

Spontanremissionen aus biometrischer Sicht

Ulrich Abel

Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim¹

Im April 1997 fand am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg eine Konferenz mit internationaler Beteiligung über Spontanremissionen in der Onkologie statt. Die Vorträge umfaßten ein weites thematisches Spektrum, wie etwa die Dokumentation und Epidemiologie von Spontanremissionen, grundlagenwissenschaftliche, psychologische und klinisch-onkologische Aspekte (Heim u. Schwarz, 1998a).

Die Tagung war gut besucht und fand auch in den Medien und der Öffentlichkeit starke Beachtung. Dies überrascht nicht, denn abgesehen davon, daß eine genauere Kenntnis des Phänomens „Spontanremission“ nicht nur für wissenschaftlich tätige Onkologen, sondern auch für Krebspatienten von Interesse ist, haftet Spontanremissionen immer auch etwas Mysteriöses, Spektakuläres an.

In diesem Beitrag werde ich das Thema aus der Perspektive des Biometrikers abhandeln, mich also stärker auf methodische Gesichtspunkte konzentrieren. Auf die folgenden Fragen werde ich eingehen:

1. Was sind Spontanremissionen, und warum ist das Studium von Spontanremissionen wichtig?
2. Welche methodischen Probleme gibt es bei der Definition und Feststellung von Spontanremissionen?
3. Wie häufig wird über Spontanremissionen berichtet, und was kann man über die wahre Häufigkeit und die Wahrscheinlichkeit von Spontanremissionen sagen?
4. Welche Ursachen werden für Spontanremissionen diskutiert, und welche methodischen Schwierigkeiten gibt es bei der Untersuchung der Ursachen?

Der zuletzt genannte Punkt wird exemplarisch am Beispiel einer der in der Literatur diskutierten Ursachen erörtert.

Angesichts der thematischen Ähnlichkeit sind Gemeinsamkeiten und Überschneidungen mit der Arbeit von Blettner u. Sauerbrei (1998) unvermeidlich, doch finden sich in der vorliegenden Abhandlung auch zahlreiche zusätzliche Argumente und Gesichtspunkte.

1. Spontanremissionen und ihre Bedeutung für Praxis und Forschung

Wir wollen im folgenden auf die Definition von Spontanremission zurückgreifen, die Everson u. Cole (1966) in ihrer Monographie gegeben haben und die nach wie vor weithin akzeptiert ist und benutzt wird. Hiernach ist eine Spontanremission

¹ Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg

„*The partial or complete disappearance of a malignant tumour in the absence of all treatment, or in the presence of therapy which is considered inadequate to exert significant influence on neoplastic disease.*“

Zwei Dinge sind in dieser Definition offenbar entscheidend: der Tumorrückgang und die Tatsache, daß dieser nicht therapiebedingt ist. Hingegen fordern Everson und Cole in ihrer Definition nicht, daß die Remission vollständig sein oder eine längere Zeit anhalten muß. Auch wird nicht unterstellt, daß überhaupt keine externen Ursachen für die Remission bekannt sein oder vermutet werden dürfen. In dieser Hinsicht handelt es sich um eine Nominaldefinition, durch die der Begriff „Spontanremission“ in einer Weise stipuliert wird, die wohl nicht ganz mit dem üblichen Spontanitätsbegriff übereinstimmt (Boyd, 1966). Ob es aus diesem Grund gerechtfertigt ist, den Ausdruck „Spontanremission“ als „misnomer“ zu bezeichnen (Cole, 1974), sei freilich dahingestellt.

Das Studium von Spontanremissionen ist nicht nur faszinierend, sondern aus mehreren drei Gründen auch wichtig (Everson, 1964):

Erstens ist die Spontanremission ein "natürliches in-vivo-Modell biologischer Malignomkontrolle" (Kappauf, 1997; Printz, 2001). Man kann hoffen oder erwarten, daß das Studium von Spontanremissionen das Verständnis für Krankheitsprozesse und biologische Mechanismen der Hemmung des Krankheitsprozesses fördert und zu vielversprechenden Forschungs- und Therapieansätzen führt. So gehen einige immuntherapeutische Behandlungsansätze letztlich auf frühe Beobachtungen von Spontanremissionen nach schweren Infekten zurück (Hirshberg, 1998).

Zweitens kann die Existenz von Spontanremissionen für die Psyche des Patienten von Bedeutung sein. Die Existenz dieses Phänomens kann, selbst bei „austherapierten“ Fällen, zur Hoffnung Anlaß geben, daß es dem Körper allein gelingen könnte, Heilung oder Besserung herbeizuführen. Angesichts der Seltenheit von Spontanremissionen ist dieses Argument freilich problematisch, denn eine unrealistische Einschätzung der Heilungsaussichten kann die Auseinandersetzung mit der Krankheit und dem Tod auch erschweren. Dennoch trägt die Möglichkeit einer Spontanremission zur Unsicherheit der Prognose bei, und dieses Nichtwissen um das Lebensende kann, wie Gallmeier (1998) treffend bemerkt, durchaus Hilfe und Trost bedeuten.

Drittens ist die Häufigkeit von Spontanremissionen wichtig für die Bewertung von Kasuistiken zu Therapien, unter Umständen sogar von Ergebnissen einarmiger Therapiestudien. Dieser Aspekt ist aus methodischer Sicht besonders bedeutsam. Er soll am Beispiel der Studie von Kölmel et al. (1991) zu Vaccineurin beim metastasierten malignen Melanom illustriert werden. In dieser Studie wurden 15 sukzessive in der Hautklinik der Universitätsklinik Göttingen aufgenommene Patienten mit dem fiebererzeugenden Präparat Vaccineurin behandelt. Als Ergebnis wurden drei komplette Remissionen beobachtet. Zur Klärung der Frage, ob dieser Befund für eine antitumorale Wirkung von Vaccineurin spricht (was eine intensivere klinische Prüfung von Vaccineurin nahelegen und motivieren würde), muß die gefundene Rate verglichen werden mit der bei *unbehandelten* Patienten zu erwartenden Häufigkeit an Vollremissionen, also mit der Spontanremissionsrate beim metastasierten malignen Melanom. Nun kommen Spontanremissionen beim malignen Melanom zwar vor, doch sind komplette Remissionen der metastasierten Erkrankung anscheinend relativ selten. Bodurtha et. al (1976) erwähnen fünf Beobachtungsserien des Umfangs n=174 bis n=1190, in denen jeweils eine Spontanremission beobachtet wurde. Insgesamt ergab sich nach Bodurtha et al. aus diesen Serien eine "Rate" von etwa 1:400. Hier

ist aus methodischer Sicht natürlich große Vorsicht angebracht, denn es ist unklar, wie die angeführten Kollektive zusammengestellt und beobachtet wurden. Dennoch sei angemerkt, daß selbst bei Zugrundelegung einer wahren Rate von 1:189 - sie entspricht der oberen Grenze eines 95%-Konfidenzintervalls der aus diesen Serien zusammengefaßten Rate - die Wahrscheinlichkeit, drei oder mehr Ereignisse bei 15 Patienten zu beobachten, nur etwa 1:15000 beträgt. Umgekehrt müßte die wahre Rate für Spontanremissionen etwa 1:17 (!) (oder mehr) betragen, damit die Nullhypothese, daß Vaccineurin keine antitumorale Wirkung aufweist, anhand der Studiendaten von Kölmel auf dem Niveau $\alpha=0.05$ nicht abgelehnt werden kann.

Das Interesse an Spontanremissionen war bereits in der frühen Geschichte der Onkologie recht groß, die ersten Veröffentlichungen über Einzelfälle reichen bis ins 13. Jahrhundert zurück (Kappauf, 1997). Berühmt geworden ist der 1866 von W. Busch beschriebene Fall einer 43-jährigen Frau, bei der eine partielle Exzision eines inoperablen Sarkoms des Gesichts durchgeführt wurde. Nachdem die Patientin, als Folge des Eingriffs, an einem schweren Erysipel erkrankte, kam es zu einer Vollremission des Resttumors, die mehr als drei Jahre anhielt. Schon Ende des 19. Jahrhunderts wurden die ersten Zusammenstellungen von Einzelfallberichten von Spontanremissionen, namentlich nach dem Auftreten fieberhafter Erkrankungen, publiziert (Bruns, 1887, Eschweiler, 1897).

In Tabelle 1 sind einige Meilensteine der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit Spontanremissionen in der Onkologie aufgeführt.

2. Probleme der Definition und Feststellung von Spontanremissionen

Der Begriff der Spontanremission erscheint präzise und unproblematisch, doch ergibt eine genauere Analyse, daß dieser Eindruck täuscht.

