

Ethisch angemessener Umgang mit Zufallsfunden bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung

– Leitlinienvorschlag –

Heinemann, T.^{1,*}, Hoppe, C.^{2,*}, Weber, B.², Spickhoff, A.³, Listl, S.³, Kipper, J.¹, Rottländer, K.¹, Schmetz, M.¹, Gogolok, S.¹, Lehmacher, K.¹

¹ ELSA - Nachwuchsforschergruppe (BMBF) „Molekulare Medizin und medizinische Hirnforschung“ am Institut für Wissenschaft und Ethik, Universität Bonn

² Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn

³ Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung sowie Zivilprozessrecht, Universität Regensburg

* geteilte Erstautorenschaft

Die nachfolgenden Leitlinien behandeln den ethisch angemessenen Umgang mit Zufallsfunden bei der Anwendung von bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung im Hinblick auf die Aufklärung von Probanden vor der Studienteilnahme sowie die Vorgehensweise im Falle von Zufallsfunden. Die Leitlinien berühren nicht die Gültigkeit der etablierten Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis (*good scientific practice*). Die Leitlinien basieren auf weithin anerkannten ethischen Prinzipien und leiten hieraus ethisch begründete Pflichten sowie Handlungsempfehlungen ab; sie berücksichtigen bestehende Rechtsnormen in Deutschland.

I. Definitionen

II. Prinzipien

III. Pflichten des Forschers

IV. Leitlinien

- A. Aufklärung des Probanden vor Studienteilnahme über Zufallsfunde
- B. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme
- C. Sichtung der wissenschaftlichen Daten durch den Forscher
- D. Einschätzung der Abklärungsbedürftigkeit von Zufallsfunden
- E. Mitteilung eines abklärungsbedürftigen Zufallsfundes
- F. Vermittlung des Probanden in ein Arzt-Patient-Verhältnis
- G. Dokumentation
- H. Forschungsanträge

I. Definitionen

Die nachfolgenden Begriffe wurden für die Verwendung in diesen Leitlinien inhaltlich definiert und im Text mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

Forscher: der lokale Projektleiter der Forschungsstudie mit übergeordneter Leitungsfunktion für die Durchführung der Forschungsstudie vor Ort

Forscher-Proband-Verhältnis: das spezifische, durch die Forschungsintention des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns und die Fremdnützigkeit der Forschung bestimmte Verantwortungs- und Pflichtenverhältnis zwischen Forscher und Proband, das insbesondere charakterisiert ist durch (a) das Gebot des Nichtschädigens des Probanden und die Beachtung vertretbarer Belastungen und Risiken sowie (b) die jederzeit widerrufbare Einwilligung des Probanden oder seines gesetzlichen Vertreters in die Teilnahme an der Studie nach Aufklärung über die Ziele der Studie und die Risiken einer Studienteilnahme (*informed consent*).

Arzt-Patient-Verhältnis: das spezifische Verantwortungs- und Pflichtenverhältnis zwischen Arzt und Patient, das die Grundlage der Legitimation ärztlichen Handelns darstellt. Zentrale Voraussetzungen für ein Arzt-Patient-Verhältnis und ärztliches Handeln sind (a) das Vorliegen einer medizinischen Indikation, die durch die medizinische Notwendigkeit der Handlung und ihren uneingeschränkten Individualnutzen für den Patienten charakterisiert ist, sowie (b) die Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters in die ärztliche Handlung nach vorheriger Aufklärung (*informed consent*) (mit Ausnahme von besonderen Umständen wie Notfällen oder Eigen- bzw. Fremdgefährdung)

Neuroradiologische Diagnostik: klinisch-neuroradiologische Untersuchung im Rahmen eines Arzt-Patient-Verhältnisses*

Neuroradiologischer Experte: Experte für Bildgebungsverfahren des Gehirns und deren Auswertung, der im Rahmen einer Forschungsstudie außerhalb eines klinischen Kontextes und eines Arzt-Patient-Verhältnisses* tätig wird. Entsprechend dem in der Forschungsstudie angewendeten Bildgebungsverfahren (CCT, MRI, PET, SPECT etc.) handelt es sich in der Regel um einen Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie (Neuroradiologe), für Neurologie oder für Nuklearmedizin

Signalauffälligkeit: Jede Auffälligkeit in den gewonnenen Bilddaten, die vom Forscher* bei der Sichtung und Analyse der Daten im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit für die kollektive wissenschaftliche Auswertung der Forschungsstudie entdeckt wird. Der Begriff der Signalauffälligkeit bezieht sich ausschließlich auf die Perspektive der Objektivität und Reliabilität der wissenschaftlichen Forschung und berücksichtigt nicht die außerhalb des Forschungsinteresses liegende Perspektive auf die Bedeutung einer Auffälligkeit für den individuellen Probanden.

