DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift

Sonderdruck

Wege der klinischen Forschung

T. Sauerbruch
Medizinische Klinik und Poliklinik, Allgemeine Innere Medizin der Universität, Bonn

Stuttgart, 13. November 1998

Dtsch. med. Wschr. 123 (1998), 1365 – 1366

Wege der klinischen Forschung*

»... dann kann man ähnliches wie von einer großen Geisteswissenschaft sagen: Die Geschichte der Therapie sei eine Geschichte der Irrungen – nur gibt es dafür bei der Medizin keine Entschuldigungsgründe – ...«

Paul Martini (6)

Die Medizin liegt an der Schnittstelle einer rasanten technologischen Entwicklung und des Fortschreitens naturwissenschaftlicher Disziplinen wie der angewandten Physik, der Biologie mit ihrer molekularen Aufschlüsselung der Zellregulation oder der Chemie als Ausgangspunkt neuer Arzneimittel. Daneben existiert die klassische schulmedizinische Krankheitslehre, deren empirische Deskription von Phänomenen heute häufig ein genetisch definiertes Korrelat findet. Neben dem Verständnis dieser ineinandergreifenden komplexen Zusammenhänge wird aber vom Arzt auch die übergeordnete Wahrnehmung der individuellen Krankheit als Lebensschicksal seines Patienten verlangt. Die rasche Erkenntniszunahme auf den meisten dieser Gebiete, die ohne eine gleichzeitige, zunehmende Spezialisierung nicht bewältigt werden kann, erschwert die Definition des Arztes einerseits und der klinischen Forschung andererseits. Heute unterliegt unser humanistisch und standesgeschichtlich geprägtes Arztbild zusätzlich einem ökonomischen Diktat. Dies führt zu einem weiteren Paradigmenwechsel. Nicht der patientenorientierte Arzt, sondern der bilanzorientierte Geschäftsmann, der naturwissenschaftlich orientierte Analytiker, der anwendende Techniker, aber auch der Wissenschaftsmanager sind gefragt und notwendig. Nicht das Wohl des Kranken ist vorrangig, sondern die Kostenkalkulation. Durch zunehmende Geldnot sind auch die Medizinischen Fakultäten betroffen. Wirklich freie klinische Forschung ist häufig nicht finanzierbar und nur noch über eine Industrieförderung aufrechtzuerhalten. Die Zusammmenarbeit zwischen Industrie und Universität ist für moderne Gesellschaften sicher kein Sakrileg, sondern ein Modell, das uns die Vereinigten Staaten vorleben. Allerdings bleibt das Dilemma der Abhängigkeit von marktwirtschaftlichen Gesichtspunkten.

Neben der Betrachtung der Kräfteverhältnisse, in denen sich die klinische Forschung bewegt, ist es lohnend, einen Blick auf ihre Methoden zu werfen. Die Einführung neuer Medikamente unterliegt einer festen Ordnung von der Phase-I-Studie (Erprobung von Verträglichkeit, Dosierung und Wirkung an Gesunden) über die Phase-II-Studie (erste Evaluation der Phase-I-Kriterien an Kranken) bis zur kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie (kontrollierter klinischer Versuch, unter anderem als randomisierter Doppelblindversuch). Dieses Vorgehen wird von Ethik-Kommissionen geprüft und ist verbunden mit der Verpflichtung zum »informed consent« sowie zum Versicherungsschutz des Patienten. Natürlich kann die kontrollierte Vergleichsstudie die gesamte Komplexität medizinisch-ärztlichen Handelns nicht erfassen; im Gegenteil, diese versinkt teilweise im ausbalancierten statistischen Mittel. Auch sind die chronischen Erkrankungen anders zu werten als der akute Notfall und operative Eingriffe anders als die medikamentöse Behandlung.

Trotz später erkannter Beschränkungen war die Einführung des kontrollierten, randomisierten Therapieversuches vor 50 Jahren (1) ein Durchbruch, weil er Magie und Subjektivität dem ärztlichen Handeln soweit als möglich entzieht mit dem Ziel, nur den medikamentösen Eingriff der statistischen Wirksamkeitsüberprüfung zu unterwerfen. Es folgten einige Jahre darauf die ersten Placebo-kontrollierten Studien (2). Allerdings dürfen wir heute – aus den oben genannten Gründen – den kontrollierten randomisierten Doppelblindversuch nicht in den Himmel der Ausschließlichkeit heben. Die Ergebnisse randomisierter Studien zeigen uns, welche Therapieformen, vor allem beim Vorliegen scheinbar gleichwertiger Optionen, wirklich effizient sind. Dabei ist die Anwendung eines Placebos dann notwendig, wenn das Vorkommen des Zielkriteriums stark variiert und es keine akzeptierte medikamentöse Standardtherapie gibt. Randomisierte Studien sind wichtig für die therapeutische Wegrichtung, entlasten aber in der alltäglichen Praxis nicht von der Notwendigkeit des individualisierten, teilweise auch sequenziellen Vorgehens.

Wenige von uns machen sich klar, daß viele der oben genannten Probleme vor über 60 Jahren von Paul Martini vorgedacht wurden (3–7). 1889 wurde er in Frankenthal in der Pfalz geboren und arbeitete später als Assistent Friedrich v. Müllers an der Münchener Universitätsklinik. 1928 übernahm er die Leitung der Inneren Abteilung des St. Hedwig Krankenhauses in Berlin. In dieser Zeit verfaßte er seine »Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung« (4). Der gedankliche Ansatz wurde durch die Zeit des Dritten Reiches nicht gebrochen und war in den frühen Nachkriegsjahren ein Kernstück des Credos von Martini, der von 1932 bis 1958 die Medizinische Klinik der Universität Bonn leitete. Mit Fug und Recht kann Paul Martini als einer der ersten klinischen Pharmakologen bezeichnet werden. Viele Betrachtungen, die in die Systematik

Dtsch. med. Wschr. 123 (1998), 1365–1366

* anläßlich des 50jährigen Bestehens randomisierter kontrollierter Studien (1)

klinischer Studien eingingen, hatte er bereits vorformuliert, wie die Notwendigkeit der exakten Erfassung organbezogener Nebenwirkungen, die Beachtung des Einflusses der Auswahl der Patienten auf den Therapieerfolg, also die Rolle der Ein- und Ausschlußkriterien, die Notwendigkeit der Definition von festen Therapiezielen (nach heutigem Sprachgebrauch die Definition von Endpunkten), die Berücksichtigung der korrekten Dosis beim Therapieversuch, das Problem der angemessenen Fallzahl und Homogenität eines Kollektivs oder des Einflusses der Subjektivität des Arztes auf das Ergebnis (5). Direkt nach dem Krieg beschäftigte er sich eingehend mit der Rolle des Placebos (7), insbesondere der Notwendigkeit doppelter Verblindung versus einfacher Verblindung (die doppelte Verblindung lehnte er, vorwiegend aus praktischen Gesichtspunkten, ab). Hierbei behalten seine Betrachtungen zur Notwendigkeit der Anwendung unterschiedlicher Methoden Gültigkeit, wenn es sich um die Beurteilung eines Heilerfolges bei akuten, bei lebensbedrohlichen oder bei chronischen Erkrankungen handelt. Heute noch ist unser Methodenspektrum in der klinischen Forschung für diese verschiedenen Situationen nicht ausreichend differenziert. Ebenso ist Martinis Forderung nach Redlichkeit, Wahrhaftigkeit und Sorgfalt des Arztes mahnend.

Der Verlust der individuellen Behandlung ist ein Nachteil der kontrollierten Studie und mag mit ein Grund dafür sein, daß Versuche, Therapien über kontrollierte Studien zu definieren, häufig nicht in das praktisch-ärztliche Handeln umschlagen. Hier sind die methodischen Gedanken Martinis (3) im Hinblick auf den kontrollierten Versuch am einzelnen Patienten, heute würde man sagen ein »n-of-1-trial«, modern und interessant. Schon Anfang der 30er Jahre verlangte er die systematische Beobachtung vor, während und nach einer Therapie unter Anwendung der einfachen Wahrscheinlichkeitsrechnung. Diese ermöglicht dem Arzt, den Heilerfolg bezogen auf einen einzelnen Patienten zu messen und zu kontrollieren.

Martini hat mit Blick auf die Vereinigten Staaten nach dem Zweiten Weltkrieg anerkannt, daß die klinische Forschung ohne eine Spezialisierung keine ausreichende Kraft hat, und er hat durchaus einem Abbau des hierarchischen, deutschen Systems das Wort geredet. Gleichzeitig glaubte er jedoch an die Notwendigkeit einer Betrachtung des gesamten Menschen, was natürlich auch zum Leib-Seele-Problem führt. Hierbei war für ihn die gleichberechtigte Kooperation zwischen verschiedenen Disziplinen eine Zielvorstellung.

Nach Paul Martini und Adolf Heymer wurde 1972 Hans J. Dengler auf den alten Martinischen Lehrstuhl berufen. Dengler und seine Mitarbeiter setzten die Martinische Tradition der klinischen Pharmakologie fort, insbesondere durch die Aufschlüsselung genetischer Defekte und Polymorphismen bei der Metabolisierung von Medikamenten. Sie und andere schufen damit eine zusätzliche wissenschaftliche Begründung für ein Phänomen, das den Klinikern lange bekannt war: die individuell unterschiedliche Reaktion auf das gleiche Medikament. Die Ergebnisse ihrer Forschung sind beispielhaft für eine gute Interaktion zwischen klinischer Beobachtung und klinischer Forschung. Hans Dengler starb am 20. Dezember 1997, 33 Jahre nach Martini. Er war von 1987 bis 1997 Wissenschaftlicher Berater der 1966 gegründeten Paul-Martini-Stiftung.

Im Hinblick auf derzeitige Bestrebungen, die Kliniken der Medizinischen Fakultäten aus dem Verbund der Universität zu separieren, hat die abschließende Betrachtung Martinis in einem Artikel, den er 1934 veröffentlichte (5), einen mahnenden Charakter: »Maßgebend für die Güte einer Heilweise kann selbstverständlich nie der Weg sein, auf dem man zu ihr gekommen ist, sondern ganz allein sein Wert, so wie er am Kranken sich erprobt. Dieser Wert kann nicht im Laboratorium festgestellt werden, sondern nur in der Klinik, im Krankenhaus und in selteneren Fällen in der ambulanten Praxis, und zwar nur mit Hilfe einer fachkundigen und methodisch richtigen Untersuchung«.

Literatur

1 A Medical Research Council Investigation: Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Brit. med. J. 2 (1948), 769–782.

2 Beecher, H.K.: Appraisal of drugs intended to alter subjective responses, symptoms. J. Amer. med. Ass. 158 (1955), 399–401.

3 Martini, P.: Die Beurteilung therapeutischer Resultate mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Klin. Wschr. 24 (1932), 1009–1012.

4 Martini, P.: Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung. (Julius Springer: Berlin 1932).

5 Martini, P.: Rationelle Therapie? Münch. med. Wschr. 37 (1934), 1411–1436.

6 Martini, P.: Einseitigkeit und Mitte in der Medizin. In: Von ärztlichem Denken und Handeln. Deutsche Kliniker über die Medizin unserer Zeit. (Thieme: Stuttgart 1956), 58–76.

7 Martini, P.: Die unwissentliche Versuchsanordnung und der sogenannte doppelte Blindversuch. Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 597–602.

Prof. Dr. T. Sauerbruch
Medizinische Klinik und Poliklinik
Allgemeine Innere Medizin
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn - Venusberg

Tel.: 0228 / 287–5255
Fax: 0228 / 287–4322