

DISSERTATION

**Schwangerschaftsrate und Schwangerschaftsoutcome bei
BRCA1/2-Mutationsträgerinnen**

**Pregnancy rate and pregnancy outcome in *BRCA1/2* muta-
tion carriers – a comparison**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susan Friedrich

aus Bad-Saarow

Erstbetreuung:

Prof. Dr. med. Dorothee Speiser

Datum der Promotion:

28.02.2025

Vorwort

Teile dieser Dissertation wurden als Posterpräsentation auf dem 64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 2022 veröffentlicht. Der Titel lautete „Schwangerschaftsrate und Schwangerschaftsoutcome bei BRCA–Mutationsträgerinnen - Daten aus einem FBREK-Zentrum“

Autoren: Friedrich, S., Kalmbach N., Röhle R., Olbrich C., Kußmaul J., Zang B., Tatzber A. Blohmer J.-U., Speiser, D.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
ABSTRACT: DEUTSCH	10
ABSTRACT: ENGLISH	12
BEGRIFF MUTATION	14
1. EINLEITUNG	15
1.1. EPIDEMIOLOGIE UND BIOLOGISCHE FUNKTION VON PATHOGENEN <i>BRCA1</i> - UND <i>BRCA2</i> - KEIMBAHNVARIANTEN	15
1.2. GENETISCHE VERÄNDERUNGEN DER UNTERSUCHTEN KOHORTE	17
1.3. RISIKOERHÖHUNG FÜR KARZINOME	18
1.4. REPRODUKTIONSPROBLEMATIK BEI TRÄGERINNEN EINER PATHOGENEN <i>BRCA1/2</i> -KEIMBAHNVARIANTE	20
1.5. PRÄMATURE OVARIELLE INSUFFIZIENZ (POF).....	21
1.6. EINFLUSS DER KARZINOMTHERAPIE AUF DIE FERTILITÄT UND MÖGLICHE FERTILITÄTSPROTEKTION	22
1.7. FEHLENDE FRÜHERKENNUNGSMAßNAHMEN FÜR DEN UNERFÜLLTEN KINDERWUNSCH	23
1.8. AMH-LEVEL	23
1.9. SCHWANGERSCHAFT NACH KARZINOMERKRANKUNG BEI FRAUEN MIT PATHOGENER <i>BRCA1/2</i> -KEIMBAHNVARIANTE	24
1.10. PRÄIMPLANTATIONS DIAGNOSTIK.....	25
1.10.1. <i>Rechtslage</i>	26
1.11. STATISTIK ZU ANZAHL KINDER UND SCHWANGERSCHAFT IN DER NORMALBEVÖLKERUNG IN DEUTSCHLAND	26
1.12. EXTERNE EINFLÜSSE AUF KINDERWUNSCH UND FERTILITÄT.....	27
1.13. PSYCHOSOZIALE AUSWIRKUNGEN DER PATHOGENEN VERÄNDERUNG DER KOHORTE.....	28
1.14. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	28
2. MATERIAL UND METHODEN	30
2.1. STUDIENKOHORTE	30
2.2. FRAGEBOGEN	32
2.1. ENDPUNKTE.....	32
2.2. ERHEBUNGSINSTRUMENTE.....	33
2.2.1. <i>Medizinische und demographische Angaben</i>	33
2.3. FRAGEBOGEN ZU PSYCHOSOZIALEN FAKTOREN	33
2.3.1. <i>The Cancer Worry Scale Revised for Breast Cancer Genetic Counseling (CWS-GC)</i>	33
2.3.2. <i>Pregnancy related Anxiety Scale (PrAs) – Baby Concern Scale</i>	33
2.4. STATISTISCHE ANALYSE.....	34
2.5. FALLZAHLBEGRÜNDUNG	35
3. ERGEBNISSE	36
3.1. KOHORTE DER RATSUCHENDEN DES FBREK-ZENTRUMS DER CHARITÉ.....	36
3.2. SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN	37
3.2.1. <i>Status Partnerschaft, Arbeitsverhältnis und Schulabschluss</i>	38
3.2.2. <i>Alkohol- und Nikotinkonsum</i>	38
3.3. ANGABEN ZU VORERKRANKUNGEN	39
3.4. RATSUCHENDE MIT KARZINOM UND THERAPIE.....	40
3.1. UNERFÜLLTER KINDERWUNSCH.....	42
3.2. SCHWANGERSCHAFT.....	43
3.2.1. <i>Anzahl der Lebendgeburten</i>	43

3.2.2.	Nulligravidität- und parität.....	44
3.2.3.	Schwangerschaftsalter beim 1. Kind	46
3.2.4.	Angaben zu Schwangerschaftsanzahl und -abbrüchen (Anzahl und Häufigkeiten)	47
3.3.	SCHWANGERSCHAFTSOUTCOME.....	47
3.3.1.	Gewichts- und Geschlechterverteilung	49
3.3.2.	Geburtsmodus	49
3.3.3.	Fehlbildungen	49
3.3.4.	Frühgeburtlichkeit	50
3.3.5.	Schwangerschaftskomplikationen.....	51
3.4.	INANSPRUCHNAHME VON REPRODUKTIONSMEDIZINISCHEN LEISTUNGEN.....	52
3.5.	PSYCHOSOZIALE AUSWIRKUNGEN AUF DIE SCHWANGERSCHAFT.....	53
3.5.1.	Einfluss pathogene BRCA1/2-Keimbahnvariante auf den Kinderwunsch	53
3.5.2.	Cancer-Worry-Scale.....	53
3.5.3.	Baby Concern Scale.....	54
3.6.	SUBGRUPPENANALYSE	55
3.7.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	57
4.	DISKUSSION	59
4.1.	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE.....	59
4.2.	DISKUSSION DER METHODIK	60
4.2.1.	Datenerfassung	60
4.2.2.	Kohorte der Ratsuchenden	61
4.2.3.	Limitationen der Arbeit.....	62
4.3.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	63
4.3.1.	Ratsuchende des FBREK-Zentrums der Charité.....	63
4.3.2.	Status Partnerschaft und Arbeitsverhältnis	64
4.3.3.	Alkohol- und Nikotinkonsum	64
4.4.	ANGABEN ZU VORERKRANKUNGEN	65
4.5.	RATSUCHEDE MIT KARZINOM UND THERAPIE.....	65
4.6.	KINDERWUNSCH UND SCHWANGERSCHAFT	66
4.6.1.	Anzahl der Schwangerschaftsrate und Lebendgeburten	66
4.7.	KINDERWUNSCH	68
4.7.1.	unerfüllter Kinderwunsch und Einfluss von gBRCA1/2 auf den Kinderwunsch	68
4.7.2.	Schwangerschaftsalter beim 1. Kind	69
4.7.3.	Nulligravidität- und parität.....	70
4.8.	SCHWANGERSCHAFTSOUTCOME.....	71
4.8.1.	Gewichtsverteilung	71
4.8.2.	kongenitale Fehlbildungen	71
4.8.3.	Frühgeburtlichkeit	71
4.8.4.	Schwangerschaftskomplikationen.....	72
4.9.	INANSPRUCHNAHME VON REPRODUKTIONSMEDIZINISCHEN LEISTUNGEN.....	73
4.10.	PSYCHOSOZIALE AUSWIRKUNGEN EINER PATHOGENEN BRCA1/2-KEIMBAHNVARIANTE	74
4.10.1.	Cancer-Worry-Scale	74
4.10.2.	Baby-Concern-Scale	74
5.	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....	76
6.	LITERATURVERZEICHNIS	78
7.	ANHANG	92
7.1.	FRAGEBOGEN	92
8.	EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG	97
9.	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	100

10.	PUBLIKATIONSLISTE.....	103
11.	DANKSAGUNG	104
12.	BESCHEINIGUNG STATISTIK	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft onkologische Gynäkologie
ANM	Alter des natürlichen Menopausenbeginns
AMH	Anti-Müller-Hormon
ATM	Ataxia Teleangiectasia Mutated
BC	Breast-cancer (Mammakarzinom)
BMI	Body-Mass-Index
<i>BRCA1</i>	Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene 1
<i>BRCA2</i>	Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene 2
wtBRCA	wild-type BRCA
gBRCA	germline BRCA
CWS-GC	The Cancer Worry Scale Revised for Breast Cancer Genetic Counseling
DK-FBREK	Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSB	Doppelstrangbrüche
EVE	Einverständniserklärung
FBREK	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IVF	In-vitro-fertilization
ICSI	Intra-cytoplasmatic-sperm-injection
IUGR	Intrauterine growth retardation
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LOH	Loss of Heterozygosity
MaCa	Mamma carcinoma (Mamma-Karzinom)
OC	Ovarian cancer (Ovarial-Karzinom)
PCOS	Polzystisches Ovarialsyndrom
PGD	Präimplantatorische genetische Diagnostik
PID	Präimplantationsdiagnostik
PV	pathogene Variante

Abkürzungsverzeichnis

RS	Ratsuchende
RRSO	Risikoreduzierende Salpingo-Ovarektomie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LAGE DER TUMORSUPPRESSORGENE <i>BRCA1</i> UND <i>BRCA2</i> AUF DEN CHROMOSOMEN (3).....	15
ABBILDUNG 2: REPARATURKOMPLEX BEI DER HOMOLOGEN REKOMBINATION AKTIVIERT DURCH EINEN DSB (5) ..	16
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER „SECOND HIT“-THEORIE NACH KNUDSON (1971) (8, 9).....	17
ABBILDUNG 4: FLUSSDIAGRAMM KONTAKTAUFNAHME UND STUDIENTEILNAHME.....	31
ABBILDUNG 5: ANZAHL DER STUDIENTEILNEHMERINNEN MIT AUFLISTUNG NACH PATHOGENER VARIANTE IN <i>gBRCA1/2</i>	36
ABBILDUNG 6: HÄUFIGKEITEN DES AUFTRETENS EINES KARZINOMS IN DER STUDIENKOHORTE	41
ABBILDUNG 7: VERGLEICH ALTER DER MUTTER BEIM 1.KIND.....	46
ABBILDUNG 8: PUNKTEDIAGRAMM MITTELWERT DES CWS UND DES BCS.....	54
ABBILDUNG 9: UNTERSCHIEDUNG FRAUEN MIT <i>gBRCA1/2</i> (GRAU) UND <i>wtBRCA</i> (BLAU), ENDPUNKTE IN %	58

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: LEBENSZEITRISIKO BESTIMMTER KARZINOMERKRANKUNGEN, UNTERSCHIEDUNG <i>gBRCA1/2</i> UND ALLGEMEINBEVÖLKERUNG	19
TABELLE 2: CHARAKTERISTIKA DER RATSUCHENDEN	37
TABELLE 3: ANGABEN ZU VORERKRANKUNGEN IN DER STUDIENKOHORTE (HÄUFIGKEITEN)	39
TABELLE 4: HÄUFIGKEITSANGABEN ZU KRANKHEITS- UND THERAPIEFORM BEI RATSUCHENDEN MIT KARZINOM... ..	40
TABELLE 5: ÜBERSICHT ANGABEN ZU KINDERWUNSCH, ALTER UND NUTZUNG REPRODUKTIONSMEDIZINISCHER LEISTUNGEN	42
TABELLE 6: DURCHSCHNITTSWERTE ANZAHL DER SCHWANGERSCHAFTEN	43
TABELLE 7: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DIE ANZAHL DER LEBENDGEBURTEN	43
TABELLE 8: NULLIGRAVIDITÄT UND -PARITÄT IN BEIDEN KOHORTEN (HÄUFIGKEITEN)	44
TABELLE 9: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DIE NULLIPARITÄT	45
TABELLE 10: DURCHSCHNITTSALTER BEI GEBURT DES ERSTEN KINDES	46
TABELLE 11: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DAS SCHWANGERSCHAFTSALTER BEIM 1. KIND	46
TABELLE 12: ANGABEN ZU SCHWANGERSCHAFTSANZAHL UND -ABBRÜCHEN (HÄUFIGKEITEN)	47
TABELLE 13: ÜBERSICHT SCHWANGERSCHAFTSOUTCOME BEIDER KOHORTEN IM VERGLEICH	48
TABELLE 14: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DIE FRÜHGEBURTlichkeit BEIM 1. KIND	50
TABELLE 15: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN BEIM 1. KIND	51
TABELLE 16: THERAPIEN IN REPRODUKTIONSZENTREN (HÄUFIGKEITEN)	52
TABELLE 17: AKTUELLER KINDERWUNSCH UND EINFLUSS VON <i>gBRCA1/2</i> AUF DEN KINDERWUNSCH	53
TABELLE 18: PUNKTWERTE DER FRAGEBOGEN, EINFLUSS <i>gBRCA1/2</i> UND PSYCHOSOZIALE FAKTOREN	53
TABELLE 19: PSYCHOSOZIALE FAKTOREN OHNE UNTERSCHIEDUNG <i>gBRCA1/2</i> UND <i>wtBRCA</i> ; UNTERSCHIEDUNG FRAUEN MIT UND OHNE KARZINOM IN DER VORANAMNESE	55
TABELLE 20: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DEN SCORE DER CANCER-WORRY-SCALE	56
TABELLE 21: EINFLUSS VERSCHIEDENER PARAMETER AUF DIE BABY-CONCERN-SCALE	56
TABELLE 22: DARSTELLUNG DER RATE VERSCHIEDENER ENDPUNKTE IM VERGLEICH BEIDER KOHORTEN	57

Abstract: Deutsch

Einleitung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, zu überprüfen, ob Frauen mit einer pathogenen Variante (pV) in *gBRCA1/2* im Vergleich zu Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* vor dem Hintergrund der geringeren Follikelreserve und der damit potenziell reduzierten Fertilität häufiger kinderlos waren, ob mehr reproduktionsmedizinische Leistungen in Anspruch genommen wurden und, ob die Rate von Schwangerschaftskomplikationen erhöht war.

Methodik

Untersucht wurden 229 Ratsuchende des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité (FBREK), von denen zwischen 2016 und 2020 bei 166 (72%) eine pV in *gBRCA1/2* - detektiert wurde.

Als Vergleichskohorte wurden Daten von 63 (28%) Frauen ohne informativ genetischem Ergebnis in *BRCA1/2* analysiert. Alle Probandinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung zwischen 18 und 85 Jahre alt. Es wurde ein digitaler Fragebogen zur retrospektiven Erfassung von Schwangerschaftsraten, Schwangerschaftskomplikationen und Schwangerschaftsoutcomes entwickelt.

Ergebnisse

Der Anteil von Nulliparae betrug bei Frauen mit pV in *gBRCA1/2* 38% (N=63) und bei Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* 30,2% (N=19) ($p=0,1$). 6,6% (N=11) der Ratsuchenden mit *gBRCA1/2* nahmen reproduktionsmedizinische Leistungen in Anspruch, während es bei Ratsuchenden ohne pathogene Keimbahnveränderung 1,6% (N=1) waren. Von einem unerfüllten Kinderwunsch der länger als 12 Monaten bestand, berichteten 11,4% (N=19) der Frauen mit *gBRCA1/2* im Vergleich zu 4,8% (N=3) der Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* ($p=0,1$). Das Durchschnittsalter der Frau bei Geburt des 1. Kindes unterschied sich um 1,2 Jahre ($p=0,2$) im Vergleich zu Frauen ohne pathogene Keimbahnveränderung (*gBRCA1/2*: 28,5a : wtBRCA: 27,3a). Der Einfluss einer pV in *gBRCA1/2* auf die Rate an Schwangerschaftskomplikationen ($p=0,09$; 95% KI: 0,2-1,2) und der Frühgeburtlichkeit ($p=0,94$; 95% KI: 0,3-3,2) war nach Adjustierung mittels logistischer Regression statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie liefert Hinweise darauf, dass Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtlichkeit bei Frauen mit pV in *gBRCA1/2* im Vergleich zu Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* nicht häufiger aufgetreten sind. Allerdings benötigten Frauen mit pV in *gBRCA1/2* häufiger reproduktionsmedizinische Unterstützung, waren eher kinderlos und beklagten häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch über 12 Monate.

Diese Erkenntnisse sollten in größeren Kohortenstudien, vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen umstrittenen Fertilitätsunterschiede und des geringeren AMH-Levels bei Frauen mit *gBRCA1/2*, weiter untersucht werden. Es wurden außerdem Unterschiede zwischen beiden pathogenen Varianten (*gBRCA1* und *gBRCA2*) beschrieben, auf die in folgenden Studien ein Augenmerk gelegt werden sollte.

Die Ergebnisse können das Verständnis des Einflusses dieser pathogenen Keimbahnvariante auf die Schwangerschaft fördern und bei einer spezifischen Beratung der Trägerinnen von *gBRCA1/2* hilfreich sein.

Abstract: English

Objective

The aim of this retrospective study was to examine whether women with a pathogenic variant (pv) in *gBRCA1/2* were more frequently childless compared to women without evidence of a pv in *gBRCA1/2* against the background of the lower follicular reserve and thus potentially reduced fertility, whether more reproductive medical services were utilized and whether the rate of pregnancy complications was increased.

Patients and Methods

The study examined 229 women seeking advice from Charité's Familial Breast and Ovarian Cancer Center (FBREK), 166 (72%) of whom were found to have a pathogenic germline variant in *BRCA1/2* between 2016 and 2020.

Data from 63 (28%) women without a pathogenic germline variant in *BRCA1/2* were analyzed as a comparison cohort. All subjects were between 18 and 85 years old at the time of data collection. A digital questionnaire was developed to retrospectively record pregnancy rates, pregnancy complications and pregnancy outcomes.

Results

The proportion of nulliparous women was 38% (N=63) for pV in *gBRCA1/2* carriers and 30.2% (N=19) for women without pathogenic germline alterations ($p=0.1$). 6.6% (N=11) of those seeking advice with a pv-detection used reproductive medical services, compared to 1.6% (N=1) of those seeking advice without pathogenic germline alterations. 11.4% (N=19) of women with a pathogenic germline variant in *BRCA1/2* reported an unfulfilled desire to have children for longer than 12 months compared to 4.8% (N=3) of women without a pathogenic germline variant in *BRCA1/2* ($p=0.1$). The average age of the woman at the birth of the first child differed by 1.2 years ($p=0.2$) compared to women without pathogenic germline alteration (*gBRCA1/2*: 28.5 Jahre : wtBRCA: 27.3 Jahre). The influence of the presence of one of the pathogenic germline variants in *BRCA1/2* on the rate of pregnancy complications ($p=0.09$; 95% CI: 0.2-1.2) and premature birth ($p=0.94$; 95% CI: 0.3-3.2) was not statistically significant after adjustment using logistic regression.

Conclusion

The present study provides evidence that pregnancy complications and preterm birth were not more frequent in women with a pv in *gBRCA1/2* compared to women with wtBRCA. However, women with a pathogenic germline variant in *BRCA1/2* were more likely to require reproductive medical support, were more likely to be childless and more likely to complain of an unfulfilled desire to have children over 12 months.

These findings should be further investigated in larger cohort studies against the background of the controversial fertility differences described in the literature and the lower AMH level in women with pathogenic germline variants in *BRCA1/2*. Differences between the two pathogenic variants (*gBRCA1* and *gBRCA2*) have also been described and should be addressed in subsequent studies.

The results may further the understanding of the impact of these pV in *gBRCA1/2* on pregnancy and be helpful in specific counseling of carriers.

Begriff Mutation

Es gibt ein komplexes Klassifizierungssystem für genetische Veränderungen. Der umgangssprachliche Begriff „Mutation“ wird inzwischen als zu ungenau angesehen. Krankheitsrelevante Veränderungen werden als „pathogene Keimbahnvariante“ bezeichnet. Dennoch bleiben wir im Gespräch (und im Rahmen dieser Doktorarbeit) mit unseren Ratsuchenden und Patient*innen bei dem Begriff „Mutation“, da er sich in den vergangenen Jahren als allgemeinverständliches Synonym für pathogene Keimbahnvariante etabliert hat.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und biologische Funktion von pathogenen *BRCA1*- und *BRCA2*-Keimbahnvarianten

Pathogene Keimbahnvarianten in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* sind vergleichsweise selten in der Bevölkerung. Schätzungen zufolge tragen etwa 0,2 bis 0,3 Prozent der Weltbevölkerung eine pathogene Keimbahnvariante in einem dieser Gene. Etwa 1 von 400 Personen ist von einer pathogenen Variante (pV) in *gBRCA1* und *gBRCA2*-Genen betroffen (1). Allerdings variiert die Häufigkeit in verschiedenen Kohorten und Ethnien. Zum Beispiel sind pV von *gBRCA1* und *gBRCA2* bei jüdischen Frauen mit osteuropäischer Herkunft (Ashkenazi) häufiger anzutreffen als bei Frauen anderer ethnischer Gruppen (2). Pathogene Keimbahnveränderungen in den *BRCA1* und *BRCA2*-Genen sind als bedeutende Faktoren für die Entstehung von Mamma- und Ovarialkarzinomen bekannt. *BRCA1* und *BRCA2* sind Tumorsuppressorgene, die für Teile des DNA-Doppelstrangbruch-(DSB)-Reparaturweges kodieren, speziell des Ataxie-Teleangiektasie-Weges. Das *BRCA1*-Gen befindetet auf dem langen Arm von Chromosom 17. *BRCA2* kann auf dem kurzen Arm von Chromosom 13 nachgewiesen werden (3) (siehe **Abbildung 1**).

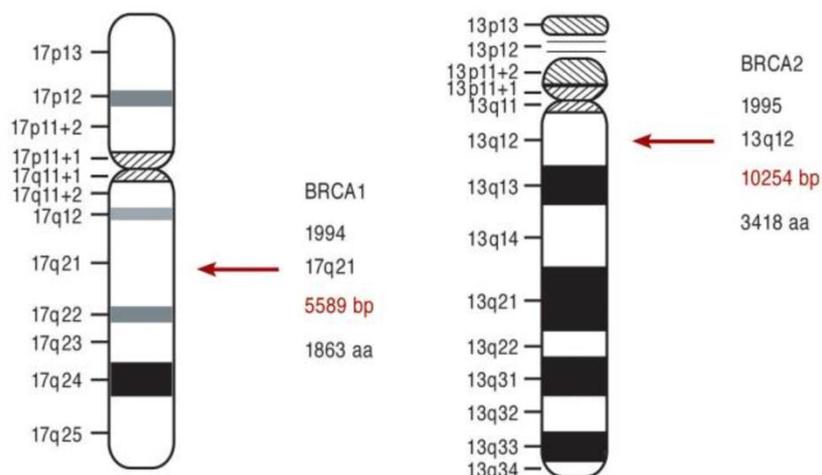


Abbildung 1: Lage der Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* auf den Chromosomen (3)

DNA-Schäden können bis zu 1.000.000 Mal innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden auftreten. Demzufolge zählen die Reparaturmechanismen dieser Gene zu den essenziellen Funktionen (4). In **Abbildung 2** ist der Reparaturkomplex schematisch dargestellt. Da *BRCA*-Gene zur Gruppe der Tumorsuppressorgene gehören, sind sie wesentlich an

Einleitung

der DNA-Reparatur beteiligt. Sie haben Einfluss auf die Aktivierung von Genen, die nicht nur für die Reparatur der DNA, sondern auch für die Regulation des Zellzyklus und des programmierten Zelltods (Apoptose) verantwortlich sind (5). Tritt eine pV in einem dieser für dieses Reparatursystem kodierenden Proteine auf, führt dies zu einer insuffizienten Reparatur der DNA-Doppelstrangbrüche, die die Karzinogenese in bestimmten Organen begünstigt (siehe [Risikoerhöhung für Karzinome](#)) (4, 6). Sobald ein Doppelstrangbruch (durch beispielsweise ionisierende Strahlung) auftritt, wird die *ATM*-Kinase aktiviert, die daraufhin *BRCA1* phosphoryliert. *BRCA1* bildet durch die Phosphorylierung eine Verbindung mit Proteinen, die für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen und die Initiierung der homologen Rekombination verantwortlich sind. *BRCA2* wirkt ähnlich, indem es direkt an *RAD51* bindet und somit den Transport und die Bindung von *RAD51* an die DNA ermöglicht (5).

Da das *BRCA1*- Gen mitunter auch eine bedeutende Rolle in der Kontrolle des Zellzyklus hat, kann es mit Hilfe der Aktivierung bestimmter Checkpoints die Replikation der Zelle stoppen und sogar über Stress-Antwortwege die Apoptose initiieren (5).

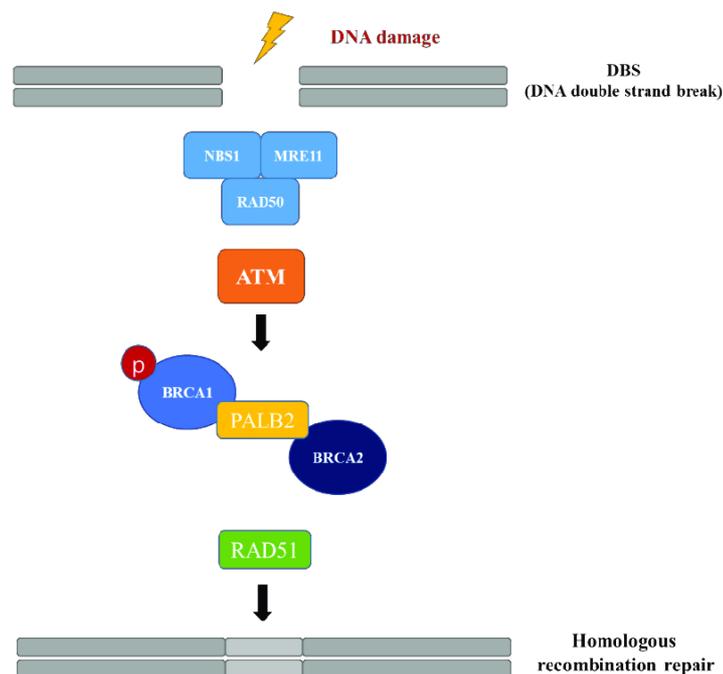


Abbildung 2: Reparaturkomplex bei der homologen Rekombination aktiviert durch einen DSB (5)

Nach dem Auftreten eines DSB wird *ATM* durch den MRN-Komplex (*MRE11*, *RAD51* und *NBS1*) an der DSB-Stelle rekrutiert und phosphoryliert. Ein Komplex aus *BRCA1*-*PALB2*-*BRCA2* transloziert in den Zellkern und bindet an *RAD51*. Übernommen aus

Einleitung

1.2. Genetische Veränderungen der untersuchten Kohorte

BRCA1- und *BRCA2*-Gene, und damit die pathogenen Keimbahnvarianten, werden autosomal-dominant an Nachkommen vererbt. Das bedeutet, dass Betroffene das Allel zu 50% an ihre Kinder vererben. Autosomale Gene bestehen prinzipiell aus 2 Allelen. Weist eines dieser Allele eine pathogene Variante auf, so kann diese weitergegeben werden (7).

Der Grund, warum nicht alle Trägerinnen einer pathogenen Keimbahnvariante erkranken, ist, dass das Gen für die Tumorsuppression erst ausgeschaltet ist, sobald beide Allele, also auch das vorerst intakte Allel, mutiert sind. Diese zweite Mutation kann im Laufe des Lebens durch verschiedene Umwelteinflüsse, Ernährung oder dem Alterungsprozess ausgelöst werden und führt dann zu dem sogenannten „second-hit“, der ein Loss of Heterozygosity (LOH) bewirkt (siehe **Abbildung 3**), und damit die Funktion des Tumorsuppressorgens ausschaltet. Der „second hit“ ist eine somatische Mutation und kann nicht vererbt werden (8, 9).

