

15. Brief

15. Ätiologie

Liebe Philine, der Begriff Ätiologie stammt von HIPPOKRATES. Die Ätiologie ist definiert als die Lehre von den Krankheitsursachen, wobei es Bündel von Ursachen geben kann. Kontrollierte Beobachtungserfahrung ist die Grundlage der Ätiologie. Daher kann sie nur berücksichtigen, was wir tatsächlich beobachten, bestenfalls erschließen können.

"Zusammenhang" "Veranlagung" "Empfindlichkeit"

15.1. Disposition:

Finden Sie es nicht erstaunlich, daß ich Ihnen 10 Briefe über Krankheitsentstehung schreiben kann, ohne das Wort „Disposition“ auch nur einmal zu erwähnen? Zunächst wollen wir das Paradigma AA überprüfen: „Alle Krankheit kommt von außen.“

Vorher muß ich noch etwas ausholen. Mitte des 19. Jahrhunderts hat man die ersten Fürsorge- und Versorgungsgesetze für Soldaten eingeführt; aus ihnen ist die heutige Kriegsoferversorgung hervorgegangen. Organe dieser Versorgung sind die Versorgungsämter. Die Ämter entschädigen Soldaten für Verwundungsfolgen wie Gliedmaßenverluste, Gelenkversteifungen oder chronische Osteomyelitis. Bei diesen und anderen Verletzungsfolgen ist der Zusammenhang mit dem Kriegsdienst klar.

Nach den beiden Weltkriegen stellen immer mehr Soldaten Anträge, sie für Krankheiten zu entschädigen, die bei ihnen während des Kriegsdienstes ausgebrochen sind. Wenn der Staat Entschädigungen zahlen soll, muß er hinreichend überzeugt sein, daß die Krankheit durch den Kriegsdienst verursacht ist. Andererseits sind dem Staat die Fallgruben ärztlicher Schlußfolgerungen nur allzu vertraut. Daher entschädigt der Staat nur, wenn ein Arzt „die Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Kriegsdienst und Krankheit“ bezeugt. Dabei ist der Arzt gehalten, der „allgemein anerkannten wissenschaftlichen Lehrmeinung“ zu folgen.

Wie kommt diese Lehrmeinung zustande? Das militärärztliche Berichtswesen ist in beiden Kriegen und bei allen beteiligten Nationen hervorragend organisiert. So kann man übereinstimmend und daher kontrolliert beobachten, welche Krankheiten durch Kriegseignisse entstehen oder verschlimmert werden.

Von Kriegseignissen unberührt bleibt die Häufigkeit des Auftretens der Krebskrankheiten und der Arteriosklerose aller Formen. Diese Krankheiten werden daher nicht entschädigt; sie gelten im staatlichen Sprachgebrauch als „anlagebedingt“.

In der gesetzlichen Unfallversicherung sind die Berufsgenossenschaften ausführende Organe. Der Arzt muß hier den ursächlichen Zusammenhang zwischen Beruf und Krankheit wahrscheinlich machen. Seit 1925 wird den Ärzten ihre Arbeit durch die Liste der Berufskrankheiten erleichtert. Diese Liste hat man zuletzt am 1. 4. 1988 novelliert. In ihr sind einige berufsbedingte Krebsformen aufgeführt, wie Krebs der Harnorgane durch aromatische Amine, Hautkrebs durch Teer, der Strahlenkrebs und, seit 1978, der Lungenkrebs durch Asbest. Während für die erstgenannten Krebsformen eine langjährige kontrollierte Erfahrung vorliegt, ist es um diese beim Asbestkrebs etwas schwach bestellt. Daß diese Berufsrebsformen „Ursachen“ sind, können Sie daraus ersehen, daß man sie durch Schutzmaßnahmen weitgehend verhüten kann. Daher liegt die Häufigkeit dieser berufsbedingten Krebsformen seit Jahren bei höchstens 0,0004 % der „Vollarbeiter“, wie es im Gesetz so schön heißt.

Alle anderen Krebskrankheiten und die Arteriosklerose aller Formen gelten auch in der gesetzlichen Unfallversicherung als anlagebedingt.

Das Bundesarbeitsministerium führt die Dienstaufsicht über Versorgungsämter und Berufsgenossenschaften. Es geht (begründet) davon aus, daß Krebs im allgemeinen und Arteriosklerose

durch innere Ursachen bedingt sind, während das Gesundheitsministerium ausschließlich äußere Ursachen verantwortlich macht. Welche Blüten das Ressortdenken doch so treibt!

