

Einführung eines Mammographiescreeningprogramms in Deutschland

Erwägungen zu Nutzen und Risiko

Am 28. Juni 2002 hat der Deutsche Bundestag dem Antrag „Brustkrebs – Mehr Qualität bei der Früherkennung, Versorgung und Forschung – Für ein Mammographiescreening nach *Europäischen Leitlinien*“ zugestimmt. Darin wird die Bundesregierung aufgefordert, darauf hinzuwirken, dass die gemeinsame Selbstverwaltung von Ärzten und Krankenkassen ab 2003 ein flächendeckendes Brustkrebsfrüherkennungsprogramm mittels Röntgenmammographie – ein sog. Mammographiescreeningprogramm – nach den europäischen Leitlinien einführt.

Die als Partner der Bundesmantelverträge bezeichneten *Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen* und die *Kassenärztliche Bundesvereinigung* sind dieser Aufforderung gefolgt und haben in einer Sitzung des *Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen* Ende 2003 eine Änderung der „*Krebsfrüherkennungsrichtlinien*“ [3] sowie der „*Bundesmantelverträge*“ [4] beschlossen. Zielsetzung dieser Beschlüsse ist es, stufenweise ein Mammographiescreening auf Basis der *Europäischen Leitlinien* [31] einzuführen. Nach einer Aufbauphase soll das Screeningprogramm bis 2005 in Deutschland flächendeckend angeboten werden. Zielgruppe des Programms sind alle Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, bei denen keine Anzeichen für eine bösartige Brusterkrankung vorliegen. Ihnen wird regelmäßig im Abstand von 2 Jahren eine Röntgenunter-

suchung als Früherkennungsmaßnahme angeboten. Die Teilnahme an diesem Programm ist freiwillig.

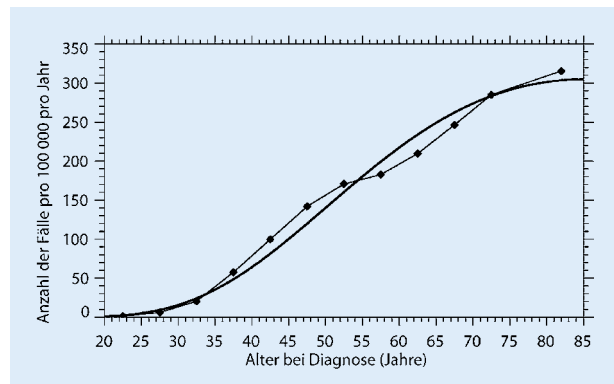
In Deutschland erkranken jährlich ca. 47.500 Frauen an einem Mammakarzinom [38]. Brustkrebs ist damit für etwa 1/4 aller Krebsneuerkrankungen in der weiblichen Bevölkerung verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 63 Jahren [34]. Trotz großer Fortschritte im Bereich der Brustkrebstherapie in den letzten Jahren sterben jährlich insgesamt immer noch etwa 18.000 Frauen an den Folgen dieser Erkrankung. Damit fordert Brustkrebs unter allen bösartigen Erkrankungen die meisten Todesopfer in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands. Unter den insgesamt rund 9,7 Mio. 50- bis 69-jährigen Frauen, an die sich das Screeningprogramm richtet, wird pro Jahr in ca. 22.000 Fällen eine Brustkrebserkran-

kung diagnostiziert, und ca. 7.000 Frauen dieser Altersgruppe sterben derzeit an den Folgen eines Mammakarzinoms [38].

Eine Reihe von Faktoren begünstigt das Auftreten von Brustkrebs. Wie in **Abb. 1** verdeutlicht, zählt das Alter zu den relevantesten „Risikofaktoren“ für Brustkrebs, d. h. die Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, hängt in sehr starkem Maße vom Alter ab. Brustkrebs tritt mit weniger als 50 Fällen/100.000 Frauen/Jahr bis zum 40. Lebensjahr eher selten auf. Für Frauen ab etwa dem 50. Lebensjahr ist das Brustkrebsrisiko hoch: Von 100.000 Frauen erkranken jährlich rund 200–300 an einem Mammakarzinom.

Andere nachgewiesenen Faktoren, die das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen, sind insbesondere solche, die eng mit dem Hormonstatus der Frau verknüpft

Abb. 1 ▶ **Alterspezifische jährliche Normalrate für Brustkrebsinzidenz (Anzahl der Fälle/100 000 Frauen/Jahr), abgeschätzt für Deutschland, nach [15] (◆) und mittels nichtlinearer Regression ermittelte stetige Funktion (dickere Linie)**



Radiologe 2005 · 45:245–254
DOI 10.1007/s00117-005-1171-8
© Springer Medizin Verlag 2005

E. A. Nekolla · J. Griebel · G. Brix

Einführung eines Mammographiescreeningprogramms in Deutschland. Erwägungen zu Nutzen und Risiko

Zusammenfassung

Für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren stellt die Röntgenmammographie die gegenwärtig effektivste Methode einer frühzeitigen Entdeckung von Brustkrebs dar. Qualitätsgesicherte, in regelmäßigen Abständen durchgeführte Mammographieuntersuchungen können die Mortalitätsrate von an Brustkrebs erkrankten Frauen deutlich senken. Im Jahre 2002 hat der Deutsche Bundestag dem Antrag zugestimmt, auch in Deutschland ein Mammographiescreening nach den europäischen Leitlinien durchzuführen. Der Nutzen eines Mammographiescreeningprogramms wird z. T. kontrovers diskutiert. Die häufigsten Kritikpunkte sind eine hohe Rate falsch-positiver Befunde sowie die sog. Überdiagnostik. Auch wird gegen die Einführung eines Mammographiescreenings häufig der Ein-

wand erhoben, dass das durch die Untersuchungen hervorgerufene Strahlenrisiko zu hoch sei. Im Folgenden wird aufgezeigt, dass für Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren das Strahlenrisiko nicht den bestimmenden Faktor in der Screeningdiskussion darstellt. Im Gegensatz zum derzeit in Deutschland vorherrschenden „grauen Screening“ wird durch ein standardisiertes, qualitätsgesichertes Screening sichergestellt, dass die Rate falsch-positiver Befunde so niedrig wie möglich gehalten wird und die Abklärungsdiagnostik für die Betroffenen effektiv und minimalinvasiv ist.

Schlüsselwörter

Strahlenrisiko · Nutzen · Mammographiescreening · Graues Screening

Introduction of a mammography screening program in Germany. Benefit-risk considerations

Abstract

For women between 50 and 70 years of age, X-ray mammography presently represents the most effective method for early breast cancer detection. It is commonly accepted that quality assured mammography examinations conducted at regular intervals can reduce mortality from breast cancer. In the year 2002, the German Bundestag agreed to the implementation of a mammography screening program for Germany based on the European guidelines. The effectiveness of a mammography screening program is controversially discussed and two of the most commonly cited hazards are the occurrence of false-positive results and the so-called overdiagnosis.