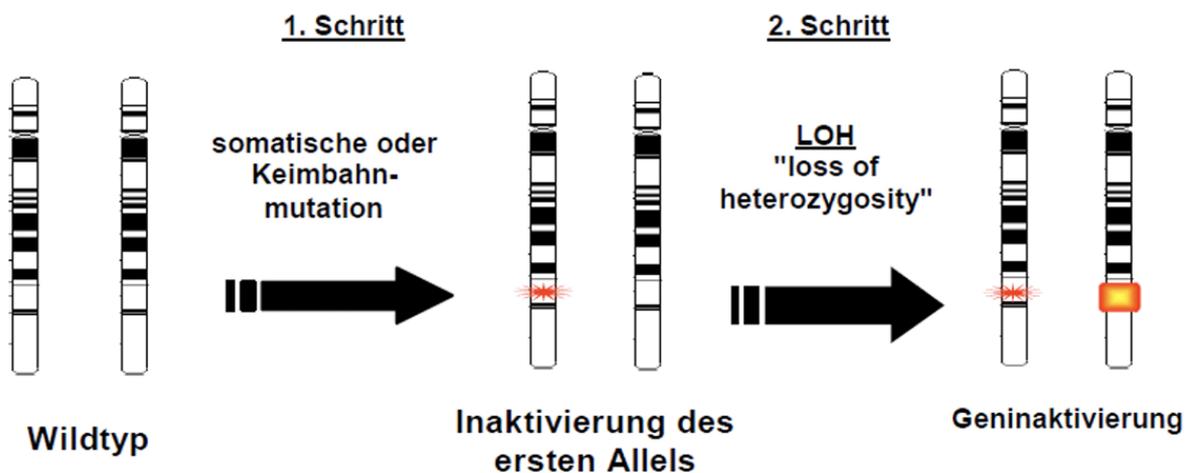


Abbildung 3: Schematische Darstellung der „second hit“-Theorie nach Knudson (1971) (8, 9)

Darüber hinaus kann eine pathogene Variante in *gBRCA1/2* spontan auftreten, eine sogenannte de-novo Mutation, ohne dass sie von einem Elternteil ge- und vererbt wird. Dies geschieht jedoch sehr selten (10). Eine weitere genetische Besonderheit ist das Auftreten

Einleitung

eines Keimzellmosaiks (11) in *BRCA1/2*, bei der die pathogene Variante in diesen Genen nur in einem Teil der Keimzellen vorhanden ist. Das Phänomen des Keimzellmosaiks bei *BRCA1/2* entsteht infolge einer genetischen Variation während der frühen embryonalen Zellteilung. Dabei kann es vorkommen, dass einige Zellen des sich entwickelnden Embryos die pathogene Variante in den *BRCA1/2*-Genen tragen, während andere Zellen frei davon sind (11). Aufgrund der frühen Festlegung der Keimzellen, aus denen später Spermium und Oozyte hervorgehen, können diese von diesem Mosaik betroffen sein. Die Übertragung der pathogenen Variante auf Nachkommen ist möglich, wenn eine dieser betroffenen Keimzellen in die Keimbahn gelangt (12). Dieser genetische Zustand kann zu komplexen Interpretationen genetischer Testergebnisse führen und erfordert eine sorgfältige Analyse, insbesondere im Hinblick auf das individuelle Krebsrisiko und mögliche Vererbungsmuster (13).

Homozygote Veränderungen können bei Betroffenen zu einer frühen embryonalen Letalität führen und verdeutlichen die Bedeutung des Gens für die Zellteilung und Reparaturvorgänge während der embryonalen und allgemeinen Entwicklung. In Fallberichten werden homozygote nonsense-Mutationen mit der Fanconi-Anämie in Zusammenhang gebracht. In der Regel sind homozygote nonsense-Mutationen in *BRCA1/2* sehr selten und manifestieren sich phänotypisch durch kongenitale Anomalien und eine Prädisposition für kindliche Karzinomerkrankungen (14).

1.3. Risikoerhöhung für Karzinome

Sofern eine Frau eine pathogene Keimbahnveränderung im *BRCA1/2*-Gen aufweist, steigt ihr Risiko einer Karzinomerkrankung an. Aktuelle Analysen berechnen Lebensrisikowahrscheinlichkeiten von 45-75% an einem Mammakarzinom sowie 18-40% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (15-18).

Das Mammakarzinom ist die häufigste Karzinomerkrankung der Frau. Generell erkrankten im Jahr 2020 2,3 Millionen Frauen neu an einem Mammakarzinom (19). Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung liegt bei 64 Jahren (20). Frauen mit pV in *gBRCA1*- oder *gBRCA2* entwickeln ein Mammakarzinom im Durchschnitt früher als Frauen ohne diese pV. In der Regel wird das Mammakarzinom bei Frauen mit einer pathogenen *BRCA1*-Keimbahnveränderung im Alter von etwa 41-50 Jahren diagnostiziert, während

Einleitung

Frauen mit einer pathogenen Veränderung in *gBRCA2*- im Alter von etwa 51-60 Jahren betroffen sind (21).

Etwa 5-10% aller Mammakarzinomerkrankungen und 10-15% aller Ovarialkarzinomerkrankungen (18) sind auf pathogene Keimbahnvarianten in Risikogenen zurückzuführen. 12% aller Mammakarzinomerkrankungen vor dem 40. Lebensjahr entwickeln sich aufgrund einer *gBRCA1/2*-Keimbahnvariante (22, 23). Zusätzlich erhöht sich das Risiko für die Entstehung von Pankreas und Prostatakarzinomen (24, 25). Die folgende **Tabelle 1** zeigt eindrücklich die Unterschiede der Prävalenz von Karzinomerkrankungen zwischen der Allgemeinbevölkerung und Trägern einer pathogenen Variante in *gBRCA1* und *gBRCA2*.

Tabelle 1: Lebenszeitrisiko bestimmter Karzinomerkrankungen, Unterscheidung *gBRCA1/2* und Allgemeinbevölkerung

Karzinomerkrankung	<i>gBRCA1</i>	<i>gBRCA2</i>	Allgemeinbevölkerung⁽²⁰⁾
Mamma-Ca ♀	55-72% ⁽¹⁾	45-69% ⁽¹⁾	12,40%
Ovarial-Ca	39-44% ⁽¹⁾	11-17% ⁽¹⁾	1,30%
Mamma-Ca ♂	1-3% ⁽²⁶⁾	3-12% ⁽²⁶⁾	0,10%
Prostata-Ca	7-26% ^(25, 27, 28)	19-61% ^(25, 27, 28)	12,10%
Pankreas-Ca	2% ^(24, 29)	5-10% ^{(29) (24)}	1,80%

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich über prophylaktische Einflussfaktoren zu informieren und geeignete Präventionsmaßnahmen zu ergreifen, um das Karzinomrisiko zu minimieren.

Betroffene haben die Möglichkeit, sich einer prophylaktischen Mastektomie und/oder einer risikoreduzierenden Salpingo-Ovarektomie (RRSO) zu unterziehen, um das Risiko an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken, zu senken. Die Faktoren, die in die Berechnungen des individuell kalkulierten Risikos für zukünftige Mamma- und/oder Ovarialkarzinome einfließen, umfassen die familiäre Anamnese, das Vorhandensein einer pathogenen Variante, die ethnische Herkunft, das Alter der Menarche und weitere genetische Modifier, welche im Rahmen des polygenen Risiko-Scores erfasst und auf diese Weise in die Berechnung integriert werden (30). Mithilfe des Algorithmus CanRisk© (30) können diese Faktoren berücksichtigt werden, um eine präzise Risikoberechnung durchzuführen. Basierend auf der Anamnese kann eine Altersempfehlung für die

Einleitung

Durchführung einer Mastektomie oder einer risikoreduzierenden Salpingo-Ovarektomie (RRSO) abgeleitet werden.

Betroffene sind dadurch gezwungen, sich schon früher als üblich mit den Themen Kinderwunsch und Familienplanung auseinanderzusetzen und grundlegende Entscheidungen zu treffen.

1.4. Reproduktionsproblematik bei Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnvariante

Es gibt mehrere Studien, die darauf hindeuten, dass Frauen mit pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnvarianten möglicherweise ein höheres Risiko für Reproduktionsprobleme aufweisen als Frauen ohne pathogene Keimbahnvariante (31-35). Präklinische Untersuchungen an Mäusemodellen bildeten den Ausgangspunkt der Hypothese, die klare Unterschiede zwischen Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* und Nicht-Trägerinnen aufzeigte (36).

In einigen Studien wurde die Hypothese formuliert, wonach das Vorhandensein einer pV in *gBRCA*, insbesondere in *gBRCA1*, möglicherweise mit einer verringerten Anzahl von Oozyten in den Ovarien, einem erhöhten Risiko für Fertilitätsprobleme und einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POF) in Verbindung gebracht werden kann. Diese Faktoren könnten bei Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* zu Infertilität und einem vorzeitigen Einsetzen der Menopause führen (37). Für diese Hypothese existieren plausible Erklärungen.

In vitro Studien bestätigten, dass das *BRCA1*-Gen in menschlichen Keimzellen und Blastozysten stark aktiv ist, was auf seine potenzielle Rolle bei der Entwicklung der Oozyten und Embryonen hinwies (38, 39).

Tierexperimentelle Forschungen deuteten ebenfalls darauf hin, dass Mäuse mit einer pV in *gBRCA1* eine geringere Oozytenreserve aufwiesen (36). Neuere Studien haben außerdem die bedeutende Rolle einer gestörten Reparatur von Doppelstrangbrüchen (DSBs) bei der Alterung der Ovarien bestätigt. Die Expression von *BRCA1* und anderen an der DSB-Reparatur beteiligten Genen nimmt mit zunehmendem Alter in den Granulosazellen der Ovarialfollikel ab (36, 40-42). Der DSB-Reparaturmechanismus ist entscheidend für das Überleben der Oozyte, um genotoxischen Stress zu bewältigen. Eine

Beeinträchtigung der DSB-Reparatur scheint mit einem beschleunigten Verlust der ovariellen Follikelreserve aufgrund der Anhäufung von DSBs in den Oozyten verbunden zu sein (36).

Titus et al. (43) beschrieb in seiner Studie, dass besonders Mäuseweibchen mit einer pV in *gBRCA1* eine geringere Anzahl an Primordial-Follikel aufwiesen, die gleichzeitig im Alter mehr DNA-Doppelstrangbrüche zeigten. Pro Zyklus wurden im Vergleich zum Wild-Typ weniger Oozyten produziert. Die Wurfgröße der Weibchen war geringer (43).

In diesem Zusammenhang wird durch den verminderten Reparaturprozess eine geringere Oozytenreserve vermutet, da *BRCA1* gerade in Keimzellen besonders hoch exprimiert ist, was zu verringertem Überleben der Oozyte führen kann (44, 45). Daher ist es naheliegend, dass eine pV in *gBRCA1/2* das weibliche Reproduktionspotential beeinflussen könnte (46).

Oktay et al. (47) untersuchte in seiner Studie 13 Frauen mit pV in *gBRCA1/2*, auf das ovarielle Ansprechen von Letrozol und Gonadotropinen im Vergleich zu 33 Frauen ohne informativ genetischem Ergebnis. Dabei wurde eine erniedrigte ovarielle Antwort festgestellt (33,3% vs 3,3% $p=0,014$), die häufig als Marker für die ovarielle Reserve und Infertilität genutzt wird (47). Es wurde beschrieben, dass Frauen mit einer pathogenen Keimbahnvariante in *BRCA1/2* häufiger eine verfrühte ovarielle Insuffizienz aufweisen und früher in die Menopause gehen könnten (siehe [Prämature ovarielle Insuffizienz \(POF\)](#)). Diese Annahme wurde durch die Metaanalyse von Hu et al. bestätigt (44).

1.5. Prämature ovarielle Insuffizienz (POF)

Sowohl Oktay et al. als auch Hu et al. beschreiben die prämature ovarielle Insuffizienz bei Frauen mit pathogener Keimbahnvariante in *BRCA1/2* (44) (47). Dies unterstützt die oben genannte Hypothese der Reparaturstörung und der verkürzten Telomerlängen zusätzlich. Andere finden diesen Sachverhalt nur in Mäusemodellen wieder (48).

Auch die Unterscheidung zwischen Frauen mit *gBRCA1* und *gBRCA2* wurde in einzelnen Studien untersucht. Diese beschreiben einen signifikanten Unterschied der Dauer der fertilen Phase von der Menarche bis zur Menopause als Indiz für eine Assoziation zwischen einer geringeren ovariellen Reserve und dem Bestehen einer pathogenen Keimbahnvariante in *BRCA1/2* (49). Dabei waren laut Rzepka-Gorska et al. besonders Frauen

Einleitung

mit einer pathogenen Keimbahnvariante in *BRCA1* betroffen (50). Vereinzelt tauchen Studien auf, die eine verringerte ovarielle Reserve nur bei Trägerinnen einer pV in *gBRCA2* fanden, andere wiederum sahen den Effekt nur bei *gBRCA1* (43, 51). Es wurde von einer vorzeitigen Menopause berichtet, die im Durchschnitt um ein bis drei Jahre früher als in der Allgemeinbevölkerung eintrat (52, 53).

Eine umfangreiche Meta-Analyse einer genomweiten Assoziationsstudie von 2015 (Day et al.) identifizierte einen Polymorphismus im *gBRCA1*-Gen als einen maßgeblichen Faktor für das Eintrittsalter der natürlichen Menopause (54). Titus et al. haben in ihrer Studie belegt, dass im Verlauf des menschlichen Alterungsprozesses die Expression von *BRCA1* in den Ovarien abnimmt (siehe oben). Gleichzeitig konnten sie zeigen, dass eine verminderte *BRCA1*-Expression in Mausmodellen zu einer reduzierten ovariellen Reserve führte (36). Die Ergebnisse von Day et al. korrelierten mit diesen Befunden, da das Allel (in diesem Fall die Expression von *BRCA1*) das Alter des natürlichen Menopausenbeginns (ANM) beeinflusste und reduzierte (54). Diese Feststellung legt nahe, dass *BRCA1* eine direkte Regulierung der funktionellen Interaktion mit dem Östrogenrezeptor α ausübt. Somit ergibt sich die Hypothese, dass Varianten von *BRCA1* die ANM möglicherweise durch eine modifizierte Östrogensignalisierung beeinflussen könnte (54). Es scheint wichtig, dass die potenziellen Auswirkungen von pV in *gBRCA2* auf die Fortpflanzungsfunktion ebenfalls vorhanden sein könnten, aber aufgrund des verzögerten Rückgangs der normalen Funktion des *BRCA2*-Allels am Ende des reproduktiven Lebens weniger offensichtlich sind (55).

1.6. Einfluss der Karzinomtherapie auf die Fertilität und mögliche Fertilitätsprotektion

Die ovarielle Reserve kann nach einer Chemotherapie beeinträchtigt sein. Chemotherapeutika können Auswirkungen auf die Anzahl der Follikel haben und eine vorzeitige Erschöpfung der ovariellen Reserve verursachen, da diese sehr sensibel auf die Effekte von Strahlen- und Chemotherapeutika reagieren. Die ovarielle Reserve bezieht sich auf die Anzahl und Qualität der Oozyten der Ovarien und sind ein wichtiger Faktor bei der Bestimmung der Fertilität einer Frau (56-58).

Die Auswirkung einer Chemotherapie auf die ovarielle Reserve hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Art und Dosierung der Chemotherapeutika, dem Alter der Patientin

Einleitung

und der Anzahl der Zyklen der Therapie. Besonders die Therapie mit Alkylantien, Anthrazyklinen, Taxanen oder Platin-Verbindungen schädigen besonders die Ovarien (59, 60). In einigen Fällen ist die ovarielle Reserve nach einer Chemotherapie nur wenig verbraucht, insbesondere bei Frauen, die in jüngerem Alter insbesondere präpubertär behandelt werden (56). Die Folgen einer Chemotherapie auf die Oozytenreserve variieren stark.

Einige Studien sehen einen größeren Verlust ovarieller Reserve bei Frauen mit pathogener Keimbahnveränderung in *BRCA1/2* aufgrund der oben beschriebenen Oozyten-DNA-Reparatur Defizienz, also der Unfähigkeit von Oozyten, beschädigte DNA zu reparieren (61-63). Als Referenzmarker wird in den genannten Studien der AMH-Wert genutzt, der derzeit als einziger standardisierter Marker für die ovarielle Reserve gilt (64, 65).

1.7. Fehlende Früherkennungsmaßnahmen für den unerfüllten Kinderwunsch

Derzeit existieren keine spezifischen Früherkennungsmaßnahmen für eine reduzierte ovarielle Reserve oder Probleme bei Erfüllung eines Kinderwunschs bei Frauen mit einer pathogenen Keimbahnveränderung in *BRCA1/2*.

Einzig das Anti-Müller-Hormon kann als Marker für die ovarielle Reserve angesehen werden (65). Das AMH-Level kann bei Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* erniedrigt sein und Aufschluss über den Erfolg einer künstlichen Befruchtung geben (siehe [AMH-Level](#)) (64, 66).

1.8. AMH-Level

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist ein Parameter, der weitestgehend standardisiert in der Reproduktionsmedizin als Marker für die ovarielle Reserve einer Frau genutzt wird (67, 68). Als „Fruchtbarkeitsparameter“ gibt er darüber Aufschluss, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen ist. Also wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, eine Frau mit Kinderwunsch erfolgreich hormonell zu stimulieren. Die Anzahl der zu gewinnenden Oozyten kann mit Hilfe des Wertes eingeschätzt werden (69). Im Vergleich zu anderen Werten, wie beispielsweise dem FSH oder dem LH, verändert sich der Wert vom AMH im gesamten Zyklus nur wenig, sodass er zu jedem

Einleitung

Zeitpunkt bestimmt werden kann (70). Faktoren, die einen geringen Einfluss auf den Wert des AMH haben, sind vor allem die Einnahme von Kontrazeptiva und der Nikotinkonsum. Diese können den Wert verringern (71). Der Wert gibt allerdings keinen Aufschluss über die ovarielle Reserve sowie auf die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich schwanger zu werden (72). Selbst bei seiner Anerkennung als zuverlässiger Marker für die Oozytenreserve unterliegt das Anti-Müller-Hormon (AMH) gewissen Limitationen. Diese umfassen Vorerkrankungen (z.B. erhöhter AMH-Spiegel bei PCOS (73)), Alterseffekte, Variabilität zwischen Laboren sowie fehlende Standardisierung der Referenzbereiche (74). Zudem deckt ein niedriger AMH-Spiegel nicht zwangsläufig eine Infertilität ab (75), da die Qualität der Oozyte eine ebenso wichtige Rolle spielt. Die klinische Bedeutung des AMH-Wertes ist immer noch umstritten (75). Daher erfordert die Interpretation von AMH-Ergebnissen eine umfassende Berücksichtigung anderer Fertilitätsparameter, um fundierte Entscheidungen in Bezug auf die Fertilität und potenzielle Behandlungen treffen zu können.

Als einziger standardisierter Marker zum Einschätzen der ovariellen Reserve wird das AMH heutzutage oft als Vergleichsparameter in Studien genutzt. Im Vergleich zwischen Trägerinnen von einer pV in *gBRCA1/2* und Frauen weisen Studien derzeit unterschiedliche Ergebnisse auf. Vereinzelte Studien zeigen keinen Unterschied im Blutserumspiegel von AMH zwischen beiden Kohorten (76, 77). Andere Studien differenzieren zwischen einem geringeren Wert in *gBRCA1* (78, 79) oder einem geringeren Wert in *gBRCA2* (51). Weitere Studien hingegen zeigten einen Unterschied bei Trägern beider pathogenen Keimbahnveränderungen (64, 66).

1.9. Schwangerschaft nach Karzinomerkrankung bei Frauen mit pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnvariante

Nach Lambertini et al. konnten Frauen mit pathogener Keimbahnvariante in *gBRCA1/2* nach einer schweren Karzinomerkrankung in jungen Jahren schwanger werden, ohne dass sie ein erhöhtes Rezidivrisiko fürchten mussten. Das krankheitsfreie Überleben unterschied sich in dieser Studie nicht von jenen Patientinnen, die nach der Therapie nicht schwanger wurden (80). Prinzipiell ist aber zu sagen, dass das Reproduktionspotential bzw. die Fertilität derjenigen Frauen stark herabgesetzt ist, die sich einer chemo- oder strahlentherapeutischen und damit gonadotoxischen Behandlung unterzogen hatten (59,

60, 81). Vor allem Alkylanzien schädigen die ovarielle Reserve stark (siehe [Einfluss der Karzinomtherapie auf die Fertilität und mögliche Fertilitätsprotektion](#) (60, 82).

Laut den Daten der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland (GEKID) ist die Diagnose eines Mammakarzinoms vor dem Alter von 45 eher selten. In Deutschland machen Frauen unter 45 Jahren nur etwa 3% aller neu diagnostizierten Fälle eines Mammakarzinoms aus. Dies entspricht etwa 2000 Fällen pro Jahr (83).

Aufgrund der stark gonadotoxischen Wirkung der systemischen Chemotherapie (57) ist es für diese Frauen sinnvoll, vor dem Beginn der Therapie mögliche prophylaktische oder schadensminimierende Optionen zu bedenken. Bestimmte GnRH-Analoga werden zur prophylaktischen Fertilitätsprotektion eingesetzt. In Studien ist der Nutzen zur Fertilitätsprotektion der Ovarian durch GnRH-Analoga allerdings noch nicht abschließend evaluiert (84-87). Die neusten Leitlinien der AGO (Arbeitsgemeinschaft onkologische Gynäkologie 04/2023) empfiehlt neben dieser Maßnahme, auch die Kryokonservierung von befruchteten oder unbefruchteten Oozyten nach hormoneller Stimulation. Dadurch kann eine Schwangerschaft zu einem späteren Zeitpunkt durch IVF/ICSI ermöglicht werden (88) – allerdings führt dies zu einer Verzögerung des Therapiestarts. Eine kombinierte Anwendung verschiedener fertilitätserhaltender Maßnahmen sollte angestrebt werden, um Frauen mit einer pathogenen Variante in *gBRCA1/2* die bestmögliche Option zur Erhaltung ihrer Fertilität anzubieten. (87, 89). Es ist jedoch ratsam, bei diesen Frauen eine Reimplantation von Ovargewebe zu vermeiden, da die Problematik einer Tumorzellverschleppung besteht (90) (91).

1.10. Präimplantationsdiagnostik

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist ein Verfahren für die genetische Beurteilung einer befruchteten Oozyte vor Rücktransplantation in den Uterus (92).

Laut Embryonenschutzgesetz darf die PID nur an Zellen durchgeführt werden, die sich nicht mehr zu eigenständigen Embryonen entwickeln können, also pluripotent sind (92). Im 8-Zell-Stadium werden dafür einzelne befruchtete Zellen entnommen und mittels Gendiagnostik untersucht. Nach einigen Tagen werden unauffällige Embryonen wieder zurück in den Uterus gesetzt (93). Dieses Verfahren wird bei besonders schwerwiegenden

Einleitung

Erkrankungen durchgeführt und wurde auch bereits für die gBRCA1/2-Diagnostik angewandt (94).

1.10.1. Rechtslage

2011 wurde vom Deutschen Bundestag das Gesetz zur Präimplantationsdiagnostik erlassen, wonach die Präimplantationsdiagnostik (PID) einen Stellenwert in der Diagnostik schwerer Krankheitsbilder und der Reproduktionsmedizin einnehmen soll und „innerhalb enger Grenzen als nicht rechtswidrig erklärt“ wurde (95-97). In Deutschland wurde 2012 das erste Kind, das mit Hilfe einer PID auf das Desbuquois-Syndrom getestet wurde, geboren (98).

Die PID ist nur bei bestimmten schwerwiegenden Erkrankungen erlaubt. Was als schwerwiegend gilt, entscheidet die zuständige Ethikkommission. Derzeit werden in Europa pro Jahr circa 27.500 PID (Stand 2017) durchgeführt (99). Die finanziellen Aufwendungen pro Durchführung variieren voraussichtlich im Bereich von etwa 3.000 bis 20.000 Euro (100).

1.11. Statistik zu Anzahl Kinder und Schwangerschaft in der Normalbevölkerung in Deutschland

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes lag die Geburtenrate im Jahr 2014 noch bei 1,47 Kindern pro Frau, während heute jede Frau im Durchschnitt 1,58 Kinder zur Welt bringt (101). Das bedeutet, dass derzeit in Deutschland jährlich etwa 795.500 lebendgeborene Kinder registriert werden. Es ist jedoch zu bemerken, dass das durchschnittliche Alter der Mütter beim ersten Kind zwischen 2014 und heute um ein Jahr angestiegen ist und nun bei durchschnittlich 30,5 Jahren liegt (101). Mehrere Faktoren tragen zu diesem Phänomen bei. Dazu gehören die Verfügbarkeit zuverlässiger Verhütungsmethoden und die Möglichkeit, selbst in späteren Lebensphasen mithilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren schwanger zu werden. Zusätzlich hat die Aussicht auf eine erfolgreiche berufliche Karriere durch politische Maßnahmen an Bedeutung gewonnen. Die steigende Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten (102) eröffnet die Möglichkeit, sich mit dem Wunsch nach Elternschaft zu einem späteren Zeitpunkt im Leben auseinanderzusetzen.

2010 betrug die Frühgeburtlichkeitsrate laut dem Statistischen Bundesamt noch 9,6% so beträgt sie heute 8,7% in der Allgemeinbevölkerung (101).

1.12. Externe Einflüsse auf Kinderwunsch und Fertilität

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert einen unerfüllten Kinderwunsch als das „Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigen Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von 12 Monaten“ (103). In Deutschland ist die Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung angesiedelt (104). Ein erheblicher Anteil dieser ungewollt kinderlosen Paare sucht Unterstützung in reproduktionsmedizinischen Einrichtungen. Die Ursachen für den unerfüllten Kinderwunsch sind vielschichtig und können sowohl Frauen als auch Männer betreffen (105).

Verschiedene Einflussfaktoren können das Auftreten eines unerfüllten Kinderwunsches begünstigen. Ein geringer Body-Mass-Index (BMI), sei es durch regelmäßige intensive körperliche Aktivität oder Hungerzustände bedingt, kann die Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) beeinträchtigen (106). Dies könnte potenziell Auswirkungen auf den Menstruationszyklus und die reproduktive Gesundheit haben und so eine erfolgreiche Konzeption erschweren (107). Ein übermäßiger Konsum von Alkohol und Nikotin kann ebenfalls einen negativen Einfluss haben (108, 109). Darüber hinaus können genetische Faktoren, wie das Prader-Willi-Syndrom, Klinefelter-Syndrom oder das Androgenitale-Syndrom, zur Infertilität beitragen. Die Auswirkungen einer pathogenen *gBRCA1/2*-Variante auf die Fertilität sind noch nicht endgültig geklärt und werden in dieser Arbeit genauer untersucht.

