

Heinz-Harald Abholz

Der Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen

Am Beispiel des Lungen-, Brustdrüsen- und Gebärmutterhalskarzinoms sowie polyvalenter Screenings

Bis vor wenigen Jahren wurde der Leistungsfähigkeit kurativer Medizin fast uneingeschränktes Vertrauen entgegengebracht. Selbstverständlich und zugleich ungeprüft war die Vorstellung, daß die kurative Medizin den wesentlichen Anteil an der Verlängerung der Lebenserwartung und der Senkung der Sterblichkeit innerhalb der letzten hundert Jahre hatte. An der grundsätzlichen Therapierbarkeit vieler Erkrankungen bestand allgemein kein Zweifel; zumindest schien es nur noch eine Frage der Zeit, auch bisher therapeutisch nicht beeinflussbare Krankheiten heilen zu können. Erst durch den Nachweis McKeowns, daß zumindest für die Senkung der Gesamtsterblichkeit innerhalb der letzten hundert Jahre nicht wesentlich die kurative Medizin, sondern hygienische und soziale Veränderungen verantwortlich sind, kamen erste schwerwiegende Zweifel an der uneingeschränkten Bedeutung kurativer Medizin auf¹. In populärer Weise hat in jüngster Zeit Illich² eine entsprechende Kritik formuliert und fordert dabei – politischen Kräften, die auf Sparmaßnahmen im Gesundheitswesen drängen, entgegenkommend – die Abschaffung der Medizin.

Wenn auch hier nicht die Einschätzung gestützt werden soll, kurative Medizin trage überhaupt nichts zur Heilung von Krankheiten bei, so verstärken doch die Ergebnisse *kontrollierter* klinischer Therapiestudien die genannten Zweifel. Zwar kann man bei einer großen Zahl von akuten Erkrankungen von lebensverlängernden Erfolgen kurativer Medizin ausgehen, jedoch läßt sich dies für eine Vielzahl chronischer Erkrankungen nicht in gleicher Weise nachweisen. So kann die kurative Medizin bei volksgesundheitlich so wichtigen Erkrankungen wie der Arteriosklerose und ihren Folgeerkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall), der chronischen Bronchitis, der Mehrzahl chronischer Lebererkrankungen, rezidivierenden Harnwegsinfekten und der chronischen Niereninsuffizienz am eigentlichen Krankheitsverlauf nur noch geringfügig ändernd eingreifen³. Bei diesen Erkrankungen besteht die Bedeutung kurativer Medizin in der Behandlung von Komplikationen, der Linderung von Beschwerden oder – wie bei der chronischen Niereninsuffizienz – in der Bereitstellung von Apparaten mit Organfunktion oder im Organersatz. Auch die Hoffnung, die in die hochtechnisierte Intensivmedizin gelegt wurde, mußte aufgrund entsprechender Studien enttäuscht werden, die ihre Erfolge als gering und – gemessen am Aufwand – als eher deprimierend nachweisen⁴.

In dieser Situation bietet sich als alternative Ausrichtung die Präventivmedizin an. Bisher wird hierunter vorwiegend die *Sekundärprävention* im

Sinne der Früherkennung verstanden. Schon bestehende Krankheiten sollen in einer frühen Phase, in der in der Regel keine Krankheitssymptome vorliegen, erkannt und – in der Hoffnung auf dann bessere therapeutische Beeinflußbarkeit – behandelt werden. Die *Primärprävention*, die Beeinflussung pathogener Faktoren zur Verhinderung der Krankheitsentstehung, ist bisher stark vernachlässigt worden; entsprechend spielt sie beim Verständnis des Begriffs Prävention auch noch eine untergeordnete Rolle.

Im folgenden soll anhand von vier relativ gut untersuchten Beispielen von Früherkennungsuntersuchungen (Screening) – Bronchial-, Mamma-, Cervixkarzinom sowie polyvalenter Früherkennungsuntersuchungen – der Nutzen der Sekundärprävention untersucht werden. Dabei sind drei Fragen zu beantworten:

1. Stimmt die Prämisse der Sekundärprävention, nach der früh erkannte Erkrankungen oder Vorstufen von Erkrankungen besser als das entwickelte Krankheitsbild therapierbar sind?
2. Läßt sich durch Früherkennung ein volksgesundheitlicher Nutzen im Sinne der nennenswerten Verringerung von Krankheit in einer Bevölkerung erreichen?
3. Ist die Aufwands-Erfolgsrelation bei Früherkennung günstiger als in der kurativen Medizin?

Zum Verständnis dieser Fragen sollen einige Erläuterungen an den Anfang gestellt werden:

ad 1: Bei der Frage nach der besseren therapeutischen Beeinflußbarkeit früh erkannter Erkrankungen geht es sowohl darum, ob dies grundsätzlich möglich ist, als auch darum, in welchem Ausmaß und welcher Zahl von Personen mit früh erkannten Erkrankungen geholfen werden kann. In der Regel wird dies anhand der Lebensverlängerung oder anhand des Prozentsatzes der Geheilten bestimmt. Dabei werden Überlebensraten der an der Früherkennungsuntersuchung teilnehmenden mit denen der nicht teilnehmenden Personen verglichen. Ein anderer Ansatz besteht darin, die Überlebensraten derjenigen, bei denen im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung die Diagnose früh gestellt wurde, mit denen zu vergleichen, bei denen dies erst in einer späteren Krankheitsphase geschehen ist. Schließlich werden auch Überlebensraten der am Screening teilnehmenden Personen mit entsprechenden Raten der allgemeinen Gesundheitsstatistik verglichen. Bei den genannten Ansätzen wird durch den Vergleich entsprechender Raten von am Screening *Teilnehmenden* und *Nicht-Teilnehmenden* immer nur der mögliche *individuelle medizinische* Nutzen bestimmt.

ad 2: Zur Beantwortung der zweiten Frage nach dem *volksgesundheitlichen* Nutzen werden die Erfolge anhand der gleichen Raten, jedoch bei Gegenüberstellung von denjenigen, denen eine Früherkennungsuntersuchung *angeboten wurde*, mit denjenigen, denen dies *nicht angeboten wurde*, bestimmt. Hier werden also *alle* Personen der Screening-Gruppe – also nicht nur die am Screening *Teilnehmenden* – mit *allen* Personen, denen kein Screening angeboten wurde, verglichen. Nur so kann geprüft werden, ob unter den gegebenen Bedingungen Früher-

kennung als Massenuntersuchung einen volksgesundheitlichen Nutzen hat. Bei einem solchen Vergleich geht ein, daß die Gruppe, der kein Screening-Programm angeboten wurde, nicht ohne jegliche ärztliche Versorgung ist. Die Personen dieser Gruppe gehen wie bisher zu ihrem Arzt, der ebenfalls wie bisher die Betreuung fortführt und dabei eventuell die im Screening untersuchten Erkrankungen auch in einer frühen Phase erkennt. Auf der anderen Seite geht bei einem solchen Vergleich auch der Grad der Beteiligung am Screening (innerhalb der Screening-Gruppe) mit ein. So könnte durch zu geringe Teilnahme oder durch Selektion der an der Früherkennung teilnehmenden Personen – trotz eines nachgewiesenen individuellen medizinischen Nutzens – der volksgesundheitliche Wert gering oder nicht vorhanden sein. Ein Beispiel kann dies illustrieren: In einer Screening-Untersuchung aus Norwegen wurden die klinischen Neuerkrankungsraten (also Erkrankungen, die klinische Symptome zur Folge hatten) beim Mamma-Karzinom vor der Zeit eines anlaufenden Früherkennungsprogramms sowie während und 5 Jahre nach den Screening-Untersuchungen vergleichend gegenübergestellt⁵. Dabei zeigte sich, daß die Raten klinischer Neuerkrankungen an Mammakarzinom in der Gruppe, die am Screening teilgenommen hatte, deutlich zurückgegangen war. Für die gesamte Bevölkerung war sie aber über den genannten Zeitraum gleich geblieben, d. h. für diejenigen die nicht am Screening teilgenommen hatten, hatte sie zugenommen. Es war also zu einer Selektion der Teilnehmenden gekommen. Aus zahlreichen Untersuchungen weiß man, daß die Personengruppen, die ein relativ geringes Krankheitsrisiko haben und die darüber hinaus auch regelmäßig zum Arzt gehen, auch diejenigen sind, die überrepräsentiert an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Personen mit höherem Krankheitsrisiko gehen zumeist seltener zum Arzt und besuchen auch weniger Screening-Untersuchungen. Eine solche Selektion der Teilnehmer an den Früherkennungsuntersuchungen, deren individueller medizinischer Nutzen nachgewiesen ist, muß Anlaß für sozialmedizinische Überlegungen und Maßnahmen werden. Es gilt dann die Frage zu lösen, wie gerade die Bevölkerungsgruppen, für die die Früherkennung am wichtigsten wäre, auch für die entsprechenden Untersuchungen zu gewinnen sind. – Bei den im folgenden beschriebenen Studien wird zumeist nicht der volksgesundheitliche, sondern der individuelle medizinische Nutzen bestimmt, da der Gruppe der nicht am Screening teilnehmenden Personen nur die Teilnehmenden – nicht aber die Gesamtgruppe, der ein Screening angeboten wurde – gegenübergestellt werden.

- ad 3:** In die Aufwands-Erfolgsrelation gehen mehrere Faktoren mit ein. Einmal sind es die unter 1. und 2. genannten Bedingungen, zum anderen sind es die Kosten sowie die Art der Früherkennungsuntersuchung. Schließlich ist es auch die Häufigkeit der früh zu erkennenden Erkrankung: Ist eine Krankheit in der Bevölkerung sehr selten, so wird sich immer eine ungünstige Aufwands-Erfolgsrelation ergeben, da – anders als in der kurativen Medizin – zum Aufwand auch die zahlreichen im

Rahmen der Früherkennungsuntersuchung durchgeführten Untersuchungen gesunder Personen zu zählen sind.

Da hierzulande der Erfolg von Früherkennungsuntersuchungen fast ausnahmslos am Prozentsatz der Teilnahme und am Prozentsatz früh erkannter Erkrankungen beurteilt wird und somit die oben vorgegebenen Fragen nicht oder nur in Teilaspekten beantwortet werden, soll im folgenden eine relativ ausführliche Darstellung aller bekannten größeren Studien zur Beurteilung des Nutzens von Früherkennungsuntersuchungen erfolgen. Zu erwähnen ist, daß hiermit eine Diskussion begonnen werden soll, die in England schon Mitte der 60er Jahre auf breiter Basis – so z. B. unter den niedergelassenen Ärzten – geführt wurde⁶.

An den Anfang ist eine allgemeine Darstellung der Problematik einer Erfolgsbeurteilung von Krebsfrüherkennung gestellt. Dies geschieht nicht nur, weil drei der vier Beispiele Krebserkrankungen betreffen, sondern auch wegen der grundsätzlichen Überlegungen, die auf alle Früherkennungsuntersuchungen übertragen werden können⁷.