Another issue of criticism is the radiation risk due to the mammography examinations. However, in women aged 50–70 years the radiation risk has no substantial importance. In contrast to the present situation in Germany in which opportunistic screening is widespread, standardized quality assured screening will guarantee that false-positive rates are kept as low as possible and that further assessment diagnostics are effective and minimally invasive.

Keywords

Radiation risk · Benefit · Mammography screening · Opportunistic screening

sind, wie beispielsweise eine frühe Menarche, eine späte Menopause oder Kinderlosigkeit (also lange natürliche Östrogenexposition). Eine länger dauernde Hormonersatztherapie erhöht ebenfalls das Brustkrebsrisiko [2]. Weitere Risikofaktoren sind vorbestehende gutartige Brusterkrankungen sowie Brustkrebs in der kontralateralen Brust. Bewegungsarme Lebensweise, zu fettreiche Ernährung, Übergewicht und Alkoholkonsum werden als weitere mögliche Risikofaktoren kontrovers diskutiert. Jedoch scheint jeder dieser mit dem individuellen Lebensstil verknüpften Faktoren das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, nur moderat zu erhöhen.

Dagegen erhöht eine familiäre Vorbelastung das Brustkrebsrisiko deutlich. Von mindestens 5 verschiedenen Genen weiß man, dass deren Defekte zur Entwicklung eines malignen Brusttumors prädisponieren können. Häufigste Faktoren sind die Mutationen des BRCA1-Gens (auf Chromosom 17; [24]) und des BRCA2-Gens (auf Chromosom 13; [46]). Für Frauen mit Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 besteht eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 50%, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken [35]. Schätzungen zufolge sind etwa 4–5% aller neu diagnostizierten Brustkrebsfälle auf BRCA1- bzw. BRCA2-Gen-Defekte zurückzuführen [35]. Dies impliziert, dass der Anteil der Frauen mit einer derartigen genetischen Prädisposition an der weiblichen Gesamtbevölkerung relativ gering ist (ca. 0,5%). Allerdings tritt bei einem großen Teil der betroffenen Frauen die Brustkrebserkrankung bereits vor dem 50. Lebensjahr auf. Mammographiescreeningprogramme sind für Frauen mit einer familiären Vorbelastung nicht geeignet. Jede dieser Frauen bedarf vielmehr der individuellen Beratung und Betreuung durch erfahrene Ärzte. Von verschiedenen radiologischen Kliniken, die an einem von der Deutschen Krebshilfe unterstützten Programm zur Betreuung von Patientinnen mit familiärem Mammakarzinom beteiligt sind, wurde hierzu ein integriertes Früherkennungskonzept erarbeitet [5].

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs ist ionisierende Strahlung. Tatsächlich ist die weibliche Brust eines der strahlenempfindlichsten Organe

überhaupt. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Frauen, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen strahlenexponiert wurden, sowie insbesondere auch die japanischen Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki einem erheblich erhöhten Brustkrebsrisiko ausgesetzt sind. Im Zusammenhang mit dem Mammographiescreening stellt sich die Frage, ob tatsächlich das Strahlenrisiko der bestimmende Faktor bei der Diskussion um das Für und Wider ist. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Erkenntnisse aus der Strahlenepidemiologie zu präsentieren und das Strahlenrisiko anderen Risiken gegenüberzustellen. Es soll insbesondere verdeutlicht werden, dass das Strahlenrisiko zwar sorgfältig in Betracht zu ziehen, aber dennoch im Sinne einer Risikoabwägung nüchtern und realistisch einzustufen ist. Die hier für die Mammographie ausgeführten Überlegungen sind ein typisches Beispiel für die Problematik der Risikobewertung im Strahlenschutz.

Brustkrebsfrüherkennung

Die Ursachen für die Entstehung des Brustkrebses sind letztendlich noch unklar, sodass die Möglichkeiten der Vorsorge sehr eingeschränkt sind. Der Früherkennung des Mammakarzinoms kommt somit ein hoher Stellenwert zu. Dies gilt zwar für jeden bösartigen Tumor, hat aber gerade beim Brustkrebs sowohl für den weiteren Krankheitsverlauf als auch für die Lebensqualität der Patientin eine große Bedeutung. Patientinnen mit kleinen Tumoren ohne Befall der benachbarten Lymphknoten haben z. B. eine Fünfjahresüberlebensrate von etwa 90% [14] und können üblicherweise brusterhaltend therapiert werden. Bei weiter fortgeschrittenen Tumorstadien fällt die Überlebensrate dagegen deutlich ab. Liegt z. B. bereits ein Befall benachbarter Lymphknoten vor oder hat der Tumor bereits die Haut bzw. die Brustwand infiltriert, sinkt die Fünfjahresüberlebensrate auf etwa 50% [14]. Hat der Tumor darüber hinaus bereits Tochtergeschwülste in anderen Organen oder Geweben gebildet (Fernmetastasen), liegt die Fünfjahresüberlebensrate nur noch bei etwa 20% [14]. In diesen Fällen ist neben einer kombinierten Strahlen- und Chemo-

therapie meist auch eine Mastektomie erforderlich.

Bereits vor mehreren Jahren wurden in einer Reihe von Ländern – insbesondere in Nordamerika und Europa – Programme zur Brustkrebsfrüherkennung auf der Basis von Röntgenmammographieuntersuchungen eingeführt [19]. Diese sog. Mammographiescreeningprogramme haben zum Ziel, Brustkrebs in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen,

sodass die betroffenen Frauen von dieser lebensbedrohenden Erkrankung geheilt werden können oder das Fortschreiten der Erkrankung zumindest deutlich verlangsamt werden kann. Der Nutzen des Screeningprogramms besteht für die betroffenen Frauen somit in der Verbesserung ihrer Lebenserwartung und -qualität. Langfristiges Ziel der Screeningprogramme ist es, die Brustkrebssterblichkeit in der Gruppe der Frauen, die an einem