Der vorherrschende Determinant ist das Alter der Frau (110), der sich als signifikanter Einflussfaktor erweist. Frauen, die ab dem Zeitpunkt der Mitte ihres dritten Lebensjahrzehnts versuchen, eine Schwangerschaft zu erreichen, leiden unter einer erhöhten Anfälligkeit für Schwangerschaftskomplikationen. Diese Anfälligkeit kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Erstens reduzierte sich die ovarielle Reserve sowie die Qualität der Oozyten mit jedem verstrichenen Jahr in dieser Phase des Lebens signifikant (111). Zweitens verzeichnet man eine drastische Zunahme von Schwangerschaftskomplikationen wie die Hypertonie oder das Gestationsdiabetes (112). Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit für genetische Erkrankungen des Kindes exponentiell an (113). Die

Einleitung

in Deutschland verbotene Oozytenspende ist für Frauen mit einer zu geringen oder keiner ovariellen Reserve (zum Beispiel nach einer Chemotherapie, erhöhtes Alter, genetische Erkrankungen) oder für Frauen mit ungenügender ovarieller Oozytenqualität die einzige Option, eine Schwangerschaft zu realisieren (98, 114).

1.13. Psychosoziale Auswirkungen der pathogenen Veränderung der Kohorte

Eine pathogene Keimbahnveränderung in *gBRCA1/2* kann eine Vielzahl von psychosozialen Auswirkungen auf die Betroffenen haben. Sie kann potenziell zur Auslösung einer depressiven Störung führen, insbesondere im Falle eines familiären Vorhandenseins einer bereits diagnostizierten Karzinomerkkrankung, während der Notwendigkeit einer prophylaktischen chirurgischen Intervention, oder im Falle einer eigenen Diagnose einer malignen Neoplasie (115, 116).

Das Wissen um die eigene pV in *gBRCA1/2* kann außerdem signifikante Auswirkungen auf die Reproduktionsentscheidungen von Individuen haben (117). Einige weibliche Probandinnen tendierten potenziell dazu, den Zeitpunkt der Familiengründung vorzuziehen, während andere aufgrund der präzisen Sorge, die pV auf ihre Nachkommen zu übertragen, sich möglicherweise gegen eine Konzeption und Schwangerschaft entschieden (117).

1.14. Fragestellung und Hypothesen

Die bisherige Studienlage in Bezug auf Fertilitätsunterschiede von Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* präsentierte sich bislang inkonsistent.

Die vorliegende Studie sollte untersuchen, ob es Unterschiede in der Schwangerschaftsrate, dem Schwangerschaftsoutcome und in der Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischer Unterstützung gab. Des Weiteren wurden die psychosozialen Faktoren von Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* während einer Schwangerschaft mit Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* verglichen. Außerdem wurden psychische Faktoren wie Krankheitsangst oder Sorge um das ungeborene Kind während einer Schwangerschaft untersucht.

Mit Hilfe dieser explorativen retrospektiven Studie sollten folgende Hypothesen beantwortet werden.

Einleitung

- Schwangerschaftoutcomes von Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* unterscheiden sich von Frauen ohne pV in *gBRCA1/2*.
- Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* benötigen häufiger assistierte Reproduktionsmaßnahmen, um schwanger zu werden, als Frauen ohne pV in *gBRCA1/2*.
- Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* sind während einer Schwangerschaft stärker psychisch belastet als Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* (gemessen mit dem Score der Cancer Worry Scale und Pregnancy related Anxiety Scale).

2. Material und Methoden

2.1. Studienkohorte

Die retrospektiv zu analysierende Kohorte unserer Beobachtungsstudie bestand aus 166 Frauen mit pV in *gBRCA1/2*, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 18 und 85 Jahre alt waren. Die Kontrollkohorte bildeten 63 Frauen, deren genetische Keimbahnanalyse nicht informativ war. Alle Probandinnen stellten sich zwischen 2016 und 2020 zur genetischen Beratung im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité-Universitätsmedizin Berlin vor und hatten eine Einwilligung zur Verwendung ihrer Daten zu Forschungszwecken gegeben. Der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité zugestimmt (EA04/058/21).

Ratsuchende, die im Vorfeld einer Kontaktaufnahme zu weiteren Studien zugestimmt hatten, wurden per Post, oder bei gewünschter digitaler Kontaktierung per E-Mail, oder direkt in der Sprechstunde auf die Studienteilnahme angesprochen. Dadurch ergab sich eine Zahl von 940 Frauen, die kontaktiert werden konnten. **Abbildung 4** zeigt ein Flussdiagramm zur Rekrutierung.

Material und Methoden

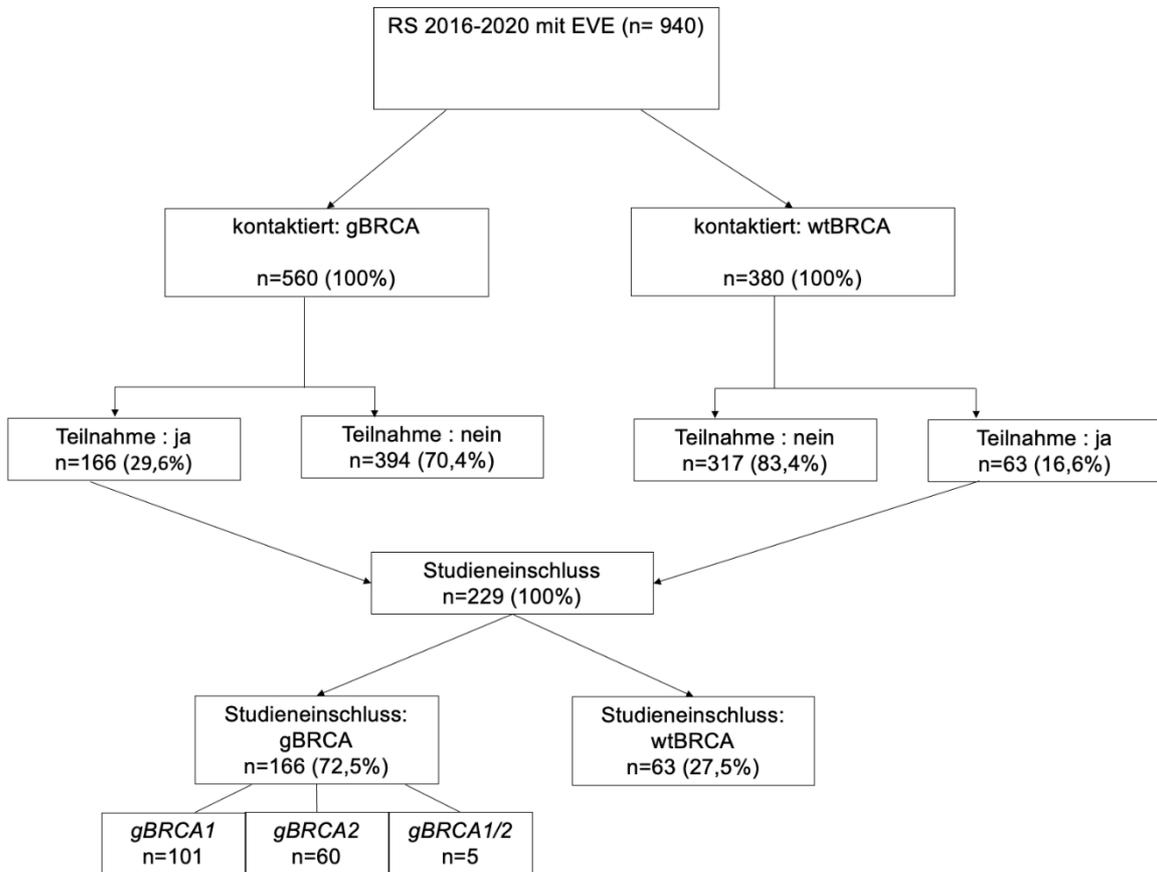


Abbildung 4: Flussdiagramm Kontaktaufnahme und Studienteilnahme

RS: Ratsuchende, EVE: Einverständniserklärung

Insgesamt füllten 229 Ratsuchende von 940 kontaktierten Frauen den digitalen Fragebogen komplett aus (24,3%). Davon waren 101 Ratsuchende (44,1%) Trägerinnen einer pathogenen *BRCA1*-Keimbahnveränderung, 60 (26,2%) Trägerinnen einer pathogenen *BRCA2*-Keimbahnveränderung und 5 Ratsuchende (2,1%) trugen sowohl eine pathogene Keimbahnveränderung in *BRCA1* und *BRCA2*. 63 Ratsuchende erhielten ein nicht informativ genetisches Ergebnis (wtBRCA) (Verhältnis gBRCA1/2 zu wtBRCA 72,5%: 27,5%). Für die Analyse wurde nicht zwischen gBRCA1 und gBRCA2 unterschieden.

Der Zeitraum der Befragung erstreckte sich vom 01.07.2021 bis zum 15.08.2021.

Alle Patientinnen wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie ausreichend informiert und bestätigten über die Plattform UNIPARK© ihre Bereitschaft an der Studie

teilzunehmen. Sie wurden darüber aufgeklärt, dass sie das Recht haben die Studie ohne negative Konsequenzen zu jedem Zeitpunkt abubrechen.

2.2. Fragebogen

Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, einen Fragebogen einmalig zu verschiedenen Themen betreffend die nachgewiesene genetischen Veränderung sowie ihrem Kinderwunsch und Schwangerschaft auszufüllen. Der Fragebogen thematisierte Eigenanamnese, Anzahl und Verlauf von Schwangerschaften, Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Angeboten und weitere Daten zum Schwangerschaftsoutcome. Zusätzlich wurden die Cancer-Worry-Scale und der Baby-Concern-Scale (aus dem Pregnancy-related Anxiety Score) erhoben und zwischen Frauen mit und ohne pV in gBRCA1/2 unterschieden. Innerhalb der Kohorte wurden anschließend Subgruppen gebildet, um den möglichen Einfluss von Karzinomerkrankungen und pV in gBRCA1/2 hinsichtlich des Kinderwunsches zu ermitteln.

Der digitale Fragebogen wurde in UNIPARK© erstellt. Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, über einen Link ihre personalisierte Identifikationsnummer einzugeben und konnten nach Zustimmung der datenschutzrechtlichen Richtlinie an der Studie teilnehmen. Eine Datei mit allen Variablen wurde aus UNIPARK© direkt in SPSS eingepflegt und ausgewertet.

2.1. Endpunkte

Als primäre Endpunkte definierten wir die Anzahl der Lebendgeburten, das Auftreten einer Frühgeburt bei der ersten Schwangerschaft (< 37 SSW) und Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, vorzeitige Wehentätigkeit, präpartale Blutung, Gestationsdiabetes) und das Schwangerschaftsalter bei der ersten Geburt. Als weitere Endpunkte legten wir die Nulliparität und die Inanspruchnahme von einer reproduktionsmedizinischen Behandlung fest.

Für die psychosozialen Komponenten während einer Schwangerschaft wurde der Score des Pregnancy-related-Anxiety-Scale-Baby-concerns mit 3 Items und der Score der Cancer-Worry-Scale mit 4 Items genutzt und ausgewertet.

Material und Methoden

2.2. Erhebungsinstrumente

2.2.1. Medizinische und demographische Angaben

Zur Erfassung medizinischer und allgemeiner demographischer Angaben, wurden im ersten Teil des Fragebogens Fragen zu Alter, Größe, Gewicht, beruflichem Status, Nikotin- oder Alkoholkonsum gestellt. Zusätzlich wurden wichtige gynäkologische Vorerkrankungen und Angaben zu vorausgegangenen Schwangerschaften erfragt.

2.3. Fragebogen zu psychosozialen Faktoren

2.3.1. The Cancer Worry Scale Revised for Breast Cancer Genetic Counseling (CWS-GC)

Eine pV in gBRCA1/2 kann für Frauen mit Kinderwunsch eine besondere psychosoziale Belastung darstellen. Da diese Auswirkungen betroffener Frauen in dem Kontext Familienplanung und Schwangerschaft in noch keiner uns bekannten Studie untersucht wurden, haben wir mit verschiedenen Scores, versucht die Auswirkung der pV in gBRCA1/2 darzustellen.

Die Cancer Worry Scale ist ein Verfahren zur Erfassung der spezifischen Krankheitsangst bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Cancer Worry Scale wurde überarbeitet, um in der genetischen Beratung bei einem Mammakarzinom (CWS-GC - The Cancer Worry Scale Revised for Breast Cancer Genetic Counseling) verwendet zu werden. Insgesamt zeigte der CWS-GC gute psychometrische Eigenschaften in dieser Kohorte (118).

Der CWS-GC umfasst 4 Items (siehe [Anhang](#)) mit höchstens 4 Punkten pro Item – dadurch ergibt sich ein Maximalwert von 16 Punkten. Ein höherer Cancer-Worry-Score weist darauf hin, dass eine Person größere Sorgen und Ängste in Bezug auf eine Karzinomerkrankung hat.

2.3.2. Pregnancy related Anxiety Scale (PrAs) – Baby Concern Scale

Mit Hilfe der Pregnancy related Anxiety Scale kann erfasst werden, inwieweit Frauen schwangerschaftsbezogene Angst empfinden. Die Antworten werden auf einer Skala bewertet, um das Ausmaß der Schwangerschaftsangst zu quantifizieren. Je höher die Zahl der erreichten Punkte, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Frauen Angst in

Bezug auf ihre Schwangerschaft haben. Die Skala besteht aus 3 Items (siehe [Anhang](#)), mit jeweils höchstens 4 Punkten. Der Maximalwert der Skala liegt bei 12 Punkten.

2.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS© (Statistical Packages for Social Sciences) 15.01.1 für Apple© der Firma SPSS Inc., Chicago USA und Microsoft Office Excel© 2007 der Firma Microsoft© Corp., Redmond USA. Grafiken und Diagramme wurden mit SPSS© und Microsoft Excel© erstellt. Für die Gestaltung und Verarbeitung der Tabellen wurde zusätzlich das Programm Microsoft Office Word© verwendet.

Die erfassten Daten werden mittels Chi-Quadrat-Tests oder t-Tests verglichen. Zur Untersuchung der Anzahl der Lebendgeburten wird eine Poisson-Regression verwendet. Als Einflussfaktoren werden neben dem genetischen Status auch BMI, Vorerkrankungen (Karzinomerkrankungen, PCO, Adipositas, Diabetes) sowie die soziale Situation (Partnerschaft, Arbeitsverhältnis) berücksichtigt. Für die Analyse des Auftretens von Frühgeburten wird eine logistische Regression verwendet. Dabei werden zur Adjustierung neben dem Tragen einer pV ebenfalls Alter beim 1. Kind, Karzinomerkrankung und der BMI berücksichtigt. Zur Evaluation des Effektes von *gBRCA1/2* auf Schwangerschaftskomplikationen wird ebenfalls eine logistische Regression mit Alter beim 1. Kind, Vorerkrankungen und der BMI als Kovariablen verwendet. Für die Analyse des Schwangerschaftsalters wird eine lineare Regression mit den Variablen pV in *gBRCA1/2* sowie Partnerschaft und der beruflicher Status verwendet.

Zur Analyse der Nulliparität wird eine logistische Regression mit den Variablen *gBRCA1/2*, Vorerkrankungen, BMI, sowie sozialen Faktoren (Partnerschaft) erstellt. Die Evaluation der Inanspruchnahme einer reproduktionsmedizinischen Behandlung erfolgt mittels gemischter logistischer Regression. Neben dem Vorliegen einer pV in *gBRCA1/2* werden soziale Faktoren, Alter sowie Vorerkrankungen als weitere erklärende Variable in das Modell aufgenommen. Es wird dabei ein zufälliger Intercept über alle Frauen hinweg angenommen. Zur Untersuchung der Belastung psychosozialer Faktoren werden die Einzelscores der Cancer-Worry-Scale und der Pregnancy-related-Anxiety-Scale

zwischen unserer Kohorte und der Vergleichskohorte mittels ungepaartem t-Test verglichen. Zusätzlich wird eine lineare Regression mit dem Tragen einer pV in *gBRCA1/2*, Alter, Vorerkrankung, sozialen Faktoren und Schwangerschaft als Kovariablen erstellt. Alle Analysen sind als explorativ anzusehen. Als Grenzwert für den p-Wert wird 0.05 gewählt.

2.5. Fallzahlbegründung

Alle im Zeitraum von 2016 - 2020 auf eine pV in *gBRCA1/2* getesteten Frauen, die eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten, wurden kontaktiert. Ratsuchende mit nicht informativem Gentest wurden ebenfalls kontaktiert. Die Rücklaufquote der Fragebögen belief sich auf 24,4% (229 von 940 Ratsuchenden).

Für die valide Anwendung der logistischen Regressionen war der limitierende Faktor die Anzahl der aufgetretenen binären Ereignisse. Für je ca. 15 aufgetretene Ereignisse konnte eine zusätzliche Variable im Modell berücksichtigt und gleichzeitig analysiert werden. Bei einer Ereignisrate von 10% (entspricht minimal ca. 18 Ereignissen) konnten also zumindest der genetische Status (*gBRCA1/2*) als Einflussgröße analysiert werden und ein Odds-ratio inklusive 95%-Konfidenzintervall geschätzt werden. Bei niedrigeren Ereignisraten wurde nur deskriptiv ausgewertet. Zur Durchführung von linearen Regressionen bzw. Poisson-Regressionen wurden mindestens 15 Beobachtungen pro Variable benötigt, so dass sich hier selbst bei einer minimalen Rücklaufquote von 10% keine Limitationen ergeben haben und Effektstärke inklusive 95%-Konfidenzintervallen berechenbar sind.

Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1. Kohorte der Ratsuchenden des FBREK-Zentrums der Charité

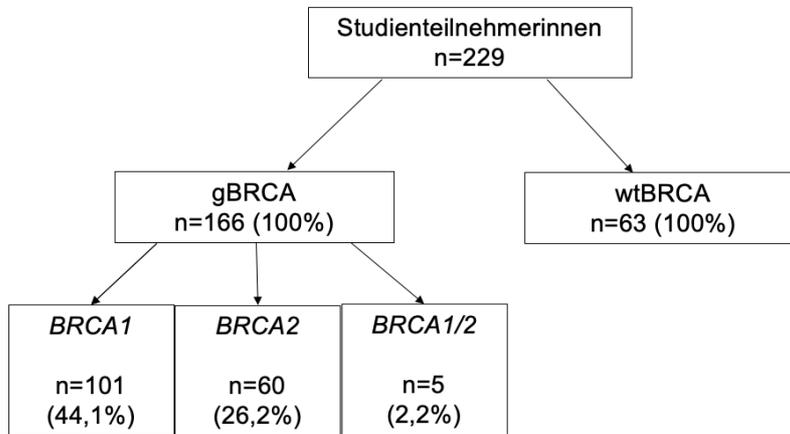


Abbildung 5: Anzahl der Studienteilnehmerinnen mit Auflistung nach pathogener Variante in *gBRCA1/2*

Von initial 940 Ratsuchenden, die einer Kontaktierung für eine weitere Studienteilnahme zugestimmt hatten, wurden insgesamt 229 Ratsuchende erreicht.

Von insgesamt 229 Ratsuchenden waren 63 Ratsuchenden (27,5%) ohne informativ genetisches Ergebnis (wtBRCA). Bei den verbleibenden 166 Frauen (72,5%) konnte eine pV in *gBRCA1/2* nachgewiesen werden. Innerhalb dieser Gruppe zeigten 101 Frauen (44,1%) eine pV im *gBRCA1*-Gen, während 60 Frauen (26,2%) eine pV in *gBRCA2*-Gen aufwiesen. Des Weiteren trugen 5 Frauen (2,2%) sowohl pathogene *gBRCA1*- als auch *gBRCA2* Varianten. Für nachfolgende Analysen wurden die Frauen, bei denen sowohl pV in *gBRCA1* als auch in *gBRCA2* nachgewiesen wurden, in einer einzigen Gruppe zusammengefasst. Die Ergebnisse konzentrieren sich daher ausschließlich auf den Unterschied zwischen den beiden Kohorten: Frauen mit *gBRCA1/2* und Frauen mit wtBRCA.

Ergebnisse

3.2. Soziodemographische Daten

Tabelle 2: Charakteristika der Ratsuchenden

Kohorte der Ratsuchenden		
	N=166 (100%) gBRCA1/2	N= 63 (100%) wtBRCA
aktuelles Alter^a (Mittelwert in Jahren) (SD)	47 (13,4)	45 (12,4)
BMI (Mittelwert n kg/m ²) (SD)	24,1 (5,1)	24,6 (5,3)
Partnerschaft^a	118 (71,1%)	48 (76,2%)
Beruf^a		
berufstätig	109 (65,7%)	49 (77,8%)
Ausbildung/Studium	4 (2,4%)	5 (7,9%)
arbeitslos	3 (1,8%)	0 (0%)
in Rente	24 (14,5%)	7 (11,1%)
arbeitsunfähig/berufsunfähig	21 (12,7%)	0 (0%)
sonstiges	5 (3%)	2 (3,2%)
Höchster Schulabschluss		
Haupt-/Volksschulabschluss	7 (4,2%)	2 (3,2%)
mittlere Reife	41(24,7%)	8 (12,7%)
Fachabitur	8 (4,8%)	7 (11,1%)
Abitur	27 (16,3%)	3 (4,8 %)
Bachelor/Master/Promotion	83 (50%)	43 (68,3%)
Nikotinkonsum^a		
ja	14 (8,4%)	5 (7,9%)
nein	140 (84,4%)	51 (81%)
gelegentlich	12 (7,2%)	7 (11,1%)
Alkoholkonsum^a		
nein	54 (32,5%)	14 (22,2%)
1x Monat oder seltener	45 (27,1%)	22 (34,9%)
1x pro Woche	47 (28,3%)	23 (36,5%)
mehrmals pro Woche	20 (12,0%)	4 (6,3%)

^azum Zeitpunkt der Befragung

Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter der zwei Kohorten unterschied sich im Mittel um 2 Jahre. Die jüngste Frau war zum Zeitpunkt der Befragung 23 Jahre, die älteste 85 Jahre alt. Die Altersverteilung war normalverteilt.

Im Durchschnitt lag der BMI bei Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* bei 24,1 kg/m², bei Frauen ohne pV bei 24,6 kg/m² und war in beiden Kohorten ähnlich und normalverteilt.

3.2.1. Status Partnerschaft, Arbeitsverhältnis und Schulabschluss

Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich in der *gBRCA1/2*-Kohorte 118 (71,1%) Ratsuchende in einer Partnerschaft. In der *wtBRCA*-Kohorte waren es 48 (76,2%) Ratsuchende.

109 Frauen mit pV in *gBRCA1/2* (65,7%) gaben an, berufstätig zu sein. 21 Frauen (12,7%) hingegen waren arbeits- oder berufsunfähig.

49 Frauen mit *wtBRCA* (77,8%) gaben an berufstätig zu sein. Keine der Studienteilnehmerinnen war arbeits- oder berufsunfähig.

83 (50%) der Ratsuchenden mit pV in *gBRCA1/2* verfügten über einen Bachelor/Master- oder Promotionsabschluss. In der Kohorte mit nicht informativ genetischem Ergebnis (*wtBRCA*) waren es 43 (68,3%). Einen Haupt- oder Volksschulabschluss hatten in der *gBRCA1/2* Kohorte nur 7 Frauen (4,2%) und in der Kohorte ohne pV lediglich 2 Frauen (3,2%).

3.2.2. Alkohol- und Nikotinkonsum

Einen Nikotinkonsum gaben in der *gBRCA1/2*-Kohorte 14 (8,4%) und in der *wtBRCA*-Kohorte 5 (7,9%) Ratsuchende an.

Hinsichtlich des Alkoholkonsums gab die *gBRCA1/2* Kohorte an in 32,5% (N=54) nie Alkohol zu trinken. In der Kohorte mit nicht-informativ genetischen Ergebnis waren es 22,2% (N=14). Mehrmals pro Woche Alkohol tranken 12% (N=20) der *gBRCA1/2* Kohorte und 6,3% (N=4) der *wtBRCA* Kohorte.

Ergebnisse

3.3. Angaben zu Vorerkrankungen

Tabelle 3: Angaben zu Vorerkrankungen in der Studienkohorte (Häufigkeiten)

	gBRCA1/2 (N=166,100%)	wtBRCA (N=63,100%)
keine VE	89 (53,6%)	34 (54 %)
DM	5 (3%)	1 (1,6%)
arterielle Hypertonie	15 (9%)	9 (14,3%)
Schilddrüsenerkrankung	28 (16,9%)	11 (17,5%)
Atemwegserkrankung	7 (4,2%)	3 (4,8%)
psychische Erkrankung	18 (10,8%)	7 (11,1%)
PCOS	1 (0,6%)	1 (1,6%)
sonstige	30 (18,1%)	7 (11,1%)

VE = Vorerkrankung, DM = Diabetes mellitus, PCOS = polycystisches Ovarialsyndrom

Mehr als die Hälfte der Ratsuchenden hatte zum Befragungszeitraum keinerlei Vorerkrankungen (53,6% : 54%). Auch in den anderen Kategorien unterschieden sich beide Kohorten nur unwesentlich hinsichtlich der Häufigkeit von Vorerkrankungen, z.B. Schilddrüsenerkrankungen mit 16,9 % zu 17,5% oder auch Diabetes mellitus mit 3% zu 1,6% (gBRCA1/2 : wtBRCA).

Ergebnisse

3.4. Ratsuchende mit Karzinom und Therapie

Tabelle 4: Häufigkeitsangaben zu Krankheits- und Therapieform bei Ratsuchenden mit Karzinom

	gBRCA1/2	wtBRCA
Mammakarzinom	76 (45,5%)	1 (1,6%)
Chemotherapie	71 (93,4%)	0 (0%)
Strahlentherapie	38 (50%)	1 (100%)
Metastasen	4 (5,3%)	0 (0%)
Rezidiv	9 (11,8%)	0 (0%)
Ovarialkarzinom	21 (12,6 %)	1 (1,6%)
Chemotherapie	21 (100%)	1 (100%)
Strahlentherapie	2 (9,5%)	0 (0%)
Metastasen	11 (52,4%)	1 (100%)
Rezidiv	8 (38,1 %)	0 (0%)
Anderes Karzinom	10 (6,0%)	0 (0%)
Chemotherapie	9 (90,0%%)	0 (0%)
Strahlentherapie	3 (33,3%)	0 (0%)
Metastasen	2 (25,0%%)	0 (0%)
Rezidiv	5 (50,0%)	0 (0%)
Kein Karzinom N (%)	60 (35,9%)	60 (96,8%)

Die gBRCA1/2-Kohorte zeichnete sich durch einen höheren Anteil erkrankter Ratsuchender im Vergleich zur Kohorte der wtBRCA aus (64,1% zu 3,2% der Gesamtkohorte). Dies ist in **Abbildung 6** dargestellt.

