

Die Verantwortung der Wissenschaftler und der Eltern für die nicht-therapeutische Krankheitsursachen-Forschung mit minderjährigen Fanconi Anämie-Patienten

Traute Schroeder-Kurth

Zusammenfassung

1. Einleitend werden die grundsätzlichen Schwierigkeiten erörtert, die in Deutschland mit nicht auf Therapie gerichteter Forschung an Minderjährigen bestehen. Die Notwendigkeit der Krankheitsursachenforschung wird überdeckt von der Sorge, dass es sich um Grundlagenforschung und damit fremdnützige Forschung handelt, die ethisch unzulässig ist. Am Beispiel der Fanconi Anämie (FA)-Ursachen-Forschung soll vorgestellt werden, um welche Probleme es sich handelt, damit Entscheidungsträger auf Grund dieser Information Regeln für diese Art der Forschung treffen können. Ein Blick ins Ausland besagt, dass die Einbeziehung nicht zustimmungsfähiger Minderjähriger überall problematisch ist und keine einfachen Lösungen vorhanden sind.

2. Unterscheidungen sind erforderlich, um die Probleme von Diagnostik und Diagnostik-Forschung sichten zu können. Die Praxis bei der FA zeigt, dass es Überschneidungen zwischen Diagnostik im Versorgungsbereich, kasuistischen Darstellungen und Forschungsprojekten durchaus gibt und dass klare Entscheidungen, welchen Zielen die Forschung dient, speziell welchen potentiellen Nutzen der einzelne Patient bei Teilnahme hat, nicht leicht fallen.

3. Die Verantwortungen der Ärzte und Wissenschaftler sowie der Eltern und der FA-Familien-Hilfe für die Entscheidungen zur Teilnahme an Forschung werden benannt.

4. Die ethischen Dilemmata, die Entscheidung für die vorwiegenden Forschungsziele, die ethischen Rechtfertigungen, die unsicheren Aussichten auf Nutzen für Patienten, die Einbeziehung von Minderjährigen, die Instrumentalisierung von abhängigen Minderjährigen und das Veto-Recht zeigen, wie komplex das Problem ist.

5. Im letzten Abschnitt wird verdeutlicht, dass dieser Forschungszweig dringend eine ethische und rechtliche Absicherung durch Berufsrecht und Gesetz benötigt. Die verteilten Verantwortlichkeiten werden nochmals genannt und empfohlen, die Selbsthilfegruppen an Planungen für diese Forschung zu beteiligen.

Schlüsselwörter

Nicht-therapeutische Forschung mit Kindern, Krankheitsursachenforschung, Fanconi Anämie, Instrumentalisierung von Kindern, Veto-Recht der Kinder, Selbsthilfegruppen und Forschungsplanung

Summary

1. In Germany non-therapeutic research with children, such as basic research of the background and pathogenesis of genetic diseases has not been regulated. The general problems of such research are explored. Fanconi anemia serves as an example to demonstrate the necessity for this kind of research even though the goals of various projects have no primary therapeutic consequences for each child.

2. Differentiation is required to distinguish between diagnostic procedures as part of the medical services as opposed to research programs or casuistic demonstrations. There is broad overlap between primary basic research and clinically oriented research. It proves difficult in some cases to define a clear objective in certain projects.

3. Responsibilities of researchers and doctors as well as of parents and the FA-Family Association are addressed.

4. The ethical dilemmata are specified: the decision for the dominant research goal, the ethical justification, the uncertain benefit for the child, the inclusion of small children, the instrumentalization, and the right to deny cooperation.

5. In summary it is urgent to find regulations for this type of research that are ethically and legally acceptable. Self-support groups should participate in research planning.

Keywords

Non-therapeutic studies with children, basic research with minors, Fanconi Anemia, instrumentalization, right to deny cooperation, role of self-support groups

1. Die grundsätzlichen Probleme

Die vorangehenden Artikel von Wissenschaftlern und vom Repräsentanten der Eltern-Vereinigung „Deutsche Fanconi Anämie-Hilfe e.V.“ stehen exemplarisch für die nicht-therapeutische Krankheitsursachen- und Pathogenese-Forschung mit zum Teil nicht-zustimmungsfähigen Kindern. Die aufrichtige Zuordnung dieser Forschung zur nicht-therapeutischen Forschung und damit zum Gegenstand heftig umstrittener, weil meist als „fremdnützig“ deklarierter Forschung, geschieht hier mit voller Absicht. Dadurch soll ein Beitrag zum Verständnis der Dringlichkeit und Notwendigkeit dieser Forschungsziele und damit zur Diskussion der noch zu findenden Regeln für eine ethisch vertretbare nicht-therapeutische Forschung mit Minderjährigen, speziell mit dem Ziel, die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit Fanconi Anämie (FA) verstehen zu lernen, geleistet werden. Beispiele aus der Praxis in den Publikationen stammen überwiegend aus dem Bereich der therapeutischen Forschung, z.B. zur Sicherstellung von kindgerechten Medikamentendosierungen. (Seyberth, 1982, 1990) Sie fehlen aber in den eher theoretischen Publikationen oder Stellungnahmen zu den verschiedenen Kategorien von Forschungszielen mit Themen wie „Forschung mit Nicht-Einwilligungsfähigen“, „Forschung an Minderjährigen“ oder „fremdnützige Forschung an Kindern“.

Das Beispiel der Krankheitsursachen-Forschung bei FA soll als Modell für diese wenig reflektierte Forschung mit den Methoden der Humangenetik und Zellbiologie, an „identifizierbarem Material“ (Rev. Deklaration von Helsinki, 2000), lebenden Zellen der Patienten, DNA, RNA und Proteinen einschließlich der personenbezogenen Daten vorgestellt werden. Damit wird eine sachgerechte, weiterführende ethische und juristische Diskussion ermöglicht. Es geht um medizinische Forschung in Verbindung mit der ärztlichen Versorgung, die der Gruppe gleicherkrankter FA-Patienten – und zwar auf längere Zeit unabhängig von einer Therapie, also ohne unmittelbare Aussicht auf Therapieverbesserung

für den einzelnen Kranken – dient, und gleichzeitig um medizinische Forschung mit dem Ziel von Erkenntnisgewinn über die Erkrankung (Stellungnahme der Zentrale Ethik-Kommission bei der Bundesärztekammer (ZEK), 1997, Taupitz 1999a und b, Dahl und Wiesemann 2001, Maio 2001, Taupitz 2001).

Seit Jahren gehört die Forschung mit Kindern zu den umstrittenen Themen der medizinischen Ethik, besonders, wenn sie undifferenziert unter „Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen“, subsumiert wird. Dazu kommt, dass speziell die nicht-therapeutische Forschung gravierende Probleme aufzuwerfen scheint, weil grundsätzlich individuelle Heilungschancen als Ziel von Forschung gefordert werden und dies mit dem Begriff der therapeutischen – also Nutzen versprechenden – und dadurch berechtigten Forschung allzu sorglos verknüpft wird (Maio 2000). Therapeutische klinische Versuche sind in Deutschland durch das Arzneimittelgesetz (AMG) und Medizinproduktegesetz (MPG) auch für nicht-einwilligungsfähige Patienten gesetzlich geregelt. Für den einzelnen Minderjährigen muss ein möglicher Eigennutzen wahrscheinlich sein (Taupitz 1999a und b, Dahl und Wiesemann 2001). Seit der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki 1983 kann die Krankheitsursachen-Forschung in die klinische Forschung eingeordnet werden, sobald sich Hoffnungen eröffnen, dass die Ergebnisse der Untersuchungen das Leben des Patienten retten, seine Gesundheit wieder herstellen oder seine Leiden lindern könnten. Der Arzt habe vor Beginn der Forschung mit dem Ziel der Gewinnung neuer Erkenntnisse zu entscheiden, ob der mögliche diagnostische Wert für den Patienten diese Forschung rechtfertige. Kinder müssen ab einem bestimmten Alter in die Entscheidung für die Teilnahme an einer Studie einbezogen werden (Revidierte Fassung der Deklaration von Helsinki, 1996, Maio, 2001). Gruppenspezifische Nutzen gerieten mit der Konvention über Menschenrechte und Biomedizin (MRK), Art. 17, 1 und 2, (1997), durch die Stellungnahme der ZEK (1997) „Zum Schutz nicht-

einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung“ und durch die neueste Fassung der Deklaration von Helsinki (2000), Abs. B 19, in den Fokus. Allerdings hat diese Erweiterung von Forschungsmöglichkeiten sofort heftige öffentliche Opposition ausgelöst, so dass Deutschland bis heute die MRK u.a. deshalb nicht unterzeichnet hat und die Deklaration von Helsinki 2000 insbesondere wegen unklarer Formulierungen, z.B. implizit erlaubter nicht-therapeutischer Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen, B 26, oder Ausschluss von Nichteinwilligungsfähigen aus klinischen Studien, C 32, kritisch gesichtet wird (Taupitz 2001).

Nach alter Nomenklatur gerät jede anders als therapeutisch, d.h. auf Medikamenten-Anwendung ausgerichtete klinische Forschung, sofort in den Verdacht der Fremdnützigkeit und wird als nicht-klinisches, wissenschaftliches, ausschließlich zum Erkenntnisgewinn durchgeführtes Experiment deklariert (Taupitz 1999a). Ein Beispiel für eindeutige Fremdnützigkeit ist die Bestimmung von AFP-Norm-Werten im Neugeborenen- und Kleinkindalter von Blohm et al. (1998) an Blutresten, eine Untersuchung, die keinen erkennbaren Nutzen für die Untersuchten hat, aber dringend erforderlich war, um die für andere Kinder klinisch wichtigen Messwerte interpretieren zu können. Andere Studien stehen unzweifelhaft im Zusammenhang mit der Krankheit der Patienten, haben aber vordergründig mehr oder weniger ausgeprägte wissenschaftliche Ziele, die zunächst erreicht werden müssen, um dann zur Klärung z.B. der Ätiologie im Einzelfall oder zu neuen Therapiemöglichkeiten zurückzukehren.

Auch die internationalen Regeln über den Schutz von Patienten und Probanden in der medizinischen Forschung und speziell zum Schutz der Minderjährigen befassen sich hauptsächlich mit den weniger problematischen Therapie-Studien (Richtlinie 2001/20/EG, 4.4.2001) und orientieren sich für die kontrovers diskutierte nicht-therapeutische Forschung am Ausmaß der Risiken (Taupitz, 1999b, EMAE 2000, American Academy of

Pediatrics 1995, Schwab et al. 2000, Dahl und Wiesemann 2001). Bei der Arbeitstagung der deutschen Ethik-Kommissionen wurden die Probleme von Gruppen-Nutzen und Graubereich zwischen klinischen Studien und wissenschaftlichen Experimenten gesichtet, die Ethik-Kommissionen bestärkt, den Schutz der Probanden/Patienten sicherzustellen und gleichzeitig die Grenzen des ethisch Verantwortbaren zu wahren (Rittner und Wessler 2000).

Bei oberflächlicher Betrachtung könnte die exakte genetische Diagnose einer FA oder die Differentialdiagnose unter den heute bekannten genetischen Formen der FA dem Patienten selbst nichts nützen. Die Therapiemöglichkeiten bleiben beschränkt und sind nicht von den Untereinheiten des Krankheitsbildes abhängig. Ähnlich wie bei der Cystischen Fibrose (Zeitlin 2000) könnten sich auch bei einigen Trägern von bestimmten Mutationen in den FA-Genen mutationsabhängige Therapien herausstellen. Ein nicht zu unterschätzender Nutzen für Patient und Familie besteht in den unterschiedlichen Prognosen, die z.B. bei FANCC ebenfalls mutationsabhängig sind. Da FA eine schwere Erkrankung vornehmlich des frühen Kindesalters ist, werden manche Kinder die Ergebnisse der intensiven Krankheitsursachen-Forschung nicht erleben. Viele FA-Patienten erreichen aber heute das Erwachsenenalter und könnten die Umsetzung neuester Forschungsergebnisse in therapeutische Hilfen durchaus erleben.

Krankheitsursachen-Forschung ist oft jahrelang Grundlagenforschung, selbst wenn sie immer den Bezug zur Krankheit und zur Gruppe der Gleich-erkrankten behält. Sie muss als solche gegenüber den Patienten und Eltern mit dem Hinweis deklariert werden, dass möglicherweise das Ergebnis der zeitraubenden Untersuchungen für das untersuchte Kind keinen erkennbaren Nutzen, keine direkten therapeutischen Verbesserungen erbringen wird. Bei Grundlagenforschung – wie bei jeder anderen Forschung auch – ist das Ergebnis stets offen, d.h. es kann nicht sicher vorausgesagt werden, ob und wann die

Forschung ihre gesteckten Ziele erreichen und neue Erkenntnisse zum Verständnis des Krankheitsgeschehens und des Verlaufs, der krankheitsverursachenden Gene oder über Therapiemöglichkeiten erbringen wird.

Es bleibt aber die berechtigte Hoffnung der behandelnden Ärzte und Wissenschaftler zusammen mit Patienten und Eltern, dass mit der exakten genetischen Diagnose/Differentialdiagnose Schritte in die Richtung Aufklärung der Pathogenese und Entwicklung neuer Therapiekonzepte aufgezeigt werden können. Die Gruppe der an FA leidenden Kinder hat den Nutzen der Zuordnung zu genetischen Untereinheiten des klinisch recht einheitlichen Krankheitsbildes, von Verständnissgewinn über heute noch unklare Interaktionen der verschiedenen FA-Gene untereinander oder mit anderen Genen und deren Wirkmechanismen als Voraussetzungen für Therapie-Entwürfe und -Verbesserungen (Joenje und Patel, 2001).

Forschung sucht immer nach allgemeingültigen Regeln, nach statistisch gesicherten Ergebnissen, die durchschnittlich für die Betroffenen zutreffen. Krankheitsursachen-Forschung ist von Forschung mit neuen Diagnostika und neuen Diagnostik-Verfahren zu unterscheiden, um die es in bisherigen Regelwerken MPG und auch in der Deklaration von Helsinki geht. Bei der FA-Forschung handelt es sich um bewährte zellbiologische, molekular-genetische und proteinchemische Untersuchungsverfahren, nicht um die Testung von Diagnostikmitteln, mit denen man die Diagnosen beschleunigen oder sicherer gestalten könnte. Dies waren die Ziele zahlreicher cytogenetischer Studien der 80er Jahre.

Krankheitsursachenforschung verlangt auch, dass die persönlichen Daten und die Krankengeschichte mit den Ergebnissen der Forschung in den Händen der behandelnden Ärzte oder einer Daten-geschützten Sammelstelle – z.B. im Internationalen FA-Register – korreliert werden. Nur dadurch erreichen die Ärzte/Wissenschaftler langfristig auch Verbesserungen im Verständnisses des Krank-

heitsgeschehens von einzelnen Patienten und können die ärztliche Betreuung optimieren. Die Hoffnung aller Beteiligten ist durchaus berechtigt, z.B. aufgrund von Langzeit-Beobachtungen von vielen Patienten mit Zuordnungen zu den einzelnen FA-Genen/Mutationen schließlich zu verlässlichen Genotyp/Phänotyp-Korrelationen und damit zu individualisierten Prognosen zu kommen.

Therapie-Forschung gilt allgemein als nützlich, erforderlich, Heilungschancen eröffnend und daher als ethisch gerechtfertigt. Bei näherer Betrachtung allerdings treten auch hierbei Defizite an Nutzen für den Einzelnen auf, weil die Medikamente erst einmal erweisen müssen, dass sie helfen. Dies ist also auch eine Forschung mit unklarem Ausgang für die Patienten, genauso wie die Grundlagenforschung. Nicht umsonst wird jede Art von Forschung kritisch von Ethik-Kommissionen auf Einhaltung ethischer und berufsrechtlicher Grundsätze geprüft und besonders bei Nichtzustimmungsfähigen auf die Nutzen/Schaden-Abwägung und Schutz und Wohl der Person geachtet. Die Aufnahme eines Patienten in ein Forschungsprojekt muss unterschieden werden von der Diagnostik im Versorgungsbereich.