Nun ist die (bisherige) Zuweisung von Krebs und Arteriosklerose zu den anlagebedingten Krankheiten eine reine Ausschußdiagnose: wenn man keine äußeren Ursachen für Krebs und Arteriosklerose beobachten kann, müssen es innere Ursachen sein.

Daher fassen wir „anlagebedingt“ und „innere Ursachen“ unter dem Oberbegriff Disposition zusammen. Gibt es Beobachtungen, welche die positive Diagnose „Disposition“ gestatten?

In der Absicht, uns zu wiederholen, sehen wir uns Ausschnitte aus der deutschen Todesursachenstatistik 1985 an, wobei wir der WHO-Einteilung folgen. Tab. 15.1 zeigt die Ausschnitte:

Tab. 15.1. Deutsche Todesursachenstatistik 1985. Sterbefälle an Kreislauf- und Krebskrankheiten nach Geschlecht und WHO-Altersgruppen.

Alter	Lebende	Kreislauftote	Krebstote	Summe 3 + 4	% (5:2)×100
1	2	3	4	5	6
Männer					
< 65	26 073 385	32 816	24 799	57 615	0,22
≥ 65	3 107 745	125 361	51 286	176 647	5,68
Gesamt	29 181 130	158 177	76 085	234 262	0,80
Frauen					
< 65	25 898 648	13 070	20 761	33 831	0,13
≥ 65	5 944 298	187 743	55 577	243 320	4,09
Gesamt	31 842 946	200 813	76 338	277 151	0,87

Quelle: Statistisches Bundesamt

Sie sehen die Alters- und Geschlechtsdisposition auf den ersten Blick; insgesamt ist die Zahl der Sterbefälle an Kreislauf- und Krebskrankheiten so gering, daß Sie eine spezielle Disposition zu den beiden Krankheitsgruppen erkennen. Selbst wenn Sie die Zahl der Sterbefälle mit 3 multiplizieren, um die mit diesen Krankheiten Lebenden zu berücksichtigen, bleibt die spezielle Disposition erhalten. Daß es sich hierbei um kontrollierte Erfahrung handelt, können sie im 7. und 8. Brief nachlesen.

Wir beschränken uns ab jetzt auf die Krebsdisposition, nicht nur der Kürze wegen, sondern weil der Reportismus ständig neue äußere Krebsursachen bekannt gibt. Analogien zur Arteriosklerosedisposition können Sie selber ziehen.

David HUME hat seine Ursachendefinition für konkrete Dinge vorgesehen. Die Disposition ist abstrakt. Daher betrachten wir die modernen Bedingungen:

Genügend: Wenn Disposition, dann Krebs.

Notwendig: Wenn Krebs, dann vorher Disposition.

So gesehen, haben wir die Logik auf unserer Seite. Das Paradigma AA trifft auf den Krebs also nicht zu.

Bei Disposition denken Sie selbstverständlich an ererbte Disposition. Hier zeigt sich der Nachteil aller Beobachtungserfahrung bei seltenen Krankheiten: wir können Vererbung nicht beobachten; es ist eine typische Nicht-Erfahrung. Die einzige Ausnahme scheint das Mammakarzinom zu sein. Denn Chirurgen und Gynäkologen betrachten die Manifestation des Mammakarzinoms bei nahen Blutsverwandten der Patientinnen als ungünstigen prognostischen Faktor. Hier hat also die Genforschung die Aufgabe, zu klären, ob es vererbte Disposition zum Krebs gibt.

Die Vererbung führt uns zu der Mitursache oder der beitragenden Bedingung, starkes

1987
Zigarettenrauchen*. Wie die Beobachtung lehrt, sind Rauchgewohnheiten beim Individuum erstaunlich konstant. Die etwa 40 % ständiger Zigarettenraucher unter Männern lassen sich durch nichts von ihren Rauchgewohnheiten abbringen, auch durch die zunehmende soziale Benachteiligung nicht. Andererseits finden Sie ständige Pfeifen- oder Zigarrenraucher, die Zigaretten nicht einmal anfassen. Das scheint für eine gewisse Disposition zu den verschiedenen Rauchgewohnheiten zu sprechen. Zudem gibt es Familien, in denen Männer seit Generationen Pfeifen oder Zigarre rauchen. Nach der letzten Regel des DESCARTES wäre zumindest zu diskutieren, ob nicht die Disposition zum Zigarettenrauchen mit der Disposition zum Krebs verknüpft sein kann, nicht muß. Aber beobachten läßt sich das alles nicht. S.125

