

Gesellschaftlicher Kontext

Hanfried Helmchen

- 2.1 Bedarf an psychiatrischer Forschung – 12**
- 2.2 Schutz von Forschungsteilnehmern/Probanden – 16**
 - 2.2.1 Gesellschaftliche Einstellungen – 16
 - 2.2.2 Exkurs: Entwicklung des ethischen Kontextes psychiatrischer Forschung – 16
 - 2.2.3 Ethikkommissionen (EK) – 24
 - 2.2.4 Ethische Normen – 28
 - 2.2.5 Rechtliche Normen – 32
- Literatur – 33**

2.1 Bedarf an psychiatrischer Forschung

Jede klinische Forschung und damit auch die Forschung mit psychisch Kranken zielt auf wissenschaftlich geprüftes Wissen mit dem Ziel, die Behandlung und Versorgung kranker Menschen zu verbessern – im besten Fall auch die der an der Forschungsuntersuchung teilnehmenden Patienten.

Statt der verbreiteten Formulierung »Forschung *an* Kranken« wird hier die »Forschung *mit* Kranken« vertreten, da ja das individuelle Subjekt zur Teilnahme an Forschung gebeten wird bzw. gewonnen werden und nicht an ihm als einem Objekt geforscht werden soll.

Forschungsbedarf besteht besonders bei Krankheiten, die

- chronisch-progredient und langwierig verlaufen,
- nicht oder nur unbefriedigend behandelbar sind,
- zu schwerwiegenden Minderungen der Lebensqualität der Erkrankten wie auch ihrer Angehörigen führen,
- in beachtlicher Häufigkeit auftreten, und
- erhebliche Kosten verursachen.

Die Tatsache, dass eines oder mehrere dieser Kriterien viele psychische Krankheiten charakterisieren, belegt den erheblichen Forschungsbedarf in der Psychiatrie.

Der wichtige soziale Wert und Nutzen des Zieles, diesen Forschungsbedarf zu decken, wird durch rechtliche Normen belegt, so in Deutschland besonders durch das Sozialgesetzbuch V [19]^{*1}. Danach dürfen medizinische Leistungen nur wirksam und wirtschaftlich erbracht werden, und ihr Nutzen muss nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorhanden sein.

Die Erstattung der Kosten medizinischer Interventionen durch die Krankenkassen ist somit grundsätzlich auf Maßnahmen beschränkt, die

wissenschaftlich begründet und geprüft sind; dabei wird die Aussagekraft wissenschaftlicher Prüfungen zunehmend evidenzbasiert bewertet.

Evidenzbasierte Medizin (EbM) wird als ein Weg zur Anwendung wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse angesehen [75], [79], [89], [90]. Evidenz in der hier gebrauchten Bedeutung meint das Ergebnis systematischer Bewertung von publizierten Ergebnissen wissenschaftlicher Studien, also eine rational überprüfte Form des aktuellen wissenschaftlichen Wissens. Dieses anzuwenden ist Pflicht des akademisch ausgebildeten Arztes, nicht nur aus ethischen Gründen, um dem Wohl des Patienten zu dienen (*salus aegroti est suprema lex*) und Schaden von ihm fernzuhalten (*nil nocere*), und auch nicht nur aus forensischen Gründen, wenn in foro die Frage eines Kunstfehlers am »Stand des Wissens (der Wissenschaft, der wissenschaftlichen Erkenntnis)« gemessen wird, sondern auch nach dem geltenden Recht, wenn das Arzneimittelgesetz (AMG) die Zulassung neuer Arzneimittel an die Vorlage beweiskräftiger klinischer Prüfungen bindet, das Psychotherapeutengesetz (Psych TherG) nur wissenschaftlich geprüfte Psychotherapieverfahren anerkennt und die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) dem Arzt die Anwendung nützlicher (und wirtschaftlicher) Verfahren vorschreibt.

Zu betonen ist, dass neben dem wissenschaftlich geprüften Wissen, dessen Evidenz nach definierten Kriterien unterschiedlich stark gesichert ist, in weiten Bereichen ärztlicher Tätigkeit mangels ausreichender wissenschaftlicher Sicherung seiner Wirksamkeit und Sicherheit »nur« tradiertes empirisches Wissen das klinische Handeln bestimmt. »Standard ist, was üblich ist, weil es sich bewährt hat« [69] – wobei die individuelle ärztliche Erfahrung stärkeres Gewicht erhält.

Hierin mag eine ärztliche Quelle der Komplementär- und Alternativmedizin liegen. Deren Hauptgrund ist aber wohl gerade in der umgekehrten Richtung zu sehen, dass nämlich die zunehmende Bedeutung evidenzbasierter Behandlungen und die Standardisierung ihrer Anwendung ebenso wie wachsende finanzielle Begrenzungen den Blick des Therapeuten verengen und die individuellen Besonderheiten und Bedürfnisse des Patienten außer Betracht lassen. Infolgedessen suchen Patienten ihre subjektiven Bedürfnisse auf alternativen Wegen wie Selbstmedikation, Verfahren unbekannter Qualität, Konsultation von nichtärztlichen Behandlern zu befriedigen. Dadurch stellen sich auch dem Psychiater ethische Fragen [34]:

- Respektierung der Würde und Selbstbestimmung des Patienten heißt, ihn ernst zu nehmen. Wo jedoch liegen die Grenzen dabei, die Sichtweise des Patienten einzunehmen, wenn sein Wille mit seinem Wohl in Konflikt ge-

1 Bedeutung der Literaturziffern, die mit einem Sternchen (*) versehen sind: Die genauen Quellen dieser Texte sind im Literaturverzeichnis unter diesen Literaturziffern zu finden. Die alphabetisch angeordneten Texte befinden sich im Anhang »Gesetzestexte« und können dort nachgelesen werden.

2.1 • Bedarf an psychiatrischer Forschung

rät, besonders in Fällen, in denen der Patient womöglich der Fähigkeit ermangelt, kompetent über therapeutische Alternativen zu entscheiden?

- Vermeidung von Schaden soll den Patienten von ungeprüften Verfahren mit unbekannten Nebenwirkungen und Risiken abhalten sowie verhindern, dass eine wirksame Behandlung versäumt wird. Wie jedoch soll der Psychiater den Patienten von den Vorteilen des empfohlenen qualitätsgeprüften Verfahrens überzeugen, ohne ihn aus dem medizinischen Versorgungssystem hinaus und in unqualifizierte und ungeprüfte Verfahren hinein zu treiben?
- Im Hinblick auf Gerechtigkeit erscheint es klar, dass Verfahren ungeprüfter Qualität von Krankenkassen nicht bezahlt werden sollten, um ihre begrenzten Ressourcen für die Gesamtheit aller ihrer Mitglieder nicht unnötig zu reduzieren [68]. Ist das aber auch noch dann akzeptabel, wenn keine effizienten Verfahren verfügbar sind, ein vom Patienten gewünschtes alternatives Verfahren jedoch seine Lebensqualität verbessern könnte?

In Deutschland dürfen also Krankenkassen nur medizinische Maßnahmen bezahlen, die wirksam, wirtschaftlich und zweckmäßig sind. Dementsprechend sind die Ärzte verpflichtet, nur indizierte, wirksame und wirtschaftliche Interventionen zu verordnen bzw. durchzuführen. Um die Wirksamkeit nachzuweisen, ist Forschung nötig. Denn dieser Nachweis ist am sichersten durch wissenschaftliche kontrollierte Untersuchungen, eben durch Evidenzbasierung der Interventionen, zu führen und zwar [35]

- ihre **Wirksamkeit (efficacy)** als solche und ihre Sicherheit durch kontrollierte Prüfungen (► Abschn. 4.3),
- ihre **Wirksamkeit (effectiveness)** und Sicherheit unter Alltagsbedingungen sowie
- ihre **Effizienz (efficiency)**, d. h. das Verhältnis ihrer Wirksamkeit zu ihren Kosten; dabei werden unter Kosten sowohl medizinisch unerwünschte Wirkungen und Risiken als auch wirtschaftlich finanzielle Belastungen verstanden.

Ob ein bestimmter Forschungsbedarf auch aus der im Grundgesetz (GG), Artikel 2 [17]* festgeschriebenen Verpflichtung des Staates, Gefahren für Leib und Leben seiner Bürger abzuwehren, begründet werden kann [78], erscheint fraglich; daraus abzuleiten ist jedoch, dass der Staat Forschung zur Optimierung medizinischer Interventionen gegen krankheitsbedingte Gesundheitsgefahren ohne zureichende Gründe nicht verhindern darf (Persönliche Mitteilung von J. Taupitz 2012).

Weiterhin wird der Bedarf an wissenschaftlich geprüfem medizinischem Wissen indirekt belegt durch die normativen Regelungen klinischer Forschung, die vorrangig dem Schutz von Personen dienen, welche an der als notwendig angesehenen Forschung teilnehmen: rechtlich verbindliche Hinweise finden sich

- im Völkerrecht wie dem Internationalen Pakt für Menschenrechte (ICCPR-66, Artikel 7) [103]* und in der diesbezüglich gleichlautenden UN-Behindertenrechtskonvention (CRPD-06, Artikel 15) [102]* als Erfordernis der »freiwilligen Zustimmung« zur Teilnahme an medizinischen oder wissenschaftlichen Versuchen,
- differenzierter in nationalen Forschungsgesetzen, z. B. in Frankreich, Dänemark, Holland oder jüngst im Humanforschungsgesetz der Schweiz, die zusammenfassend die Forschung mit Menschen regeln, oder in Spezialgesetzen wie dem Arzneimittelgesetz (AMG) und dem Medizinproduktegesetz (MPG) in Deutschland, deren Vorschriften nur bestimmte Forschungsgebiete betreffen.

Wenn auch die Prinzipien des AMG darüber hinaus in anderen Forschungsgebieten mit Menschen analoge Anwendung finden, so ersetzen Spezialgesetze doch kein allgemeines Forschungsgesetz, denn mit der Entscheidung für ein Spezialgesetz und dem Verzicht auf ein allgemeines Forschungsgesetz hat der Gesetzgeber eben nicht alle Fragen der humanmedizinischen Forschung regeln wollen (Persönliche Mitteilung von J. Taupitz 2012).

- Die Europäische Richtlinie für gute klinische Praxis [25], die z. B. in Deutschland durch den 12. Zusatz zum AMG im Jahre 2004 in ein nationales Gesetz übernommen wurde [16] und zur Zeit verbindlicher als Verordnung novelliert werden soll [3].