2. Unterscheidungen

2.1. Die Diagnostik in der Krankenversorgung

Neugeborene oder Kleinkinder fallen bei den üblichen pädiatrischen Untersuchungen mit verdächtigen Symptomen auf und geraten unter Verdacht, an einer bestimmten Krankheit zu leiden, die diagnostisch abgeklärt werden muss, bevor der Arzt eine Aussage zur Therapie oder Prognose machen kann. Individuelle Diagnostik mit dem Ziel der Zuordnung zu einer Krankheitsgruppe, Differentialdiagnostik zur Abgrenzung von klinisch ähnlichen Krankheitsbildern oder zur Bestimmung von Untereinheiten einer Krankheit gehören in den Bereich der Versorgungsmedizin, sobald das diagnostische Verfahren ausreichend spezifisch und sensitiv ist. Die Methode muss eingeübt sein und die In-

terpretation der Ergebnisse muss zuverlässig die Entscheidung erlauben, ob bei dem untersuchten Patienten die in Verdacht stehende Krankheit vorliegt oder ob sie ausgeschlossen werden kann. Die Kosten für diese primäre Diagnostik – auch für eine Bestätigung mit einer zweiten Methode – bei einem symptomatischen Patienten tragen die Krankenkassen. Jedem Universitätsinstitut steht es selbstverständlich frei, derartige Untersuchungen im Rahmen des Verfügungsetats auch kostenlos zu machen. Jede Diagnostik/Differentialdiagnostik addiert automatisch wesentliche Informationen zum Erfahrungskonvolut der behandelnden Ärzte und kommt dadurch anderen Patienten mit der gleichen oder ähnlichen Erkrankung zugute. In diesem Sinne ist jede ärztliche Diagnostik, jede Erfahrung mit Therapie und Prognose, jede Beobachtung von Patienten immer auch „fremdnützig“, weil dieses anderen Patienten zugute kommt. (Schroeder-Kurth, 1999). Gleichzeitig erfüllt jeder Arzt damit die professionelle Forderung nach ständiger kasuistischer Sammlung und kritischer Wertung von Befunden, einer „Forschung“ ohne Forschungsprogramm.

2.2. Die Praxis bei FA

Im Fall der FA hat der behandelnde Arzt den Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung auf Grund einer beginnenden Aplastischen Anämie und/oder eines typischen Fehlbildungsmusters und/oder auf Grund der Familienanamnese. Eine spezielle Chromosomen-Bruchanalyse nach Behandlung der Lymphozytenkulturen mit Diepoxybutan und/oder Mitomycin C entscheidet über die Zugehörigkeit zur Gruppe der FA-Betroffenen oder schließt aus, dass es sich um eine FA handelt. Seit der Erstbeschreibung der Chromosomeninstabilität als Charakteristikum der FA kann dieser Test auch präsymptomatisch bei noch nicht klinisch erkrankten Geschwistern von FA-Patienten angewendet werden (Schroeder et al. 1964), damit sie entsprechend präventiv behandelt werden können oder von weiteren Kontroll-Untersuchungen befreit werden. Erst nach Diagnosestellung kann dem Patienten oder den Eltern eines Kindes mitgeteilt werden, um welche

Erkrankung es sich handelt und welche Therapien sich anbieten, u.a. dass FA ein rezessives Erbleiden mit Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern ist,

- welche Kenntnisse über die Krankheit heute vorhanden sind und
- welche Lücken im Verständnis des gesamten Krankheitsbildes Gegenstand weiterführender Forschung sind. Genetische Beratung im nächstliegenden Zentrum wird angeboten und ggf. vermittelt.

Durch den behandelnden Arzt oder den Genetischen Berater erfahren die Patienten und Eltern auch, welche Wissenschaftler an der FA-Forschung national und international beteiligt sind. Es wird darüber gesprochen, welche Themen z.Zt. bearbeitet werden, welche individuellen Fragen geklärt werden könnten, wenn der Patient und seine Familie sich zu einer Beteiligung an diesen Forschungen entschließen würden und welche individuellen Belastungen dann auf den Patienten zukämen. Zusammenhänge zwischen der versorgungsärztlichen Diagnostik und der im Forschungsbereich angesiedelten Differentialdiagnostik der verschiedenen genetischen Formen der FA werden erläutert, die Bedeutung der Komplementierungsgruppen erklärt und die Mutationsanalysen der einzelnen FA-Gene mit den Resultaten beschrieben. Die am meisten interessierenden Fragen der Patienten/Eltern nach den heutigen Therapien, nach einer Knochenmark-Transplantation und nach dem gegenwärtigen Stand der Gen-Therapie-Möglichkeiten werden korrekt beantwortet.

Patienten und Eltern werden über die Existenz der Selbsthilfegruppe „Deutsche Fanconi Anämie-Hilfe e.V.“ einschließlich Adresse informiert, so dass die Familie Kontakt aufnehmen kann.

2.3. Die Krankheitsursachen-Forschung

FA ist bei weitem nicht die einzige Erkrankung, bei der bereits Neugeborene und Kleinkinder nach Aufklärung

und Zustimmung der Eltern in ein definiertes nicht-therapeutisches Forschungsprogramm aufgenommen werden. Historische Beispiele für die Umsetzung von Erkenntnisgewinn aus Krankheitsursachenforschung und Klärung der metabolischen Zusammenhänge in Diagnostik mit therapeutischen Konsequenzen sind die Untersuchungen der Neugeborenen auf therapiebedürftige Stoffwechselkrankheiten wie Phenylketonurie (PKU), Galaktosämie und Hypothyreoidismus. Heute werden ca 96% aller Neugeborenen auf derartige Erkrankungen getestet, damit sie sofort behandelt werden können. Diese Entwicklung hat 1934 mit der Beschreibung der PKU begonnen. Die erste diätetische Therapie konnte 1953 nach Klärung der Stoffwechselzusammenhänge begonnen werden (Vogel und Motulski, 1996) Seit 1970 werden Kleinkinder bei Verdacht auf eine Form der lysosomalen Erkrankungen differentialdiagnostisch in Forschungsprogrammen untersucht, um den genetisch determinierten Enzymdefekt exakt zu bestimmen, damit in Zukunft eine wirksame Therapie in Form von Enzymersatz einsetzbar wird (Beck, 2001).

Krankheitsursachen-Forschungsprojekte bei Kleinkindern sind also sinnvoll, wenn sie zur Sicherheit oder Präzision der Diagnosestellung sowie zur Klärung der Pathogenese beitragen und so die Therapiemöglichkeiten überhaupt eröffnen. Das Gegenargument, bei genetischen Erkrankungen gäbe es meistens keine überzeugend wirksame Therapie, muss angesichts von historischen und heutigen Beispielen zurückgenommen werden. Niemals darf Krankheitsursachenforschung wegen pessimistischer, unsachgemäßer oder antiwissenschaftlicher Meinungen behindert werden. Es geht also um die Frage, wie eine derartige Forschung menschenwürdig gestaltet werden kann, insbesondere unter Einbeziehung von Minderjährigen, die noch nicht zustimmen oder ablehnen, noch nicht einmal billigen können.

Voraussetzung für jede medizinische Forschung, ganz gleich, ob es sich eher um Grundlagenforschung oder vorwiegend klinisch relevante For-

schung handelt, ist ein Forschungskonzept, das vom Projektleiter in schriftlicher Form – meist als Antrag auf Finanzierung der personell und sachlich aufwändigen Untersuchungen – niedergelegt wird. Darin sind enthalten:

1. Thema und Ziel der Forschung, Hypothesen, Aussichten auf Ergebnisse und Bedeutung der Resultate für die Zielsetzung, Dauer der Untersuchung;
2. Voraussetzungen für die Bearbeitung des Themas, Literaturübersicht;
3. Eigene Vorarbeiten, persönliche Qualifikation des Projektleiters;
4. Methoden, Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, Statistik;
5. Patientenauswahl, Einschluss-Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien;
6. Zusammenarbeit mit Kollegen anderenorts;
7. Nutzen-/Schaden-Abwägungen, studienbedingte Belastungen durch Eingriffe und Untersuchungen für den individuellen Patienten;
8. Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung mit den ausgewählten Patienten sowie mit Arztrecht und Landesgesetzen;
9. Schriftliche Aufklärung über das Forschungsprojekt mit Zielsetzung, Vor- und Nachteile der Teilnahme, Studienbedingte Belastungen, Zusicherung der Freiwilligkeit mit Rücktrittsrecht, Zusicherung ärztlicher Schweigepflicht und von Datenschutz für die Personen-bezogenen Daten, Abwägungen für Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen wollen, Informationen und Zustimmung über Zusammenarbeit mit Kollegen andererorts mit Austausch von vercodetem Untersuchungsmaterial, Verwendung der

anonymisierten Daten auf Kongressen und in Publikationen. Getrennt davon ist das Formblatt für die Einwilligung von Patient/Eltern vorbereitet. Kinder über ca. 10 Jahre sollten getrennt von den Erziehungsberechtigten informiert werden und einwilligen.