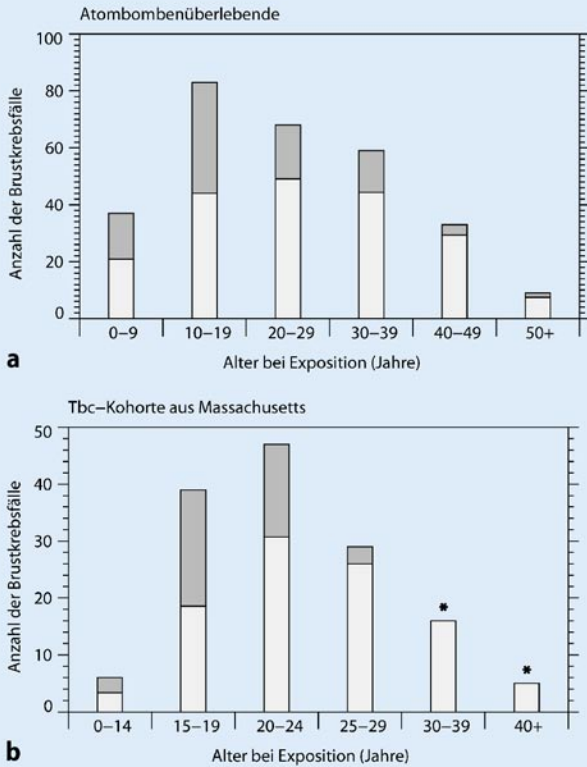


Abb. 2a, b ▲ Anzahl der Brustkrebsfälle bei Frauen der jeweiligen Alterskategorie (Alter bei Bestrahlung). Die hellgraue Fläche markiert die Anzahl der ohne Strahlenexposition erwarteten Fälle, die dunkelgraue Fläche die Anzahl der Mammakarzinome, die der Strahlung zugeordnet wird. Bei den mit * gekennzeichneten Säulen ist die Anzahl der beobachteten Fälle geringer als erwartet (7,3 bzw. 0,7 weniger Fälle). a Inzidenzdaten der japanischen Atombombenüberlebenden ([41]; follow-up bis 1987); b Inzidenzdaten der US-amerikanischen Tbc-Kohorte ([8]; follow-up bis 1989)

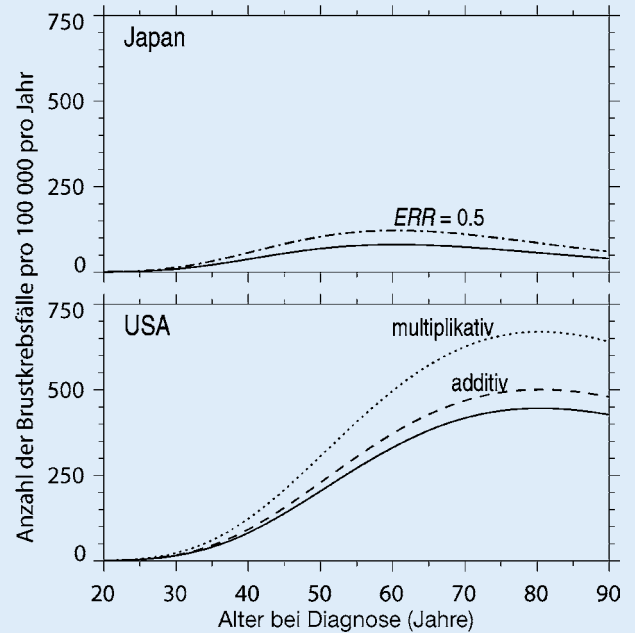


Abb. 3 ▲ Beispiel für das Problem „Risikotransfer von einer Bevölkerung mit niedrigen auf eine Bevölkerung mit hohen Brustkrebsnormalraten“: Japanische (oben) und US-amerikanische (unten) Normalraten für Brustkrebs (durchgezogene Linien). Bei Übertragung einer zusätzlichen relativen Rate, ERR, von 0,5 („multiplikatives Modell“) von der japanischen auf die amerikanische Bevölkerung resultiert die gepunktete Linie, bei Übertragung des zusätzlichen absoluten Risikos („additives Modell“) die gestrichelte Linie; letztere würde einer zusätzlichen relativen Rate von 0,12 entsprechen. Das durch das multiplikative Modell projizierte zusätzliche Brustkrebsrisiko wäre also rund 4-mal so hoch wie das durch das additive Modell vorhergesagte zusätzliche Brustkrebsrisiko

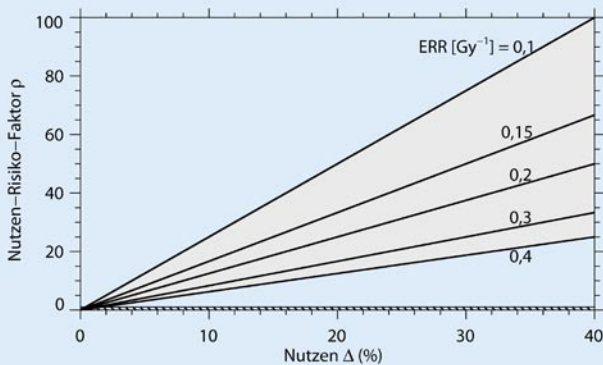


Abb. 4 ◀ Möglicher Nutzen („verhinderte“ Brustkrebstodesfälle) eines Mammographiescreenings im Verhältnis zum theoretischen Risiko („strahleninduzierte“ Brustkrebstodesfälle) in Abhängigkeit von Δ , d. h. der Mortalitätsreduktion durch ein Screening für verschiedene Werte des zusätzlichen relativen Risikos ERR (von oben nach unten: ERR=0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4 Gy⁻¹). Als akkumulierte Dosis über 10 Screeningrunden wurden 40 mGy (Parenchymdosis) angenommen

Screeningprogramm teilnehmen, zu senken. Daher muss natürlich der Nutzen die Risiken eines Mammographiescreenings überwiegen.

Mammographiescreeningprogramme sind darauf angelegt, aus einer Altersgruppe von Frauen durch regelmäßige Röntgenmammographieuntersuchungen die

jenigen herauszufinden, die von einer klinisch noch nicht erkennbaren und bisher symptomlos verlaufenden Brustkrebserkrankung betroffen sind. Im Gegensatz zur üblichen ärztlichen Versorgung zielen diese Programme somit nicht darauf ab, individuell eine Diagnose für eine Patientin

mit vorliegenden klinischen Symptomen zu erheben.

Nutzen eines Mammographiescreeningprogramms

Die Bewertung des Nutzens eines Mammographiescreeningprogramms ist viel-

schichtig und wird kontrovers diskutiert. In diesem Zusammenhang sind insbesondere 2 Punkte zu nennen, die auf den Nutzen eines Mammographiescreenings hinweisen bzw. diesen belegen:

- die Verschiebung zu frühen Tumorstadien, d. h. die relative Zunahme von Mammakarzinomen in einem prognostisch günstigen Stadium und
- die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit.

Eine wichtige Erkenntnis in Ländern, in denen ein Mammographiescreeningprogramm durchgeführt wird, ist, dass es sich bei den im Rahmen eines Screeningprogramms entdeckten Tumoren häufig um Fälle in frühen Stadien handelt [1, 12]. Zwar sind neben der Tumorgroße auch andere Prognoseparameter wie beispielsweise Lymphknotenstatus oder Differenzierungsgrad relevant, jedoch sind Tumorgroße und Lymphknotenbefall korreliert, und mit zunehmender Größe eines Mammakarzinoms nimmt die Langzeitüberlebenschance ab [11, 37]. In diese Richtung weisen auch die Ergebnisse einer Studie der Universität München, basierend auf Daten des Tumoregisters München [13].

Das relevantere Kriterium für die Bewertung des Nutzens eines Mammographiescreeningprogramms ist die Abnahme der Brustkrebssterblichkeit. Als wichtigste Datenquelle gelten diesbezüglich 8 große randomisierte klinische Studien mit insgesamt etwa 500 000 Frauen aus den USA sowie aus Schweden, Großbritannien und Kanada, die in den 60er und 70er Jahren bzw. zu Anfang der 80er Jahre initiiert wurden (für einen aktuellen Überblick s. [19]).

In einer zusammenfassenden Neubewertung dieser Studien durch Gøtzsche u. Olsen aus den Jahren 2000 und 2001 [16, 28, 29] wurden Bedenken an der generellen Aussagekraft dieser Studien geäußert. Bei 5 der 7 bewerteten Studien wurden dabei die Mängel von den Autoren als so gravierend eingeschätzt, dass diese Studien als qualitativ schlecht bzw. fehlerhaft eingestuft wurden. Als Folge dieser Bewertung wurde von Gøtzsche u. Olsen auch der nachgewiesene Nutzen der

entsprechenden Screeningstudien angezweifelt.

Die Bewertung von Gøtzsche u. Olsen wurde sowohl auf wissenschaftlicher Ebene als auch in der Öffentlichkeit und den Medien intensiv und kontrovers diskutiert. Zu einer Versachlichung der Diskussion trugen 2 Veröffentlichungen aus dem Jahr 2002 bei, in denen insbesondere auch die von Gøtzsche u. Olsen vorgebrachten Kritikpunkte berücksichtigt wurden:

1. Die aktuellen Ergebnisse der Fortschreibung und Neubewertung der Studien in Schweden belegen eine signifikante Absenkung der Brustkrebsmortalität bei Frauen ab dem 55. Lebensjahr. Bei Frauen zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr lag diese bei ca. 30% [27].
2. Die aktuelle Bewertung der Studien durch die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) der *Weltgesundheitsorganisation* (WHO) stellt für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr ein Überwiegen des Nutzens gegenüber dem Risiko fest. Die durchschnittliche Reduktion der Brustkrebsmortalität durch ein Röntgenmammographiescreeningprogramm wird auf 25% geschätzt. Wird der Nutzen für diejenigen Frauen abgeschätzt, die die regelmäßigen Einladungen zum Screening tatsächlich wahrnehmen, liegt die geschätzte Absenkung der Mortalität sogar bei 35% [19].

Bewertung des mit einem Mammographiescreeningprogramm verbundenen Strahlenrisikos

Die Bewertung des mit einem Mammographiescreeningprogramm verbundenen strahlenbedingten Risikos kann sich auf eine solide Basis epidemiologischer Daten stützen, die von den Beobachtungen an japanischen Frauen, die die Atombombenangriffe überlebten [18, 21, 33, 41, 42], bis zu den Erfahrungen aus diagnostischer und therapeutischer Anwendung der Röntgenstrahlung reichen ([7, 8, 9, 17, 18, 21, 22, 25, 32, 36, 39]; s. auch Infobox).

Andererseits bleiben Unsicherheiten, die darauf beruhen, dass erhöhte Brust-

krebsraten nur bei weit höheren Dosen (oberhalb von etwa 200 mGy) und auch nur bei Frauen beobachtet wurden, die in jüngerem Alter solchen Strahlendosen ausgesetzt waren. Risikoschätzungen im Strahlenschutz sind Extrapolationen in den Dosisbereich, in dem die vermuteten Gesundheitsschäden nicht mehr sichtbar werden.

Die Hauptquelle unseres derzeitigen Wissens über Strahlenrisiken sind die Daten der japanischen Atombombenüberlebenden, die akuten Expositionen von γ - (und zu einem gewissen Teil Neutronen-) Strahlung ausgesetzt waren. Sie wurden

Infobox

Epidemiologische Daten zum strahleninduzierten Mammakarzinom

Atombombenüberlebende
[18, 21, 33, 41, 42]

Kohorten von Frauen, die aus medizinischen (diagnostischen oder therapeutischen) Gründen strahlenexponiert wurden:

- Studienkohorten bestehend aus im Kindes- oder juvenilen Alter strahlenexponierten Personen
- US-amerikanische Tbc-Patientinnen (Massachusetts) [8, 21]
- Kanadische Tbc-Patientinnen [18, 25]
- Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen, Schweden [22]
- Zervixkarzinompatientinnen [7]
- Patientinnen mit einer postpartalen Mastitis, New York [36]
- Brustkrebspatientinnen (Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms; [9, 39])
- Morbus-Hodgkin-Patientinnen [17]

Studien zum Brustkrebsrisiko beruflich exponierter Frauen:

- Radiologinnen und technisches Personal im Bereich der Röntgendiagnostik, China [45]
- Technisches Personal im Bereich der Radiologie, USA [10]

Einen Überblick über die wichtigsten Studienkollektive zum strahleninduzierten Brustkrebsrisiko und eine Meta-Analyse der zugehörigen Daten bietet die 2002 erschienene Veröffentlichung von Preston et al. [32].

zur maßgeblichen Basis der Risikoschätzungen wegen

- des großen Umfangs der Studiengruppe (etwa 80.000 Personen mit vorhandenen Dosisangaben, hiervon ca. 60% Frauen) mit breitem Alters- und Dosispektrum,
- der langer Beobachtungsdauer (bis zu 50 Jahre *follow-up*) und
- der großen Zahl gering oder überhaupt nicht exponierter Überlebender, die als interne Kontrollgruppe dienen.

Es liegen Informationen sowohl zur Häufigkeit der Krebsfälle (Inzidenz) als auch zur Häufigkeit der durch diese Krebserkrankungen bedingten Todesfälle (Mortalität) vor [41, 42, 33].

Die Studie zur Krebsinzidenz [41] bezieht sich auf 47.000 Frauen, unter denen 22.200 als strahlenexponiert eingestuft sind (>10 mGy, mittlere Dosis für das Brustgewebe 0,28 Gy). Das durchschnittliche Alter dieser Frauen z. Z. der Atombombenexplosionen betrug 29 Jahre. Trotz der geringen japanischen Spontanraten für Brustkrebs traten bis 1987 immerhin 289 Brustkrebsfälle in der Gruppe der exponierten und 240 Fälle unter den 25.000 Frauen der Vergleichsgruppe (≤ 10 mGy) auf. **Abbildung 2a** zeigt für Gruppen unterschiedlichen Alters bei Strahlenexposition die Anzahl der Fälle. Zusätzlich ist dargestellt, wie viele Fälle bei Einzelbetrachtung der Kategorien unterschiedlichen Expositionsalters der Strahlung zuzuschreiben sind. Über alle Altersgruppen gemittelt ist die Erhöhung der Raten durch die Strahlenexposition hoch signifikant. Jedoch nimmt das zusätzliche relative Risiko („*excess relative risk*“, *ERR*), d. h. die Anzahl der strahlenbedingten Fälle pro spontan auftretendem Fall, deutlich mit dem Alter bei Bestrahlung ab. Für diejenigen Frauen, die zum Zeitpunkt der Exposition älter als 50 waren (und das ist die für ein Screening in Frage kommende Gruppe), lässt sich eine Erhöhung der Rate statistisch nicht mehr belegen.

