

Grenzen und Nutzen nichtkontrollierter therapiebezogener Fallbeobachtungen

Jens C. Türp^{a,b} Roland Sedivy^{c,d} Marc R. Schlaeppli^{b,e} Heinz Spranger^b Christian Endler^b

^a Klinik für Rekonstruktive Zahnmedizin und Myoarthropathien, Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel, Schweiz

^b Interuniversitäres Kolleg für Gesundheit und Entwicklung Graz / Schloss Seggau, Österreich

^c Klinische Pathologie, Landeskrankenhaus St. Pölten, Österreich

^d Landsteiner Institut für Angewandte Theoretische Pathologie, Danube Private University, Krems, Österreich

^e Fachbereich für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Schlüsselwörter

Evidenzbasierte Medizin · Fallberichte · Kausalität · Komplementäre Therapien · Kontrollgruppen · Therapieergebnis · Wissensbasis

Zusammenfassung

Im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin wird für die Beurteilung der spezifischen Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme Ergebnissen aus prospektiven kontrollierten Interventionsstudien die höchste Priorität beigemessen. Demgegenüber spielen nichtkontrollierte therapiebezogene Verlaufsbeobachtungen für diesen Zweck kaum eine Rolle. Dies ist in erster Linie in der Unmöglichkeit begründet, bei Abwesenheit einer Kontrollgruppe verlässliche Aussagen zu treffen über eine Kausalität zwischen einer gewählten Therapie und dem anschließend aufgetretenen klinischen Ergebnis. Dennoch haben auch nichtkontrollierte Therapiebeobachtungen ihre klinische Berechtigung. Vier Bereiche lassen sich unterscheiden: Neben ihrem Lern- und Lehrcharakter können sie einerseits einen Beitrag leisten für die Überprüfung der Praxistauglichkeit von Erkenntnissen aus kontrollierten Therapiestudien. Zum anderen können sie Hinweise geben auf bislang unbekannte Phänomene, wie etwa die Entdeckung neuer Indikationen oder unerwarteter therapeutischer Nebenwirkungen. Schließlich können sie als wichtige Quelle für die Generierung von Hypothesen über Therapieverfahren fungieren, auf deren Basis anschließend weitere Forschung betrieben wird.

Keywords

Evidence-based medicine · Case reports · Causality · Complementary therapies · Control groups · Treatment outcome · Knowledge basis

Summary

Limits and Benefits of Non-Controlled Therapy-Related Observations

In the age of evidence-based medicine, results from prospective controlled interventional studies are awarded the highest priority for determining the efficacy of a therapeutic measure. In contrast, the role of non-controlled therapy-related observations is very low. This conception is due to the fact that in the absence of a control group it is impossible to assess a causal relationship between an administered therapy and the subsequent clinical outcome. Nevertheless, non-controlled therapeutic observations may be clinically relevant. Four domains may be distinguished: Besides their importance for learning and teaching, such observations can contribute to evaluate which benefits results gained in controlled studies have in daily practice. On the other hand, they may point to hitherto unknown phenomena, such as the detection of new indications or unexpected therapeutic side effects. Finally, they may act as an important source for the generation of hypotheses about therapeutic measures, thus fostering further research.

Einleitung

Ziel eines ärztlichen oder heilpraktischen Heileingriffs ist es, das körperliche Wohl des Patienten (oder Klienten) zu erhöhen oder zumindest zu bewahren. Für diesen Zweck wäre es zweifelsohne von Vorteil, wenn für die zur Anwendung kommenden Interventionen Nachweise (aus methodisch gut konzipierten klinischen Studien) einer spezifische Wirksamkeit vorlägen. Dies ist jedoch nur für einen Teil der heute eingesetzten Behandlungsmittel und -methoden der Fall, wie ein Blick in die Cochrane Database of Systematic Reviews der Cochrane Library zeigt: Diese qualitativ hochwertigste medizinische Datenbank umfasst über 4000 systematische Übersichten zu einer Vielzahl an Therapien bei definierten Erkrankungen. Eine nicht unerhebliche Zahl dieser Cochrane-Übersichten endet jedoch mit der ernüchternden Feststellung, dass die identifizierten Studienartikel qualitative Mängel aufweisen bzw. die derzeitige Datenlage unzureichend ist, weshalb auf hohem Niveau abgesicherte Aussagen nicht möglich seien. Somit wird zumindest deutlich, dass und wo das derzeit verfügbare therapeutische Wissen an seine Grenzen stößt.

Ungleich häufiger als die konventionelle Medizin ist die Komplementärmedizin von dieser Feststellung betroffen [vgl. 1]. Tabelle 1 zeigt typische Kritikpunkte an Studienergebnissen aus der Komplementärmedizin: Zu spezifischen Fragestellungen wurden meist nur wenige Studien durchgeführt, wobei diese in der Regel (zu) geringe Teilnehmerzahlen und methodische Schwächen aufwiesen.

Wichtige Gründe für die vorhandenen Wissensdefizite speziell in der Komplementärmedizin sind die nur sehr eingeschränkt zur Verfügung stehenden Forschungsgelder [2] und die zu geringe Zahl gut ausgebildeter Forscher. Als Folge werden insgesamt zu wenige qualitativ hochstehende Untersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus ist die inhaltliche Qualität eines großen Teils der publizierten Fachartikel unzureichend. Die Integration wissenschaftlich ungeprüfter Therapien in die klinische Routine kann aber negative Auswirkungen auf die Gesundheitsversorgung haben, worauf Ernst [3] vor einiger Zeit in dieser Zeitschrift hinwies.

In der klinischen Epidemiologie [4] herrscht Konsens darüber, dass sich zur Beantwortung der Frage, ob eine bestimmte Therapie eine spezifische Wirkung aufweist, prinzipiell zwei Studienformen eignen:

1. Beobachtungsstudien von Therapien.
2. Kontrollierte klinische Studien (Interventionsstudien).

Beide Untersuchungsmethoden zeichnen sich dadurch aus, dass neben einer Patientengruppe, in der das zu untersuchende Therapiemittel getestet wird, jeweils (mindestens) eine Kontrollgruppe vorhanden ist.

In den relativ einfach durchzuführenden Beobachtungsstudien werden Patienten, die in einer medizinischen Alltagssituation therapeutische Maßnahmen erhalten haben, über einen gewissen Zeitraum beobachtet. Dabei besteht aber die (ungewünschte) Möglichkeit, dass zwischen den Therapiegruppen zusätzlich zu den angewandten Behandlungsverfahren Unterschiede zum Tragen kommen, die Ursache für falsche Schlussfolgerungen hinsichtlich der Therapiewirkung sein können [4].

Daher wird der anderen Möglichkeit, d.h. kontrollierten klinischen Studien, in der Regel der Vorzug gegeben. Hierbei gilt das Studiendesign einer randomisierten kontrollierten klinischen Therapiestudie (engl.: randomized controlled trial, RCT) als Goldstandard [5–8]: Die nach festen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählten Patienten werden durch Zufallszuweisung (Randomisierung) in (mindestens) zwei Gruppen eingeteilt (experimentelle Gruppe = Therapiegruppe; Kontrollgruppe = Vergleichsgruppe), die im Folgenden zeitlich parallel beobachtet werden [4].

Im Vergleich zur konventionellen Medizin wird komplementärmedizinische Forschung meist nicht zum Zwecke der Entwicklung eines neuen, sondern zur Rechtfertigung eines bereits eingeführten Produkts oder Verfahrens durchgeführt. Dies mag ein Grund dafür sein, dass innerhalb der komplementärmedizinischen Fachliteratur nichtkontrollierte Fallbeobachtungen, also die Beobachtung einzelner Patienten zu einem (oder mehreren) Zeitpunkten, in der routinemäßigen klinischen Anwendung überwiegen. Solche deskriptiven,

Tab. 1. Beispiele für die schwache bis fehlende Evidenzlage in der Komplementärmedizin anhand von zufällig ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Database of Systematic Reviews (Ausgabe 8, August 2010)

Klinisches Thema	Schlussfolgerung
Betreuung am Lebensende: Musiktherapie [58]	‘There is insufficient evidence of high quality to support the effect of music therapy on quality of life of people in end-of-life care. Given the limited number of studies and small sample sizes, more research is needed.’
Chronisches Asthma: Homöopathie [59]	‘There is not enough evidence to reliably assess the possible role of homeopathy in asthma.’
Depression: Akupunktur [60]	‘There was a high risk of bias in the majority of trials. There was insufficient evidence of a consistent beneficial effect from acupuncture compared with a wait list control or sham acupuncture control.’
Kokain-Anhängigkeit: Ohrakupunktur [61]	‘There is currently no evidence that auricular acupuncture is effective for the treatment of cocaine dependence. The evidence is not of high quality and is inconclusive. Further randomised trials of auricular acupuncture may be justified.’
Schizophrenie: Ayurveda-Medizin [62]	‘Ayurvedic medication may have some effects for treatment of schizophrenia, but has been evaluated only in a few small pioneering trials.’

Tab. 2. Vor- und Nachteile von nichtkontrollierten therapiebezogenen Fallbeschreibungen

Nachteile	Vorteile
Mängel bei der Berichterstattung	Lern- und Lehrcharakter; didaktische Interdisziplinarität
Gefahr der Versäumnis einer Verifizierung in kontrollierten Studien	Beitrag zur Überprüfung der Praxistauglichkeit von Ergebnissen aus kontrollierten Studien
Unmöglichkeit der Einschätzung der Häufigkeit des beobachteten Ereignisses	Hinweise auf bislang unbekannte Phänomene
Unmöglichkeit der Abschätzung einer Kausalität	Quelle für die Generierung von Hypothesen

nichtanalytischen Beobachtungsstudien können in drei Formen vorkommen [vgl. 9, 10], nämlich als

- Fallberichte (Kasuistiken: Beobachtungen von Einzelfällen),
- Fallserien (Bündelungen von Fallberichten) und
- einarmige (nichtkontrollierte) longitudinale Beobachtungs-Kohortenstudien [11]).

Da in einer Behandlungssituation viele bekannte und unbekannte Einflussfaktoren zusammenwirken, die eine klare Beurteilung der Wirkung einer definierten therapeutischen Maßnahme in der Regel erschweren oder verunmöglichen [12], ist die Aussagekraft nichtkontrollierter Beobachtungen begrenzt. Einem bestimmten Therapeutikum, das in einer gut dokumentierten nichtkontrollierten Verlaufsbeobachtung als erfolgreich bei der Behandlung einer definierten Erkrankung beschrieben wurde, lässt sich zwar ein «Wirksamkeitspotential» [13] zuschreiben, eine verlässliche Aussage zur generellen Wirksamkeit dieses Therapiemittels kann durch einen solchen orientierenden Bericht aber nicht getroffen werden. Stattdessen muss der Wirksamkeitsnachweis durch konfirmatorische (kontrollierte) Studien ermittelt werden [13].

In der Hierarchie der medizinisch-wissenschaftlichen Evidenz, welche auf die Stärke der internen Validität fokussiert ist, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Ursache-Wirkungs-Zusammenhangs, stehen deskriptive Beobachtungen daher auf einem sehr niedrigen Niveau (www.cebm.net/index.aspx?o=1025) [14–16].

Angesichts der zunehmenden Forderung, Therapieempfehlungen vornehmlich auf der Grundlage der Ergebnisse aus (möglichst randomisierten) kontrollierten Studien zu verfassen, stellt sich die Frage, welcher Stellenwert nichtkontrollierter therapiebezogener Verlaufsbeobachtungen überhaupt noch zukommt. Wie im Folgenden ausgeführt wird, weisen diese Publikationen in der Tat starke Einschränkungen auf; abhängig von der Zielsetzung kann man ihnen aber auch deutlich positive Aspekte abgewinnen (Tab. 2).

Nachteile von nichtkontrollierten therapiebezogenen Fallbeobachtungen

Folgende vier Limitationen lassen sich anführen, von denen die ersten beiden vermeidbar sind.

1. Mängel bei der Berichterstattung

Die Nützlichkeit deskriptiver Beobachtungen für eine Übertragbarkeit der berichteten Inhalte auf andere (eigene) Patienten ist häufig bereits aufgrund einer mangelhaften Berichterstattung stark eingeschränkt bis unmöglich. Diese handwerklichen Fehler sind den jeweiligen Autoren anzulasten, welche qualitätsorientierte Anleitungen für die Verfassung von Fallberichten und -serien, wie sie sich beispielsweise bei Jenicek [9] oder Staehle et al. [17] finden, unberücksichtigt lassen.

2. Gefahr des Versäumnisses einer Verifizierung in kontrollierten Studien

Antes [18] macht auf die unerwünschte Möglichkeit aufmerksam, dass durch nichtkontrollierte Fallbeobachtungen «ein Klima erzeugt [wird], in dem der Glaube an ein neues Verfahren so stark ist, dass praktisch ethisch nicht mehr gerechtfertigt ist, das in einer vergleichenden Studie zu untersuchen.» Aus der Medizingeschichte sind viele Beispiele bekannt, die zeigen, dass durch eine solche Einstellung ein weiterer Erkenntnisgewinn behindert wurde und es zum Teil Jahrzehnte, manchmal gar Jahrhunderte gedauert hat, bis eine lang etablierte Behandlungsmaßnahme in einer kontrollierten klinischen Studie oder einer systematischen Übersicht auf ihren Nutzen überprüft (und ihre Unwirksamkeit belegt) wurde. Beispiele sind der von der Antike bis in das 19. Jahrhundert hinein praktizierte Aderlass, dessen Wirksamkeit immerhin schon Mitte des 17. Jahrhunderts angezweifelt wurde [19], die chirurgische Unterbindung der Arteria mammaria interna zur Behandlung der Angina pectoris [20] und die Verwendung von Antiarrhythmika bei Patienten mit Herzinfarkt [21, 22].

3. Unmöglichkeit der Einschätzung der Häufigkeit des beobachteten Ereignisses

Nichtkontrollierte Verlaufsbeschreibungen erlauben keine Erfassung und Berechnung *relativer* Häufigkeiten, d.h. ob das berichtete Ereignis (z.B. Behandlungserfolg oder unerwünschte therapieassoziierte Nebenwirkung) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe häufig oder selten vorkommt [23]. Dies kann zu interpretatorischen Fehlschlüssen führen, auch rückblickend in der eigenen Erinnerung [vgl. 24]. Paul Martini bemerkte in diesem Zusammenhang bereits Anfang der

1950er Jahre [25]: «Es ist schon schlimm, wenn die therapeutische Erfahrung des einzelnen auf nichts als auf Reminiszenzen des Selbsterlebten aufgebaut ist; denn man weiß, wie trügerisch diese Erinnerungen sind, wie gerade die auffallenden, exzeptionellen Fälle am meisten sich einprägen, wie gern die Fälle im Gehirn sich mit der Zeit verdoppeln und verdreifachen, und wie es auf die subjektive Stimmung ankommt, ob man die Erfahrung häufig oder selten gemacht zu haben glaubt.» Dagegen sind *absolute* Häufigkeiten bei solider Studiendurchführung, d.h. bei prospektiv geplantem und protokolliertem Beobachtungsverlauf, durchaus erfassbar.

4. Unmöglichkeit der Abschätzung einer Kausalität

Ein Studiendesign, das ohne Kontrolle den Zustand eines Patienten vor und nach einer Intervention vergleicht, erlaubt – außer in extremen und sehr seltenen Einzelfällen – keine validen Aussagen zur Kausalität zwischen der Handlung (= therapeutische Intervention) und dem danach aufgetretenen Ergebnis (= Symptomveränderung) [26–28]. Für eine zustimmende Antwort auf die Frage, ob eine Therapie eine spezifische Wirksamkeit besitzt, muss nämlich zweifelsfrei sichergestellt sein, dass ein beobachtetes positives Ergebnis (typischerweise eine Beschwerdebesserung) *durch* die Intervention (lat.: *propter hoc*) erzielt wurde. Mit nichtkontrollierten Studien lassen sich unspezifische Phänomene, die eine spezifisch-therapeutische Wirkung lediglich vortäuschen, nicht ausschließen. Zu solchen «Wahrnehmungshindernissen» [12] zählen vor allem [4, 7, 28–30]:

- Eine spontane Beschwerdebesserung (natürlicher Verlauf der Erkrankung).
- Kontext- bzw. Placeboeffekte.
- Regression zum Mittel(wert): Weist ein Patient z.B. bei einer Initialuntersuchung einen außergewöhnlich hohen oder außergewöhnlich niedrigen biologischen Messwert auf, so ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass bei einer Folgeuntersuchung auch ohne zwischenzeitliche Behandlung ein Wert erreicht wird, der näher an dem für den Patienten bzw. das Patientenkollektiv typischen Mittel- oder Normalwert liegt, als dass ein weiterer Extremwert beobachtet wird [31]. Regression zum Mittelwert kann eine Ursache für die klinische Fehleinschätzung sein, dass innerhalb eines Patientenkollektivs Personen mit den extremsten initialen Messwerten am deutlichsten auf eine eingeleitete, vermeintlich spezifische Therapie ansprechen [32]. Dieser Effekt wird für die weite Verbreitung unwirksamer Therapieformen verantwortlich gemacht [33] und ist ein wichtiger Grund für die Fehleinschätzung bezüglich der Wirksamkeit von Behandlungsmaßnahmen.
- Hawthorne-Effekt: Menschen verhalten sich anders, wenn sie wissen, dass sie bzw. ihr Verhalten beobachtet werden [34]. Daher ist bei Personen, die an wissenschaftlichen Studien teilnehmen, mit veränderten Verhaltensweisen (z.B. veränderten Antworten bei mündlicher oder schriftlicher Befragung) zu rechnen [35]. Dies kann dazu führen,

dass in Studien andere Ergebnisse und Schlussfolgerungen erzielt werden als im Alltag.

- Begleitende Therapiemaßnahmen.
- Gefällige Antworten des Patienten (soziale Erwünschtheit).
- Selektive Wahrnehmung von Ärzten.
- Arztwechsel von unzufriedenen Patienten mit damit einhergehendem Informationsverlust.
- Eine verzerrte Erinnerung von Patienten oder Ärzten.

Allerdings wurde außer- und innerhalb der Komplementärmedizin wiederholt Kritik geäußert an der (ausschließlichen) Forderung des auf RCTs gegründeten Belegnachweises für therapeutische Verfahren [z.B. 36]. Daraus resultierten Vorschläge für gegenüber der statistischen Methode alternative Betrachtungsweisen. In dieser Hinsicht ist im deutschsprachigen Raum die «erkenntnisbasierte Medizin» (engl.: *cognition-based medicine, CBM*) [37–39] am bekanntesten. Sie spricht sich für ein singuläres Kausalerkennen aus, d.h. für einen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang am Einzelfall auf der Grundlage abbildender Korrespondenz (anstelle einer statistischen Korrelation: abbildend-experimentelle Methode) und/oder auf der Grundlage der Erfassung von funktionellen, pathogenetischen und therapeutischen Kausalgestalten (ideelle Methode). Die für diese Art der Wirksamkeitsbeurteilung von Therapien vorgeschlagene «komplementäre Methodenlehre» ist deutlich weiter gefasst als die Methodik von $N = 1$ -Studien [40], weil sie sich maßgeblich auf «das erkenntnistheoretisch analysierte ärztliche Urteil» [37] stützt. Während diese Sichtweise unter anderem in der anthroposophischen Medizin und in Teilen der Psychotherapie [41] auf positive Resonanz stieß, wurden seitens der evidenzbasierten Medizin Einwände laut [13]. Bislang konnte sich die CBM in der universitären Medizin ebenso wenig durchsetzen wie die auf grafischen Modellen beruhende Sichtweise der Kausalität [42] und die «gemischtmethodische» «Gesamtsystemforschung» (engl.: *whole systems research*) [43].

Vorteile von nichtkontrollierten therapiebezogenen Fallbeobachtungen

Den vier Nachteilen lassen sich folgende vier Vorteile gegenüberstellen:

1. Lern- und Lehrcharakter sowie didaktische Interdisziplinarität

Fallstudien haben per se ein hohes didaktisches Wertmoment, da sie der klinisch gelebten Praxis entsprechen. Sie bilden überdies eine wesentliche Ergänzung zu den Lehrbüchern, da letztere nur die häufigsten bzw. die klassischen Fallbeschreibungen aus der induktiven Ableitung enthalten. Gegebenenfalls werden einzelne, auffallende Ausnahmen berichtet. In praxi muss in der Regel das Wissen aus den Lehrbüchern wieder auf den individuellen Patienten in seiner Einzigartigkeit

Tab. 3. Hierarchie des Studiendesigns für Entdeckungen und neue Ideen [8]

Rang	Studiendesign
1.	Patientenbezogene Beobachtungen (Fallberichte, Fallserien, ...), Beobachtungen im Labor, Funde in klinischen Datensätzen und Fachliteratur
2.	Fall-Kontroll-Studien
3.	Retrospektive Verlaufsstudien
4.	Prospektive Verlaufsstudien
5.	Randomisierte kontrollierte Studien

heruntergebrochen werden. So nimmt die Kasuistik sowohl in der studentischen Lehre und der postgradualen Weiterbildung als auch in der oft täglichen klinischen Fallbesprechung einen wichtigen Platz ein. Die Tatsache, dass Falldarstellungen in bestimmten medizinischen Fachdisziplinen, darunter der klinischen Mikrobiologie, Toxikologie, Traumatologie, Notfallmedizin, Chirurgie, Psychiatrie, Arbeitsmedizin [9], Pathologie [44] und Zahnmedizin [z.B. 45, 46], für die Aus-, Fort- und Weiterbildung eine lange Tradition aufweisen, ist ein starker Hinweis dafür, dass man aus personenspezifischen Fällen aus dem klinischen Alltag Nutzen für eigene Patienten ziehen kann, denn «[w]enn jeder Fall wirklich anders als alle anderen wäre, könnte man aus den bisher gelernten Fällen nicht auf den momentanen schließen» [47]. Daraus wird ebenso erkennbar, dass die interdisziplinäre Herangehensweise eine typisch kasuistische ist. Als Beispiel sei hier die klinisch-pathologische und kritische Fallanalyse angeführt. Der morphologische Zugang eröffnet eine Perspektivenerweiterung der rein klinischen Betrachtung, welche als Lern- und Lehreffekt Klinik und Morphologie zugute kommt.

Nicht vergessen werden sollte, dass die analytische Wahrnehmung des Einzelfalls gegenüber einer gruppierten Analyse der einzelnen Krankheitsentität einem analogen Wechsel der Betrachtungsweise entspricht. Interdisziplinäre Fallstudien sind daher für die klassifizierende Analyse unerlässlich, weil durch den mehrdimensionalen Ansatz erst eine ausreichende phänomenologische Breite gegeben ist. Die Sammlung und induktive Analyse der Fallberichte bildet schließlich die Basis der nosologischen Charakterisierung.

2. Beitrag zur Überprüfung der Praxistauglichkeit von Ergebnissen aus kontrollierten Studien

«Achillesferse speziell der randomisierten Studie», so Wegscheider [48], «ist die für das hehre Ziel des unverfälschten Vergleichs häufig in Kauf zu nehmende begrenzte Repräsentativität, die die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse beeinträchtigt». So werden in RCTs durch Selektionierung (feste Ein- und Ausschlusskriterien) «künstlich» homogene Patientengruppen erzeugt. Zudem wird häufig angeführt, dass sich ein individueller Patient von dem Homo statisticus – dem Konstrukt eines durch die statistische Auswertung gebildeten durchschnittlichen Studienpatienten – unterscheidet [49–51].

Nichtkontrollierte Fallbeobachtungen können demgegenüber dazu beitragen, Informationen über die Brauchbarkeit der unter kontrollierten Studienbedingungen bereits gewon-

nenen (und publizierten) Erkenntnisse in der individuellen «Behandlungswirklichkeit» zu geben (externe Validierung) [11]. Gelingt es, die vielfältigen unspezifischen Einflüsse, denen nichtkontrollierte Beobachtungen ausgesetzt sind, zu minimieren, so können die entsprechenden Berichte, veröffentlicht als Kasuistik, Fallserie oder einarmige Verlaufsbearbeitung, «die Nutzenbewertung modifizieren» [12].

3. Hinweise auf bislang unbekannte Phänomene

Nichtkontrollierte Beobachtungen sind besonders wertvoll bei der Beschreibung seltener oder neuer Phänomene [52]. Auf diese Weise können sie in verschiedener Hinsicht die Speerspitze der vorhandenen Evidenz (engl.: the first line of evidence) einnehmen [9]. Neben ihrem potenziellen Nutzen bei der Beschreibung neuer Krankheiten und Syndrome [53], bei der Berichterstattung über bekannte, aber seltene und ungewöhnliche Erkrankungen [vgl. 9, 10] und bei der Darstellung unerwarteter Zusammenhänge zwischen Symptomen, die in einer unerwarteten Kausalbeziehung zueinander stehen könnten [53], können sie, was die Therapie angeht, hilfreich sein

- bei der Entdeckung neuer Indikationen,
- bei der Sammlung von Hinweisen auf eine mögliche spezifisch-therapeutische Wirkung [53],
- beim Aufspüren von Problemen bezüglich der Therapietreue (*Compliance*) von Patienten [54],
- bei der Erkennung unerwarteter Nebenwirkungen von Behandlungsmaßnahmen [11, 53]; eines der bekanntesten Beispiele in der Medizingeschichte ist der erste Fallbericht – in Form eines Leserbriefs – über die Teratogenizität von Thalidomid [55].

4. Quelle für die Generierung von Hypothesen über Therapieverfahren

Indem in (oft an der Grenze zwischen bekanntem Wissen und Unsicherheit angesiedelten) fallbezogenen Publikationen über ungewöhnliche und unerwartete Befunde berichtet wird, «können und sollten [sie] dazu benutzt werden, zu prüfen, ob sich darin irgendetwas Typisches findet, was zum weiteren Nachdenken, zum weiteren Forschen, zu weiteren Fragen animiert» [12], d.h. einen Anstoß geben für eine nachfolgende weitergehende Erforschung neuer Ideen und Konzepte in Labor oder Klinik [8, 9, 56]. Auf diese Weise können «scharfsinnige Beobachtungen» [4] «als Signale dienen und Beiträge zur Hypothesengenerierung leisten»

[12], wobei für die Herleitung neuer Hypothesen aus Einzelbeobachtungen bisweilen Fantasie und Intuition [vgl. 57] erforderlich sind.

Stehen neue Entdeckungen und Erklärungen im Vordergrund, so werden systematisch dokumentierte Beobachtungen heute sogar als erste Wahl angesehen [8]. Die bekannte Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz [14] wird für diese Zielsetzung daher buchstäblich auf den Kopf gestellt [8] (Tab. 3).

Liegen für die beobachteten Sachverhalte rationale Erklärungen im Sinne von stabilen Gesetzmäßigkeiten im Rahmen eines theoretisch fundierten Gesamtkonzeptes vor, so hat dies auch für die Wirksamkeitsforschung eine unmittelbare Bedeutung: Eine solche (wenn auch eher seltene) Situation entspricht dem Übergang von einem rein statistisch-deskriptiven zu einem explizit deterministisch-kausalen Modell.

Fazit

Die methodisch gute Durchführung (vgl. [9] und, speziell für N = 1-Studien, [40]; ferner [37]) und Berichterstattung über die Ergebnisse von Beobachtungen aus nichtkontrollierten therapeutischen Interventionen kann wertvolle Bausteine liefern für die Erweiterung unseres medizinischen Wissens. Sie bietet sich in besonderem Maße für die Komplementärmedizin an, um angesichts der eingeschränkten finanziellen Mittel gezielte Hinweise für mögliche vielversprechende Forschungsthemen zu geben.

Disclosure Statement

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- Ernst E, Pittler MH, Wider B, Boddy K: Oxford Handbook of Complementary Medicine. Oxford, Oxford University Press, 2008.
- Weidenhammer W: Forschung zu Naturheilverfahren und Komplementärmedizin. Luxus oder Notwendigkeit? Dtsch Arztebl 2006;103:A2929–2930.
- Ernst E: Research into complementary medicine: some future challenges. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2004;11:109–110.
- Fletcher RH, Fletcher SW: Klinische Epidemiologie. Grundlagen und Anwendung, ed 2. Bern, Huber, 2007, pp 176, 179.
- Jadad AR: Randomized Controlled Trials. London, BMJ Books, 1998.
- Kleist P, Zerbin Kleist C: Eine kurze Geschichte der klinischen Studie. Meilensteine evidenzbasierter Arzneimittelprüfungen. Schweiz Arztezt 2005;86:2475–2482.
- Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Leigemann M: Randomisierte kontrollierte Studien. Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Dtsch Arztebl 2008;105:A565, A568, A570.
- Vandenbroucke JP: Observational research, randomised trials, and two views of medical science. PLoS Med 2008;5:e67.
- Jenicek M: Clinical Case Reporting in Evidence-Based Medicine, ed 2. London, Arnold, 2001, pp XVIII, 6–7.
- Vandenbroucke JP: In defense of case reports and case series. Ann Intern Med 2001;134:330–334.
- Rawlins MD: De Testimonio. On the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. London, Royal College of Physicians, 2008, pp 30–32.
- Windeler J: Kann die Erfahrung des Einzelnen bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden? Z Arztl Fortbild Qual Gesundheitswes 2006;100:560–563.
- Raspe H: Cognition-based Medizin aus der Sicht der Evidenz-basierten Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99:295–300.
- Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB: Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM, ed 3. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2005, p 169.
- Wegscheider K: Pluralismus in der Evaluation; in Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H-H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, ed 2. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 2007, pp 75–85.
- Bertelsmann H, Lorzynski G, Kunz R: Kritische Bewertung von Studien zu therapeutischen Interventionen; in Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H-H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, ed 2. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 2007, pp 133–148.
- Staehele HJ, Hellwig E, Haller B, Löst C: Qualitätssicherung – auch bei Fortbildungsbeiträgen mit klinischen Falldarstellungen. Quintessenz 2003;54:1227–1232.
- Antes G: Wann ist wie viel Evidenz bei fatalen Erkrankungen notwendig? Z Arztl Fortbild Qual Gesundheitswes 2006;100:551–555.
- van Helmont JB: Oriatrike, or Physick Refined: The Common Errors Therein Refuted and the Whole are Reformed and Rectified. London, Lodowick-Loyd, 1662, p 526.
- Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE: Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. Am J Cardiol 1960;5:483–486.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781–788.
- Moore TJ: Deadly Medicine. Why Tens of Thousands of Heart Patients Died in America's Worst Drug Disaster. New York, Simon and Schuster, 1995.
- Derry S: Adverse events; in McQuay HJ, Kalso E, Moore RA (eds): Systematic Reviews in Pain Research: Methodology Refined. Seattle, IASP, 2008, pp 67–84.
- Kühnel S, Markowitsch HJ: Falsche Erinnerungen. Die Sünden unseres Gedächtnisses. Heidelberg, Spektrum, 2009.
- Martini P: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung, ed 3. Berlin, Springer, 1953.
- Thomas K, Fitter M: Possible research strategies for evaluating CAM interventions; in Lewith G, Jonas WB, Walach H (eds): Clinical Research in Complementary Therapies Principles, Problems and Solutions. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2002, pp 59–91.
- Willich SN: Möglichkeiten konventioneller Evaluation in der Komplementärmedizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99:307–311.
- Ernst E: Observational studies. Focus Alternat Complement Ther 2007;12:153–154.
- Türp JC, Schwarzer G: Zur Wirksamkeit therapeutischer Massnahmen: Der Post-hoc-ergo-propter-hoc-Trugschluss. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2003;113:36–46.
- Ernst E: Wer heilt, hat nicht immer recht. Wien Klin Wochenschr 2009;121:223–224.
- Chen S, Cox C: Use of baseline data for estimation of treatment effects in the presence of regression to the mean. Biometrics 1992;48:593–598.
- Newell D, Simpson J: Regression to the mean. Med J Aust 1990;153:166–168.
- Spector R, Park GD: Regression to the mean: a potential source of error in clinical pharmacological studies. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:916–919.
- Wickström G, Bendix T: The 'Hawthorne effect' – what did the original Hawthorne studies actually show? Scand J Work Environ Health 2000;26:363–367.
- De Amici D, Klersy C, Ramajoli F, Brustia L, Politi P: Impact of the Hawthorne effect in a longitudinal clinical study: the case of anesthesia. Control Clin Trials 2000;21:103–114.
- Kienle GS: Evidenzbasierte Medizin und ärztliche Therapiefreiheit. Vom Durchschnitt zum Individuum. Dtsch Arztebl 2008;105:A1381–A1382, A1384.
- Kiene H: Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine. Berlin, Springer, 2001 [kostenfrei unter: www.ifaemm.de/Abstract/PDFs/CBM_Buch.pdf].
- Kienle GS, Karutz M, Matthes H, Matthiessen P, Petersen P, Kiene H: Evidenzbasierte Medizin: Konkurs der ärztlichen Urteilskraft? Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2003;100:A2142–2146.
- Kiene H: Was ist Cognition-based Medicine? Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99:301–306.

- 40 Janosky JE, Leininger SL, Hoerger MP, Libkuman TM: Single Subject Designs in Biomedicine. Dordrecht, Springer, 2009.
- 41 Köhler-Offierski A: Helmut Kiene (2001): Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine. [Rezension]. Gestalt Theory 2003;25:121–122.
- 42 Pearl J: Causality: Models, Reasoning, and Inference. Second Reprint with corrections. Cambridge Cambridge University Press, 2001.
- 43 Verhoef MJ, Lewith G, Ritenbaugh C, Boon H, Fleishman S, Leis A: Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT. Complement Ther Med 2005;13:206–212.
- 44 Sedivy R: Pathologie in Fallstudien: Historische Präparate neu betrachtet. Wien, Springer, 2006.
- 45 Türp JC, Heydecke G, Krastl G, Pontius O, Antes G, Zitzmann NU: Restoring the fractured root-canal-treated maxillary lateral incisor: in search of an evidence-based approach. Quintessence Int 2007;38:179–191.
- 46 Morgan AG, Owens J, Marshman Z, Rodd HD: The case report in 21st century child dental literature. Eur J Paediatr Dent 2008;9:145–148.
- 47 Kratky KW: Komplementäre Medizinsysteme. Vergleich und Integration. Wien, Ibero / European University Press, 2003, pp 23–24.
- 48 Wegscheider K: Was sind faire Vergleiche zwischen Therapien? Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 2005;99:275–278.
- 49 Niroomand F: Evidenzbasierte Medizin. Das Individuum bleibt auf der Strecke. Dtsch Arztebl 2004;101:A1870–A1875.
- 50 Denk Giebel G: Vielfältige Schwierigkeiten [Leserbrief]. Dtsch Arztebl 2008;105:A1070.
- 51 Scheurle J: Keine Wahrheit [Leserbrief]. Dtsch Arztebl 2008;105:A1070.
- 52 Hunter KM: Doctor's Stories. The Narrative Structure of Medical Knowledge. Princeton, NJ, Princeton University Press, 1991, pp 58, 93–102.
- 53 Huth EJ: How to Write and Publish Papers in the Medical Sciences. Philadelphia, Institute for Scientific Information Press, 1982, p 58.
- 54 Eberhard R, Kori-Lindner C, Stammer H: Nicht-interventionelle Untersuchungen (qualifizierte Anwendungsbeobachtungen). Pharm Int 2006;68:542–550.
- 55 McBride WG: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961;278:1358.
- 56 Gould AR: The single case report: A valuable contribution to the scientific literature [editorial]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:247.
- 57 Gigerenzer G: Bauchentscheidungen. Die Intelligenz des Unbewussten und die Macht der Intuition. München, Bertelsmann, 2007.
- 58 Bradt J, Dileo C: Music therapy for end-of-life care. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD007169.
- 59 McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ: Homeopathy for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD000353.
- 60 Smith CA, Hay PJP, MacPherson H: Acupuncture for depression. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD004046.
- 61 Gates S, Smith LA, Foxcroft DR: Auricular acupuncture for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD005192.
- 62 Agarwal V, Abhijnhan A, Raviraj P: Ayurvedic medicine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD006867.