I. Die Beurteilung von Früherkennungsuntersuchungen

1. Modell des Verlaufs eines Karzinoms

In der Abb. 1 ist mit dem Punkt A der Beginn eines Karzinoms beschrieben. Mit B soll der frühestmögliche Zeitpunkt, zu dem ein Erkennen des Karzinoms mit den jetzt üblichen Früherkennungsmethoden möglich ist, angegeben sein. Bei C treten die ersten klinischen Symptome auf, die den Patienten zu diesem Zeitpunkt oder später zum Arzt gehen lassen. Bei D verstirbt der Patient am Karzinom. Die Strecke von B nach C wird als präklinische Phase bezeichnet. In dieser Phase müssen Früherkennungsuntersuchungen angreifen. Maximal kann damit die Diagnose eines Karzinoms

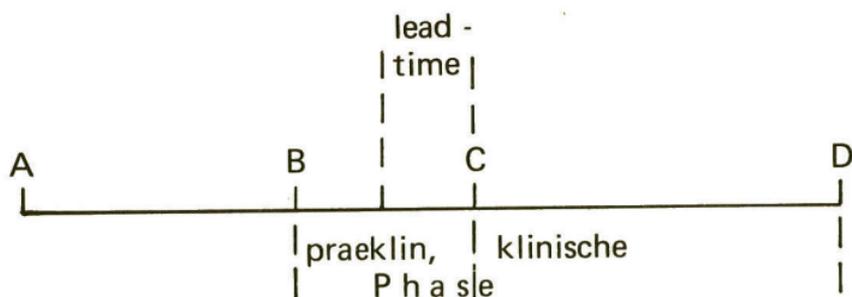


Abb. 1 : Modell des Karzinomverlaufes (s. Text)

um genau diese Zeitstrecke (B–C) vorverlegt werden. Verständlich ist, daß niemals bei allen Untersuchten zum frühestmöglichen Zeitpunkt die Diagnose gestellt werden kann. Vielmehr wird es so sein, daß bei Früherkennungsuntersuchungen das statistische Mittel zwischen B und C den Zeitpunkt beschreibt, an dem man im Durchschnitt für die Gesamtgruppe der Untersuchten die Diagnose stellen kann. Um also den halben Zeitraum von B–C kann bestenfalls mit einer durchschnittlichen Vorverlegung der Dia-

gnose gerechnet werden. Den Zeitraum der Vorverlegung der Diagnose durch Früherkennungsuntersuchungen bezeichnet man als *lead-time*⁸. Anhand der Berechnungen der präklinischen Phase läßt sich auch die notwendige Frequenz von Früherkennungsuntersuchungen ableiten. Wenn z. B. ein Karzinom eine relativ kurze präklinische Phase – z. B. ein Jahr – hat, wäre es völlig unsinnig, Screeninguntersuchungen alle zwei oder drei Jahre durchzuführen, da dann ein Großteil der Karzinome von vornherein nicht in der präklinischen Phase entdeckt werden könnte. Bei der angenommenen präklinischen Phase von einem Jahr wäre eine halbjährliche Untersuchung entsprechend der *lead-time* eines halben Jahres zu fordern. Bei Karzinomen, die im Durchschnitt sehr viel längere präklinische Phasen haben, können die Frequenzen entsprechender Früherkennungsuntersuchungen entsprechend geringer sein. Aus epidemiologischen Untersuchungen zur Häufigkeit (Prävalenz) *präklinischer* Karzinome und den bekannten *klinischen* Neuerkrankungsraten (Inzidenz) läßt sich in etwa die Dauer der durchschnittlichen präklinischen Phase errechnen⁹.

2. Erfolgsbeurteilung von Früherkennungsuntersuchungen

Als Erfolg einer Früherkennungsuntersuchung kann entweder a) die Heilung eines Karzinoms, b) die Verlängerung der Lebenserwartung oder c) die Verbesserung der Lebensqualität eines Karzinompatienten gewertet werden.

a: Eine Heilung kann anhand der Mortalitätsraten des entsprechenden Krankheitsbildes, in unserem Beispiel anhand der Mortalitätsraten entsprechender Karzinome, beurteilt werden. Ist ein Screening erfolgreich, so muß die Mortalität an dem im Screening erfaßten Karzinom in den folgenden Jahren nach Screeningbeginn abnehmen. Eine andere Möglichkeit der Beurteilung besteht darin, die Lebenserwartung der am Screening Teilnehmenden mit der Lebenserwartung der durchschnittlichen Bevölkerung entsprechender Altersgruppen zu vergleichen. Wenn eine Heilung durch Früherkennung gelungen ist, müßte sich einige Jahre nach Beginn des Screenings die Lebenserwartung der beim Screening entdeckten, behandelten und noch lebenden Karzinompatienten der der Normalbevölkerung angleichen. Nur wenige Studien zur Beurteilung des Erfolges von Screeninguntersuchungen haben derartige Vergleiche angestellt. Bei im Durchschnitt langsam wachsenden Karzinomen müssen für derartige Untersuchungen relativ lange Nachverfolgungszeiträume gewählt werden.

b: Eine Lebensverlängerung kann anhand der Überlebensraten nach Karzinomdiagnose beurteilt werden. Dies ist der übliche Ansatz der klassischen Medizin, die in der Regel mit erhöhten Überlebensraten bei frühdiagnostizierten und therapierten Karzinomen den Erfolg präventiver und therapeutischer Maßnahmen ableitet. Die üblichen Drei- oder Fünfjahresüberlebensraten können jedoch zu *Trugschlüssen* führen: durch Vorverlegung der Diagnose eines Karzinoms im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung muß die durchschnittliche Lebenserwartung nach Diagnosestellung für die Patienten zunehmen, ohne daß dies unbedingt auf eine echte Verlängerung der Lebenszeit zurückzuführen ist (Siehe Abb. 2) Von dem „Gewinn“ an Überlebenszeit ist in jedem Fall die *lead-time* des jeweils diagnostizierten

Karzinoms abzuziehen. Erst wenn dann noch eine längere Überlebenszeit nachweisbar ist, wäre der Beweis angetreten, daß durch ein Screening die Lebenserwartung verlängert worden ist. In den meisten Studien wird dies nicht durchgeführt oder kann zum Teil aufgrund unbekannter lead-time nicht durchgeführt werden. Entsprechend können die Angaben von Drei- oder Fünfjahresüberlebensraten sehr irreführende Ergebnisse erbringen¹⁰.

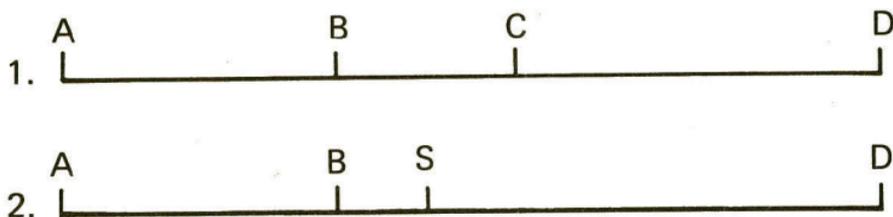


Abb 2 : Modell eines ' Scheinerfolges ' bei der Verlängerung der Überlebenszeit

Erklärung : Im 1. und 2. Fall führt das Karzinom zum gleichen Zeitpunkt zum Tode. Scheinbar kommt es doch im 2. Fall zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, da durch das Screening die Diagnose und Therapie auf S vorverlegt wurde.

c: Untersuchungen zur Verbesserung der Lebensqualität durch Früherkennungsuntersuchungen liegen nicht vor. Es ist jedoch gut vorstellbar, daß durch Früherkennung von Karzinomen und entsprechende Therapie die Lebensqualität verbessert wird. So dürfte z. B. die Operation eines Magenkarzinoms – auch wenn sie bezüglich der Überlebenszeit wenig bringt – häufig eine Magenausgangsstenose verhindern. Andererseits muß bedacht werden, daß durch die Früherkennung unter Umständen Patienten früher von ihrem Karzinom erfahren, ohne daß ihnen geholfen werden kann¹¹. Der Aspekt der Verbesserung der Lebensqualität ist bisher bei allen entsprechenden Studien nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt worden. Ähnlich aber wie in der kurativen Medizin dürfte hier eine entscheidende Bedeutung der Früherkennung liegen.

Neben dem oben benannten Trugschluß (s. b) ist eine weitere Möglichkeit der Fehlbeurteilung zu beschreiben: In den Früherkennungsuntersuchungen kommt es zu einer Überrepräsentation langsam wachsender Karzinome, die somit einen an der Überlebenszeit der früh erkannten Karzinomträger festgemachten Erfolg vortäuschen können. Geht man z. B. davon aus, daß es in der präklinischen Phase ein schnell und ein langsam wachsendes Karzinom gleicher Organlokalisation gibt, so läßt sich aus dem Schema der Abb. 3 (nach Feinleib)¹² ersehen, daß in einem Screening langsam wachsende Karzinome überrepräsentiert sein müssen. Da es zahlreiche Argumente dafür gibt, daß die in der präklinischen Phase langsam wachsenden Karzinome auch in der klinischen Phase langsam wachsen, identifiziert man mit Früh-

erkennungsuntersuchungen diejenigen, die schon deswegen die bessere Prognose im Sinne einer längeren Lebenserwartung haben. Um einen solchen Trugschluß bei der Erfolgsbeurteilung auszuschließen, dürfen nicht nur die Überlebensraten der Personen, bei denen ein Karzinom früh erkannt wurde, mit denen verglichen werden, bei denen dies nicht geschah. Vielmehr müssen die Überlebensraten *aller* am Screening *teilnehmenden* Personen mit denen derer verglichen werden, die nicht teilnehmen. Dies ist nur in einer kontrollierten klinischen Studie möglich. Zur Prüfung des Nutzens von Früherkennung gibt es hierzu aber wenige Studien¹³.

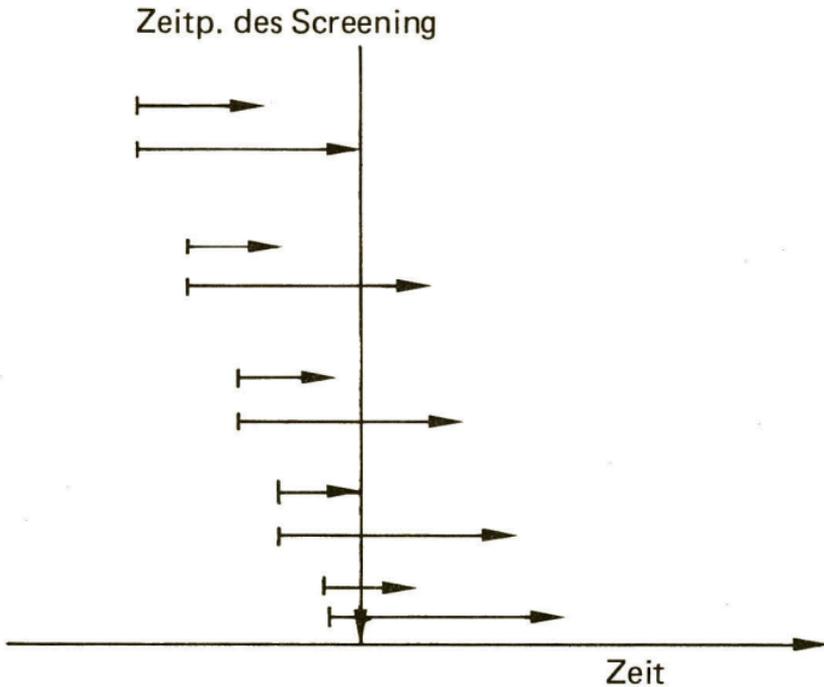


Abb. 3 : Modell eines schnell (—▶) und eines langsam wachsenden (—▶▶) präklinischen Karzinoms.

Erklärung : im Modell verhalten sich präklinisch langsam und schnell wachsendes Karzinom (Pfeilende bezeichnet Beginn der klinischen Phase) wie 1 ; 1. Durch das Screening werden aber schnell zu langsam wachsende präklinische Karzinome im Verhältnis 2 : 5 erfaßt.

II. Untersuchungsergebnisse zum Nutzen von Früherkennung

Bei der folgenden Darstellung der einzelnen Studien wird zumeist nicht noch einmal auf die oben benannten möglichen Trugschlüsse bei der Erfolgsbeurteilung eingegangen.

1. Gebärmutterhalskarzinom (Cervixkarzinom)

Lundin et al. vergleichen die Inzidenzraten von klinisch manifesten Cervixkarzinomen der Jahre 1953 bis 1955 mit denen der Jahre 1956 bis 1963; im letztgenannten Zeitabschnitt wurden Massenscreenings durchgeführt¹⁴. In dieser Untersuchung, die in Louisville, Jefferson County (Kentucky) durchgeführt wurde, konnte erstmalig sieben Jahre nach Beginn des Screenings ein Abfall der Inzidenzraten klinischen Cervixkarzinoms nachgewiesen werden. In einem Vergleich mit einer Population außerhalb Jefferson County, der keine Früherkennungsuntersuchungen angeboten worden waren, konnte aufgrund dort im gleichen Zeitraum nur gering abfallender Inzidenzraten der Erfolg des Screening belegt werden¹⁵. In einer fortgeführten Analyse der Inzidenzraten von 1953 bis 1974 ist darüber hinaus gezeigt worden, daß die Inzidenzraten in Jefferson County (78 % der 21 Jahre und älteren Frauen nahmen mindestens einmal am Screening teil) deutlich stärker im genannten Zeitraum abfielen, als dies in Ländern ohne verbreitete Früherkennungsuntersuchungen der Fall war¹⁶.

Kaiser et al. berichten über ein Früherkennungsprogramm in Memphis-Shelby-County (Tennessee), an dem von 1952 bis 1957 68 % der weißen und 57 % der schwarzen Frauen ab dem 20. Lebensjahr mindestens einmal teilgenommen hatten¹⁷. Ähnlich wie bei Lundin et al. war die Beteiligung der unteren sozialen Schichten mit dem größten Krankheitsrisiko am geringsten. In den insgesamt sieben Untersuchungsjahren nahm der Anteil der im Stadium I (Frühform) diagnostizierten Gebärmutterhalskarzinomen bei den weißen Frauen von 34 % auf 57 % und bei den schwarzen Frauen von 18 % auf 38 % zu. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß durch die Früherkennung eine bessere Therapierbarkeit erreicht worden ist.

McGregor et al.¹⁸ berichten über ihr Screening-Programm in Aberdeen (Schottland), das seit 1960 angeboten und propagiert wird. Bis 1969 ist erreicht worden, daß 97 % aller Frauen zwischen 25 und 59 Jahren mindestens einmal im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung oder im Zusammenhang mit klinischen Beschwerden gynäkologisch untersucht wurde. Als Erfolg werten die Autoren, daß die 5-Jahres-Überlebensrate für Cervixkarzinom in den Jahren 1961 bis 1964 schon bei 38 % lag; in den Vergleichsjahren 1942 bis 1947 betrug die Rate nur 27 %. Einen Teil der Verbesserung in den 5-Jahres-Überlebensraten müssen die Autoren selbst auf verbesserte therapeutische Bedingungen und nicht nur auf die Früherkennung zurückführen, denn auch die Überlebensraten gleicher klinischer Stadien wiesen über den genannten Zeitraum eine Verbesserung auf. Der Erfolg des Screening wird durch den Anteil der früh diagnostizierten Karzinome (Stadium Ia, II) an der Gesamtzahl der Cervixkarzinome belegt: 1942 bis 1947 waren es 61 %, 1966 bis 1969 waren es schon 81 %.

Aus Finnland¹⁹ wird berichtet, daß seit 1960 für alle Frauen ab dem 25. Lebensjahr eine Früherkennungsuntersuchung angeboten wird. Etwa 78 % der Frauen dieser Altersgruppe nehmen daran teil. In einer Untersuchung wurde nachgewiesen, daß 1973 98 % der 50jährigen Frauen in Helsinki schon mindestens einmal zuvor zu einem Screening gekommen waren. Seit 1967 läßt sich ein deutlicher Abfall der Neuerkrankungsraten an klinischem Cervixkarzinom nachweisen, der besonders die Altersgruppe der 25-

bis 60jährigen betrifft. Bis 1970 waren die Raten um ein Drittel der Werte zu Anfang der 60er Jahre abgefallen. Auch die Mortalität an Cervixkarzinom nimmt seit 1964 beständig ab; hier ist ebenfalls der Abfall der Raten bei den 25- bis 60jährigen besonders deutlich. Die genannten Befunde werden als Erfolg der Früherkennung gewertet, da in anderen Ländern – z. B. England²⁰ – ohne entsprechend verbreitete Früherkennung zwar auch ein Abfall von Inzidenz- und Mortalitätsraten nachweisbar ist, dieser jedoch im gleichen Zeitraum nur etwa 10 % beträgt.

In der norwegischen Provinz Ostfold wurde 1959 allen Frauen zwischen 25 und 59 Jahren ein Screening auf Cervixkarzinom angeboten; nach zwei und nach fünf Jahren wurden die Untersuchungen wiederholt. Etwa 80 % der verheirateten und etwa 50 % der nie verheirateten Frauen nahmen teil. Dennoch ist es bis 1968 nicht zu einem nennenswerten Abfall von Inzidenz- und Mortalitätsraten an Cervixkarzinom gekommen. Die Arbeit zeigt hingegen, daß nach Einführung der Screeninguntersuchung Karzinome in Spätstadien in der Gruppe nicht am Screening teilnehmender Frauen gehäuft zu finden waren. Bei den am Screening teilnehmenden Frauen waren die Frühstadien vermehrt nachzuweisen. Insgesamt nahm in Ostfold der Anteil der Frühformen an der Gesamtzahl der Cervixkarzinome von 1954 bis 1968 deutlicher als im übrigen Norwegen zu²¹. Da das Cervixkarzinom eine sehr lange präklinische und lange klinische Phase hat, ist wahrscheinlich mit Erfolgen, die sich in Mortalitätsraten niederschlagen, erst nach längeren Zeiträumen zu rechnen²².

Grünfeld et al. vergleichen Mortalitätsraten an Cervixkarzinomen für städtische und ländliche Gebiete in Dänemark²³. Von 1961 bis 1971 blieben die Raten für ganz Dänemark etwa gleich. Die städtischen Gebiete hatten deutlich höhere Raten als die ländlichen Gebiete, obwohl in den Städten seit 1968 ein Früherkennungsprogramm für 40 bis 49jährige Frauen besteht und von der Mehrzahl der Frauen auch wahrgenommen wird. Breslow wertet die Gesundheitsstatistik aus Kalifornien aus²⁴. Dort sind bis Mitte der sechziger Jahre etwa 50 bis 70 % der Frauen mindestens einer Früherkennungsuntersuchung auf Cervixkarzinome gefolgt. Mitte der 60er Jahre, also 5 bis 10 Jahre nach Screening-Beginn, zeigte sich ein deutlicher Abfall der Mortalität an Cervixkarzinomen bei weiterhin gleicher Inzidenz. Da auch die Letalität – gemessen an der 5-Jahresüberlebensrate – in den einzelnen Stadien des Cervixkarzinoms etwa unverändert blieb, konnte die verminderte Mortalität auf eine zunehmend höhere Rate von im Frühstadium erkannten und besser therapierbaren Karzinomen zurückgeführt werden²⁵.

In British-Columbia wurde mit den Früherkennungsuntersuchungen auf Cervixkarzinom 1949 begonnen. Bis 1960 hatten etwa 24 % und bis 1964 etwa 57 % der über 20jährigen Frauen zumindest einmal am Screening teilgenommen; 1972 sollen es mindestens 80 % gewesen sein. Ahluwalia und Doll hatten in einem Vergleich der Mortalitätsraten von British-Columbia einerseits und in Provinzen Ontario sowie dem Rest von Canada andererseits für die Jahre 1955 bis 65 keine Unterschiede gefunden²⁶. Die Mortalitätsraten nahmen über den genannten Zeitraum insgesamt in allen Provinzen im gleichen Ausmaß ab. Kinlen und Doll vervollständigten die Analyse für die Jahre bis 1971²⁷. Sie stellten nun fest, daß ab 1967 für die Altersgrup-

pe der 45- bis 64jährigen die Mortalitätsraten in British-Columbia doch deutlicher als in Ontario sowie dem Rest von Canada abgefallen waren. Für die anderen Altersgruppen ließ sich dies jedoch nicht nachweisen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei Früherkennungsuntersuchungen auf Cervixkarzinom ein individueller medizinischer Nutzen nachweisbar ist. Obwohl kontrollierte klinische Studien nicht vorliegen, scheint – bei hoher Beteiligung am Screening – auch ein volksgesundheitlicher Nutzen zu bestehen. Dabei fällt die Aufwands-Erfolgsrelation günstig aus. Schließlich ist zu betonen, daß durch die lange präklinische Phase (Angaben zwischen 10 und 35 Jahren)²⁸ und durch die Möglichkeit, Vorformen des Karzinoms (Präkanzerose) zu diagnostizieren, eine für die Bevölkerung akzeptable Frequenz der Untersuchungen abgeleitet werden kann.

2. Brustdrüsenkarzinom (Mammakarzinom)

Schon die Tatsache, daß in den letzten 20 bis 30 Jahren trotz unterschiedlicher Operationsverfahren keine nennenswerte Verbesserung in der Prognose des Mammakarzinoms zu verzeichnen ist, ließ Zweifel an der therapeutischen Beeinflußbarkeit aufkommen²⁹. Andererseits jedoch liegen systematische Studien über die Prognose des in verschiedenen Stadien behandelten Mammakarzinoms vor, die zur Grundlage des Ansatzes von Früherkennungsuntersuchungen wurden. So untersuchten Brinkley und Haybittle³⁰ die Prognose von 704 im Aldenbrooks-Hospital in Cambridge wegen eines Mammakarzinoms operierten und zumeist nachbestrahlten Frauen. In ihrer letzten Studie sind bis auf 5 Patientinnen alle mindestens 22 Jahre bezüglich des weiteren Schicksals nachverfolgt worden³¹. Beim Vergleich der durchschnittlichen Lebenserwartung der Karzinompatienten mit denen der Normalbevölkerung nähern sich erst im 16. bis 18. Jahr postoperativ die Überlebenskurven aneinander an, d. h. erst von diesem Zeitpunkt an ist bei der dann verbleibenden Restgruppe der Karzinompatienten von einer echten Heilung auszugehen. Zu diesem Zeitpunkt handelt es sich um etwa 20 % der Gesamtzahl der 16 bis 18 Jahre zuvor Operierten. Diese Annäherung der Kurven bleibt bis 22 Jahre nach Operation bestehen. Bei einer detaillierten Analyse der Todesursachen ab dem 20. Jahr postoperativ jedoch stellt sich heraus, daß die Gruppe der ehemaligen Karzinompatienten etwa 16mal so häufig an einem neuen Mammakarzinom versterben, obwohl – wie oben ausgeführt – die Gesamtsterblichkeit der der Normalbevölkerung entspricht. Die Autoren geben mit diesen Ergebnissen zu bedenken, daß somit die bisher gültige Beweisführung eines Heilerfolges anhand sich angleichender Lebenserwartung zumindest in Frage gestellt ist.

Zur Frage der besseren Beeinflußbarkeit bei früh erkannten Karzinomen der Brustdrüse liefern einige Autoren empirische Beiträge. Goldenberg et al. weisen anhand von 1458 Frauen, die von 1921 bis 1957 im Yale-New Haven Medical Center wegen histologisch gesicherten Adenokarzinom der Brust operiert wurden, nach, daß die 10-Jahres-Überlebensraten mit der Größe des Ausgangstumors deutlich abnimmt³². Dabei sind die Unterschiede in den Überlebensraten teilweise derart groß, daß sie nicht mit einem „scheinbaren Gewinn“ durch Nichtberücksichtigung der lead-time zu erklären sind. Dun-

can und Kerr untersuchen in einem ähnlichen retrospektiven Ansatz 988 Frauen, die in Edinburgh in den Jahren 1943 bis 1953 nach einer zumeist einfachen Mastektomie bestrahlt wurden³³. Es wurden nur lokalisierte Karzinome in die Analyse mit aufgenommen. Bei den Tumoren von 1, 2 oder 3 cm Durchmesser gab es statistisch signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit. Insgesamt war jedoch der größte Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit diesen Tumorgrößen und denen mit Tumorgröße „4 cm und größer“ nachweisbar. Auch ließen sich keine Unterschiede in der Überlebenszeit derjenigen Patienten mit 4 cm großen Tumoren oder größeren Tumoren zum Zeitpunkt der Operation nachweisen. Für die Tumorgröße 1 und 2 cm wird auch bei einer Nachverfolgungszeit von 20 Jahren nicht die Überlebenszeit der altersgleichen Normalbevölkerung erreicht. Eine Heilung ist somit nicht bewiesen, hingegen jedoch eine deutliche Lebensverlängerung. Dies kann gesagt werden, da die Unterschiede in der Überlebenszeit deutlich über das hinausgehen, was durch den früheren Operationszeitpunkt aufgrund früherer Diagnosestellung an Zeit „gewonnen“ worden ist. Lewison untersucht die Prognose von 1935 bis 1940, 1941 bis 1945 und 1946 bis 1950 wegen eines Mammakarzinoms im John Hopkins Hospital operierten Frauen³⁴. Vergleicht man die Überlebensraten unter Berücksichtigung des Stadiums (lokalisierte, regional metastasierende Tumoren und Karzinome mit Fernmetastasen) in den Jahren 1935 bis 1950, so haben sich in diesem Zeitraum keine nennenswerten Verbesserungen ergeben. Für alle Jahre lassen sich hingegen deutliche Unterschiede in den 5-Jahres- und den 10-Jahresüberlebensraten zwischen Karzinomen mit Metastasen und lokalisierten Karzinomen nachweisen. So betrug im genannten Zeitraum die 10-Jahresüberlebensrate bei lokalisierten Karzinomen 43 %, bei denen mit lokalen Metastasen 22 % und bei denen mit Fernmetastasen 0 %. Diese Unterschiede sind nicht durch die Vorverlegung der Diagnose – also nicht als „Scheinerfolg“ – zu erklären. Ähnlich konnten auch Anglem und Leber³⁵ bei 229 wegen Mammakarzinom operierten Frauen eine deutliche Zunahme der 5-Jahres- und der 10-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße nachweisen.

Bei den bisher zitierten Arbeiten handelt es sich nicht um Studien über Früherkennungsuntersuchungen, sondern allein um solche, die den Ansatz der Früherkennung – frühes Erkennen ermöglicht bessere Therapie – stützen. Gilbertson nun berichtet über die Erfahrungen mit jährlichen Screening-Untersuchungen bei 6614 Frauen in den Jahren 1948 bis 1965; insgesamt wurden dabei 29 722 Untersuchungen durchgeführt³⁶. Die Frauen waren zusätzlich angehalten, zwischen den Untersuchungsterminen Eigenuntersuchungen der Brust vorzunehmen. In der genannten Zeit wurden 43 Mammakarzinome beim Screening und 30 Mammakarzinome aufgrund von Symptomen oder bei anderen ärztlichen Untersuchungen festgestellt. Die 5-Jahresüberlebensrate für die Gesamtgruppe der Karzinompatienten betrug 87 %; dies entspricht fast der Überlebensrate der Normalbevölkerung gleicher Alterszusammensetzung.

Pederson berichtet von einem Früherkennungsprogramm in drei norwegischen Provinzen in den Jahren 1956 bis 1959, bei dem 80 % der verheirate-

ten und 65 % der nie verheirateten Frauen zwischen 20 und 69 Jahren teilnahmen³⁷. Beim Vergleich der nach Stadien gesondert aufgeführten Inzidenzraten zeigte sich, daß während der Zeit der Screening-Untersuchungen sowie danach eine Zunahme der Inzidenz früher Stadien und eine Abnahme später Stadien bei den Frauen, die am Screening teilnahmen, zu verzeichnen war. Umgekehrt verhielten sich die Veränderungen bei den nicht am Screening teilnehmenden Frauen. Bei Betrachtung der Gesamtbevölkerung zeigte sich, daß die Inzidenz der verschiedenen Stadien über den genannten Zeitraum etwa gleich geblieben war. Es hat also offensichtlich eine Selektion von Personen mit hohem und mit geringem Krankheitsrisiko stattgefunden: die ersteren waren in der Regel nicht zum Screening gekommen, die letzteren nahmen überrepräsentiert daran teil.

Die bisher beschriebenen Studien konnten aufgrund der Anlage der Untersuchungen allein Hinweise, jedoch nicht Beweise für den Wert von Früherkennungsuntersuchungen erbringen. Der Ansatz einer kontrollierten klinischen Studie findet sich in der Health-Insurance Plan Studie (HIP-Studie) in New York³⁸. 1963 wurden zwei Gruppen von jeweils 31 000 Frauen (Versicherte des Health Insurance Plan) zwischen 40 und 64 Jahren zusammengestellt. Der einen Gruppe wurde ein jährliches Screening (körperliche Untersuchung und Mammographie) angeboten. Der anderen Gruppe, der Kontrollgruppe, wurde ein solches Angebot nicht gemacht, dies jedoch auch nicht abgeschlagen, wenn der Wunsch geäußert wurde, eine entsprechende Untersuchung beim Hausarzt zu bekommen. Von der Untersuchungsgruppe nahmen dann 65 % an der Erstuntersuchung teil. Von diesen wiederum kamen etwa 80 % zu der ersten Kontrolluntersuchung nach einem Jahr; 74 % kamen zu der zweiten und 69 % zu der dritten Kontrolluntersuchung nach drei Jahren. Insgesamt nahmen somit 60 % aller überhaupt am Screening teilnehmenden Frauen an allen vier Untersuchungen und 28 % an zwei oder drei der vier angebotenen Untersuchungen teil³⁹. Bei den folgenden Vergleichen wurde die Screening-Gruppe insgesamt – ob die einzelnen nun teilgenommen hatten oder nicht – der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Kontrollgruppe wurde am Beginn und nach 5 Jahren in gleicher Weise wie die Screening-Gruppe untersucht. Patienten mit schon bei Beginn diagnostizierten Karzinomen wurden aus der Analyse herausgenommen. Die Ergebnisse einer Nachverfolgungszeit von 5 Jahren und die Teilergebnisse der Periode von 7 Jahren liegen vor⁴⁰. Erst ab dem 4. Jahr nach Beginn des Screening zeigen sich Unterschiede in der Zahl der am Mammakarzinom verstorbenen Frauen. In der Screening-Gruppe waren es 25, in der Kontrollgruppe 39 Frauen; im 5. Jahr betragen die entsprechenden Zahlen 40 gegenüber 69, im 6. Jahr 56 gegenüber 88 und im 7. Jahr 70 gegenüber 108 am Mammakarzinom verstorbenen Frauen. An dieser Stelle wird deutlich, daß auch für das Mammakarzinom ein individueller medizinischer Nutzen nachweisbar ist, der volksgesundheitliche Nutzen hingegen sehr gering erscheint. So wurde durch viermalig angebotene körperliche und mammographische Untersuchungen für 31 000 Frauen nach 7 Jahren 38 Frauen geholfen – dies entspricht der Differenz der Todesfälle in der Kontroll- zu der Screeninggruppe. Es handelt sich hierbei dann offensichtlich um Aufwands-Erfolgsrelationen, die aus der kurativen Medizin bekannt sind.

Entsprechend der oben gemachten Angaben konnten auch signifikante Unterschiede in der Letalität zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden: 3,5 Jahre nach Diagnosestellung betrug die Letalität in der Kontrollgruppe 33,7 %, in der Untersuchungsgruppe lag sie bei 18,1 %. Die entsprechenden Zahlen lagen 5 Jahre nach Diagnosestellung bei 42,1 % für die Kontroll- und 27,9 % für die Untersuchungsgruppe. Bei Bestimmung der Letalitätsraten wurde die von den Autoren durch die Studie ermittelte lead-time korrigierend berücksichtigt, so daß von echten Unterschieden zwischen den Gruppen ausgegangen werden kann⁴¹. Strax et al. zeigen in einer detaillierten Analyse, daß die gefundenen Unterschiede wesentlich durch die Altersgruppe der 50 Jahre und älteren Frauen zustande gekommen sind; für die 40- bis 50jährigen zeigt das Screening keinen nennenswerten Nutzen⁴².

Zu ergänzen ist, daß sich in der detaillierten Analyse der Screening-Gruppe deutliche Unterschiede zwischen den wirklich am Screening teilnehmenden und den allein zur Gruppe gehörenden Frauen zeigen ließen. Diese Unterschiede betrafen sowohl die Häufigkeit von Metastasierungen als auch die Überlebenszeit und die Letalität⁴³. Mit der HIP-Studie liegt somit nur eine einzige kontrollierte klinische Studie zum Nutzen von Früherkennung beim Mammakarzinom in einjährigen Intervallen vor. Ein individueller medizinischer Nutzen konnte eindeutig bestimmt werden, der volksgesundheitliche Nutzen hingegen erscheint gering und durch eine ungünstige Aufwands-Erfolgsrelation belastet.

Von verschiedenen Seiten ist nun auch gegen Früherkennungsuntersuchungen, die eine Mammographie einschließen, eingewendet worden, daß durch die häufigen (über 10 bis 20 Jahre) Mammographien die Neuentstehung von Mammakarzinomen aufgrund der Strahlenbelastung gefördert wird. Insgesamt würde sich dadurch der Erfolg der Screening-Untersuchungen weiter reduzieren⁴⁴.

3. Lungenkarzinom (Bronchialkarzinom)

Bis auf die am Schluß darzustellende Untersuchung handelt es sich bei allen Studien zur Früherkennung des Bronchialkarzinoms nicht um kontrollierte klinische Studien. Zumeist werden allein Überlebensraten der in Screening-Untersuchungen früh diagnostizierten Karzinome mit denen verglichen, die in einer späteren Phase entdeckt wurden. In dem Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project wurden von 1951 bis 1954 allen 45jährigen und älteren Männern, die eine Schirmbildstelle aufsuchten, halbjährliche Früherkennungsuntersuchungen über den Zeitraum von zehn Jahren angeboten⁴⁵. Insgesamt konnten so 6134 Männer für dieses Programm gewonnen werden. Die Gruppe wurde nach den 10 Jahren für weitere 5 Jahre bezüglich des weiteren Schicksals nachverfolgt. Über den genannten Zeitraum nahmen zunehmend weniger Patienten an den regelmäßigen Röntgenthoraxuntersuchungen teil. Am Schluß waren es nur noch 68,7 % der ursprünglichen Gruppe. Allerdings war der größte Teil – nämlich 26,3 % der Gesamtgruppe – aufgrund des Versterbens nicht mehr zum Screening gekommen. An den 20 Röntgenthoraxuntersuchungen, die halbjährlich statt-

fanden, nahmen somit je nach Untersuchungshalbjahr zwischen 63 und 80 % der Gesamtgruppe teil⁴⁶. Insgesamt wurden – unter Nichtberücksichtigung der bei der Erstuntersuchung entdeckten Bronchialkarzinome – 121 Bronchialkarzinome – in den 10 Jahren neu entdeckt. Nur bei 94 Patienten wurde eine histologische Diagnose gestellt; allein diese Patienten wurden in die weiteren Analysen mit aufgenommen. Die Überlebensraten lagen bei 15 % nach 3, bei 13 % nach 4 und bei 8 % nach 5 Jahren⁴⁷. Es konnte nachgewiesen werden, daß die 5-Jahresüberlebensrate deutlich besser war, wenn die zeitliche Differenz von Diagnosestellung zu Operation nicht länger als 12 Monate betrug. Bei nur etwa 75 Prozent der Gruppe, die regelmäßig halbjährlich an allen Röntgenthoraxuntersuchungen teilnahm, konnte das Karzinom durch die Screeninguntersuchungen in der asymptomatischen Phase entdeckt werden. Bei denjenigen, die nicht regelmäßig an den halbjährlichen Untersuchungen teilnahmen und bei denen die Diagnose eines Bronchialkarzinoms daher länger als ein halbes Jahr von der letzten Röntgenreihenuntersuchung zurücklag, waren nur noch 50 % der Karzinome asymptomatisch. Entsprechend war auch in der Gruppe der regelmäßig am Screening teilnehmenden Personen die 3-Jahresüberlebensrate deutlich besser; in der 5-Jahresüberlebensrate jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen nicht mehr⁴⁸. Dies kann wahrscheinlich so verstanden werden, daß die bessere 3-Jahresüberlebensrate in der am Screening regelmäßig teilnehmenden Gruppe als „Scheinerfolg“ durch Vorverlegung der Diagnose zu werten ist (die lead-time wurde in der Untersuchung nicht ermittelt und berücksichtigt).

In einer Analyse der Operationen zeigen Boucot et al. für die gleiche Gruppe, daß die mittlere Überlebensrate bei den Operierten 22 Monate betrug; bei den Patienten, die eine Operation verweigerten oder bei denen wegen einer anderen schweren Krankheit eine Kontraindikation zur Operation bestand, betrug die mittlere Lebenserwartung nach Karzinomdiagnose 19 Monate. Der Unterschied ist möglicherweise auch auf die schon schlechtere Lebenserwartung derjenigen zurückzuführen, bei denen wegen anderer schwerer Erkrankungen eine Operation kontraindiziert war⁴⁹.

