

# Risikoberechnungen beim autosomal-dominanten Erbgang

Es gibt mehr als 1000 Mendelsche, autosomal-dominante Erkrankungen, die mit Prävalenzen von unter 1/1000 sehr selten sind. Bei voller Penetranz und ohne Phänokopien kann man davon ausgehen, dass Betroffene heterozygot für eine Krankheitsmutation sind. Daher hat jedes Kind eines kranken Elternteils 50% Wahrscheinlichkeit, sie zu erben und wegen der vollen Penetranz auch zu erkranken. Haben beide Elternteile Wildtypallele am Krankheitsgenort, dann können Nachkommen nur im Fall von Neumutationen erkranken, was mit der Wahrscheinlichkeit der 2-fachen Neumutationsrate passiert. Die Neumutationsraten sind in der Größenordnung von  $10^{-6}$  bis  $10^{-5}$ . Hat hingegen ein gesundes Elternpaar ein Kind mit einer Mendelschen autosomal-dominanten Erkrankung mit nachgewiesener Mutation, die bei den Eltern nicht vorliegt, dann ist Nichtvaterschaft, Probenverwechslung oder das Vorliegen eines Keimzellmosaiks wahrscheinlicher als eine Neumutation.

Inzwischen betrifft ein sehr großer Anteil der genetischen Beratungen für eine Erkrankung mit einem autosomal-dominanten Erbgang familiären Brust- und Eierstockkrebs. Daher demonstrieren wir die Risikoberechnungen bei autosomal-dominanten Erkrankungen aus diesem Blickwinkel. Bei dieser häufigen, genetisch komplexen Krankheit lässt sich die familiäre Häufung in sehr vereinfachter Form durch ein Mendelsches Modell mit einem seltenen Hauptgen sowie mit geschlechtsspezifischen Penetranzen und Phänokopien beschreiben. Phänokopien in Bezug auf ein Hauptgen sind Krank-

heitsfälle, bei denen am Hauptgenort Normalallele vorliegen. Hier werden Krankheitsfälle aus allen möglichen anderen Ursachen wie auch andere seltene Hauptgene, eine Anhäufung von Risikovarianten, Umweltrisikofaktoren und Wechselwirkungen zwischen allen Risikofaktoren zusammengefasst.

Wir beginnen bei einem Beispiel mit reduzierter Penetranz ohne Phänokopien, nehmen dann Phänokopien dazu und betrachten zuletzt die Situation, in der beide altersabhängig sind. Die Grenzen dieses Modells werden zum Abschluss diskutiert.

Risikoberechnungen für monogene Krankheiten lassen sich in einfachen Familiensituationen von Hand durchführen. Bei den Überschlagsrechnungen werden zugunsten rechentechnischer Vereinfachung solche Risikoanteile vernachlässigt, die im Verhältnis zu anderen sehr klein sind. Beispielsweise geht man bei seltenen autosomal-dominanten Krankheiten davon aus, dass die Betroffenen heterozygot am Krankheitsgenort sind, denn Homozygotie mit 2 Krankheitsallelen kommt äußerst selten vor. Bei direkten Nachkommen von Personen mit einer autosomal-dominanten Krankheit vernachlässigt man die Wahrscheinlichkeit von Neumutationen, weil sie im Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit, dass ein Krankheitsallel ererbt wurde, sehr klein sind.

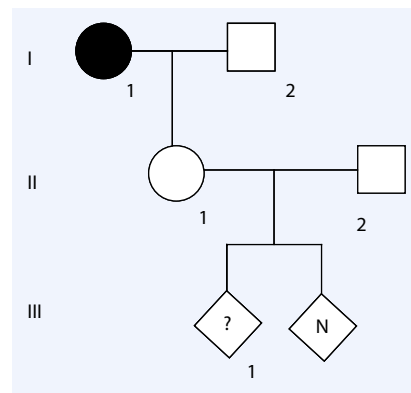
## Reduzierte Penetranz

### Beispiel 1: Autosomal-dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz

Wir betrachten zuerst den vereinfachten Fall der reduzierten, aber nicht altersabhängigen Penetranz (Pen) wie bei der Erklärung der Bayesschen Formel im Beitrag „Das Rechnen mit Wahrscheinlichkeiten in der Humangenetik“. Ein gesunder Nachkomme eines kranken Elternteils (autosomal-dominanter Erbgang mit Penetranz  $Pen = 0,6$ ) ist mit der Wahrscheinlichkeit 0,286 heterozygoter Überträger eines Krankheitsallels. Ein Kind dieses gesunden Nachkommens hat daher die Erkrankungswahrscheinlichkeit von:

$$P(\text{Kind erkrankt}) = P(\text{Elternteil het}) * 0,5 * Pen \\ = 0,286 * 0,5 * 0,6 = 0,086$$

(Stammbaum ■ **Abb. 1**).