Erstens sind die Literatur benutzten Definitionen bereits *nominal* keineswegs einheitlich. So finden sich bei einigen Autoren Zusätze zu der im ersten Abschnitt gegebenen Definition, die den Begriff stärker restringieren. Zum Beispiel verlangt die Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie, daß die Remission mehr als 50% betragen und mindestens einen Monat anhalten muß (Kappauf et al., 1998). Umgekehrt verwenden manche Autoren einen liberaleren nominalen Begriff der Tumorremission: Ikemi et al. (1975) zählten auch Fälle von (unerklärlich?) langem Überleben zu den Spontanremissionen. Unter den 20 von Gattiker et al. (1980) berichteten Fällen von Spontanremissionen beim Non-Hodgkin-Lymphom befinden sich 8 Patienten mit „minor regression“, bei denen die Tumorregression weniger als 50% betrug. Manche Autoren (z.B. Stoll, 1979; dies entspricht auch der Auffassung, die Everson und Cole in ihren mannigfaltigen Arbeiten vertreten) sprechen auch dann von einer Remission, wenn eine oder mehrere Metastasen sich zurückbilden, andere Läsionen hingegen zugleich eine Progression aufweisen. In gleicher Weise ist wohl auch die von der Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie benutzte Definition zu verstehen, in der die Rückbildung sämtlicher *oder einiger relevanter* Tumorparameter zur Bedingung gemacht wird (Kappauf, 1997; Gallmeier, 1998). Man beachte, daß dies nicht ganz im Einklang mit den in der Therapieforschung üblichen Definitionen einer Remission steht, in denen generell die Progression einer Läsion als Ausschlußkriterium für eine partielle Remission gewertet wird.

Was die gleichzeitig oder zuvor verabreichte Therapie betrifft, so wird mitunter lediglich verlangt, daß die Therapie nicht imstande sein darf, Tumorremissionen herbeizuführen, was

im Vergleich zur obigen Definition von Everson u. Cole ebenfalls eine Ausweitung bedeutet. (Erstaunlicherweise findet sich diese Modifikation auch bei Cole (1974)).

Die aufgezeigten Unterschiede im Wortlaut der Definitionen mögen subtil und geringfügig erscheinen, sie sind aber nicht vernachlässigbar. Die Entscheidung darüber, wie restriktiv die benutzten Kriterien sind, hat Auswirkungen auf mehreren Ebenen: auf die Häufigkeit der wahren und beobachteten Spontanremissionen, auf die Wahrscheinlichkeit für Irrtümer bei der Feststellung von Spontanremissionen (auf diese Aspekte gehen wir im nächsten Abschnitt näher ein), auf die Glaubwürdigkeit von Berichten über Spontanremissionen und – möglicherweise - auf die Ergebnisse der Ursachenforschung. Letzteres mag nicht sofort einleuchten, jedoch ist es vorstellbar, daß beispielsweise für dauerhafte Vollremissionen andere Mechanismen erforderlich sind als für kurzlebige Partialremissionen.

Bevor wir fortfahren, ist eine Anmerkung zu den in der klinischen Onkologie gebräuchlichen Definitionen der Remission angebracht. Sieht man von der genannten einschränkenden Bedingung (keine Progression einer Läsion) ab, sind sie bemerkenswert uneinheitlich und unpräzise. Neun paarweise verschiedene Begriffsbestimmungen für den Fall solider Tumoren finden sich etwa in den folgenden Standardwerken: Bertino, 1997; Fritze, 1986; Moosa et al., 1987; Muggia et al., 1987; Peckham et al., 1995; Seeber u. Schütte et al., 1998; Schmoll et al., 1999; Senn et al., 1998; Wilmanns et al., 2000. Die dort angegebenen Definitionen unterscheiden sich sowohl inhaltlich, d.h. im Begriffsumfang, als auch im Grad der Präzision, z.B. der Spezifikation der zur Remissionsfeststellung einzusetzenden diagnostischen Verfahren. Es wirft ein Licht auf die Problematik, daß z.B. für Non-Hodgkin-Lymphome eigens ein internationaler Workshop einberufen wurde, der sich um die Standardisierung der Response-Kriterien bemüht (s. die Website: oncolink.com/pdq_html/cites/15/15589.html).

Zweitens sind Definitionen des Begriffs Tumorremission *auch unabhängig vom Wortlaut* unvermeidlich unscharf (Tumorremissionen sind - anders als Blettner und Sauerbrei (1998) schreiben -, keineswegs „eindeutig definiert“), und zwar in doppelter Weise. Zum einen sind sie implizit (ohne daß dies ausdrücklich erwähnt wird) methodenabhängig. Oder anders ausgedrückt: der Umfang des Begriffs „Remission“ hängt de facto von den angewandten diagnostischen Methoden ab. Und diese Methoden sind von Beobachter zu Beobachter verschieden, ihre Validität hängt von subtilen Details der Geräte bzw. der Messung bzw. Begutachtung der Befunde ab, deren Einfluß sich einer fundierten Evaluation mindestens teilweise entzieht. Für die diagnostische Sensitivität (die Wahrscheinlichkeit, eine Remission zu entdecken) leuchtet dies sofort ein, es gilt aber ebenso auch für die Spezifität (=1- der Wahrscheinlichkeit, eine Remission zu behaupten, wenn sie tatsächlich nicht vorliegt). Die Spezifität leidet vor allem unter dem, was Methodiker als „symptomatische Konkurrenz“ bezeichnen. (Auf diesen Aspekt gehen wir im nächsten Abschnitt näher ein). Hinzu kommt, daß keineswegs präzise und einheitlich festgelegt ist, welche *Interpretationsregel für die Kombination* der Befunde aus der Vielzahl gleichzeitig eingesetzter bildgebender und labormedizinischer Verfahren anzuwenden ist.

Zum anderen ist die Remission eine „weiche“ Zielgröße (der berühmte Onkologe Charles Moertel schrieb 1984, sie sei „soft as jello“), deren Feststellung selbst bei Einsatz gleicher Verfahren eine beträchtliche intra- und interindividuelle Beobachtervariabilität aufweist. Dies hat sie gemein mit allen diagnostischen Maßnahmen, in die subjektive Elemente einfließen, z.B. weil sie auf bildgebenden Verfahren beruhen.

Weniger ausgeprägt wäre die hierdurch bewirkte Unschärfe, wenn man sich auf *vollständige* Remissionen beschränkte, jedoch würde eine derartige Einengung des Forschungsgegenstandes „Spontanremission“ kaum akzeptiert werden.

Drittens beruht die Definition der Spontanremission auf Vorwissen oder Annahmen über Therapien, etwa ihre Wirkungsmechanismen oder das Zeitfenster der Wirkungen. Erneut hat dies - unvermeidlich - zur Folge, daß der Umfang (die „Extension“) des Begriffs der Spontanremission von Benutzer zu Benutzer schwankt und sich auch mit der Zeit ändert. Zum Beispiel nehmen Enzym-, Mistel-, oder Ernährungstherapien normalerweise nicht für sich in Anspruch, Vollremissionen oder überhaupt Tumorremissionen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen herbeiführen zu können. Dennoch wird man nicht unbedingt akzeptieren, daß ein Arzt eine beobachtete Remission als spontan klassifiziert, wenn diese unter einer Misteltherapie eintritt.

Schwierigkeiten gibt es nicht nur bei der inhaltlichen Definition der Spontanremissionen, sondern auch bei den Bedingungen, die Berichte über sie erfüllen müssen. Häufig zweifeln Onkologen Kasuistiken von Spontanremissionen an; sie werden abgetan als falsche Diagnose oder Irrtum bei der Messung und Beobachtung, oder aber sie werden Spätwirkungen von Vortherapien zugeschrieben. Das Problem ist ganz analog den Zweifeln, die an Erfolgsberichten unkonventioneller Krebstherapien geäußert werden. Entsprechend sind Berichte über Spontanremissionen nur dann glaubwürdig und überzeugend, wenn sie drei Kriterien erfüllen, die zu jenen zählen, welche auch für "best-case series" von Therapieerfolgen gefordert werden (vgl. Hawkins u. Friedman, 1992, Abel, 1997).

- Die Diagnose und das Stadium müssen sorgfältig dokumentiert sein, und die Pathologie muß für eine Überprüfung verfügbar sein.
- Die Spontanremission ist objektiv gemessen und durch Bildmaterial dokumentiert.
- Sämtliche vorher oder gleichzeitig angewandten Therapien sind dokumentiert. Es darf sich darunter keine Behandlung befinden, die für den Tumorrückgang verantwortlich sein könnte.

Bei publizierten Berichten über Spontanremissionen gibt es namentlich mit dem zuletzt genannten Kriterium Probleme. Zwar schreibt Hirshberg (1998): "Man beachte, daß die Mehrzahl der Berichte von Spontanremissionen in solchen Fällen entsteht, in denen eine Behandlung abgelehnt oder als ungeeignet erachtet wird aufgrund der Art oder des Ausmaßes der Erkrankung oder mangels Zugang zu einer wirksamen Behandlung". Dies steht jedoch in Kontrast zu Ergebnissen von Stephenson et al. (1971), die in ihrem Review von 224 Fällen nur 34 ohne jede Behandlung fanden.

3. Die Häufigkeit und die Wahrscheinlichkeit von Spontanremissionen

a) Zusammenstellungen von Kasuistiken

In Tabelle 2 sind einige wichtige Übersichtsarbeiten über - teils publizierte, teils unpublizierte - Fallberichte zu Spontanremissionen aufgeführt, die insgesamt einen Zeitraum von 79 Jahren abdecken. Die Liste ist keineswegs vollständig, und eine vollständige Recherche ist angesichts der Tatsache, daß viele Veröffentlichungen über Spontanremissionen sehr alt und einer computergestützten Suche nicht zugänglich sind, auch kaum möglich. Challis u. Stam (1990) erwähnen weitere 14 Reviews, meist zu speziellen Krebslokalisationen, mit insgesamt 6136 Berichten über angebliche Spontanremissionen. Diese wurden jedoch in ihrer Fallsammlung nicht berücksichtigt, weil die histologische Sicherung der Krankheit oder die Evidenz für die Remission nicht ausreichend war. Einige weitere Zusammenstellungen finden

sich in der sehr umfangreichen Literaturübersicht von Kappauf u. Gallmeier (1999). Insbesondere sind dort einige Arbeiten zum metastasierten malignen Melanom angeführt, in denen die Spontanremissionen des Primärtumors angenommen wurden, weil dieser unauffindbar blieb. Dieses Phänomen tritt bei etwa 5% der Melanome auf. Bottger et al. (1992) kommen nach genauerer Analyse allerdings zur Auffassung, daß die meisten dieser Fälle nicht ausreichend fundiert sind, um von einer Spontanremission sprechen zu können. Lediglich 24 Fälle aus der Literatur würden die stringenten Kriterien der Sicherung erfüllen. Nicht aufgeführt in Tabelle 2 sind Arbeiten zu Spontanremissionen von Lungenmetastasen eines Nierenkarzinoms (für Literaturhinweise s. Kappauf u. Gallmeier, 1999), da wie wir weiter unten sehen werden, die Validität dieser Befunde stark bezweifelt werden kann.

Aus dem Rahmen fallen die Zahlen von Gattiker et al. (1980), Carlsen (1990) sowie Horning u. Rosenberg (1984), nicht nur, weil es sich hier um sorgfältige Untersuchungen an wohldefinierten Kollektiven von Patienten handelt, sondern auch wegen der hohen beobachteten Raten an Spontanremissionen. Diese sind freilich mit Vorbehalten zu versehen: Gattiker rechneten zu den Spontanremissionen auch acht Fälle, bei denen eine „minor response“, also ein Rückgang des Tumors um weniger als 50%, beobachtet wurde; bei Carlsen lag, wie eine genauere Durchsicht der beschriebenen Kasuistiken lehrt, in einem der aufgeführten Fälle lediglich eine stabile Erkrankung über 5 Monate vor, in einem weiteren Fall trat die Remission unter einer Strahlentherapie ein, in einem dritten Fall schließlich war laut Carlsen die histologische Sicherung der Erkrankung zweifelhaft. Horning u. Rosenberg (1984) betrachteten auch Fälle als Remissionen, bei denen sich lediglich eine von mehreren Läsionen zurückbildete, und zur Sicherung der Remissionen wurde auch eine körperliche Untersuchung als ausreichend erachtet. Dennoch sind die sechs Fälle von CR in dieser Serie bemerkenswert.

Eine Aufschlüsselung von Kasuistiken nach den Krebslokalisationen findet sich bei Hirshberg (1998), vgl. Tabelle 3. Sie basiert auf eigenen Literaturrecherchen der Autoren sowie der umfassenden Zusammenstellung von Challis u. Stam. Zu bedenken ist, daß es sich hier um absolute Anzahlen handelt, die keine Auskunft über Inzidenzraten geben und allenfalls einen vagen Eindruck davon vermitteln können, bei welchen Krebslokalisationen Spontanremissionen bevorzugt auftreten. Nach Hirshberg sind dies Neuroblastome, Melanome, Hypernephrome (pulmonale Metastasen), Sarkome, Leukämien, Lymphome und Brustkrebs. Diese Einschätzung stimmt zumindest teilweise überein mit den Ergebnissen der bereits erwähnten Analyse von Stephenson et al. (1971) an 224 Fällen - sie waren größtenteils identisch mit den von Everson und Cole (1966) kompilierten Fällen -, in der Spontanremissionen beim Hypernephrom, malignen Melanom, Neuroblastom und Chorionkarzinom zusammen über 54% der Fälle ausmachten, obwohl auf diese Lokalisationen nach Stephenson et al. in der Gesamtbevölkerung weniger als 4% der Krebsfälle entfallen. Nach Baker (1986) sind dieser Liste noch Retinoblastome und Leukämien hinzuzufügen.

Von Interesse ist auch die Beobachtung von Stephenson et al., daß Spontanremissionen vorzugsweise bei jüngeren Patienten auftreten. In der von ihnen analysierten Stichprobe fielen 65% der männlichen Fälle in die Altersgruppe 20-60 Jahre, während die Mehrzahl der weiblichen Fälle unter 50 Jahre alt war. (Genauere Angaben über die Altersverteilung werden von Stephenson et al. nicht gemacht.)

Berichten von Spontanremissionen ging und geht in Deutschland seit über 10 Jahren unter anderem die Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie unter Leitung von Prof. W.M. Gallmeier in Nürnberg nach. Hierzu hat sie eine aktive Suche im eigenen Patientengut und im regionalen Umfeld betrieben und im Zeitraum 1990-2000 insgesamt 16 Fälle bestätigt. Diese

Fälle waren anekdotisch und erlaubten keine Inzidenzratschätzung. Ein Zugang zur weiteren Suche stellten etwa 20000 (allerdings nicht nur auf Krebserkrankungen beschränkte) Meldebögen für Spontanremissionen dar, die seit 1995 als Beilage zum Buch "Unerwartete Genesung" von Hirshberg u. Barasch (1995) verteilt wurden. Wie M. Horneber im November 2000 in einer Vortragsveranstaltung des Tumorzentrums Heidelberg/Mannheim mitteilte, wurden bis dato 40 Bögen zurückgesandt. Bei vier Krebspatienten bestätigte sich eine Spontanremission nach den Kriterien der Arbeitsgruppe (s. Abschnitt 2).

Die zitierten Arbeiten sind ausreichende Evidenz dafür, daß Spontanremissionen ein reales Phänomen darstellen, und tatsächlich wird ihre Existenz seit langem von renommierten Onkologen anerkannt (Czerny, 1907,1911). Andererseits sind glaubwürdige Kasuistiken von Spontanremissionen anscheinend ausgesprochen selten: Stoll (1992) schätzte, daß jährlich in wichtigen medizinischen Fachzeitschriften über etwa 20 bis 30 Fälle von Spontanremissionen berichtet wird. Blettner u. Sauerbrei (1998) führten in der Literaturdatenbank MEDLINE eine Recherche mit den Schlüsselwörtern „case report“, „spontaneous remission“, „spontaneous regression“, „cancer“ und „neoplasm“ durch und fanden 49 Kasuistiken, davon 23 aus den USA und 3 aus Deutschland; für vielen Ländern, wie China, Australien, Südamerika und Rußland ergab die Recherche keine Treffer. Diese auffälligen Diskrepanzen sind insofern nur von geringer Bedeutung, als die Zahl der veröffentlichten Berichte, wie wir im nächsten Abschnitt sehen werden, ohnehin kaum informativ für die wahre Inzidenz ist.

b) Inzidenzratschätzung: das Problem der Verzerrung

Nach wie vor ist unklar und sehr umstritten, wie häufig Spontanremissionen *in Wahrheit* sind. Bei der Durchsicht der Literatur trifft man des öfteren auf Angaben, die nahelegen, daß es sich um extrem seltene Phänomene handelt. So zitierte Rae (1935) eine Schätzung von Bashford, nach der Spontanremissionen bei einer von 80000 bis 100000 Krebserkrankungen auftreten., und diese Angabe wurden dann von Boyers (1953) und später von zahlreichen weiteren Autoren übernommen. In seinem Resümé der Beiträge zur Weltkonferenz 1974 nannte Nossal Spontanremissionen „...an overall phenomenon occurring in less than one case per 1,000“ (Nossal, 1976).

Diese zitierten Schätzungen sind jedoch wissenschaftlich unbrauchbar. Erstens läßt sich, wie wir sehen werden, von publizierten oder anderweitig bekannt gewordenen Einzelfällen nicht auf die wahre Häufigkeit schließen. Zweitens leiden die zitierten Schätzungen darunter, daß ihre Basis und Validität obskur ist. Und drittens sind sie, wie man unschwer erkennt, widersprüchlich und passen nicht zu den weit höheren Raten, die in speziellen kleineren Kollektiven gefunden werden (s.o.). Man beachte, daß wenn die Rate von 1:100000 stimmen sollte, die Wahrscheinlichkeit dafür, daß unter 1000 Patienten keine Spontanremission auftritt, etwa 99% betrüge. Nur sehr wenige Kliniker hätten dann „eine theoretische Chance, in ihrer Klinik ein solches Ereignis zu sehen.“ (Blettner u. Sauerbrei, 1998)

Tatsächlich ist die Frage, wie hoch die „Rate“ an Spontanremissionen in Wahrheit ist, überaus schwer zu beantworten. Zunächst hat man auch hier wieder die Begriffe zu klären: Zu unterscheiden ist, ob mit der „Rate“ die

a) die Zahl der Spontanremissionen pro Zeitraum (z.B. pro Jahr)

oder

b) die Wahrscheinlichkeit, daß eine Spontanremission bei einer Krebserkrankung auftritt

gemeint ist. Im Fall a) benötigt man eine korrekte Erfassung aller wahren Spontanremissionen, wobei bereits erhebliche methodische Probleme auftreten. Im Fall b) ist die Wahrscheinlichkeit durch eine relative Häufigkeit, also einen Quotienten zu schätzen. Hierbei ist der Zähler die Anzahl von Spontanremissionen in einer geeigneten Stichprobe von Krebspatienten, der Nenner ist der Umfang dieser Stichprobe. Hierbei sind die methodischen Schwierigkeiten noch größer, weil zusätzlich auch der Nenner dieses Quotienten problematisch ist.

Die genaue Erfassung der wahren Zahl der Spontanremissionen in einer Population oder Stichprobe leidet unter zwei wesentlichen Verzerrungsquellen:

1. Fehlklassifikation; und
2. Unvollständige Erfassung.

Zu 1: Remissionen werden meist durch bildgebende Verfahren festgestellt, und bei diesen sind Fehlklassifikationen, sowohl in Form falsch-positiver als auch falsch-negativer Befunde leicht möglich. Kritisch sind insbesondere die falsch-positiven Befunde. Denn bei seltenen Ereignissen, und um diese geht es hier, haben selbst minimale Abweichungen der Spezifität von 100% äußerst gravierende Auswirkungen auf den positiven prädiktiven Wert und auf die Schätzung der Häufigkeit des Ereignisses. Diese Konsequenzen wollen wir an einem Rechenbeispiel verdeutlichen.

Annahme:

Bei einer Tumorentität möge die wahre Inzidenzrate von Spontanremissionen 1 pro 10,000 Patienten betragen. Bei einem von 2000 Patienten mit dieser Form von Krebs, der in Wahrheit keine Spontanremission aufweist, wird eine solche behauptet (d.h. Spezifität= 99.95%).

Konsequenzen:

1. Der positive prädiktive Wert, berechnet nach der Bayes-Formel, beträgt nur 16.67%. Das heißt, ein Bericht über eine Spontanremission bei einem Patienten trifft nur mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:6 zu.
2. Selbst wenn es keine falsch-negativen Befunde gibt (Sensitivität =100%), wird die wahre Rate an Spontanremissionen auf Basis der *diagnostizierten* Spontanremissionen auf rund 6:10000 geschätzt, d.h. die wahre Rate an Spontanremissionen wird um das Fünffache (!) überschätzt.

Methodiker wissen, daß eine auch nur halbwegs richtige Schätzung der Rate eines seltenen Ereignisses nur möglich ist, wenn die durch den Term 1-Spezifität gegebene Falschpositivitätsrate um eine oder mehr Größenordnungen kleiner ist als die wahre Rate. Dies ist eine extreme Anforderung, die in der Praxis kaum zu erfüllen ist. Im obigen Beispiel bedeutet sie, daß die Spezifität deutlich über 99.99% liegen muß.

Verschärft wird das Problem dadurch, daß nicht in allen Berichtsfällen über Spontanremissionen tatsächlich um Tumormassen handelt. Sehr deutlich wird dies am Beispiel der Lungenmetastasen von Nierenkarzinomen. Geraads et al. (1993) führen in ihrer Abhandlung eine Liste von 28 (!) Ursachen für Lungenrundherde auf, die als

Lungenmetastasen fehlgedeutet werden könnten. (Sie „konkurrieren“ symptomatisch mit Lungenmetastasen). Sie merken an, daß Spontanremissionen solcher Metastasen zwar vorkommen, aber extrem selten sind. Bei einer Analyse von 72 Kasuistiken aus dem Zeitraum 1959 bis 1977 fanden sie, daß nur in zwei Fällen eine histologische Bestätigung vorlag. Mit Blick auf die zahlreichen Fehlerquellen reicht nach Auffassung von Geraads et al. eine röntgenologische Diagnose für die Bestätigung einer Spontanremission nicht aus.

Zu 2: Aus vielerlei Gründen ist anzunehmen, daß Spontanremissionen nur unvollständig erfaßt werden. Baker (1986) schrieb, daß die veröffentlichten Berichte nur die „Spitze des Eisbergs“ darstellen; und Stoll (1979) schätzte, daß die wahre Inzidenz um mehr als das Hundertfache über der Häufigkeit der publizierten Berichte liegt. In Tabelle 4 sind neun Ursachen für eine Untererfassung aufgeführt, und vermutlich ist diese Aufzählung nicht einmal erschöpfend. Aus methodischer Sicht ähnelt das Problem dem der Registrierung von Medikamentennebenwirkungen. Hier wie dort dürften die Punkte 1), 6), 7) und 8) die wichtigsten sein. Auch dürfte das Underreporting von Region zu Region unterschiedlich sein. So ist die Wahrscheinlichkeit, daß in einer Publikation über eine wahre Spontanremission berichtet wird, in den USA gewiß höher als beispielsweise in Indien.

Was die Bedeutung der Dokumentation (Punkt 7) betrifft, so bemerkt Stoll (1979), daß eine ausreichende Dokumentation der klinischen und histopathologischen Details außerhalb großer Krankenhäuser überaus schwierig ist. Bei der Nichtveröffentlichung (Punkt 8,9) kommt nicht nur eine natürliche Abneigung gegen die Mühe einer Manuskripterstellung mit unsicherer Publikationsaussicht zum Tragen. Vielmehr werden, wie Franklin (1982) bemerkt, insbesondere weniger dramatische Fälle kaum je publiziert werden, speziell wenn der Arzt keine offensichtliche Erklärung für die Spontanremission hat. In der Tat bringt die bloße Meldung des Falles die Wissenschaft kaum weiter.

Beide Probleme, die Fehlklassifikation und die unvollständige Erfassung, sind gemildert, wenn man sorgfältige, umfangreiche Follow-up-Studien durchführt oder qualitativ hochwertige klinische Datenbanken zur Verfügung hat. Einige Autoren haben sich für ein Register ausgesprochen, in das Spontanremissionen nach einheitlichen Kriterien gemeldet werden können (Heim u. Schwarz, 1998b, Blettner u. Sauerbrei, 1998). Vorbild könnte wiederum die für Pharmakoepidemiologie entwickelten Register sein. Dabei ist zu beachten, daß falsch-positive Befunde von Spontanremissionen um so seltener auftreten, je schärfer und einheitlicher die Anforderungen sind, die an Definition, Diagnostik und Berichterstattung von Spontanremissionen angelegt werden. In einer Sammlung anekdotischer Einzelfallberichte - und sei sie noch so akribisch - sind die für eine zuverlässige Erfassung nötigen Anforderungen wohl bei weitem nicht erfüllbar.

Freilich bedeutet freilich die Erhöhung der Spezifität, also die Minderung der Zahl falsch-positiver Befunde, durch Verschärfung der Definitionskriterien allein *nicht*, daß dadurch notwendig die Verzerrung der Inzidenzratschätzung vermindert wird. Dieses auf den ersten Blick paradox erscheinende Faktum erklärt sich folgendermaßen: Zwar wird durch restriktivere Kriterien die Spezifität erhöht, zugleich wird aber die wahre Inzidenzrate r abgesenkt. Der positive prädiktive Wert, der die Wahrscheinlichkeit dafür angibt, daß eine behauptete Spontanremission tatsächlich zutrifft und der sich berechnet zu

$$r\text{Spezifität}/(r\text{Spezifität} + (1-r)(1-\text{Spezifität})),$$

kann dabei ansteigen, *muß* es aber nicht zwangsläufig tun; er könnte, wie man unschwer nachrechnet, sogar sinken, je nachdem, wie stark durch die Restriktionen die Spezifität erhöht und die wahre Inzidenzrate r abgesenkt wird. Gleiches gilt für die Verzerrung der Schätzung,

die definiert ist durch absolute (oder relative) Differenz der Wahrscheinlichkeit dafür, daß eine Spontanremission diagnostiziert wird, und der Wahrscheinlichkeit dafür, daß sie tatsächlich vorliegt.

Im übrigen muß eine Verschärfung der Definition keineswegs immer zu einer ausgeprägten Erhöhung der Spezifität führen. Dies wird erneut am Beispiel der Lungenmetastasen deutlich: Wenn sie die einzigen vermuteten Metastasen eines Tumors sind, dann schützt auch eine relativ radikale definitorische Restriktion der Spontanremissionen auf *vollständige* Remissionen, wie die Analyse von Geraads et al. lehrt, offenbar nur bedingt vor falsch-positiven Befunden.

c) Inzidenzratenschätzung: das Problem der Bezugsgrößen

Bei der Bestimmung von Raten oder Wahrscheinlichkeiten kommt noch ein Problem mit der Bezugsgröße, dem Nenner, hinzu. In der Terminologie der Epidemiologen handelt es sich um die Schwierigkeit, die „population at risk“ zu definieren und zu erfassen.

Natürlich ist es möglich, die Rate auf *alle* Neuerkrankungsfälle bei einer Tumorentität zu beziehen, jedoch ist dies nicht unbedingt sinnvoll, denn bei der Mehrzahl der Krebserkrankungen kann definitionsgemäß überhaupt keine Spontanremission eintreten. Hierzu zählen alle Krebse, durch die primäre Operation ausgeräumt wurden, oder auch alle Erkrankungen, die bis zum Tod aktiv behandelt werden. Die Inzidenzrate würde bei dieser Herangehensweise also vor allem von der Behandlung abhängen, und es wäre sogar schwierig zu präzisieren, *welche* Wahrscheinlichkeit die beobachtete Rate überhaupt schätzt. Auf jeden Fall würde sie nichts über die Wahrscheinlichkeit aussagen, daß im natürlichen Krankheitsverlauf eine Spontanremission auftritt. Will man letztere schätzen, so muß man eine Stichprobe unbehandelter Patienten zusammenstellen, was von Ausnahmen (s. z.B. die Arbeit von Horning u. Rosenberg (1984) beim niedrigmalignen NHL) abgesehen kaum realisierbar sein dürfte.

Ganz analoge Schwierigkeiten treten auf, wenn man als Bezugsgröße ausschließlich Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium betrachtet.

Aber auch die Idee, die Abhängigkeit von der Behandlung aufzuheben, indem man die Ratendefinition lediglich auf fortgeschrittene und *nicht mehr behandelte* („austherapierte“) Krebserkrankungen bezieht, ist kaum zielführend. Erstens ist eine Erfassung einer repräsentativen Stichprobe dieser Patienten schwierig. Und zweitens hängt die Definition der Rate dann maßgeblich vom Begriff „austherapiert“ ab, der selbst vage ist. Zu beachten ist auch, daß eine auf diesem Weg gefundene Rate *nicht* die Wahrscheinlichkeit schätzt, daß im natürlichen Verlauf bei einer fortgeschrittenen Erkrankung (ab der Feststellung des entsprechenden Stadiums) eine Spontanremission eintritt, denn die „austherapierten“ Patienten sind nicht für alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium repräsentativ. So ist die Wahrscheinlichkeit, daß bei ihnen eine Spontanremission eintritt, allein deshalb geringer, weil ihre Überlebenszeit kürzer ist.

Zusammenfassend steht man also bei der Definition der Raten vor folgendem Dilemma: Entweder bezieht man sie auf Patienten, die ab einem bestimmten Punkt im Krankheitsverlauf (möglicherweise ab der Primärdiagnose) nicht mehr behandelt werden; dann hat man Schwierigkeiten, diese Patienten zu erfassen, und die Gruppe ist überdies heterogen und schlecht definiert. Oder aber man ignoriert diese Einschränkung; dann hängt die beobachtete Spontanremissionsrate von der Therapie ab, und es ist unklar, welche Wahrscheinlichkeit sie tatsächlich schätzt.

Kurz gesagt ist es anscheinend nicht möglich, eine Spontanremissionsrate (oder genauer: die Wahrscheinlichkeit für Spontanremissionen) in einer präzisen, sinnvollen Weise so zu definieren, daß sie durch Beobachtungen geschätzt werden kann.

4. Probleme der Ursachenforschung

Wir wollen, den Ausführungen von Holland (1986) folgend, U als Ursache für ein bei einem Patienten P beobachtetes Ereignis definieren, wenn dieses Ereignis bei P ohne U, aber ansonsten *unter exakt gleichen* Umständen nicht beobachtet worden wäre. Die Ursache ist hiermit als theoretischer, unbeobachtbarer Term eingeführt, was aber keineswegs bedeutet, daß diese Definition nicht sinnvoll und fruchtbar ist (vgl. Abel u. Windeler, 1998).

Mögliche Ursachen für Spontanremissionen können auf unterschiedlichen Ebene gesucht werden: auf der makroskopischen Ebene der beobachtbaren, meist externen Phänomene oder auf mikroskopischer, z.B. zellbiologischer oder biochemischer Ebene, bei der es beispielsweise um Mechanismen geht, die der Zelldifferenzierung oder dem programmierten Zelltod zugrunde liegen und die ihrerseits durch makroskopisch beobachtbare Veränderungen verursacht werden können. Für Diskussionen der möglichen Ursachen von Spontanremissionen siehe z.B. Baker (1986), Challis u. Stam (1990), Cole (1974,1976a,b,1981), Kaiser (1994), Kaiser et al. (2000), Nossal (1976), Papac et al. (1998), Sharma et al. (2000), Stoll (1992) sowie vor allem die ausführliche Darstellung bei Kappauf u. Gallmeier (1999).

Wir wollen hier nur die zuerst genannte Kategorie betrachten, nämlich solche Mechanismen, die vom behandelnden Arzt in Fallberichten als Auslöser der Spontanremission diskutiert wurden. In Tabelle 5 sind - ohne Anspruch auf Vollständigkeit - einige von ihnen angeführt. Die Einflüsse erfüllen folgende drei Bedingungen: Sie gingen in den betreffenden Fallberichten der Spontanremission voraus, waren auffällig genug, um vom behandelnden Arzt vermerkt zu werden, und ein ursächlicher Zusammenhang mit der Spontanremission erschien nach Auffassung der Wissenschaftler, die den Einzelfall bzw. die Zusammenstellung von Einzelfällen veröffentlichten, offenbar denkbar.

Das Problem bei dieser Herangehensweise ist natürlich, daß kaum zu klären ist, ob die Assoziation kausal oder koinzidentell ist. Dies läßt sich am Beispiel der Heilungen von Lourdes deutlich machen. Laut Kappauf (1997) gab es im Zeitraum von 100 Jahren nur drei dokumentierte Heilungen bei Krebserkrankungen, die von der katholischen Kirche als Wunder im Zusammenhang mit der Wallfahrt anerkannt wurden. Um hier über ursächliche Zusammenhänge spekulieren zu können, müßte man jedoch offenbar abschätzen, wie viele Spontanremissionen bei den krebserkrankten Pilgern *ohne* die Wallfahrt zu erwarten gewesen wären, und die beobachtete Anzahl hiermit vergleichen.

Noch einmal verschärft stellt sich dieses Problem, wenn der Spontanremissionen keine spezifische wohldefinierte Aktivität vorausging und die Remission z.B. einer Verhaltensweise (z.B. „aktive Krankheitsbewältigung“) oder einem Persönlichkeitsmerkmal aus vielen möglichen zugeschrieben wird. Das Phänomen ähnelt dem, das man antrifft, wenn man Patienten interviewt, bei denen Krebs neu diagnostiziert wurde: Häufig vermuten die Patienten als Ursache psychisch belastende Begebenheiten der jüngeren Vergangenheit. Dabei spielen Mechanismen der Bewältigung ebenso eine Rolle wie selektive Wahrnehmung und eine Beeinflussung durch Vorurteile. Diese werden, wie Kappauf et al. (1998) anmerken, durch ein „paradigmatisches Verständnis vom Primat des Geistes über den Körper“ gefördert, das in der publikumsträchtigen Laienpresse häufig anzutreffen ist.

Wie schwierig die wissenschaftliche Untersuchung der Ursachen von Spontanremissionen ist, soll am Beispiel von fieberhaften Infekten, des vielleicht herausragenden Kandidaten für eine Ursache, verdeutlicht werden.

Berichte dramatischer „Spontanremissionen“ von zum Teil weit metastasierten Malignomen nach dem Auftreten fieberhafter Infekte wurden bereits vor mehr als 200 Jahren veröffentlicht (vgl. die geschichtlichen Bemerkungen in Nauts, 1980). Seither ist bis in die jüngste Zeit eine Vielzahl von Arbeiten mit derartigen Beobachtungen erschienen.

Zur Klärung der Frage ob fieberhafte Infekte an Spontanremissionen *ursächlich* beteiligt sind, kommen grundsätzlich die Ansätze der Fall-Kontroll-Studie oder der Kohortenstudie in Frage. In der Fall-Kontroll-Studie sind als Fälle Krebspatienten auszuwählen, bei denen eine Spontanremission beobachtet wurde, als Kontrollen sind vergleichbare Krebspatienten ohne Spontanremission heranzuziehen. In der Erhebung muß - möglichst anhand sorgfältiger Dokumentationen der Krankengeschichte - geklärt werden, ob in einem festen vorgegebenen Zeitintervall vor der Spontanremission (bzw. bei den Kontrollen: vor dem entsprechenden Vergleichszeitpunkt) bei den Fällen häufiger fieberhafte Infekte zu verzeichnen waren als bei den Kontrollen.

Die Kohortenstudien muß man an Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen durchführen, die keiner aktiven Behandlung unterzogen werden. In einem Follow-up ist abzuklären, ob bei Patienten, die einen Infekt durchmachen, anschließend mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Spontanremission eintritt als bei ansonsten vergleichbaren Patienten ohne Infekt.

Beide Studienformen stoßen in der vorliegenden Situation auf enorme methodische Schwierigkeiten, die erneut ganz analog zu jenen sind, die man im Zusammenhang mit seltenen Neben- oder Folgewirkungen von Arzneimitteln antrifft. Wegen der Seltenheit von Spontanremissionen ist die Zusammenstellung eines ausreichend großen Studienkollektives für die Fall-Kontroll-Studie bzw. die Erhebung einer ausreichend großen Zahl von „Ereignissen“ im Follow-up der Kohortenstudie kaum möglich. Hinzu kommt, daß die in der epidemiologischen Forschung stets präsenste Schwierigkeit, Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen bzw. für die Unterschiede adäquat zu adjustieren, hier wegen der Heterogenität der Fälle von Spontanremission und der zahlreichen Faktoren, die für die Vergleichbarkeit zu berücksichtigen wären, besonders akut ist. Blettner u. Sauerbrei (1998) schreiben wohl zu Recht: „Epidemiologische Werkzeuge sind derzeit nicht in der Lage, die Struktur von Spontanremissionen zu verstehen.“

Bezeichnenderweise handelt es sich bei sämtlichen bisher durchgeführten Untersuchungen zur Rolle fieberhafter Infekte bei der Entstehung von Spontanremissionen (ebenso wie bei allen Untersuchungen zu anderen möglichen Ursachen) weder um Fall-Kontroll-Studien noch um Kohortenstudien. Meist sind es bloße Zusammenstellungen von Einzelfällen, die nach unterschiedlichen Kriterien ausgewählt wurden. Vier besonders umfangreiche Untersuchungen sollen kurz beschrieben werden.

Die erste ist die von Rohdenburg aus dem Jahr 1918, in der die zahlreichen bis dahin erschienenen Berichte über Spontanregressionen kompiliert wurden. Zum Teil handelt es sich um sehr frühe Fälle aus dem 19. Jahrhundert. 192 Fälle ließen sich nach der vermuteten Ursache („assigned cause“) aufschlüsseln. In 64 Fällen ging der Remission persistierendes Fieber voraus, häufig ausgelöst durch ein Erysipel. Wie Rohdenburg betont, war das Erysipel jedoch keineswegs spezifisch in der Fähigkeit, Remissionen zu verursachen, der gemeinsame Nenner sei vielmehr das hohe Fieber gewesen.

Die bereits erwähnte Analyse von Stephenson et al. (1971) von 224 in der Literatur dokumentierten Spontanremissionen stützte sich vor allem auf die klassischen

Zusammenstellungen von Everson u. Cole (1956,1966). Der Schwerpunkt lag auf der standardisierten Deskription der klinischen Charakteristika der betroffenen Patienten. Unter anderem stellten die Autoren fest, daß vier Tumortypen (Hypernephrome, maligne Melanome, Neuroblastome und Chorionkarzinome) mehr als die Hälfte aller Fälle ausmachten. Ferner konstatierten sie, daß in 62 Fällen entweder eine Infektion oder eine anhaltende Temperaturerhöhung vor der Remission beobachtet worden war.

H.C. Nauts (1980), Tochter des Pioniers der aktiven Fiebertherapie des Krebses W.B. Coley, dokumentierte in einer vom Cancer Research Institute in New York herausgegebenen Monographie ausführlich 449 aus der Literatur oder persönlichen Berichten verfügbare Fälle von Krebspatienten, bei denen Infekte eintraten oder künstlich herbeigeführt wurden. Unter den 212 aufgenommenen Fällen mit inoperablem Krebs, bei denen Infekte spontan ausbrachen, wurden laut Nauts 47 „permanente“ Vollremission beobachtet, d.h. Vollremissionen, die mindestens 5 Jahre anhielten.

Maurer u. Kölmel (1998) schließlich analysierten, basierend auf einer Reihe früherer Zusammenstellungen, unter anderem 68 Fallberichte von Spontanremissionen beim metastasierten malignen Melanom (52 Vollremissionen, 16 partielle Remissionen). Nach Maurer und Kölmel wurde in 21 dieser Fälle vor der Remission ein postoperativer Infekt oder eine systemische Entzündung beobachtet, zumeist als Folge eines Erysipels (9 Fälle) oder eines postoperativen Abszesses (8 Fälle).

Es stellt sich die Frage, ob aufgrund der beschriebenen Zusammenstellungen von Einzelfallberichten Schlußfolgerungen über die Rolle fieberhafter Infekte bei Spontanremissionen möglich sind, die über die bloßen Feststellungen hinausgehen, daß Spontanremissionen auch bei weit fortgeschrittenen, histologisch gesicherten Krebserkrankungen überhaupt vorkommen und daß sie auch nach fieberhaften Infekten gelegentlich beobachtet worden sind.

Dies ist vermutlich nicht der Fall. Die veröffentlichten anekdotischen Berichte über Spontanremissionen sind gewiß keine repräsentative Stichprobe der Spontanremission insgesamt; insbesondere sind sie das nicht in bezug auf die Umstände der Remission. Es ist klar, daß mit ausgeprägtem selektivem Publizieren zu rechnen ist, denn eine Spontanremission, deren mögliche Ursache (z.B. ein vorausgegangener Infekt) auf der Hand liegt, wird viel eher publiziert werden als Spontanremission, die ohne besondere Umstände eintritt.

Noch gravierender dürfte die Problematik der Nichtrepräsentativität bei der Zusammenstellung von H.C. Nauts (1980) sein. Nauts ging ja nicht von Spontanremissionen aus, sondern von veröffentlichten Berichten über Infekte bei Krebspatienten. Selbstverständlich wird ein banales Ereignis wie ein Infekt nur dann Eingang in die medizinische Literatur finden, wenn der weitere Verlauf ungewöhnlich ist, wenn es also zum Beispiel zu einer Spontanremission einer vorhandenen Krebserkrankung kommt.

Mit anderen Worten: In den Untersuchungen waren die Stichproben für keine existierende Patienten-Gesamtheit repräsentativ, und deshalb können auf ihrer Grundlage auch keine sinnvollen Schätzungen von Raten und Risiken gemacht werden.

Da überdies Vergleichsgruppen fehlen, können auch keine Aussagen über *relative* Risiken oder ursächliche Zusammenhänge gemacht werden. Vergleiche mit externen Vergleichsgruppen (z.B. aus der Literatur) würden angesichts der fehlenden Repräsentativität der Stichproben wenig nützen, abgesehen davon, daß bei externen Kontrollgruppen ohnehin die Vergleichbarkeit kaum sicherzustellen ist.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwar in der Vergangenheit eine beträchtliche Mühe darauf verwandt wurde, durch Kasuistiken eine eventuelle ursächliche Rolle von Infekten bei Spontanremissionen aufzuhellen, daß dies jedoch von vornherein zum Scheitern verurteilt war, weil die methodischen Ansätze fehlerhaft waren.

Sicherlich werden in wenigen Einzelfällen mit dramatischen Verläufen die Umstände einen ursächlichen Zusammenhang nahelegen, doch ist dies angesichts der diskutierten Selektionsmechanismen kein methodisch fundiertes Argument. Vielmehr ist man gezwungen, den ursächlichen Zusammenhang mittels zusätzlicher *Plausibilitätsbetrachtungen* glaubhaft zu machen. Diese können zweierlei Art sein. Zum einen kann man darauf verweisen, daß Infekte sich von beliebigen externen Faktoren (z.B. politischen Ereignissen) dadurch abheben, daß sie unmittelbar vielfältige Reaktionen im Körper hervorrufen. Man traut ihnen die Induktion einer Tumorremission gewissermaßen zu. Zum anderen gibt es Forschungsergebnisse zu verwandten Fragestellungen, die einen ursächlichen Zusammenhang nicht gänzlich unplausibel erscheinen lassen: So ergab sich in einigen Beobachtungsstudien bei unterschiedlichen Malignomen eine verlängerte Überlebenszeit für Patienten mit interkurrenten Infekten (allerdings sind die Ergebnisse der Studien insgesamt uneinheitlich und widersprüchlich). Ferner wurden in mehreren prospektiven klinischen Studien Tumorremissionen nach Gabe fiebererzeugender Bakterientoxine beobachtet. Und schließlich wurde in mindestens 13 epidemiologischen Studien ein inverser Zusammenhang zwischen banalen Infekten und dem Krebsrisiko festgestellt (s. Abel, 1996, Hager, 1996, Abel, 1998).

Literatur

1. Abel, U.: Gutachten zum Stand des Nachweises der Wirksamkeit der aktiven Fiebertherapie bei malignen Erkrankungen. In: Bühring, M., Kemper, F.H., (Hrsg.): Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen. Loseblattwerk. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York. Ausgabe Juli 1996; Sektion 10.05 (Gutachten), 1-19.
2. Abel, U.: Spezielle Forschungsprobleme. Teil 3: Zur Bedeutung von Kasuistiken für die Wirksamkeitsbeurteilung medizinischer Therapien. In: Bühring, M., Kemper, F.H. (Hrsg.): Naturheilverfahren und unkonventionelle Medizinische Richtungen. Loseblattwerk.. Springer-Verlag, Berlin– Heidelberg – New York; Ausgabe März 1997; Teil 1.08; 1-12.
3. Abel,U.: Spontanremissionen und fieberhafte Erkrankungen. In: Heim, M.E., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998; 68-75
4. Abel, U.; Windeler, J.: Erkenntnistheoretische Aspekte klinischer Studien. 4. Vergleichbarkeit in klinischen Studien. A. "Strukturgleichheit" und die Bedeutung der Randomisation. Internistische Praxis **38** (1998) 613-624.
5. Baker, H.W.: Biologic control of cancer. The James Ewing Lecture. Arch. Surg. **121** (1986) 1237-1241.
6. Bertino, J.R. (ed.): Encyclopedia of cancer. Vol III. Academic Press, Inc., San Diego 1997
7. Blettner, M., Sauerbrei, W.: Methodologische Aspekte bei der Untersuchung von Spontanremissionen von Tumoren. In: Heim, M.E., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998; 29-38.
8. Bodurtha, A.J., Berkelhammer, J., Kim, Y.H., Laucius, J.F., Mastrangelo, M.J.: A clinical, histologic, and immunologic study of a case of metastatic malignant melanoma undergoing spontaneous remission. Cancer **37** (1976) 735-742.
9. Bottger, D., Dowden, R.V., Kay, P.P.: Complete spontaneous regression of cutaneous primary malignant melanoma. Plastic and Reconstructive Surgery **89** (1992) 548-553.
10. Boyd, W.: The spontaneous regression of cancer. Charles Thomas, Publ., Springfield, Ill. 1966.
11. Boyers, L.M.: Self-examination of the breasts. J. Am. Med. Assoc. **152** (1953) 986.
12. Bruns, P.: Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. Beitr. z. klin. Chirurgie **3** (1887) 443-466.
13. Busch, W.: Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften. Einfluß von Erysipel. Berliner Klin. Wschr. **3** (1866) 245-246.
14. Carlsen, N.L.T.: How frequent is spontaneous remission of neuroblastomas? Implications for screening. Br. J. Cancer **61** (1990) 441-446.
15. Challis, G.B., Stam, H.J.: The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. Acta Oncologica **29** (1990) 545-550.
16. Cole, W.H.: Spontaneous regression of cancer: The metabolic triumph of the host? Ann. NY. Acad. Sci. **230** (1974) 111-141.
17. Cole, W.H.: Opening address: Spontaneous regression of cancer and the importance of finding its cause. Natl. Cancer Inst. Monogr. 44. DHEW Publ. No 76-1038.US Dept. of Health, Education, and Welfare, NIH, Bethesda, Ma (1976); 5-9.
18. Cole, W.H.: Relationship of causative factors in spontaneous regression of cancer to immunologic factors possibly effective in cancer. J. Surg. Oncol. **8** (1976) 391-411.
19. Cole, WH.: Efforts to explain spontaneous regression of cancer. J. Surg. Oncol. **17** (1981) 201-209.
20. Czerny, V.: Über unerwartete Krebsheilungen. Zeitschrift für Krebsforschung **5** (1907) 27-35.

21. Czerny, V.: Über Therapie der Krebse. Münchener Medizinische Wochenschrift **36** (1911) 1897-1900.
22. Eschweiler, R.: Die Erysipel-, Erysipeltoxin- und Serumtherapie der bösartigen Geschwülste. Naumann, Leipzig 1897.
23. Everson, T.C.: Spontaneous regression of cancer. Ann. NY. Acad. Sci. **114** (1964) 721-735.
24. Everson, T.C., Cole, W.H.: Spontaneous regression of cancer: Preliminary report. Ann. Surg. **144** (1956) 366-383.
25. Everson, T.C., Cole W.H.: Spontaneous regression of cancer. W.B. Saunders, Philadelphia 1966.
26. Fauvet, J., Campagne, J., Chavy, A., Piet, G.: Guérisons, régressions et rémissions spontanées des cancers. Rev. Prat. **10** (1960) 2349-2384.
27. Fauvet, J., Roujeau, J., Piet, R.: Les guérisons et régressions spontanées des cancers. Rev. Prat. **14** 1964 2177-2180.
28. Franklin, C.I.V.: Spontaneous regression in cancer. In: Stoll, B.A. (Hrsg): Prolonged arrest of cancer. John Wiley & Sons, New York 1982; 103-116.
29. Frick, S., Frick, P.: Spontanremissionen bei chronischer lymphatischer Leukämie. Schweiz. med. Wschr. **123** (1993) 328-334.
30. Fritze, D.: Medikamentöse Krebsbehandlung. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1986.
31. Gallmeier, W.M.: Spontanremission bei Krebs - wissenschaftliche Denkanstöße durch ein klinisches Phänomen. In: Heim, M.E., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998; 6-11.
32. Gattiker, H.H., Wiltshaw, E., Galton, D.A.G.: Spontaneous regression in Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer **45** (1980) 2627-2632.
33. Geraads, A., Carpentier, A., Plagne, R.: La régression spontanée de métastases pulmonaires de cancer rénal est-elle possible? A propos d'un cas, avec revue de la littérature. Rev. Pneumol. Clin. **49** (1993) 233-242.
34. Hager, E.D.: Mikrobielle Immunmodulatoren: Aktive Fiebertherapie mit Bakterientoxinen. In: Bühring, M., Kemper, F.H., (Hrsg.): Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen. Loseblattwerk.. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York. Ausgabe Juli 1996; Sektion 10.05; 1-39.
35. Hawkins, M.J., Friedman, M.A.: National Cancer Institute's evaluation of unconventional cancer treatments. J. Natl. Cancer Inst. **84** (1992) 1699-1702.
36. Heim, ME., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998.
37. Heim, ME., Schwarz, R.: Spontanremissionen bei Krebserkrankungen - ein aktuelles Thema. In: Heim, M.E., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998; 1-4.
38. Hirshberg, C., Barasch, M.I.: Unerwartete Genesung. Droemer Knauer, München 1995.
39. Hirshberg, C.: Spontanremission bei Krebs - eine unbekannte Epidemiologie. In: Heim, M.E., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998; 12-28.
40. Holland, P.W.: Statistics and causal inference. J. Am. Stat. Assoc. **81** (1986) 945-970.
41. Horning, S.J., Rosenberg, S.A.: The natural history of initially untreated low-grade Non-Hodgkin lymphomas. New Engl. J. Med. **311** (1984) 1471-1475.
42. Ikemi, Y., Nakagawa, S., Nakagawa, T., Sugita, M.: Psychosomatic consideration on cancer patients who have made a narrow escape from death. Dynam. Psychiat. **8** (1975) 77-94.
43. Kaiser, H.E.: Biological viewpoints of neoplastic regression. In Vivo **8** (1994) 155-166.
44. Kaiser, H.E., Bodey, B., Siegel, S.E., Gröger, A.M., Bodey, B.: Spontaneous neoplastic regression: the significance of apoptosis. In Vivo **14** (2000) 773-788.

45. Kappauf, H.: Spontanremissionen bei Krebserkrankungen. *Münch. Med. Wschr.* **139** (1997) 660-664.
46. Kappauf, H., Büschel, G., Kaiser, G., Gallmeier, W.M.: Dokumentation von Spontanremissionen bei Krebserkrankungen durch die Nürnberger Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie. Auswertung von Laienberichten. In: Heim, M.E., Schwarz, R. (Hrsg.): Spontanremissionen in der Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1998; 57-67.
47. Kappauf, H., Gallmeier, W.M.: Spontanremissionen. In: Schmoll, H.J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.): Kompendium internistische Onkologie. Bd. 1, 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1999; 93-111.
48. Kölmel, K.F., Abel, U., Kuhn, B., Vehmeyer, K., Wieding, J.U.: Behandlung des metastasierenden malignen Melanoms mit einem Endotoxin enthaltenen Bakterienlysat - Ergebnisse einer Pilotstudie. In: Waclawiczek, H.W., Gebhart, W., Manfreda, D., Schlag, P. (Hrsg.): Das Maligne Melanom - Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1991; 238-239.
49. Maurer, S., Kölmel, K.: Spontaneous regression of advanced malignant melanoma. *Onkologie* **21** (1998) 14-18.
50. Moertel, Ch.G.: Improving the efficiency of clinical trials: a medical perspective. *Stat. Med.* **3** (1984) 455-465.
51. Moosa, A.R., Robson, M.C., Schimpff, St.C. (eds.): Comprehensive textbook of oncology. Williams & Williams, Baltimore 1987.
52. Muggia, f.M., Rosencweig, M. (eds.): Clinical evaluation of antitumor therapy. Martinus Nijhoff Publ., Boston 1987.
53. Nauts, H.C.: The beneficial effects of bacterial infections on host resistance to cancer. End results in 449 cases. A study and abstracts of reports in the world medical literature (1775-1980) and personal communications. Monograph No. 8, 2nd ed. (1,032 references). Cancer Research Institute, Inc., New York 1980.
54. Nossal, G.J.V.: Spontaneous regression of cancer: summary and profile for the future. National Cancer Institute Monograph No.44, DHEW Publ. No 76-1038. US Dept. of Health, Education, and Welfare, NIH, Bethesda, Ma. 1976; 145-148.
55. O'Regan, B., Hirshberg, C.: Spontaneous remission: an annotated bibliography. Inst. of Noetic Sciences, Sausalito 1993..
56. Papac, R.J.: Spontaneous regression of cancer: Possible mechanisms. *In Vivo* **12** (1998) 571-578.
57. Peckham, M., Pinedo, H.M., Veronesi, U. (eds.): Oxford textbook of oncology. Vol 2. Oxford Univ. Press, Oxford 1995.
58. Printz, C.: Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J. Nat. Cancer Inst.* **93** (2001) 1047-1048.
59. Rae, M.V.: Spontaneous regression of a hypernephroma. *Am. J. Cancer* **24** (1935) 839-841.
60. Rohdenburg, G.L.: Fluctuations in the growth energy of malignant tumors in man, with especial reference to spontaneous regression. *J. Cancer Res.* **3** (1918) 193-225.
61. Schmoll, H.J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.): Kompendium internistische Onkologie. Teil 3. Therapiekonzepte. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1999.
62. Seeber, S., Schütte, J. (Hrsg.): Therapiekonzepte Onkologie. 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1998.
63. Senn, H.-J., Drings, P., Glaus, A., Jungi, W.F., Pralle, H.B., Sauer, R., Schlag, P.M. (Hrsg.): Checkliste Onkologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1998.
64. Sharma, D.N., Mohanti, B.K., Shukla, N.K., Rath, G.K.: Spontaneous regression of carcinoma of the stomach. *Clinical Oncology* **12** (2000) 335-37.

65. Stephenson, H.E., Delmez, J.A., Renden, D.I., Kimpton, R.S., Todd, P.C., Charron, T.L., Lindberg, D.A.B.: Host immunity and spontaneous regression of cancer evaluated by computerized data reduction study. *Surg. Gynecol. Obstet.* **133** (1971) 649-655.
66. Stoll, B.A.: Restraint of growth and spontaneous regression of cancer. In: Stoll, B.A. (Hrsg): *Mind and cancer prognosis*. John Wiley u. Sons, New York 1979; 19-29
67. Stoll, B.A.: Spontaneous regression of cancer: new insights. *Biotherapy* **4** (1992) 23-30.
68. Wilmanns, W., Huhn, D., Wilms, K.: *Internistische Onkologie*. 2. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 2000.

Tabelle 1
Einige Meilensteine der Untersuchung des Phänomens
„Spontanremission“

1918	Zusammenstellung und Analyse von 185 Fällen durch G. Rohdenburg
1960,1964	Veröffentlichung einer Fallsammlung durch Fauvet et al.
1966	Publikation zweier grundlegender Arbeiten und Kasuistiken von Spontanremissionen (Everson u. Cole sowie Boyd)
1974	1. Weltkongreß über Spontanremissionen in Baltimore
1993	Veröffentlichung von über 1000 Fällen (nicht nur Krebs) durch O'Regan u. Hirshberg
1997	Internationales Symposium über Spontanremissionen in Heidelberg

Tabelle 2
Einige Fallsammlungen über Spontanremissionen bei
Krebserkrankungen

Quelle	n
Rohdenburg (1918)	192 ^(a)
Fauvet et al. (1960, 1964)	202 ^(a)
Boyd (1966)	98 ^(a)
Everson u. Cole (1966)	176 ^(a)
Stephenson et al. (1971)	224
Gattiker et al. (1980)	20 (unter 209 Fällen von Non-Hodgkin-Lymphom) ^(b)
Horning u. Rosenberg (1984)	19 (davon 6 CR) unter 83 initial unbehandelten Fällen von niedrig-malignem NHL, davon 64 stage IV ^(b)
Baker (1986)	188
Challis u. Stam (1990)	741 (update von Boyd (1966) sowie Everson u. Cole (1966)) ^(a)
Carlsen (1990)	5 (unter 250 in Dänemark registrierten Fällen von Neuroblastom) ^(b)
Frick u. Frick (1993)	32 (nur CLL), davon 12 ohne jede Therapie)
O'Regan u. Hirshberg (1993)	261
Maurer u. Kölmel (1998)	68 (nur malignes Melanom)

^(a) für eine tabellarische Aufschlüsselung siehe auch Hirshberg (1998); die dort angegebenen Fallzahlen weichen allerdings teilweise von den in den Originalarbeiten zu findenden ab.

^(b) s. die Anmerkungen im Text

Tabelle 3
Aufschlüsselung nach Krebslokalisationen
(nach Hirshberg, 1998; gekürzt)

Tumor Typ/Lage	Challis u. Stam (1990) ^(a)	O'Regan u. Hirshberg (1993)
Mundhöhle u. Verdauungsorgane	43	25
Neuroblastom	42	30
Brust	22	22
Urogenitale Organe	94	58
speziell: Niere	68	42
Knochensarkom	3	6
Weichteilsarkom	2	7
Haut	81	21
speziell: mal. Melanom	69	14
Neoplasien des lymphati- schen u. hämatopoetischen Systems	123	30
Auge, Gehirn u. endokrin	40	9
Metastasen eines unbekanntem Primärtumors	10	0

^(a) Aufschlüsselung der von Challis u. Stam ab 1966 zusammengetragenen Kasuistiken; die Zusammenfassung der Lokalisationen weicht von der bei Challis u. Stam zu findenden ab.

Tabelle 4
Gründe für eine unvollständige Erfassung von
Spontanremissionen^(a)

1. Die Spontanremission wird vom Arzt nicht beobachtet (keine ausreichende Nachbeobachtung)
2. Der Arzt kennt das Phänomen Spontanremission nicht
3. Der Arzt vermutet aufgrund des günstigen Verlaufs eine Fehldiagnose
4. Die Remission wird als Erfolg einer früheren Therapie gewertet
5. Die Remission wird als Erfolg einer unkonventionellen Therapie gewertet
6. Eine (temporäre) Remission wird nicht erfaßt oder bei Progression nicht als berichtenswert erachtet
7. Die Remission ist ungenügend dokumentiert, so daß ein Bericht unterbleibt
8. Der Arzt scheut die Veröffentlichung
9. Der Bericht wird nicht zur Veröffentlichung angenommen

^(a) Nach Kappauf u. Gallmeier (1999) leicht modifiziert

Tabelle 5
Einige Ereignisse, die vor Spontanremissionen beobachtet und als mögliche Ursache angesehen wurden

- bakterielle oder virale Infektionen
- operative Eingriffe oder Bestrahlung des Primärtumors
- hormonelle Veränderungen (z.B. Schwangerschaft, Menopause)
- Bluttransfusionen
- Elimination von Karzinogenen
- Veränderungen in der Psyche oder im Verhalten

Zusammenfassung

Spontanremissionen sind reale Phänomene, deren Erforschung für die Grundlagenforschung, die Beurteilung von Kasuistiken über Therapieerfolge und für die Auseinandersetzung von Patienten mit ihrer Erkrankung wichtig ist. In der Arbeit werden Erklärungen gegeben, warum die bisherige Forschung so unbefriedigende Ergebnisse erbracht hat. Zwar steht fest, daß Beobachtungen von Spontanremissionen selten sind, jedoch sind verlässliche Angaben über Inzidenz(raten) prinzipiell kaum möglich. Die Bestimmung der Anzahl von Spontanremissionen leidet unter unvollständiger Erfassung sowie einer extremen Verzerrung, die bereits eintritt, wenn die Falsch-positiv-Rate (1-Spezifität) der Beobachtung nur minimal über null liegt. Überdies ist es überaus schwierig, eine Wahrscheinlichkeit für eine Spontanremission in einer präzisen, sinnvollen Weise so zu definieren, daß sie durch Beobachtungen geschätzt werden kann. Eine methodisch fundierte Ursachenforschung wird durch die Seltenheit und Heterogenität der Fälle extrem erschwert und existiert bis heute nicht. Ohne zusätzliche Plausibilitätsbetrachtungen können ursächliche Zusammenhänge nicht glaubhaft gemacht werden.