Rechtsverbindlich sind allein Gesetze und sie konkretisierende und umsetzende staatliche Verordnungen. Richtlinien sind Handlungsvorschriften mit bindendem Charakter und werden durch Übernahme in Gesetze rechtsverbindlich, während Deklarationen, Leitlinien/Standards, Empfehlungen, Stellungnahmen rechtlich unverbindlich sind [8], auch wenn sie wie die ethischen Normen der Deklaration von Helsinki oder der nationalen Zulassungsbehörden die Vertretbarkeit humanmedizinischer Forschung und ihre Begrenzungen geprägt und auch den Gesetzgeber beeinflusst haben. Dabei ist zu bedenken, dass viele relevante Texte im Rahmen

des angelsächsischen Rechtsraumes konzipiert wurden, der nicht notwendig mit dem europäischen Raum identisch ist (Persönliche Mitteilung von E. Doppelfeld 17.01.2012). Somit ist die hier gegebene Auflistung normativer Texte bis zum 12. Zusatz zum AMG rechtlich verbindlich, danach jedoch nicht.

- Richtlinien der internationalen Zulassungsbehörden, in erster Linie der Europäischen Medizin Agentur (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), aber auch nationaler Behörden wie des deutschen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic oder der schwedischen Medical Products Agency (MPA).

MPA

»The Medical Products Agency (MPA) is the Swedish national authority responsible for regulation and surveillance of the development, manufacturing and marketing of drugs and other medicinal products. Our task is to ensure that both the individual patient and healthcare professionals have access to safe and effective medicinal products and that these are used in a rational and cost-effective manner.« [67]

Zusätzlich beeinflussen die Standards nationaler Institute für Qualitätsbewertung die klinische Prüfung von Arzneimitteln, z. B. das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) im Vereinigten Königreich oder das Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in Deutschland.

Die **Deklaration von Helsinki** ist der bisher wichtigste innerärztliche Kodex zur klinischen Forschung, den der Weltärzteverband (WMA) seit 1964 dem jeweils aktuellen Stand der methodischen und ethischen Erkenntnis und praktischer Erfahrungen entsprechend fortschreibt [117]. Unter Bezug darauf hat auch der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in Zusammenarbeit mit der WHO seit 1983 International Ethical Guidelines for Biomedical Research Invol-

ving Human Subjects entwickelt (revidierte letzte Fassung von 2002) [11].

Allerdings könnte die zunehmende Tendenz zur Vergesetzlichung die Bedeutung dieser Deklarationen und Empfehlungen allmählich schwächen: »During the last decade there has been a move from ethical and professional norms towards the adoption of legally binding norms in this field, both internationally and nationally in Europe« [95].

Weiterhin gibt es ethische **Leitlinien auf internationaler und nationaler Ebene**, die sich teilweise nur auf fachgebietspezifische Besonderheiten konzentrieren, so die Deklarationen des Weltverbandes für Psychiatrie von Hawaii 1977 [118] und von Madrid 1996 [119]* mit ihren Fortschreibungen.

Natürlich sind auch die meisten Kranken an einer bestmöglichen Behandlung und Versorgung interessiert. Viele informieren sich inzwischen in den modernen Medien über Behandlungs- und Heilungsmöglichkeiten ihrer Erkrankung und erhoffen ähnliche Erfolge, wie die Forschung sie bei Infektionskrankheiten, bestimmten Krebsarten oder auch psychischen Erkrankungen erzielt hat. Wenn dieses Wissen und der Wunsch nach optimaler medizinischer Versorgung auch den Forschungsbedarf verstärkt, so wird die Bereitschaft zur eigenen Teilnahme an Forschung jedoch durch Berichte über Zwischenfälle, unangenehme oder fatale Nebenwirkungen einer Forschungsintervention bis hin zu Fehlverhalten von Forschern konterkariert (► Kap. 5).

Gründe, psychisch kranke Patienten in Forschung einzubeziehen, sind:

- Auch diese Kranken haben das Recht, an evidenzbasierter Verbesserung von Interventionen gegen ihre Erkrankungen und Behinderungen teilzuhaben, speziell in jenen Fällen, in denen allgemein evidenzbasiertes Wissen auf spezifisch psychiatrische Zustände möglicherweise nicht zutrifft und nicht übertragbar ist [2], [12].
- Besonderer Forschungsbedarf besteht bei bisher vorwiegend nur erfahrungsbegründet behandelten und versorgten, aber stark zunehmenden Zuständen wie apallischen Syndromen, intensivpflegebedürftigen Notfällen oder

Demenzen, Zuständen, die die Einwilligungsfähigkeit der Erkrankten und damit die Voraussetzung für ihre selbstbestimmte Teilnahme an Forschung oft einschränken oder aufheben, gerade auch an solcher Forschung, für die ein Bedarf besteht, wenn sie letztendlich auf die Wiederherstellung der Einwilligungs- und Selbstbestimmungsfähigkeit zielt.

Der demographische Wandel mit einem steilen Anstieg der Zahl alter Menschen und der Häufigkeit besonders der Demenz waren, beginnend in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts, Hauptgründe, die inhärenten ethischen Probleme der Forschung mit diesen vulnerablen Patienten zu diskutieren und Regeln für den Umgang mit diesen Problemen zu entwickeln [37], [44], [56], [59], [60]. Auch heute noch ist die Mehrzahl intensivmedizinischer Interventionen nicht evidenzbasiert [109]. Ausschluss dieser schwer kranken Populationen von Forschung enthält ihnen Behandlungsfortschritte (CIOMS, Guideline 12, equity) [11]* vor und führt zu einem ethisch nicht vertretbaren negativen »Forschungsbias« [114].