Ergebnisse

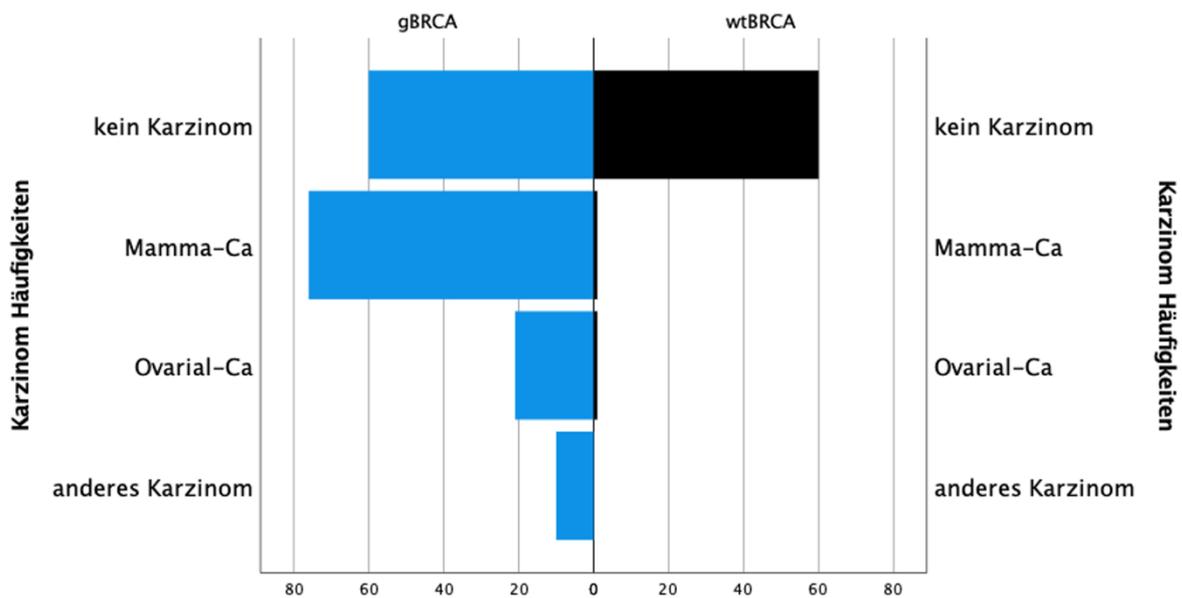


Abbildung 6: Häufigkeiten des Auftretens eines Karzinoms in der Studienkohorte

In der Studienkohorte zeigte sich die Prävalenz eines Mammakarzinoms in signifikanter Häufigkeit. Von den Probandinnen, die Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* waren, erkrankten 45,5% (N=76) an einem Mammakarzinom. Im Kontrast dazu wurde lediglich bei einer Person (1,6%) ohne nachweisbare pV eine Mammakarzinomerkrankung diagnostiziert. Alle Frauen (N=21), die an einem Ovarialkarzinom erkrankten, unterzogen sich einer adjuvanten Chemotherapie. Bei Frauen, die sowohl eine pV in *gBRCA1/2* als auch ein Ovarialkarzinom aufwiesen, erhielten 9,5% (N=2) eine Strahlentherapie, und bei 52,4% (N=11) dieser Frauen wurden bereits Metastasen festgestellt. Des Weiteren erlebten 38,1% (N=8) dieser Frauen ein Rezidiv. In der Kohorte mit pV in *gBRCA1/2* und Mammakarzinom erhielten 93,4% (N=71) der Frauen eine adjuvante Chemotherapie. Zusätzlich erhielten 50% (N=38) dieser Frauen eine Strahlentherapie. Bei 5,3% (N=4) dieser Frauen wurde die Diagnose von Metastasen gestellt, und 11,8% (N=9) der Frauen erlebten ein Rezidiv.

Ergebnisse

3.1. Unerfüllter Kinderwunsch

Tabelle 5: Übersicht Angaben zu Kinderwunsch, Alter und Nutzung reproduktionsmedizinischer Leistungen

	gBRCA1/2	wtBRCA
N > 12 Mo Versuch SS ^a	19 (11,4%)	3 (4,8%)
Zeitraum länger als 12 Mo ^b	32,5 Monate	42,5 Monate
Inanspruchnahme einer reproduktionsmedizinische Maßnahme	11 (6,6%)	1 (1,6%)
aktuell Kinderwunsch	13 (7,1%)	2 (3,2%)
Durchschnittsalter in Jahren ^c	35	38

^a Anzahl der Frauen, die über 12 Monate versuchen, schwanger zu werden (ungewollt kinderlos)

^b durchschnittlicher Zeitraum schwanger zu werden von ungewollt kinderlosen Frauen über einen Zeitraum von 12 Monaten

^c von Frauen mit aktuellem Kinderwunsch

Über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten unternahmen 19 Frauen aus der gBRCA1/2-Kohorte (11,4%) Anstrengungen, schwanger zu werden. Im Gegensatz dazu verfolgten in der Vergleichskohorte der wtBRCA nur drei Ratsuchende (4,8%) denselben Ansatz. Die gBRCA1/2-Kohorte, bei der der Wunsch nach einer Schwangerschaft über einen Zeitraum von zwölf Monaten hinaus bestand, unternahmen durchschnittlich 32,5 Monate lang Versuche zur Schwangerschaftseinleitung. In der wtBRCA-Kohorte betrug dieser Zeitraum 42,5 Monate. Ratsuchende mit pathogener BRCA1/2-Keimbahnvariante unterzogen sich in 6,6% (N=11) der Fälle reproduktionsmedizinischen Verfahren. In der wtBRCA Kohorte nahm lediglich eine Ratsuchende (1,6%) diese Maßnahmen in Anspruch. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung hegten 13 Frauen in der gBRCA1/2-Kohorte (7,1%) den Wunsch, schwanger zu werden, sie waren durchschnittlich 35 Jahre alt. Im Gegensatz dazu hegten zwei Frauen ohne pathogene Keimbahnvarianten in gBRCA1/2 (3,2%) zum Studienzeitpunkt denselben Kinderwunsch. Ihr Durchschnittsalter betrug 38 Jahre.

Ergebnisse

3.2. Schwangerschaft

3.2.1. Anzahl der Lebendgeburten

Tabelle 6: Durchschnittswerte Anzahl der Schwangerschaften

	gBRCA1/2	wtBRCA	p-Wert
Anzahl SS pro Frau (SD)	1,1 (1,1)	1,3 (0,9)	0,4
Anzahl Lebendgeborene pro Frau	1,1	1,2	

SS: Schwangerschaften, SD: Standardabweichung

Ratsuchende mit gBRCA1/2 waren im Mittel 1,1-mal schwanger und hatten im Durchschnitt 1,1 Kinder. Frauen ohne pathogene Keimbahnvariante in BRCA1/2 waren im Durchschnitt 1,3-mal schwanger ($p=0,4$) und hatten im Durchschnitt 1,2 Kinder.

Tabelle 7: Einfluss verschiedener Parameter auf die Anzahl der Lebendgeburten

Adjustierungsparameter	Relatives Risiko (95%KI)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
gBRCA1/2	0,8 (0,5 - 1,0)	-0,3	0,2	0,093
kein Karzinom	1,1 (0,8 - 1,5)	0,1	0,2	0,49
Vorerkrankung	0,9 (0,7 - 1,2)	-0,1	0,1	0,44
keine Partnerschaft	0,7 (0,5 - 1,0)	-0,3	0,2	0,038*
BMI	0,9 (0,9 - 1,0)	-	0,1	0,03*
berufstätig	0,9 (0,5 - 1,8)	-0,1	0,3	0,8
Ausbildung Studium	0,3 (0,1 - 1,2)	-1,3	0,8	0,09
arbeitslos	1,5 (0,5 - 4,6)	0,4	0,6	0,46
in Rente	0,9 (0,5 - 1,9)	-0,1	0,4	0,87
berufsunfähig	0,9 (0,4 - 1,9)	-0,1	0,4	0,74

Untersuchung mittels Poisson-Regression, zur Adjustierung wurde gBRCA1/2, soziale Komponenten (Partnerschaft und Arbeitsverhältnis), der Body-Mass-Index (BMI), Vorerkrankungen und das Fehlen einer Karzinomerkrankung in der Anamnese verwendet

*Signifikanzniveau: $p<0,05$

Der Einfluss einer pV in gBRCA1/2 auf die Anzahl der Lebendgeburten war nicht statistisch signifikant ($p=0,093$). Allerdings gab es einen Trend, dass diese Frauen mit einem relativen Risiko von 0,8 (95%KI=0,5-1,0) weniger oft Lebendgeborene hatten, auch in

Ergebnisse

Zusammenschau mit der durchschnittlichen Anzahl der Lebendgeburten, die im Vergleich zu Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* geringer war.

In keiner Partnerschaft zu sein, verringerte die Chance auf ein lebendgeborenes Kind (RR=0,7; 95% KI=0,5-1,0) signifikant ($p=0,038$).

Ebenso wirkte sich in dieser Kohorte der BMI signifikant auf die Anzahl der Lebendgeburten aus. Frauen bekamen pro niedrigerem BMI-Punkt 0,03 lebendgeborene Kinder weniger ($p=0,039$).

Das Arbeitsverhältnis hatte keine statistische Signifikanz auf die Anzahl der Lebendgeborenen. Es gab allerdings den Trend, dass Frauen die berufstätig (RR= 0,9; 95%; KI=0,5 - 0,8) oder in Ausbildung (RR=0,3; 95%; KI=0,06 - 1,2) waren, weniger häufig Kinder bekamen als Frauen, die arbeitslos waren. (RR=1,5; 95% KI=0,5 - 4,6).

3.2.2. Nulligravidität- und parität

Tabelle 8: Nulligravidität und -parität in beiden Kohorten (Häufigkeiten)

	<i>gBRCA1/2</i> (N=166)	wtBRCA (N=63)	p-Wert
Nulligravida	51 (30,7%)	14 (22,2%)	0,6
Nulliparität	63 (38%)	19 (30,2%)	0,1

51 Frauen (30,7%) mit *gBRCA1/2* hatten zum Befragungszeitraum angegeben, dass sie noch nie schwanger waren. In der Vergleichskohorte gaben 14 Frauen (22,2%) an, noch nie schwanger gewesen zu sein ($p=0,55$).

63 Frauen (38%) der *gBRCA1/2* Kohorte gaben eine Nulliparität an. In der wtBRCA Kohorte waren es lediglich 19 (30,2%) ($p=0,1$).

Das bedeutet, dass bei 7,2% (N=12) Frauen in der *gBRCA1/2*-Kohorte die Schwangerschaft verfrüht abgebrochen ist oder wurde. In der wtBRCA-Kohorte waren es 7,9% (N=5).

Ergebnisse

Tabelle 9: Einfluss verschiedener Parameter auf die Nulliparität

Adjustierungsparameter	OR (95% Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
<i>gBRCA1/2</i>	2,9 (1,3 - 6,1)	1,1	0,4	0,006*
kein Karzinom	0,35 (0,2 - 0,7)	-1,1	0,3	0,002*
BMI	1,04 (1,0 - 1,1)	0,04	0,03	0,2
Vorerkrankung	0,7 (0,4 - 1,36)	-0,3	0,3	0,34
keine Partnerschaft	3,3 (1,7 - 6,3)	1,2	0,3	<0,001*

Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde *gBRCA1/2*, eine soziale Komponente (Partnerschaft), der Body-Mass-Index (BMI), Vorerkrankungen und das Fehlen einer Karzinomerkrankung in der Anamnese

***Signifikanzniveau: $p < 0,05$**

Cox&Snell R-Quadrat: 0,107

Nagelkerkes R-Quadrat: 0,148

Der Einfluss von einer pV in *gBRCA1/2*, das Fehlen einer Karzinomerkrankung und sich in Partnerschaft zu befinden, wirkten sich statistisch signifikant auf die Nulliparität aus.

Kein Karzinom in der Eigenanamnese führte dazu, dass Frauen weniger oft eine Nulliparität aufwiesen, also häufiger mindestens ein Kind hatten ($p=0,002$; OR=0,35, 95%; KI=0,2-0,7).

Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* zeigten ein erhöhtes Risiko für Nulliparität. Das Risiko (OR) von Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* im Vergleich zu Frauen ohne genetisch informatives Ergebnis nie schwanger gewesen zu sein, betrug 2,9 (95%KI=1,3-6,1; $p=0,006$).

Frauen ohne Partner hatten ein 3,3fach erhöhtes Risiko einer Nulliparität (95%KI=1,7-6,3) ($p < 0,001$).

Ergebnisse

3.2.3. Schwangerschaftsalter beim 1. Kind

Tabelle 10: Durchschnittsalter bei Geburt des ersten Kindes

	gBRCA1/2 (N=105)	wtBRCA (N=45)	p-Wert
Alter bei 1.Geburt in Jahren (SD)	28,5 (5,4)	27,3 (4,7)	0,18

Das Alter von Frauen mit pV in gBRCA1/2 bei der Geburt des ersten Kindes betrug im Durchschnitt 28,5 Jahre. Bei Frauen mit wtBRCA lag es bei 27,3 Jahren ($p=0,18$).

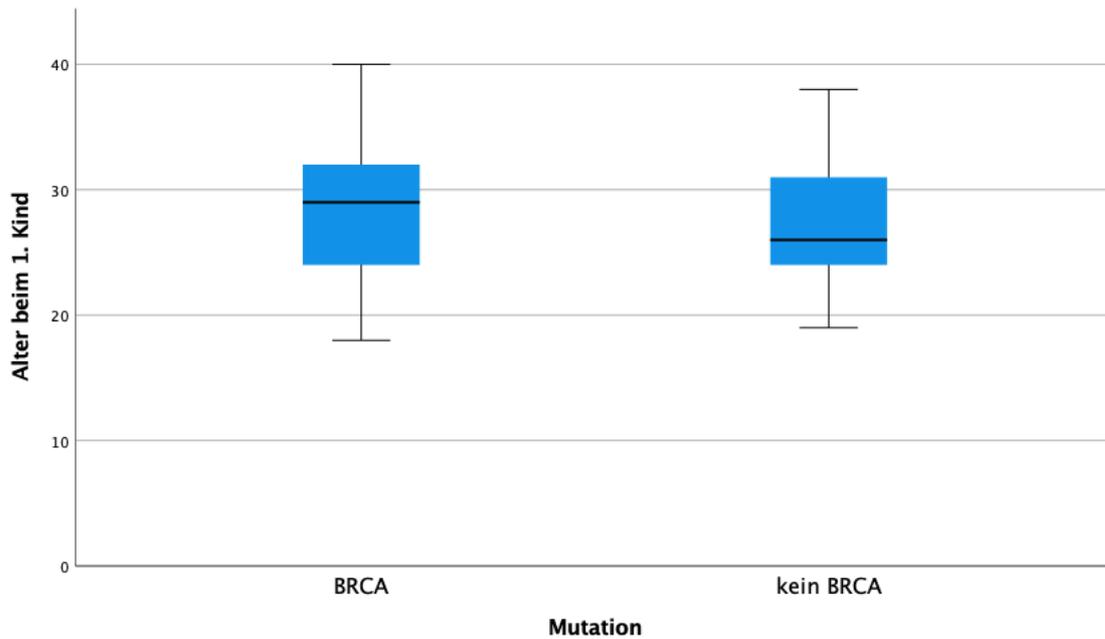


Abbildung 7: Vergleich Alter der Mutter beim 1. Kind

Tabelle 11: Einfluss verschiedener Parameter auf das Schwangerschaftsalter beim 1. Kind

Adjustierungsparameter	95% Konfidenzintervall	Regressionkoeffizient	Standardfehler	p-Wert
<i>gBRCA1/2</i>	0,2 – 3,8	1,9	0,9	0,033*
keine Partnerschaft	-1,7 – 2,5	0,4	1,1	0,69
Arbeitsverhältnis: Ausbildung + Arbeit	-0,3 – 4,4	2,0	1,2	0,085
Arbeitsverhältnis: keine Arbeit	-5,9 – 0,8	-2,6	1,7	0,13

Untersuchung mittels linearer Regression; zur Adjustierung wurde gBRCA1/2, soziale Komponente (Partnerschaft) und das Arbeitsverhältnis verwendet

*Signifikanzniveau: $p < 0,05$

R^2 : 0,087, korrigiertes R^2 : 0,062

Ergebnisse

Eine pV in *gBRCA1/2* wirkte sich signifikant auf das Schwangerschaftsalter der Frau beim ersten Kind aus ($p=0,033$): Diese Frauen waren nach Adjustierung der Parameter etwa 1,9 Jahre älter als Frauen mit *wtBRCA* (95%KI=0,2-3,8).

Auch Frauen, die sich in Ausbildung oder Arbeit befanden, waren in dieser Kohorte im Durchschnitt zwei Jahre älter bei der Geburt des ersten Kindes als in der Vergleichskohorte. Allerdings war dies nicht statistisch signifikant ($p=0,085$).

3.2.4. Angaben zu Schwangerschaftsanzahl und -abbrüchen (Anzahl und Häufigkeiten)

Tabelle 12: Angaben zu Schwangerschaftsanzahl und -abbrüchen (Häufigkeiten)

	<i>gBRCA1/2</i>	<i>wtBRCA</i>
Anzahl Gesamt-SS	N= 212 (100%)	N= 85(100%)
Schwangerschaftsabbruch	20 (9,4%)	6 (7,0%)
Fehlgeburt	6 (2,8%)	1 (1,2%)
Totgeburt	0 (0%)	0 (0%)

SS: Schwangerschaft

Insgesamt wurden 212 Schwangerschaften in Kohorte mit pV in *gBRCA1/2* beobachtet. 20 Schwangerschaften (9,4%) wurden abgebrochen und in sechs Fällen (2,8%) kam es zu einer Fehlgeburt.

In der *wtBRCA* Kohorte wurden insgesamt 85 Schwangerschaften beobachtet mit einer Schwangerschaftsabbruchrate von 7% (N=6) und einer Fehlgeburtsrate von 1,2% (N=1). In keiner der beiden Kohorten trat eine Totgeburt auf.

3.3. Schwangerschaftsoutcome

In **Tabelle 13** werden verschiedene Charakteristika bezogen auf die Schwangerschaften in Bezug auf Gewicht, Geschlecht, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen abgebildet.

Schwangerschaftskomplikationen wurden für die Analyse (logistischen Regression) zusammengefasst, da das Auftreten einzelner Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Präeklampsie N=1, Gestationsdiabetes N=3..., siehe **Tabelle 13**) nicht ausreichend für eine Analyse und damit nicht repräsentativ waren.

Ergebnisse

Tabelle 13: Übersicht Schwangerschaftsoutcome beider Kohorten im Vergleich

	gBRCA1/2	wtBRCA	p-Wert
Anzahl lebendgeborener Kinder	N=186 (100%)	N=78 (100%)	
Gewicht			
>2500g	162 (87%)	66 (84,6%)	
<2500g	22 (11,9%)	11 (14,1%)	
<1000g	2 (1,1%)	1 (1,3%)	
Geschlecht			
männlich	92 (49,5%)	40 (51,3%)	
weiblich	94 (50,5%)	38 (47,1%)	
Geburtsmodus			
spontan	136 (73,1%)	63 (80,8%)	
Kaiserschnitt	32 (17,2%)	14 (17,9%)	
VE	18 (9,7%)	1 (1,3%)	
Schwangerschaftskomplikationen			
vorzeitige Wehentätigkeit	13 (6,9%)	5 (6,4%)	
Eileiterschwangerschaft	0 (0%)	1 (1,3%)	
vorzeitiger Blasensprung	10 (5,4%)	3 (3,8%)	
Präeklampsie	1 (0,5%)	2 (2,6%)	
Gestationsdiabetes	3 (1,6%)	4 (5,1%)	
Blutungen	10 (5,4%)	3 (3,8%)	
Bluthochdruck	1 (0,5%)	3 (3,8%)	
Sonstiges	15 (8,1%)	4 (5,1%)	
<i>Gesamt</i>	53 (28,4%)	25 (30,6%)	0,2
Fehlbildungen			
LKG-Spalte	1 (0,5%)	0 (0%)	
Extremitäten	1 (0,5%)	0 (0%)	
Sonstiges	1 (0,5%)	1 (1,3%)	
Herzfehler	0 (0%)	2 (2,6%)	
ZNS/Neuralrohrdefekte	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Gesamt</i>	3 (1,6%)	3 (3,8%)	
Frühgeburt vor 37. SSW in 1 SS	16 (8,6%)	8 (10,3%)	0,7

VE= Vakuum-Extraktion, LKG= Lippen-Kiefer-Gaumen, ZNS= Zentralnervensystem, SSW= Schwangerschaftswoche, SS= Schwangerschaft

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten Frauen mit pV in gBRCA1/2 insgesamt 186 lebende Kinder geboren, während Frauen ohne pV 78 lebende Kinder zur Welt gebracht hatten. Das Auftreten von Fehlbildungen wurde in N=6 Fällen beobachtet.

3.3.1. Gewichts- und Geschlechterverteilung

In der gBRCA1/2-Kohorte wogen zum Zeitpunkt der Geburt 87% der Kinder (N=162) mehr als 2500 Gramm. In der Vergleichskohorte der Frauen mit nicht informativ genetischem Ergebnis waren es 84,6% (N=66). Extrem untergewichtige Frühgeborene, die bei der Geburt weniger als 1000 Gramm wogen, traten in der gBRCA1/2-Kohorte bei 1,1% (N=2) der Fälle, und in der Vergleichskohorte der Frauen nicht-informativ untersuchten Frauen bei 1,3% (N=1) der Fälle auf. Die Geschlechterverteilung der lebend geborenen Kinder war in beiden Kohorten nahezu ausgeglichen. In der gBRCA1/2-Kohorte betrug der Anteil männlicher Nachkommen 49,5% (N=92), während er in der wtBRCA-Kohorte 51,3% (N=40) betrug.

3.3.2. Geburtsmodus

73,1% (N= 136) aller Kinder von Trägerinnen einer pV in gBRCA1/2 wurden spontan geboren, 17,2% (N=32) per Sectio (wobei hier nicht zwischen primärer und sekundärer Sectioindikation unterschieden wurde) und 9,7% (N=18) vaginal-operativ.

In der wtBRCA-Kohorte wurden 80,8% (N=63) aller Kinder spontan geboren. 17,9% (N=14) per Kaiserschnitt und nur 1,3% (N=1) vaginal-operativ.

3.3.3. Fehlbildungen

Lediglich 1,6% (N=3) der Frauen mit pV in gBRCA1/2 gaben an, Kinder mit angeborenen Fehlbildungen geboren zu haben. Unter diesen Fehlbildungen trat in jeweils einem Fall (0,5%) eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte und eine Extremitätenfehlbildung auf. In der wtBRCA-Kohorte berichteten ebenfalls 3,8% (N=3) der Frauen von Fehlbildungen bei ihren Kindern. Dabei gaben zwei Frauen (2,6%) an, dass ihre Kinder mit angeborenen Herzfehlern zur Welt kamen, während eine Fehlbildung unter "Sonstiges" (1,3%) fiel.

Ergebnisse

3.3.4. Frühgeburtslichkeit

Tabelle 14: Einfluss verschiedener Parameter auf die Frühgeburtslichkeit beim 1. Kind

Adjustierungsparameter	OR (95% Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
<i>gBRCA1/2</i>	1,0 (0,3-3,2)	0,04	0,57	0,94
Alter 1. Kind	1,0 (0,9-1,1)	0,01	0,05	0,77
kein Karzinom	0,6 (0,2-1,8)	-0,50	0,55	0,36
BMI	0,95 (0,9-1,1)	-0,05	0,05	0,34

Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde *gBRCA1/2*, das Alter der Frau beim 1. Kind, der Body-Mass-Index (BMI), das Fehlen einer Karzinomerkrankung in der Anamnese verwendet

***Signifikanzniveau: $p < 0,05$**

Cox&Snell R-Quadrat: 0,014

Nagelkerkes R-Quadrat: 0,023

Insgesamt traten in den Kohorten bei Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* N=16 Frühgeburten (8,6%) in der ersten Schwangerschaft auf. Bei Frauen ohne pV in N=8 Fällen (10,3%). Der p-Wert ohne Adjustierung betrug 0,7.

Nach Adjustierung war der Einfluss einer pV in *gBRCA1/2* auf die Frühgeburtslichkeit nicht statistisch signifikant ($p=0,94$; OR=1,0; 95%KI=0,3-3,2).

Keiner der Adjustierungsparameter wies in der Kohorte einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Frühgeburtslichkeit in der ersten Schwangerschaft auf.

Das Alter der Frau beim ersten Kind hing nicht signifikant mit dem Auftreten von Frühgeburtslichkeit zusammen ($p=0,77$; OR=1,0; 95%KI=0,9-1,1).

Keine Karzinomerkrankung in der Vorgeschichte zeigte einen leichten Trend zur Protektion der Frühgeburtslichkeit mit einem OR=0,6 (95%KI=0,2-1,8; $p=0,36$).

Ergebnisse

3.3.5. Schwangerschaftskomplikationen

Tabelle 15: Einfluss verschiedener Parameter auf Schwangerschaftskomplikationen beim 1. Kind

Adjustierungsparameter	OR (95% Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
<i>gBRCA1/2</i>	0,4 (0,2-1,2)	-0,86	0,5	0,09
Alter 1. Kind	1,0 (0,9-1,1)	0,01	0,04	0,87
kein Karzinom	1,02 (0,4-2,7)	0,02	0,5	0,98
BMI	0,94 (0,86-1,0)	-0,06	0,04	0,14
Vorerkrankung	2,5 (1,1-5,5)	0,92	0,4	0,02*

Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde *gBRCA1/2*, das Alter der Frau beim 1. Kind, der Body-Mass-Index (BMI) und Vorerkrankung in der Anamnese verwendet

***Signifikanzniveau: $p < 0,05$**

Cox&Snell R-Quadrat: 0,068

Nagelkerkes R-Quadrat: 0,099

Insgesamt traten in 28,4% (N=53) der Schwangerschaften bei Frauen mit pV in *gBRCA1/2* Schwangerschaftskomplikationen auf. Am häufigsten wurden dabei mit 6,9% (N=13) vorzeitigen Wehen beobachtet, außerdem vorzeitige Blasensprünge mit 5,4% (N=10) und Blutungen. Sonstige Komplikationen gaben 8,1% (N=15) an, darunter wurden neben Übelkeit, Beckenendlage, Schwangerschaftscholestase auch Plazenta praevia, Herpesinfektion als auch eine Toxoplasmoseinfektion genannt.

In der Vergleichskohorte von Frauen mit wtBRCA traten 30,6% (N=25) Schwangerschaftskomplikationen auf. Primär handelte es sich dabei um vorzeitige Wehen mit 6,4% (N=5). Von 5,1% (N=4) wurde Gestationsdiabetes als auch sonstige Komplikationen angegeben (s.o.). 3,8% (N=3) berichteten von Blutungen, arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft und einem vorzeitigen Blasensprung.

Da Schwangerschaftskomplikationen mittels logistischer Regression analysiert wurden und die Anzahl der Unterpunkte zu gering für eine Auswertung ($N < 15$, siehe [Statistische Analyse](#)) sind, wurden Schwangerschaftskomplikationen gesamtheitlich betrachtet.

Für den Einfluss einer pV in *gBRCA1/2* ergab sich mittels logistischer Regression ein p-Wert von 0,09 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,2-1,2 (OR=0,4).

Ergebnisse

Das Alter bei der Geburt des ersten Kindes hatte in beiden Studienkohorten keinen Einfluss auf die Rate der Schwangerschaftskomplikationen ($p=0,87$, $OR=1,0$, $95\%KI=0,9-1,1$).

Ebenso hatte die Abwesenheit einer Karzinomerkrankung keinen Einfluss auf das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen ($p=0,98$; $OR=1,02$, $95\%KI=0,4-2,7$).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Kohorte mit Vorerkrankungen: Frauen mit Vorerkrankungen hatten ein 2,5-fach ($95\%KI=1,1-5,5$) erhöhtes Risiko einer Schwangerschaftskomplikation in der ersten Schwangerschaft ($p=0,02$).

3.4. Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Leistungen

Da nur eine sehr geringe Anzahl der Frauen ($N=12$) reproduktionsmedizinische Leistungen in Anspruch genommen hatten, konnte diese Variable nicht mit Hilfe der gemischten linearen Regression ausgewertet werden.