**Abb. 1** ▲ Beispiel 1: Autosomal-dominante Erkrankung mit reduzierter Penetranz. Gesucht ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit von III.1; es hat n gesunde Geschwister

**Tab. 1** Bayessches Tableau zur Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit von II.1 für  $n=0$  (Abb. 1) und beliebige Penetranz, die verbundene Wahrscheinlichkeit ist das Produkt der Wahrscheinlichkeiten in der jeweiligen Spalte

Genotyp von II.1	Aa	aa
A-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5	0,5
Bedingte Wahrscheinlichkeit II.1 ist gesund	$1-Pen$	1
Verbundene Wahrscheinlichkeit	$0,5-0,5 Pen$	0,5
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit	$(0,5-0,5 Pen)/(1-0,5 Pen) = (1-Pen)/(2-Pen)$	$0,5/(1-0,5 Pen) = 1/(2-Pen)$

**Tab. 2** Bayessches Tableau zur Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit von II.1 für  $n=1$  (Abb. 1) und beliebige Penetranz

Genotyp von II.1	Aa	aa
A-priori-Wahrscheinlichkeit	0,5	0,5
Bedingte Wahrscheinlichkeit II.1 ist gesund	$1-Pen$	1
Bedingte Wahrscheinlichkeit II.1 hat 1 gesundes Kind	$0,5 + 0,5 (1-Pen) = 1-0,5 Pen$	1
Verbundene Wahrscheinlichkeit	$0,5-0,75 Pen + 0,25 Pen^2$	0,5
A-posteriori-Wahrscheinlichkeit II.1 heterozygot Aa bzw. nichtheterozygot aa	$(0,5-0,75 Pen + 0,25 Pen^2)/(1-0,75 Pen + 0,25 Pen^2)$	$0,5/(1-0,75 Pen + 0,25 Pen^2)$

Daraus ist zu folgern: Kind III.1 erkrankt  
 $0,5 Pen (0,5-0,75 Pen + 0,25 Pen^2)/(1-0,75 Pen + 0,25 Pen^2) = (0,25 Pen-0,375 Pen^2 + 0,125 Pen^3)/(1-0,75 Pen + 0,25 Pen^2)$

**Tab. 3** Aufspaltungsmöglichkeiten

Heterozygot (Aa: 2pq)	Krank	Pen
		$(1-Pen) Phä$
	Gesund	$(1-Pen) (1-Phä)$
Nichtheterozygot (aa: p <sup>2</sup> )	Krank	Phä
	Gesund	$1-Phä$

**Tab. 4** Berechnung für den Stammbaum in Abb. 3

	Aa	aa				
Mutter I.1	0,0060					
	Pen		$(1-Pen) Phä$		Phä	
Krank	0,8		0,02		0,1	
	Aa	aa	Aa	aa	Aa	
Tochter II.1	0,5	0,5	0,5	0,5	1	
	$(1-Pen)(1-Phä)$	$1-Phä$	$(1-Pen)(1-Phä)$	$1-Phä$	$1-Phä$	
Gesund	0,18	0,9	0,18	0,9	0,9	Summe
Verbundene Wahrscheinlichkeit	0,0004	0,0022	0,00001	0,00005	0,0895	0,0921
I.1(het)	$= (0,0004 + 0,0022 + 0,00001 + 0,00005)/0,0921 = 0,029$					
II.1(het)	$= (0,0004 + 0,00001)/0,0922 = 0,005$					

Wir unterscheiden also, ob die Heterozygotenwahrscheinlichkeit oder die Erkrankungswahrscheinlichkeit betrachtet werden soll. Will man nämlich die Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Kind berechnen, so ermittelt man zuerst die Heterozygotenwahrscheinlichkeit für die Eltern ohne Einbeziehung irgendeiner Information vom Kind und berechnet

dann die Erkrankungswahrscheinlichkeit.

Ist die Penetranz nicht genau bekannt, kann man die Berechnungen in allgemeiner Form durchführen und erhält für die Heterozygotenwahrscheinlichkeit des gesunden Nachkommen (II.1) die Formel:

$$P(II.1(het)) = \frac{(1-Pen)}{(2-Pen)}$$

und für die Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Kindes von ihr (III.1) die Formel:

$$P(III.1(K)) = \frac{(1-Pen)}{(2-Pen)} * 0,5 * Pen$$

(Tab. 1).

Wenn die Penetranz nahe bei 1 liegt, dann ist II.1 nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit heterozygot. Ist die Penetranz dagegen sehr klein, liegt die Heterozygotenwahrscheinlichkeit nahe bei 0,5, denn die Tatsache, dass II.1 gesund ist, liefert fast keine Zusatzinformationen.

Mit welcher Wahrscheinlichkeit erkrankt ein Kind (III.1) der gesunden Ratsuchenden (II.1)?

1. Stammbaum in Tab. 1
2. Genetisches Modell: autosomal-dominanter Erbgang mit 2 Allelen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht: a = Normalallel mit einer Frequenz p und A = Defektallel mit einer Frequenz q; die Penetranz (Pen) ist unbekannt; keine Phänokopien; keine Neumutation.
3. A-priori-Wahrscheinlichkeit: Die Tochter II.1 (Ratsuchende) ist entweder Überträgerin (Aa) einer autosomal-dominanten Krankheit oder nicht (aa), die A-priori-Wahrscheinlichkeit beträgt jeweils 0,5.
4. Bedingte Wahrscheinlichkeit: II.1 ist gesund, falls II.1 heterozygot ist, dann ist sie mit einer Wahrscheinlichkeit von  $1-Pen$  gesund, falls sie homozygot normal ist, dann ist sie mit Wahrscheinlichkeit von 1 gesund.
5. Bayessches-Rechentableau in Tab. 1: Summe der verbundenen Wahrscheinlichkeiten (spaltenweises Produkt):  $1-0,5 Pen$
6. A-posteriori-Wahrscheinlichkeit „Ratsuchende ist heterozygot Aa“:

$$P(II.1(het)) = \frac{(0,5-0,5Pen)}{(1-0,5Pen)} = \frac{(1-Pen)}{(2-Pen)}$$

Diese A-posteriori-Wahrscheinlichkeit kann ohne Kenntnis der Penetranz nicht berechnet werden. Allerdings war nach der Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Kindes der Ratsuchenden gefragt. Dieses Risiko beträgt (Heterozygotenwahrscheinlichkeit von II.1 \* 0,5 Pen):

medgen 2011 · 23:359–363  
 DOI 10.1007/s11825-011-0289-5  
 © Springer-Verlag 2011

C. Fischer · T. Grimm  
**Risikoberechnungen  
 beim autosomal-  
 dominanten Erbgang**

**Zusammenfassung**

Für einfache Stammbäume werden die Risikoberechnungen bei autosomal-dominanten Erkrankungen mithilfe des Bayes'schen Rechentableaus durchgeführt und dabei demonstriert, wie sich reduzierte Penetranz, Phänokopien und altersabhängige Penetranz berücksichtigen lassen und auf das Risiko auswirken. Bei altersabhängiger Penetranz ist es wichtig, zwischen Heterozygotenwahrscheinlichkeit und Restlebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit zu unterscheiden. Die Parameter sind in Anlehnung an ein vereinfachtes Modell für familiären Brust- und Eierstockkrebs gewählt.

**Schlüsselwörter**

Autosomal-dominant · Reduzierte Penetranz · Phänokopien · Altersabhängige Penetranz · Bayes-Theorem

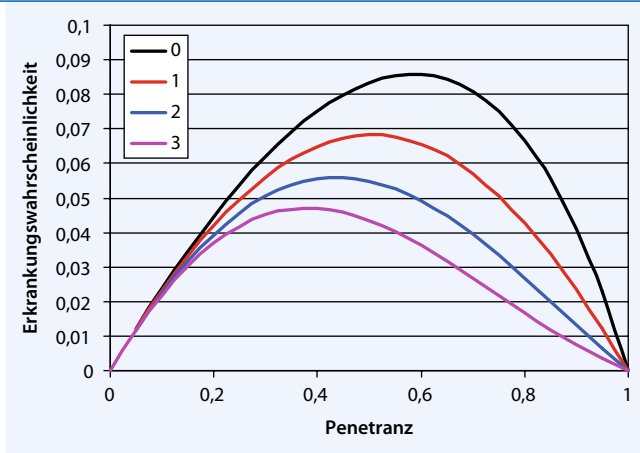
**Risk calculation in autosomal dominant inheritance**

**Abstract**

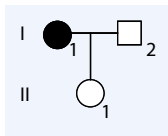
Genetic risk calculations for autosomal dominant diseases are performed using Bayesian calculation tables. We demonstrate the effect of reduced penetrance, phenocopies, and age-dependent penetrances on these calculations. For example, in age-dependent penetrance, it is important to distinguish between the heterozygote probability and the remaining lifetime risk for a disease. As examples, a simplified model for familial breast and ovarian cancer is used.