Problematisch bei der Übertragung der Daten auf eine westliche Bevölkerung ist die Tatsache, dass die Brustkrebsinzidenz in Japan vor einigen Jahrzehnten um etwa den Faktor 6 geringer war als in den USA oder in Europa und auch heute noch

deutlich geringer ist [30]. Überträgt man das beobachtete zusätzliche *relative* Risiko auf die westlichen Spontanraten, erhält man offensichtlich eine weit höhere Risikoschätzung als bei einer Übertragung des *absoluten* Risikos (**Abb. 3**). Angesichts dieses Dilemmas wird häufig ein Modell der Risikoübertragung gewählt, das zwischen den beiden Extremen liegt. Geht man dennoch – „sehr konservativ“ – von einer *relativen* Risikoübertragung aus, erhält man mit einer wenn auch rein theoretischen Extrapolation der Altersabhängigkeit für das Altersintervall 50–70 Jahre ein zusätzliches relatives Risiko, *ERR*, für Brustkrebs von 0,4/Gy.

Die in Bezug auf den Brustkrebs kritische Problematik des Risikotransfers von einer japanischen auf eine westliche Bevölkerung kann vermieden werden, da westliche Kohorten von Frauen, die aus medizinischen (diagnostischen oder therapeutischen) Gründen strahlenexponiert wurden, ebenfalls wichtige Aussagen zum Brustkrebsrisiko nach Bestrahlung liefern. Eine besonders relevante Studie ist die Untersuchung an Tbc-Patientinnen aus den USA, die in den Jahren 1925–1954 zur Kontrolle eines künstlich induzierten Pneumothorax häufig wiederholten Röntgendurchleuchtungen unterzogen wurden [8]. Abgesehen davon, dass sich die Untersuchung auf eine westliche Population bezieht, besteht die besondere Bedeutung der Studie darin, dass die Exposition aus zahlreichen Einzelfractionen mit jeweils relativ geringer Einzeldosis (10–100 mGy Parenchymdosis) bestand und aus relativ weicher Röntgenstrahlung (70–85 kV) resultierte, womit sich auch die Diskussion um eine erhöhte relative biologische Wirksamkeit von „Mammographiestrahlung“, also weicher Röntgenstrahlung, erübrigt [40]. Daher sind die Ergebnisse der Studien an Tbc-Patientinnen eher aussagekräftig als diejenigen aus den Beobachtungen der Atombombenüberlebenden.

Auch bei den Studien an Tbc-Patientinnen [8, 25] ist die statistische Aussagekraft für höhere Bestrahlungsalter beschränkt, da nur ein geringer Teil der Frauen bei Bestrahlung älter als 40 Jahre war. Eine Erhöhung der Brustkrebsrate bei diesen Patientinnen ist nicht erkennbar (**Abb. 2b**). Modelliert man jedoch die Altersabhängigkeit auf dieselbe Art, wie es bei den Atombombenüber-

lebenden geschah, erschließt man – konservativ angesetzt – ein zusätzliches relatives Risiko, *ERR*, von 0,1/Gy bei Frauen, die im Alter von 50–70 Jahren bestrahlt wurden.

Für die Abschätzung strahlenbedingter Risiken wird von einer linearen Dosiswirkungsbeziehung ausgegangen. Für Brustkrebs wurden bei mittleren Dosiswerten ($>0,2$ Gy), bei denen statistisch signifikante Effekte beobachtet wurden, kaum Abweichungen von der Linearität beobachtet. Für den niedrigen Dosisbereich lassen sich jedoch keine sicheren Angaben zum Verlauf der Dosiseffektcurve machen, sodass man auf eine Extrapolation der im höheren Dosisbereich beobachtbaren Wirkungen hin zu kleinen Dosen angewiesen ist. Die lineare Extrapolation zu kleinen Dosen muss somit hypothetisch bleiben. Sie kann durch die beobachteten Daten nicht belegt werden, widerspricht diesen Daten aber auch nicht und dient im Sinne des Strahlenschutzes als zweckmäßige Leitlinie.

Bei einer Abschätzung des durch die Röntgenstrahlung mehrerer Mammographieuntersuchungen bedingten Risikos muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Teilnehmerinnen an den Programmen gemäß den Europäischen Leitlinien um Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr handelt, bei denen alle 2 Jahre eine Röntgenmammographie als Früherkennungsmaßnahme durchgeführt wird. Die Organdosis/Untersuchung liegt typischerweise bei etwa 4 mGy. Das zusätzliche, strahlenbedingte Lebenszeitrisko dieser Frauen, an Brustkrebs zu erkranken, kann – je nach Studienkohorte und Risikomodell (in das nicht nur die Dosis sondern auch das Alter bei Strahlenexposition oder das Lebensalter eingehen) – Schätzwerte zwischen 0,01 und 0,1% annehmen. Relativ zum Risiko einer 50-jährigen Frau, bis zu ihrem Lebensende „spontan“ an Brustkrebs zu erkranken in Höhe von etwa 8%, ist das Ausmaß einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos infolge eines Mammographie-screensings somit gering.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Wird vereinfachend angenommen, dass das zusätzliche relative Risiko pro Dosis *ERR* [Gy^{-1}] einen altersunabhängigen, also einen für jedes Alter (bei Strahlenexposition) konstanten, Wert hat, kann das

Nutzen-Risiko-Verhältnis für Mammographie als Vorsorgemaßnahme auf einfache Weise abgeschätzt werden. Bezeichnet man mit Δ den Bruchteil der Brustkrebstodesfälle, die durch das Mammographiescreening verhindert werden, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis ρ , d. h. der Quotient der durch die Früherkennungsmaßnahme verhinderten Brustkrebstodesfälle zu den möglicherweise durch die Röntgenstrahlung verursachten Brustkrebstodesfällen, gegeben durch:

$$\rho = \frac{\Delta}{ERR \cdot D}$$

Dieser Parameter kann als Orientierungshilfe dienen, um in der „Screeningdiskussion“ den Aspekt des Strahlenrisikos zu bewerten. Das Mammographiescreening wäre nicht nur sinnlos, sondern schädlich, falls ρ einen geringeren Wert hätte als 1. Ein notwendiges – wenn auch nicht unbedingt hinreichendes – Kriterium zur Rechtfertigung eines Mammographiescreenings ist also $\rho > 1$.

Wird ein Mammographiescreening zwischen 50 und 69 Jahren durchgeführt und beträgt die mittlere Parenchymdosis 4 mGy/Untersuchung (in 2 Ebenen), addiert sich die Dosis bei einem in 2-jährigem Abstand durchgeführten Screening auf 0,04 Gy. Dementsprechend lauten die Schätzungen für das zusätzliche relative Risiko 0,004 (nach der Studie an den Tbc-Patienten) oder 0,016 (aus den japanischen Daten, *ohne* korrigierenden Faktor für den Risikotransfer auf eine westliche Bevölkerung).

■ **Abbildung 4** setzt den Nutzen-Risiko-Faktor in Relation zum Nutzen Δ , d. h. der durch das Mammographiescreening vermiedenen Brustkrebstodesfälle, für verschiedene Werte des zusätzlichen relativen Risikos. Entlang der Abszisse ist der Bereich als schraffiertes Band angedeutet, der einem Nutzen-Risiko-Verhältnis kleiner als 1 entspricht, bei dem also ein Mammographiescreening keinesfalls in Betracht käme. Unter der Annahme der konservativen Risikoschätzung von $ERR = 0,4 \text{ Gy}^{-1}$ wäre dies der Fall, wenn die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit geringer als 1,6% wäre. Bei einem so geringen Nutzen wäre jedoch das Screening ohnehin – allein aus Kostengründen – nicht

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



gerechtfertigt. Unter Annahme einer Reduktion der Brustkrebsmortalität von beispielsweise 20%, einer Dosis von 0,04 Gy und der konservativen Annahme $ERR = 0,4 \text{ Gy}^{-1}$ (untere Linie in **Abb. 4**) überwiegt der Nutzen das Risiko um den Faktor 12,5. Für $ERR = 0,1 \text{ Gy}^{-1}$ (obere Linie in **Abb. 4**) beträgt der Nutzen-Risiko-Faktor das 4fache, liegt also bei Annahme von $\Delta=20\%$ und 0,04 Gy bei 50.

Daraus folgt, dass das Strahlenrisiko zwar sorgfältig zu bedenken und zu minimieren ist, aber keineswegs den bestimmenden Faktor bei der Entscheidung pro oder kontra Mammographie als Früherkennungsmaßnahme darstellt.

Diskussion

Bei obiger Bewertung des Strahlenrisikos wurde von einem linearen Zusammenhang zwischen Dosis und Krebsrisiko ohne Annahme einer Schwellendosis („*linear non threshold*“, LNT) ausgegangen. Bei der Annahme einer Dosisproportionalität sollte man sich jedoch des hypothetischen Charakters bewusst sein. Die Kanzerogenese ist ein komplexes Geschehen, in das vielfältige Faktoren wie Alter, genetische Veranlagung, allgemeine Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse sowie auch etwaige Strahlenexposition auf unterschiedliche Weise eingreifen. Wie bereits erwähnt, existieren insbesondere bei Brustkrebs zahlreiche nachgewiesene Risikofaktoren. Diese können das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, in sehr viel stärkerem Maße beeinflussen als geringe Dosen ionisierender Strahlung. Die sog. Verdoppelungsdosis, d. h. diejenige Dosis, die das Normalrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, verdoppelt, liegt bei etwa 1 Gy. Zum Vergleich: Ist eine Frau bei Geburt ihres 1. Kindes 30 Jahre oder älter, verdoppelt sich ihr Brustkrebsrisiko im Vergleich zu einer Frau, die bei Geburt ihres Kindes 20 Jahre war, ebenfalls.

Die Überlegungen zum potenziellen Risiko der mit der Mammographie verbundenen Röntgenstrahlung haben eine zusätzliche – allerdings weniger grundsätzliche als pragmatische – Dimension. Diese liegt darin begründet, dass in den letzten Jahren in Deutschland jährlich ca. 6 Mio. Mammographien (einseitig) pro Jahr abgerechnet wurden [43], obwohl

Mammographien nach der Röntgenverordnung nur aufgrund ärztlicher Indikation durchgeführt werden dürfen. Offenbar hat sich ganz unabhängig von gesundheitspolitischen Entscheidungen ein „verdecktes“ oder „graues“ Mammographiescreening etabliert, das sich als nichtorganisierte Früherkennungsmaßnahme weitgehend der Qualitätskontrolle entzieht. Dass hierbei auch veraltete Mammographiegeräte zum Einsatz kommen und die Befundung z. T. von wenig erfahrenen und qualifizierten Ärzten durchgeführt wird, ist nicht auszuschließen. Darüber hinaus steht das „graue“ Screening in deutlichem Gegensatz zu der für das in Deutschland geplante Screeningprogramm zentralen Forderung nach „Doppelbefundung“, d. h. der obligaten Bewertung eines Mammogramms durch 2 unabhängige, speziell geschulte Ärzte. Nach allgemeiner Erfahrung werden auch andere Empfehlungen zum Einsatz der Mammographie als Früherkennungsmaßnahme nach den europäischen Leitlinien – beispielsweise hinsichtlich des Alters der Frauen (50–69 Jahre) oder des Abstands zwischen den Untersuchungen (2 Jahre) – in der heutigen Praxis häufig nicht befolgt. Angesichts dieser Situation ist zu fragen, ob ein organisiertes Mammographiescreening die Kollektivdosis, d. h. die Einzeldosis multipliziert mit der Gesamtanzahl der Untersuchungen, überhaupt nennenswert ansteigen lässt. Tatsächlich läge die Anzahl der Mammographieuntersuchungen, die im Rahmen eines Screeningprogramms durchgeführt würden, in der selben Größenordnung wie die in den letzten Jahren abgerechneten Mammographien (ca. 6 Mio.): Da es in Deutschland etwa 9,7 Mio. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren gibt [38], betrüge die Anzahl der jährlichen Mammographieuntersuchungen 3,4 Mio., sofern 70% der Frauen teilnähmen. Rein rechnerisch würden damit im Rahmen eines organisierten Screenings etwa 6,8 Mio. röntgendiagnostische Brustuntersuchungen durchgeführt werden. Weiterhin ist anzunehmen, dass bei einem qualitätsgesicherten Screeningprogramm die mittlere Dosis/Mammographie geringer ist als unter unkontrollierten Bedingungen.

Dennoch muss das Strahlenrisiko, wie bei jeder röntgendiagnostischen Maßnahme, realistisch abgeschätzt und sorgfältig in

Betracht gezogen werden. Soll ein Mammographiescreening eingeführt werden, bleiben Dosiskontrolle und die der fortschreitenden Technik entsprechende Dosisreduktion eine wichtige Aufgabe, die allerdings in einem Screeningprogramm weit besser gelöst werden kann als in der augenblicklichen Situation, in der sich ein „graues“ Mammographiescreening etabliert hat.

Ein Mammographiescreeningprogramm ist – wie jedes Früherkennungsprogramm – unvermeidbar mit Folgen verbunden, die für die einzelne Frau seelische und auch körperliche Belastungen mit sich bringen können. Die beiden wichtigsten unerwünschten Folgen, die als relevanter anzusehen sind als das mit einem Mammographiescreening verbundene Strahlenrisiko, sind die sog. Überdiagnostik sowie falsch-positive Befunde.

Der Begriff „Überdiagnostik“ bezieht sich auf die Diagnose einer bösartigen Veränderung in der Brust, die, wäre sie nicht durch eine Screeninguntersuchung entdeckt worden, zu Lebenszeiten der betroffenen Frau niemals klinische Symptome entwickelt und somit auch niemals zu einer Beeinträchtigung der Lebenserwartung oder der Lebensqualität geführt hätte („klinisch stumme Tumoren“). Das große Problem bei dieser nicht lebensbedrohenden Form des Brustkrebses ist, dass es kein sicheres Merkmal gibt, um sie von den „klinisch relevanten“ Formen zu unterscheiden. Nach dem derzeitigen Stand von Wissenschaft und Heilkunde wird *jede* bösartige Brustkrebserkrankung therapiert.

Vergleichbar ist die Situation bei den In-situ-Karzinomen. Ein Teil der In-situ-Karzinome entwickelt sich im weiteren Verlauf zu einem invasiven Karzinom, wobei das Risiko dafür je nach histologischem Typ und Nachbeobachtungszeit auf ca. 25–75% geschätzt wird [26]. Aufgrund der typischen Verkalkungsstrukturen werden In-situ-Karzinome im Rahmen von Mammographiescreeningprogrammen relativ häufig diagnostiziert. In europäischen Screeningprogrammen liegt der Anteil an den entdeckten Karzinomen bei ca. 9–21% [19]. In-situ-Karzinome werden üblicherweise therapiert, wobei – zumindest bis vor kurzem – die einfache Mastektomie als Methode der Wahl angesehen wurde. Ergebnisse neuerer Studien deuten jedoch darauf hin, dass in speziellen Fällen auch eine bruster-

haltende Therapie, insbesondere in Kombination mit einer adjuvanten Strahlentherapie, ausreichend sein könnte [44].

Falsch-positive Befunde stellen für die betroffenen Frauen eine große Belastung dar. Für die Abklärung sind teilweise umfangreiche oder invasive Untersuchungen notwendig. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine Frau ohne Brustkrebs nach einer Screeningmammographie weiteren Abklärungsuntersuchungen unterziehen muss, ist bei den verschiedenen Mammographie-screeningprogrammen sehr unterschiedlich. So schätzt man, dass die Rate in den Vereinigten Staaten bei etwa 4,5% für die 1. Screeninguntersuchung und bei 3,8% für die folgenden Screeningrunden liegt [23]. Schätzungen für die Niederlande gehen von 0,7 bzw. 0,5% [20] und für Großbritannien von 7 bzw. 3% aus [6]. In dieser großen Schwankungsbreite spiegeln sich u. a. auch unterschiedliche Kriterien dafür wider, ab wann eine Screeningmammographie als weiter abklärungsbedürftig eingestuft wird. So ist diese Schwelle z. B. in den Vereinigten Staaten aufgrund der dort sehr häufigen Schadensersatzklagen sehr niedrig.

Ein wichtiges Ziel eines Mammographiescreeningprogramms gemäß den europäischen Leitlinien ist, die Häufigkeit falsch-positiver Befunde für das Gesamtprogramm sowie für die einzelnen Screeningzentren objektiv zu ermitteln und durch hohe Qualitätsanforderungen so weit wie möglich zu senken. Im Gegensatz zu dem derzeit in Deutschland vorherrschenden „grauen Screening“ wird durch ein organisiertes Screening sichergestellt, dass die Rate falsch-positiver Befunde so niedrig wie möglich gehalten wird. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die Abklärungsdiagnostik für die Betroffenen effektiv und minimalinvasiv und die kollektive Dosis eher geringer sein werden.

Korrespondierender Autor

Dr. E. A. Nekolla

Fachbereich SG „Strahlenschutz und Gesundheit“, Bundesamt für Strahlenschutz, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg
E-Mail: ENekolla@BfS.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Andersson I, Aspegren K, Janzon K, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljunberg O, Ranstam J, Sigfusson B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö Mammographic Screening Trial. *BMJ* 297:943–948
2. Armstrong K, Eisen A, Weber B (2000) Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 342:564–571
3. Bekanntmachung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (2004) Beschluss einer Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“) in der Fassung vom 26. April 1976 vom 15.12.2003. *Dtsch Arztebl* 6:289
4. Bekanntmachung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Spitzenverbände der Krankenkassen (2004) Vertrag zur Änderung des Bundesmantelvertrags – Ärzte (BMV-Ä) sowie Ärzte/Ersatzkassen (EKV) – über besondere Versorgungsaufträge im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening. *Dtsch Arztebl* 2:86–87
5. Bick U (1997) Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Radiologe* 37:591–596
6. Blanks RG, Moss SM, Patnick J (2000) Results from the UK NHS breast screening programs 1994–1999. *J Med Screen* 7:195–198
7. Boice JD, Blettner M, Kleinerman RA, Engholm G, Stovall M, Lisco H, Austin DF, Bosch A, Harlan L, Krentz ET et al. (1989) Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 44:7–16
8. Boice JD, Preston DL, Davis FG, Monson RR (1991) Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 125:214–222
9. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT (1992) Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 326:781–785
10. Boice JD, Mandel JS, Doody MM (1995) Breast cancer among radiologic technologists. *JAMA* 274:394–401
11. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181–187
12. Day NE, Williams DR, Khaw KT (1989) Breast cancer screening programs: the development of a monitoring and evaluation system. *Br J Cancer* 59:954–958
13. Engel J, Baumert J, Hölzel D (2000) Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland – Zeit zum Handeln. *Radiologe* 40:177–183
14. Engel J, Hölzel D, Kerr J, Schubert-Fritschle G (2003) Epidemiologie, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Mammakarzinomen des Tumorzentrums München, 9. überarbeitete Aufl. 1–11
15. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM (1999) EUCAN: cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1995, version 2.0. IARC CancerBase No. 4. IARC Press, Lyon
16. Gøtzsche PC, Olsen O (2000) Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129–134
17. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (1993) Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85:25–31
18. Howe GR, McLaughlin J (1996) Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 145:694–707
19. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation (2002) Breast cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, vol 7. IARC press, Lyon
20. de Koning HJ, Fracheboud J, Boer R, Verbeek AL, Collette HJ, Hendriks JH, van Inceveld BM, de Bruyn AE, van der Maas PJ (1995) Nation-wide breast cancer screening in the Netherlands: support for breast cancer mortality reduction. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. *Int J Cancer* 60:777–780
21. Little MP, Boice JD (1999) Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 151:218–224
22. Mattsson A, Rudén B-I, Palmgren J, Rutqvist LE (1995) Dose- and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *Br J Cancer* 72:1054–1061
23. May DS, Lee NC, Nadel MR, Henson RM, Miller DS (1998) The National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program: report on the first 4 years of mammography provided to medically underserved women. *AJR Am J Roentgenol* 170:97–104
24. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W et al. (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66–71
25. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL (1989) Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321:1285–1289
26. Mitze M (2002) Management der In-situ-Karzinome. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg) Management des Mammakarzinoms. Springer, Berlin Heidelberg New York
27. Nyström L, Andersson I, Bjurström N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359:909–919
28. Olsen O, Gøtzsche PC (2001) Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 358:1340–1342
29. Olsen O, Gøtzsche PC (2001) Systematic review of screening for breast cancer with mammography. The Nordic Cochrane Centre, Denmark
30. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds) (1997) Cancer incidence in five continents, vol VII (IARC Scientific publications No. 143). International Agency for Research on Cancer, Lyon. IARC Press, Lyon
31. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S (eds) (2001) European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd edn. European Communities, Luxemburg
32. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD (2002) Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 158:220–235

33. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13. Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160:381–407
34. Robert-Koch-Institut (2004) Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Saarbrücken. <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>
35. Rosenthal TC, Puck SM (1999) Screening for genetic risk of breast cancer. *Am Fam Physician* 59:99–106
36. Shore RE, Hildreth N, Woodard E, Dvoretzky L, Hempelmann L, Pasternack B (1986) Breast cancer among women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 77:689–696
37. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Behars OH (1997) Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 47:134–149
38. Statistisches Bundesamt (2003) Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel, Stuttgart
39. Storm HH, Andersson M, Boice JD, Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT, Dombrowsky P, Rose C, Jacobsen A, Pedersen M (1992) Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:1245–1250
40. Strahlenschutzkommission (2003) Vergleichende Bewertung der biologischen Wirksamkeit verschiedener ionisierender Strahlungen. <http://www.ssk.de/>
41. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ohikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958–87. *Radiat Res* 137:517–67
42. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S (1994) Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950–1985. *Radiat Res* 138:209–223
43. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2003 (Parlamentsbericht). Bundestagsdrucksache 15/3889, Berlin 2004
44. Untch M, de Waal JC, Dimpfl T, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Höß C, Janni W, Kahlert S, von Koch F, Lebeau A, Nathrath W, Oberlechner E, Permanetter W, Schramm A, Würschmidt F (2003) Klinik der In-situ-Karzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Mammakarzinomen des Tumorzentrums München, 9. überarbeitete Aufl. 60–66
45. Wang J-X, Inskip PD, Boice JD, Li B-X, Zhang J-Y, Fraumeni JF (1990) Cancer incidence among medical diagnostic x-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* 45:889–895
46. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789–792

F. Waller, H. D. Waller, G. Marckmann Gesichter der Heiligen Krankheit - Die Epilepsie in der Literatur

Tübingen: Klöpfer & Meyer 2004, 300 S., (ISBN 3-937667-04-0), 29,00 EUR

Die literarischen „Gesichter“ der Epilepsie spiegeln vor allem die gesellschaftliche Interpretation der Erkrankung wider, die ihrerseits vom medizinischen Wissensstand geprägt ist. Die Autoren führen den Leser durch 2500 Jahre Rezeptionsgeschichte der Epilepsie. Während in der Antike das Bild von der „Heiligen Krankheit“ vorherrscht und die Betroffenen als Seher und Propheten verehrt werden, verändert sich im Mittelalter die Wahrnehmung und der Anfallsranke wird zum Besessenen und Sünder. Seit der Renaissance wird die Epilepsie mehr und mehr als eine natürliche Erkrankung des Körpers gedeutet, aber erst Jahrhunderte später führt das aufgeklärte Denken auch zu einer besseren gesellschaftlichen Integration der Betroffenen.

Neben dieser fundierten Abhandlung über die Kulturgeschichte der Epilepsie findet der Neurologe und Nervenarzt in den Quellen des Buches eine faszinierende und mit viel Vergnügen zu lesende literarische Phänomenologie der epileptischen Anfälle. Das reicht von der psychischen Aura („Das Gefühl des Lebens [...] verzehnfachte sich beinahe in solchen Augenblicken“; F. M. Dostojewskij: *Der Idiot*, 1868) über den automotorischen Anfall mit olfaktorischer Aura („Diese Bewusstseinstürbungen [...] wurden häufig eingeleitet durch eigenartige und unangenehme Geruchsempfindungen“; M. Crichton: *Endstation*, 1972) und den Grand mal-Status („[...] so gut wie ohne Unterbrechung von einem Anfall in den nächsten [...]“; E. Morante: *La Storia*, 1974) bis zum simulierten Anfall des Hochstaplers Felix Krull („und wenn ich nochmals auf das Prickeln zurückkommen darf, so könnte man es auch als Ameisenlaufen bezeichnen.“; Th. Mann, 1954). Selbst das moderne, noch experimentelle Forschungsgebiet der kombinierten Detektion und elektrischen Stimulation epileptischer Foci wurde bereits 1972 literarisch verarbeitet in dem Roman „Endstation“ von M. Crichton („Glücklicherweise

kann man über dieselben Elektroden, die wir zur Erteilung des Schocks benutzen, auch die elektrischen Vorgänge des Gehirns ableiten.“).

Für Ärzte bietet das Buch auch die Gelegenheit, die medizinische Perspektive zu überschreiten und die (literarisch erhöhte) Perspektive des Patienten kennen zu lernen. Diese Übung verändert gerade für den routinierten Arzt den Blick auf den Kranken und die Krankheit. Die Lektüre ist darüber hinaus auch für Laien und insbesondere für betroffene Patienten sehr zu empfehlen, da diese die Epilepsie zum Teil auch heute noch als stigmatisierend wahrnehmen. „Gesichter der Heiligen Krankheit“ ist geeignet, Verständnis für die Erkrankung zu wecken und den offenen, sachlichen Umgang mit der Epilepsie zu fördern. Wie sehr das soziale Umfeld zum Krankheitserleben beiträgt, beschreibt ein epilepsiekrankes Mädchen in J. G. Schummers Roman von 1771 „Empfindsame Reisen durch Deutschland“: „Sie stellen sich mein Leiden größer vor, [...] als es in der Tat ist. [...] seitdem meine armen Eltern tot sind, fühle ich es nur allein. Als sie noch lebten, fühlte ich es dreifach.“

Dem hervorragenden Buch ist eine weite Verbreitung bei Ärzten, Patienten und Laien zu wünschen.

PD Dr. med. Thomas Klopstock (München)