Allerdings ist zu ergänzen, daß allein in der Gruppe der Operierten einige Patienten waren, die 5 Jahre überlebten; von den Autoren wird daher der Schluß gezogen, daß die Operation wenig für die Gruppe, aber für einige der Gruppe viel gebracht hat. Auf der Basis der Analyse von Weiss⁵⁰, nach der ab dem 70. Lebensjahr eine Operation ein zu großes Risiko darstellt, d. h. die operierten eine schlechtere Prognose als die nicht operierten Personen haben, wird ein Fazit der Studie gezogen: Von allen Patienten (121), bei denen ein Karzinom entdeckt worden war, konnte wegen des Alters über 70 Jahre in 25 % der Fälle und wegen anderer schwerer Erkrankungen in 31 % der Fälle keine Operation durchgeführt werden. Wenn man nun aus der verbleibenden Gruppe noch die Patienten herausnimmt, bei denen das Karzinom zu einem Zeitpunkt entdeckt wurde, der länger als 6 Monate vom letzten Röntgenthorax entfernt lag, und ebenfalls die herausnimmt, bei denen eine Operation erst später als 3 Monate nach Diagnosestellung erfolgte, blieb eine Gruppe von 19 Patienten, bei denen „ideale“ therapeutische Möglichkeiten bestanden. Von diesen 19 Patienten wurden 10 durch die Röntgenreihenuntersuchung im Rahmen des Früherkennungsprogrammes entdeckt; bei den

restlichen 9 wurde die Diagnose aufgrund von Symptomen zwischen den Screeninguntersuchungen gestellt. Bei den Patienten mit „idealen“ therapeutischen Bedingungen betrug die 5-Jahresüberlebensrate 16 %, in der Restgruppe 7 %⁵¹. Sieht man, mit welchem Aufwand und über welche Zeit hier ein Screening durchgeführt wurde, so ist der Erfolg deprimierend.

Zu einem ähnlichen Schluß kommt Gilbertson, der über 53 776 Röntgenuntersuchungen bei 12 174 asymptomatischen Patienten im Rahmen eines breit angelegten Screening-Programms berichtet. Dabei wurden 10 Bronchialkarzinome diagnostiziert. Von diesen Patienten überlebte einer 3 Jahre, acht 2 Jahre, und ein weiterer lebte unter einer palliativen Chemotherapie länger als 4 Jahre⁵².

Duncan und Howell untersuchten die 5-Jahresüberlebensraten bei Angehörigen der britischen Atomenergiebehörde, denen Röntgenreihenuntersuchungen angeboten wurden⁵³. Bei den Personen, bei denen ein Bronchialkarzinom im Rahmen der Routineuntersuchung diagnostiziert wurde, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 17,1 %. Bei den Personen, bei denen die Diagnose außerhalb des Routineprogramms gestellt wurde, lag die Rate bei 4,4 %. Entsprechend war auch bei der zuletzt genannten Personengruppe der Anteil derjenigen, die zum Zeitpunkt der Diagnose schon Symptome des Bronchialkarzinoms hatten, deutlich höher.

Guiss stellt die Ergebnisse einer Röntgenreihenuntersuchung in Los Angeles County im Jahre 1950 dar⁵⁴. 1 867 207 Personen wurden geröntgt, das entspricht 45 % der Gesamtbevölkerung des Untersuchungsgebietes; 97 % der entdeckten Karzinome waren in einem operablen Stadium. Die 3-Jahresüberlebensrate der bei diesen Früherkennungsuntersuchungen entdeckten Karzinome betrug 11,3 % und lag somit etwa doppelt so hoch wie bei vergleichbaren anderen Studien. Bei diesen Überlegungen ist sowohl eine positive Selektion der am Screening Teilnehmenden als auch eine Vorverlegung der Diagnose nicht berücksichtigt.

Johnson und Smith⁵⁵ berichten darüber, daß in Dundee (Schottland) über einen Zeitraum von 3 Jahren einjährige Röntgenreihenuntersuchungen mit mobilen Röntgenwagen durchgeführt wurden. Im gleichen Zeitraum sind ebenfalls einjährige Röntgenuntersuchungen für Raucher zwischen 40 und 70 Jahren angeboten worden. Der Prozentsatz derjenigen, bei denen noch eine Resektion des Tumors möglich war, und die 2-Jahresüberlebensraten liegen in diesen beiden Gruppen über denen von Karzinompatienten, bei denen die Diagnose vom Hausarzt bei schon zumeist vorhandener Symptomatik gestellt wurde.

Die Autoren selbst geben zu bedenken, daß sowohl eine Selektion der am Screening teilnehmenden Personen als auch der langsam wachsenden Karzinome bei der Früherkennung vorgelegen haben könnte. Darüber hinaus ist der „Gewinn“ durch die Vorverlegung der Diagnose beim Screening nicht berücksichtigt.

Nash und Morgan berichten über die South London Cancer Study, in der von 1959 bis 1963 für über 45jährige Männer eine Röntgenreihenuntersuchung in halbjährlichen Abständen angeboten wurde. 67 400 Männer nahmen mindestens einmal am Screening teil, 197 000 Wiederholungsuntersuchungen fanden statt⁵⁶. Von den 147 beim Screening entdeckten Karzinom-

patienten erlebten 40 das 4. Jahr nach Diagnosestellung; 76 Patienten lebten weniger als 1 Jahr nach Diagnosestellung. Die 4-Jahresüberlebensrate war deutlich größer, wenn die Zeit zwischen Diagnose und Operation sowie zwischen Diagnose und letztem Screening kurz war. Bei einem zusätzlichen Vergleich der Überlebenszeit von 98 Patienten, die mit Symptomen eines Bronchialkarzinoms beim Hausarzt diagnostiziert wurden, mit 42 Patienten, die symptomlos im Rahmen des Screening diagnostiziert wurden und bei denen jedoch eine Operation verweigert wurde oder Kontraindikationen zur Operation bestanden, errechnen die Autoren eine lead-time von 17 Wochen durch das halbjährliche Screening (Gruppe I hat eine Überlebenszeit von 53 Wochen, Gruppe II von 36 Wochen). Bei einem weiteren Vergleich der Patienten des Screening-Programms mit den in üblicher Weise diagnostizierter Bronchialkarzinom-Patienten ergibt sich, daß das Screening allein für die über 55jährigen Personen einen Erfolg brachte. Auch in dieser Studie wird deutlich, daß der individuelle medizinische Nutzen von Früherkennung in diesem Bereich äußerst gering ist.

Die einzige kontrollierte klinische Studie, die also medizinischen und volksgesundheitlichen Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen zu bestimmen in der Lage ist, ist die von Brett veröffentlichte Arbeit des Mass Radiograph Service der North West Metropolitan Region (London)⁵⁷. Einer Gruppe von 40 Jahre und älteren Männern wurde in halbjährlichen Abständen Röntgenreihenuntersuchungen über den Zeitraum von 3 Jahren angeboten. Die Untersuchungsgruppe, der dieses Angebot gemacht wurde, bestand aus 28 723 Personen, die Kontrollgruppe aus 25 331 Personen. Die zuletztgenannte Gruppe wurde allein am Anfang und nach 3 Jahren untersucht. Bei allen Vergleichen wurde dann nicht nur die Gruppe, die wirklich am Screening teilgenommen hatte, sondern die Gesamtgruppe, der ein Screening angeboten wurde, mit der Kontrollgruppe verglichen. Nach Ausschluß der bei den Erstuntersuchungen festgestellten Bronchialkarzinome fanden sich im Untersuchungszeitraum 101 Bronchialkarzinome in der Screening-Gruppe und 76 in der Kontrollgruppe. Von den 101 in der Screening-Gruppe diagnostizierten Bronchialkarzinomen wurden 65 bei den Früherkennungsuntersuchungen und 36 zwischen den einzelnen Röntgenuntersuchungen entdeckt. Die Mortalitätsraten zwischen Kontroll- und Untersuchungsgruppe unterscheiden sich nicht signifikant, wenn auch die in der Untersuchungsgruppe geringer war. Die 5-Jahresüberlebensraten hingegen zeigen deutliche Unterschiede: Personen mit Bronchialkarzinom in der Kontrollgruppe wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 6 % auf, die entsprechende Rate in der Screening-Gruppe betrug 15 %. In der Untergruppe derjenigen, bei denen das Karzinom durch das Screening entdeckt wurde, betrug sie sogar 23 %. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Diagnosestellung betrug in der Untersuchungsgruppe 2,5 Jahre, in der Kontrollgruppe 1,2 Jahre. Auch unter Berücksichtigung einer lead-time von 6 Monaten ist damit ein – wenn auch geringer – individueller medizinischer Nutzen nachgewiesen. Von einem volksgesundheitlichen Erfolg kann jedoch – besonders bei Berücksichtigung des Aufwandes – nicht gesprochen werden.

Fontana et al. berichten über eine zweite kontrollierte Studie, das Mayo-Lung-Project, in dem durch viermonatliche Röntgenthorax- und zytologi-

sche Untersuchungen der Wert des Screenings an 5000 Personen einer Screeninggruppe bei gleich großer Kontrollgruppe untersucht werden soll. Die Studie beschränkt sich auf Personen, die 45 Jahre und älter sind und mindestens eine Packung Zigaretten pro Tag rauchen. Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus⁵⁸.

4. Polyvalente Früherkennungsuntersuchungen

Unter polyvalenten Früherkennungsuntersuchungen (im Englischen: multiphasic-screening) versteht man routinemäßige Früherkennungsuntersuchungen mit dem Zweck, anhand von zahlreichen Laboruntersuchungen, körperlichen und technischen Untersuchungen (z. B. Röntgenthorax, EKG, Rektoskopie etc.) Krankheiten im Frühstadium zu erkennen oder durch die Untersuchung Hinweise auf derartige Erkrankungen zu bekommen⁵⁹.

Durch eine Anzahl von Studien weiß man, daß bei Routineuntersuchungen zahlreiche pathologische Befunde bei symptomfreien Patienten nachweisbar sind⁶⁰. Ebenfalls sind bei Krankenhauspatienten⁶¹ und ambulanten Patienten⁶², bei denen zusätzliche Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, die nicht im Zusammenhang mit ihrem Krankheitsbild standen, zahlreiche pathologische Werte nachgewiesen worden. Zum größten Teil handelt es sich dabei jedoch um klinisch unbedeutende oder unklare Befunde und um Befunde, die aufgrund des Alters der Patienten oder wegen des Fehlens einer Therapie konsequenzlos bleiben⁶³.

Roberts et al. berichten über 20 648 Personen (höhere Angestellte), die in den Jahren 1950 bis 1964 periodischen polyvalenten Screenings unterzogen wurden⁶⁴. Von diesen nahmen 14 110 zwei- oder mehrmals an den nicht standardisierten Untersuchungen in 8 privaten Arztpraxen teil. Für die genannte Gruppe ließ sich eine – im Vergleich zur altersgleichen und sozial gleich zusammengesetzten Normalbevölkerung – minimal geringere Mortalität nachweisen.

Braren et al. analysieren die Mortalitätsraten von 9 Jahre zuvor im Rahmen einer Screening-Untersuchung erfaßten Patienten in Hunterdon County (New Jersey)⁶⁵. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des einmaligen Screening vor 9 Jahren ergaben sich keine Unterschiede in der Mortalität dieser Gruppe im Vergleich zu einer, die nicht am Screening teilgenommen hatte.

1954 wurde von der Commission on Chronic Illness eine polyvalente Screening-Untersuchung einmalig durchgeführt. Nur 29 % der ursprünglich aufgeforderten Personen nahmen teil. Wylie fand bis 1960 keinerlei Unterschiede in der Mortalität zwischen der Gruppe, die am Screening teilnahm, und denen, die dies nicht taten⁶⁶. Die Analyse wurde von Kuller bis 1967 fortgeführt: Jetzt ergab sich – bei Kontrolle von Alter und sozialer Schicht – allein für die 40 bis 49jährigen Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen denjenigen, die am Screening teilnahmen, und den nicht Teilnehmenden⁶⁷.

Die einzige abgeschlossene kontrollierte Studie zum Nutzen polyvalenter Früherkennungsuntersuchungen ist die des Kaisers-Krankenversicherungsplanes aus Kalifornien⁶⁸. Aus der Zahl aller bei Kaisers Versicherten wurden

5156 Personen zwischen 35 und 49 Jahren nach dem Zufallsprinzip herausgesucht. Sie bildeten die Untersuchungsgruppe. Einer Kontrollgruppe von 5567 Personen wurde eine Früherkennungsuntersuchung nicht angeboten; wenn jedoch Personen dieser Gruppe von ihrem Hausarzt eine derartige Durchuntersuchung wünschten, wurde dies nicht verwehrt. Von der Screeninggruppe konnten etwa 65 % einmal jährlich untersucht werden. Die hohe Beteiligung konnte durch schriftliche und fernmündliche Aufforderungen erreicht werden. In der Kontrollgruppe wurden aufgrund eigener Initiative in den einzelnen Jahren zwischen 20 und 24 % ebenfalls einmal im Jahr untersucht. Die Studie begann 1964 und wurde über 7 Untersuchungsjahre mit einjährigen polyvalenten Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt. Bei den folgenden Vergleichen wird immer die Screeninggruppe insgesamt – also nicht nur diejenigen, die auch an den Früherkennungsuntersuchungen teilnahmen – der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Innerhalb der 7 Untersuchungsjahre waren die Patienten der Screeninggruppe im Schnitt 3,5 mal, die der Kontrollgruppe im Schnitt 1,3 mal ärztlich durchuntersucht worden. Im polyvalenten Früherkennungsprogramm wurde neben der körperlichen Untersuchung durch einen Internisten Routinelaboruntersuchung, EKG, Röntgenthorax, Audiometrie, Tonometrie, Spirometrie und ein Sehtest durchgeführt. Bei Personen über 40 Jahren wurden Rektoskopien und den Frauen außerdem gynäkologische Untersuchungen angeboten. In jährlich verschickten Fragebögen konnte Auskunft über den Grad der gesundheitlichen Einschränkung erhalten werden. Erst ab dem 5. bis zum 7. Jahr nach Screeningbeginn ließen sich allein für die Männer der älteren Altersgruppe (45 bis 54 Jahre) signifikant geringe Prozentzahlen von Personen mit gesundheitlicher Einschränkung (disability) nachweisen. Entsprechend waren in der Screeninggruppe auch mehr Personen dieser Altersgruppe noch beruflich tätig. Die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage war allein im Intervall 5 Jahre nach Screeningbeginn für die Screeninggruppe signifikant geringer. Entsprechende Unterschiede konnten ebenfalls für die Zahl der Arztbesuche und Krankheitsfälle nachgewiesen werden; dies galt jeweils nur für die Gruppe der 45 bis 54jährigen Männer⁹⁹.

Es wird weiter darüber berichtet, daß die Zahl der Laboruntersuchungen und die der Besuche in den „outpatient departments“ der Kliniken keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen aufwies. Hingegen war die Zahl der gestellten Diagnosen in der Screeninggruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dies scheint auch bezüglich der Zahl der verordneten Medikamente – 80 % der Rezepte wurden ausgewertet – zu gelten. In der Zahl der Krankenhausaufnahmen zeigten sich für die 45 bis 54jährigen Männer keinerlei Unterschiede; bei den altersgleichen Frauen hingegen lag die Zahl der Krankenhausaufnahmen in der Screeninggruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Gesamtmortalität lag in den 7 Jahren insgesamt in der Screeninggruppe nicht signifikant unter der der Kontrollgruppe. Betrachtet man hingegen die Mortalität an sogenannten „abwendbaren Todesursachen“, so finden sich signifikante Unterschiede zugunsten der Screeninggruppe. Ein Team von Ärzten hatte als „abwendbar“ die nach ihrer Meinung therapeutisch durch Früherkennungsuntersuchungen beeinflussbaren Krankheiten definiert: Karzinom des Kolons, des Rektums, des Gebärmutter-

terhales, der Nieren, der Prostata sowie des Uterus. Außerdem wurden hierzu die Hochdruckerkrankung sowie dessen Folgeerkrankung im kardio-vaskulären Bereich und intrakranielle Blutungen zugezählt. Für diese Krankheitsbilder insgesamt ergab sich zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied in den Mortalitätsraten. Wesentlichen Anteil am Zustandekommen dieses Unterschiedes haben dabei das Kolon- und Rektumkarzinom sowie die mit dem Hochdruck assoziierten Erkrankungen. Auch in diesem Fall gilt, daß die statistisch signifikanten Unterschiede allein für die Gruppe der 45 bis 54jährigen Männer nachzuweisen sind⁷⁰.

Trevelyan berichtet von einer zweiten ebenfalls kontrollierten Studie, der South East London Screening Study, in der zwei Allgemeinpraxen bei insgesamt 3460 Personen, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt worden waren, ein zweijähriges Screeningprogramm anbieten⁷¹. Eine Kontrollgruppe von 3337 Personen, die allein zu den normalen Arztbesuchen gehen, steht diesen gegenüber. Es wurden allein 40 bis 64jährige Personen mit in die Studie aufgenommen. Nach 5 Jahren soll der Erfolg der Screeninguntersuchung anhand von Abschlußuntersuchungen beurteilt werden. Auch in dieser Studie wird die Gesamtgruppe, der ein Screening angeboten wurde, der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Nach vorläufigen Ergebnissen sind zumindest in den Mortalitätsraten keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Auch in Bezug auf die Kontrolle des Hochdruckes konnten zwischen den Gruppen keine Unterschiede nachgewiesen werden⁷². Über eine dritte noch laufende kontrollierte Studie geben Thorner et al. Auskunft: In Titograd (Jugoslawien) werden seit 1969 6577 Personen, die nach dem Zufallsprinzip ausgesucht worden waren, Screeninguntersuchungen angeboten. Nach Abschluß der Studie sollen Morbidität und Mortalitätsraten der Screeninggruppe mit denen einer etwa gleich großen Kontrollgruppe verglichen werden; Ergebnisse stehen bisher aus⁷³.

III. Zusammenfassende Beurteilung

Für die beschriebenen, relativ gut untersuchten Beispiele von Früherkennungsuntersuchungen läßt sich festhalten, daß ein individueller medizinischer Nutzen in allen Fällen nachweisbar war. Dabei war das Ausmaß des Erfolgs jedoch sehr unterschiedlich: die Früherkennung beim Bronchialkarzinom kann als Beispiel für einen minimalen individuellen medizinischen Nutzen gelten. Screeninguntersuchungen bei Cervixkarzinom stellen ein Beispiel relativ großen Erfolges dar. Der volksgesundheitliche Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen konnte anhand der vier Beispiele ebenfalls bestimmt werden: Dabei wurde deutlich, daß auch hier große Unterschiede zwischen den Bereichen der Früherkennung bestehen, daß aber insgesamt – vielleicht mit Ausnahme der Cervixkarzinom-Früherkennung – eine Aufwands-Erfolgsrelation vorliegt, die an die Bedingungen der kurativen Medizin erinnert.

Für die Mehrzahl der auch volksgesundheitlich wichtigen Erkrankungen liegen bisher keine Untersuchungen zum Nutzen von Früherkennung vor. Für einen großen Teil dieser Erkrankungen läßt sich schon jetzt ein geringer

volksgesundheitlicher Nutzen vermuten, da nur unzureichende Therapiemöglichkeiten bestehen⁷⁴. Für einige Erkrankungen hingegen – so z. B. für den Hochdruck – liegen überzeugende Ergebnisse zur Therapierbarkeit vor⁷⁵; entsprechend dürfte eine Früherkennung von großem Nutzen sein. Gleiches gilt – wenn auch bisher ebensowenig wie für den Hochdruck untersucht – für die Früherkennung im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Hat man einmal die Hoffnung auf die ganz großen, der kurativen Medizin fremden volksgesundheitlichen Erfolge der Sekundärprävention aufgegeben, so ist Raum für eine realistische Beurteilung geschaffen. Die untersuchten Beispiele eignen sich als Grundlage für allgemeinere Überlegungen zur Organisation von Früherkennungsuntersuchungen und zur allgemeinen Einschätzung der Bedeutung der Sekundärprävention. Das Beispiel des Cervix-Karzinoms zeigt, daß sowohl medizinischer als auch volksgesundheitlicher Nutzen in diesem Bereich möglich ist. Allerdings lassen sich die Erfolge der beschriebenen Studien nicht auf die Verhältnisse bei uns übertragen. In diesen Studien war eine hohe Beteiligungsrate an den Früherkennungsuntersuchungen Voraussetzung für den volksgesundheitlichen Erfolg. In der BRD nehmen nur etwa 20 bis 35 % der Frauen entsprechender Altersgruppen an derartigen Untersuchungen teil⁷⁶. Bei den genannten Untersuchungen wurden die entsprechenden zytologischen Präparate von dazu ausgebildeten und durch die Häufigkeit der Untersuchungen erfahrenen Personen beurteilt; die Treffsicherheit der Diagnostik kann somit als hoch angesetzt werden. Auch diese Voraussetzung für ein effektives Früherkennungsprogramm ist in der BRD nicht gegeben⁷⁷. Auch das Beispiel des Mamma-Karzinoms zeigt, daß der – in diesem Fall geringere – Nutzen volksgesundheitlich nur über eine hohe Beteiligung der betroffenen Frauen vorstellbar ist.

Aus dem Gesagten ergibt sich die Aufgabe, sozialmedizinische Forschung zu betreiben, die Ursachen der Nicht-Beteiligung herausarbeitet⁷⁸. Auf der Basis dieser Forschung wären dann sinnvolle Früherkennungsprogramme zu konzipieren. Dabei wird viel von der Organisation derartiger Programme abhängen. Die Frage der Organisation bei der Auswertung von Untersuchungsbefunden ist beim Cervix-Karzinom schon angesprochen worden.

Die Früherkennung des Bronchialkarzinoms kann als Beispiel dafür genommen werden, daß Sekundärprävention auch kaum einen individuellen medizinischen Nutzen haben kann. Aus diesem Wissen ergibt sich die Forderung nach eingehenden Studien zum Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen, bevor derartige Programme der Bevölkerung nahegelegt werden. Weiterhin ergibt sich die Forderung nach der Erarbeitung besserer Methoden der Früherkennung, also Methoden, die einen größeren Nutzen ermöglichen. Schließlich geht es auch darum, für andere bisher noch nicht untersuchte Erkrankungen erst einmal mit Untersuchungen zum Nutzen von Früherkennung zu beginnen. Dabei wird es gesundheitspolitisch immer um die Bestimmung des volksgesundheitlichen Nutzens gehen müssen.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, soll abschließend betont werden, daß mit dem Nachweis eines teilweise sehr geringen Nutzens von Früherkennungsuntersuchungen *nicht* die Unsinnigkeit medizinischer Untersuchung überhaupt bewiesen worden ist. Bei allen genannten Studien wurde immer nur zwischen am Screening teilnehmenden und nicht-teilnehmenden

den, jedoch ansonsten auch ärztlich betreuten Personen verglichen. In keinem Fall wurde eine Screening-Gruppe einer Gruppe ärztlich überhaupt nicht versorgter Personen gegenübergestellt. So kann allein wissenschaftlich abgesichert die Aussage getroffen werden, daß Früherkennungsuntersuchungen *zusätzlich* zur „normalen“ ärztlichen Betreuung häufig von geringem volksgesundheitlichen Nutzen und manchmal auch geringem individuellen medizinischen Nutzen sind. Dabei ist eine ungünstige Aufwands-Erfolgsrelation nicht an sich schon ein Argument gegen Früherkennung, denn gleiches ist ja auch aus der kurativen Medizin bekannt, ohne daß man ernsthaft deren Abschaffung fordern würde. Es bleibt jedoch eine gesundheitspolitische Frage, ob die vorhandenen Mittel in einen Bereich zu stecken sind, der eine ungünstige Aufwands-Erfolgsrelation hat, oder ob in andere Bereiche nicht eher zum allgemeinen Wohl investiert werden kann.

Hält man sich die eingangs geschilderte Misere kurativer Medizin vor Augen und sieht man nun, daß die Hoffnung, durch die Sekundärprävention im Sinne der Früherkennung grundsätzlich andere Aufwands-Erfolgsrelationen zu erreichen, wahrscheinlich bei der Mehrzahl der Krankheitsbilder enttäuscht werden muß, so scheint man Illichs Position sehr nahe, der der Medizin jeglichen Nutzen abspricht⁷⁹. Eine fundierte Kritik darf aber nicht – wie es Illich macht – nur mit der Verminderung der Sterblichkeit den Nutzen der Medizin zu beurteilen suchen. Daß Medizin enorme Hilfeleistungen bei der Linderung von Leiden erbringt, liegt auf der Hand, wenn auch bisher systematische Untersuchungen hierzu fehlen. Dadurch, daß Illich nur *einen* Beurteilungsmaßstab wählt, ist ihm die Möglichkeit zur Ablehnung der Medizin insgesamt gegeben; Alternativen der Entwicklung der Medizin sind bei ihm nicht mehr vorstellbar. So eignet sich Illichs Arbeit vortrefflich als Argumentationshilfe für diejenigen Kräfte, die auf Reduktion – anstelle von Umverteilung – der Ausgaben im Gesundheitswesen drängen. Die Verhütung von Krankheit im Sinne der Primärprävention wird bei Illich – außer als „natürliche Lebensweise“ – nicht mehr angesprochen.

Daß es bis heute für eine erfolgreiche Primärprävention nur wenige Beispiele gibt, liegt nicht zuletzt an der Vernachlässigung dieses Bereiches. Als Beispiele können die Verminderung der Karieshäufigkeit bei Fluoridierung des Trinkwassers⁸⁰ und die Senkung der Bronchitishäufigkeit durch Verminderung der Luftverschmutzung und Reduzierung der Zigaretten Schadstoffe⁸¹ genannt werden. Beides sind Erkrankungen, bei denen die kurative Medizin nur minimale Ansätze der Beeinflussung hat. Aber auch ohne die Nennung derartiger Beispiele⁸² scheint für die Richtigkeit der Orientierung der Medizin auf Krankheits*verhütung* ein hohes Maß an Plausibilität zu sprechen. Die Kenntnis der begrenzten Möglichkeiten selbst der Früherkennung gibt Anlaß zu einer Orientierung auf die Primärprävention. Eine derartige Orientierung würde aber erstens eine Änderung in der Gewichtung von klassischer Medizin zu Umweltschutz und Sozialmedizin voraussetzen⁸³. Zum anderen müßte – als Grundlage für Ansätze im Bereich von Umweltschutz und Sozialmedizin – innerhalb der klassischen Medizin die Basisforschung weitaus stärker als bisher gefördert werden. Diese Umorientierungen verlangen als Voraussetzung Änderungen in der Wissenschafts- und Gesundheitspolitik. Änderungen, die wahrscheinlich nicht nur den Widerstand der Mediziner

hervorrufen, sondern erst recht den der bisher an häufig ineffektiven therapeutischen Maßnahmen verdienenden Industrien. Das Beispiel der apparate- und medikamentenintensiven Intensivmedizin weist am eindrücklichsten auf die bisherige Orientierung der Medizin in eine volksgesundheitlich wenig erfolgreiche Richtung hin und macht zugleich deutlich, mit welchen Widerständen zu rechnen ist, wenn diese Art der Medizin in ihrem Wert gemindert werden soll.

Anmerkungen

1 McKeown, Th., R. G. Record: Reasons for the decline of mortality in England and Wales during the nineteenth Century. *Popul. Studies* 1962, 16:94–122. McKeown, Th., C. R. Lowe: *An Introduction to Social Medicine*, 2nd ed., Oxford 1974, S. 3–40. s. hierzu auch: Kaupen-Haas, H.: Gesundheitsverhalten und Krankheitsverhalten aus historischer Sicht. *Jahrbuch für kritische Medizin* 1, Argument Sonderband 8, 1976, S. 86–100.

2 Illich, I.: *Limits to Medicine*, London 1976.

3 s. dazu beispielhaft: Asscher, A. W.: Urinary tract infection. *Lancet* 1974, II, 1365–67. Ahrens, E. H.: The management of hyperlipidemia: Whether rather than how. *Ann. Intern. Med.* 1976, 85; 87–93. Report of the Committee for the Assessment of Biometric Aspects of Controlled Trials of Hypoglycemic Agents. *J. Amer. Med. Ass.* 1975, 231:583–608. Stamler, J.: The coronary drug project (Clofibrat and niacine) in coronary heart disease. *J. Amer. Med. Ass.* 1975, 231:360–81. Medical Research Council: Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. *Brit. Med. J.* 1966, I, 1317–22.

4 Mather, H. G., D. C. Morgan, N. G. Pearson, K. L. Q. Read, D. B. Shaw, G. R. Steed, M. G. Thorne, C. J. Lawrence, I. S. Riley: Myocardial infarction: a comparison between home and hospital care for patients. *Brit. Med. J.* 1976, I, 925–29. Colling, A., A. W. Dellipiani, R. J. Donaldson, P. MacCormack: Teeside coronary survey: An epidemiological study of acute attacks of myocardial infarction. *Brit. Med. J.* 1976, IV, 1169–72. Liberthson, R. R., E. L. Nagel, J. C. Hirschman, S. R. Nussenfeld: Prehospital ventricular defibrillation – Prognosis and follow-up course. *New Engl. J. Med.* 1974, 291:317–21.

5 Pedersen, E.: The presymptomatic diagnosis: cervix uteri and breast. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1966, 59:1189–98.

6 Presymptomatic Diagnosis – Symposion No 8 of the Royal Society of Medicine. *Proceed. Roy. Soc. Med.* 1966, 59:1169–1225. McKeown, Th.: A. L. Cochrane: Screening in Medical Care. London 1968. Cochrane, A. L., W. W. Holland: Validation of Screening Procedures. *Brit. Med. Bull.* 1971, 27:3–8. Holland, W. W.: Taking Stock. *Lancet* 1974, II, 1494–97. Im 2. Bd des *Lancet* von 1974 sind zahlreiche Überblicksarbeiten zum Screening einzelner Krankheitsbilder. Hart, C. R. (ed.): *Screening in General Practice*. Edinburgh 1975.

7 In deutscher Sprache ist bisher kaum die wissenschaftliche Diskussion über den Nutzen des Screening aufgenommen. Eine Ausnahme stellt die Arbeit von Pflanz dar: Pflanz, M.: Kritik an der Zytologie als Massen-Screening-Verfahren. *Fortschr. Med.* 1974, 92:351–52, 388. In der schweizer Zeitschrift Sozial- und Präventivmedizin sind 1975 (20. Jhrg) mehrere Überblicksarbeiten zum Thema erschienen. Z. B.: Abelin, Th.: Die Evaluation von Vorsorgeprogrammen (S. 115–19). Schar, M.: Die Früherfassung des Krebses (S. 131–34).

8 Dunn, J. E.: The presymptomatic diagnosis of cancer with special reference to cervical cancer. *Proceed. Roy. Soc. Med.* 1966, 59:1198–1204. Sackett, D. L.: Screening for Early Detection of Disease: To what Purpose? *Bull. New York Academy Med.* 1975, 51:39–52.

- 9 Dunn, J. E. und Sackett, D. L. s. Fußn. 8. Podell, R. N.: Estimating the number of unnecessary deaths from breast cancer. *J. Chron. Dis.* 1969, 22:451-62.
- 10 Feinleib, M.: Some pitfalls in the evaluation of Screening programs. *Arch. Environ. Health.* 1969, 19:412-15. Abelin, Th.: Die Evaluation von Vorsorgeprogrammen. *Sozial.-Präventivmed.* 1975, 20:115-19. Sackett, D. L. s. Fußn. 8. Berndt, H.: Leserbrief zu „Krebsbekämpfung – Bewertung der Erfolgsziffern und der Häufigkeitsangaben“. *Münch. Med. Wschr.* 1977, 119:95-96.
- 11 Whitby, L. G.: Screening for Disease – Definitions and Criteria. *Lancet* 1974, II, 819-22.
- 12 Feinleib, M., s. Fußn. 11. Sackett, D. L. s. Fußn. 9.
- 13 Einer der wenigen, die die Notwendigkeit kontrollierter Studien auch in der BRD betonen, ist Keil, U.: Die Rolle der Epidemiologie bei der Evaluation der medizinischen Versorgung der Bevölkerung. in: *Sozialpathologie – Epidemiologie in der Forschung.* Hrg.: M. Blohmke, U. Keil. Schriftenreihe: Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin, Bd. 61. Stuttgart 1976.
- 14 Lundin, F. E. jr., W. M. Christopherson, W. M. Mendez, J. E. Parker: Morbidity from cervical cancer: effects of cervical cytology and socioeconomic status. *J. Nat. Cancer Inst.* 1965, 35:1015-25.
- 15 Christopherson, W. M., J. E. Parker, W. M. Mendez, F. E. Lundin: Cervix cancer death rates and mass cytologic screening. *Cancer* 1970, 26:808-11.
- 16 Christopherson, W. M., F. E. Lundin, W. M. Mendez, J. E. Parker: Cervical cancer control. A study of morbidity and mortality trends over a 21-year period. *Cancer* 1976, 38:1357-66.
- 17 Kaiser, R. F., C. C. Erickson, B. E. Everett, A. G. Gilliam, L. M. Graves, M. Walton, D. H. Sprunt: Initial effect of community-wide cytologic screening on clinical stage of cervical cancer detection in an entire community: Results of Memphis-Shelby County, Tennessee, Study. *J. Nat. Cancer Inst.* 1960, 25:863-81.
- 18 MacGregor, J. E., D. Baird: Detection of cervical carcinoma in the general population. *Brit. Med. J.* 1963, I, 1631-36. MacGregor, J. E., M. E. Fraser, E. M. F. Mann: The cytopipette in the diagnosis of early cervical carcinoma. *Lancet* 1966, I, 252-57. MacGregor, J. E., M. E. Fraser, E. M. F. Mann: Improved prognosis of cervical cancer due to comprehensive screening. *Lancet* 1971, I, 74-76. MacGregor, J. E., M. E. Fraser, Ch. B. and E. M. F. Mann: Improved prognosis for cervical cancer due to comprehensive screening. *Acta Cytol.* 1972, 16:14-15. Thorn, J. B., MacGregor, J. E., E. M. Russell, K. Swanson: Costs of detecting and treating cancer of uterine cervix in north-east Scotland in 1971. *Lancet* 1975, I, 674-76.
- 19 Timonen, S., U. Nieminen, T. Kauranen: Cervical screening. Letter. *Lancet* 1974, I, 401-2. Vergl. auch: Hakama, M., U. Räsänen-Virtanen: Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Amer. J. Epidem.* 1976, 103:512-17.
- 20 Randall, K. J.: Screening for disease: Cancer screening by cytology. *Lancet* 1974, II, 1303-4.
- 21 Pedersen, E., K. Høeg, P. Kolstad: Mass screening for cancer of the uterine cervix in Ostfold County, Norway. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Supp.* 11, 1971, 5-18. Pedersen, E. s. Fußn. 13.
- 22 s. hierzu: Dunn, J. E.: s. Fußn. 8. Vergl. Fußn. 28.
- 23 Grünfeld, K., O. Horwitz, B. Lysgaard-Hansen: Evaluation of mortality data for cervical cancer with special reference to mass screening programs, Denmark, 1961-71. *Amer. J. Epidem.* 1975, 101:265-75.
- 24 Breslow, L.: Early case-finding, treatment, and mortality for cervix and breast cancer. *Prev. Med.* 1972, 1:141-52.
- 25 s. hierzu auch den Überblick verschiedener Gesundheitsstatistiken bei: Paffenberger, R. S.: Value in the early diagnosis of cancer. *Cancer*, 1974, 33, Supp.: 1712-19.

26 Ahluwalia, H. S., R. Doll: Mortality from cancer of the cervix uteri in British Columbia and other parts of Canada. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 1968, 22:161-64.