10. Vorhandene Ausstattung, zusätzliche Personal- und Sachkosten;
11. Votum der zuständigen Ethik-Kommission, die den Projektleiter ethisch und berufsrechtlich im Interesse der Patienten berät.

Die Beteiligung an Forschungsprojekten ist für Patienten und Krankenkassen kostenfrei.

Der Projektleiter ist für die gesamte Studie verantwortlich; die Zustimmung von Patienten oder deren gesetzlichen Vertreter bedeuten nicht Verantwortungsteilung für das Projekt. Krankheitsursachen- und Pathogenese-Forschung werden häufig in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern im Ausland durchgeführt. In solchen Fällen hat der Arzt/Wissenschaftler, der als Mittler tätig wird, sich über das Forschungsprojekt einschließlich Votum der zuständigen Ethik-Kommission zu informieren und seine Patienten vor einer Beteiligung aufzuklären und die Einwilligung einzuholen.

Im Gegensatz zu therapeutischen Studien, bei denen z.B. ein Medikament gegen ein anderes getestet wird, fehlen bei Krankheitsursachen-Forschungsprojekten oder Untersuchungen über die zellulären Phänomene bei der FA Vorschriften für eine Versicherung der Patienten, die bei Arzneimittel-Studien oder bei der Medizin-Produkte-Forschung einen Schaden durch die Medikamente/Mittel abdecken. Die bei der FA-Ursachen-Forschung zugemuteten Risiken der studienbedingten zusätzlichen Probenentnahmen oder Mitverwendungen von Blut, Knochenmark oder Haut sind bei dieser Krankheit als geringfügig anzusehen. Sie können als „Alltagsrisiko“ der bei FA üblichen klinischen Behandlung und laufenden Überwachung des Krankheitsbildes aufgefasst werden,

auch wenn über ein objektives Maß des „minimalen“ Risikos gestritten wird und eine subjektive Einschätzung der einzelnen Patienten nicht zu erhalten ist (Maio, 2000).

2.4. Überschneidungen

Zwischen der FA-Grundlagenforschung und der klinischen FA-Forschung, die beide nach allgemeingültigen Regeln suchen und schriftliche Forschungsprojektbeschreibung voraussetzen, und der Sammlung von Untersuchungsergebnissen mit Verlaufsbeobachtungen bei zahlreichen FA-Patienten im Rahmen der Krankenversorgung – hier als „kasuistische Forschung“ bezeichnet – bestehen fließende Übergänge.

Aus der Beobachtung, dass bei FA eine spontane Chromosomeninstabilität vorliegt, leiteten sich einerseits umfangreiche Grundlagenforschungsprojekte ab mit dem Ziel, die Ursachen der Chromosomenbrüche und die molekularen Vorgänge in den chromosomalen Strukturen aufzuklären oder nach den Zusammenhängen von Chromosomeninstabilität mit Krebserkrankungen der FA-Patienten zu suchen. In dem Buch: „Fanconi Anemia. Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects“ (Schroeder-Kurth et al. 1989) finden sich sowohl Beiträge, die Kasuistiken mit ihren Einzelbefunden sichten, zusammenfassen und interpretieren (Beispiel: Kwee and Kuyt: „Fanconi Anemia in The Netherlands“) als auch aus den Beobachtungen abgeleitete Forschung mit übergeordneter Fragestellung nach allgemeingültigen Regeln (Beispiel: Auerbach et al.: International Fanconi Anemia Registry; First Report). Die Suche nach eindeutigen cytogenetischen Methoden für eine sichere Diagnostik nimmt ein großes Kapitel ein. Der Graubereich zwischen diesen Möglichkeiten der Bearbeitung von Problemen wird durch die meisten Arbeiten in dieser Ausgabe *medgenetik edition 2* repräsentiert. Die klinischen und cytogenetischen Beobachtungen bei Patienten waren immer Voraussetzung für weiterführende Forschungsthemen, auch für isolierte Grundlagenforschungsfragen im Zusammenhang mit den einzelnen Phänomenen bei

FA. Das hat sich in den vergangenen 11 Jahren grundsätzlich nicht geändert. Aber die Methoden der molekularen Genetik und der Zellbiologie haben die Untersuchungsrichtungen verändert und vertieft. Die bisherigen Ergebnisse der Forschung an lebenden FA-Zellen, DNA und Genprodukten der FA-Patienten haben das Verständnis der molekularen Vorgänge bei FA soweit gefördert, dass sich nunmehr eine Vorstellung von den Funktionen der einzelnen FA-Genprodukte herausbildet (Joenje und Patel, 2001).

Immer noch erwachsen aus den Beobachtungen und Sammlungen von Befunden im Versorgungsbereich neue Aufgaben für die FA-Grundlagenforschung. Ohne die unerwarteten, exakt registrierten Beobachtungen von zwei unterschiedlich Clastogen-sensiblen Zelllinien im Blut einzelner Patienten wären die Mosaikbildungen auf Grund von intragenen Crossover, Gen-Konversionen oder kompensierenden Mutationen nicht entdeckt worden. Die wissenschaftliche Aufklärung der molekularen Vorgänge, die zu einer „Spontanheilung“ der FA-Zellen führen, hatte wiederum unmittelbare Konsequenzen für die klinische Diagnostik der FA und für die therapeutische Krankenversorgung. Da ein Mosaizismus vorwiegend bei Compound-Heterozygotie entsteht, muss bei negativem Befund in Lymphozyten-Kulturen heute die FA-Diagnose an Fibroblastenkulturen im Rahmen der Krankenversorgung bestätigt werden. Einerseits verbessert ein Mosaik-Befund die Prognose eines FA-Patienten, andererseits wird aber das Risiko der Knochenmark-Transplantation erhöht (Lo Ten Foe et al. 1999, Waisfisz et al. 1999, Gregory et al. 2001).

Die in dieser *edition* vorgelegten Arbeiten sind weitere Beispiele für unterschiedliche Kategorien von FA-Forschung. Die unzweifelhafte Zuordnung zur „Grundlagenforschung“ (Demuth et al., siehe S.17–23; Rischewski siehe S.73–80; Reuter, siehe S.89–95), zur „medizinischen Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung“ oder „therapeutischer Forschung“ (Leurs/Hanenberg, siehe S.96–106)

oder zur „kasuistischen Forschung“ (Seemanowá, siehe S.33-36) fällt leicht. Bei den anderen Themen wird ebenfalls nach allgemeingültigen Regeln gefragt, das Ziel „Erkenntnisgewinn“ ist evident und ein therapeutisches Ziel ist nicht unmittelbar erkennbar. Aber der Bezug zur Krankheit FA bei den beobachteten Patienten, denen die Forschung dienen soll, bleibt immer erhalten.

Inwieweit bei den einzelnen Forschungszielen von „Fremdnützigkeit“ als ethisch relevantem Kriterium gesprochen werden kann, bleibt im Einzelfall zu eruieren. Der Begriff „Fremdnützigkeit“ ist allerdings vieldeutig und Definitionsversuche bleiben unbefriedigend. Am überzeugendsten bezieht er sich aber auf den Nutzen oder das „beste Interesse“ für den individuellen Patienten (Maio, 2001). Nach der Stellungnahme der ZEK (1997) werden nur diejenigen Studien als „ausschliesslich fremdnützig“ bezeichnet und sind damit ethisch ungerechtfertigt, bei denen weder ein „mittelbarer“ Nutzen noch ein direkter Nutzen für die Gruppe Gleicherkrankter vorhanden ist. In der Krankheitsursachen- und Pathogenese-Forschung scheint der Begriff „Fremdnützigkeit“ nicht zu greifen, weil es hierbei immer um die aktuell oder zukünftig Kranken geht, denen schließlich die Forschungsergebnisse zugute kommen.

Insgesamt wird die vorhandene Grauzone zwischen den Kategorien von medizinischer Forschung – wie immer man sie einteilen mag – deutlich. Die Übergänge zeigen einerseits, dass FA-Forschung der Gruppe der Erkrankten mittelfristig oder auch langfristig klinische Hilfe verspricht, andererseits dokumentieren die Ergebnisse aus den eher zur Grundlagenforschung gehörigen Studien, dass ohne diese Kenntnisse ein potentieller Nutzen für die FA-Patienten in überschaubarer Zeit nicht zu erwarten wäre. Damit liegen die Verantwortungen der Wissenschaftler und der Eltern für die Forschung mit Minderjährigen bloß.

3. Verantwortungen

3.1 Die Verantwortung von Arzt und Wissenschaftler

Die Verantwortung des Arztes/Wissenschaftlers für Patient und Familie in diesen ersten Gesprächen über FA liegt einerseits in der wahrheitsgemäßen Aufklärung über das Krankheitsbild der FA mit Bezug auf den aktuellen Patienten und seinen gegenwärtigen Status. Der durchschnittliche Verlauf der Erkrankung, die Therapiemöglichkeiten und Behandlungszentren mit FA-Erfahrung werden mitgeteilt. Die Fragen der Patienten/Eltern müssen umfassend beantwortet werden. Die Gespräche und die schriftliche Zusammenfassung der Genetischen Beratung erfordern eine verständliche Sprache. Andererseits verantwortet der Arzt/Wissenschaftler den Zeitpunkt und Modus von Informationen über eine Teilnahme an FA-Forschungsprojekten mit ihren spezifischen Zielen, ihren Besonderheiten, Voraussetzungen und Belastungen.

Während Patient/Familie meist keine Einwände gegen eine Bestätigung der schwerwiegenden Diagnose FA anderenorts – z.B. mit Hilfe der Flowcytometrie – haben, stehen manche Familien einer Beteiligung an Forschung sehr skeptisch gegenüber. Die Diagnosestellung und die Bedeutung der Diagnose für Patient und Familie sollte zunächst verarbeitet werden, bevor näher auf eine Teilnahme an der FA-Forschung eingegangen werden kann.

In jedem Aufklärungsgespräch mit FA-Patienten und Eltern über die FA-Forschung muss dem Arzt/Wissenschaftler bewusst sein, dass er über Krankheitsursachen-Forschung mit Kindern, evtl. mit nicht-einwilligungsfähigen Minderjährigen ohne einen unmittelbaren therapeutischen Nutzen spricht und dass er sein eigenes Forschungsinteresse zurückstellen muss, wenn es die Fürsorge für den Patienten und die Sorge um das Wohl des Patienten verlangt. Es muss dem Arzt bewusst sein, dass er besondere Vorsicht walten lassen muss, wenn Eltern von einwilligungsunfähigen Kleinkindern nach kompetenter Aufklärung in ein Forschungsvorhaben einwilligen

sollen: Sie stimmen in Vertretung ihres Kindes zu, das selbst nicht entscheiden kann, ob dieses Forschungsvorhaben in seinem Interesse liegt, zu seinem Wohl unternommen wird, oder ob es sich vorwiegend um eine wissenschaftliche Zielsetzung mit nur potentiell individuellem Wert in unbekannter Zukunft handelt (Taupitz 1999a, Dahl und Wiesemann 2001, Maio 2001).

Die exakte molekulargenetische Analyse der FA-Gene richtet allerdings keinen Schaden bei den Betroffenen an; sie verletzt auch die Würde des einzelnen Kindes nicht, das bereits als FA-Patient diagnostiziert wurde. Die genetische Diagnose gehört in den Bereich der von den Ärzten professionell geforderten Differentialdiagnostik für jeden Patienten. Grundlagenforschung dient den Patienten insgesamt; ohne sie gäbe es keine Chancen auf ein besseres Verständnis von Krankheiten generell. Speziell würde es ohne die wissenschaftliche FA-Forschung keine Vorstellung über die Entstehung dieser Krankheit, über das wahrscheinliche Zusammenwirken der FA-Genprodukte und deren Bedeutung für die Zell- und Organfunktionen sowie keine Aussichten auf neue Therapiekonzepte geben (Joenje und Patel, 2001).

3.2 Die Verantwortung der Eltern/der FA-Familien-Hilfe

Mitglieder der „Deutschen Fanconi Anämie-Hilfe e.V.“ sind FA-Patienten und deren Eltern sowie Förderer. Sie haben Dank bewundernswerter, großartiger Einsätze Einzelner und mit Unterstützung aller Mitglieder eine Organisation aufgebaut, deren zentrales Interesse heute nicht nur die Fürsorge für die Kranken, Rundbriefe mit persönlichen Informationen und Besuche bei neuen Familien, sondern auch Information über den Stand der FA-Forschung ist. Die Familien-Treffen schließen wissenschaftliche Vorträge von deutschen und auswärtigen Forschern ein. Die Organisation unterstützt Forschungsvorhaben im In- und Ausland finanziell und verleiht für hervorragende wissenschaftliche Leistungen Ehrungen. Jedes Mitglied ist auf diese Weise in die großen FA-For-

schungsthemen eingebunden und begierig, verstehen zu lernen, was die FA auslöst, wie die vermutlich 8 oder mehr FA-Gene zusammenwirken und was die unterschiedlichen Krankheitsverläufe bestimmen könnte. Alle Hoffnungen richten sich auf die therapeutische Hilfe für die Bewältigung der schweren Aplastischen Anämie, auf die Vermeidung/Früherkennung der Leukämie und anderer Neoplasien. Regelmäßig muss die Frage nach Aussicht auf Gen-Therapie beantwortet werden, obwohl jeder inzwischen begriffen hat, wie komplex das Krankheitsbild ist und wie schwierig im Allgemeinen und im Besonderen sich bei der FA eine Gen-Therapie gestalten würde, nachdem die ersten Heilversuche in den USA keinen Erfolg hatten. Erwachsene FA-Patienten haben heute Kinderwunsch und fragen nach ihren eigenen gesundheitlichen Risiken während einer Schwangerschaft – Fragen, die erst nach langjährigen Beobachtungen von vielen Patientinnen vielleicht beantwortet werden können.

Eltern und Patienten sind zu Experten über FA geworden. Sie informieren neu hinzugekommene Familien über ihre Erfahrungen mit Ärzten und Therapien. Sie wecken ein kritisches Mitdenken während der eigenen chronischen Erkrankung oder der ihres Kindes. Sie wecken auch Begeisterung für die FA-Forschung durch ihre engen Kontakte zu den Wissenschaftlern, für den Gewinn an Kenntnissen über FA und für ihre Aktionen, aus allen verfügbaren Quellen Geld zur Unterstützung der FA-Forschung zu sammeln.

Sobald sich heute neue FA-Familien oder Patienten bei der Deutschen Fanconi-Anämie-Hilfe e.V. melden, geraten diese in einen Sog, es den anderen Mitgliedern gleich zu tun. Die Begeisterung für die FA-Forschung könnte dabei zu einem Eigeninteresse der Eltern werden, wobei das sorgfältige Abwägen von Kindeswohl gegen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn Gefahr läuft, vernachlässigt zu werden. Das Kindeswohl aber ist das einzige Gewicht, das gegen das Forschungsinteresse gewertet werden darf.

Die gesetzlichen Vertreter/Eltern haben auch darüber zu entscheiden, ob das studienbedingte, mit der Entnahme/Mitverwendung von Haut, Blut und/oder Knochenmark verbundene Risiko und die subjektive Belastung ihres Kindes tragbar erscheint, selbst dann noch, wenn die aus der Teilnahme an dem Projekt gewonnenen Erkenntnisse zunächst vorwiegend im Interesse der Wissenschaft liegen und heute nur die Hoffnung auf einen späteren Nutzen nähren können.

4. Die ethischen Dilemmata

4.1. Das Dilemma der Entscheidung über die vorwiegenden Forschungsziele

Die Zuordnung von Forschungsprojekten zu den ethisch unterschiedlich bewerteten Kategorien „therapeutisch“ und „nicht-therapeutisch“ oder „klinisch“ und „experimentell“ oder „fremdnützig“ und „nützlich“, je nachdem, ob Therapeutica getestet und Heilungschancen versprochen werden oder ob die Therapieaussichten eher im Hintergrund bleiben und der Erkenntnisgewinn gesucht wird, mag auf den ersten Blick nicht schwierig erscheinen. Die Zielsetzung eines Forschungsprojektes sollte darüber im allgemeinen Auskunft erteilen. Ein ethisches Dilemma besteht darin, dass es keine einfache Lösung für eine eindeutige Kategorisierung von gerechtfertigter Forschung mit Kleinkindern mit evtl. nur potentiellm Nutzen und von einer nicht gerechtfertigten, eher dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dienenden Forschung gibt. Die Überschneidungen sind komplex, wie die Arbeiten in dieser *edition* zeigen. Sie machen nicht nur den wissenschaftlichen Projektleitern das Formulieren ihrer Projektbeschreibungen schwer, sondern belasten die Ethik-Kommissionen mit Entscheidungen, weil nach geltendem Recht derartige Forschungen unzureichend geregelt sind. Da die MRK noch nicht von Deutschland unterzeichnet und ratifiziert wurde, können Artikel 17,1 und 17,2 nicht angewendet werden. Die Stellungnahme der ZEK hat nur Empfehlungscharakter, ist also nicht rechtsverbindlich

Daraus ergibt sich, wie dringend notwendig für alle Ärzte/Wissenschaftler und Patienten/Eltern eine „saubere“ klar formulierte Forschungsbeschreibung im Bewußtsein der ethischen Problematik ist.

4.2. Das Dilemma der ethischen Rechtfertigung

Bei jedem Forschungsprojekt lautet die kritische Frage:

- I. Steht der mögliche individuelle Nutzen, z.B. auf eine sicherere Prognose, auf eine unmittelbare oder auch nur potentielle Verbesserung der Therapie und Betreuung bei erträglichen Risiken und Belastungen durch evtl. studienbedingte zusätzliche Blut-Knochenmark- oder Hautentnahmen oder Mitverwendung der Proben im Vordergrund, mit gleichzeitigem Erkenntnisgewinn über die Krankheitsursache?

oder

- II. steht der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn bei diesem Projekt nach Methode, Planung, Auswertung und Ergebniserwartung im Vordergrund mit einem gewissen potentiellen Nutzen für die Gruppe der untersuchten Patienten, allerdings in nicht absehbarer Zeit, so dass der einzelne Patient zum Probanden wird und selbst bei minimaler Belastung nur zufällig einen potentiellen Nutzen haben würde?

Im Fall I. wäre das FA-Forschungsprojekt als ethisch gerechtfertigt anzusehen, weil der Nutzen das Ziel ist. Im zweiten Fall würde das wissenschaftliche Experiment und damit eine „Fremdnützigkeit“ überwiegen, was das Projekt unzulässig macht. An den studienbedingten Belastungen und Risiken lassen sich diese Unterscheidungen kaum festmachen, weil sie dieselben sind, die bei der FA auch zur ärztlicherseits verpflichtenden Diagnostik und z.T. zur Verlaufskontrolle, also zum Klinikalltag, gehören. Es handelt sich also nicht um die Frage von Überschreitungen des „minimalen Risikos“, sondern um die unterscheidbaren Zielsetzungen

der Forschungsprojekte, die für die ethische Beurteilung entscheidend sind.

4.3. Das Dilemma der unsicheren Aussichten auf Nutzen für Patienten

Forschungsprojekte werden üblicherweise für einen relativ kurzen Zeitraum beantragt. Entsprechend sind die Ziele der Forschung häufig auf kurz- bis mittelfristig zu erwartende Resultate abgestimmt und reduziert auf Fragen, die ausschnittsweise beantwortbar sind. Dann könnten die langfristig erhofften, dem Patienten nutzenbringenden Ziele im Ansatz fehlen und das Projekt müsste in Fall II. eingeordnet werden, obwohl die Resultate durchaus zum Gesamtkonzept der FA-Forschung, wie im Fall I. beschrieben, beitragen.

Forschungsprojekte jeder Art und Zuordnung gründen sich auf Arbeitshypothesen, die falsifiziert oder bestätigt werden. Beides sind wissenschaftliche Resultate, die im günstigen Fall neue Arbeitshypothesen ermöglichen. Die unsicheren Aussichten auf positive Ergebnisse sind der „Normalfall“ von Forschung. Genauso müssen die unsicheren Aussichten auf einen direkten Nutzen für den einzelnen Patienten hingenommen werden, aber die Forschungsprojekte müssen von der Hoffnung auf den Nutzen für die Patienten getragen und darauf ausgerichtet sein. Da alle FA-Forschung letztendlich für die Patienten unternommen wird, handelt es sich bei dieser Aufforderung nicht um eine „Alibi“-Deklaration.

Projektleiter haben also sehr sorgfältig abzuwägen, welche Ziele sie tatsächlich verfolgen, bevor sie ihr Projekt beschreiben. In der Beschreibung dürfen die Überlegungen zur Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen für die medizinischen Forschung und mit Arztrecht/Landesrecht nicht fehlen, die jeden Forscher dazu zwingen, sich über die geltenden Regeln und Vorschriften zu orientieren. Ethik-Kommissionen müssen die Projektleiter darin beraten und genauso wie die Geldgeber darauf achten, dass der notwendige Weitblick auf den Nutzen der FA-Ur-

sachenforschung nicht ausgeklammert wird.

4.4. Das Dilemma der Einbeziehung von Minderjährigen in die Studien

Krankheitsursachenforschung kann nicht grundsätzlich oder automatisch legitim sein, weil sie dem Fortschritt dient, wenn auch Neugeborene und nicht-zustimmungsfähige/nicht-billigungsfähige Kleinkinder mit einbezogen werden, selbst wenn die Eltern als deren gesetzliche Vertreter der Forschung zustimmen. Zahlreiche offene Fragen müssen für jedes einzelne Forschungsprojekt neu gestellt und vom Arzt/Wissenschaftler, den Eltern und der Ethik-Kommission beraten und beantwortet werden:

- Muss dieser Säugling, dieses Kleinkind in die Studie einbezogen werden, bevor er/es alt genug ist, um selbst zu entscheiden?
- Welchen Nutzen wird dieses Kleinkind vom Resultat der Studie haben?
- Muss man für die Versorgung des Kindes mit Therapie unbedingt wissen, zu welcher Untereinheit der Krankheit es gehört?
- Gehört es in jedem Fall zu den professionellen Aufgaben des behandelnden Arztes, die genetische Differentialdiagnose am Kleinkind vorzunehmen, auch wenn dies keine direkten Konsequenzen für den Patienten hat und dies nur in einer Studie möglich ist?
- Wie groß sind für dieses Kind die studienbedingten Belastungen durch Blut-, Knochenmark- oder Hautentnahmen? Könnten die Wissenschaftler Zellen mitbenutzen, die ohnehin im Rahmen der Krankenversorgung entnommen werden?
- Könnte man warten, bis sich therapeutische Konsequenzen aus den Forschungsergebnissen ableiten lassen, um dann die Kleinsten an den Vorteilen teilnehmen zu lassen?

· Welche unerlässlichen Informationen gehen verloren, wenn ein Kleinkind nicht untersucht wird?

· Ist die gesamte Familie bereit, die personenbezogenen Daten den Wissenschaftlern bekannt zu geben?

· Sind die Forschungsprojekte von Kollegen im Ausland hinreichend bekannt, um dort lebende Zellen, DNA und Genprodukte untersuchen zu lassen? Liegen die Aufklärungen und Einwilligungen vor? Sind die Entscheidungen der Ethik-Kommissionen bekannt?

· Sind die Entscheidungen der Familie, weitere Kinder zu bekommen und u.U. pränatale Diagnostik mit den molekulargenetischen Mitteln in Anspruch nehmen zu wollen, ein hinreichender Grund, das Kleinkind im Forschungsprojekt untersuchen zu lassen?

· Gibt es andere Möglichkeiten, die molekulargenetische Diagnostik für die familiäre Nutzung – z.B. im Rahmen einer genetischen Familienberatung – durchführen zu lassen, ohne das Kind einem Forschungsprojekt zu unterwerfen?

4.5. Das Dilemma der Instrumentalisierung von abhängigen Minderjährigen

Das übergeordnete ethische Dilemma besteht darin, dass ganz allgemein niemand instrumentalisiert werden darf, dass Kinder insbesondere Schutz vor einer Instrumentalisierung benötigen, weil sie in besonderer Weise auf Zeit von ihren Eltern abhängen und zum eigenen Urteil unfähig sind. Minderjährige dürfen nur zu ihrem eigenen Wohl – selbst bei minimalen Risiken und Belastungen – in Studien aufgenommen werden. Eltern dürfen einwilligen, aber nicht aus Interesse eines Erwachsenen am Forschungsgegenstand, sondern sie müssen ausschließlich zum Wohle ihres Kindes entscheiden.

Maio (2001) führt hierzu aus, dass der Arzt zwischen konkurrierenden Verpflichtungen eingebunden ist:

- Er muss jegliche Instrumentalisierung vermeiden (absolutes Verbot), und
- er muss Hilfeleistung für zukünftig Kranke gewährleisten (Relativierung des Verbotes). Für die FA muss hinzugefügt werden, dass auch Hilfeleistung für die gegenwärtigen Kranken gewährleistet werden muss, auch wenn nicht absehbar ist, wann eine wirksame Hilfestellung möglich wird.

Ein absolutes Instrumentalisierungsverbot sei aber nicht haltbar, da es neben den „essentiellen“ Instrumentalisierungen, bei denen Wehrlose als Versuchspersonen gewählt werden, weil sie wehrlos sind, die „partiellen“ Instrumentalisierungen gibt, die vergleichbar mit Alltagssituationen sind und im Regelfall akzeptiert werden. Kinder werden von ihren Eltern in vielfältiger Weise während der gesamten Erziehungszeit instrumentalisiert, wenn sie lernen, nicht nur für sich selbst, sondern auch für die ganze Familie, für Nachbarn und Freunde kleine Dienste zu übernehmen. Dies trifft sicher für heranwachsende Kinder zu, nicht aber für Kleinkinder; sie können noch nicht zu Solidarität und Altruismus erzogen werden. Infolgedessen kann man weder von einer hypothetischen Einwilligung noch von einer mutmaßlichen Einwilligung ausgehen, indem man argumentiert, die Kinder würden eingewilligt haben, weil sie keinen Grund hätten, das nicht zu tun, hätte man sie fragen können.

Eltern haben die Pflicht zur Fürsorge für ihr Kind und Rechte, die sich aus dieser Pflicht ableiten, z.B. Zustimmungs- und Weigerungsrechte, um ihr Kind zu schützen. Pflichten und Rechte der Eltern haben weite Spielräume. Sie richten sich nach den Werten, die die Familie vertritt und vorlebt. Wie weit reichen diese Pflichten? Bestehen sie nur für den Alltag und im Krankheitsfall für sofortige Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe für Diagnostik und Behandlung? Weigerungsrechte sind juristisch verbrieft (Rothärmel, 2001). Sie dokumentieren in Ausnahmefällen, wie weit die Instrumentalisierung der Kinder durch Eltern gedeckt ist. Fordern Fürsorge-

pflichten die Eltern auch auf, Forschungsprojekten zuzustimmen, die auf die wissenschaftliche Klärung des Krankheitsbildes ihres Kindes gerichtet sind, aber im Augenblick noch keine wesentliche Hilfe versprechen können? Der Krankheitsverlauf bei der FA beträgt nach Manifestation 10 bis 30 Jahre. Es wäre also damit zu rechnen, dass ein FA-krankes Kind im Laufe seines Lebens durch die Mitwirkung an einem Forschungsprojekt tatsächlich Hilfe erhält.

4.6 Das Dilemma des Veto-Rechtes

Alle Argumente, die darauf ausgerichtet sind, Kleinkinder in nicht-therapeutische Studien einbeziehen zu können, müssen daran scheitern, dass jedem verständigen Menschen, auch den 8-12-jährigen Kindern, ein Veto-Recht eingeräumt wird. Daran ändert sich auch nichts, wenn nun differenziert von „nicht allein zur Rechtfertigung ausreichender Billigung“ (assent) gesprochen wird, solange noch keine rechtfertigende Einwilligung (consent) gegeben werden kann (Rev. Deklaration von Helsinki 2000, Taupitz 2001).

Solange es nicht zu einer allgemeinen Pflicht für alle Menschen eines Staates gemacht wird, an bestimmten, vorwiegend auf Erkenntnisgewinn gerichteten Forschungen, unter der Voraussetzung von alltäglichen, tragbaren Risiken und Belastungen, teilzunehmen, kann man dies von Minderjährigen nicht fordern. Man muss ihnen die gleichen Rechte zugestehen wie den Zustimmungsfähigen, die nach eigenem Gutdünken die Beteiligung an Forschungsvorhaben ablehnen dürfen, selbst wenn dadurch sinnvolle und dringend notwendige Forschung wie die Krankheitsursachenforschung verzögert werden sollte. Aus diesem Grund wurde im Art.17,1 und 17,2 der MRK auf die Bedingung „die betroffene Person lehnt nicht ab“ abgehoben. Wie ablehnendes Verhalten bei Kleinkindern und Säuglingen ausgedrückt werden kann, blieb auch in der Stellungnahme der ZEK (1997) unbeschrieben. Ob sich Eltern als Vertreter Ihrer Kleinkinder über diese Grundrechte durch ihre Zustimmungsrechte im Sinne der allgemein geduldeten par-

tiellen Instrumentalisierung hinwegsetzen dürfen, bleibt rechtlich zu regeln.

Mit Sicherheit werden diese Dilemmata auch weiterhin intensiv diskutiert werden müssen, bevor ein gangbarer Weg für die Einbeziehung von Minderjährigen in Grundlagenforschung zur Krankheitsursache und Pathogenese gefunden wird.

5. Notwendige Schritte zur Lösung der Probleme

Bei der FA-Krankheitsursachen- und Pathogenese-Forschung muss man aus praktischen Gründen zu einer Einigung über die Fragen nach der Legitimität der Einbeziehung von Kleinkindern kommen. Diese Frage ist mit der Entscheidung über eine partielle Instrumentalisierung verbunden. Ärzte und Eltern – auch die Ethik-Kommissionen – müssen sich Gedanken zum tragbaren „Minimal-Risiko“ machen, das an den zur jeweiligen Krankheit gehörigen Aufwand für die ärztliche Versorgung gebunden werden sollte. Laienvorstellungen über medizinische Eingriffe dürfen nicht zum Maß für die zulässigen Risiken gemacht werden! Juristen könnten die Forscher durch klare Regelungen absichern, in welche Forschungen Eltern einwilligen dürfen und welchen Stellenwert diese Einwilligung haben soll. Darüber hinaus ist es dringend erforderlich, über den Gruppennutzen im Fall von Krankheitsursachen-Forschung nachzudenken und z.B. von Seiten der verfassten Ärzteschaft bindende Richtlinien zu erlassen, die diese Forschung strukturieren.

Wissenschaftler sind aufgerufen, in ihren Aufklärungen ehrlich die nächstliegenden Ziele bekanntzugeben, ohne das Fernziel der individuellen Nutzung von Forschungsergebnissen zu verdrängen. Das heißt, es dürfen keine Verheißungen von Heilungen oder neuen Therapiemöglichkeiten verkündet werden, sondern es muss auf die realen Chancen abgehoben werden, die sich aus den Forschungsprojekten insgesamt für die Gruppe der jetzt Erkrankten und für zukünftige Kranke ergeben können. Dahl und Wiesemann (2001) empfehlen, die Selbsthilfe-Gruppen von Pa-

tienten und Eltern an der Planung von Studien zu beteiligen. Dies würde die Transparenz und auch die allgemeine Akzeptanz von derartigen Studien erhöhen, weil konkrete Beispiele bekannt gemacht würden.

Patienten und Eltern haben in den vergangenen Jahren bei wissenschaftlichen Veranstaltungen über die FA gezeigt, dass sie durch die abstrakten Darstellungen von Forschungsergebnissen nicht in ihrer persönlichen Würde verletzt werden. Eltern werden mit einer verständnisvollen Zurückhaltung ihrer eigenen Begeisterung für die Fortschritte der Forschung abwägen, ob sie sich im Namen ihres Kindes für eine Teilnahme entscheiden dürfen. Patienten und Eltern müssen immer wieder um Darstellungen der momentanen Aussichten auf einen individuellen Nutzen für sich selbst bzw. ihr Kind pochen. Da die Verständigung zwischen Patienten/Eltern und Wissenschaftlern heute ausgezeichnet ist, besteht keine Gefahr, dass solche Äusserungen von Eltern oder Patienten als Druck auf die Wissenschaftler, schneller und besser zu arbeiten, missverstanden werden.

Auf diese Weise könnten sich die Verantwortlichkeiten auf alle Beteiligten und ihre spezifischen Bereiche verteilen: Der Projektleiter bleibt allein für sein Forschungsprojekt verantwortlich. Die Zusammenarbeit mit Kollegen im Ausland erfordert komplette Information über das dortige Forschungsprojekt und entsprechende Aufklärung und Einwilligung bei einer Beteiligung von vermittelten Patienten. Die Eltern entscheiden über das Wohl ihrer Kinder, die Vertreter der Selbsthilfe-Gruppen sind einbezogen in die Planungen und achten auf die Zielsetzungen der Projekte. Die Ethik-Kommissionen sind für die ethische und berufsrechtliche Beratung des Projektleiters verantwortlich. Alle Beteiligten sollten sich in einer konzentrierten Aktion zusammenfinden, die im Interesse der jetzt und zukünftigen kranken Kinder agiert und gemeinsam dafür eintritt, dass Grundlagenforschung zur Krankheitsursache und Pathogenese ethisch vertretbar bleibt, selbst wenn neue Therapie-

konzepte noch nicht sichtbar werden. Besondere Rücksicht verlangt die Einbeziehung von nicht-zustimmungsfähigen Minderjährigen in Forschungsvorhaben, wenn sie oder ihre Gleicherkranken auf längere Sicht keinen Nutzen von den Ergebnissen haben werden. Jede ethische und rechtliche Regelung muss auf diese Gruppe von Patienten speziell eingehen.

Addendum

In der kürzlich erschienenen Arbeit von Kutler et al. (2002) wird bestätigt, dass Patienten der verschiedenen Komplementationsgruppen und mit bestimmten Mutationen innerhalb der unterschiedlichen FA-Gene sich signifikant in Lebenserwartung und Manifestation der Knochenmarkinsuffizienz unterscheiden. Am schwersten betroffen sind FA-C-Patienten mit Mutationen in Exon 14 oder Intron 4. Die Untersuchung basiert auf Analysen von 754 amerikanischen Patienten mit FA des Internationalen FA-Registers.

Danksagung

Für viele wertvolle Anregungen, Kommentare und Diskussionen zu diesem Thema danke ich Herrn Prof. Dr. Holger Höhn herzlich.

Literatur

American Academy of Pediatrics (1995) Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. *Pediatrics* 95: 286-294.

Beck M (2001) Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten. *Deutsches Ärzteblatt* 98: A2188-2192.

Blohm ME, Versterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U (1998) Alpha -Fetoprotein (AFP) Reference Values in Infants up to 2 Years of Age. *Pediatric Hematology and Oncology* 15:135-142.

Dahl M, Wiesemann C (2001) Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven. *Ethik Med* 13: 87-110.

EMA (2000) The European Agency for the Evaluation of Medical Products. ICH Topic E 11. Note for Guidance on clinical Investigation of medical Products in the Paediatric Population. London.

Gregory JJ, Wagner JE, Varlander PC, Levrano O, Batish SD, Eide CR, Steffenhagen A, Hirsch B, Auerbach AD(2001) Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc.Nat.Acad Sci USA* 98: 2532-2537.

Joenje H, Patel KJ (2001) The emerging genetic and molecular basis of Fanconi Anemia *Nature Reviews/Genetics* 2:446-457.

Konvention über Menschenrechte und Biomedizin (1997). Bundesministerium für Justiz, Jan.1998.

Kutler D, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach A (2002) A 20 Years Perspective of the International Fanconi Anemia Registry. *Blood First Edition Paper*, prepublished online September 26.2002; DOI 10.1182/blood-2002-02-2170.

Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Roomana MA, Oostra AB, Veerman AJ, van Weel M, Pauli RM, Shahidi NT, Dokal I, Roberts I, Altay C, Gluckman E, Gibson RA, Mathew CG, Awert F, Joenje H (1997) Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 5:137-148.

Maio G (2000) Ethik und Theorie des „minimalen Risikos“ in der medizinischen Forschung. *Medizinische Materialien*, Heft 127, Zentrum für Medizinische Ethik, Bochum.

Maio G (2001) Zur Ethik der fremdnützigen Forschung an Kindern. *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 47: 173-187.

Revidierte Deklaration von Helsinki, 1996, Handbuch der Deklarationen des Weltärztebundes, Bundesärztekammer, Köln.

Revidierte Deklaration von Helsinki, Edinburgh, 2000, Homepage der Bundesärztekammer (www.bundesaerztekammer.de)

Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlamentes und Rates, 4. April 2001: Zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* L.121/34, 1.5.2001.

Rittner Ch, Wessler I (2000) Die Grenzen des Verantwortbaren. *Deutsches Ärzteblatt*, 97: C 2198.

Rothärmel S (2001) Kommentar II zu: Perinatale Sterbebegleitung eines schwerstbehinderten Kindes bei infauster Prognose der extraterinen Lebensfähigkeit – Welchen Stellenwert hat der Elternwille im stationären Klinikalltag? *Ethik Med* 13: 199-203.

Schroeder-Kurth T (1999) Der „informed consent“ und die Menschenwürde. *Zeitschrift für evangelische Ethik* 43: 149-163.

Schroeder TM, Anshütz F, Knopp A (1964) Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Humangentik* 1:194-196.

Schroeder-Kurth T, Auerbach AD, Obe G (1989) Fanconi Anemia. *Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects*. Springer Verlag.

Schwab M, Gleiter ChH, Brockhausen CH, Seyberth HW (2000) Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie verbessern. *Deutsches Ärzteblatt* 97: A 1877

Seyberth HW (1982) Probleme der Arzneimittelsicherheit bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 130:529-535.

Seyberth HW (1990) Besonderheiten der klinischen Prüfung von Arzneimitteln an Säuglingen und Kindern. In: Grosdanoff et al. (Hrg.): Toxikologische und Pharmakologische Prüfungen. De Gruyter Verlag Berlin, New York, S.601-610.

Stellungnahme der „Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (1997) Zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung. Deutsches Ärzteblatt, 94: A 1011-1012.

Taupitz J (1999a) Internationale Regeln zur medizinischen Forschung an Minderjährigen. In: Fegert, Häbler, Rothärmel (Hrg.): Atypische Neuroleptika in der Jugendpsychiatrie. Schattauer Verlag, S.47-68.

Taupitz J (1999b) Schutzmechanismen zugunsten des Probanden und Patienten in der klinischen Forschung. In: Lippert HD et al. (Hrsg.): Forschung am Menschen. Springer Verlag, S.13-32.

Taupitz J (2001) Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung. Deutsches Ärzteblatt 98: C1933-1940.

Vogel F, Motulski A (1996) Human Genetics. Problems and Approaches. Springer Verlag, 3.Edition, S.261.

Waisfisz Q, Morgan NV, Savino M, de Winter JP, van Berkel CG, Hoatlin ME, Ianzano L, Gibson RA, Awert F, Savoia A, Mathew CG, Pronk JC, Joenje H (1999) Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. Nat Genet 22: 379-383.

Zeitlin PL (2000) Future pharmacological treatment of cystic fibrosis. Respiration 67: 351-357.