**Keywords**

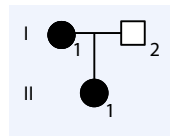
Autosomal dominant · Reduced penetrance · Phenocopies · Age-dependent penetrance · Bayes theorem



**Abb. 2** ▲ Erkrankungswahrscheinlichkeit von III.1 in **Abb. 1**, in Abhängigkeit von der Penetranz und der Anzahl der gesunden Geschwister



**Abb. 3** ▲ Beispiel 2: Autosomal-dominante Erkrankung mit reduzierter Penetranz und Phänokopien (I.1 erkrankt, II.1 gesund)



**Abb. 4** ▲ Beispiel 3: Autosomal-dominante Erkrankung mit reduzierter Penetranz und Phänokopien (I.1 erkrankt, II.1 erkrankt)

$$P(III.1(K)) = \left[ \frac{(1 - Pen)}{(2 - Pen)} \right] \\ * 0,5Pen = \frac{(Pen - Pen^2)}{(4 - 2Pen)}$$

Wenn man diese Formel graphisch darstellt (**Abb. 2**) erkennt man, dass sie ein Maximum des Risikos bei etwa 8,6% hat (exakte Berechnung durch Differenzieren und Nullsetzen).

Hat II.1 bereits gesunde Kinder, so reduziert diese Information die Erkrankungswahrscheinlichkeit für III.1 wie in **Abb. 2** gezeigt. Die Berechnung ist in **Tab. 2** für n=1 durchgeführt.

**Beispiel 2: Autosomal-dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz und Phänokopien**

Im nächsten Beispiel gehen wir von einer Krankheit aus, bei der ein autosomal-dominantes Hauptgen vorliegt und es zusätzlich alterunabhängige Phänokopien gibt.

1. In dem Stammbaum in **Abb. 3** ist die Mutter (I.1) krank und die Tochter (II.1) gesund.

2. Genetisches Modell:  
 Autosomal-dominanter Erbgang  
 $p = 0,997$ ;  $q = 0,003$   
 Penetranz (Pen) = 0,8  
 Phänokopierate (Phä) = 0,1  
 keine Neumutationen
3. Vereinfachungen:  
 Es wird angenommen, dass die gesunden eingetragenen Personen homozygot gesund (aa) und damit keine Genträger sind; Homozygote für das Defektallel (AA) werden nicht berücksichtigt. Es gibt keine Neumutationen.
4. Auf der Basis des vorgegebenen genetischen Modells sind in **Tab. 3** die Aufspaltungsmöglichkeiten zusammengestellt.
5. Berechnung in **Tab. 4**
6. Aufgrund der hohen Phänokopierate (0,1 entspricht 10%) sind die Heterozygotenwahrscheinlichkeiten (sie werden durch die Addition der jeweilig zutreffenden A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten berechnet) mit 0,029 für I.1 und 0,005 für II.1 der beiden Frauen niedrig. Läge die Phänokopierate bei nur 0,01 (entspricht 1%), würden sich die Heterozygotenwahrscheinlichkeiten 0,225 für I.1 und 0,037 für II.1 ergeben.

**Tab. 5** Berechnung für den Stammbaum in **Tab. 4**

	Aa		aa		Aa		aa	
Mutter I.1	0,0060		0,9940					
	Pen	(1-Pen) Phä			Phä			
Krank	0,8		0,02		0,1			
	Aa		aa		Aa		aa	
Tochter II.1	0,5		0,5		0,5		1	
	Pen	(1-Pen) Phä	Phä	Pen	(1-Pen) Phä	Phä	Phä	
Krank	0,8	0,02	0,1	0,8	0,02	0,1	0,1	Summe
Verbundene Wahrscheinlichkeit	0,0019	0,00005	0,0002	0,00005	0,000001	0,00001	0,0099	0,0122
I.1(het)	$(0,0019 + 0,00005 + 0,0002 + 0,00005 + 0,000001 + 0,00001) / 0,0122 = 0,185$							
II.1(het)	$(0,0019 + 0,00005 + 0,00005 + 0,000001) / 0,0122 = 0,165$							

**Tab. 6** Altersabhängige kumulative Penetranz für Brustkrebs. (Nach [2], Cyrillic-Implementierung [4], gerundet)

Genotyp	Geschlecht	Alter x							
		0-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-85	
	<b>Frauen</b>								
	<b>Männer</b>	0-85							
aA	Bis zum Alter von x zu erkranken	0,01	0,089	0,288	0,506	0,666	0,777	0,852	
aA	Bis zum Alter von x gesund zu sein	0,99	0,911	0,712	0,494	0,334	0,223	0,148	
aa	Bis zum Alter von x zu erkranken	0	0,002	0,011	0,027	0,047	0,07	0,096	
aa	Bis zum Alter von x gesund zu sein	1	0,998	0,989	0,973	0,953	0,93	0,904	

a Normalallele, A Defektalallel.

### Beispiel 3: Autosomal-dominante Erkrankung mit reduzierter Penetranz und Phänokopien

Für den Fall, dass Mutter und Tochter krank sind (**Abb. 4**), verlaufen die Berechnungen wie in **Tab. 5** gezeigt. Die Heterozygotenwahrscheinlichkeiten für I.1 und II.1 betragen 0,185 und 0,165 (I.1: 1,0 und II.1: 0,988, falls die Phänokopierate nur 1% beträgt). Die Phänokopien im Verhältnis zur Penetranz verursachen den Unterschied.

### Altersabhängige Penetranz – altersabhängige Phänokopierate

Das erste Modell für Brust- und Eierstockkrebs, das Claus-Modell [2], beinhaltet ein seltenes autosomal-dominantes Hauptgen mit altersabhängigen Penetranzen. Obwohl die genetische Epidemiologie von Brustkrebs inzwischen schon wesentlich differenzierter aufgeklärt wurde, wird dieses Modell weiterhin bei Risikoberechnungen in Familien mit Brustkrebs eingesetzt. In **Tab. 6** sind die Penetranzen

in Altersklassen aufgelistet, so wie sie im Risikoberechnungsprogramm Cyrillic 2.13 implementiert sind. Die Berechnung mit dem Bayesschen Rechentableau ist möglich, führt aber z. B. bei 3 Generationen zu größeren Tableaus, die unübersichtlich und daher fehleranfällig werden. Daher wurde eine Reihe von EDV-Programmen entwickelt. Eine Übersicht und kurze Bewertung findet man in [5].

### Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit für das weitere Leben

Die Angaben in **Tab. 6** beziehen sich auf eine Frau bei ihrer Geburt. Falls eine Ratsuchende bis zum Alter von 49 Jahren gesund war und dann eine Mutation entdeckt wird, dann möchte sie ihre Restlebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit wissen, d. h. die Wahrscheinlichkeit, bis zum Alter von 85 Jahren an Brustkrebs zu erkranken unter der Bedingung, dass sie bis zum Alter von 49 Jahren gesund war. Man benutzt die Formel für die bedingte Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{krank bis zum Alter von 85} | \text{bis 49 Jahre gesund}) = P(\text{krank zwischen 49 und 85 Jahren}) / P(\text{bis 49 Jahre gesund}).$$

Die einzelnen Zahlen lassen sich aus **Tab. 3** ablesen: Die Restlebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit für eine gesunde 49-jährige Mutationsträgerin beträgt:

$$\frac{(0,852 - 0,288)}{(1 - 0,288)} \approx 0,792$$

Ihre Wahrscheinlichkeit, bis zum Alter von 59 an Brustkrebs (BC) zu erkranken, beträgt:

$$\frac{(0,506 - 0,288)}{(1 - 0,288)} \approx 0,305$$

Bei einer Krankheit mit altersabhängiger Penetranz deuten Familienmitglieder, die in höherem Alter noch gesund sind, darauf hin, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Defektmutation tragen.

Ist für die Mutter eine Heterozygotenwahrscheinlichkeit von z. B. 0,35 berechnet worden (unter Nutzung der Familienvorgeschichte, aber ohne Informationen über das Alter der gesunden, ratsuchende Tochter), dann setzt sich die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Leben Brustkrebs zu bekommen, aus dem genetischen Anteil und dem Anteil aus anderen Ursachen folgendermaßen zusammen:

$$P(\text{Tochter het})P(\text{BC} | \text{gesund mit 49 und Tochter het}) + (1 - P(\text{Tochter het}))P(\text{BC} | \text{gesund mit 49 und Tochter nicht het}) = 0,35 * 0,5 * \frac{(0,852 - 0,288)}{(1 - 0,288)} + (1 - 0,35 * 0,5) * \frac{(0,096 - 0,011)}{(1 - 0,011)} \approx 0,167$$

### Limitierungen des vereinfachten Modells bei Brust- und Eierstockkrebs

In Familien mit Brust- und Eierstockkrebs, die die Kriterien des Deutschen Konsortiums für Hereditären Brust- und Eierstockkrebs erfüllen, wird nach Bera-

tung ein molekulares Screening der beiden Hochrisikogene *BRCA1/2* angeboten. Ratsuchende mit Mutationen haben eine hohe Erkrankungs Wahrscheinlichkeit im Lauf ihres Lebens, sie können an intensiverer Vorsorge teilnehmen oder prophylaktische Maßnahmen ergreifen. Ist kein Test möglich oder der Test negativ, basiert die Entscheidung über die Vorsorge auf Risikoberechnungen, in Deutschland auf der Basis des Hauptgenmodells mit altersabhängigen Penetranzen und Phänotypkopieraten in der Cyrillic-2.13-Implementierung. Dieses genetische Modell beschreibt die familiäre Häufung ausschließlich durch ein Hauptgen ohne Unterscheidung von *BRCA1* und *BRCA2* und ist dadurch in mehrerer Hinsicht nicht umfassend genug [2, 5, 7, 8]:

1. Die altersabhängigen Penetranzen Brust- und Eierstockkrebs sind für die Mutationsträger in *BRCA1* anders als in *BRCA2*.
2. Die Einbeziehung negativer Gentests würde im Rahmen dieses Modells zu falschen Ergebnissen führen. Werden z. B. Erkrankte negativ getestet, dann bleibt im Ein-Gen-Modell nur übrig, die familiäre Häufung durch ein zufälliges Zusammentreffen mehrerer Krankheitsfälle aus anderen Ursachen zu erklären, und damit ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit für gesunde Frauen gering. Dieses Modell gilt als überholt [3].
3. Weitere Variable sollten zur Definition von Risikogruppen hinzugenommen werden, z. B. Morphologie, Immunhistochemie, Hormonrezeptoren oder die Anhäufung von Niedrigrisikovarianten [6].

Es gibt genauere Modelle, und es ist Gegenstand aktueller Forschungen, diese Strategien im Hinblick auf die Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeiten und der Restlebenszeiterkrankungswahrscheinlichkeit zu vergleichen. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen einer Krankheitsmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* für das verwendete Ein-Gen-Modell schlechter ist als z. B. Modelle, die 2 Gene annehmen. Inwiefern der Unterschied zwischen dem Ein-Gen-Modell und Zwei-Gen-Modell

klinisch relevant ist, wird in prospektiven Studien untersucht.

## Fazit für die Praxis

**Wir haben anhand von ausgewählten Beispielen die Berechnungen bei autosomal-dominanten Erkrankungen demonstriert. Für eine weitere Vertiefung empfehlen wir die Lehrbücher [1, 8].**

## Korrespondenzadresse

**Dr. C. Fischer**  
Institut für Humangenetik  
Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 366  
69120 Heidelberg  
cfischer@uni-hd.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Bickeböller H, Fischer C (2007) Einführung in die Genetische Epidemiologie. Springer, Heidelberg
2. Claus EB, Risch N, Thompson WD (1991) Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 48:232–242
3. Fischer C, Bickeböller H (2007) Risikokalkulationen bei erblichen Krebberkrankungen. *Medgen* 19:245–249
4. Chang-Claude J, Fischer C, Schmutzler R (2006) Genetische Epidemiologie am Beispiel Brustkrebs. *Onkologie* 12:1126–1135
5. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B (2009) Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 17:722–731
6. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC (2010) Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res* 12:R28
7. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M (2010) Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol* 4:174–191
8. Young ID (2006) Introduction to risk calculation in genetic counseling, 3. Aufl. Oxford University Press, Oxford
9. Cyrillic 2.13. Cherwell Inc, Oxford, Great Britain

Hier steht eine Anzeige.

 Springer