27 Kinlen, L. J., R. Doll: Trends in mortality from cancer of the uterus in Canada and England and Wales. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 1973, 27:146-49. Vergl. aber auch eine andere Bewertung der Daten: Sellers, A. H., E. E. McLerie: A note on trends in mortality from cancer of the cervix, Ontario and British Columbia, 1950-1971. *Canad. J. Publ. Health* 1973, 64:364-67.

28 Aitken-Swan, J., D. Baird: Cancer of the uterine cervix in Aberdeensheer - Aetiological aspects. *Brit. J. Cancer* 1966, 20:642-59. Boyes, D. A., H. K. Fidler, D. R. Loch: Significance of in-situ carcinoma of the uterine cervix. *Brit. Med. J.* 1962, 1, 203-5. Report of the task force, Ministry of Health, Canada: Cervical cancer screening programs. I. Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix. *Canad. Med. Ass. J.* 1976, 114:1003-1012.

29 Goldenberg, I. S., J. C. Bailar, M. A. Hayes, R. Lowry: Female breast cancer: Re-evaluation. *Ann. Surg.* 1961, 154:397-407. Lewison, E. F.: An appraisal of long-term results in surgical treatment of breast cancer. *J. Amer. Med. Ass.* 1963, 186:975-78. Leguerinai, J., X. Gellé: Breast cancer - Evaluation of end results, in: *International Symposium of End Results of Cancer Therapy*. Ed.: S. J. Cutler, National Cancer Institut Monograph 15, Bethesda, Maryland 1964. Stark, A. M., St. Way: Screening for breast cancer. *Lancet* 1970, II, 407-12.

30 Brinkley, D., J. L. Haybittle: A 15-year follow-up study of patients treated for carcinoma of the breast. *Brit. J. Radiol.* 1968, 41:215-21; dieselb.: Treatment of stage II carcinoma of the female breast. - Letter. *Lancet* 1971, II, 1086-87.

31 Brinkley, D., J. L. Haybittle: The curability of breast cancer. *Lancet* 1975, II, 95-97.

32 Goldenberg et al. s. Fußn. 28.

33 Duncan, W., G. R. Kerr: The curability of breast cancer. *Brit. Med. J.* 1976, II, 781-83.

34 Lewison, E. F. s. Fußn. 28.

35 Anglem, Th. J., R. E. Leber: Breast cancer - The influence of early diagnosis on survival. *Geriatrics* 1972:85-91.

36 Gilbertsen, V. A.: Survival of asymptomatic breast cancer patients. *Surg., Gynec., Obstet.* 1966, 122:81-83. Gilbertsen, V. A.: Improved prognosis of survival following early detection of cancer. *Geriatrics* 1970, 25:149-54.

37 Pedersen, E. s. Fußn. 5.

38 Shapiro, S., Ph. Strax, L. Venet: Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *J. Amer. Med. Ass.* 1971, 215:1777-85. Strax, Ph.: Utilization of diagnostic techniques for cancer of the breast - early diagnosis; in: *Recent results in cancer research: Breast cancer - A multidisciplinary approach*. Ed.: Arneault, G. St., P. Bond, L. Israel, Berlin 1976.

39 Shapiro, S.: Screening for Early detection of cancer and heart disease. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1975, 51:80-95.

40 s. Fußn. 38.

41 Hutchison, G. B., S. Shapiro: Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 1968, 41:665-73. Shapiro, S., J. D. Goldberg, G. B. Hutchison: Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening. *Amer. J. Epidem.* 1974, 100:357-66.

42 Strax, Ph., L. Venet, S. Shapiro: Value of mammography in reduction of mortality from breast cancer in mass screening. *Amer. J. Roent., Radium Ther., Nucl. Med.* 1973, 117:686-89.

43 s. Fußn. 38 - erstes Zitat.

44 Bailar, J. C.: Mammography: A contrary view. *Ann. Intern. Med.* 1976, 84:77-84. Knox, E. G.: Simulation studies of breast cancer screening programmes; in: *Probes for*

- Health, Ed.: G. McLachlan, London 1975. Screening for breast cancer – A statement by the British breast Group. *Brit.Med.J.* 1975, 3; 357–58.
- 45 Boucot, K. R., D. A. Cooper, W. Weiss: The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: An interim report. *Ann.Intern.Med.* 1961, 54:363–78. Weiss, W., K. R. Boucot, D. A. Cooper: The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: survival factors in bronchogenic carcinoma. *J. Amer.Med.Ass.* 1971, 216:2119–23.
- 46 Weiss, W., H. Seidman, K. R. Boucot: The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. *Amer.Rev.Resp.Dis.* 1975, 111:289–98.
- 47 Weiss et al 1971, 1975 s. Fußn. 45, 46.
- 48 Boucot, K. R., W. Weiss: Is curable lung cancer detected by semiannual screening? *J. Amer.Med.Ass.* 1973, 224:1361–65.
- 49 Boucot, K. R., D. A. Cooper, W. Weiss: The role of surgery in the cure of lung cancer. *Arch.Intern.Med.* 1967, 120:168–75.
- 50 Weiss, W., D. A. Cooper, K. R. Boucot: Operative mortality and 5 year survival rates in men with bronchogenic carcinoma. *Ann.Intern. Med.* 1969, 71:59–65.
- 51 s. Fußn. 46.
- 52 Gilbertsen, V. A.: X-ray examination of the chest: An unsatisfactory method of detection early lung cancer in asymptomatic individuals. *J.Amer.Med.Ass.* 1964, 188:1082–83.
- 53 Duncan, K. P., R. W. Howell: Detection of lung cancer in a male industrial population. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 1967, 21:30–34. dieselb.: Lung cancer prognosis and routine radiography. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 1968, 22:11012.
- 54 Guiss, L. W.: Mass roentgenographic screening as a lung-cancer measure. *Cancer* 1955, 8:219–36.
- 55 Johnson, R. N., D. H. Smith: Symptoms and survival in lung cancer. *Lancet* 1968, II, 588–91.
- 56 Nash, F. A., J. M. Morgan, J. G. Tomkins: South London Lung Cancer Study. *Brit.Med.J.* 1968, II, 715–21.
- 57 Brett, G. Z.: The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968, 23:414–20. Brett, G. Z.: Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Brit.Med.J.* 1969, IV, 260–62.
- 58 Fontana, R. S., D. R. Sanders, W. E. Miller, L. B. Woolner, W. F. Taylor, M. A. Uhlenhopp: The Mayo Lung Project: Preliminary report of "Early Cancer Detection" phase. *Cancer* 1972, 30:1373–82; dieselb.: The Mayo Lung Project for Early and Localization of Bronchogenic Carcinoma: A status report. *Chest* 1975, 67:511–22.
- 59 Knox, E. G.: Screening for disease: Multiphasic screening. *Lancet* 1974, II, 1434–36.
- 60 Logan, R. F. L.: Pre-symptomatic detection of vulnerable patients in general practice in the control of chronic disease. *Proc. Roy.Soc.Med.* 1963, 56:309–16.
- 61 Bradwell, A. R., M. H. B. Carnalt, T. P. Whitehead: Exploring the unexpected abnormal results of biochemical profile investigations. *Lancet* 1974, II, 1071–74.
- 62 Carnalt, M. H. B., P. Freeman, A. J. H. Stephens, T. P. Whitehead: Value of routine multiple blood tests in patients attending the General Practitioner, *Brit.Med.J.* 1971, I, 620–23.
- 63 Bailey, A.: Biochemistry of a well population. *Lancet* 1974, II, 1436–39.
- 64 Roberts, N. J., I. Ipsen, K. O. Elsom, Th. W. Clark, H. Yanagawa: Mortality among males in periodic-health-examination programs. *New Engl.J.Med.* 1969, 281:20–24.
- 65 Braren, M., J. Elinson: Relationship of clinical examination to mortality rates. *Amer.J.Publ.Health* 1972, 62:1501–05.
- 66 Wylle, C.: Use of death rates in evaluating multiple screening. *Publ.Health Rep.* 1961, 76:1111–16.
- 67 Kuller, L.: Commission on Chronic Illness Follow-up Study – Comparison of screened and nonscreened individuals. *Arch.Enviro. Health* 1970, 21:656–65.

68 Cutler, J. L., S. Ramcharan, R. Feldman, A. B. Siegelau, B. Campbell, G. D. Friedman, L. G. Dales, M. F. Collen: Multiphasic Checkup Evaluation Study. 1. Methods and Population. *Prev.Med.* 1973, 2:197-206. Bruppacher, R.: Der „Kaiser-Permanente“ Typ des polyvalenten Screenings. *Soz.-Präv. med.* 1975, 20:175-78.

69 Ramcharan, S., J. L. Cutler, R. Feldman, A. B. Siegelau, B. Campbell, G. D. Friedmann, L. G. Dales, M. F. Collen: Multiphasic Checkup Evaluation Study. 2. Disability and chronic disease after 7 years of multiphasic health checkups. *Prev.Med.* 1973, 2:207-20.

70 Dales, L. G., G. D. Friedman, S. Ramcharan, A. B. Siegelau, B. A. Campbell, R. Feldmann, M. F. Collen: Multiphasic Checkup Evaluation Study. 3. Outpatient clinic utilization, hospitalization, and mortality experience after 7 years. *Prev.Med.* 1973, 2:221-35.

71 Trevelyan, H.: Study to evaluate the effects of multiphasic screening within General Practice in Britain: Design and method. *Prev.Med.* 1973, 1:278-94.

72 D'Souza, M. F., A. V. Swan, D. J. Shannon: A long-term controlled trial of screening for hypertension in General Practice. *Lancet* 1976, I, 1228-31.

73 Thorner, R. M., D. Djordjevic: A study to evaluate the effectiveness of multiphasic screening in Yugoslavia. *Prev.Med.* 1973, 2:295-301.

74 s. Fußn. 3.

75 s. hierzu z. B.: Holland, W. W., M. W. Adler: Trials of therapy for mild hypertension in the U. K. und W. M. C. Fate Smith, W. P. Johnson, L. Bromer: Intervention trials in mild hypertension - U.S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group., beide in: O. Paul: Epidemiology and control of hypertension, Stuttgart 1975. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: *J. Amer.Med.Ass.* 1967, 202:1028-34, *J. Amer.Med.Ass.* 1870, 213:1143-52, *Circulation* 1972, 45:991-1004. s. Fußn. 3.

76 s. z. B.: Soost, H.-J.: Statistische Ergebnisse der Krebsvorsorgeuntersuchungen bei Frauen. *Fortschr.Med.* 1974, 92:360-62. Krebsvorsorgeuntersuchungen - Ein Bericht erstellt vom Landesverband der Ortskrankenkassen Württemberg-Baden. 1976.

77 Lax, H.: Zur Problematik heutiger Vorsorgeuntersuchungen. *Jahrb. f. Kritische Medizin. Argument Sonderb.* 8, 1976, 7-11.

78 Abholz, H.-H.: Fragestellung und Methode der Sozialepidemiologie. In ders.: *Krankheit und soziale Lage.* Frankfurt/New York 1976.

79 s. Fußn. 2.

80 Jackson et al: Fluoridation in Anglesey: A clinical study. *Brit.dent. J.* 1975, 138:165-71. Gülzow, H.-J. et al: Kariesbefall und Kariesfrequenz bei 7-15-jährigen Basler Schulkindern im Jahre 1972 nach 10jähriger Trinkwasserfluoridierung. *Schweizer MoSchr.Zahnheilk.* 1974, 84:19-31.

81 McKeown, Th., C. R. Lowe: *An introduction in Social Medicine*, 2nd Ed. Oxford 1974, S. 163-70. Lawther, P. J., R. E. Waller, M. Henderson: Air pollution and exacerbations of bronchitis. *Thorax* 1970, 25:525-39. Epidemiology of chronic nonspecific respiratory diseases. Memorandum WHO. *Bull.Wld.Hlth.Org.* 1975, 52:251-60.

82 Schuman, L. M.: Approaches to primary prevention of disease. *Publ. Health Rep.* 1970, 85:1-10.

83 Cochrane, A. L.: Effectiveness and efficiency - Random reflections on the health service. London 1972.