Tabelle 16: Therapien in Reproduktionszentren (Häufigkeiten)

	gBRCA1/2 N=166 (100%)	wtBRCA N=63 (100%)
Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen, Anzahl der Frauen	11 (6,6%)	1 (1,6%)
Versuch Insemination	5 (3,0%)	0 (0%)
IVF	5 (3,0%)	0 (0%)
ICSI	4 (2,4%)	0 (0%)
Kryokonservierte Embryonen	6 (3,6%)	0 (0%)
andere Versuche	5 (3,0%)	1 (1,6%)
Präimplantationsdiagnostik	1 (0,6%)	0 (0%)

IVF: In-Vitro-Fertilisation, ICSI: intracytoplasmatische Spermien Injektion

6,6% ($N=11$) der Ratsuchenden mit gBRCA1/2-Keimbahnveränderung haben Leistungen eines reproduktionsmedizinischen Kinderwunschzentrums in Anspruch genommen.

3% der Frauen ($N=5$) nutzten den Versuch einer Insemination und einer IVF. 2,4% ($N=4$) wurden mit Hilfe der ICSI-Methode behandelt. Kryokonservierte Embryonen wurden sechsmal verwendet (3,6%).

Ergebnisse

Lediglich eine Frau ohne pV in gBRCA1/2 (1,6%) nutzte reproduktionsmedizinische Maßnahmen, um schwanger zu werden. Dabei ist nicht klar, welches Verfahren sie anwandte („andere Versuche“).

Eine Frau mit pV in gBRCA1/2 (0,6%) nutzte Präimplantationsdiagnostik.

3.5. Psychosoziale Auswirkungen auf die Schwangerschaft

3.5.1. Einfluss pathogene BRCA1/2-Keimbahnvariante auf den Kinderwunsch

Die Beeinflussung der Möglichkeit einer Weitergabe von gBRCA1/2 auf die Familienplanung wurde auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet. Frauen mit pV in gBRCA1/2 gaben im Durchschnitt einen Wert von 1,7 an.

Tabelle 17: aktueller Kinderwunsch und Einfluss von gBRCA1/2 auf den Kinderwunsch

	gBRCA1/2 (N=166)	wtBRCA (N=63)
Einfluss pV in gBRCA1/2 auf Familienplanung^a	1,7	
Aktuell Kinderwunsch	13 (7,8%)	2 (3,2%)

^aWert nur für Frauen mit pV in gBRCA1/2 abgefragt

3.5.2. Cancer-Worry-Scale

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der CWS mit einem p-Wert von <0,001: die Kohorte der Frauen einer pV in gBRCA1/2 wiesen im Durchschnitt einen Wert von 8,9 Punkten auf, während die wtBRCA-Kohorte einen signifikant niedrigeren Wert von 6,4 Punkten angab.

Tabelle 18: Punktwerte der Fragebogen, Einfluss gBRCA1/2 und psychosoziale Faktoren

	gBRCA1/2 (N=166)	wtBRCA (N=63)	p-Wert
Cancer Worry Scale (N=229)			
Mittelwert Punkte (SD)	8,9 (3,4)	6,4 (2,6)	<0,001*
Baby Concern Scale (N=147)^a	N=103	N=44	
Mittelwert Punkte (SD)	3,3 (3,5)	4,2 (3,1)	0,073

^aWert nur für Frauen mit Kind abgefragt

Ergebnisse

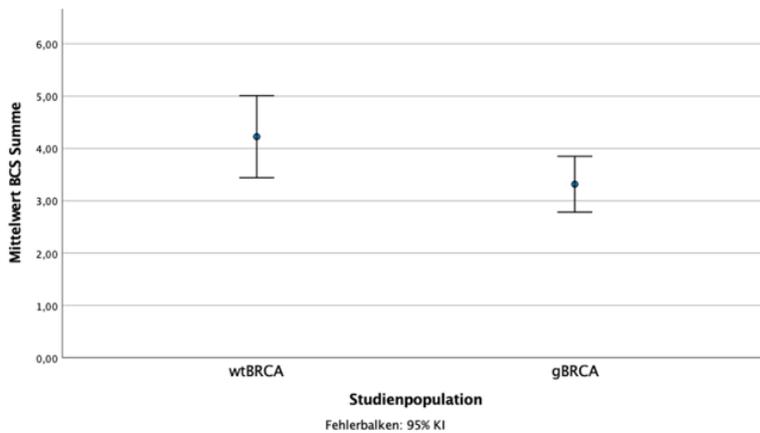
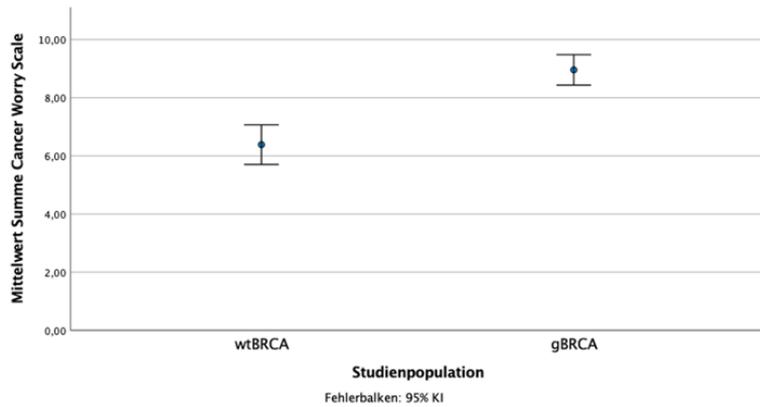


Abbildung 8: Punktediagramm Mittelwert des CWS und des BCS
KI: Konfidenzintervall

3.5.3. Baby Concern Scale

Dieser Teil des Fragebogens wurde nur von Frauen ausgefüllt, die bereits mindestens einmal schwanger waren.

Der Mittelwert bei Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* lag bei 3,3 Punkten. In der Vergleichskohorte lag der Mittelwert bei 4,2 Punkten. Damit unterschieden sich beide Kohorten im Mittel um 0,9 Punkte. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,073$; siehe **Tabelle 18**).

Ergebnisse

3.6. Subgruppenanalyse

Tabelle 19: Psychosoziale Faktoren ohne Unterscheidung *gBRCA1/2* und *wtBRCA*; Unterscheidung Frauen mit und ohne Karzinom in der Voranamnese

Psychosoziale Faktoren ohne Unterscheidung <i>gBRCA1/2</i>		
	Mittelwert	p-Wert
Cancer Worry Scale		
Frauen mit Karzinomerkrankung (N=97) (SD)	9,5 (3,7)	<0,001*
Frauen ohne Karzinomerkrankung (N=132) (SD)	7,3 (2,9)	
Baby Concern Scale		
Frauen mit Karzinomerkrankung (N=97) (SD)	3,5 (3,6)	0,77
Frauen ohne Karzinomerkrankung (N=132) (SD)	3,6 (3,3)	

*Signifikanzniveau: $p < 0,05$, SD: Standardabweichung

In diesem Zusammenhang erfolgte keine Unterscheidung zwischen dem Status *pV* in *gBRCA1/2* und *wtBRCA* sondern zwischen Frauen mit und Frauen ohne Karzinomerkrankung. Dies zeigte sich besonders deutlich anhand des erheblichen Unterschieds von 2,2 Punkten im Durchschnitt der CWS zwischen den beiden Kohorten (Frauen mit Karzinomerkrankung = 9,5 Punkte; Frauen ohne Karzinomerkrankung = 7,3 Punkte). Dieser Unterschied zwischen den beiden Kohorten war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

In der Baby-Concern-Scale ergab sich zwischen beiden Kohorten ein Unterschied von 0,1 Punkten. Frauen mit vorausgehender Karzinomerkrankung hatten im Durchschnitt 3,5 Punkte und Frauen ohne vorhergehende Karzinomerkrankung 3,6 Punkte angegeben. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,77$).

Ergebnisse

Tabelle 20: Einfluss verschiedener Parameter auf den Score der Cancer-Worry-Scale

Adjustierungsparameter	95% Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
<i>gBRCA1/2</i>	1,7 – 4,0	2,9	0,6	<0,001*
keine Partnerschaft	-1,4 – 1,3	-0,1	0,7	0,9
Alter beim 1.Kind	-0,2 – 0,05	-0,05	0,05	0,3
Vorerkrankung	-1,8 – 0,4	-0,7	0,5	0,2
Nulliparität	-9,6 – 3,2	-3,2	3,2	0,3

Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde *gBRCA1/2*, das Alter der Frau beim 1. Kind, das Fehlen einer Partnerschaft, das Arbeitsverhältnis, das Vorliegen von einer Nulliparität und Vorerkrankung in der Anamnese verwendet

*Signifikanzniveau: $p < 0,05$

$R = 0,4$, $R^2 = 0,16$

Tabelle 20 fasst die Ergebnisse nach Adjustierung mit bestimmten Einflussparametern auf die Angaben der Cancer-Worry-Scale zusammen.

Es wird deutlich, dass sich eine pV in *gBRCA1/2* nach Adjustierung statistisch signifikant auf die Punktwerte der Ratsuchenden ausübte ($p < 0,001$; Regressionskoeffizient 2,9).

Weder das Fehlen einer Partnerschaft, das Alter beim ersten Kind, Vorerkrankung, oder die Nulliparität hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Punktwert. Allerdings gibt es einen Trend, dass alle diese Parameter mit einem geringeren Punktwert bei Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* assoziiert waren. Beispielsweise wirkte sich das Fehlen einer Partnerschaft mit einem kleinerem Punktwert aus (Regressionskoeffizient = (-0,1)).

Tabelle 21: Einfluss verschiedener Parameter auf die Baby-Concern-Scale

Adjustierungsparameter	95% Konfidenzintervall	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
<i>gBRCA1/2</i>	-1,7 – 0,3	-0,7	0,5	0,17
Keine Partnerschaft	0,4 – 2,8	1,6	0,6	0,008*
Alter beim 1.Kind	-0,01 – 0,2	0,1	0,05	0,92
Vorerkrankung	-0,7 – 1,3	0,3	0,5	0,55

Untersuchung mittels einfacher logistischer Regression, zur Adjustierung wurde *gBRCA1/2*, das Alter der Frau beim 1. Kind, das Vorliegen einer Partnerschaft, das Arbeitsverhältnis und Vorerkrankung in der Anamnese verwendet

*Signifikanzniveau: $p < 0,05$, $R = 0,29$, $R^2 = 0,08$

Ergebnisse

In **Tabelle 21** wird deutlich, dass nur einer der Parameter (keine Partnerschaft) einen statistischen signifikanten Einfluss auf den Punktwert der Baby-Concern-Scale hatte. Weder das Alter bei Geburt des ersten Kindes ($p=0,92$) noch das Vorhandensein einer Vorerkrankung ($p=0,55$) zeigten eine Veränderung des Punktwertes.

Das Fehlen einer Partnerschaft wirkte sich mit einem Regressionskoeffizienten von 1,6 auf den Punktwert aus. (95%KI=0,4-2,8; p-Wert=0,008). Das Fehlen einer Partnerschaft führte also zu einem höheren Punktwert in der Baby-Concern-Scale.

Der Einfluss einer pV in gBRCA1/2 auf die Sorge um das ungeborene Kind war nicht statistisch signifikant (0,17).

3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

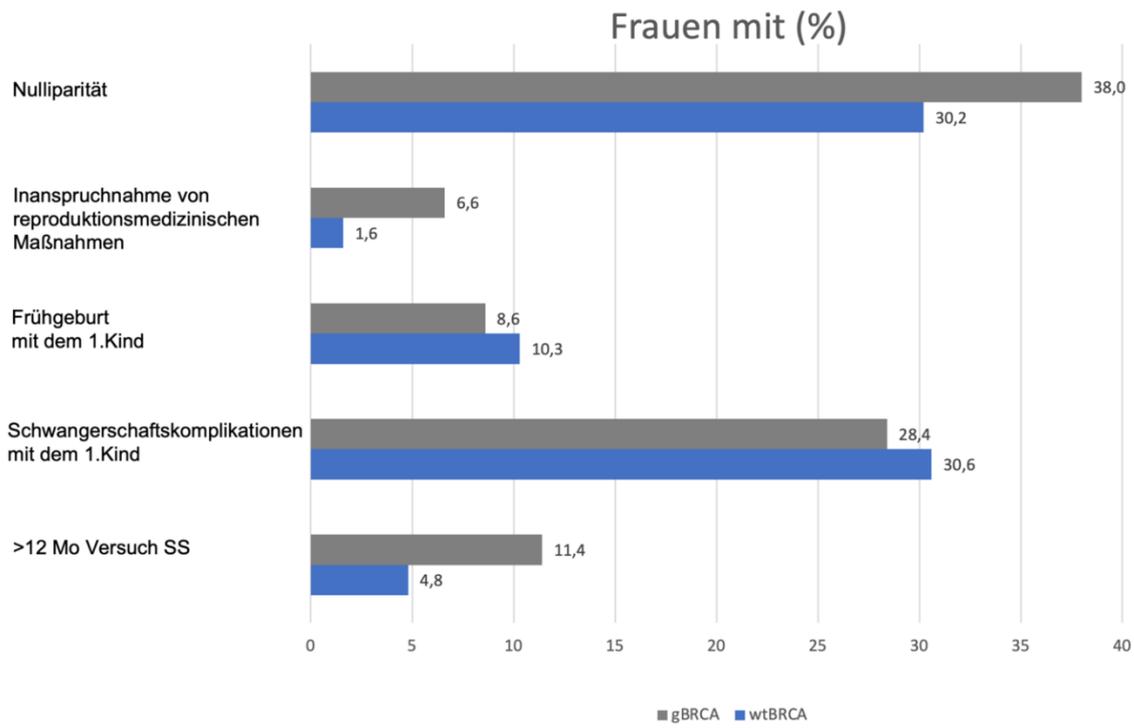
In **Tabelle 22** und **Abbildung 9** sind die Ergebnisse der primären Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 22: Darstellung der Rate verschiedener Endpunkte im Vergleich beider Kohorten

	gBRCA1/2 N=166 (%)	wtBRCA N=63 (%)	p-Wert
Nulliparität	63 (38%)	19 (30,2%)	0,1
Inanspruchnahme reproduktionsmedizinische Maßnahmen	11 (6,6%)	1 (1,6%)	
Anzahl SS* gesamt	212	85	
Anzahl SS* pro Frau	1,13	1,26	0,4
Frühgeburt (vor 37.SSW*) 1.Kind	16 (8,6%)	8 (10,3%)	0,7
Schwangerschaftskomplikationen	53 (28,4%)	25 (30,6%)	0,2
>12 Mo Versuch SS*	19 (11,4%)	3 (4,8%)	0,1
Durchschnittsalter der Mutter beim 1. Kind	28,5a	27,3a	0,2

SS: Schwangerschaft, SSW: Schwangerschaftswoche

Ergebnisse



SS: Schwangerschaft, Mo: Monate

Abbildung 9: Unterscheidung Frauen mit gBRCA1/2 (grau) und wtBRCA (blau), Endpunkte in %

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Schwangerschaftsraten, Schwangerschaftsoutcomes und die Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Leistungen bei Frauen mit und ohne pathogener *BRCA1/2*-Keimbahnveränderung beschrieben und analysiert.

Insgesamt konnten die Daten von 229 Frauen ausgewertet werden. 166 (72,5%) davon waren Trägerinnen einer pathogenen Keimbahnvariante in *BRCA1/2*. Die genetische Keimbahnanalyse von 63 Studienteilnehmerinnen (27,5%) fiel nicht informativ aus (wtBRCA).

Hauptthesen der Studie waren:

- Schwangerschaftsoutcomes von Trägerinnen einer pV in *gBRCA1/2* unterscheiden sich von Frauen ohne pV in *gBRCA1/2*.
- Frauen mit pV in *gBRCA1/2* benötigen häufiger assistierte Reproduktionsmaßnahmen, um schwanger zu werden als Frauen ohne pV in *gBRCA1/2*.
- Frauen mit pV in *gBRCA1/2* sind während einer Schwangerschaft stärker psychisch belastet als Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* (gemessen mit der Pregnancy related Anxiety Scale).

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

1. Die Anzahl der Schwangerschaften pro Frau unterschied sich im Mittel um 0,13 Schwangerschaften pro Frau ($p=0,4$) zwischen Frauen mit pV in *gBRCA1/2* und Frauen ohne pV. Eine pV in *gBRCA1/2* wirkte sich statistisch nicht signifikant auf die Anzahl der Lebendgeborenen aus ($p=0,093$).
2. Schwangerschaftsoutcomes wie Frühgeburt vor der 37. SSW in der ersten Schwangerschaft wurden bei 8,6% (N=16) der Frauen mit pV in *gBRCA1/2* im Vergleich zu 10,3% (N=8) bei Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* beobachtet ($p=0,7$).

Diskussion

Auch hier war nach Adjustierung von *gBRCA1/2* kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,94$).

3. Schwangerschaftskomplikationen konnten nicht einzeln betrachtet werden, da die einzelnen Variablen zu wenig Fälle aufwiesen.
4. Dasselbe galt für die Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Leistungen, die in der Studienkohorte deskriptiv betrachtet werden konnten. 6,6% (N=11) der Frauen, die eine pV in *gBRCA1/2* trugen, im Vergleich zu 1,6% (N=1) der Frauen ohne pV in *gBRCA1/2*, nutzten reproduktionsmedizinische Unterstützung.
5. Das Schwangerschaftsalter in der ersten Schwangerschaft unterschied sich zwischen beiden Kohorten um 1,2 Jahre im Mittel ($p=0,18$). Ratsuchende mit einer pV in *gBRCA1/2* waren im Schnitt 28,5 Jahre alt, während Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* im Durchschnitt 27,3 Jahre alt waren. Das Vorhandensein einer pV in *gBRCA1/2* hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Alter bei der ersten Schwangerschaft ($p=0,033$).
6. Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* waren häufiger kinderlos als Frauen der ohne pV in *gBRCA1/2* ($p=0,006$).
7. Frauen mit pV in *gBRCA1/2* wiesen eine höhere krankheitsbezogene Angst auf als Frauen ohne pV in *gBRCA1/2* ($p=<0,001$). Eine pV in *gBRCA1/2* hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sorge um das Kind in der Schwangerschaft ($p=0,073$).

4.2. Diskussion der Methodik

4.2.1. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm UNIPARK©. Der Fragebogen konnte nur abgeschlossen werden, sofern alle Fragen beantwortet wurden. Das Online-

Fragebogenprogramm ermöglichte daneben auch das gezielte Abrufen verschiedenster Daten während der Erfassung für die bessere Einschätzung des Erfolgs der Studie und den gegebenenfalls notwendig werdenden Mehraufwand bei Nicht-Erreichen der Mindestanzahl. Ein weiterer Vorteil von Online-Fragebögen war die direkte Übertragung der Daten in SPSS oder Excel, die ein händisches Kopieren verzichtbar machten.

In verschiedenen wissenschaftlichen Untersuchungen wurden ebenfalls digitale Fragebögen als Präferenz zur Datenerhebung verwendet (119, 120). Es ist jedoch von Relevanz festzuhalten, dass digitale Fragebögen, trotz ihrer Vielzahl an Vorzügen, auch spezifische Limitationen mit sich bringen. Diese Limitationen könnten darin bestehen, dass nicht alle sozialen Gruppen in gleichem Maße repräsentiert sind, da der Zugang zum Internet nicht universell gegeben ist. Zudem könnte die Datenqualität und die Bereitschaft zur Teilnahme beeinflusst werden, da die Anonymität der Online-Plattform die Zuverlässigkeit der Daten in Frage stellen könnte. Ein weiterer Aspekt betrifft die beschränkte Kontrolle über den Prozess der Online-Befragung und die Gewährleistung der Korrektheit der übermittelten Angaben.

Die Studienkohorte setzte sich aus Frauen zusammen, die bereits im Vorfeld an der Charité im FBREK-Zentrum genetisch untersucht wurden. Die Grundlage bildeten dabei diejenigen Frauen, die im Rahmen dieser Routineversorgung ihr Einverständnis zur Kontaktaufnahme für weiterführende Forschungsprojekte gegeben hatten. Für diese Recherche war es notwendig, alle Einverständniserklärungen der Ratsuchenden zusammenzustellen. Das Zusammentragen dieser Informationen gestaltete sich sehr zeitaufwendig. Langfristig ist das Ziel des FBREK-Zentrums die digitale Aktenführung, was angesichts des geltenden Gendiagnostikgesetzes (GenDG) jedoch nicht komplett trivial ist. Eine digitale Akte könnte in der Zukunft Prozesse für verschiedene Studien vereinfachen. So könnte eine bessere Versorgung und Betreuung von Ratsuchenden und Betroffenen durch schnelleren Wissenszuwachs gewährleistet werden.

4.2.2. Kohorte der Ratsuchenden

Insgesamt wurden 560 Frauen mit einer pV in gBRCA1/2 und 380 Frauen mit nicht informativ genetischem Ergebnis angeschrieben (siehe [Kollektiv](#)) und gebeten, den digitalen Fragebogen auszufüllen. Deutlich weniger Frauen mit wtBRCA hatten im Vorfeld einer

Kontaktaufnahme zugestimmt. Es ist anzunehmen, dass dies auf die geringere Bereitschaft nach einem nicht-informativem Testresultat (wtBRCA) zurückzuführen ist. Ratsuchende mit einer pV in gBRCA1/2 sind über das intensivierete Früherkennungsprogramme an die Charité angebunden und besitzen eventuell ein stärkeres Bewusstsein für das Risiko einer potenziellen Erkrankung als Frauen der wtBRCA-Kohorte (121). Die Bereitschaft an Studien teilzunehmen und dadurch die individuelle Versorgung zu verbessern, könnte aus diesem Grund höher sein.

Von den 940 (100%) elektronisch oder postalisch kontaktierten Probandinnen wurden 229 (24,4%) Fragebögen vollständig ausgefüllt. Für Fragebögen werden in der Regel Rücklaufquoten von 10-15% (122, 123) angenommen. Eine Stärke der Arbeit ist also die hohe Bereitschaft der Probandinnen, an der Studie teilzunehmen.

Dennoch fiel das Teilnehmerverhältnis in der gBRCA1/2-Kohorte im Vergleich zur wtBRCA-Kohorte auf: In der wtBRCA-Kohorte haben lediglich 16,6% (N=63) teilgenommen, während es in der gBRCA1/2-Kohorte 29,6% (N=166) waren (siehe oben). Dieses Ungleichgewicht ist eine deutliche Limitation der Arbeit, da sowohl Erkrankte als auch gesunde Frauen mit pV in gBRCA1/2 in die Analyse miteinbezogen wurden. Dennoch war es von Vorteil auch erkrankte Ratsuchende in unsere Analyse einzuschließen, da auch diese Frauen einen Kinderwunsch hatten. Zusätzlich haben wir in unseren Analysen auf Vorerkrankungen und Karzinomerkrankungen in der Anamnese adjustiert.

4.2.3. Limitationen der Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit sind die geringe Auftretenshäufigkeiten einiger untersuchter Parameter. Für bestimmte Fragestellungen (Unterkategorien: Schwangerschaftskomplikationen oder Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Leistungen) konnte die Analyse daher nur deskriptiv erfolgen. Um für diese Fragestellung Frauen mit gBRCA1/2 und wtBRCA vergleichen zu können, bedarf es weitaus größerer und idealerweise Zentrums-übergreifender Studienkohorten.

In anderen Studien konnten durch multizentrische Ansätze die Daten von weitaus mehr Studienteilnehmerinnen untersucht werden (124, 125).

Dennoch können trotz monozentrischer Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als repräsentativ für den nordöstlichen Teil Deutschlands angesehen werden, da das FBREK-Zentrum der Charité neben Berlin auch

Versorgungsgebiet für Brandenburg sowie Teile von Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt ist. Weitere monozentrische Studien, die sich mit der Thematik beschäftigten, wiesen ähnliche Fallzahlen auf (126-128).

Die geringeren Fallzahlen kommen auch dadurch zustande, dass die Studie während des Beginns der Corona-Pandemie durchgeführt wurde. Online-Fragebögen könnten helfen, mehr Studienteilnehmerinnen zu erreichen. Allerdings fehlte durch das Kontaktverbot während der Pandemie der Teil der Ratsuchenden, die in der genetischen Sprechstunde direkt auf die Studie hätten angesprochen werden können. Durch die geringe Fallzahl konnte nicht zwischen einer pathogenen Keimbahnvariante in *BRCA1* oder *BRCA2* unterscheiden werden. Dies wäre allerdings für ein besseres Verständnis des Einflusses auf die Schwangerschaft notwendig, da auch hier Unterschiede vermutet werden (44) (129).

Ein weiterer Faktor, der einen Bias in den Ergebnissen erzeugen könnte, ist das retrospektive Studiendesign, das zu falschen Erinnerungen und damit einer falschen Datenerfassung führen kann (130). Allerdings sind die abgefragten Endpunkte (Anzahl Lebendgeburt, Schwangerschaftskomplikationen...) solche, die weniger fehleranfällig sind, da sie eher in Erinnerung bleiben.

Für zukünftige Studien sollte ein größerer Studienkohorte (bevorzugt multizentrisch) befragt werden, da dies weitere Rückschlüsse, u.a. für die Unterscheidung zwischen *gBRCA1* und *gBRCA2*, zulässt (44).

Papierakten sollten weiter digitalisiert werden, um den Mehraufwand zu minimieren und so mehr Zeit für weitere Projekte oder Patient*innen zu haben.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Ratsuchende des FBREK-Zentrums der Charité

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Befragung der jeweiligen Kohorten betrug 45 bzw. 47 Jahre (siehe **Tabelle 2**). Da das durchschnittliche Alter bei Geburt des ersten Kindes in Deutschland derzeit bei 30,5 Jahren liegt (101), kann für die nachfolgenden Auswertungen also angenommen werden, dass die Familienplanung bei den meisten

Befragten abgeschlossen war und die Analysen zu der Anzahl der Schwangerschaften im Folgenden real abgebildet werden konnten.

Der durchschnittliche BMI der beiden Kohorten lag jeweils im Normbereich und unterschied sich nicht signifikant ($24,1 \text{ kg/m}^2$ zu $24,6 \text{ kg/m}^2$) und konnte als Einflussparameter vernachlässigt werden, da die Fertilität sowohl bei adipösen als auch bei untergewichtigen Frauen vermindert ist (107). Zusätzlich ist die Rate von Fehl- und Frühgeburten sowie das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Gestationsdiabetes) bei adipösen Patientinnen erhöht (131). Aus diesem Grund sollte der BMI zum Zeitpunkt der Familienplanung idealerweise im Normbereich liegen (107).

4.3.2. Status Partnerschaft und Arbeitsverhältnis

Bei der Untersuchung von Ratsuchenden mit pathogenen Keimbahnveränderungen in *BRCA1/2* ergab sich, dass 21 (12,7%) von ihnen zum Zeitpunkt der Befragung arbeitsunfähig waren. Im Gegensatz dazu war in der Kohorte von Frauen mit nicht-informativem genetischem Ergebnis (wtBRCA) keine einzige Person (0%) arbeitsunfähig. Dieser signifikante Unterschied in der Arbeitsfähigkeit lässt sich mitunter durch das erhöhte Risiko für Mamma- und/oder Ovarialkarzinome bei *gBRCA1/2* erklären. Die damit verbundene erhöhte Wahrscheinlichkeit einer radikalen onkologischen Therapie einschließlich Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie birgt das Potenzial für einen Arbeitsplatzverlust (132). Die Bedeutung eines Arbeitsplatzes und der finanziellen Sicherheit ist in der Entscheidungsfindung bezüglich des Kinderwunsches von erheblicher Relevanz (133). Eine Partnerschaft bildet häufig die Grundlage für die Planung und Umsetzung eines Kinderwunsches. Der Anteil der Frauen, die sich zum Erhebungszeitpunkt in einer Partnerschaft befanden, lag mit 71,1% in der *gBRCA1/2*-Kohorte und 76,2% in der wtBRCA-Kohorte dicht beieinander.

