Leitlinien

„Ethisch angemessener Umgang mit Zufallsbefunden bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung am Klinikum rechts der Isar“

Die nachfolgenden Leitlinien übernehmen weitgehend den Leitlinienvorschlag „Ethisch angemessener Umgang mit Zufallsfunden bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung“ in der Version vom 19.06.2009, der von der Arbeitsgemeinschaft Neuroethik an der Universität Bonn entwickelt wurde.[1] Sie wurden geringfügig unter Berücksichtigung weiterführender Literatur modifiziert[2-6] und an die spezielle Situation am Klinikum rechts der Isar der TU München angepasst. Die Leitlinien behandeln den ethisch angemessenen Umgang mit festgestellten Zufallsbefunden bei der Anwendung von bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung und beziehen sich insbesondere auf die Aufklärung von Probanden vor Studienteilnahme sowie die Vorgehensweise im Falle von festgestellten Zufallsbefunden. Die Leitlinien basieren auf weithin anerkannten ethischen Prinzipien und leiten hieraus ethisch begründete Pflichten sowie Handlungsempfehlungen ab. Sie berücksichtigen bestehende Rechtsnormen in Deutschland. Die Leitlinien werden für das Klinikum rechts der Isar der TU München als verpflichtend betrachtet.

I. Definitionen

II. Prinzipien

III. Pflichten des Forschers

IV. Leitlinien

A. Aufklärung des Probanden vor Studienteilnahme über Zufallsbefunde

B. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme

C. Sichtung der wissenschaftlichen Daten durch den Forscher

D. Einschätzung von Zufallsbefunden durch den Forscher

E. Mitteilung eines abklärungsbedürftigen Zufallsbefundes

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

G. Dokumentation

H. Forschungsanträge

I.

I. Definitionen

Forscher: der lokale Projektleiter der Forschungsstudie

Patientenprobanden: Patienten, die als Probanden an einer wissenschaftlichen (klinischen und nichtklinischen) Studie teilnehmen, welche von dem behandelnden Arzt dieser Patienten oder in der Klinik, in der die Patienten behandelt werden, durchgeführt wird

Zufallsbefund: Strukturauffälligkeiten, die bei der wissenschaftlichen Datenanalyse entdeckt werden und nach denen nicht im Detail mit der Intention einer klinisch orientierten Diagnostik gesucht wurde

Abklärungsbedürftiger Zufallsbefund: Zufallsbefund, der aus Sicht des Forschers eine neuroradiologische Diagnostik bei einem Probanden empfehlenswert erscheinen lässt

Neuroradiologischer Experte: Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie (Neuroradiologe), oder - bei ausschließlichen PET-Studien - Facharzt für Nuklearmedizin.

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

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

II. Prinzipien

1. Das Forscher-Proband-Verhältnis unterscheidet sich, auch im Falle von Patientenprobanden, prinzipiell von einem Arzt-Patient-Verhältnis. Wissenschaftliche Studien mit bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung am Menschen begründen sich ausschließlich durch eine Forschungsintention und dienen nicht einer ärztlichen Individualdiagnostik.

2. Auf der Grundlage des Prinzips der Freiheit der Forschung ist es dem Forscher erlaubt, Studien in der Hirnforschung mit Einsatz von bildgebenden Verfahren durchzuführen. Es besteht dabei die dringende Empfehlung, einen Facharzt für Neuroradiologie bzw. bei ausschließlichen PET-Studien einen Facharzt für Nuklearmedizin an der Studie zu beteiligen.

3. Das Prinzip der Selbstbestimmung begründet die Pflicht des Forschers zur umfassenden Aufklärung des Probanden über die Möglichkeit von Zufallsbefunden 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 oder Mitteilung eines Zufallsbefundes vermeidet.

5. Diese Leitlinie zielt darauf ab, Konflikte zwischen den genannten Prinzipien sowie mögliche problematische Folgen, die durch die Entdeckung von Zufallsbefunden 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 Zufallsbefunden in der bildgebenden Hirnforschung ergeben sich aus seiner Rolle als

Forscher und aus dem Forscher-Proband-Verhältnis. Im Rahmen der Forschungsstudie tritt der Forscher gegenüber dem Probanden nicht als Arzt auf.

2. Die Tatsache, dass die Forschung in den Räumlichkeiten des Klinikums r. d. Isar durchgeführt wird, verpflichtet den Forscher allerdings in besonderem Maße dazu Sorge zu tragen, dass grobe Auffälligkeiten entdeckt werden können, auch wenn diese nicht im primären Forschungsinteresse stehen. Hierzu muss das Untersuchungsprotokoll von MRT-Aufnahmen mindestens eine axiale FLAIR-Sequenz enthalten und es muss sichergestellt werden, dass diese Bilder zeitnah durch einen Neuroradiologen ausgewertet werden.

3. Der Forscher trägt die Verantwortung für die angemessene Aufklärung des Probanden vor Studienbeginn über die Möglichkeit von Zufallsbefunden und damit möglicherweise verbundene Konsequenzen.

4. Der Forscher ist nicht berechtigt, im Rahmen einer Forschungsstudie bei Zufallsbefunden eine klinische Diagnose zu stellen und diese gegenüber dem Probanden zu äußern. Dies gilt auch für den Fall, dass der Forscher nach Entdeckung eines Zufallsbefundes einen neuroradiologischen Experten hinzuzieht. Durch die Hinzuziehung eines neuroradiologischen Experten nach Entdeckung eines Zufallsbefundes wird kein Arzt-Patient-Verhältnis etabliert.

5. Der Forscher ist nicht berechtigt, dem Probanden ad hoc einen aus seiner Sicht abklärungsbedürftigen Zufallsbefund mitzuteilen. Vielmehr ist der Forscher verpflichtet, bei einem auffälligen Zufallsbefund einen Experten, i.d.R. einen Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie hinzuzuziehen, der den Befund begutachtet und eine Empfehlung für das weitere Procedere (z.B. weitere Diagnostik) ausspricht.

6. Der Forscher ist verpflichtet, im Rahmen des Umgangs mit Zufallsbefunden, z.B. der Empfehlung einer weiterführenden 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 Zufallsbefunden enden die Pflichten des Forschers gegenüber dem Probanden mit der Empfehlung einer neuroradiologischen Diagnostik und gegebenenfalls dem gemeinsamen Angebot der beteiligten Institutionen zur organisatorischen Hilfe bei der Vermittlung des Probanden in ein Arzt-Patient-Verhältnis.

IV. Leitlinien

A. Aufklärung des Probanden vor Studienteilnahme über Zufallsbefunde

Vor der Teilnahme an einer Forschungsstudie muss der Forscher den Probanden über folgende Aspekte im Zusammenhang mit Zufallsbefunden aufklären:

1. Dem Probanden muss erklärt werden, dass im Rahmen der Forschungsstudie kein Arzt-Patient-Verhältnis etabliert wird.

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 eine fehlende Darstellung bzw. Nichtentdeckung von Auffälligkeiten keinen Ausschluss klinisch relevanter Befunde bedeutet.

3. Der Proband muss über die Möglichkeit aufgeklärt werden, dass bei der wissenschaftlichen Analyse der Daten Strukturauffälligkeiten entdeckt werden können ("Zufallsbefund"), die eine weiterführende neuroradiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen („abklärungsbedürftiger Zufallsbefund“). Im Klinikum rechts der Isar wird bei jeder MRT-Untersuchung des Hirns zu Forschungszwecken eine Art „Screening-Untersuchung“ zum Ausschluss von groben Pathologien als Zufallsbefund durchgeführt (axiale FLAIR-Sequenz). Diese Untersuchung wird von der Abteilung für Neuroradiologie ohne erneute Rücksprache zeitnah ausgewertet, weiter abklärungsbedürftige Zufallsbefunde werden dem Probanden vom Forscher und Neuroradiologen gemeinsam mitgeteilt. Voraussetzung ist daher, dass jede Studie, bei der eine MRT-Untersuchung des Gehirns vorgenommen werden soll, mit der Leitung der Abt. für Neuroradiologie im Klinikum rechts der Isar abgesprochen wird.

4. Der Proband muss darüber aufgeklärt werden, dass ihm ein als abklärungsbedürftig eingeschätzter Zufallsbefund vom Forscher zusammen mit einem Neuroradiologen mitgeteilt wird und ihm in diesem Fall die Durchführung einer klinisch-neuroradiologischen Diagnostik empfohlen wird. Nicht weiter abklärungsbedürftige Zufallsbefunde werden ihm nicht mitgeteilt.

5. Der Proband muss darüber aufgeklärt werden, dass Zufallsbefunde im Rahmen der Forschungsstudie ausschließlich im Hinblick auf die Frage nach einer Empfehlung einer weiterführenden klinisch-neuroradiologischen Diagnostik eingeschätzt werden, jedoch keine klinische Diagnose gestellt werden kann.

6. Dem Probanden muss der Zeitrahmen genannt werden, in welchem die von ihm gewonnenen Daten ausgewertet werden.

7. Dem Probanden müssen die Wahrscheinlichkeit und das Spektrum von Zufallsbefunden erläutert werden. Mögliche medizinische, berufliche und andere soziale Konsequenzen, die für den Probanden aus solchen Funden entstehen können, müssen dem Probanden dargelegt werden. 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 Zufallsbefundes und gegebenenfalls eines anschließend diagnostisch spezifizierten hirnpathologischen Befundes entstehen kann. Der Proband sollte aber auch darauf hingewiesen werden, dass durch die Entdeckung von Zufallsbefunden auch Krankheiten früher diagnostiziert werden könnten, mit besserer Aussicht auf Heilung bei entsprechend früh eingeleiteter Behandlung.

B. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme

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

1. Der Proband willigt schriftlich ein, dass ihm ein abklärungsbedürftiger Zufallsbefund mitgeteilt wird.

2. Der Proband willigt schriftlich ein, dass der Forscher ohne Rücksprache mit dem Probanden einen neuroradiologischen Experten aus der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums bzw. bei ausschließlichen PET-Studien einen Nuklearmediziner, dem die Daten zugängig gemacht werden, hinzuzieht.

3. Der Proband willigt schriftlich ein, dass ihm ausschließlich solche Zufallsbefunde mitgeteilt werden, die als abklärungsbedürftig eingeschätzt werden. Hier muss betont werden, dass auch die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, dass strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns nicht entdeckt werden, da primär ein wissenschaftliches und kein klinisches Interesse im Vordergrund der Untersuchungen steht.

4. Patienten willigen schriftlich ein, dass Zufallsbefunde nach Rücksprache den behandelnden Ärzten zur Kenntnis gebracht werden können.

5. Der Proband muss einen Krankenversicherungsschutz besitzen, so dass die Kosten, die bei einem abklärungsbedürftigen Zufallsbefund 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 Zufallsbefunden ist es empfehlenswert, dass der Forscher die wissenschaftlichen Bilddaten sorgfältig und zeitnah nach der Datengewinnung auswertet. Der Forscher muss zusätzlich Sorge tragen dass auch die Auswertung durch einen Neuroradiologen zeitnah erfolgt. Dies setzt primär eine Absprache mit der Abt. für Neuroradiologie im Klinikum rechts der Isar und normalerweise eine Quittierung der Untersuchung im SAP voraus.

D. Einschätzung von Zufallsbefunden durch den Forscher

1. Zur Vermeidung unnötiger Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung eines Zufallsbefundes (falsch positive Einschätzung der Abklärungsbedürftigkeit) und dadurch verursachter unnötiger Belastungen des Probanden ist es unabdingbar, dass der Forscher zur

Einschätzung von Zufallsbefunden einen neuroradiologischen Experten für eine neuroradiologische Expertise hinzuzieht.

2. Eine individualdiagnostische Abklärung eines Zufallsbefundes kann nur außerhalb der Forschungsstudie im Rahmen eines Arzt-Patient-Verhältnisses erfolgen.

E. Mitteilung eines abklärungsbedürftigen Zufallsbefundes

1. Über abklärungsbedürftige Zufallsbefunde muss der Proband durch den Forscher zusammen mit einem Neuroradiologen oder Nuklearmediziner (bei PET-Untersuchungen) informiert werden.

2. Die Mitteilung muss unverzüglich erfolgen, nachdem der Zufallsbefund als abklärungsbedürftig eingeschätzt wurde.

3. Der Forscher muss dem Probanden zusammen mit dem Neuroradiologen oder Nuklearmediziner einen abklärungsbedürftigen Zufallsbefund in einem persönlichen Gespräch mitteilen. Eine schriftliche oder telefonische Mitteilung sollte nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Bei einer telefonischen oder schriftlichen Mitteilung muss dem Probanden ein zeitnahes persönliches Gespräch angeboten werden.

4. Der Forscher muss dem Probanden erläutern, dass eine klinisch-diagnostische Beurteilung des Zufallsbefundes ausschließlich im Rahmen eines Arzt-Patient-Verhältnisses erfolgen kann.

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

1. Der Forscher muss dem Probanden im Falle eines abklärungsbedürftigen Zufallsbefundes zusammen mit dem Neuroradiologen oder Nuklearmediziner eine weiterführende neuroradiologische Diagnostik empfehlen.

2. Es ist dringend empfehlenswert, dass die Mitteilung über einen Zufallsbefund und die Empfehlung einer klinischen diagnostischen Abklärung mit dem konkreten Angebot einer zeitnahen Durchführung einer neuroradiologischen Diagnostik verbunden wird (konkreter Terminvorschlag). Der Proband muss dabei auf sein Recht der freien Arztwahl hingewiesen werden.

3. Es ist unerlässlich, dass der Forscher bereits vor Beginn der Studie diese mit der Leitung der Abt. für Neuroradiologie im Klinikum rechts der Isar abspricht und eine Vereinbarung darüber trifft, dass Probanden im Fall eines abklärungsbedürftigen Zufallsbefundes 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.

G. Dokumentation

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

H. Forschungsanträge

In Forschungsanträgen sollte der Umgang mit Zufallsbefunden 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.

München im Oktober 2015

Prof. Dr. C. Zimmer und PD Dr. J. S. Bauer

(für die Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München)

Prof. Dr. G. Schmidt

(für die Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München)

I. Literatur

1. Heinemann T, Hoppe C, Weber B, Spickhoff A, Listl S, Kipper J, Rottländer K, Schmetz M, Gogolok S, Lehmacher K. Ethisch angemessener Umgang mit Zufallsfunden bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung — Leitlinienvorschlag—. Universität Bonn, 19.06.2009.

2. Kummer, R. Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. Ethische Überlegungen und Lösungsvorschläge: Ignoranz als ethisches Prinzip in der Medizin? Dtsch Arztebl 2007; 104(46): A-3186 / B-2803 / C-2705;

3. Hentschel, F. Zufallsbefunde bei bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. Ethische Überlegungen und Lösungsvorschläge: Grundlage ist die Aufklärung; Dtsch Arztebl 2007; 104(46): A-3185 / B-2802 / C-2704

4. Schmücker R. > Zufallsbefunde – was gebietet die Menschenwürde? Münster 2012/36; Preprints and Working Papers of the Centre for Advanced Study in Bioethics

5. Fujita M, Hayashi Y, Tashiro S, et al., .Handling incidental findings in neuroimaging research in Japan: current state of research facilities and attitudes of investigators and the general population. Health Res Policy Syst. 2014 Oct 6;12:58

6. Shoemaker JM1, Holdsworth MT, Aine C, et al.;A practical approach to incidental findings in neuroimaging research. Neurology. 2011 Dec 13;77(24):2123-7.