Kommen wir noch einmal zurück auf die Gesundheitsministerin mit ihrer Behauptung, 50 000 Sterbefälle an Krebs pro Jahr sind auf die „Hauptursache“ Rauchen zurückzuführen. Leider sind mir Zahlen über die Rauchgewohnheiten in 1987 nicht bekannt. Nehmen wir an, es gibt 11 Millionen ständige Raucher und 5 Millionen ständige Raucherinnen, dann sind 50 000 Sterbefälle bei 16 Millionen ständiger Raucher 0,31 %. Diese verschwindend kleine Zahl bestätigt, daß es eine Disposition zum Krebs geben muß. S.83
Rita S.

Zu diesem einleuchtenden Konzept paßt es jedoch wenig, daß es berufsbedingte Krebserkrankungen gibt. Wir wollen hier nur den Strahlenkrebs betrachten.

15.2. Resistenz:

S.130
Das Paradigma AB lautet: „Jeder Mensch reagiert auf dieselbe äußere Ursache in derselben Art und Weise“. Wir wollen anhand der Patienten der Deutschen Thorotrast-Studie prüfen, ob dieses Paradigma realistisch ist.

Thorotrast besteht aus einer 25prozentigen kolloidalen Lösung von Thoriumdioxid, die durch Dextrin stabilisiert wird. Es wurde 1930 als Röntgenkontrastmittel eingeführt; es blieb bis 1951 im Handel. Thorotrast liefert getöschene Kontrastaufnahmen, hauptsächlich bei Angio- und Myelographien.

Thorotrast verbleibt als radioaktive strahlende Substanz im Körper des Patienten; dieser ist also einer lebenslangen Bestrahlung ausgesetzt.

Von 1966 bis 1968 hat IDAMM die Deutsche Thorotrast-Studie geplant. Um den Fehler aller Krebsregister zu vermeiden, hat IDAMM damals gegen massiven Widerstand die Kontrollpopulation durchgesetzt. Für jeden Thorotrastpatienten wird ein Kontrollpatient gleichen Alters und gleichen Geschlechts in die Follow-up-Studie aufgenommen, der zur selben Zeit im selben Hospital behandelt worden ist, ohne Thorotrast zu erhalten.

Ab 1968 ist IDAMM nur noch überwachend und beratend tätig. Die Thorotrastforscher übernehmen die Studie; wir wollen sie kurz Forscher nennen. Diese bemühen sich zunächst, flächendeckend alle in der Bundesrepublik lebenden Thorotrastpatienten zu finden. Das gelingt, wenn auch unter erheblichem Aufwand. Sie, Philine, haben damals mitgeholfen, zu suchen.

Bei der ersten Auswertung 1981 beträgt die kürzeste Expositionsdauer der Thorotrastpatienten 16, die längste 43 Jahre. Tab. 15.2 zeigt die Todesursachenverteilung in gekürzter Form.

Die Positionen (1) bis (6) enthalten die Todesursachen, die man mit einer chronischen Strahlenschädigung in Zusammenhang bringt. An ihnen sind rund 23 % der Thorotrastpatienten und rund 5 % der Kontrollen verstorben. Die Häufigkeit der Leberkarzinome und der Leberzirrhosen ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß rund 60 % des Thorium 232 in der Leber gespeichert werden.

Die Thorotrastpatienten atmen jahrelang Thoron über ihre Lungen aus, dennoch ist die Häufigkeit des Lungenkarzinoms bei Thorotrastpatienten und Kontrollen gleich groß. Einige der beteiligten Forscher haben Schwierigkeiten, dieses Ergebnis zu akzeptieren.

Das wesentliche Ergebnis steht in Position (7): obwohl sie, teilweise über 40 Jahre lang, radioaktive Strahlung in sich ertragen haben, sind rund 56 % der Thorotrastpatienten nicht an Strahlenschäden gestorben. Es muß also eine Resistenz gegen chronisch radioaktive Strahlung

Tab. 15.2. Verteilung der Todesursachen auf Thorotrastpatienten und Kontrollen (gekürzt).

Todesursachen	Thorotrast		Kontrollen	
	n	%	n	%
(1) Leberkarzinom	256	12,0	2	0,1
(2) Leukämien	41	1,9	9	0,5
(3) Lungenkarzinom	40	1,9	34	1,9
(4) Sonstige Karzinome	11	0,5	2	0,1
(5) Leberzirrhose	132	6,2	43	2,4
(6) Agranulozytose	16	0,8	1	0,0
(7) Sonstige Todesursachen	1193	55,8	1189	65,0
(8) Lebende	446	20,9	548	30,0
(9) Summe	2135	100,0	1828	100,0

geben. Damit erheben sich Fragen: Wieweit hängt das Ausmaß der Resistenz von der Thorotrast-dosis ab? Kann eine extrem hohe Thorotrastdosis die Resistenz durchbrechen?

Jetzt zeigen sich die üblichen Nachteile einer Beobachtungsstudie: die Forscher können Dosis-Wirkungs-Beziehungen nur an der Teilpopulation der Patienten mit Leberkarzinom oder Leberzirrhose untersuchen, weil nur sie in genügender Häufigkeit aufgetreten sind. Aber die Forscher müssen Leberkarzinom und Leberzirrhose zu „Leberschäden“ zusammenfassen. In die Untersuchung gehen lebende und verstorbene Thorotrastpatienten ein.

1981 hat man noch in rad gemessen. Die Physiker berechnen: einer Injektionsdosis von 1 bis 10 ml entspricht eine mittlere Strahlenbelastung von 10 rad pro Jahr, 11 bis 20 ml entsprechen 18 rad pro Jahr; 21 ml und mehr entsprechen 30 rad pro Jahr.

Tab. 15.3. zeigt Dosisklassen und Häufigkeit der Leberschäden.

$$1 \text{ rad} = 0,01 \text{ Gy (gray)}$$

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg} = 100 \text{ rad}$$

Tab. 15.3. Häufigkeit der Leberschäden (Karzinom und Zirrhose) in Abhängigkeit von der injizierten Dosis. Lebende und Verstorbene zusammen.

Dosis	Leberschäden		Summe	%
	Ja	Nein		
1	2	3	4	(2:4)×100 5
1–10 ml $0,1 \text{ Gy}$	23	110	133	17,29
11–20 ml $0,18 \text{ Gy}$	52	185	237	21,94
> 20 ml $0,3 \text{ Gy}$	85	122	207	41,06
Gesamt	160	417	577	27,73

$$(0,3 \text{ Gy})$$

Die höchsten Dosen mit einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von 30 rad pro Jahr können die Resistenz nicht vollständig durchbrechen; mehr als 50 % der Patienten in dieser Dosisklasse bleiben resistent gegen Leberkarzinom oder Leberzirrhose.

Wie zu erwarten, steigt die Häufigkeit der Leberschäden mit steigender Dosis exponentiell an. Diese Assoziation ist zwar plausibel, aber nicht schlüssig. Denn wie bei allen Beobachtungsstudien hat man die Dosen den Patienten nicht randomisiert zugeteilt. Die Forscher haben die Dosis-Wirkungs-Beziehung daher im kontrollierten Versuch an Ratten überprüft. Die Assoziation zwischen logarithmisch gestaffelten Dosisklassen und der Häufigkeit primärer Lebertumoren bleibt erhalten. Aber auch in diesem Versuch gibt es resistente Ratten.

Noch ein Wort zur Latenzzeit. Üblicherweise versteht man darunter den Zeitraum zwischen einer einmaligen Schädigung A und der Manifestation einer Krankheit B. Dagegen sind Thorotrastpatienten gegenüber dem Thorium 232 ständig exponiert. Die Frage: „Nimmt die Krebs-häufigkeit mit zunehmender Expositions-dauer zu?“, diese Frage kann man mit einer Beobachtungsstudie nicht beantworten. Wer mit 32 Jahren eine Thorotrastinjektion erhalten hat, ist nach 40

Jahren Exposition 72 Jahre alt, also in einem Alter, in dem die innere Krebsdisposition am stärksten ist.

Die Forscher können von kontrollierter Erfahrung sprechen, weil Thorotrast-Studien in anderen Nationen zu denselben Ergebnissen gekommen sind.

Wie die Studie zeigt, reagiert der Mensch gegenüber einer chronischen Bestrahlung mit Resistenz oder mit Nicht-Resistenz. Das Paradigma AB ist demnach wirklichkeitsfremd.

S. 139, 140

15.3. Infektionskrankheiten:

Bei ihnen, Philine, haben wir mit dem Erreger auch die Ursache, gleich, ob Sie HUMEs oder die moderne Definition verwenden. Aber ganz so einfach liegen die Dinge auch hier nicht.

Der Historiker Ferdinand SEIBT schreibt über die Pestzüge, die von 1347 an ganze Städte und Landstriche entvölkerten: „Was einzig Sicherheit bot, war eine körpereigene Abwehrkraft, die wir noch heute medizinisch nicht genau erklären können. Dank ihrer überlebten Bruchteile der Bevölkerung in Stadt und Dorf, an Fürstenhöfen und in Klöstern. Die Seuche erlosch, bis sich nach 10 oder 20 Jahren in einer jungen Generation wieder genügend Infektionspotential für die epidemische Verbreitung fand. Übrig blieben die Immunstarken. So haben wir alle die Pest überlebt.“

Wie dieses Zitat zeigt, hat SEIBT als Nichtmediziner die Bedeutung der Resistenz klar erkannt. Auf dem Umweg über die Resistenz sorgt die Natur seit rund 40 000 Jahren dafür, daß die Menschheit nicht zugrunde geht.

Wir wollen nun nicht alle Infektionskrankheiten durchgehen; wir begnügen uns mit noch einem Beispiel.

Auf den Färöern waren die Masern seit Jahrzehnten erloschen; 1846 schleppt ein Schiffsjunge sie wieder ein. Die Masern rafften große Teile der Bevölkerung dahin, nur wenige Resistente überleben. Zwei Jahrzehnte später sind die Einwohner der Färöer durchseucht und damit durchimmunisiert; die Masern nehmen den milden Verlauf an, den man auf dem Festland gewohnt ist. Dieselbe Durchseuchung beobachten wir derzeit bei AIDS.

15.4. Ätiologie:

Es gibt also äußere belebte und äußere unbelebte Ursachen. Der Mensch ist ihnen gegenüber resistent oder nicht. Die Medizin versucht, die Resistenz zu vermehren; durch Impfen, Antibiotika, Cortison oder Operationen. Nach schmerzvollen Erfahrungen hat die Menschheit gelernt, Gifte zu meiden.

Dann gibt es die inneren Ursachen. Die entscheidende ist der unaufhaltsame Alterungsprozeß. Weiter gibt es die (ererbten?) Dispositionen zu Krebs, Arteriosklerose, endogenen (!) Psychosen, Multipler Sklerose, Diabetes mellitus, um nur einige zu nennen. Wie jahrhundertelange Erfahrung gezeigt hat, gelingt es nur in Ausnahmefällen, die Resistenz gegen diese Dispositionskrankheiten zu vermehren. Vermeiden lassen sie sich jedenfalls nicht.

15.5. Krebsforschung:

In nahezu 40 Jahren ist es keinem Krebsforschungszentrum gelungen, neue Erkenntnisse zur Ätiologie der Krebskrankheiten vorzulegen, Erkenntnisse wenigstens, die über das hinausgehen, was wir bereits durch kontrollierte Beobachtungserfahrung wissen. Das braucht Sie nicht zu wundern. Denn alle diese Zentren sind aus dem herrschenden Zeitgeist entstanden; sie arbeiten nach dem Paradigma AA: „Alle Krankheit kommt von außen.“

Wenn es jedoch trotz größter Anstrengungen nicht gelungen ist, neue äußere Ursachen zu finden, so ist das eine weitere Gewähr dafür, daß Krebs eine Dispositionskrankheit ist.

Sie können sich vorstellen, daß es der Genforschung gelingt, diejenigen zu identifizieren, die für Krebs disponiert sind. Ob man die Zahl der Disponierten dadurch verringern und die Altersdisposition aufheben kann, scheint ungewiß.

atr

15.6. Schluß:

Lesen Sie diesen Brief besonders kritisch, Philine. Prüfen Sie, ob jede meiner Aussagen durch kontrollierte Beobachtungserfahrung gestützt ist. Wenn nicht, schreiben Sie mir bitte Ihre Einwände. Das erwartet wenigstens

Ihr alter IDAMM

Herbert Immich

Paradigma Epidemiologie

Wir wissen nur das, Philine:

