

bd-f/hp

1. Brief

1. Anfänge

Liebe Philine, nach langen Jahren endlich einmal wieder ein Brief von Ihnen. Sie schreiben: Sie haben im letzten Jahr in Ihrer Praxis zwei Männer und eine Frau, eine Sportlehrerin, an Herzinfarkt verloren. Alle drei waren zwischen 50 und 54 Jahren alt; sie haben alle mäßig gegessen, nie geraucht und sich körperlich viel bewegt, insbesondere die Sportlehrerin. Sie behaupten zurecht: Ihre drei Patienten haben niemals unter dem Risiko gestanden, einen Herzinfarkt zu erleiden. Daher fragen Sie mich: „Wie steht es um die Aussagekraft epidemiologischer Studien über die Koronarsklerose (KSK)?“ Diese Frage ist berechtigt. Bevor wir sie beantworten, zitiere ich einige Absätze aus der Vorrede, welche William WITHERING 1785 seinem Bericht über den Fingerhut vorangestellt hat.

(1741-1799)

Digitale

1.1. Zitat:

„Es wäre leicht gewesen, ausgewählte Fälle zu geben, deren erfolgreiche Behandlung stark zugunsten des Medikamentes gesprochen und vielleicht auch meinem eigenen Ruf genützt hätte. Aber das wäre nicht im Sinne wahrer Wissenschaft gewesen. Ich habe daher jeden Fall angeführt, in dem ich den Fingerhut verschrieben habe, ob er nun angebracht war oder nicht, ob er Erfolg hatte oder keinen. Das wird mich dem Tadel aller derjenigen preisgeben, die gerne zu tadeln pflegen, wird mir andererseits die Billigung derer eintragen, die am besten zu urteilen berufen sind (...).

Nicht, daß ich kein Vertrauen in die Einsicht oder die Wahrheitsliebe meiner Mitarbeiter hätte, denn sie sind Männer von bewährtem Ruf, aber die Fälle, die sie mir gesandt haben, sind mit einigen Ausnahmen zu sehr ausgesucht. Sie sind im Rahmen dieses Berichts an und für sich nicht weniger wertvoll, aber sie bilden nicht die richtigen Grundlagen, aus denen allgemeingültige Schlußfolgerungen zu ziehen sind (...).

Trotz Meinung, Vorurteil oder Irrtum wird schließlich die Zeit den wahren Wert dieser Entdeckung festlegen und erkennen lassen, ob ich mich selbst oder andere getäuscht oder der Wissenschaft und Menschheit einen Dienst geleistet habe.“

Sie sollten sich, Philine, dieser Worte im Laufe unserer Untersuchungen häufiger erinnern.

1.2. Paradigma:

Im Fremdsprachenunterricht hat das Paradigma die Bedeutung eines Konjugations- oder Deklinationsbeispiels. In der Sexta war „amo, amas, amat“ (ich liebe, Du liebst, er, sie, es liebt) das Paradigma für die a-Konjugation. Wir haben uns in der Sexta gewundert, warum unsere Lehrer gerade „amare“ als Paradigma gewählt haben; sie hätten ja auch „lavare“ (waschen) verwenden können. Unser Griechischlehrer war da viel betulicher mit dem Satz: „PHILEO heißt lieben, es kann aber auch küssen heißen; doch das scheint mir nicht in die Untertertia zu passen.“ Wie dem auch sei, Thomas S. KUHN hat 1962 dem Paradigma eine ganz neue Bedeutung unterlegt. Leider verwendet KUHN über 40 verschiedene Definitionen für sein Paradigma; daher wollen wir neu definieren:

(„Reflexion“) („Begegnung“)

Jahresgang
5
"der Welt
des
voren
Vollen =
schließen

[Paradigma ist die Sehweise, in der die Adepten des Paradigmas „wissenschaftlich“ arbeiten.] *bd-f/hp*

{ Nach dem Sprachgebrauch der Alchemie sind Adepten sowohl Schüler wie Meister des Paradigmas; „wissenschaftlich“ haben wir aus Gründen, die wir später erörtern, bewußt in Anführungszeichen gesetzt.

Forscher definieren wir als Leute, die mit eiserner Objektivität vom Nichtwissen zum Wissen streben. Sie brauchen nicht notwendigerweise einen akademischen Titel zu tragen.

atr

Investigator fünf Probanden pro Tag untersuchen. Rechnen wir eineinhalbe Stunde pro Proband, dann wäre das für den Investigator gerade ein Arbeitstag von acht Stunden. Dazu müssen Sie die Zeit für Röntgen und Labor hinzurechnen, so daß auf jeden Investigator pro Tag zwei bis drei Probanden entfielen. Das bedeutet: die Investigatoren benötigen mindestens zwei Jahre, um eine Nachuntersuchung vollständig abzuschließen. So ähnlich ist es auch gewesen, wie sie aus Abb. 1.1. entnehmen können:

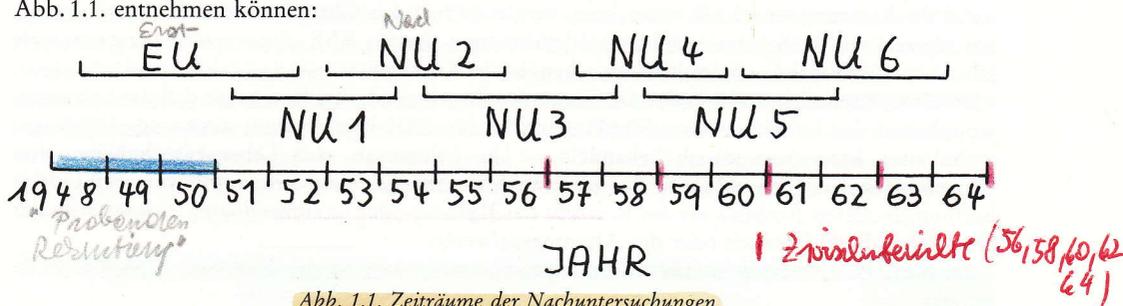


Abb. 1.1. Zeiträume der Nachuntersuchungen.

Die Nachuntersuchungen benötigen teilweise mehr als zwei Jahre; sie überlappen sich auch erheblich. Außerdem erkennen Sie, daß die Studie eine Nachbeobachtungszeit von 1950 bis 1964 dokumentiert, also 14 Jahre.

Wenn der Staat Langzeituntersuchungen bezahlt, verlangt er Zwischenberichte. Nicht anders der US-Kongreß. Erinnern Sie sich noch, mit welcher Hartnäckigkeit wir bei der Thorotraststudie verhindert haben, Ergebnisse vorzeitig zu veröffentlichen? Nicht so die Investigatoren. 1956 veröffentlichen sie ihren ersten aussagefähigen Zwischenbericht. Wenn Sie in Abb. 1.1. über dem Strich rechts neben 56 eine Senkrechte errichten, so erkennen Sie: zu diesem Zeitpunkt sind Erstuntersuchung, Nachuntersuchungen 1 und 2 vollständig, Nachuntersuchung 3 erst zu zwei Dritteln abgeschlossen. 1958 folgt ein weiterer Zwischenbericht; jetzt sind Nachuntersuchung 3 vollständig, Nachuntersuchung 4 zur Hälfte abgeschlossen; Nachuntersuchung 5 beginnt bereits. Analog verhält es sich beim Zwischenbericht 1960.

Der Zwischenbericht 1956 hat Vorzüge: die Probanden sind innerhalb der Geschlechter in Altersklassen von 5 Jahren Breite aufgliedert. Die Investigatoren vergleichen die Ergebnisse der Stichprobenmitglieder mit denen der Freiwilligen – übrigens zum letzten Mal. Zigarettenrauchen ist als Risikofaktor noch nicht entdeckt.

Im Zwischenbericht 1958 läßt die Transparenz deutlich nach; es gibt nur noch Altersklassen in der Breite von 10 oder 20 Jahren. Der Zwischenbericht 1960 faßt alle Probanden ohne Rücksicht auf Alter und Geschlecht zu einem großen Block zusammen, er ist zudem so apodiktisch abgefaßt, daß Sie ihn ohne Bedenken als endgültig betrachten können.

Ich höre Sie schon ungeduldig fragen: „Gibt es nirgends einen Bericht mit allen Originalzahlen?“ Es gibt ihn, aber ich habe Jahre vergeblich nach ihm gesucht. Schließlich hat der (nicht-statistische) Zufall geholfen. 1984 ist mein verehrter Kollege Edward WALTER mit 58 Jahren an plötzlichem Tod verstorben. Dieser wird, wie heute üblich, als Tod an Herzinfarkt gedeutet, obwohl WALTER nie geraucht hat. Martin SCHUMACHER wird WALTERS Nachfolger. Als SCHUMACHER den Nachlaß durchforstet, findet er unter einem Packen vergilbten Konzeptpapiers 14 Bände mit den Originalzahlen der Studie. Wir wollen diese Bände die „Dokumentation“ nennen. SCHUMACHER rettet diese Bände vor der drohenden Vernichtung. Als ich ihn im November 1987 in seinem Institut besuche, kann ich mir die wesentlichen Daten aus der Dokumentation ablichten.

Wie ich Sie kenne, sind Sie immer noch nicht zufrieden. „Was ist die Fragestellung der Studie?“ wollen Sie wissen. Mit dieser Frage stoßen Sie auf Erstaunliches. Denn bei der üblichen Veröffentlichung endet die Einführung günstigenfalls mit der Angabe des Studienziels; in seltenen Fällen finden Sie eine präzise Frage, die Sie mit Ja oder Nein beantworten können.

Die Zwischenberichte weichen von dieser Übung ab. (In den folgenden Übersetzungen bezeichnen wir die **Coronary Heart Disease** mit **KSK**.) **In der Einführung zum Zwischenbericht 1956 lesen Sie Sätze wie:** Ein Präventionsprogramm ist notwendig; Präventionsmaßnahmen müssen viele Jahre vor dem Erscheinen der KSK beginnen. – Man kann die Charakteristika der KSK-empfindlichen Personen bestimmen, indem man die Charakteristika von Personen, die unter Beobachtung eine KSK entwickeln, vergleicht mit den Charakteristika der Personen, die frei bleiben von KSK. Das erlaubt die Identifikation der für KSK disponierten Personen viele Jahre vor dem Erscheinen der klinisch erkennbaren Krankheit.

Im Zwischenbericht 1958 finden Sie Sätze wie: Zunehmende Evidenz zeigt, daß die Lebensgewohnheiten der Individuen ihre Empfänglichkeit für KSK beeinflussen; ungesunde Lebensgewohnheiten kann man jedoch behandeln. – Die Erkenntnis, daß Lebensgewohnheiten und Umgebung mit der Entwicklung der KSK zusammenhänge, diese Erkenntnis verspricht einen hoffnungsvolleren Ausblick als das Konzept der KSK als einer unvermeidbaren Konsequenz der genetischen Beschaffenheit oder des Alterungsprozesses.

Im Zwischenbericht 1960 ziehen die Investigatoren schon in der Einführung nachstehende Folgerungen:

1. Die von KSK befallene Gruppe weist andere Kennzeichen auf als die von KSK verschonte. Anhand dieser Kennzeichen oder Risikofaktoren läßt sich die Gefährdung durch KSK einschätzen.
2. Einzelne Risikofaktoren, welche zur KSK disponieren, werden vorwiegend durch die Lebensweise bestimmt.
3. Durch frühzeitiges Erfassen der Gefährdeten und Beeinflussung der Lebensweise lassen sich Morbidität und Mortalität an KSK wahrscheinlich senken.

1.5. Risikofaktoren:

Jetzt wollen Sie wissen: „Was ist ein Risikofaktor?“ **Tatsächlich finden Sie an keiner Stelle eine Definition.**

Zunächst setzen die Investigatoren Risikofaktor gleich Prädiktor. Als solcher hat er die Bedeutung eines trennenden Symptoms. **Dann betrachten die Investigatoren den Risikofaktor als begünstigenden Faktor; er** muß einen Prozeß begünstigen oder beschleunigen, der auch abliefe, ohne daß ein Risikofaktor hinzuträte. **Schließlich setzen die Investigatoren einzelne Risikofaktoren der Lebensweise gleich; die Vorstellung, durch Änderung der Lebensweise kann man die Häufigkeit der KSK verringern, läuft darauf hinaus, daß Risikofaktoren Ursachen der KSK sind. Je nach Kontext nimmt der Risikofaktor daher verschiedene Bedeutungen an.**

1.6. Fragen:

Versuchen wir also, wie in der Vorlesung dauernd geübt, **aus den Wunschvorstellungen der Investigatoren Fragen zu formulieren:**

- (1) Unterscheiden sich Personen mit KSK von Personen ohne KSK hinsichtlich bestimmter Kennzeichen (Merkmale)?
- (2) Gibt es Kennzeichen (Merkmale), welche die spätere Entwicklung einer KSK vorhersagen (Prädiktoren)?
- (3) Ist die KSK genetisch bedingt?
- (4) Ist die KSK Folge von Alters- und Abbauprozessen?
- (5) Ist die KSK durch (ungesunde) Lebensgewohnheiten und/oder die Umgebung bedingt?
- (6) Kann man durch Prävention (Beeinflussung der Lebensgewohnheiten) die Morbidität und Letalität der KSK senken?

Sie können nur hoffen, daß eine **Langzeit-Beobachtungsstudie** die Fragen (1) bis (5) beantworten kann; die Frage (6) können nur **kontrollierte klinische Studien** beantworten.

1.7. Konstanten:

Bevor wir in Einzelheiten gehen, müssen Sie noch ein Phänomen kennenlernen: im Sinne der Prädiktorenbedeutung gelten alle Kennzeichen und Merkmale, welche die Investigatoren bei der Erstuntersuchung erheben, als Konstanten, die über 14 Jahre hin unverändert bleiben. Die Tabellenüberschriften versuchen sogar, den Eindruck zu erwecken, daß das Lebensalter seit der Erstuntersuchung konstant geblieben ist. Das gilt besonders für den Zwischenbericht 1960. So fragwürdig diese Annahmen jedem Arzt vorkommen müssen, vom Standpunkt der Transparenz bieten sie einen unschätzbaren Vorteil: die Investigatoren brauchen die Originalzahlen aus der Erstuntersuchung nur einmal zu veröffentlichen. Dann können die Investigatoren die neuen Fälle von KSK jedes Jahr in die korrespondierenden Werte der Urliste nachtragen. In den Zwischenberichten haben die Investigatoren das nicht getan, wohl aber in ihrer Dokumentation.

Tabelle 1.1. soll Ihnen zeigen, daß auch die Dokumentation nicht erfüllt, was Sie über die Registrierung von Langzeitdaten gelernt haben:

Tab. 1.1. Assoziation zwischen Untersuchungstermin und Alter nach Geschlecht.
EU = Erstuntersuchung. NU = Nachuntersuchung.

*Abweichungen
Schwächen*

Alter bei Untersuchung	EU 1950	NU 1	NU 2	NU 3	NU 4	NU 5	NU 6 1962
Männer							
29-34	392	183	33				
35-39	443	483	439	286	101	9	
40-44	422	400	458	466	467	367	198
45-49	357	403	402	389	410	438	465
50-54	374	347	332	384	399	403	374
55-59	279	324	335	327	323	323	366
60-64	69	175	254	285	289	324	304
65-69		1	22	108	200	221	254
70-74					4	53	122
Summe	2336	2316	2275	2245	2193	2138	2083
Frauen							
29-34	458	212	52				
35-39	584	572	515	329	127	15	
40-44	511	555	568	593	563	429	216
45-49	451	460	505	528	532	573	572
50-54	432	452	440	440	488	505	537
55-59	372	404	418	426	442	435	440
60-64	65	209	321	388	386	402	427
65-69			35	125	252	340	349
70-74					7	60	180
Summe	2873	2864	2854	2829	2797	2759	2721

Zunächst gibt es Unstimmigkeiten bei der Altersspannweite: nach den Zwischenberichten sind nur Einwohner im Alter von 30 bis 62 Jahren in die Studie gekommen; in Tab. 1.1. reicht die Altersspannweite bei der Erstuntersuchung von 29 bis zu 64 Jahren. Mit einem Blick erkennen Sie, daß sich die Besetzung der Altersklassen von Untersuchungstermin zu Untersuchungstermin nach oben verschiebt. Da die Erstuntersuchung ihren Schwerpunkt 1950, die Nachuntersuchung 6 ihren Schwerpunkt 1962 gehabt hat, besagt Tab. 1.1. nichts weiter, als daß Alter und Kalenderjahr bei einer Langzeitstudie korreliert sind. Diese Erkenntnis ist trivial.

Die richtigen Bezugsgrößen sind die Geburtsjahrgänge; sie sind unabhängig vom Kalenderjahr

und fixe Größen; daher sind sie für Langzeitstudien das einzig geeignete Bezugssystem. In den Geburtsjahrgang 1938 kann ab 1. 1. 1939 niemand mehr hineinkommen. Daher sprechen wir von Geburtsjahrgangskohorten. Die Dokumentation hätte ihre Merkmale also nicht nach „Alter bei der Untersuchung“, sondern nach Geburtsjahrgangskohorten gliedern müssen.

Betrachten Sie Tab. 1.1. noch einmal genauer. Sie sehen, daß bei der Nachuntersuchung 3 die Altersklasse 70 bis 74 Jahre in beiden Geschlechtern nicht besetzt ist. Daraus können Sie entnehmen, daß bei der Erstuntersuchung tatsächlich kein Proband älter als 62 Jahre gewesen ist.

Aus den Summenzeilen ergibt sich: bei den Männern ist in 14 Jahren ein Schwund von 253 oder 10,83 % eingetreten, bei den Frauen ein Schwund von 152 oder 5,29 %.

Die Dokumentation ist 1968 veröffentlicht worden; sie besteht nur aus Computerausdrucken. Wenn Sie sich diese ansehen, stellen Sie schnell fest, daß es keine Personalnummer oder Identifizierungszahl für den einzelnen Probanden gibt. Das ist ein Mangel. Denn die Investigatoren können die Daten eines einzelnen Probanden nicht mehr über die Dauer der Langzeitstudie „zusammenführen“. Ebenso entfällt die Möglichkeit, moderne multivariate Methoden auf die Probandendaten anzuwenden.

1.8. Historikerregel:

Da die Beobachtungsstudie inzwischen historisch geworden ist, werden wir uns an die Historikerregel halten: die Quellen bleiben unangetastet; wir übernehmen jeden Befund und jede Diagnose; wir werden nichts neu oder anders interpretieren.

1.9. Schluß:

Das schließt nicht aus, daß wir uns gelegentlich wundern. Zwei Dinge stören uns aber schon jetzt. Es bleibt unverständlich, warum die Investigatoren noch 734 Freiwillige aufgenommen haben. Mit ihrer Stichprobe von 4393 Probanden hätten sie jedes Ergebnis auf die Grundgesamtheit der Einwohner verallgemeinern können. Worauf wollen die Investigatoren aber die Ergebnisse bei den Freiwilligen verallgemeinern?

Noch unverständlicher bleibt, daß die Investigatoren keine Hypothesen formuliert haben.

Etwa zu Frage (1):

Nullhypothese: Hinsichtlich bestimmter Merkmale lassen sich keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne KSK nachweisen.

Alternativhypothese: Hinsichtlich bestimmter Merkmale bestehen Unterschiede zwischen Personen mit und ohne KSK.

Sie merken bereits, Philine, wir müssen kritisch lesen; vermutlich müssen wir auch einen Spürsinn entwickeln, der an den eines Sherlock HOLMES heranreicht. In diesem Sinne verbleibe ich

Ihr alter IDAMM

Herbert Immich

Paradigma Epidemiologie

Wir wissen nur das, Philine:

