	21
67	6	gesund	BRCA2	19,5	16,5	5,5	4,9	10,5	9,4	14,6	13,2	19,2	17,6	42

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het.- risk (%)	D-Het.- risk	10y (%)	D- 10y	20y (%)	D- 20y	30y (%)	D- 30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Alter
86	1	gesund	BRCA2	47,5	42,1	10,9	9,7	21,5	19,3	29,3	26,5	38,8	35,5	37
89	1	gesund	BRCA2	19,5	19,5	5,3	5,3	9,7	9,7	13,6	13,6	15,9	15,9	48
95	2	gesund	BRCA2	18,5	16,9	4,7	4,5	8,7	8,3	12,3	11,8	12,8	12,3	53
100	2	gesund	BRCA2	28,5	28,4	6,8	6,8	12,1	12,1	16,6	16,6	18,6	18,6	49
100	3	gesund	BRCA2	28,6	28,5	7,4	7,4	13,6	13,5	18,5	18,4	23,2	23,1	43
105	2	gesund	BRCA2	45,2	45,5	10,7	10,8	20,4	20,4	27,6	27,6	35,6	35,7	39
105	3	gesund	BRCA2	39,3	39,6	9,6	9,7	17,6	17,7	23,6	23,7	29,5	29,6	42
8	1	gesund	BRCA1 /m	49,7	48,4									34
28	1	gesund	BRCA1 /m	49,7	49,7									75
28	3	gesund	BRCA1 /m	50,0	50,0									28
32	2	gesund	BRCA1 /m	5,7	5,6									62
32	3	gesund	BRCA1 /m	3,1	3,0									38
64	3	gesund	BRCA1 /m	11	13,0									19
68	1	gesund	BRCA1 /m	49,2	29,2									42
13	2	gesund	BRCA2 /m	50,1	49,7									47
21	3	gesund	BRCA2 /m	43,0	43,0									39
21	4	gesund	BRCA2 /m	43,1	43,1									42
21	5	gesund	BRCA2 /m	42,0	42,1									54

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het.- risk (%)	D-Het.- risk	10y (%)	D- 10y	20y (%)	D- 20y	30y (%)	D- 30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Alter
21	6	gesund	BRCA2 /m	43,0	43,0									27
67	1	gesund	BRCA2 /m	42,5	42,5									86
67	5	gesund	BRCA2 /m	21,4	17,9									57
100	4	gesund	BRCA2 /m	33,9	33,8									38
18	3	gesund	keine Mut.	46,5	38,8	10,8	9,3	21	16,5	28,5	22,2	37,3	26,3	38
19	2	gesund	keine Mut.	41,3	41,3	7,9	9,9	18	19	26,3	25,7	38,4	33,3	32
23	4	gesund	keine Mut.	48,4	48,4	6,1	6,1	17,1	17,1	27,9	27,9	45,5	45,5	27
31	1	gesund	keine Mut.	43,8	44,1	10,1	10,2	20	20,1	27,4	27,6	36,6	36,7	37
32	4	gesund	keine Mut.	2,9	2,9	1,5	1,8	3,7	4,1	6,1	6,6	11,5	11,1	35
33	2	gesund	keine Mut.	47,3	46,4	1,3	1,3	7,9	7,8	18,9	18,6	45,6	45	18
34	1	gesund	keine Mut.	42,1	16,5	10,1	4,9	18,3	9	24,5	12,8	29,9	15,7	43
35	1	gesund	keine Mut.	40,7	10,1	9,8	3,6	17,5	6,9	23,4	10,2	28,2	12,5	44
37	1	gesund	keine Mut.	7,1	14,1	3	3,5					5,9	6,7	65
43	2	gesund	keine Mut.	40,1	40,3	4	5,1	12,8	14,5	22,3	23,8	39,7	39,5	25

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het.- risk (%)	D-Het.- risk	10y (%)	D- 10y	20y (%)	D- 20y	30y (%)	D- 30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Alter
44	3	gesund	keine Mut.	43,4	43,4	9,1	9,1	19,5	19,5	27,6	27,6	38,6	38,6	36
62	3	gesund	keine Mut.	44,5	44,5	10,6	10,6	20,2	20,2	27,2	27,2	35,2	35,2	39
62	4	gesund	keine Mut.	46,8	46,8	1,8	1,8	9,6	9,6	20,7	20,7	45	45	20
66	1	gesund	keine Mut.	5,5	6,6	2,5	2,7	5,3	5,7	8	8,6	12,3	12,9	40
67	3	gesund	keine Mut.	14,6	12,2	4,3	3,9	7,9	7,3	11,4	10,6	12,6	11,8	51
73	1	gesund	keine Mut.	32,2	32,2	7,5	7,5	15,4	15,4	21,6	21,6	30,0	30	36
23	2	gesund	keine Mut./m	48,4	48,4									20
23	3	gesund	keine Mut./m	48,4	48,4									25
51	2	gesund	keine Mut./m	48,6	44,9									53
55	2	gesund	keine Mut./m	49,7	49,7									33
67	4	gesund	keine Mut./m	21,4	17,9									63
67	7	gesund	keine Mut./m	49,2	48,3									29

Heterozygoten- und Erkrankungsrisiko der Kranken im Kollektiv mit BRCA1/2- und ohne Mutation in Cyrillic 2.13 und dCyrillic 2.13

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het. risk (%)	D-Het. risk	10y (%)	D-10y	20y (%)	D-20y	30y (%)	D-30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Manif.-alter	Alter
1	1	BC bds.	BRCA1	94,0	93,7	9,0	8,9	28,4	28,3	48,6	48,4	79,9	79,6	42/52	52
2	1	BC	BRCA1	94,8	94,9	19,9	19,9	34,1	34,1	44,2	44,2	49,7	49,7	46	50
2	2	OC	BRCA1	97,1	97,1	20,8	20,8	35,8	35,8	46,4	46,4	52,9	52,9	45	55
3	1	BC	BRCA1	96,9	96,9	16,6	16,6	38,3	38,3	55,8	55,8	78,1	78,1	31	33
5	1	BC bds.	BRCA1	98,9	98,9	9,4	9,4	29,8	29,8	51	51	83,5	83,5	33/36	36
6	1	BC	BRCA1	89,2	89,3	19,0	19,0	37,9	37,9	51,3	51,3	66,2	66,3	36	36
9	1	BC/OC	BRCA1	96,5	96,6	9,2	9,2	29,1	29,1	49,8	49,8	81,7	81,8	38/50	55
11	1	BC bds.	BRCA1	99,3	98,9	9,4	9,4	29,9	29,8	51,2	51	83,8	83,5	41/51	53
12	1	BC bds.	BRCA1	95,7	94,0	9,1	9,0	28,9	28,4	49,4	48,6	81,1	79,9	45/45	45
23	1	BC bds.	BRCA1	96,7	96,7	9,2	9,2	29,2	29,2	49,9	49,9	81,9	81,9	35/45	46
24	1	BC/OC	BRCA1	99,5	98,3	9,5	9,4	30,0	29,6	51,2	50,7	83,9	83,1	42/42	42
25	1	OC	BRCA1	97,9	97,7	21,2	21,2	41,3	41,3	55,2	55,2	70,0	70	37	49
25	2	BC/OC	BRCA1	93,3	93,4	8,9	8,9	28,2	28,2	48,2	48,2	79,3	79,4	33/45	46
28	2	BC bds.	BRCA1	99,6	99,6	9,5	9,5	30,0	30,0	51,3	51,3	84	84	31/34	52
28	5	BC	BRCA1	97,9	97,9	9,3	9,3	29,5	29,5	50,5	50,5	82,8	82,8	25	26
30	1	BC	BRCA1	26,1	21,5	4,5	4,1					7,3	6,8	67	71
30	2	BC	BRCA1	28,9	23,8	7,5	6,4	13,9	12,0	18,9	16,5	24	21,4	42	44
32	1	BC	BRCA1	57,1	57,7	12,8	12,9	25,3	25,5	34,3	34,6	44,8	45,1	37	37
33	1	BC	BRCA1	94,4	92,6	21,2	20,8	38,3	37,6	49,9	49	60,1	59,2	41	41
35	2	BC bds./ Rez.	BRCA1	99,3	98,0	9,4	9,3	29,9	29,5	51,1	50,5	83,8	82,9	38/40/47	52
36	1	BC	BRCA1	97,1	97,1	18,6	18,6	40	40	56,3	56,3	75,9	75,9	33	34
38	1	BC	BRCA1	96,8	96,8	17,6	17,6	39,2	39,2	56,1	56,1	77,0	77,0	32	38
41	1	OC	BRCA1	23,8	92,5	5,0	13,3	9,3	23,0			12,0	27,5	57	59
42	1	BC	BRCA1	55,8	58,2	11,2	11,6	19,3	19,9	25,6	26,5	27,5	28,3	50	52
43	1	BC	BRCA1	78,0	78,4	12,6	12,7	30,3	30,5	45,3	45,5	65,6	66,9	30	32
46	1	BC bds.	BRCA1	98,8	97,1	9,4	9,2	29,8	29,3	50,9	50,1	83,4	82,2	33/34	35

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het. risk (%)	D-Het. risk	10y (%)	D-10y	20y (%)	D-20y	30y (%)	D-30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Manif.-alter	Alter
47	1	BC/OC bds.	BRCA1	99,9	99,9	9,5	9,5	30,1	30,1	51,4	51,4	84,2	84,2	29/39/39	41
49	2	BC bds.	BRCA1	72,6	72,7	7,0	7,0	22,2	22,2	38,1	38,2	63,9	64,0	33/38	38
50	1	BC	BRCA1	94,6	94,6	19,9	19,9	34,0	34,0	44,1	44,1	49,6	49,6	46	57
51	1	BC	BRCA1	95,2	90,7	19,5	11,1	33,1	30,8	43,1	49,5	47,7	76,6	47	57
52	1	BC/OC	BRCA1	98,6	89,0	9,4	8,5	29,7	26,9	50,8	46,1	83,3	76,1	21/46	48
54	1	BC bds.	BRCA1	98,3	99,6	9,4	9,5	29,6	30,0	50,7	51,3	83,1	84,1	35/44	44
55	1	OC bds.	BRCA1	99,4	99,4	9,4	9,4	29,4	29,9	51,2	51,2	83,9	83,9	53/53	53
56	1	BC/OC	BRCA1	85,0	85,9	8,1	8,2	25,8	26,1	44,2	44,6	73,1	73,9	48/49	50
57	1	BC bds.	BRCA1	82,3	82,3	7,9	7,9	25,0	25,0	42,9	42,9	71,2	71,2	42/59	68
60	1	OC	BRCA1	96,5	96,6	21,5	21,5	40,1	40,2	52,9	52,9	65,3	65,4	39	40
61	1	BC	BRCA1	91,5	64,8	18,3	13,5	31	23,1	40,4	30,5	44,1	33,6	48	49
62	1	OC	BRCA1	93,4	93,4	13,4	13,4	23,2	23,2			27,7	27,7	57	59
63	1	OC	BRCA1	97,4	97,4	20,4	20,4	34,9	34,9	45,2	45,2	50,8	50,8	46	49
64	2	BC	BRCA1	21,8	25,7	5,9	6,6	10,7	12,0	14,9	16,4	18,0	19,7	46	47
65	2	BC	BRCA1	83,2	85,0	18,2	18,6	35,5	36,2	47,7	48,6	60,9	62,1	37	46
68	2	BC	BRCA1	95,7	57,2	20,3	12,6	40,4	25,2	54,7	34,6	70,4	45,9	36	37
83	1	BC	BRCA1	76,5	76,5	15,2	15,2	25,7	25,7	33,8	33,8	36,4	36,4	49	50
85	1	BC/Rez.	BRCA1	99,7	99,7	9,5	9,5	30,0	30,0	51,3	51,3	84,1	84,1	25/29	33
90	1	BC	BRCA1	12,6	15,5	1,6	1,9	5,2	6,1	9,3	10,7	19,2	21,3	26	31
99	1	BC	BRCA1	86,8	86,4	15,9	15,8	35,3	35,2	50,7	50,5	70,0	69,7	32	33
102	1	BC	BRCA1	75,2	75,2	14,5	14,5	31,5	31,5	44,5	44,5	60,9	60,9	33	34
106	1	BC bds.	BRCA1	99,4	99,4	9,4	9,4	29,9	29,9	51,2	51,2	83,8	83,8	47/48	48
4	1	BC bds.	BRCA2	99,3	99,3	9,4	9,4	29,9	29,9	51,1	51,1	83,8	83,8	37/41	41
7	1	BC	BRCA2	95,0	96,0	15,3	15,3	36,5	36,5	54,4	54,4	77,8	77,8	30	53
10	1	BC	BRCA2	97,1	97,1	16,7	16,7	38,4	38,4	56,0	56,0	78,3	78,3	31	35
13	1	BC	BRCA2	94,9	94,3	21,2	21,0	37,7	37,5	49,1	48,7	58,3	58,0	42	50
14	1	BC	BRCA2	90,5	87,5	15,3	14,9	25,9	25,1	33,5	32,6	33,9	33,0	53	62
15	1	BC bds.	BRCA2	98,9	98,9	9,4	9,4	29,8	29,8	51,0	51,0	83,5	83,5	52/61	66

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het. risk (%)	D-Het. risk	10y (%)	D-10y	20y (%)	D-20y	30y (%)	D-30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Manif.-alter	Alter
15	2	OC	BRCA2	89,6	89,5	10,8	10,8	18,8	18,8			19,8	19,7	62	65
16	1	BC	BRCA2	43,1	44,7	8,6	8,8	15,0	15,4	20,1	20,6	21,0	21,5	52	61
17	1	BC	BRCA2	93,3	93,4	20,7	20,7	36,4	36,4	47,2	47,2	55,4	55,4	43	43
18	1	OC	BRCA2	97,1	92,2	11,9	11,4	20,8	20,0			22,3	21,5	61	62
18	2	BC	BRCA2	95,0	90,5	21,2	20,2	39,6	37,9	52,1	49,9	64,5	61,9	39	42
19	1	OC	BRCA2	72,2	71,9	7,0	7,0					7,9	7,9	72	73
20	1	BC	BRCA2	7,7	7,7	2,6	2,6	5,7	5,7	8,8	8,8	14,4	14,4	36	37
21	2	OC bds.	BRCA2	86,7	86,7	8,3	8,3	26,3	26,3	45	45	74,4	74,4	43/43	51
22	1	BC	BRCA2	77,7	78,8	15,7	15,9	32,9	33,3	45,8	46,4	61,5	62,2	34	38
26	1	BC	BRCA2	98,2	98,2	9,6	9,6					12,6	12,6	69	69
29	1	BC bds.	BRCA2	98,8	98,8	9,4	9,4	29,8	29,8	50,9	50,9	83,4	83,5	44/55	60
37	2	BC	BRCA2	64,3	64,0	5,3	5,3	18,4	18,4	33	32,8	57,9	57,7	24	26
40	1	BC	BRCA2	23,8	23,9	4,3	4,3					7,5	7,5	66	71
44	2	BC	BRCA2	91,3	91,0	17,2	17,2	28,9	28,8	37,8	37,7	39,9	39,8	50	52
45	1	BC bds.	BRCA2	84,4	84,4	8,1	8,1	25,6	25,6	43,9	43,9	72,7	72,7	61/61	85
45	2	BC	BRCA2	69,2	69,2	13,5	13,5	22,9	22,9	30,2	30,9	32,2	32,2	50	53
48	1	BC	BRCA2	97,0	91,6	19,3	18,3	40,5	36,3	56,1	53,2	74,4	70,8	34	36
58	1	BC	BRCA2	94,9	45,5	21,2	9,9	37,7	20,5	49,0	28,6	58,3	39,2	42	51
59	1	BC	BRCA2	60,7	61,2	10,2	10,2	17,6	17,8			22,7	22,8	55	56
87	1	BC bds.	BRCA2	90,0	92,3	8,7	8,8	27,5	27,9	47,1	47,8	77,6	78,6	47/51	51
95	1	OC bds.	BRCA2	54,5	54,7	5,3	5,3	17,0	17,0	29,3	29,4	50,4	50,6	74/74	74
100	1	BC	BRCA2	64,7	64,5	13,5	13,4	23,1	23,0	30,4	30,3	33,6	33,5	48	48
105	1	BC/OC	BRCA2	94,8	94,9	9,0	9	28,6	28,6	49,0	49	80,5	80,5	65/61	66
44	1	BC bds.	BRCA2	99,9	99,9									63&63	69
66	2	BC	keine Mut.	10,9	10,8	3,3	3,3					6,3	6,3	65	68
67	2	BC/OC bds.	keine Mut.	98,4	98,4	9,4	9,4	29,7	29,6	50,7	50,7	83,1	83,1	58/56/56	59

Fam.	Pers.	Erkr.	Mut.	Het. risk (%)	D-Het. risk	10y (%)	D-10y	20y (%)	D-20y	30y (%)	D-30y	Age 85 (%)	D-Age 85	Manif.-alter	Alter
78	1	BC	keine Mut.	93,2	93,2	20,8	20,8	37,1	37,1	48,3	48,3	57,5	57,5	42	42
84	1	BC	keine Mut.	39,5	39,9	7,8	7,9	13,7	13,8	18,5	18,6	19,0	19,1	53	54

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen, die mich bei der Erstellung meiner Doktorarbeit mit Rat und Tat unterstützt haben, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. med. T. Grimm für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die außergewöhnlich gute Betreuung, seine Geduld und freundliche Unterstützung, sowie für die schnelle Korrektur meiner Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Höhn danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern des Instituts für Humangenetik, insbesondere bei Frau Wolf, für ihre große Hilfsbereitschaft.

Sehr dankbar bin ich auch meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben, für die Motivation und Unterstützung, die sie während meines gesamten Studiums aufbrachten und für die Hilfe beim Korrekturlesen meiner Arbeit.

Ganz besonders danken möchte ich E. Ahmadi für seine Hilfe bei der Anwendung der EDV-Programme und bei der Formatierung des Dokuments.