Zufallsfund: Signalauffälligkeit* in der Perspektive auf eine mögliche klinische Relevanz für den individuellen Probanden. Diese Perspektive liegt außerhalb des Forschungsinteresses und reflektiert die Fürsorge des Forschers gegenüber dem Probanden. Dem gemäß wird im Rahmen einer Forschungsstudie nicht nach Zufallsfunden mit der Intention einer klinisch orientierten Diagnostik gesucht, sondern Zufallsfunde können als Signalauffälligkeit bei der wissenschaftlichen Datensichtung und -analyse unerwartet entdeckt werden. Demgegenüber stellt ein „Befund“ das Ergebnis einer klinischen Diagnostik dar.

Abklärungsbedürftiger Zufallsfund: Zufallsfund*, der nach Einschätzung des Forschers*, ggf. nach Rücksprache mit einem neuroradiologischen Experten*, eine neuroradiologische Diagnostik* bei einem Probanden empfehlenswert erscheinen lässt

Neuroradiologische Expertise: Vom Forscher* in Auftrag gegebene Beurteilung eines in pseudonymisierter Form vorgelegten Zufallsfundes* durch einen neuroradiologischen Experten*, die zu der Frage Stellung nimmt, ob eine Abklärung des Zufallsfundes durch eine neuroradiologische Diagnostik* empfohlen werden soll.

Patientenprobanden: Probanden, die an einer wissenschaftlichen (klinischen und nichtklinischen) Studie teilnehmen, gleichzeitig aber auch Patienten des im Rahmen der Studie als Forscher* tätigen Arztes sind und/oder in der Klinik bzw. Institution behandelt werden, in der die Forschungsstudie durchgeführt wird.

II. Prinzipien

1. Die aus einem Forscher-Proband-Verhältnis* entstehenden Pflichten und Verantwortungsbegründungen unterscheidet sich, auch im Falle von Patientenprobanden*, prinzipiell von denjenigen eines Arzt-Patient-Verhältnisses*. Wissenschaftliche Studien mit bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung am Menschen sind ausschließlich durch eine Forschungsintention begründet und legitimieren ausschließlich ein Forscher-Proband-Verhältnis. Sie sind nicht, wie das Arzt-Patient-Verhältnis, durch eine medizinische Indikation legitimiert und rechtfertigen daher prinzipiell nicht die Durchführung einer ärztlichen Individualdiagnostik.
2. Auf der Grundlage des Prinzips der Freiheit der Forschung ist ein Forscher* legitimiert, Studien in der Hirnforschung mit Einsatz von bildgebenden Verfahren durchzuführen. Dabei besteht die Pflicht, bei der Planung und Durchführung der Studie den in den etablierten Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis (*good scientific practice*) festgelegten wissenschaftlichen Ansprüchen gerecht zu werden. Es besteht hingegen weder die Pflicht zu einer zusätzlichen Beurteilung der gewonnenen Forschungsdaten unter der Fragestellung einer klinischen Diagnostik noch die Pflicht, einen Arzt oder einen neuroradiologischen Experten* zu diesem Zweck an der Studie zu beteiligen oder bei der Auswertung der wissenschaftlichen Datensätze hinzuzuziehen.
3. Das Prinzip der Selbstbestimmung begründet die Pflicht des Forschers* zur umfassenden Aufklärung des Probanden über die Möglichkeit von Zufallsfunden* entsprechend den allgemein etablierten Regeln der informierten Einwilligung (*informed consent*).

4. Das Prinzip des Nichtschädigens verlangt, dass der Forscher* Schädigungen des Probanden im Zusammenhang mit der Einschätzung der Abklärungsbedürftigkeit oder der Mitteilung eines Zufallsfundes* vermeidet.
5. Der Leitlinienvorschlag zielt darauf ab, Konflikte zwischen den genannten Prinzipien sowie mögliche problematische Folgen, die durch die Entdeckung von Zufallsfunden* entstehen können, durch die Definition von Einschlusskriterien für die Studienteilnahme sowie durch Handlungsempfehlungen zu vermeiden.

III. Pflichten des Forschers

1. Die Pflichten des Forschers* gegenüber dem Probanden im Zusammenhang mit Zufallsfunden* in der bildgebenden Hirnforschung ergeben sich aus seiner Rolle als Forscher und aus dem Forscher-Proband-Verhältnis*. Im Rahmen der Forschungsstudie werden kein Arzt-Patient-Verhältnis* und das damit verbundene spezifische Verantwortungs- und Pflichtenverhältnis etabliert. Von den durch ein Arzt-Patient-Verhältnis begründeten Pflichten zu unterscheiden ist die besondere Sorgfaltspflicht, der ein als Forscher tätiger Arzt aufgrund seines medizinischen Ausbildungs- und Kenntnisstandes unterliegt.
2. Der Forscher* trägt die Verantwortung für die angemessene Aufklärung des Probanden vor Studienbeginn über die Möglichkeit von Zufallsfunden* und deren Konsequenzen.
3. Der Forscher* ist nicht berechtigt, im Rahmen einer Forschungsstudie über das Forschungsinteresse hinaus in den Bilddaten eines Probanden nach Auffälligkeiten im Sinne einer klinischen Individualdiagnostik zu suchen oder einen Zufallsfund* durch diagnostisch motivierte zusätzliche Untersuchungen bei dem Probanden abzuklären.
4. Der Forscher* ist nicht berechtigt, im Rahmen einer Forschungsstudie bei Zufallsfunden* eine klinische Diagnose zu stellen und diese gegenüber dem Probanden zu äußern. Dies gilt auch für den Fall, dass der Forscher selbst ein in der Bildauswertung fachkundiger Arzt ist oder nach Entdeckung eines Zufallsfundes einen neuroradiologischen Experten* hinzuzieht. Weder durch die Entdeckung eines Zufallsfundes durch einen als Forscher tätigen Arzt noch durch die Hinzuziehung eines neuroradiologischen Experten nach Entdeckung eines Zufallsfundes wird ein Arzt-Patient-Verhältnis* etabliert.
5. Der Forscher* ist verpflichtet, dem Probanden einen abklärungsbedürftigen Zufallsfund* mitzuteilen und eine neuroradiologische Diagnostik* zu empfehlen oder diese Aufgaben in begründeten Fällen einer geeigneten Person zu übertragen.
6. Der Forscher* ist verpflichtet, im Rahmen seiner Möglichkeiten bei der Einschätzung der Abklärungsbedürftigkeit und der Mitteilung eines Zufallsfundes* sowie der Empfehlung einer neuroradiologischen Diagnostik* Schädigungen des Probanden zu vermeiden.
7. Im Zusammenhang mit der Weitergabe von Daten ist der Forscher* verpflichtet, das Prinzip der informationellen Selbstbestimmung des Probanden und die Bestimmungen des Datenschutzes zu beachten.

8. Im Zusammenhang mit Zufallsfunden* enden die Pflichten des Forschers* gegenüber dem Probanden mit der Mitteilung des Zufallsfundes an den Probanden, der Empfehlung einer neuroradiologischen Diagnostik* und gegebenenfalls dem Angebot der organisatorischen Hilfe bei der Vermittlung des Probanden in ein Arzt-Patient-Verhältnis*.

IV. Leitlinien

A. Aufklärung des Probanden vor Studienteilnahme über Zufallsfunde

1. In Bezug auf die Struktur und Intention einer Forschungsstudie muss der Forscher* den Probanden über folgende Aspekte im Zusammenhang mit Zufallsfunden* aufklären:
 - 1.1 Dem Probanden muss erklärt werden, dass im Rahmen der Forschungsstudie kein Arzt-Patient-Verhältnis* begründet wird.
 - 1.2 Dem Probanden muss erklärt werden, dass im Rahmen der Forschungsstudie keine klinische Individualdiagnostik durchgeführt wird, da die Forschungsstudie ausschließlich auf wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und nicht auf die Entdeckung individueller hirnstruktureller oder -funktioneller Auffälligkeiten abzielt. Ihm muss dargelegt werden, dass die Datenerhebung hinsichtlich Methodenauswahl und Umfang auf die Forschungsziele ausgerichtet ist und sich nicht an der Gewinnung individualdiagnostisch verwertbarer Daten orientiert. Der Proband muss darüber informiert werden, dass aus diesem Grund tatsächlich vorhandene klinisch relevante Normabweichungen möglicherweise nicht entdeckt werden.
 - 1.3 Dem Probanden muss mitgeteilt werden, unter welchen Bedingungen, in welchem Umfang und in welchem Zeitrahmen die von ihm gewonnenen Daten voraussichtlich ausgewertet werden.
2. In Bezug auf mögliche Zufallsfunde* muss der Forscher* den Probanden über folgende Aspekte aufklären:
 - 2.1 Der Proband muss über die Möglichkeit aufgeklärt werden, dass bei der wissenschaftlichen Analyse der Daten Signalauffälligkeiten* entdeckt werden, die nach Einschätzung des Forschers* einen Zufallsfund* darstellen und gegebenenfalls eine neuroradiologische Diagnostik* empfehlenswert erscheinen lassen (abklärungsbedürftiger Zufallsfund*).
 - 2.2 Der Proband muss darüber aufgeklärt werden, dass Zufallsfunde* im Rahmen der Forschungsstudie ausschließlich im Hinblick auf ihre Abklärungsbedürftigkeit bzw. die Empfehlung einer neuroradiologischen Diagnostik* eingeschätzt, nicht jedoch klinisch-diagnostisch beurteilt werden.

- 2.3 Dem Probanden müssen die Wahrscheinlichkeit und das Spektrum von Zufallsfunden* erläutert werden. Ihm muss dargelegt werden, dass aus solchen Zufallsfunden* medizinische sowie berufliche und andere soziale Konsequenzen entstehen können. Hierzu gehört auch der Hinweis auf versicherungsrechtliche Fragen, wie etwa die Mitteilungspflicht des Probanden beim Abschluss privater Krankenversicherungen oder Lebensversicherungen. Ferner muss auf die psychische Belastung eingegangen werden, die durch die Kenntnis eines Zufallsfundes* und gegebenenfalls eines anschließend diagnostisch spezifizierten hirnpathologischen Befundes entstehen kann.
- 2.4 Falls in der Forschungsstudie im Falle eines Zufallsfundes die Hinzuziehung eines neuroradiologischen Experten* vorgesehen ist, muss der Forscher den Probanden gegebenenfalls darüber aufklären, dass eine neuroradiologische Expertise* ohne erneute Rücksprache mit dem Probanden veranlasst wird.
- 2.5 Der Proband muss darüber aufgeklärt werden, dass ihm ein abklärungsbedürftiger Zufallsfund* vom Forscher* oder von einer vom Forscher bestimmten Person mitgeteilt wird und ihm in diesem Fall die Durchführung einer neuroradiologischen Diagnostik* empfohlen wird.
- 2.6 Dem Probanden muss mitgeteilt werden, dass ihm Zufallsfunde*, die nach Einschätzung des Forschers*, ggf. nach Rücksprache mit einem neuroradiologischen Experten*, keiner klinisch-diagnostischen Abklärung bedürfen, nicht mitgeteilt werden.

B. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme

Im Zusammenhang mit möglichen Zufallsfunden* müssen folgende Einschlusskriterien für die Teilnahme eines Probanden an einer Studie beachtet werden:

1. Der Proband willigt schriftlich ein, dass der Forscher* im Falle eines Zufallsfundes* ohne erneute Rücksprache mit dem Probanden einen neuroradiologischen Experten*, dem die Bilddaten unter Beachtung der Bestimmungen des Datenschutzes zugänglich gemacht werden, hinzuzieht, sofern ein solches Vorgehen bei der Planung der Studie festgelegt wurde.
2. Der Proband willigt schriftlich ein, dass ihm ein abklärungsbedürftiger Zufallsfund* mitgeteilt wird.
3. Der Proband willigt schriftlich ein, dass ihm nicht abklärungsbedürftige Zufallsfunde* nicht mitgeteilt werden.
4. Patientenprobanden* willigen schriftlich ein, dass Zufallsfunde* ihren behandelnden Ärzten zur Kenntnis gebracht werden.
5. Der Proband muss einen Krankenversicherungsschutz besitzen, so dass die Kosten, die bei einem abklärungsbedürftigen Zufallsfund* im Zusammenhang mit einer klinischen Diagnostik entstehen, gedeckt sind.

C. Sichtung der wissenschaftlichen Daten durch den Forscher

Zur Minimierung haftungsrechtlicher und strafrechtlicher Risiken für den Forscher* im Zusammenhang mit Zufallsfunden* ist es empfehlenswert, dass der Forscher die wissenschaftlichen Bilddaten den wissenschaftlichen Erfordernissen entsprechend sorgfältig und zeitnah nach der Datengewinnung auswertet.

D. Einschätzung der Abklärungsbedürftigkeit von Zufallsfunden

1. Zur Vermeidung unnötiger Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung eines Zufallsfundes* (falsch positive Einschätzung der Abklärungsbedürftigkeit) und dadurch verursachter unnötiger Belastungen des Probanden ist es je nach Ausbildungs- und Kenntnisstand des Forschers* empfehlenswert, dass der Forscher zur Einschätzung von entdeckten Zufallsfunden einen neuroradiologischen Experten* für eine neuroradiologische Expertise* hinzuzieht.
2. Der Forscher* trifft, ggf. nach Rücksprache mit einem neuroradiologischen Experten*, verantwortlich die Entscheidung, ob ein Zufallsfund* dem Probanden mitgeteilt und ihm eine klinisch-diagnostische Abklärung empfohlen wird (abklärungsbedürftiger Zufallsfund*).
3. Die individualdiagnostische Abklärung eines Zufallsfundes* kann nur außerhalb der Forschungsstudie im Rahmen eines Arzt-Patient-Verhältnisses* erfolgen.

E. Mitteilung eines abklärungsbedürftigen Zufallsfundes

1. Ein abklärungsbedürftiger Zufallsfund* muss dem Probanden durch den Forscher* mitgeteilt werden. In begründeten Fällen kann der Forscher die Mitteilung eines Zufallsfundes an eine geeignete Person delegieren.
2. Die Mitteilung muss unverzüglich, nachdem der Zufallsfund* als abklärungsbedürftig eingeschätzt wurde, erfolgen.
3. Ein abklärungsbedürftiger Zufallsfund* muss dem Probanden in einem persönlichen oder telefonischen Gespräch mitgeteilt werden. Eine schriftliche Mitteilung sollte nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Bei einer telefonischen oder schriftlichen Mitteilung muss dem Probanden ein zeitnahes persönliches Gespräch angeboten werden.
4. Dem Probanden muss bei der Mitteilung eines Zufallsfundes* dargelegt werden, dass eine klinisch-diagnostische Beurteilung eines Zufallsfundes nicht im Rahmen der Forschungsstudie, sondern ausschließlich im Rahmen eines Arzt-Patient-Verhältnisses* erfolgen kann.

F. Vermittlung des Probanden in ein Arzt-Patient-Verhältnis

1. Der Forscher* oder eine von ihm bestimmte Person muss dem Probanden im Falle eines abklärungsbedürftigen Zufallsfundes* eine neuroradiologische Diagnostik* empfehlen.
2. Es ist empfehlenswert, dass der Forscher* die Mitteilung über einen Zufallsfund* und die Empfehlung einer klinischen diagnostischen Abklärung mit dem konkreten Angebot einer zeitnahen Durchführung einer neuroradiologischen Diagnostik* bei einem Arzt verbindet (Praxis/Institutsambulanz, konkreter Terminvorschlag). Der Proband muss dabei auf sein Recht der freien Arztwahl hingewiesen werden.
3. Es ist empfehlenswert, dass der Forscher* bereits vor Beginn der Studie Vorkehrungen für den Fall abklärungsbedürftiger Zufallsfunde* trifft und z.B. mit einem Facharzt vereinbart, dass Probanden kurzfristig die Möglichkeit zu einer neuroradiologischen Diagnostik* erhalten.
4. Der Forscher* darf Daten des Probanden nur nach dessen Einwilligung einem den Probanden behandelnden Arzt zugänglich machen. Patientenprobanden* erteilen die diesbezügliche Einwilligung bereits vor Studienteilnahme (vgl. IV.B.4).

G. Dokumentation

Es ist empfehlenswert, dass der Forscher* sämtliche Vorgänge im Zusammenhang mit der Entdeckung und Mitteilung eines Zufallsfundes* schriftlich dokumentiert und unter Pseudonym des Probanden (d.h. getrennt von dessen Einverständniserklärung) archiviert.

H. Forschungsanträge

In Forschungsanträgen sollte der Umgang mit Zufallsfunden* beschrieben werden, um Drittmittelgebern und Ethikkommissionen Gelegenheit zur kritischen Prüfung zu geben. Gegebenenfalls genügt der Hinweis auf eine Vorgehensweise entsprechend konsentierter Leitlinien. Abweichungen sollten beschrieben und begründet werden.