4.3.3. Alkohol- und Nikotinkonsum

Ein regelmäßiger Konsum von Alkohol und Nikotin kann erhebliche Auswirkungen auf die Fertilität haben. Beispielsweise führt Nikotinkonsum zu einer unzureichenden Produktion von Östrogen und Progesteron, was zu einer Verringerung der Wahrscheinlichkeit der Empfängnis pro Menstruationszyklus um 10–40% führen kann (134). Es ist jedoch erwähnenswert, dass in beiden Studienkohorten die Verteilung von Personen mit

und ohne Nikotinkonsum ähnlich war, wobei 84,3% (*gBRCA1/2*) in der einen Gruppe und 81% (*wtBRCA*) in der anderen rauchfrei waren. Darüber hinaus zeigten beide Kohorten hinsichtlich unregelmäßigen Alkoholkonsums (einmal pro Monat oder seltener) eine vergleichbare Prävalenz, nämlich 59,6% und 57,1%. In Bezug auf diesen spezifischen Risikofaktor waren die beiden Kohorten daher vergleichbar.

4.4. Angaben zu Vorerkrankungen

Die Kohorten zeigten hinsichtlich keiner der abgefragten Vorerkrankungen einen signifikanten Unterschied. Beide Gruppen (*gBRCA1/2* und *wtBRCA*) waren in Bezug auf ihre Anamnese und dem damit einhergehenden Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft vergleichbar. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie erhöhen die Komplikationsrate für Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und weitere Komplikationen während der Schwangerschaft (135). Schilddrüsenerkrankungen und PCO haben einen Einfluss auf die Fertilität (136, 137). Da diese Vorerkrankungen der Kohorte nur selten auftraten, wurden sie unter „allgemeine Vorerkrankungen“ zusammengefasst. Generell war das Auftreten der einzelnen Erkrankungen in beiden Kohorten ähnlich. Die Ergebnisse konnten somit nach Adjustierung mit diesem Risikofaktor entsprechend verglichen werden.

4.5. Ratsuchende mit Karzinom und Therapie

Die *pV* in *gBRCA1/2* führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken. In der Kohorte waren 45,5% (*N*=76) der Ratsuchenden mit pathogener Veränderung in *gBRCA1/2* bereits an einem Mammakarzinom, 12,6% (*N*=21) an einem Ovarialkarzinom und 6,0% (*N*=10) der Frauen an einem anderen Karzinom erkrankt. Ähnliche Studien berichten sogar von einer weit aus höheren Prävalenz bei Frauen mit *pV* in *gBRCA1/2* (15, 16, 138).

Ein großer Anteil dieser Frauen wurde mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den verfügbaren Daten aus der Literatur, wird die Dringlichkeit der präventiven Maßnahmen und regelmäßigen Überwachung für Frauen mit *gBRCA1/2* deutlich. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit unseren eigenen

Befunden und stützen die Notwendigkeit einer umfassenden Betreuung und Prävention für diese Population.

Es ist zudem von klinischer Bedeutung, dass Frauen mit pV in *gBRCA1/2* aufgrund ihres erhöhten Risikos für Mamma- und Ovarialkarzinome möglicherweise eine differenziertere Herangehensweise an ihren Kinderwunsch in Betracht ziehen. Da einige onkologische Therapieoptionen, insbesondere alkalisierende Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid, nachweislich die Ovarialfunktion und die Fertilität beeinträchtigen können (81) (82), könnten Frauen mit pV in *gBRCA1/2* in Erwägung ziehen, ihren Kinderwunsch früher zu realisieren, bevor präventive Maßnahmen wie eine RRSO nach Abschluss der Familienplanung betrachtet werden sollten.

4.6. Kinderwunsch und Schwangerschaft

4.6.1. Anzahl der Schwangerschaftsrate und Lebendgeburten

Die Schwangerschaftsrate ist ein wichtiger Parameter, um die Fertilität einer Frau einzuschätzen. In den Kohorten unterschied sich dieser Werte um 0,2 mehr Schwangerschaften und im Schnitt um 0,1 mehr lebendgeborene Kinder pro Frau (wtBRCA : *gBRCA1/2*). Auch in anderen Studien wurden ähnliche Werte zwischen Fall- und Kontrollkohorte beschrieben (129, 139). Friedman et al. beschrieben einen Unterschied von 0,05 und Moslehi et al. einen Unterschied von 0,03 zwischen der Fall- und Kontrollkohorte (*gBRCA1/2* :wtBRCA). Beide wiesen allerdings eine Schwangerschaftsrate von über 2 Lebendgeborenen pro Frau im Durchschnitt auf. Die aufgeführten Studien sind deshalb nicht miteinander vergleichbar, da die Schwangerschaftsrate je nach untersuchtem Land stark variierte (140). Während sie in europäischen Ländern oft weit unter zwei Neugeborenen pro Frau lag, so betrug sie beispielsweise in afrikanischen Ländern oft mehr als vier (141). Dies scheint neben sozialen, wirtschaftlichen und politischen Faktoren auch dem üblichen Konsens über die Kinderanzahl einer Frau in der Gesellschaft geschuldet (142-144).

Zusätzlich zur Analyse der Schwangerschaftsrate ist es von erheblicher Bedeutung, die Rate der kinderlosen Frauen zu untersuchen, da diese Aufschlüsse über potenzielle allgemeine Fertilitätsprobleme bieten kann. In Anbetracht dessen, dass die derzeitige

Diskussion

Geburtenrate in Deutschland bei 1,58 Kindern pro Frau liegt (145), empfiehlt es sich als sinnvoll, die Rate mit den Ländern zu vergleichen, in denen die Schwangerschaftsrate höher ist. Durch diesen Ansatz können größere Unterschiede aufgedeckt werden, die auf potenzielle Fertilitätsunterschiede hinweisen könnten.

Studien von Kwiatkowski et al. und Hu et al. unterstreichen, dass andere paritätsbezogene Kennzahlen wie das Alter bei der Geburt des ersten Kindes und die durchschnittliche Anzahl der Kinder pro Frau aufgrund ihrer begrenzten Repräsentativität nicht immer das vollständige Reproduktionspotenzial einer Population adäquat widerspiegeln. Der Grund hierfür liegt in der Notwendigkeit, zahlreiche verschiedene Einflussfaktoren zu berücksichtigen (bspw. Alter, Kinderwunsch, Kontrazeptiva, Partnerschaft, politische Situation) (44, 146).

In Regionen mit niedrigen Schwangerschaftsraten pro Frau sollte die Zahl der Frauen, die noch nicht schwanger waren eher als Parameter zur Beurteilung der Fertilität einer speziellen Bevölkerungsgruppe herangezogen werden. Dieser Aspekt bezieht sich auf die Untersuchung der Nulligravidität und -parität und ist relevant für die Analyse der Fertilität und Reproduktionsmuster in Bevölkerungsstudien (44).

In der Studie erwies sich eine Partnerschaft als bedeutsamer Einflussfaktor für die Entscheidung zur Familiengründung ($p=0,038$). Zudem zeigte sich der BMI als relevante Determinante der Lebendgeburtenszahl.

Unseren Ergebnissen zufolge wies der Body-Mass-Index (BMI) einen statistisch signifikanten Effekt auf die Lebendgeburtenszahl auf ($p=0,03$), was mit Befunden aus anderen Studien in Übereinstimmung steht (147, 148). Es wird derzeit debattiert, ob der gesteigerte Leptinspiegel bei adipösen Frauen einen Einfluss auf den hypothalamischen Puls-generator hat und möglicherweise zu Störungen im Menstruationszyklus beiträgt (149) (150). Ein BMI ab 25 kg/m^2 kann dazu führen, dass die Ovulation seltener auftritt oder ganz ausbleibt (150).

Ebenfalls könnten die Fekundabilität (die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft pro Zyklus) und die Fekundität (die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft pro Zyklus) sowie die Zeit bis zur Schwangerschaft („time to pregnancy“, TTP) als potenzielle Endpunkte betrachtet werden, die im Rahmen der Forschungsfrage untersucht

werden könnten. (44). Diese Endpunkte wurden in unserer Studie aufgrund der Anfälligkeit eines Recall-Bias einer retrospektiven Studie nicht abgefragt.

4.7. Kinderwunsch

4.7.1. unerfüllter Kinderwunsch und Einfluss von *gBRCA1/2* auf den Kinderwunsch

Die Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches manifestiert sich gegenwärtig in Deutschland als eine Herausforderung, die jedes zehnte Paar betrifft (104). Diese Statistik korreliert eng mit denen in der vorliegenden *gBRCA1/2*-Kohorte beobachteten Zahlen, in der 11,4% (N=19) der betroffenen Frauen unter ungewollter Kinderlosigkeit litten. Interessanterweise lag der Prozentsatz der ungewollten Kinderlosigkeit in der *wtBRCA*-Kohorte bei nur 4,8% (N=3).

Eine weitere Abweichung zwischen den beiden Gruppen fand sich bezüglich der aktuellen Prävalenz des Kinderwunsches, wobei die 7,1% der *gBRCA1/2*-Kohorte aktiv einen Kinderwunsch hegten (N=13), während lediglich 3,2% der *wtBRCA*-Kohorte diesen Wunsch äußerten (N=2).

Die Vorbehalte in Bezug auf die Vererbung der pathogenen Keimbahnveränderung an Nachkommen sowie die Furcht vor zukünftigen malignen Erkrankungen könnten eine entscheidende Hürde darstellen, die Menschen mit *pV* in *gBRCA1/2* von der Verwirklichung ansonsten erreichbarer reproduktiver Ziele abhält (119) (151). Chan et al. zeigte auf, dass 41% der Befragten berichteten, dass ihr genetischer Status von *BRCA1/2* einen Einfluss auf ihre Entscheidung biologischer Kinder hatte. Insbesondere stellte sich heraus, dass Frauen mit einer Vorgeschichte einer Karzinomerkrankung mit höherer Wahrscheinlichkeit angaben, dass das Wissen um ihren *gBRCA1/2*-Status ihre Entscheidung zur Elternschaft beeinflusste (119).

In der Studie von Mai et al. (151) wurden ähnliche Werte beobachtet. Trägerinnen einer *pV* in *gBRCA1/2*, die eigenständig Informationen über den Einfluss des *gBRCA1/2*-Status auf ihre reproduktiven Entscheidungen gesammelt haben, gaben an, dass der Trägerstatus ihre Absicht hinsichtlich einer Schwangerschaft beeinflusst hat.

Um die Auswirkungen des *gBRCA1/2*-Status genauer zu quantifizieren, wurde in der vorliegenden Studie eine skalierbare Methode angewandt, um Frauen nach dem Grad des Einflusses ihres genetischen Status zu befragen. In Bezug auf die Frage, wie stark die

Weitergabe der pV in g*BRCA1/2* die Schwangerschaftsentscheidung beeinflusst hat, ergab sich in der g*BRCA1/2*-Kohorte im Durchschnitt eine Bewertung von 1,7 von maximal 4 Punkten. Es ist auffällig, dass dieser Wert niedrig ist.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte darin liegen, dass Frauen mit einer pV in g*BRCA1/2* sich ihres potenziellen Karzinomrisikos bewusst waren (152, 153). Gleichzeitig ist es denkbar, dass sie aufgrund der umfassenden medizinischen Betreuung im FBREK-Zentrum (154) sowie der Möglichkeit zur Durchführung präventiver Maßnahmen weniger Sorgen um die Gesundheit ihres zukünftigen Kindes empfinden. Infolgedessen ist es denkbar, dass der Wunsch nach eigenen Kindern den Einfluss der pV und des damit verbundenen Risikos auf ihre Schwangerschaftsentscheidung überwiegt. Dies könnte darauf hinweisen, dass der Kinderwunsch in der untersuchten g*BRCA1/2*-Kohorte stärker ausgeprägt ist als die Bedenken im Zusammenhang mit der pV.

4.7.2. Schwangerschaftsalter beim 1. Kind

Das Schwangerschaftsalter beim ersten Kind lag in beiden Studienkohorten weit unter dem deutschen Durchschnitt, der für das Jahr 2022 30,5 Jahre betrug (145). Während es sich bei Frauen mit pathogener Keimbahnvariante in *BRCA1/2* um zwei Jahre (28,5 Jahre) unterschied, waren es bei Frauen mit wt*BRCA* über drei (3,2) Jahre (27,3 Jahre). Es stellt sich also die Frage, wie dieser Unterschied zustande kommt. Eine Untersuchung von Pal et al. (125) beschäftigte sich mit Frauen, die pathogene Keimbahnveränderungen in *BRCA1/2* aufwiesen und kam zu dem Ergebnis, dass diese Frauen im Durchschnitt 0,1 Jahre früher ihr erstes Kind gebären als Frauen mit wt*BRCA*, nämlich im Alter von 25,6 Jahren. Es ist jedoch zu betonen, dass der Vergleich dieser Werte eine gewisse Herausforderung darstellt, da neben den genetischen Faktoren auch zahlreiche andere Einflussfaktoren die Entscheidung bezüglich des Zeitpunkts für Familienplanung beeinflussen. Pal et al. führte seine Studie in Kanada und den USA durch. In diesen Ländern ist generell ein niedrigeres Durchschnittsalter für die Geburt des ersten Kindes zu verzeichnen ist (2019: 27 Jahre) (140). Soziale Determinanten, wie staatliche finanzielle Unterstützung und gesellschaftliche Einflüsse spielen eine bedeutsame Rolle bei der Festlegung des Zeitpunkts für Familienplanung (155-157). Dies unterstreicht die Komplexität der Entscheidungsprozesse im Zusammenhang mit Familienplanung.

Nach Anpassung verschiedener Einflussfaktoren konnte ein statistisch signifikanter Einfluss von *gBRCA1/2* auf das Alter bei der Geburt des ersten Kindes nachgewiesen werden ($p=0,033$). Es ist jedoch anzumerken, dass Frauen, die den Wunsch nach einer Schwangerschaft hegten und pathogene *gBRCA1/2*-Keimbahnvarianten aufwiesen, ihre Familienplanung anpassen könnten und sich für eine frühere Schwangerschaft entscheiden, um nach der Schwangerschaft ihr Risiko für ein Ovarialkarzinom durch eine RRSO zu minimieren (158). Frauen mit einer pV in *gBRCA1* wird aktuell empfohlen, diese Maßnahme etwa ab dem Alter von 35 bis 40 Jahren zu erwägen (159). Die Familienplanung sollte vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen sein (160) (161). Daher könnte der tatsächliche Effekt auf das Alter bei der Geburt des ersten Kindes größer sein als in der vorliegenden Studie beschrieben.

4.7.3. Nulligravidität- und parität

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine erhebliche Diskrepanz zwischen den beiden betrachteten Kohorten (*gBRCA1/2* : wtBRCA) in Bezug auf die Nulliparität (38% [N=63] zu 30,2% [N=19]). Nach Adjustierung der Variablen wurde ein signifikanter Einfluss der pathogenen Keimbahnveränderung auf die Prävalenz von Nulliparae in der Kohorte deutlich ($p=0,006$). Dieser Sachverhalt wurde bereits in früheren Untersuchungen dokumentiert (53, 126, 162). Allerdings finden sich gegenwärtig widersprüchliche Studien (44, 52, 125). Eine Meta-Analyse von Hu et al. ergab, dass die pV im *gBRCA1/2*-Gen die Rate der Nulliparität nicht signifikant beeinflusst (Odds Ratio 1,04). Die Analyse wies jedoch eine erhebliche und statistisch signifikante Heterogenität mit einem I^2 -Wert von 68% auf ($p = 0,0002$) (44).

Im Gegensatz dazu postulierte Smith et al. sogar eine gesteigerte Fertilität bei Frauen mit pathogenen Keimbahnveränderungen in *BRCA1/2* (31). Es ist jedoch zu beachten, dass diese Studie eine heterogene Vergleichsgruppe von Kontroll- und Studienkohorten umfasste, was zu potenziellem Confounding-Bias führte, da zahlreiche potenzielle Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wurden.

Es empfiehlt sich, diesen Sachverhalt in zukünftigen Untersuchungen weitergehend zu untersuchen, da er sich als ein vielversprechender Parameter zur Evaluierung der Fertilität bei Frauen mit pathogenen Veränderungen im *gBRCA1/2*-Gen erweist. Jedoch ist zu beachten, dass bei der Analyse eine umfassende Anpassung unter Einbeziehung

zahlreicher Einflussfaktoren (bspw. sozial, politisch, finanziell, gesellschaftlich) erforderlich ist (163-166). Neben der Bereitschaft, Kinder zu bekommen, spielen viele weitere determinierende Faktoren eine Rolle, die in vielen bisherigen Studien nicht hinreichend berücksichtigt wurden.

4.8. Schwangerschaftsoutcome

4.8.1. Gewichtsverteilung

Die Verteilung des Geburtsgewichts zeigt nur geringfügige Unterschiede zwischen der *gBRCA1/2* und *wtBRCA*-Kohorte. In Deutschland wurde bei lediglich 0,7% der Neugeborenen ein Geburtsgewicht von unter 1000 Gramm festgestellt (167). Dieser Prozentsatz ähnelt unseren eigenen Ergebnissen, bei denen 1,1% (N=2) bzw. 1,3% (N=1) der Neugeborenen ein Geburtsgewicht von unter 1000g aufwiesen. (*gBRCA1/2* : *wtBRCA*).

4.8.2. kongenitale Fehlbildungen

Etwa jedes 15. Neugeborene in Deutschland leidet an einer angeborenen Fehlbildung (168). In unserer Studienkohorte trat dieses Ereignis in der *gBRCA1/2*-Kohorte lediglich bei 3 Neugeborenen auf (1,6%). Da dies ein äußerst seltenes Ereignis ist, können diese Ergebnisse derzeit nur deskriptiv betrachtet werden, und es ist ratsam, sie in größeren Studien weiter zu untersuchen.

Zwei Studien haben bereits die Rate kongenitaler Fehlbildungen von Neugeborenen bei Frauen mit einer *pV* in *gBRCA1/2* nach einer Karzinomerkrankung untersucht und dabei keine signifikanten Unterschiede festgestellt (80, 169). Lambertini et al. zeigte, dass die Rate nach einer Karzinomerkrankung (1,8%) nicht höher als die der Allgemeinbevölkerung ist (3%) (80).

4.8.3. Frühgeburtlichkeit

Im Jahr 2017 wurden in der deutschen Allgemeinbevölkerung 8,6% aller Neugeborenen als Frühgeborene eingestuft (170). Die vorliegende Studienkohorten wiesen mit 8,6% (N=16) bzw. 10,3% (N=8) (*gBRCA1/2* : *wtBRCA*) ähnliche Werte auf. Der Vergleich zwischen Frauen mit und ohne pathogene Keimbahnveränderung im *BRCA1/2*-Gen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,7$). Demnach bestand in den

Diskussion

vorliegenden Studienkohorten keine Assoziation zwischen einer pathogenen Keimbahnveränderung in *BRCA1/2* und dem Risiko für Frühgeburten.

Die Studie von Lambertini et al. verglich die Frühgeburtenrate bei Frauen mit pV in *gBRCA1/2* mit Karzinomerkrankung mit denen der Allgemeinbevölkerung. Auch hier kam es zu keinem signifikanten Unterschied. Die Frühgeburtenrate betrug für diese Studie 11% (80).

Nach den Daten der vorliegenden Untersuchung ist von keiner erhöhten Frühgeburtslichkeit bei Frauen mit *gBRCA1/2* auszugehen.

4.8.4. Schwangerschaftskomplikationen

Der Einfluss von *gBRCA1/2* zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Rate der Schwangerschaftskomplikationen ($p=0,09$). Nach unserem Kenntnisstand wurden bisher keine Studien mit dieser spezifischen Fragestellung durchgeführt. Einzig die Rate der Fehlgeburten wurde dokumentiert. In dieser Hinsicht hat Lambertini et al. die Fehlgeburtenrate von Frauen mit wtBRCA mit derjenigen von Frauen mit pV in *gBRCA1/2* verglichen. Sie konnten zeigen, dass die Rate der Fehlgeburten bei Frauen mit pathogenen Keimbahnveränderungen im *BRCA1/2*-Gen (10,3%) nicht über der Rate in der Allgemeinbevölkerung (17%) lag (80).

Das Vorhandensein einer Vorerkrankung hatte einen signifikanten Einfluss auf die Rate von Schwangerschaftskomplikationen ($p=0,02$). Diese konnten allerdings aufgrund der geringen Einzelprävalenz nur gesamtheitlich betrachtet werden. Zu den häufigen Vorerkrankungen in der Kohorte (*gBRCA1/2* :wtBRCA) zählen Schilddrüsenerkrankungen (16,9% [N=28] vs. 17,5% [N=11]) und arterielle Hypertonie (9% [N=15] vs. 14,3% [N=9]). Ein Beispiel für die Bedeutung von Schilddrüsenerkrankungen liegt in ihrem starken Einfluss auf die Fertilität, sie können zu Fehlbildungen oder Fehlgeburten führen (171). Frauen mit einer chronischen arteriellen Hypertonie zeigen ebenso ein deutlich erhöhtes Risiko für Komplikationen (Präeklampsie, Gestationsdiabetes, IUGR) (172, 173).

Interessant ist, dass das Alter bei der ersten Geburt keinen signifikanten Einfluss auf die Rate an Schwangerschaftskomplikationen hatte ($p=0,87$). Dies hängt vermutlich damit

zusammen, dass das Alter bei der Geburt des ersten Kindes in der vorliegenden Studie (27,3 und 28,5 Jahre) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (30,5 Jahre) deutlich geringer war und daher weniger Schwangerschaftskomplikationen auftraten.

4.9. Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Leistungen

Es zeigte sich deutlich, dass die Kohorte der Frauen mit pV in *gBRCA1/2* (6,6% [N=11]) signifikant häufiger reproduktionsmedizinische Interventionen benötigte als die Kontrollkohorte mit wtBRCA (1,6% [N=1]).

Dieser Befund weist auf potenzielle Herausforderungen in Bezug auf die Fertilität und die Schwierigkeit, ohne zusätzliche medizinische Unterstützung schwanger zu werden, hin. Diese Tatsache spiegelte sich zusätzlich in der Anzahl der Frauen (*gBRCA1/2* :wtBRCA) wider, die einen anhaltenden unerfüllten Kinderwunsch von mehr als 12 Monaten hegten (11,4% [N=19] : 4,8% [N=3]).

Eine Studie von Finch et al. (2013) verglich ebenfalls die Nutzung von Fertilitätsbehandlungen zwischen den beiden Gruppen. In dieser Studie nahmen 2,1% der Frauen ohne pathogene Keimbahnveränderungen im *BRCA1/2*-Gen Fertilitätsbehandlungen in Anspruch, während nur 0,8% der Frauen mit pathogenen Keimbahnveränderungen diese nutzten. Jedoch sind diese Unterschiede in Anbetracht der Gesamtstichprobe von 908 Teilnehmerinnen gering, sodass keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden kann (52). Spezifische Daten zu *gBRCA1/2* sind rar (174). Es ist jedoch allgemein zu beobachten, dass sich die Inanspruchnahme von Fertilitätsbehandlungen in den letzten 25 Jahren verdreifacht (175).

Angesichts der begrenzten Größe unserer Studienkohorte ist es derzeit nicht möglich, verlässliche Aussagen darüber zu treffen, ob Frauen mit pathogenen *gBRCA1/2*-Veränderungen tatsächlich häufiger auf reproduktionsmedizinische Leistungen angewiesen sind als zu Frauen ohne solche Veränderungen (wtBRCA). Zusätzliche Forschung ist erforderlich, um diese Frage näher zu klären.

Diskussion

4.10. Psychosoziale Auswirkungen einer pathogenen *BRCA1/2*-Keimbahnvariante

4.10.1. Cancer-Worry-Scale

Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* (8,9/16 Punkten) wiesen im Durchschnitt 2,5 mehr Punkte auf der CWS auf als Frauen mit wtBRCA (6,4/16 Punkten) ($p=0,001$). Die statistische Signifikanz dieses Unterschieds ist nicht überraschend, da Frauen mit pV in *gBRCA1/2* in der Regel ein erhöhtes Bewusstsein für das Risiko einer Karzinomerkrankung haben. Selbst nach Berücksichtigung anderer möglicher Einflussfaktoren ist deutlich erkennbar, eine pV in *gBRCA1/2* einen signifikanten Einfluss auf diese Ängste hatte. Dieses Muster wurde bereits in anderen Studien bereits nachgewiesen (176, 177). Mellon et al. beschreibt viele soziodemografische Einflussvariablen (Einkommen, Partnerschaft, Ressourcen). Diese Variablen könnten außerdem mit der Erfüllung des Kinderwunsches korrelieren (178).

Selbst in einer Subgruppenanalyse, in der nicht zwischen pathogenen Keimbahnveränderungen in *BRCA1/2*, sondern zwischen Frauen, die bereits an einem Karzinom erkrankt sind (oder nicht), unterschieden wurde, zeigte sich eine deutliche Zunahme der Ängste vor einer Erkrankung (um 2,2 Punkte, $p<0,001$).

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen die in dem Kapitel [Einfluss pathogene BRCA1/2-Keimbahnvariante auf den Kinderwunsch](#) diskutiert wurden, kann also festgehalten werden, dass Frauen mit einer pV in *gBRCA1/2* stärkere Sorgen bezüglich einer Karzinomerkrankung hatten als Frauen ohne pV. Allerdings beeinflusste dies ihren Kinderwunsch kaum.

4.10.2. Baby-Concern-Scale

Die maximal erreichbare Punktzahl auf der vorliegenden Skala betrug 12. Erstaunlicherweise zeigte sich lediglich eine minimale Differenz (*gBRCA1/2* [3,3]: wtBRCA [4,2]) von 0,9 Punkten zwischen den beiden Kohorten der vorliegenden Untersuchung, welche statistisch nicht signifikant war ($p=0,073$).

Selbst nach statistischer Bereinigung ergab sich keine bedeutsame Beeinflussung der pränatalen Sorgen durch das Vorhandensein einer pV in *gBRCA1/2*. Diese Unterschiede

Diskussion

waren auch nicht signifikant, wenn zwischen Frauen mit und ohne malignen Neoplasien unterschieden wurde ($p=0,77$). Diese Befunde bestanden trotz der erhöhten maternalen und neonatalen Komplikationsraten während der Schwangerschaft bei Frauen nach malignen Neoplasien (wie Präeklampsie, Chorioamnionitis, postpartale Blutung und venöse Thromboembolien etc.) (179, 180).

Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung könnte eine Unwissenheit um die erhöhte Komplikationsrate sein. Dieser Aspekt sollte in weiteren Studien näher untersucht werden, um eine verbesserte Schwangerschaftsbetreuung für diese Patientengruppe zu ermöglichen.

In einer Studie von Chan et al. wurde berichtet, dass 41% der Teilnehmerinnen (N=284) angaben, dass ihr Status als Trägerin einer pV in gBRCA1/2 einen Einfluss auf ihre Entscheidung für eigene Kinder hatte. Es wurde zudem beobachtet, dass Frauen, die anamnestisch eine maligne Neoplasie aufwiesen, signifikant häufiger angaben, dass das Wissen um ihren gBRCA1/2-Status ihre Entscheidung zur Familiengründung beeinflusste (OR: 1,8; 95% KI: 1-3,2) (119).

Das IVF-Zentrum Zypern berichtet davon, dass es zwei Hauptsorgen bei Frauen mit einer pV in gBRCA1/2 gibt: „Die erste ist die Übertragung der Mutationen auf ihre Kinder und die zweite ist die Frage, ob sie überhaupt Kinder haben können“(181).

Das Fehlen einer Partnerschaft führte zu einer signifikanten Steigerung des Punktwerts um 1,6 Punkte hinsichtlich pränataler Sorgen ($p=0,008$). Dies legt nahe, dass durch den Partner soziale und emotionale Unterstützung während der Schwangerschaftsphase bestand (182).

5. Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel der Arbeit war es, den Effekt einer pathogenen *gBRCA1/2*-Variante auf Fertilität und Schwangerschaft zu analysieren und schwangerschaftsbezogene Ängste und Sorgen von Trägerinnen einer pathogenen Keimbahnveränderung in der Schwangerschaft zu identifizieren. Mithilfe dieser Daten sollten Voraussetzungen sowohl für die genetische Beratung als auch für die Betreuung von Frauen mit Kinderwunsch geschaffen werden. Zusammenfassend lieferte die vorliegende Studie Hinweise darauf, dass Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtlichkeit nicht häufiger bei Frauen mit pathogener Variante in *gBRCA1/2* im Vergleich zu Frauen mit nicht-informativ genetischem Ergebnis (*wtBRCA*) auftraten. Allerdings benötigten Frauen mit pathogener Variante in *gBRCA1/2* häufiger reproduktionsmedizinische Unterstützung, waren eher kinderlos und hegten häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch über 12 Monate.

Die pathogene Keimbahnveränderung in *BRCA1/2* hatte dabei keinen starken Einfluss auf den Kinderwunsch. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass Frauen durch die gute medizinische Betreuung des FBREK-Zentrums und die Möglichkeit der prophylaktischen (Vorsorge)-Maßnahmen weniger Sorge um das zukünftige Kind hatten. Der Einfluss der pV in *gBRCA1/2* auf das tatsächliche Verlangen ein Kind zu bekommen, kann also als gering angesehen werden.

Der Stellenwert der vorliegenden Fragestellung ist in den letzten Jahren für Betroffene und deren Möglichkeiten zur Behandlung zunehmend wichtiger geworden und noch nicht hinreichend untersucht.

Diese Tatsache sollte in größeren Kohortenstudien (z.B. im gesamten DK-FBREK) vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen umstrittenen Fertilitätsunterschiede und des geringeren AMH-Levels bei Frauen mit pathogener Keimbahnvariante in *BRCA1/2* weiter untersucht werden. Es wurden außerdem Unterschiede zwischen beiden pathogenen Keimbahnvarianten (*gBRCA1* und *gBRCA2*) beschrieben, auf die in folgenden Studien ein Augenmerk gelegt werden sollte. Für die Zukunft sind weitere, prospektive Studien nötig, um den Einfluss der pathogenen Variante in *gBRCA1/2* auf die Fertilität und Schwangerschaft der Frauen noch besser abbilden zu können. Es ist umso wichtiger Daten hierzu zu erfassen, da sich Frauen mit pathogener Keimbahnvariante in

Schlussfolgerung und Ausblick

BRCA1/2 aufgrund anstehender präventiver Operationen früher als üblich mit der Thematik Familienplanung und Fertilität beschäftigen müssen.

Die aus der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse können zukünftig dazu beitragen, Trägerinnen einer pathogenen Variante von *gBRCA1/2* über die eventuellen Risiken oder Herausforderungen einer Schwangerschaft aufzuklären und entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

6. Literaturverzeichnis

1. NIH. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing 2020 [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>, last accessed: 01.11.2023].
2. Group ABCS. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *British Journal of Cancer*. 2000;83(10):1301-8.
3. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer—new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(19):323-30.
4. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Lett*. 2013;332(2):237-48.
5. Lee JD, Ryu W-J, Han HJ, Kim TY, Kim MH, Sohn J. Molecular Characterization of BRCA1 c.5339T>C Missense Mutation in DNA Damage Response of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*. 2022;14(10):2405.
6. Cohen IS, Bar C, Paz-Elizur T, Ainbinder E, Leopold K, de Wind N, Geacintov N, Livneh Z. DNA lesion identity drives choice of damage tolerance pathway in murine cell chromosomes. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(3):1637-45.
7. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.
8. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-3.
9. Mohr CB. BRCA1- und BRCA2-Mutationsträger – eine vergleichende Untersuchung beider Gruppen. 2014.
10. Antonucci I, Provenzano M, Sorino L, Rodrigues M, Palka G, Stuppia L. A new case of “de novo” BRCA1 mutation in a patient with early-onset breast cancer. *Clinical Case Reports*. 2017;5(3):238-40.
11. Thorpe J, Osei-Owusu IA, Avigdor BE, Tupler R, Pevsner J. Mosaicism in Human Health and Disease. *Annu Rev Genet*. 2020;54:487-510.
12. Mohiuddin M, Kooy RF, Pearson CE. De novo mutations, genetic mosaicism and human disease. *Front Genet*. 2022;13:983668.
13. Alhopuro P, Vainionpaa R, Anttonen AK, Aittomaki K, Nevanlinna H, Poyhonen M. Constitutional mosaicism for a BRCA2 mutation as a cause of early-onset breast cancer. *Fam Cancer*. 2020;19(4):307-10.
14. Seo A, Steinberg-Shemer O, Unal S, Casadei S, Walsh T, Gumruk F. Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(20):5241-6.
15. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL. Average risks of 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 Hum Genet*. 2003;72(5):1117-30.
16. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.

Literaturverzeichnis

17. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
18. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marmé F, Heimbach A, Prieske K, Richters L, Burges A, Neidhardt G, de Gregorio N, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Kimmig R, Kast K, Sehouli J, Baumann K, Jackisch C, Park-Simon TW, Hanker L, Kröber S, Pfisterer J, Gevensleben H, Schnelzer A, Dietrich D, Neunhöffer T, Krockenberger M, Brucker SY, Nürnberg P, Thiele H, Altmüller J, Lamla J, Elser G, du Bois A, Hahnen E, Schmutzler R. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLOS ONE*. 2017;12(10):e0186043.
19. WHO. Breast cancer 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=In%2020%2C%20there%20were%202.3,the%20world's%20most%20prevalent%20cancer., last accessed: 01.11.2023>].
20. Institut RK. Krebs in Deutschland für 2017/2018, GEMEINSAME PUBLIKATION DES ZENTRUMS FÜR KREBSREGISTERDATEN UND DER GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. Robert-Koch-Institut, Berlin, 2021. 2017/2018;13.Ausgabe.
21. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium; McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402.
22. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Evans DG, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson S, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(2):169-80.
23. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Schapira L, Come S, Borges VF, Larsen B, Garber JE, Partridge AH. BRCA1 and BRCA2 Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):730-6.
24. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, Laloo F, Evans DG. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012;11(2):235-42.
25. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, Group C, Agnarsson BA, Aittomaki K, Alducci E, Andrulis IL, Barkardottir RB, Barroso A, Barrowdale D, Benitez J, Bonanni B, Borg A, Buys SS, Caldés T, Caligo MA, Capalbo C, Campbell I, Chung WK, Claes KBM, Colonna SV, Cortesi L, Couch FJ, de la Hoya M, Diez O, Ding YC, Domchek S, Easton DF, Ejlertsen B, Engel C, Evans DG, Feliubadaló L, Foretova L, Fostira F, Géczi L, Gerdes AM, Glendon G, Godwin AK, Goldgar DE, Hahnen E, Hogervorst FBL, Hopper JL, Hulick PJ, Isaacs C, Izquierdo A, James PA, Janavicius R, Jensen UB, John EM, Joseph V, Konstantopoulou I, Kurian AW, Kwong A, Landucci E, Lesueur F, Loud JT, Machackova E, Mai PL, Majidzadeh-A K, Manoukian S, Montagna M, Moserle L, Mulligan AM, Nathanson KL, Nevanlinna

Literaturverzeichnis

- H, Ngeow J, Nikitina-Zake L, Offit K, Olah E, Olopade OI, Osorio A, Papi L, Park SK, Pedersen IS, Perez-Segura P, Petersen AH, Pinto P, Porfiriio B, Pujana MA, Radice P, Rantala J, Rashid MU, Rosenzweig B, Rossing M, Santamariña M, Schmutzler RK, Senter L, Simard J, Singer CF, Solano AR, Southey MC, Steele L, Steinsnyder Z, Stoppa-Lyonnet D, Tan YY, Teixeira MR, Teo SH, Terry MB, Thomassen M, Toland AE, Torres-Esquius S, Tung N, van Asperen CJ, Vega A, Viel A, Vierstraete J, Wappenschmidt B, Weitzel JN, Wieme G, Yoon SY, Zorn KK, McGuffog L, Parsons MT, Hamann U, Greene MH, Kirk JA, Neuhausen SL, Rebbeck TR, Tischkowitz M, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Friedman E, Ottini L. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1218-30.
26. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1811-4.
27. J. Lecarpentier - Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores.pdf.
28. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, Soucy P, Leslie G, Rizzolo P, Navazio AS, Valentini V, Zelli V, Lee A, Amin Al Olama A, Tyrer JP, Southey M, John EM, Conner TA, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Steele L, Ding YC, Neuhausen SL, Hansen TVO, Osorio A, Weitzel JN, Toss A, Medici V, Cortesi L, Zanna I, Palli D, Radice P, Manoukian S, Peissel B, Azzollini J, Viel A, Cini G, Damante G, Tommasi S, Peterlongo P, Fostira F, Hamann U, Evans DG, Henderson A, Brewer C, Eccles D, Cook J, Ong KR, Walker L, Side LE, Porteous ME, Davidson R, Hodgson S, Frost D, Adlard J, Izatt L, Eeles R, Ellis S, Tischkowitz M; EMBRACE; Godwin AK, Meindl A, Gehrig A, Dworniczak B, Sutter C, Engel C, Niederacher D, Steinemann D, Hahnen E, Hauke J, Rhiem K, Kast K, Arnold N, Ditsch N, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Wand D, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Belotti M, Damiola F, Barjhoux L, Mazoyer S; GEMO Study Collaborators; Van Heetvelde M, Poppe B, De Leeneer K, Claes KBM, de la Hoya M, Garcia-Barberan V, Caldes T, Perez Segura P, Kiiski JI, Aittomäki K, Khan S, Nevanlinna H, van Asperen CJ; HEBON; Vaszko T, Kasler M, Olah E, Balmaña J, Gutiérrez-Enríquez S, Diez O, Teulé A, Izquierdo A, Darder E, Brunet J, Del Valle J, Feliubadalo L, Pujana MA, Lazaro C, Arason A, Agnarsson BA, Johannsson OT, Barkardottir RB, Alducci E, Tognazzo S, Montagna M, Teixeira MR, Pinto P, Spurdle AB, Holland H; KConFab Investigators; Lee JW, Lee MH, Lee J, Kim SW, Kang E, Kim Z, Sharma P, Rebbeck TR, Vijai J, Robson M, Lincoln A, Musinsky J, Gaddam P, Tan YY, Berger A, Singer CF, Loud JT, Greene MH, Mulligan AM, Glendon G, Andrulis IL, Toland AE, Senter L, Bojesen A, Nielsen HR, Skytte AB, Sunde L, Jensen UB, Pedersen IS, Krogh L, Kruse TA, Caligo MA, Yoon SY, Teo SH, von Wachenfeldt A, Huo D, Nielsen SM, Olopade OI, Nathanson KL, Domchek SM, Lorenchick C, Jankowitz RC, Campbell I, James P, Mitchell G, Orr N, Park SK, Thomassen M, Offit K, Couch FJ, Simard J, Easton DF, Chenevix-Trench G, Schmutzler RK, Antoniou AC, Ottini L. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2240-50.
29. Thomas Seufferlein JM, Stefan Böck,Thomas Brunner,ThomasJ. Ettrich.,Lars Grenacher,ThomasMathias Gress,Thilo Hackert,Volker Heinemann,Angelika Kestler ,Marianne Sinn,Andrea Tannapfel, Ulrich Wedding,Waldemar Uhl. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. AWMF online Dezember 2021.
30. Cambdridge Uo. CanRisk 2023 [Available from: <https://www.canrisk.org/de/>, last accessed 02.11.2022].

Literaturverzeichnis

31. Smith KR, Hanson HA, Hollingshaus MS. BRCA1 and BRCA2 mutations and female fertility. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2013;25(3):207-13.
32. Zhang X, Niu J, Che T, Zhu Y, Zhang H, Qu J. Fertility preservation in BRCA mutation carriers—efficacy and safety issues: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020;18(1).
33. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, Anserini P, Ferrari A, Campanella M, Magnotti M, De Stefano C, Peccatori FA, Lambertini M. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. *BMC Medicine*. 2021;19(1).
34. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, Azim HA, Peccatori FA, Ignatiadis M. Fertility and pregnancy issues in BRCA -mutated breast cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;59:61-70.
35. Daum H, Peretz T, Laufer N. BRCA mutations and reproduction. *Fertility and Sterility*. 2018;109(1):33-8.
36. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, Dickler M, Robson M, Moy F, Goswami S, Oktay K. Impairment of BRCA1-Related DNA Double-Strand Break Repair Leads to Ovarian Aging in Mice and Humans. *Science Translational Medicine*. 2013;5(172):172ra21-ra21.
37. De La Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;294(5):1099-103.
38. Giscard D'Estaing S, Perrin D, Lenoir GM, Guérin JF, Dante R. Upregulation of the BRCA1 gene in human germ cells and in preimplantation embryos. *Fertility and Sterility*. 2005;84(3):785-8.
39. Eakin CM, Maccoss MJ, Finney GL, Kleivit RE. Estrogen receptor α is a putative substrate for the BRCA1 ubiquitin ligase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(14):5794-9.
40. Govindaraj V, Keralapura Basavaraju R, Rao AJ. Changes in the expression of DNA double strand break repair genes in primordial follicles from immature and aged rats. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015;30(3):303-10.
41. Zhang D, Zhang X, Zeng M, Yuan J, Liu M, Yin Y, Wu X, Keefe DL, Liu L. Increased DNA damage and repair deficiency in granulosa cells are associated with ovarian aging in rhesus monkey. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(7):1069-78.
42. Govindaraj V, Krishnagiri H, Chauhan MS, Rao AJ. BRCA-1 Gene Expression and Comparative Proteomic Profile of Primordial Follicles from Young and Adult Buffalo (*Bubalus bubalis*) Ovaries. *Anim Biotechnol*. 2017;28(2):94-103.
43. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, Dickler M, Robson M, Moy F, Goswami S, Oktay K. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172):172ra21.
44. Hu KL, Wang S, Ye X, Zhang D. Effects of BRCA gene mutation on female reproductive potential: A systematic review. *Maturitas*. 2020;137:11-7.
45. Caburet S, Heddar A, Dardillac E, Creux H, Lambert M, Messiaen S, Tourpin S, Livera G, Lopez BS, Misrahi M. A homozygous hypomorphic BRCA2 variant causes primary ovarian insufficiency without cancer or Fanconi anemia traits. 2019.
46. Weinberg-Shukron A, Rachmiel M, Renbaum P, Gulsuner S, Walsh T, Lobel O, Dreifuss A, Ben-Moshe A, Zeligson S, Segel R, Shore T, Kalifa R, Goldberg M, King MC, Gerlitz O, Levy-Lahad E, Zangen D. Essential Role of BRCA2 in Ovarian Development and Function. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1042-9.

Literaturverzeichnis

47. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):240-4.
48. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, Filippi F, Martinelli F, Ferrari F, Noli S, Rabaiotti E, Candiani M, Somigliana E. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod*. 2018;33(2):181-7.
49. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Human Reproduction Update*. 2020;26(1):43-57.
50. Rzepka-Gorska I, Tarnowski B, Chudecka-Glaz A, Gorski B, Zielinska D, Toloczko-Grabarek A. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(1):59-63.
51. Johnson L, Sammel MD, Domchek S, Schanne A, Prewitt M, Gracia C. Antimullerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1256-65 e6.
52. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, Lynch HT, Ghadirian P, Armel S, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Tung N, Karlan B, Foulkes WD, Sun P, Narod S. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertility and Sterility*. 2013;99(6):1724-8.
53. Lin WT, Beattie M, Chen L-M, Oktay K, Crawford SL, Gold EB, Cedars M, Rosen M. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013;119(9):1652-9.
54. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, Lunetta KL, Pervjakova N, Chasman DI, Stolk L, Finucane HK, Sulem P, Bulik-Sullivan B, Esko T, Johnson AD, Elks CE, Franceschini N, He C, Altmaier E, Brody JA, Franke LL, Huffman JE, Keller MF, McArdle PF, Nutile T, Porcu E, Robino A, Rose LM, Schick UM, Smith JA, Teumer A, Traglia M, Vuckovic D, Yao J, Zhao W, Albrecht E, Amin N, Corre T, Hottenga JJ, Mangino M, Smith AV, Tanaka T, Abecasis G, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antoniou AC, Arndt V, Arnold AM, Barbieri C, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bernstein L, Bielinski SJ, Blomqvist C, Boerwinkle E, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Borresen-Dale AL, Boutin TS, Brauch H, Brenner H, Brüning T, Burwinkel B, Campbell A, Campbell H, Chanock SJ, Chapman JR, Chen YI, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Coviello AD, Cox A, Czene K, Darabi H, De Vivo I, Demerath EW, Dennis J, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Eicher JD, Fasching PA, Faul JD, Figueroa J, Flesch-Janys D, Gandin I, Garcia ME, García-Closas M, Giles GG, Grotto GG, Goldberg MS, González-Neira A, Goodarzi MO, Grove ML, Gudbjartsson DF, Guénel P, Guo X, Haiman CA, Hall P, Hamann U, Henderson BE, Hocking LJ, Hofman A, Homuth G, Hooning MJ, Hopper JL, Hu FB, Huang J, Humphreys K, Hunter DJ, Jakubowska A, Jones SE, Kabisch M, Karasik D, Knight JA, Kolcic I, Kooperberg C, Kosma VM, Kriebel J, Kristensen V, Lambrechts D, Langenberg C, Li J, Li X, Lindström S, Liu Y, Luan J, Lubinski J, Mägi R, Mannermaa A, Manz J, Margolin S, Marten J, Martin NG, Masciullo C, Meindl A, Michailidou K, Mihailov E, Milani L, Milne RL, Müller-Nurasyid M, Nalls M, Neale BM, Nevanlinna H, Neven P, Newman AB, Nordestgaard BG, Olson JE, Padmanabhan S, Peterlongo P, Peters U, Petersmann A, Peto J, Pharoah PDP, Pirastu NN, Pirie A, Pistis G, Polasek O, Porteous D, Psaty BM, Pykäs K, Radice P, Raffel LJ, Rivadeneira F, Rudan I, Rudolph A, Ruggiero D, Sala CF, Sanna S, Sawyer EJ, Schlessinger D, Schmidt MK, Schmidt F, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Scott RA, Seynaeve CM, Simard J, Sorice R, Southey MC, Stöckl D, Strauch K, Swerdlow A, Taylor KD, Thorsteinsdottir U, Toland AE, Tomlinson I, Truong T, Tryggvadottir L, Turner ST, Vozzi D, Wang Q, Wellons M, Willemssen G, Wilson JF, Winqvist R, Wolffenbuttel BBHR, Wright AF, Yannoukakos D, Zemunik T, Zheng W, Zygmont M, Bergmann S, Boomsma DI, Buring JE, Ferrucci L, Montgomery GW, Gudnason V,

Literaturverzeichnis

- Spector TD, van Duijn CM, Alizadeh BZ, Ciullo M, Crisponi L, Easton DF, Gasparini PP, Gieger C, Harris TB, Hayward C, Kardia SLR, Kraft P, McKnight B, Metspalu A, Morrison AC, Reiner AP, Ridker PM, Rotter JI, Toniolo D, Uitterlinden AG, Ulivi S, Völzke H, Wareham NJ, Weir DR, Yerges-Armstrong LM; PRACTICAL consortium; kConFab Investigators; AOCs Investigators; Generation Scotland; EPIC-InterAct Consortium; LifeLines Cohort Study; Price AL, Stefansson K, Visser JA, Ong KK, Chang-Claude J, Murabito JM, Perry JRB, Murray A. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1294-303.
55. Oktay K, Turan V, Titus S, Stobezki R, Liu L. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *Biology of Reproduction*. 2015;93(3):67-.
56. online A-. S1 Leitlinie Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Krebs im Kindesalter, [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-034l_S1_Beeintr%C3%A4chtigung_Gonadenfunktion_Chemo_Strahlentherapie_Kindesalter_2020-08.pdf. 2020, last accessed: 24.12.2023].
57. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Muller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(12):2071-8.
58. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2677-85.
59. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):673-93.
60. Shai D, Aviel-Ronen S, Spector I, Raanani H, Shapira M, Gat I, Roness H, Meirou D. Ovaries of patients recently treated with alkylating agent chemotherapy indicate the presence of acute follicle activation, elucidating its role among other proposed mechanisms of follicle loss. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1239-49.
61. Oktay KH, Bedoschi G, Goldfarb SB, Taylan E, Titus S, Palomaki GE, Cigler T, Robson M, Dickler MN. Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency. *Fertility and Sterility*. 2020;113(6):1251-60.e1.
62. Oktay K, Moy F, Titus S, Stobezki R, Turan V, Dickler M, Goswami S. Age-Related Decline in DNA Repair Function Explains Diminished Ovarian Reserve, Earlier Menopause, and Possible Oocyte Vulnerability to Chemotherapy in Women With BRCA Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1093-4.
63. Goldfarb SB, Turan V, Bedoschi G, Taylan E, Abdo N, Cigler T, Bang H, Patil S, Dickler MN, Oktay KH. Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(1):165-73.
64. Ben-Aharon I, Levi M, Margel D, Yerushalmi R, Rizel S, Perry S, Sharon E, Hasky N, Abir R, Fisch B, Tobar A, Shalgi R, Stemmer SM. Premature ovarian aging in BRCA carriers: a prototype of systemic precocious aging? *Oncotarget*. 2018;9(22):15931-41.
65. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Mullerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-73.

Literaturverzeichnis

66. Turan V, Lambertini M, Lee D-Y, Wang E, Clatot F, Karlan BY, Demeestere I, Bang H, Oktay K. Association of Germline BRCA Pathogenic Variants With Diminished Ovarian Reserve: A Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(18):2016-24.
67. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2414-21.
68. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357-62.
69. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynaecol India*. 2020;70(5):337-41.
70. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2007;22(3):766-71.
71. Sansone M, Zaami S, Cetta L, Costanzi F, Signore F. Ovotoxicity of smoking and impact on AMH levels: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(16):5255-60.
72. Dai X, Wang Y, Yang H, Gao T, Yu C, Cao F, Volpe A. AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Sci Rep*. 2020;10(1):19750.
73. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Hunjan T, Roberts R. Anti-Mullerian hormone (AMH) in the Diagnosis of Menstrual Disturbance Due to Polycystic Ovarian Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:656.
74. Punchoo R, Bhoora S. Variation in the Measurement of Anti-Mullerian Hormone - What Are the Laboratory Issues? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:719029.
75. Tal R, Seifer DB, Wantman E, Baker V, Tal O. Antimullerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. *Fertil Steril*. 2018;109(2):258-65.
76. van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, Schrijver LH, Mooij TM, Oosterwijk JC, Verhoef S, Gómez Garcia EB, van Zelst-Stams WA, Adank MA, van Asperen CJ, van Doorn HC, van Os TA, Bos AM, Rookus MA, Ausems MG. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause*. 2016;23(8):903-10.
77. Michaelson-Cohen R, Mor P, Srebnik N, Beller U, Levy-Lahad E, Eldar-Geva T. BRCA mutation carriers do not have compromised ovarian reserve. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):233-7.
78. Giordano S, Garrett-Mayer E, Mittal N, Smith K, Shulman L, Passaglia C, Gradishar W, Pavone ME. Association of BRCA1 Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(4):337-43.
79. Phillips KA, Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander M, Hickey M, Stern C, Hopper JL, Fisher R, Kannemeyer G, Picken S, Smith CD, Kelsey TW, Anderson RA; Kathleen Cuninghame Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab). Anti-Mullerian hormone serum concentrations of women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Reprod*. 2016;31(5):1126-32.
80. Lambertini M, Ameye L, Hamy A-S, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, Grinshpun A, Han S, Rousset-Jablonski C, Ferrari A, Paluch-Shimon S, Cortesi L, Senechal C, Miolo G, Pogoda K, Pérez-Fidalgo JA, De Marchis L, Ponzzone R, Livraghi L, Estevez-Diz MDP, Villarreal-Garza C, Dieci

Literaturverzeichnis

- MV, Clatot F, Berlière M, Graffeo R, Teixeira L, Córdoba O, Sonnenblick A, Luna Pais H, Ignatiadis M, Paesmans M, Partridge AH, Caron O, Saule C, Del Mastro L, Peccatori FA, Azim HA Jr. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(26):3012-23.
81. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, Wallace WHB. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human Reproduction*. 2018;33(7):1281-90.
82. Dinas KD. *Impact of Breast Cancer Treatment on Fertility*. Springer International Publishing; 2020. p. 175-9.
83. RKI ZfK. Datenbankabfrage 2019 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, last accessed: 07.06.2023].
84. Kupka MS FM, Mylonas I. Fertilitätsprotektion des Ovars durch GnRH-Analoga oder orale Kontrazeption. *Reproduktionsmedizin und Endokrinologie– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2010; 7 (3), 142-146.
85. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1981-90.
86. Neumaier J. Früher Brustkrebs: GnRH-Analagon zum Schutz vor Ovarialinsuffizienz. *Im Focus Onkologie*. 2018;21(1-2):12-.
87. Blumenfeld Z. How to Preserve Fertility in Young Women Exposed to Chemotherapy? The Role of GnRH Agonist Cotreatment in Addition to Cryopreservation of Embrya, Oocytes, or Ovaries. *The Oncologist*. 2007;12(9):1044-54.
88. Jackisch A-G. Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. 2023.
89. FertiPROTEKT. Fruchtbarkeitserhaltung 2023 [Available from: <https://fertiprotekt.com/patienten/fertilitaetsprotektion/>, last accessed: 02.11.2023].
90. Findeklee S, Lotz L, Heusinger K, Hoffmann I, Dittrich R, Beckmann MW. Fertility Protection in Female Oncology Patients: How Should Patients Be Counseled? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(12):1243-9.
91. Revelli A, Salvagno F, Delle Piane L, Casano S, Evangelista F, Pittatore G. Fertility preservation in BRCA mutation carriers. *Minerva Ginecol*. 2016;68(5):587-601.
92. Gesundheit Bf. Präimplantationsdiagnostik (PID) 2016 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/p/praeimplantationsdiagnostik-pid>, last accessed: 08.11.2023].
93. Greco E, Litwicka K, Minasi MG, Cursio E, Greco PF, Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(12):4381.
94. Vukovic P, Peccatori FA, Massarotti C, Miralles MS, Beketic-Oreskovic L, Lambertini M. Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103201.
95. Klinkhammer G. Erstes „PID-Baby“: Es geht nicht um das perfekte Kind 2012 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/125161/Erstes-PID-Baby-Es-geht-nicht-um-das>

Literaturverzeichnis

114. Leopoldina. Eizellspende, Embryonenspende, Leihmutterschaft 2023 [Available from: <https://www.leopoldina.org/themen/fortpflanzungsmedizin/fortpflanzungsmedizin-eizellspende/>, last accessed: 02.11.2023].
115. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, Bree R, Leemans CR, Becker A, Brug J, van Straten A, Cuijpers P, Verdonck-de Leeuw IM. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*. 2014;23(2):121-30.
116. Powell CB, Alabaster A, Le A, Stoller N, Armstrong MA, Raine-Bennett T. Sexual function, menopausal symptoms, depression and cancer worry in women with BRCA mutations. *Psychooncology*. 2020;29(2):331-8.
117. IVF-Zypern. Wie plant man eine Schwangerschaft mit BRCA1 und BRCA2 Mutationen? 2019 [Available from: <https://www.ivfzypern.de/ivf-blog/wie-plant-man-eine-schwangerschaft-mit-brca1-und-brca2-mutationen/>, last accessed: 02.11.2022].
118. Karsten MM, Roehle R, Albers S, Pross T, Hage AM, Weiler K, Fischer F, Rose M, Kühn F, Blohmer JU. Real-world reference scores for EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 in early breast cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2022;163:128-39.
119. Chan JL, Johnson LNC, Sammel MD, DiGiovanni L, Voong C, Domchek SM, Gracia CR. Reproductive Decision-Making in Women with BRCA1/2 Mutations. *J Genet Couns*. 2017;26(3):594-603.
120. Zilski N. Analyse der Lebensqualität mit und ohne prophylaktischer Ovarektomie bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen 2023.
121. Hann KEJ, Freeman M, Fraser L, Waller J, Sanderson SC, Rahman B, Side L, Gessler S, Lanceley A; PROMISE study team. Awareness, knowledge, perceptions, and attitudes towards genetic testing for cancer risk among ethnic minority groups: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):503.
122. Diekmann A. Empirische Sozialforschung. Grundlagen, Methoden, Anwendungen. In: Hamburg Rb, editor. rowohlt 1995.
123. Harkness J, Mohler, Peter, Schneid, Michael und Christoph Bernhard Incentives in Two German Mail Surveys 1996/79 & 1997. Koch & Rolf Porst (Hrsg.)1998. p. 201 - 18.
124. Gal I, Sadetzki S, Gershoni-Baruch R, Oberman B, Carp H, Papa MZ, Diestelman-Menachem T, Eisenberg-Barzilai S, Friedman E. Offspring Gender Ratio and the Rate of Recurrent Spontaneous Miscarriages in Jewish Women at High Risk for Breast/Ovarian Cancer. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;74(6):1270-5.
125. Pal T, Keefe D, Sun P, Narod SA. Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study. *Fertility and Sterility*. 2010;93(6):1805-8.
126. Giordano S, Garrett-Mayer E, Mittal N, Smith K, Shulman L, Passaglia C, Gradishar W, Pavone ME. Association of BRCA1Mutations with Impaired Ovarian Reserve: Connection Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risk. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2016;5(4):337-43.
127. Derks-Smeets IAP, Van Tilborg TC, Van Montfoort A, Smits L, Torrance HL, Meijer-Hoogeveen M, Broekmans F, Dreesen JCFM, Paulussen ADC, Tjan-Heijnen VCG, Homminga I, van den Berg MMJ, Ausems MGEM, de Rycke M, de Die-Smulders CEM, Verpoest W, van Golde R. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2017;34(11):1475-82.

Literaturverzeichnis

128. Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, Ida Chen Y-D, Lester J, Afshar Y, Alexander C, Karlan BY. BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. 2014;102(6):1723-8.
129. Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005(34):83-6.
130. Catalogue of Bias Collaboration SE, Brassey J, Mahtani K. Recall Bias Catalogue Of Bias 20172017 [Available from: <https://www.catalogueofbiases.org/biases/recall-bias>, last accessed 09.11.2023.
131. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, Liu J, Wu S, Feng Y, Chen Y, Cai S, Shi Y, Ma L, Jiang Y. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20(1).
132. Hassett MJ, O'Malley AJ, Keating NL. Factors influencing changes in employment among women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer*. 2009;115(12):2775-82.
133. BMFSFJ. Zwischen Kinderwunsch und Wirklichkeit 2015 [Available from: <https://www.bmfsfj.de/resource/blob/101816/b6b39b793e1e7fd57eb2fd29e052889d/kinderkriegen-zwischen-kinderwunsch-und-wirklichkeit-data.pdf>, last accessed: 20.06.2023.
134. MSD. Kinderwunsch Leitfaden - Rauchen und Fruchtbarkeit 2012 [Available from: <https://www.kinderwunschzentrum.org/fileadmin/media/Rauchen.pdf>, last accessed: 20.06.2023.
135. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022:e067946.
136. 1. Adipositas, PCO und Fertilität. *Adipositas und Schwangerschaft*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2014. p. 1-12.
137. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Malle O, Steinberger E, Pandis M, Lerchbaum E, Trummer C Schilddrüse: Fertilität, Schwangerschaft und Laktation. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2020;13(3):106-14.
138. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium; McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Noguez C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hoening MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
139. Moslehi R, Singh R, Lessner L, Friedman JM. Impact of BRCA mutations on female fertility and offspring sex ratio. *American Journal of Human Biology*. 2009:NA-NA.
140. UNECE. Mean age of women at birth of first child 2019 [Available from: <https://w3.unece.org/PXWeb/en/Table?IndicatorCode=34>, last accessed: 16.06.2023. .
141. statista. Fertilitätsrate nach Weltregionen im Jahr 2022 2022 [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1724/umfrage/weltweite-fertilitaetsrate-nach-kontinenten/>, last accessed: 02.11.2022. .
142. Mason KO. Explaining Fertility Transitions. *Demography*. 1997;Vol. 34, No. 4 pp. 443-54

Literaturverzeichnis

143. Adhikari R. Demographic, socio-economic, and cultural factors affecting fertility differentials in Nepal. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:19.
144. Ketaki Chandiook PRM, Chakraverti Mahajan, Kallur Nava Saraswathy. Biological and Social Determinants of Fertility Behaviour among the Jat Women of Haryana State, India. *Journal of Anthropology*. 2016;2016:6.
145. Destatis. Bevölkerung Geburten 2022 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html, last accessed: 16.06.2023].
146. Kwiatkowski F, Arbre M, Bidet Y, Laquet C, Uhrhammer N, Bignon Y-J. BRCA Mutations Increase Fertility in Families at Hereditary Breast/Ovarian Cancer Risk. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0127363.
147. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, Li N, Hu G, Corrado F, Rode L, Kim YJ, Haugen M, Song WO, Kim MH, Bogaerts A, Devlieger R, Chung JH, Teede HJ. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes. *JAMA*. 2017;317(21):2207.
148. Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD008189.
149. Keck C, Sonntag B. Die adipöse Patientin mit Kinderwunsch. *Der Gynäkologe*. 2019;52(9):644-53.
150. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev*. 2004;5(3):137-43.
151. Mai PL, Piedmonte M, Han PK, Moser RP, Walker JL, Rodriguez G, Boggess J, Rutherford TJ, Zivanovic O, Cohn DE, Thigpen JT, Wenham RM, Friedlander ML, Hamilton CA, Bakkum-Gamez J, Olawaiye AB, Hensley ML, Greene MH, Huang HQ, Wenzel L. Factors associated with deciding between risk-reducing salpingo-oophorectomy and ovarian cancer screening among high-risk women enrolled in GOG-0199: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2017;145(1):122-9.
152. Hesse-Biber S, Seven M, Jiang J, Schaik SV, Dwyer AA. Impact of BRCA Status on Reproductive Decision-Making and Self-Concept: A Mixed-Methods Study Informing the Development of Tailored Interventions. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6).
153. Skrovanek E, Dunbar-Jacob J, Dunwoody C, Wesmiller S. Integrative Review of Reproductive Decision Making of Women Who Are BRCA Positive. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2020;49(6):525-36.
154. Charité F-Z. Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité (FBREK) 2023 [Available from: https://frauenklinik.charite.de/zentren/zentrum_familiaerer_brust_und_eierstockkrebs/, last accessed 31.10.2023].
155. Wang CW, Hui EC. Ethical, legal and social implications of prenatal and preimplantation genetic testing for cancer susceptibility. *Reprod Biomed Online*. 2009;19 Suppl 2:23-33.
156. Lipton JH, Zargar M, Warner E, Greenblatt EE, Lee E, Chan KKW, Wong WWL. Cost effectiveness of in vitro fertilisation and preimplantation genetic testing to prevent transmission of BRCA1/2 mutations. *Hum Reprod*. 2020;35(2):434-45.
157. Derks-Smeets IA, Gietel-Habets JJ, Tibben A, Tjan-Heijnen VC, Meijer-Hoogeveen M, Geraedts JP, van Golde R, Gomez-Garcia E, van den Bogaart E, van Hooijdonk M, de Die-Smulders CE, van Osch LA. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis:

Literaturverzeichnis

- a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2014;29(5):1103-12.
158. Possick C, Kestler-Peleg M. BRCA and Motherhood: A Matter of Time and Timing. *Qual Health Res.* 2020;30(6):825-35.
159. Lewis K, Lu K, Klimczak A, Mok S. Recommendations and Choices for BRCA Mutation Carriers at Risk for Ovarian Cancer: A Complicated Decision. *Cancers.* 2018;10(2):57.
160. Mammakarzinome DuTfuf. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2022.
161. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012464.
162. Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, Smits L, Torrance HL, Meijer-Hoogeveen M, Broekmans F, Dreesen JCFM, Paulussen ADC, Tjan-Heijnen VCG, Homminga I, van den Berg MMJ, Ausems MGEM, de Rycke M, de Die-Smulders CEM, Verpoest W, van Golde R. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(11):1475-82.164. Services UDoHaH. What lifestyle and environmental factors may be involved with infertility in females and males? 2022 [
165. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol.* 2018;70(2):215-9.
166. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66.
167. IQTIG. Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe. 2021.
168. SpringerMedizin. Angeborene körperliche Anomalien: Epidemiologie 2023 [Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/angeborene-koerperliche-anomalien-epidemiologie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_43, last accessed : 18.06.2023].
169. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *International Journal of Cancer.* 2011;129(5):1225-36.
170. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren 2018 [Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GE BH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf, last accessed am 17.06.2023].
171. Schilddrüsenzentrums D. Schilddrüse und Schwangerschaft 2023 [Available from: <https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruese-und-schwangerschaft/>, last accessed am 18.06.2023].
172. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301.
173. Al Khalaf SY, O'Reilly EJ, Barrett PM, DF BL, Pawley LC, McCarthy FP, Khashan AS. Impact of Chronic Hypertension and Antihypertensive Treatment on Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e018494.
174. Knabben L, Siegenthaler F, Imboden S, Mueller MD. Fertility in BRCA mutation carriers: counseling BRCA-mutated patients on reproductive issues. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020;43(2):171-7.

Literaturverzeichnis

175. DIR. Auszug aus dem Deutschen IVR-Register Jahrbuch 2021 - Für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, Patientinnen, Patienten, die Öffentlichkeit 2020/2021 [Available from: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2021-sonderausgabe-fuer-paare.pdf>, last accessed am 18.06.2023].
176. Chirico A, Vizza D, Valente M, Iacono ML, Campagna MR, Palombi T, Alivernini F, Lucidi F, Bruno F. Assessing the fear of recurrence using the Cancer Worry Scale in a sample of Italian breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2022;30(3):2829-37.
177. Mellon S, Gold R, Janisse J, Cichon M, Tainsky MA, Simon MS, Korczak J. Risk perception and cancer worries in families at increased risk of familial breast/ovarian cancer. *Psychooncology*. 2008;17(8):756-66.
178. Yvonne WA, Ekeh & O, Anuforo. Correlates of desire for children among women. *Global Journal of Fertility and Research*. 2023;8:014-22.
179. D'Ambrosio V, Vena F, Di Mascio D, Faralli I, Musacchio L, Boccherini C, Brunelli R, Piccioni MG, Benedetti Panici P, Giancotti A. Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(3):485-92. Sorokine A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Maternal and neonatal outcomes in women with a history of chemotherapy exposure: a population-based study of 8 million obstetric admissions. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(3):747-53.
181. euriCareIVF. Wie plant man eine Schwangerschaft mit BRCA1 und BRCA2 Mutationen? 2021 [Available from: <https://www.ivfzypem.de/ivf-blog/wie-plant-man-eine-schwangerschaft-mit-brca1-und-brca2-mutationen/>, last accessed: 20.06.2023].
182. Franziska Ulrich FP. Zur Bedeutung von sozialer Unterstützung während der Schwangerschaft. *Psychologische Rundschau*. 2014;VOL. 65.

- 2
- 3
4. Was ist Ihr höchster Schulabschluss?
- Haupt-/Volksschulabschluss
 - mittlere Reife
 - Fachabitur
 - Abitur
 - Bachelor/Master
5. Rauchen Sie?
- Ja.
 - Nein.
 - Gelegentlich.
6. Trinken Sie regelmäßig Alkohol? Falls Ja, wie viel?
- Nein.
 - Ja, ich trinke ungefähr 1x / Monat Alkohol oder seltener Alkohol.
 - Ja, ich trinke ungefähr 1 x / Woche Alkohol.
 - Ja, ich trinke mehrmals die Woche oder täglich Alkohol.
7. Sind Sie an Krebs erkrankt? Falls „Ja“, beantworten Sie bitte die Fragen 8 bis 11. Falls „Nein“ gehen Sie zu Frage 12 über.
- Nein.
 - Ja, ich habe die Diagnose Brustkrebs am ____ / ____ (Monat / Jahr) erhalten.
 - Ja, ich habe die Diagnose Eierstockkrebs am ____ / ____ (Monat / Jahr) erhalten.
 - Ja, ich habe die Diagnose ____ (Krebsart) am ____ / ____ (Monat / Jahr) erhalten.
8. Sind Sie an einem Rezidiv (Krankheitsrückfall) erkrankt?
- Nein.
 - Ja, ich habe die Diagnose des Rezidivs vom ____ (Diagnose) am ____ / ____ (Monat / Jahr) erhalten.
9. Sind bei Ihnen Metastasen entdeckt worden? Falls „Ja“, bitte teilen Sie mit, wo sich die Metastasen befinden (z.B. Leber, Lunge, Knochen etc.)
- Nein.
 - Ja, bei mir sind Metastasen am ____ / ____ (Monat / Jahr) entdeckt worden.
Körperregion(en): _____
10. Wurden Sie mit einer Chemotherapie behandelt?
- Nein.
 - Ja, ich wurde von ____ (Monat/Jahr) bis ____ (Monat/Jahr) mit einer Chemotherapie behandelt.
11. Wurden Sie mit einer Strahlentherapie behandelt?
- Nein.
 - Ja.
- Insgesamt
12. Wie viele leibliche Kinder haben Sie? Bitte tragen Sie die Anzahl in das Kästchen ein.

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen
 Klinik für Gynäkologie-Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité
 Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser
 Doktorandin: Susan Friedrich
 Kontakt: susan.friedrich@charite.de
 +49 30 450 564 179

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen
 Klinik für Gynäkologie-Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité
 Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser
 Doktorandin: Susan Friedrich
 Kontakt: susan.friedrich@charite.de
 +49 30 450 564 179

4

13. Haben Sie die Hilfe eines Kinderwunschzentrums in Anspruch genommen, um schwanger zu werden?

- Nein.
- Ja, ich war in Behandlung von _____ (Monat/Jahr) bis _____ (Monat/Jahr).

Art der Behandlung	Anzahl der Versuche	Schwangerschaft
Stimulation der Eierstöcke mit Hormonen		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Insemination		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Künstliche Befruchtung (IVF)		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Künstliche Befruchtung mit Mikroinjektion (ICSI)		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Transfer von kryokonservierten Embryonen		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Anderes:		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein

14. Ist bei der Schwangerschaftsbehandlung eine Polkörperdiagnostik oder eine Präimplantationsdiagnostik durchgeführt worden, um zu erfahren, ob die BRCA-Mutation vererbt werden könnte/wurde?

- Nein.
- Ja.
- Ich hatte noch keine Schwangerschaft in der Vergangenheit.

15. Haben Sie zurzeit einen Kinderwunsch?

- Nein.
- Ja, der Kinderwunsch besteht seit _____ (Monaten).

16. Nehmen, oder haben Sie orale Kontrazeptiva (Pille) eingenommen? 5

- Noch nie.
- Nehme ich aktuell ein.
- Ich habe orale Kontrazeptiva von _____ (Monat/Jahr) bis _____ (Monat/Jahr) eingenommen.

17. Haben Sie chronische Krankheiten?

- Nein.
- Ja, ich habe Diabetes Typ 1/2.
- Ja, ich habe Bluthochdruck.
- Ja, ich habe eine Schilddrüsenerkrankung.
- Ja, ich habe eine Atemwegserkrankung (z.B. Asthma oder COPD).
- Ja, ich habe eine psychische Erkrankung (z.B. Depression, Burnout, bipolare Störung, Schizophrenie).
- Ja, ich habe ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO).
- Sonstiges: _____

18. Wurden Sie schon einmal im Bereich Ihrer Eierstöcke/Eileiter/Gebärmutter operiert?

- Nein.
- Ja, ich hatte folgende Operationen an dem/der: _____ (OP/ Jahr).

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité
 Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser
 Doktorandin: Susan Friedrich

Kontakt:
 Dr. Susan Friedrich@charite.de
 +49 30 450 564 179

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité
 Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser
 Doktorandin: Susan Friedrich

Kontakt:
 Susan Friedrich@charite.de
 +49 30 450 564 179

III. psychosoziale Faktoren

Im Folgenden stellen wir Ihnen einige Fragen zu Ihrem psychischen Wohlergehen. Wir bitten Sie diese so wahrheitsgemäß wie möglich zu beantworten. Bitte beantworten Sie Frage 24 nur, falls bei Ihnen eine BRCA-Mutation festgestellt wurde. Falls nicht, gehen Sie bitte zu Frage 25 über.

Bitte kreuzen Sie bei der folgenden Frage die Zahl zwischen 1 und 4 an, die am ehesten auf Sie zutrifft:

24. Wird Ihre Familienplanung durch die Möglichkeit der Vererbung der BRCA-Mutation beeinflusst?

- 1 2 3 4
Gar nicht Sehr stark

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die für Sie zutreffendste Antwort in jeder Zeile an.

	überhaupt nicht	selten	manchmal	sehr oft
25. Wie häufig haben Sie im letzten Monat an Ihr Risiko gedacht, (erneut) an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Haben diese Gedanken im letzten Monat Ihre Stimmung beeinflusst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Haben diese Gedanken Sie im letzten Monat beim Ausführen alltäglicher Aktivitäten beeinträchtigt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Wie sehr waren Sie im letzten Monat besorgt, möglicherweise eines Tages (erneut) an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité – Universitätsmedizin Berlin Kontakt: susan.friedrich@charite.de
Studienleitung: Priv. Doz. Dr.med. Dorothee Speiser +49 30 450 564 179
Doktorandin: Susan Friedrich

Bitte füllen Sie den nächsten Teil nur aus, wenn Sie bereits schwanger waren oder sind. Falls Sie noch nie schwanger waren, sind Sie jetzt mit dem Fragebogen fertig.

Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum Ihrer Schwangerschaft. Bitte versetzen Sie sich bestmöglich zurück.

	Überhaupt nicht			Sehr oft
29. Ich mache mir Sorgen darüber, was ich tun werde, wenn mein Baby nicht normal ist.	1	2	3	4
30. Ich mache mir Sorgen ein krankes oder behindertes Kind zu bekommen.	1	2	3	4
31. Ich mache mir ständig Sorgen, dass etwas mit meinem Baby körperlich nicht stimmen wird.	1	2	3	4

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité – Universitätsmedizin Berlin Kontakt: susan.friedrich@charite.de
Studienleitung: Priv. Doz. Dr.med. Dorothee Speiser +49 30 450 564 179
Doktorandin: Susan Friedrich

II. Schwangerschaft

Teil 1

Wir bitten Sie, die folgenden Fragen nur zu beantworten, falls Sie noch *kein* Kind geboren haben. Falls Sie schon einmal ein Kind geboren haben, gehen Sie bitte direkt zu Teil 2 (Frage 21).

19. Waren Sie schon einmal schwanger?

- Nein.
- Ja, ich war im Jahr _____ schwanger. Es kam zu einem Schwangerschaftsabbruch in der _____ Schwangerschaftswoche.
- Ja, ich war im Jahr _____ schwanger. Es kam zu einer Fehlgeburt in der _____ Schwangerschaftswoche.

20. Haben Sie je über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten versucht schwanger zu werden?

- Nein.
- Ja, über einen Zeitraum von _____ (Monaten).

Teil 2

21. Wir bitten Sie, die folgenden Fragen nur zu beantworten, falls Sie schon mindestens *ein* Kind haben. Diese Fragen beziehen sich auf Ihre Kinder.

Kind	Jahr der Geburt	SSW bei Geburt	Gewicht? <2500g/<1500g/<1000g	Geburtsmodus (spontan/Kaiserschnitt)	♂	♀
1						
2						
3						
4						
5						

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Klinik für Gynäkologie – Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs, Charité
 Studienmanagement: PD Dr.med. Dorothee Speiser
 Doktorandin: Susan Friedrich

Kontakt:
 susan.friedrich@charite.de
 +49 30 450 564 179

22. Im Folgenden betrachten wir Schwangerschaftskomplikationen, die sich auf Sie während der Schwangerschaft beziehen. Bitte füllen Sie diese Tabelle aus und kreuzen Sie an, was auf Sie zutrifft.

	Kind (Nummer siehe oben)	In SSW
Fehlgeburt		
Totgeburt		
Vorzeitige Wehen		
Eileiterschwangerschaft		
Vorzeitiger Blasensprung		
Präeklampsie		
Schwangerschaftsdiabetes		
Blutungen		
Bluthochdruck		
Sonstiges:		

23. Bitte tragen Sie hier mit einem „X“ in das jeweilige Kästchen ein, ob eines Ihrer Kinder eine Fehlbildung bei der Geburt zeigte.

Kind	ZNS/Neuralrohrdefekte	Herzfehler	Extremitäten (z.B. Klumpfuß)	Gesicht, Lippen (z.B. Gaumenspalte)	Sonstiges
1					
2					
3					
4					

Schwangerschaft bei BRCA-Mutationsträgerinnen

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité – Universitätsmedizin Berlin Kontakt:
 Studienleitung: Priv. Doz. Dr.med. Dorothee Speiser susan.friedrich@charite.de
 Doktorandin: Susan Friedrich +49 30 450 564 179

8. Eidesstaatliche Erklärung

Ich, Susan Friedrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Schwangerschaftsrate und Schwangerschaftsoutcome bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (Englisch: Pregnancy rate and pregnancy outcome in *BRCA1/2* mutation carriers – a comparison) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Eidesstaatliche Erklärung

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Susan Friedrich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Friedrich, S., Kalmbach N., Röhle R., Olbrich C., Kußmaul J., Zang B., Tatzber A. Blohmer J.-U., Speiser, D., Schwangerschaftsrate und Schwangerschaftsoutcome bei Ratsuchenden mit und ohne BRCA-Mutation – Daten aus einem FBREK-Zentrum, Posterpräsentation auf dem 64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V, 2022.

Beitrag im Einzelnen: Aus meiner statistischen Auswertung sind die Ergebnisse sowie die **Tabelle 22** und **Abbildung 9** entstanden. Des Weiteren habe ich sowohl bei der inhaltlichen als auch formalen Postergestaltung mitgewirkt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Tabellarischer Lebenslauf

Tabellarischer Lebenslauf

10. Publikationsliste

Friedrich, S., Kalmbach N., Röhle R., Olbrich C., Kußmaul J., Zang B., Tatzber A. Blohmer J.-U., Speiser, D., Schwangerschaftsrate und Schwangerschaftsoutcome bei Ratsuchenden mit und ohne BRCA-Mutation – Daten aus einem FBREK-Zentrum, Posterpräsentation auf dem 64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V, 2022.

11. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle vor allem bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Dorothee Speiser dafür bedanken, dass sie mir diese spannende Thematik zur Forschung bereitgestellt hat.

Für die hervorragende Betreuung, die konstruktive Kritik und die motivierende Unterstützung spreche ich meinen größten Dank aus. Die regelmäßigen Gespräche sowohl auf fachlicher als auch auf persönlicher Ebene waren für mich äußerst hilfreich und haben eine positive Wirkung auf mich gehabt, mich ermutigt und beeinflusst.

Ihr Engagement, Ihre Begeisterung und Ihre Empathie als Leiterin des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Charité sind außerordentlich und haben mir stets als Vorbild gedient.

Daneben gilt mein Dank allen Probandinnen für ihre Studienteilnahme. Nur durch sie war es mir möglich, Ergebnisse zu generieren und diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Frau Dr. Maria Margarete Karsten und allen Promovierenden der AG Karsten-Speiser möchte ich für den regen Austausch, die hilfreichen Anmerkungen sowie der Möglichkeit, meine Ergebnisse zu präsentieren und zu diskutieren, danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Nanette Kalmbach, die mir mit Ihrem umfangreichen Wissen zu sämtlichen Ratsuchenden stets helfend zur Seite stand.

Bei Herrn Robert Roehle vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie möchte ich mich für die ausgezeichnete Beratung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Herrn Prof Dr. Ebert gilt mein persönlicher Dank. Dafür, dass er mich zusammen mit seiner Frau Eva Ebert durch die Arbeit in seiner Praxis an die Gynäkologie heranführte und mich durch seine Motivation und Begeisterung immer mehr an die Gynäkologie und Geburtsmedizin fesselt. Ihm verdanke ich das große Interesse in diesem Bereich.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern Meike und Bernd Friedrich und meinem Freund und Vater meines Kindes Malte Brunner, die mich nicht nur während der

Danksagung

Erstellung dieser Arbeit, sondern auch in allen anderen Lebenslagen unterstützt haben. Ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung begleitet mich weit über das Studium hinaus. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

12. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Name, Vorname: Friedrich, Susan
Emailadresse: susan.friedrich@charite.de
Matrikelnummer: 223597
Promotionsbetreuerin: Prof. Dr. med. Dorothee Speiser
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Gynäkologie, Charité
Campus Mitte

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Susan Friedrich innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- 20.11.2020
- 11.01.2021
- 29.09.2021
- 04.04.2022
- 25.04.2022
- 11.05.2022
- 27.07.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Zur Untersuchung der Anzahl an Lebendgeburten ist eine nach Möglichkeit adjustierte Poisson-Regression oder Negativ-Binomial-Regression sinnvoll
- Zur Untersuchung des Auftretens von Frühgeburten, der Schwangerschaftskomplikationen, der Kinderlosigkeit ist eine nach Möglichkeit adjustierte logistische Regression sinnvoll
- Zur Untersuchung des Schwangerschaftsalters ist eine nach Möglichkeit adjustierte lineare Regression sinnvoll
- Zur Untersuchung der Inanspruchnahme einer reproduktionsmedizinischen Behandlung ist eine nach Möglichkeit adjustierte gemischte, logistische Regression sinnvoll

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 19.06.2023

Name des Beraters: Robert Röhle

Robert
Röhle

Unterschrift Berater, Institutsstempel