Diese Gründe für Forschung leiten sich auch für psychisch Kranke her aus der Befolgung der ethischen Prinzipien

- des **Patientenwohles** (salus aegroti) durch die Entwicklung oder Optimierung medizinischer Interventionen;
- der **Schadensvermeidung** (nil nocere)
 - durch Verdrängung ungeprüfter Maßnahmen, d. h. nichtevidenzbasierter Behandlungen, die Kranke dem Risiko der Verschlechterung ihrer faktisch unbehandelten Krankheit aussetzen;
 - durch wissenschaftlich geprüftes Wissen zu Risiken einer Intervention und damit deren Prävention, d. h. zur Sicherheit einer Intervention;
- der **Verteilungsgerechtigkeit**, wonach
 - Kosten durch die Solidargemeinschaft nur für wirksame medizinische Interventionen zu erstatten sind, da die immerwährende Begrenztheit finanzieller Ressourcen ihre wirtschaftliche Nutzung verlangt

- und dementsprechend Kranke bzw. Gruppen von Kranken mit bestimmten Krankheitszuständen von Forschung zur Wirksamkeit medizinischer Interventionen nicht ausgeschlossen werden sollen.

Fazit

Der Bedarf an humanmedizinischer Forschung ist gesellschaftlich durch den Wunsch nach Optimierung der Behandlung und Versorgung von Kranken sowie durch die Forderung begründet, nur wirksame medizinische Interventionen zu Lasten der Krankenkassen zu verordnen. Dabei gibt es faktische wie ethische Gründe, auch psychisch Kranke einschließlich nichteinwilligungsfähiger Patienten in Forschung einzubeziehen und den gesellschaftlichen Bedarf an wissenschaftlich gesichertem Wissen zur Wirksamkeit und Sicherheit der hier notwendigen humanmedizinischen Interventionen zu decken [36].

Dieser Bedarf an gesellschaftlich geforderter Forschung kann natürlich nur näherungsweise und auch nur dann gedeckt werden, wenn jeder in ein Forschungsprojekt einbezogene Kranke ausreichend gegen Risiken, Belastungen und Unannehmlichkeiten geschützt ist. Ausreichend meint ein mittels ethischer Prinzipien definiertes und gesellschaftlich akzeptiertes Maß. Dies gilt besonders für sogenannte vulnerable Populationen, als welche Bevölkerungsgruppen bezeichnet werden, die aus inneren, z. B. krankheitsbedingten Gründen bzw. Behinderungen, oder äußeren Umständen, z. B. Armut, Gefangenschaft oder inneren wie äußeren Gründen, z. B. Traumatisierung, daran gehindert sind, ihr Recht auf Selbstbestimmung wahrzunehmen (CIOMS, Guideline 13) [11]*. Die Definition von Vulnerabilität und vulnerablen Populationen schwankt in weiten Grenzen. Aber übereinstimmend werden Kinder, Gefangene, psychisch Kranke und vor allem nichteinwilligungsfähige Kranke dazu gerechnet.

Eine Wendung dieser Definition von Vulnerabilität ins Positive als »unbedingte Rettungspflicht mit den bestmöglichen Methoden« bei intensivmedizinpflichtigen (Notfall-)Patienten findet sich in der Literatur nur als Ausnahme [85].

2.2 Schutz von Forschungsteilnehmern/Probanden

2.2.1 Gesellschaftliche Einstellungen

Es gibt erhebliche gesellschaftliche Vorbehalte gegen die Einbeziehung von psychisch Kranken in Forschung. In der Öffentlichkeit wurde und wird gelegentlich auch heute noch psychisch Kranken generell nicht zugetraut, die Aufklärung über ein Forschungsprojekt zu verstehen und in die Teilnahme selbstbestimmt einwilligen zu können. Die in den 1990er Jahren besonders in Deutschland hoch emotional geführte öffentliche Debatte [14] über Forschung mit psychisch kranken Patienten wurde von Befürchtungen dominiert, dass die menschliche Würde und Selbstbestimmtheit durch Instrumentalisierung [49] nichteinwilligungsfähiger psychisch Kranker für Forschung verletzt werde, also von Menschen, die als vulnerabel angesehen werden, weil sie infolge ihrer eingeschränkten oder aufgehobenen Fähigkeit ihre Rechte nicht selbst verteidigen können.

Gelegentlich wird die nicht autorisierte Nutzung einer Person »Instrumentalisierung« genannt, und zwar in dem Kantschen Sinne, dass »an actor uses a person 'merely as a means' for his own purposes (whether, egoistic' or, altruistic'), and the person who by consequence of this action is inhibited to act on its own purposes (its own ends)«. Jedoch werden dabei die normativen Implikationen und Begrenzungen des Begriffs oft nicht reflektiert [49].

So wurde die Gefahr beschworen, dass diese »Schwächsten der Schwachen« für Fremdinteressen ausgebeutet werden könnten (CIOMS, Guideline 12) [11]*. Richtig ist, dass psychisch Kranke häufiger als Menschen mit körperlichen Krankheiten krankheitsbedingt – nur vorübergehend oder auch dauerhaft – nicht selbstbestimmt handeln können.

Demnach wird die Forderung nach Forschung mit Menschen, wie sie aus dem durch Gesetz und Behörde definierten Forschungsbedarf folgt, insbesondere für psychisch Kranke oft kritisch gesehen, von der Öffentlichkeit oft stärker als von den betroffenen Kranken selbst [90]. Dieses Dilemma wurde als »ethisches Paradoxon der Therapieforschung« formuliert (► Kap. 1). Es kann danach als ethisch fragwürdig angesehen werden, eine Person einer kontrollierten klinischen Prüfung zu unterziehen,

aber ethisch kaum weniger fragwürdig ist es, ein ungeprüftes Arzneimittel in die Routineversorgung und in den Markt zu bringen. Denn die Anwendung einer unwirksamen Behandlung schafft nicht nur unnötige Belastungen für den Kranken und Kosten für die Solidargemeinschaft oder gar die Gesellschaft, sondern sie vorenthält dem Kranken bzw. verdrängt womöglich eine wirksame Therapie. Somit ist die wissenschaftliche Feststellung therapeutischer Wirksamkeit ein moralischer Imperativ [116] – zum Wohl und aus Gründen der Gerechtigkeit auch bei psychisch Kranken.

2.2.2 Exkurs: Entwicklung des ethischen Kontextes psychiatrischer Forschung

■ Anekdotische Experimente in der Antike

Seit der Antike wurden Versuche mit Menschen berichtet.

Im 1. Kapitel des Buches Daniel der Bibel schlägt Daniel dem Kämmerer Nebukadnezars, der den gebildeten Knaben der gefangenen Juden die gleiche Erziehung wie den babylonischen Edlen zu kommen lassen sollte, vor, den jüdischen Knaben statt des Königs Wein und Speise, mit dem sie sich nicht verunreinigen wollten, Wasser und Gemüse zu geben und nach 10 Tagen zu prüfen, ob sie oder die babylonischen Knaben gleichen Alters gesünder seien.

»Aus dem 13. Jahrhundert unserer Zeitrechnung wird berichtet, dass Kaiser Friedrich der II. von Hohenstaufen den Versuch unternahm, die Ursprache der Menschheit zu entdecken. Zu diesem Zwecke ließ er eine Anzahl von Säuglingen zur Aufzucht an Ammen übergeben, die den strengen Befehl hatten, zu ihnen kein einziges Wort zu sprechen. Wenn die Kinder dann alt genug würden, um zu sprechen zu beginnen, würden sie das notwendigerweise in der Ursprache der Menschheit tun... Das Experiment schlug fehl, alle Kinder starben, bevor sie sprachen.« [15]. Das gleiche Experiment schrieb bereits Herodot dem Pharao Psammetich I. (664–610 v. Chr.) zu, bei dem die Kinder allerdings überlebten.

■ Experimentelles Denken in der Neuzeit

Mit dem Aufkommen experimentellen Denkens seit dem 16. Jahrhundert begann auch die Medizin das Experiment als Erkenntnismittel zu nutzen (► Abschn. 4.3.2). Als Signum einer wissenschaftlich basierten Medizin nahm die Häufigkeit humanexperimenteller Forschung in den letzten 200 Jahren rasch zu. »Der Berliner Psychiater Albert Moll hat für seine 1902 erschienene *Medizinische Ethik* [66] mehr als 600 Veröffentlichungen über Versuche mit Menschen aus den Jahren 1890–1900 gesammelt, die seiner Meinung nach nichttherapeutische Versuche waren. Er schätzt die Zahl der in Wirklichkeit durchgeführten Experimente auf ‚viele Tausend‘.« [115] S. 102. Trotzdem scheint das ärztliche Bewusstsein für die ethische Dimension von Humanversuchen noch nicht sehr entwickelt und verbreitet gewesen zu sein.

■ Entwicklung des Konzepts der Einwilligung nach Aufklärung

Zwar wurde die Einwilligung nach Aufklärung in eine medizinische Intervention bereits 1767 in einem britischen Prozess erwähnt (Slater v. Baker und Stapleton): Zwei Ärzte, die den schlecht verheilten Knochen eines Patienten ohne dessen Einwilligung refrakturierten, wurden mit dem Argument verurteilt, »... that it was improper to disunite the callous without consent; this is the usage and law of surgeons ... and indeed it is reasonable that a patient should be told what is about to be done to him, that he may take courage and put himself in such a situation as to enable him to undergo the operation.« [27], S. 116

Jedoch hatte dieser Fall – obwohl gelegentlich durch Gerichte im 19. Jahrhundert erwähnt – fast keinen Einfluss auf die juristische Beurteilung ärztlicher Interventionen des folgenden Jahrhunderts [27]. Vielmehr begann eine Kodifizierung ethischer Normen für diesen Bereich erst als Reaktion auf Skandale um medizinische Experimente mit Patienten. So reagierte das preußische Ministerium der Geistlichen, Unterrichts- und Medizinangelegenheiten auf die in der Presse scharf kritisierten Versuche des Direktors der Breslauer Universitäts-hautklinik Albert Neisser mit der weltweit ersten »Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten« vom

29.12.1900, die Versuche an Minderjährigen verbot und die Einwilligung des Patienten nach seiner Aufklärung forderte.

Die hier skizzierte Entwicklung speziell des Informed-consent-Konzeptes wurde unter Bezug auf zahlreiche wichtige internationale Quellen detailliert von Vollmann beschrieben [104], [106]. Dort finden sich auch weitergehende Inhaltsbeschreibungen dieser und der folgenden staatlichen Vorschriften und Kodizes.

■ Fortschritt durch Skandalisierung

Albert Neisser, der damals anerkannte Entdecker des Gonococcus hatte 1892 bei jungen Prostituierten versucht, durch Injektion des Serums von Syphiliskranken einen Syphilisschutz aufzubauen. Jedoch entwickelten 4 von 8 Frauen eine Syphilis, die Neisser auf das Gewerbe der Frauen zurückführte, während seine öffentlichen Kritiker ihm vorwarfen, 8 (zumal arme) Menschen der Gefahr einer Syphilis ausgesetzt zu haben. In der so erzwungenen Gerichtsverhandlung wurde Neisser zu einer Geldstrafe verurteilt, weil er den Versuch ohne Zustimmung der Patienten gemacht hatte [115].

Der italienische Bakteriologe Giovanni Sana-relli, der vermeintliche Entdecker des Gelbfiebererregers, induzierte 1897 bei 5 Patienten Gelbfieber. William Osler charakterisierte diese Versuche ein Jahr später als »To deliberately inject a poison of known high degree of virulency into a human being, unless you obtain that man's sanction, is not ridiculous, it is criminal.« [22]

Der Wiener Psychiater Julius Wagner v. Jauregg, der sich jahrzehntelang mit der symptomvermindernden Wirkung von Fieber auf psychopathologische Syndrome beschäftigt hatte, kam 1916 angesichts eines mit einer akuten progressiven Paralyse eingelieferten Soldaten und eines gleichzeitig aufgenommenen Kranken mit einer Malaria auf den Einfall, Ersteren mit den rezidivierenden Fieberschüben von Malaria zu behandeln, indem er ihn mit dem Blut des Letzteren infizierte. Seine Bedenken, seine Malaria-geimpften Paralysepatienten könnten andere Patienten infizieren, räumte er dadurch aus, dass er im Klinikgarten gefangene Mücken selbst als Culex-, nicht aber als Anopheles-Mücken identifizierte. Über eine Einwilligung dieser Patienten wurde nichts bekannt. Da von den ersten 14 (allerdings einige davon mit der bös-

artigen Malaria tropica und nicht der gutartigen Malaria tertiana) geimpften Paralysepatienten 4 Patienten starben, sah ein schwedischer Psychiater dies als kriminelles Vorgehen an und verzögerte als Mitglied des Nobelkomitees die Verleihung des Nobelpreises. Nachdem jedoch die Malariatherapie gegen die damals in psychiatrischen Kliniken häufige und nicht behandelbare progressive Paralyse erfolgreich eingesetzt werden konnte, sich innerhalb weniger Jahre weltweit verbreitete und damit als therapeutischer Durchbruch anerkannt wurde, erhielt ihr Entdecker 1927 dann doch den Nobelpreis, dem ersten für einen Psychiater [107], [108].

Andererseits hat Walter Reed in den USA ebenfalls schon um die vorige Jahrhundertwende bei seinen Gelbfieber-Versuchen eine Einwilligung nach Aufklärung schriftlich eingeholt [81].

1928 trug der Abgeordnete Julius Moses im Reichstag Versuche an sterbenden Kindern im akademischen Krankenhaus Düsseldorf und an gesunden Kindern in der Universitätsklinik Halle vor, aber erst 1930 beschäftigte sich der Reichsgesundheitsrat mit dem Thema [115]. Daraus folgten 1931 »Richtlinien für neuartige Heilbehandlungen und die Vornahme wissenschaftlicher Untersuchungen am Menschen« des Reichsinnenministeriums [80]. Jedoch verhinderte auch diese klare ministerielle Anweisung nicht die grausamen Experimente nationalsozialistischer Ärzte, deretwegen einige von ihnen im Nürnberger Prozess zum Tode verurteilt wurden. Die für diesen Prozess aufgestellten und nach 1947 als Nürnberger Kodex [65] bekannt gewordenen Normen bestätigten die Erfordernis einer freiwilligen und aufgeklärten Einwilligung zu jeder Forschungsteilnahme von Menschen (»Einwilligungsmodell«). Dieser Kodex war insofern ein wesentlicher Fortschritt, als er nicht nur das Prinzip der freiwilligen und aufgeklärten Einwilligung als verbindlich bekräftigte, sondern es durch die weltweite Publizität der Nürnberger Prozesse auch öffentlich machte. Dies war deshalb ein erheblicher Fortschritt, weil die – wie erwähnt – in Deutschland vorausgegangenen Anweisungen die unmenschlichen Versuche nicht verhinderten, wohl nicht zuletzt deswegen, weil sie den deutschen Ärzten weitgehend unbekannt blieben.

Rolf Winau teilte mir mit, dass er keine Hinweise darauf gefunden hat, dass diese Richtlinie den Ärzten bekannt war [82], möglicherweise deswegen, weil in der »Fassung (, die) die Unterschrift des Preußischen Ministers für Volkswohlfahrt und das Datum vom 11.06.1931 (trägt,) der« vom Reichsgesundheitsrat gewünschte und in der Fassung vom 28.02.1931 enthaltene [92] »Passus fehlt, der von den Ärzten forderte, die Kenntnisnahme der Richtlinien durch Unterschrift zu bestätigen« [115]. Inwieweit der 1930/31 großes Aufsehen erregende sog. Calmette-Prozess um das Lübecker Impfungsglück [82] doch zur Kenntnisnahme dieser Richtlinie beigetragen haben mag, ist unklar (Persönliche Mitteilung von C. Borck 03.07.2012). Jedenfalls fehlte es an einer Einübung in die darin festgelegten ethischen Prinzipien und an einer Sensibilisierung für die heute bekannten, sozialpsychologisch interpretierten Prozesse des Abrutschens in eine unethische Forschungspraxis [9], [32], [35].

Ähnliche Entwicklungen vollzogen sich auch in anderen Ländern. So lösten in den USA Henry Knowles **Beecher** 1966 mit seiner Publikation *Ethics and clinical research* und das Bekanntwerden des Tuskegee-Experiments 1972 eine breite öffentliche Diskussion aus, die 1974 zur Bildung einer »National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research« (Belmont Report) [70] und 1981 zur »President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research« [76] führte.

Beecher hatte bei einer Analyse von 100 Publikationen des Jahres 1964 in einer führenden wissenschaftlichen Zeitschrift nicht weniger als 12 Beispiele humanmedizinischer Forschung gefunden, die er als unethisch beschrieb. In 22 von 50 weiteren gesammelten und näher analysierten Studien, u. a. auch mit geistig behinderten Kindern, beurteilte er deren ethische Implikationen als diskussionswürdig, fragwürdig oder nicht akzeptabel [6].

Mit dem **Tuskegee-Experiment** (1932–1972) wollten Ärzte der US-Gesundheitsbehörde (PHS) den natürlichen Verlauf der unbehandelten Syphilis bei 399 erkrankten Menschen studieren. Es gilt als Beispiel menschenverachtender Versuchsdurchführung, da die Versuchspersonen – arme analphabetische Afroamerikaner – mit kleinen Vergünstigungen zur Teilnahme verführt und weder über die Diagnose und den Zweck der Untersuchung aufgeklärt, noch wirksam behandelt wurden. Obwohl die Forschungsergebnisse bereits in den 1950er Jahren

ausführlich publiziert wurden [62], [73] kam es zu öffentlicher Empörung erst, nachdem Tageszeitungen die Studie 1972 bekannt machten. Sie führte zu Forderungen nach informed consent, Schutzmaßnahmen für vulnerable Personen und Prüfung durch Ethikkommissionen als Voraussetzungen für Forschung mit Menschen. Weniger bekannt wurde, dass ebenfalls Ärzte der US-Gesundheitsbehörde von 1946–1948 in Guatemala Gefangene und Geistesranke mit Syphilis sogar infizierten, um die Wirksamkeit von Penicillin zu prüfen [83].

Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten

Der breite und intensive Fortschritt der medizinischen Wissenschaft nach dem zweiten Weltkrieg brachte Hoffnung auch für Schwerkranke und verstärkte den Bedarf an Forschung, um ihre Behandlung zu verbessern. Mit der Entwicklung einer konsequentialistischen Ethik der Therapieforschung wurde die Forschungsteilnahme auch von nichteinwilligungsfähigen Patienten unter der Bedingung als ethisch vertretbar angesehen, dass sie einen Nutzen davon erwarten konnten und ihre Einwilligung durch diejenige eines gesetzlichen Vertreters oder Betreuers ersetzt wurde. Dieses gegenüber dem ausschließlichen Einwilligungsmodell um die Berücksichtigung des potenziellen Nutzens für den Forschungspatienten erweiterte sog. Nutzenmodell wurde erstmals kodifiziert

- 1964 in der **Deklaration von Helsinki** des Weltärztebundes [117] und später auch in nationalen Gesetzen, so
- 1975 im **deutschen Arzneimittelgesetz** [16].

Die Biomedizinkonvention des Europarates 1997 mit Art. 15 des Zusatzprotokolls 2005 [23]* sowie ihr folgend die Deklaration von Helsinki mit § 27 [117]* öffneten die Möglichkeit von Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten unter den Bedingungen, dass

- ein rechtlich autorisierter Vertreter des Patienten eine informierte Einwilligung gegeben hat,
- die Forschung einen direkten Nutzen und nicht mehr als minimale Risiken oder Belastungen für den Patienten erwarten lässt,

- diese Forschung mit rechtlich einwilligungsfähigen Personen nicht durchgeführt werden kann.

Es sei noch einmal betont, dass das Zusatzprotokoll zur Biomedizinkonvention in den Ländern, die dieses internationale Abkommen ratifiziert haben, rechtsverbindlich ist, die Deklaration von Helsinki aber nicht (Persönliche Mitteilung von E. Doppelfeld 17.01.2012), [50].

§ 29 der Helsinki-Deklaration [117]* fügt sogar die Möglichkeit hinzu, Patienten ohne Einwilligung, einschließlich derjenigen von Angehörigen oder einer Patientenverfügung, in eine Forschungsintervention einzuschließen, aber natürlich nur »wenn der körperliche oder psychische Zustand, der die Einholung der informierten Einwilligung verhindert, ein notwendiges Charakteristikum der Forschungspopulation ist«. Allerdings stößt »diese Regelung auf Bedenken, da die Bedingungen für dieses Vorgehen vom Gesetzgeber formuliert werden müssten!« (Persönliche Mitteilung von E. Doppelfeld 17.01.2012)

Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) [16] schreibt im § 41(3)1* für eine Arzneimittelprüfung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten detailliert vor, dass sie sich unmittelbar auf den klinischen Zustand des Forschungsteilnehmers beziehen und mit möglichst wenigen und näher definierten Belastungen und Risiken verbunden sein muss sowie der Nutzen die Risiken überwiegt.

In den 1990er Jahren entwickelten einige Gruppen von Fachleuten [29], [39], [52] im Hinblick auf den Forschungsbedarf insbesondere bei den stark zunehmenden Demenzen spezifische Regeln für Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten. Die 1995 publizierten Vorschläge einer Gruppe von Psychiatern und Juristen [39] regten die Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer zum »Schutz von nichteinwilligungsfähigen Patienten in der medizinischen Forschung« von 1997 an [122].

Diese Stellungnahme unterschied vier Gruppen von Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten:

1. Medizinisch indizierte, aber experimentelle Interventionen mit einem direkten potenziell-

len individuellen Nutzen für die teilnehmenden Patienten selbst, d. h. Therapieversuche mit einzelnen Patienten (Heilversuche) oder (kontrollierte) klinische Prüfungen mit einer definierten Gruppe von Patienten.

Nebenbei: Obwohl die derzeitigen Antidementiva nur eine geringe Effizienz haben, werden sie als wirksam genug angesehen, eine Placebokontrolle bei zukünftigen Prüfungen neuer antidementiver Substanzen infrage zu stellen [28].

Beispiel 1

Die Prüfung einer neuen Versuchssubstanz mit antidementiven Wirkungen, von der angenommen wird, dass sie schneller, stärker oder spezifischer Symptome reduziert oder nebenwirkungärmer ist als die bisher zugelassenen Antidementiva.

2. Forschung mit zumindest zukünftig potenziellem individuellem Nutzen für die teilnehmenden Patienten, d. h. Nutzen für den weiteren Verlauf oder gegen Rückfälle der Erkrankung.

Beispiel 2

Die Entdeckung pathogenetischer Faktoren als Grundlage für die Entwicklung spezifischer Therapien, die bei langem Verlauf der Krankheit noch dem teilnehmenden Patienten selbst helfen können, z. B. die Suche nach spezifischen Immunfaktoren für die Entwicklung einer Impftherapie gegen die Alzheimer Krankheit [42], [43].

3. Forschung mit keinem (oder wenigstens keinem direkten) potenziellen individuellen Nutzen für die teilnehmenden Patienten, wohl aber für andere Patienten mit der gleichen Krankheit oder dem gleichen Alter, d. h. einem sogenannten gruppenspezifischen Nutzen.

Beispiel 3

Pharmakokinetische Untersuchungen bei multimorbiden und multimedizierten Demenzpatienten, um spezifische Veränderungen des Stoffwechsels zu erfassen; die Ergebnisse solcher Untersuchungen sollen die angemessene und sichere Anwendung dieser Arzneimittel vor allem für die Gruppe

zukünftiger multimorbider Demenzpatienten verbessern. Andere Beispiele sind diagnostische MR-, PET-, SPECT-Studien [47], [84] oder genetische Studien [74] bei Patienten mit Alzheimer Krankheit.

4. Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten außerhalb dieser definierten Gruppen ist selbstverständlich nicht akzeptabel.

Beispiel 4

Die interventionelle pharmakokinetische Untersuchung eines Arzneimittels, das für die Behandlung dieser nichteinwilligungsfähigen Patienten, z. B. Demenzkranke, irrelevant ist.

Wurde bereits der Schritt der Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Patienten in Forschung mit direktem potenziellen Nutzen anfänglich kritisch gesehen, so erst recht eine Ausweitung der Forschung auf nichteinwilligungsfähige Patienten, die – wie in den Gruppen 2 und 3 der o. g. Stellungnahme – davon keinen unmittelbaren individuellen Nutzen erwarten können. Der damit verbundenen Hoffnung auf zukünftige Fortschritte in der Behandlung von Kranken mit Krankheitsbildern der in Forschung einbezogenen Kranken, d. h. mit einem wenigstens gruppenspezifischen Nutzen, stand und steht die Befürchtung von Missbrauch solcher Probanden gegenüber. CIOMS hat solchen Missbrauch in Guideline 12 ebenso wie in Guideline 15 besondere Schutzmaßnahmen für Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen und speziell auch für solche mit nur gruppenspezifischem Nutzen näher beschrieben [11]. Sie sind insgesamt etwas lockerer formuliert als die Folgenden.

Ein Vorschlag der amerikanischen Alzheimer Gesellschaft (1994) war ein Schritt, Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten für Entwicklung und Optimierung medizinischer Interventionen für die jeweilige Gruppe von Kranken mit dem gleichen Krankheitsbild zu ermöglichen. Deren »Risikominimierungsmodell« sah die Einbeziehung von Patienten mit Demenz in Forschungsinterventionen auch ohne potenziellen individuellen Nutzen unter der Bedingung als vertretbar an, dass

Ethik psychiatrischer Forschung

Helmchen, H. (Hrsg.)

2013, XIV, 241 S. 3 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-642-35054-2