

Aus dem
Institut für Ethik und Geschichte der Medizin

**Ethische Vertretbarkeit von Challenge-Experimenten
mit dem Zika-Virus**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Tosberg, Laura Selina

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-J. Ehni
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Mordmüller

Tag der Disputation: 14.03.2024

Für meine Mutter und meine Tochter.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	7
2 MATERIAL UND METHODEN	12
3 GESCHICHTE DER HUMANEXPERIMENTE UND ETHISCHEN RICHTLINIEN	13
3.1 <i>Humanexperimente bis zum Zweiten Weltkrieg</i>	14
3.2 <i>NS-Zeit und der Nürnberger Kodex</i>	17
3.3 <i>Nachkriegszeit und die Deklaration von Helsinki</i>	18
3.4 <i>Henry Beechers Kritik und der Fall der Willowbrook State School</i>	20
3.5 <i>Die Tuskegee-Syphilis-Studie und der Belmont-Report</i>	22
3.6 <i>Heutige Zeit und CIOMS-Richtlinien</i>	23
3.7 <i>Bedeutung der Vergangenheit für die ethische Beurteilung von Humanexperimenten</i>	24
4 ZIKA-VIRUS-INFEKTION	27
4.1 GESCHICHTE UND EPIDEMIOLOGIE	27
4.2 ÄTIOLOGIE UND ÜBERTRAGUNGSWEGE	29
4.2.1 <i>Vektorübertragung durch Stechmücken</i>	29
4.2.2 <i>Vertikale Übertragung während der Schwangerschaft</i>	30
4.2.3 <i>Übertragung durch Körperflüssigkeiten</i>	30
4.3 INFEKTIONSVERLAUF UND SYMPTOME	32
4.4 THERAPIE, PRÄVENTION UND IMPFUNG	34
4.5 KOMPLIKATIONEN	35
4.5.1 <i>Guillain-Barré-Syndrom</i>	35
4.5.1.1 <i>Epidemiologie</i>	36
4.5.1.2 <i>Symptomatik</i>	38
4.5.1.3 <i>Therapieoptionen und Prognose</i>	40
4.5.1.4 <i>Schlussfolgerung für ein Challenge-Experiment</i>	42
4.5.2 <i>Teratogener Effekt und Kongenitales Zika-Syndrom</i>	43
4.5.2.1 <i>Symptomatik und Prävalenz</i>	44
4.5.2.2 <i>Schlussfolgerung für ein Challenge-Experiment</i>	46
5 BEDINGUNGEN FÜR CHALLENGE-EXPERIMENTE	47
5.1 PROBANDENAUSWAHL UND -BEHANDLUNG	48
5.1.1 <i>Vorgehen bei der Probandenauswahl</i>	48
5.1.2 <i>Behandlung der Probanden</i>	53
5.1.3 <i>Informierte Einwilligung</i>	53
5.1.4 <i>Isolation</i>	56
5.1.5 <i>Finanzielle Entschädigung</i>	58
5.2 ZWISCHENFAZIT	60
5.3 RISIKO-NUTZEN-VERHÄLTNIS	61
5.3.1 <i>Risiko</i>	61
5.3.2 <i>Nutzen</i>	63
5.3.2.1 <i>Eigennutzen</i>	64
5.3.2.2 <i>Fremdnutzen</i>	65
5.3.2.3 <i>Potenzieller Nutzen bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus</i>	66
5.3.3 <i>Bestimmung des Risiko-Nutzen-Verhältnis nach ethischen Richtlinien</i>	68
5.3.3.1 <i>Risiken minimieren</i>	68
5.3.3.2 <i>Nutzen maximieren</i>	70
5.3.3.3 <i>Obergrenze für Risiken</i>	72
5.3.3.4 <i>Vergleichsaktivitäten</i>	75
5.3.3.5 <i>Alternativen</i>	77
6 AKTUELLE SACHLAGE	80

7 FAZIT	84
8 ZUSAMMENFASSUNG.....	88
9 LITERATURVERZEICHNIS	90
10 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	95
DANKSAGUNG	96

Abkürzungsverzeichnis

C. jejuni	<i>Campylobacter jejuni</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIOMS.....	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CMV	<i>Zytomegalievirus</i>
GBS	<i>Guillain-Barré-Syndrom</i>
H. pylori.....	<i>Helicobacter pylori</i>
HIV	<i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>
KZS.....	<i>Kongenitales Zika-Syndrom</i>
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
NS	<i>Nationalsozialismus</i>
RKI	<i>Robert-Koch-Institut</i>
RNA.....	<i>Ribonukleinsäure</i>
SARS-CoV-2	<i>Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2</i>
USA	<i>Vereinigte Staaten (United States of America)</i>
WHO.....	<i>Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</i>
WRAIR.....	<i>Walter Reed Army Institute of Research</i>

1 Einleitung

Über den großen Ausbruch des Zika-Virus in Brasilien mit geschätzt über einer Million Infektionsfällen berichteten in den Jahren 2015 und 2016 weltweit viele Medien¹ mit teilweise drastischen Schlagzeilen wie „Brasiliens Staatsfeind Nummer eins“² oder sogar „Ist Zika das Ende der Menschheit?“³. Ausbrüche des seit Mitte des 20. Jahrhunderts bekannten Virus, das vor allem über Stiche von infizierten Stechmücken auf den Menschen übertragen wird,⁴ traten ab 2007 immer häufiger auf, breiteten sich dann über große Teile Ozeaniens aus, erreichten 2013 Lateinamerika⁵ und fanden 2015 ihren Höhepunkt in Brasilien. Dabei führten insbesondere Berichte über während der Schwangerschaft geschädigte Babys zu großer Verunsicherung in den betroffenen Bevölkerungen und bei Reisenden. Bilder von Babys mit Mikrozephalie, einer Schädelfehlbildung, die mit schweren Behinderungen einhergeht, gingen um die Welt.⁶ Zusätzlich wurde das Zika-Virus mit einer schwer verlaufenden, neurologischen Komplikation, dem Guillain-Barré-Syndrom (GBS), in Verbindung gebracht.⁷ Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte die Ausbreitung des Zika-Virus am 1. Februar 2016 zu einer Krise von internationalem Ausmaß.⁸ Der Ausbruch des Zika-Virus in Brasilien findet sich somit auf der Liste der weltweiten Gesundheitsnotfälle der WHO („Health emergencies list“)⁹ und kann damit neben Ausbrüchen des Ebola-Virus und der COVID-19-Pandemie zu den weltweit gravierendsten Krankheitsausbrüchen der letzten

¹ Wikan, N. und D. R. Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," *Lancet Infect Dis* 16, no. 7 (2016): e119, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30010-X).

² Rüb, M., "Brasiliens Staatsfeind Nummer Eins," *Frankfurter Allgemeine Zeitung* 2016, <https://www.faz.net/aktuell/politik/ausland/amerika/brasiliens-muecken-uebertragen-zika-virus-babys-in-gefahr-14037813.html>.

³ Scharf, C. A., "Is Zika How Humanity Ends?," *Scientific American* 2016, <https://blogs.scientificamerican.com/life-unbounded/is-zika-how-humanity-ends/>.

⁴ Arora, H. S., "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," *Glob Pediatr Health* 7 (2020): 2, <https://doi.org/10.1177/2333794X20919595>.

⁵ Cardona-Ospina, J. A. et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," *Int J Infect Dis* 88 (2019): 50, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.033>.

⁶ Z. B. "Eins von Hundert Ungeborenen Entwickelte Mikrozephalie," *DER SPIEGEL (online)* 2016, <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/zika-wie-hoch-ist-das-mikrozephalie-risiko-a-1082575.html>.

⁷ Z. B. "Zika Kann Guillain-Barré-Syndrom Auslösen," *DER SPIEGEL (online)* 2016, <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/zika-virus-kann-guillain-barre-syndrom-ausloesen-a-1080012.html>.

⁸ Tambo, E. et al., "Ethical, Legal and Societal Considerations on Zika Virus Epidemics Complications in Scaling-up Prevention and Control Strategies," *Philos Ethics Humanit Med* 12, no. 1 (2017): 1, <https://doi.org/10.1186/s13010-017-0046-8>.

⁹ "Health Emergencies List," World Health Organization (WHO), Zugriff 13.04.23, <https://www.who.int/emergencies/situations>.

10 Jahre gezählt werden. Obwohl die WHO im November 2016 den Notstand im Zusammenhang mit dem Zika-Virus für beendet erklärte, wies sie darauf hin, dass das Zika-Virus wahrscheinlich noch jahrelang eine anhaltende und unvorhersehbare Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen wird.¹⁰

Durch den Druck der Öffentlichkeit stieg die Notwendigkeit, mehr über die Pathogenese des Zika-Virus zu erfahren und die Impfstoffentwicklung voranzutreiben, um die Epidemie einzudämmen. Denn es waren zu diesem Zeitpunkt und das gilt leider bis heute (Stand Dezember 2022), weder ein zugelassener Impfstoff noch Medikamente vorhanden, um der Infektion mit dem Zika-Virus etwas entgegenzusetzen.¹¹ In der Folge wurde vermehrt Forschung zum Zika-Virus betrieben, Analysen und Auswertungen der Epidemien durchgeführt, das Verhalten des Virus untersucht und Impfstoffe erprobt. Im Zuge des Ausbruchs in Brasilien kam auch das Thema sogenannter „Challenge-Experimente“ mit dem Zika-Virus auf.¹²

Es gibt verschiedene Formen von Challenge-Experimenten. Ihnen ist gemeinsam, dass die Probanden, im Gegensatz zu Patienten in Studien, keinen potentiellen gesundheitlichen Vorteil daraus ziehen,¹³ sondern – ganz im Gegenteil – meist dabei individuelle Risiken eingehen, um zum Wohle der Gesellschaft neue Erkenntnisse für die Wissenschaft zu gewinnen.¹⁴ In der in Bezug auf das Zika-Virus relevanten Art von Challenge-Experimenten werden Infektionen mit Krankheitserregern, wie Bakterien, Viren oder Parasiten, an freiwilligen Versuchspersonen unter sorgfältig kontrollierten und überwachten Bedingungen absichtlich herbeigeführt. Die induzierten Infektionen sind meist entweder selbstlimitierend oder können innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums vollständig behandelt werden.¹⁵ Je nach Krankheitserreger können jedoch Symptome oder mögliche Komplikationen durch die Infektion auftreten. Die Probanden

¹⁰ Palacios, R. und S. K. Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," *Trials* 20, no. 2 (2019): 2, <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3843-0>.

¹¹ "Zika Virus," World Health Organization (WHO), 2022, Zugriff 13.04.23, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>.

¹² Palacios und Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," 2.

¹³ Sehart, D., J. Brockmüller und A. Mescheder, "Arzneimittelforschung an Gesunden Probanden," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 341-2.

¹⁴ Miller, F. G. und D. L. Rosenstein, "Challenge Experiments," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 273-4.

¹⁵ Miller, F. G. und C. Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," *Clin Infect Dis* 33, no. 7 (2001): 1028, <https://doi.org/10.1086/322664>.

sind durch die Infektion daher oft physischem und psychischem Stress ausgesetzt.¹⁶ Ziel von Challenge-Experimenten ist es, Informationen über Erreger zu erhalten, die auf anderem Wege nicht oder nicht so schnell bzw. effizient gewonnen werden könnten. Außerdem können neue Medikamente oder Impfstoffe auf diese Weise in Bezug auf ihre Wirksamkeit geprüft werden.¹⁷

Es gibt die durchaus verbreitete Meinung, dass es verboten sei, Experimente durchzuführen, bei denen Menschen absichtlich mit Krankheitserregern infiziert werden, und dass solche Experimente der Vergangenheit angehören müssten.¹⁸ Sie werden allerdings weiterhin durchgeführt und als ethisch akzeptabel verteidigt, wenn sie sorgfältig geplant und unter bestimmten Bedingungen mit Sicherheitsvorkehrungen umgesetzt werden. Sie werden dabei auch mit Phase-I-Medikamentenstudien verglichen, bei denen die maximal verträglichen Dosierungen von Medikamenten ermittelt werden und zu deren Durchführung in der Regel keine ethischen Bedenken vorliegen.¹⁹ Obwohl es immerhin schon seit den 1890er Jahren Vorschriften zur Durchführung solcher Experimente gibt, kam es in der Vergangenheit immer wieder zu Missbrauchsfällen.²⁰ Um aktuelle Forschungsrichtlinien nachvollziehen zu können, werden daher zunächst in Kapitel 3 die geschichtlichen Hintergründe dieser Richtlinien anhand relevanter Beispiele dargestellt.

2016, als das Zika-Virus eine neu aufkommende Bedrohung der öffentlichen Gesundheit darstellte, wurde ein Planungsausschuss einberufen, um zu ermitteln, ob es mit Blick auf die Gefahren, die das Zika-Virus bergen könnte, zu rechtfertigen wäre, Challenge-Experimente mit dem Virus durchzuführen.²¹ Der Ausschuss veröffentlichte Anfang 2017 einen Bericht mit Handlungsempfehlungen, der erhebliche Unsicherheiten über die Risiken einer Zika-Virus-Infektion feststellte, die Durchführung eines Experimentes aber nicht gänzlich ausschloss.²² Kurz danach wurde diese

¹⁶ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 273.

¹⁷ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 273.

¹⁸ Metzger, W. G. et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," *Trop Med Int Health* 24, no. 12 (2019): 1384, <https://doi.org/10.1111/tmi.13320>.

¹⁹ Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1028.

²⁰ Hoffmann, M., "Nichtschadensprinzip (Principle of Nonmaleficence)," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 169.

²¹ Shah, S. K. et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations* (2017), 5.

²² Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 33.

Dissertationsarbeit aufgenommen, um der Fragestellung tiefer nachzugehen. Seitdem ist die Forschung zum Zika-Virus deutlich fortgeschritten, sodass die Risiken einer Infektion genauer beurteilt werden können. Derzeit (Stand April 2023) wird tatsächlich ein Challenge-Experiment an der Johns Hopkins University in den U.S.A. durchgeführt,²³ in dem zwei Zika-Virus-Stämme an Probandinnen untersucht werden sollen, um im weiteren Verlauf Experimente mit Impfstoffkandidaten umsetzen zu können. In Kapitel 6 wird detaillierter auf die aktuelle Sachlage eingegangen.

An dieser Stelle soll auch erwähnt werden, dass die Zirkulation des Zika-Virus Ende 2017 im Wesentlichen zum Stillstand gekommen ist.²⁴ Dies bedeutet aber nicht, dass Challenge-Experimente weniger relevant geworden sind, sondern im Gegenteil, dass alternative Impfstoff-Wirksamkeitsstudien aufgrund der niedrigen Ansteckungsrate nicht mehr ohne weiteres durchgeführt werden können.²⁵ Die Entwicklung von Impfstoffen ist für Länder wie Brasilien, in denen das Zika-Virus endemisch ist und weiterhin das kongenitale Zika-Syndrom verursacht, immer noch von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit, insbesondere in Bezug auf Frauen im gebärfähigen Alter.²⁶ In der Zukunft könnte die rasche Entwicklung eines Impfstoffs von globaler Relevanz sein, wenn sich das Zika-Virus, das bislang vor allem durch tropische Mücken übertragen wird, durch Einflüsse wie den Klimawandel ausbreitet oder wenn es zu Mutationen des Virus kommt.²⁷

Die Abwägung zwischen dem potenziellen Nutzen, der für die Gesellschaft aus den Experimenten entstehen könnte, und den Risiken für die Probanden ist bei Challenge-Experimenten mit infektiösen Erregern besonders schwierig.²⁸ Deshalb ist es wichtig, vor der Durchführung zu prüfen, wie gefährlich der Erreger ist und welche Risiken eine Infektion folglich birgt und ob diese Risiken in einem Challenge-Experiment ethisch

²³ "Evaluation of Two Zika Viruses for Use in Controlled Human Infection Models (CHIM)," National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Aktualisiert 06.03.2023, Zugriff 15.04.2023, <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05123222>.

²⁴ Santiago, H. C. et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," *Pathogens* 11, no. 3 (2022): 10, <https://doi.org/10.3390/pathogens11030294>.

²⁵ Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 8.

²⁶ Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 8, 10.

²⁷ "Forschende Warnen vor Weltweitem Ausbruch des Zika-Virus," *Berliner Morgenpost* 2022, <https://www.morgenpost.de/vermischtes/article235099061/zika-muecken-virus-ausbreitung-europa.html>.

²⁸ Michl, S. und N. W. Paul, "Studien an Gesunden Personen - Aus Ethischer Sicht," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 336.

akzeptabel sind. Im Falle des Zika-Virus werden im Rahmen dieser Arbeit in Kapitel 4 „Zika-Virus-Infektion“ neben der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage insbesondere die schweren Komplikationen, einerseits das Guillain-Barré-Syndrom und andererseits die Fehlbildungen bei einer Infektion in der Schwangerschaft genau betrachtet. Dann muss geprüft werden, ob es akzeptabel wäre, freiwillige Probanden diesen Gefahren und Risiken für die Erforschung des Erregers oder der (Weiter-)Entwicklung von Medikamenten bzw. Impfstoffen auszusetzen.²⁹ Dafür soll zunächst in Kapitel 5 „Bedingungen für Challenge-Experimente“ geklärt werden, welche Bedingungen herrschen müssen, damit ein Experiment als ethisch vertretbar gilt und im Rahmen dessen, ob ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus diese Bedingungen erfüllen kann. Dafür muss auch das mögliche Potential des Erkenntnisgewinns solch eines Experimentes ermittelt werden.³⁰

Die Dissertation hat also zum Ziel, folgende Fragen zu beantworten:

Hauptfrage:

Ist es ethisch vertretbar, Challenge-Experimente mit dem Zika-Virus durchzuführen?

Teilfragen:

Welche Bedingungen müssen erfüllt sein, damit ein Challenge-Experiment durchgeführt werden kann? Können Experimente mit dem Zika-Virus diese Bedingungen zum jetzigen Zeitpunkt oder in naher Zukunft erfüllen?

²⁹ Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1029-30.

³⁰ King, N. M. und L. R. Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 514.

2 Material und Methoden

Das Thema dieser Arbeit wurde bereits 2017 aufgenommen, als die mediale und wissenschaftliche Aufmerksamkeit zur Zika-Virus-Epidemie in Brasilien noch aktuell war, und zunächst ein Exposé dazu verfasst. Im Anschluss fiel die Entscheidung zur Aufnahme der Dissertationsarbeit. Das Thema wurde am 21.06.2018 im Medizinethik-Kolloquium und am 03.07.2018 im Tropeninstitut in Tübingen vorgestellt und diskutiert.

Die Literaturrecherche wurde in Rücksprache mit dem Betreuer der Arbeit Prof. Dr. Hans-Jörg Ehni über das Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität in Tübingen, mithilfe von ethischen Nachschlagewerken, der Metadatenbank *PubMed* und der Internet-Suchmaschine *Google* durchgeführt.

Verschiedene Suchbegriffe zu den relevanten Themen wurden in *PubMed* und *Google* verwendet, wie u. a. „challenge experiment“ bzw. „challenge study“, „infection-inducing“, „zika virus“, „guillain-barre syndrome“. Über das Zika-Virus finden sich zahlreiche Veröffentlichungen, wobei insbesondere systematische Berichte bzw. zusammenfassende Studien herangezogen wurden, die einen Überblick über den Forschungsstand zum Zika-Virus liefern. Ebenso wurde die Arbeit im Verlauf der Jahre auf die neueste Forschungslage aktualisiert.

Welche Bedingungen erfüllt sein müssen, damit ein Humanexperiment als ethisch vertretbar gilt, ist ein viel diskutiertes Thema in der klinischen Forschungsethik. Die Literatur dazu ist sehr umfangreich und kaum überschaubar. Deshalb wurde insbesondere mit einschlägiger Literatur und Nachschlagewerken gearbeitet. Hierbei sind insbesondere *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008) und das *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014) zu nennen.

Die Regeln des wissenschaftlichen Arbeitens zum Umgang mit Quellen wurden sorgfältig beachtet. Als Zitierweise wurde die Chicago-Technik mit Fußnotensystem gewählt, um ein besonders flüssiges Lesen der Arbeit zu gewährleisten. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde *Endnote* verwendet.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es im Kontext Sinn ergibt.

3 Geschichte der Humanexperimente und ethischen Richtlinien

Challenge-Experimente, bei denen Menschen absichtlich mit Erregern infiziert werden, können nicht nur unser Wissen über Ätiologie, Verlauf, Behandlung und Prävention übertragbarer Krankheiten erheblich erweitern, sondern auch schwere Schäden verursachen und außer Kontrolle geraten. Experimente können als unmenschlich und sogar kriminell wahrgenommen werden, insbesondere wenn dabei schwere Krankheitszustände hervorgerufen werden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass diese Form der Challenge-Experimente eng mit der Geschichte von Skandalen in der medizinischen Forschung verbunden ist.³¹

Um nachvollziehen zu können, wieso es so wichtig ist, zu überprüfen, ob Challenge-Experimente mit einem Pathogen wie dem Zika-Virus ethisch vertretbar sind, und wenn ja, unter welchen Bedingungen, sollte man sich daher die Geschichte von Experimenten am Menschen der letzten Jahrhunderte ansehen. Der historische Rückblick ist nicht nur nützlich, um aktuelle Richtlinien nachvollziehen zu können, sondern auch, um zu identifizieren, welche Bereiche genauer beleuchtet werden sollten und wo gegebenenfalls weiteres Handeln nötig ist, um Probanden ausreichend zu schützen.³² Die forschungsbegrenzenden Regeln, die heute vorherrschen, existieren nicht aufgrund von Naturgesetzen, sondern weil „vor allem Missbrauchs- und Unglücksfälle in der Vergangenheit dazu geführt haben, dass zum Beispiel der Weltärztebund sich selbst Regeln zur Forschung am Menschen auferlegte oder Staaten eine forschungsregulierende Gesetzgebung initiierten.“³³ Häufig folgten auf ethisch fragwürdige, unvertretbare oder kriminelle Experimente Bemühungen, die Durchführung der Experimente mit neuen Gesetzen oder Vorschriften zu regulieren. Die deutsche Medizingeschichte ist ein reiches Beispiel für dieses Phänomen.³⁴ Die Entstehung der modernen Forschungsethik (einschließlich der Entwicklung einschlägiger Kodizes, Erklärungen, Richtlinien,

³¹ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1385.

³² Rosenbaum, J. R. und K. A. Sepkowitz, "Infectious Disease Experimentation Involving Human Volunteers," *Clin Infect Dis* 34, no. 7 (2002): 964, <https://doi.org/10.1086/339328>.

³³ Fangerau, H., "Geschichte der Forschung am Menschen," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 169.

³⁴ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1385.

Grundsätze usw.) wird häufig auf Reaktionen auf unethische Forschung vor allem im 20. Jahrhundert zurückgeführt.³⁵

In diesem Kapitel soll sowohl ein grober Überblick über Humanexperimente der letzten zwei Jahrhunderte im Allgemeinen mit wichtigen Beispielen und den daraus folgenden Richtlinien gegeben als auch besonders auf das Vorkommen von Challenge-Experimenten mit Pathogenen in diesem Zeitraum eingegangen werden. Da sich die westlichen Länder dabei stark gegenseitig beeinflusst haben und sich an den gleichen Richtlinien orientierten, wird hier auf Experimente in verschiedenen Teilen der Welt eingegangen. Aufgrund der Menge an Literatur zur Geschichte der Humanexperimente erhebt dieses Kapitel keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit, es handelt sich um eine selektierte Auswahl von Beispielen. Insbesondere wurde bei der Recherche ein Fokus auf Experimente oder Forschungsprojekte gelegt, auf die im Nachgang neue ethische Richtlinien festgelegt wurden. Außerdem wurde gezielt Übersichts-Literatur zu Challenge-Experimenten in der Vergangenheit ausgewählt.

3.1 Humanexperimente bis zum Zweiten Weltkrieg

Die absichtliche Infektion von Probanden mit Pathogenen mit dem Ziel, etwas Nützliches für die Gesellschaft herauszufinden (z. B. wie Krankheiten vorgebeugt werden können), datiert sich bis auf das 18. Jahrhundert zurück.³⁶ Zum Beispiel infizierte 1796 Edward Jenner Freiwillige mit Pocken und verfolgte dabei das Ziel, Immunität bei den Probanden herzustellen. Seine Forschung führte langfristig zur Impfstoffentwicklung gegen das Pocken-Virus.³⁷

Zwischen 1800 und 1880 fanden in Europa mehrere Experimente statt, die man heute als höchst unethisch bewerten würde. Beispielsweise injizierten irische, deutsche und russische Mediziner Kindern und Säuglingen infektiöses Material von Patienten mit Gonorrhoe und Syphilis, woraufhin mindestens ein Baby starb. Diese Untersuchungen schienen zwar die Übertragung solcher Infektionen zu bestätigen, waren aber schlecht kontrolliert. Dass hier Minderjährige zu Schaden kamen, empfanden einige Ärzte der

³⁵ Jamrozik, E. und M. J. Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings* (SpringerBriefs in Ethics, 2021), 15. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-41480-1>.

³⁶ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 9.

³⁷ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1384-5.

damaligen Zeit bereits als unmoralisch. Es erschien außerdem nicht notwendig, an anderen zu experimentieren, wenn Challenge-Experimente auch an Forschern selbst durchgeführt werden könnten. Gerade, wenn es unter solch unkontrollierten und unsicheren Bedingungen geschah, wurde das Selbstexperiment als vorzugswürdig gegenüber der Rekrutierung von anderen angesehen. Zum Beispiel infizierten sich 1892 zwei Wissenschaftler absichtlich selbst mit Cholera-Bakterien. Einer von ihnen erkrankte an klinischer Cholera, was als signifikanter Beweis für einen Zusammenhang zwischen dem Bakterium und der Krankheit galt.³⁸

Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden Challenge-Experimente allgemein systematischer.³⁹ Ein großes Thema war der Konflikt zwischen dem Interesse der Forschung und dem der Probanden bzw. Patienten. Sowohl Juristen als auch Politiker wollten Forschung gegen den Willen oder ohne die Kenntnis von Probanden verhindern, insbesondere wenn Gewaltverhältnisse vorlagen oder wenn nicht geschäftsfähige Personen betroffen waren. Robert Koch wurde beispielsweise untersagt, Tuberkulin zur Tuberkulose-therapie an Strafgefangenen zu testen. Die meisten Zeitgenossen begrüßten den Schutz von Patienten und Probanden, viele Ärzte standen dem jedoch skeptisch gegenüber, beklagten die Beschränkung ihrer Forschungsfreiheit und kritisierten eine fehlende Differenzierung der Eingriffe.⁴⁰

Deutsche Wissenschaftler waren zu diesem Zeitpunkt in der medizinischen Forschung sehr einflussreich. Ein beliebtes wissenschaftliches Interesse galt der Syphilis, bei der Frauen, meist Prostituierte, als Versuchspersonen dienten. Der renommierte Bakteriologe Albert Neisser verabreichte das Serum von Syphilis-Patienten an Prostituierte und Waisenkinder, um einen Impfstoff gegen Syphilis zu testen – ohne sie darüber in Kenntnis zu setzen, geschweige denn deren Zustimmung zu erfragen, woraufhin einige von ihnen an Syphilis erkrankten. Obwohl eine parlamentarische Kommission das Experiment genehmigt hatte, kam es zu einer heftigen öffentlichen Debatte. Sie drehte sich um die Frage, ob die Probanden informiert werden und dem Versuch zustimmen müssten oder nicht. In der Folge verfasste die preußische Regierung im Jahr 1900 eine Richtlinie über die Durchführung medizinischer Versuche am Menschen. Dies war nach Wolfram G. Metzger et al. das erste Dokument, in dem die

³⁸ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 10.

³⁹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 10.

⁴⁰ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 170.

Notwendigkeit des Schutzes gefährdeter Gruppen und der informierten Einwilligung anerkannt wurde.⁴¹

Zeitgleich (1900) experimentierten Walter Reed, ein Chirurg der amerikanischen Armee, und seine Kollegen mit dem Gelbfieber-Virus. Sie setzten Probanden in den gleichen Raum wie Stechmücken, um die Art der Übertragung von Gelbfieber zu überprüfen. Drei Probanden und ein Arzt des Teams starben im Verlauf des Versuchs.⁴² Sie konnten durch die Experimente bestätigen, dass das Gelbfieber-Virus nicht – wie vorher vermutet – über infizierte Kleidung und Körperkontakt, sondern über die Stechmücke als Zwischenwirt übertragen wird. Die Bereitwilligkeit der Forscher hierbei, sich auch selbst als Versuchsobjekte zur Verfügung zu stellen und dem Virus auszusetzen, brachte ihnen, teilweise posthum, viel Ruhm ein.⁴³ Die Verwendung eines schriftlichen Vertrags von Reed mit den Probanden bei den Experimenten war dabei zukunftsweisend. Dieser Vertrag enthielt eine Aufklärung über die Risiken des Experimentes, eine finanzielle Entschädigung inklusive eines Vermerks, dass die Familie, falls die Versuchsperson bei den Experimenten versterben sollte, zusätzlich entschädigt werden würde, und er erlaubte dem Probanden, sich jederzeit aus dem Experiment zurückzuziehen, sollten die Risiken für sein Empfinden zu groß werden oder er es sich aus irgendwelchen Gründen mit der Teilnahme anders überlegen. Susan E. Lederer bezeichnet dies als erstes Dokument in der Geschichte von Challenge-Experimenten, bei denen informierte Einwilligung mit der Intention, den Probanden zu schützen, schriftlich geregelt war.⁴⁴

Trotz der Nutzung von Dokumenten zur informierten Einwilligung um 1900 wurde dies daraufhin keineswegs zum Standard bei solchen Experimenten. Die (fehlende) informierte Einwilligung wird in diesem Kapitel immer wieder Thema. Sie ist heute eine essenzielle Bedingung für die Durchführung eines Challenge Experimentes und wird in Kapitelabschnitt 5.1.3 näher beschrieben.

Vor dem Zweiten Weltkrieg, im Jahr 1931, wurden die ethischen Vorschriften für medizinische Experimente am Menschen einen Schritt weiter vorangetrieben. Der Tod von 77 Kindern, der durch einen kontaminierten Impfstoff gegen Tuberkulose verursacht

⁴¹ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1385.

⁴² Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1384.

⁴³ Lederer, S. E., "Walter Reed and the Yellow Fever Experiments," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 9.

⁴⁴ Lederer, "Walter Reed and the Yellow Fever Experiments," 12.

wurde, führte zur Entwicklung von Richtlinien für Menschenversuche. Diese können als die Geburtsstunde der modernen Regulierung medizinischer Verfahren angesehen werden.⁴⁵

3.2 NS-Zeit und der Nürnberger Kodex

Insbesondere im Kontext der deutschen Geschichte ist die Zeit des Nationalsozialismus (NS) ein Beispiel für das Missbrauchspotenzial von Challenge-Experimenten. „Die Existenz [von wegweisenden] Richtlinien konnte nicht verhindern, dass nach 1933 unter der nationalsozialistischen Herrschaft in Deutschland massiv gegen die Menschenwürde und die ‚Grundsätze der ärztlichen Ethik‘ verstoßen wurde.“⁴⁶ In Konzentrationslagern wurden verbrecherische, zum Teil tödlich endende Humanexperimente verschiedenster Art durchgeführt.⁴⁷ Viele Fälle betrafen die absichtliche Infektion von Probanden. Einige der Gräueltaten, die in Deutschland und auch Japan während des Zweiten Weltkriegs begangen wurden, betrafen auch die absichtliche, unkontrollierte Infektion von Kriegsgefangenen mit Krankheitserregern, von denen bekannt war, dass sie schwere Krankheiten verursachen.⁴⁸ Tausende wurden Opfer dieser Experimente, viele davon starben. Die Gefangenen wurden gewaltsam zur Teilnahme gezwungen – ohne die Möglichkeit eine informierte Einwilligung zu geben. Trotz der Behauptung der Forscher, dass solche Experimente darauf abzielten, die Maßnahmen zum Schutz des Militärpersonals vor Infektionskrankheiten zu verbessern, hatten viele der Experimente oder der damit verbundenen Verfahren keine solide wissenschaftliche Grundlage und wären daher nicht in der Lage gewesen, die Entwicklung solcher Maßnahmen voranzubringen, selbst wenn sie auf weniger gewalttätige Weise durchgeführt worden wären.⁴⁹ Einige der Ärzte, die dafür verantwortlich waren, wurden wegen Kriegsverbrechen und Verbrechen gegen die Menschlichkeit angeklagt und zum Teil verurteilt.⁵⁰ Dies geschah im Nürnberger Ärzteprozess 1946 und 1947, an dessen Ende

⁴⁵ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1385.

⁴⁶ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 172.

⁴⁷ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 172-3.

⁴⁸ Dies waren Krankheitserreger wie beispielsweise Milzbrand, Chlamydien, Cholera, Ruhr, Rotz, Hantavirus, Malaria, Pest, Tetanus, Tuberkulose, Paratyphus und Typhus.

⁴⁹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 15.

⁵⁰ Groß, D., "Nürnberger Kodex," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 559.

durch die Richter neue ethische Standards für die Forschung am Menschen formuliert wurden.⁵¹ Dieser ‚Nürnberger Kodex‘ beinhaltet international anerkannte ethische Grundsätze für die Vorbereitung und Durchführung von medizinischen Versuchen am Menschen.⁵² Zu seinen Grundsätzen gehören der Verzicht auf unnötige körperliche und seelische Leiden und Schädigungen und das Erfordernis der Verhältnismäßigkeit der Risiken.⁵³ Dabei legt er eine Obergrenze für Risiken fest, nämlich, dass kein Experiment durchgeführt werden sollte, bei dem von vornherein Grund zur Annahme besteht, dass es zum Tod oder bleibenden Schäden bei den Probanden führen könnte.⁵⁴

Wer an grausame Menschenversuche denkt, hat die Experimente der NS-Zeit vor Augen. Man könnte daher meinen, dass im Anschluss an diese Zeit und durch den Nürnberger Kodex, der als Reaktion darauf formuliert wurde, kein solches Fehlverhalten der Forschung mehr möglich gewesen wäre und die NS-Zeit einen großen Einfluss auf die Forschung hatte. Bei einer Recherche der Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg bis heute stellt man jedoch fest, dass skandalöse Humanexperimente aus damaliger wie heutiger Sicht weiterhin durchgeführt worden sind. Auf den Nürnberger Kodex folgten daher noch viele weitere Richtlinien mit dem Versuch, ethisch vertretbare Forschung am Menschen sicherzustellen.

3.3 Nachkriegszeit und die Deklaration von Helsinki

Erst in den 1950er Jahren wurden standardisierte experimentelle Infektionen am Menschen etabliert, bei denen moderne Studiendesigns angewandt wurden.⁵⁵ Euzebiusz Jamrozik und Michael Selgelid haben in einer umfangreichen Recherche festgestellt, dass nur wenig Literatur zu Challenge-Experimenten für die Zeit zwischen dem Zweiten Weltkrieg und 1990 vorliegt.⁵⁶ David L. Evers et al. konnten erheben, dass es mindestens 40.000 Probanden in Challenge-Experimenten, bei denen eine Infektion induziert wurde,

⁵¹ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 173.

⁵² Groß, "Nürnberger Kodex," 559.

⁵³ Groß, "Nürnberger Kodex," 560.

⁵⁴ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 277.

⁵⁵ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1385.

⁵⁶ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 17.

seit dem Zweiten Weltkrieg bis in die frühen 2000er Jahre gegeben hat, vermuten aber, dass es noch deutlich mehr waren.⁵⁷

Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde in England die so genannte *Common Cold Unit* aufgebaut, in der vermutlich über 19.000 Freiwillige in mehr als 1.000 Studien experimentell mit Viren infiziert wurden.⁵⁸ Challenge-Experimente mit Pathogenen, die in dieser Zeit durchgeführt wurden, fanden vor allem in Industrieländern, in denen die Pathogene nicht endemisch waren, statt. Es ist möglich, dass ethische Bedenken und Reaktionen auf die Experimente während der NS-Zeit zu einer Zurückhaltung bei der Durchführung von Challenge-Experimenten in Entwicklungsländern beitrugen.⁵⁹

Erwähnenswert im Rahmen dieser Arbeit ist, dass es 1956 einen Selbstversuch mit dem Zika-Virus von einem einzelnen Forscher in Nigeria gab, bei dem dieser versuchte, das Virus von sich auf Labormäuse zu übertragen.⁶⁰ Die Infektion verursachte bei ihm leichte Symptome und die Übertragung auf die Labormäuse wollte er durch Stechmücken erreichen. Dies gelang ihm aber nicht.⁶¹

1964 wurde die ‚Deklaration von Helsinki‘ vom Weltärztebund verabschiedet, die als „eine weltweit gültige Richtschnur für die Forschung an und mit Menschen“ dienen sollte. Hierin sollten „Regeln unabhängig von den Verbrechen der Medizin im Nationalsozialismus [formuliert werden]“. ⁶² Erste Gespräche dazu fanden bereits 1947 statt. Die lange Zeit bis zur Verabschiedung der Deklaration verdeutlicht die Kontroversen und intensiven Diskussionen um die ethischen Grundsätze. ⁶³ In der Deklaration von Helsinki wurde erstmals zwischen therapeutischer und nicht-therapeutischer Forschung unterschieden und verschiedene Anforderungen an die beiden Bereiche, insbesondere in Bezug auf die informierte Einwilligung der Patienten bzw.

⁵⁷ Evers, D. L. et al., "Deliberate Microbial Infection Research Reveals Limitations to Current Safety Protections of Healthy Human Subjects," *Sci Eng Ethics* 21, no. 4 (2015): 1055, <https://doi.org/10.1007/s11948-014-9579-z>.

⁵⁸ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1384.

⁵⁹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 18.

⁶⁰ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 17.

⁶¹ Bearcroft, W. G., "Zika Virus Infection Experimentally Induced in a Human Volunteer," *Trans R Soc Trop Med Hyg* 50, no. 5 (1956), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380987>.

⁶² Hoffmann, "Nichtschadensprinzip (Principle of Nonmaleficence)," 173.

⁶³ Wiesing, U. und H. J. Ehni, "Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 517.

Probanden, gestellt.⁶⁴ Leider konnte auch diese Deklaration, wie man an späteren Experimenten sah, unethische medizinische Forschung nicht verhindern.⁶⁵

3.4 Henry Beechers Kritik und der Fall der Willowbrook State School

Henry Beecher legte 1966 im *The New England Journal of Medicine* die unethischen Handlungsweisen bei zahlreichen Experimenten mit Menschen dar und kritisierte insbesondere die zwar häufig genannte, aber selten zur Genüge ausgeführte informierte Einwilligung der Probanden oder Patienten und das Fehlen von, so schreibt er, intelligenten, informierten, gewissenhaften, mitfühlenden und verantwortungsbewussten Forschern.⁶⁶ Dabei zeigte er bei vielen der über 20 Beispielen deutliche Mängel auf. Einige der Studien wurden nach der Veröffentlichung von verschiedenen Gruppen und der Öffentlichkeit als höchst unethisch bewertet.

Ein besonderer Fall, der Teil seiner Kritik war, waren die Hepatitis-Experimente an der *Willowbrook State School* in den 1950er bis 1970er Jahren in den Vereinigten Staaten (USA), bei denen geistig behinderte Heimkinder absichtlich mit Virushepatitis infiziert wurden.⁶⁷ Beechers Kritik führte zu einer langen Debatte über die ethische Vertretbarkeit der Studie, die Meinungen gingen dabei weit auseinander.⁶⁸ Wichtig dabei zu wissen ist, dass Hepatitis in der Schule endemisch war, viele der Kinder und das Personal waren bereits der Erkrankung ausgesetzt.⁶⁹ Saul Krugman wurde zu der Schule geschickt, um die hohe Prävalenz dort zu erforschen und unter Kontrolle zu bringen,⁷⁰ indem er präventive und therapeutische Maßnahmen testete.⁷¹ Sowohl die Planung, als auch Durchführung der Experimente, erfolgte gründlich und vorsichtig – auch nach heutiger Sicht wurden ethische Standards dabei durchaus eingehalten, wie das Vorhandensein einer Risiko-Nutzen-Abwägung, in die zahlreiche Faktoren einbezogen

⁶⁴ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 173.

⁶⁵ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 174.

⁶⁶ Beecher, H. K., "Ethics and Clinical Research," *N Engl J Med* 274, no. 24 (1966), <https://doi.org/10.1056/NEJM196606162742405>.

⁶⁷ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 16.

⁶⁸ Robinson, W. M. und B. T. Unruh, "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 80.

⁶⁹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 16.

⁷⁰ Robinson und Unruh, "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School," 81.

⁷¹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 16.

wurden, und die informierte Einwilligung der Eltern.⁷² Die Entscheidung, die Kinder absichtlich zu infizieren, fiel Krugman und seinen Kollegen dabei nicht leicht. Sie experimentierten mit dem milden Virus-Stamm, der vor Ort endemisch war.⁷³ Keines der Kinder starb.⁷⁴ Im Verlauf sank die Inzidenz der Erkrankung in der Schule um bis zu 85%.⁷⁵ Trotzdem werden die Experimente heute noch in einem Atemzug mit eindeutig skandalösen Humanexperimenten genannt.⁷⁶

Es gab in dieser Zeit eine große Differenz zwischen der Kritik der Forschungsgemeinschaft und der Öffentlichkeit. Während die Forschungsgemeinschaft den häufig fehlenden Probandenschutz kritisierte, kritisierte die Öffentlichkeit das Studiendesign von Challenge-Experimenten an sich und bezeichnete die systematische Infektion von Gesunden mit dem Risiko für ernsthafte Krankheiten als unethisch.⁷⁷ Obwohl viele Challenge-Experimente auf breite Verurteilung stießen, besteht in der Forschungsethik-Literatur ein Konsens, dass es nicht die absichtliche Infektion per se war, die diese Experimente unethisch machte, sondern andere Probleme, insbesondere solche, die mit fehlender oder unzureichender informierter Einwilligung, Ausbeutung oder brutaler Behandlung gefährdeter Bevölkerungsgruppen zusammenhängen.⁷⁸

Der Fall der *Willowbrook State School* zeigt, wie sensibel mit dem Thema Humanexperimente mit Pathogenen umgegangen werden sollte, da sowohl unter Forschern als auch in der Öffentlichkeit viele verschiedene Meinungen dazu existieren und, gerade wenn es keine exakten Vorgaben zur Durchführung solcher Experimente gibt, ein Experiment von einigen als unethisch, von anderen als ethisch angesehen werden kann. Besonders wenn vulnerable Gruppen betroffen sind, kann es zudem zu emotionalen Reaktionen kommen, die die Diskussion auf Basis von Fakten schwierig machen kann.

⁷² Robinson und Unruh, "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School," 82.

⁷³ Robinson und Unruh, "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School," 81.

⁷⁴ Evers et al., "Deliberate Microbial Infection Research Reveals Limitations to Current Safety Protections of Healthy Human Subjects," 1050.

⁷⁵ Robinson und Unruh, "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School," 82.

⁷⁶ Robinson und Unruh, "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School," 84.

⁷⁷ Evers et al., "Deliberate Microbial Infection Research Reveals Limitations to Current Safety Protections of Healthy Human Subjects," 1050.

⁷⁸ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 16.

3.5 Die Tuskegee-Syphilis-Studie und der Belmont-Report

In den 1960er und 1970er Jahren wurden verschiedene problematische Experimente aufgedeckt, unter anderem die Tuskegee-Syphilis-Studie in den USA.⁷⁹ Dabei handelte es sich um eine nicht-therapeutische Studie zu den Effekten von unbehandelter Syphilis an 400 afroamerikanischen Männern, wobei nur Männer mit fortgeschrittener Syphilis-Erkrankung für die Studie ausgewählt wurden.⁸⁰ Im Auftrag der amerikanischen Regierung sollte dabei erforscht werden, wie schwere Verläufe von Syphilis ohne therapeutische Behandlung verlaufen.⁸¹ Nicht nur gab es keine informierte Einwilligung der Probanden, sondern wichtige, kritische Informationen wurden den Probanden verheimlicht, angefangen damit, dass diese gar nicht erst darüber in Kenntnis gesetzt wurden, dass sie schwer an Syphilis erkrankt waren.⁸² Obwohl Penicillin als wirksame Therapie nach dem Zweiten Weltkrieg zur Verfügung stand, wurde diese Therapie den Probanden vorenthalten.⁸³ Viele Männer starben, andere erblindeten oder erlitten bleibende geistige Schäden. Erst nach 40 Jahren, 1972, kam der Fall an die Öffentlichkeit und die Studie wurde aufgrund der öffentlichen Empörung gestoppt.⁸⁴

„Studien wie diese zogen neue Kodizes oder Erweiterungen bzw. Reinterpretationen von Regulierungen nach sich.“⁸⁵ Der ‘Belmont-Report’ wurde (unter anderem in Folge der Tuskegee-Syphilis-Studie) von der „National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research“ 1979 publiziert.⁸⁶,⁸⁷ Darin wurden „ethische Prinzipien der biomedizinischen und Verhaltensforschung“⁸⁸ formuliert, inklusive dem sogenannten Prinzip der Benefizienz, das „sowohl das Prinzip des Nicht-Schadens als auch [die] Maximierung potenziellen Nutzens und Minimierung potenziellen Schadens [beinhaltet]“.⁸⁹

⁷⁹ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 174.

⁸⁰ Jones, J. H., "The Tuskegee Syphilis Experiment," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 86.

⁸¹ Jones, "The Tuskegee Syphilis Experiment," 95.

⁸² Jones, "The Tuskegee Syphilis Experiment," 90.

⁸³ Jones, "The Tuskegee Syphilis Experiment," 93.

⁸⁴ Jones, "The Tuskegee Syphilis Experiment," 95.

⁸⁵ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 174.

⁸⁶ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 174.

⁸⁷ Michl und Paul, "Belmont Report," 495.

⁸⁸ Michl und Paul, "Belmont Report," 495.

⁸⁹ Michl und Paul, "Belmont Report," 497.

3.6 Heutige Zeit und CIOMS-Richtlinien

Inzwischen kann man sagen, dass sich im Laufe des 20. Jahrhunderts der Schutz von Probanden in der Forschung besserte. Es wurde zunehmend darauf geachtet, dass eine angemessene informierte Einwilligung, eine freiwillige Teilnahme der Probanden und keine unverhältnismäßige Risikoexposition vorlag.⁹⁰

Dazu beigetragen hat der „Council for International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS)⁹¹, der in den späten 70er Jahren damit begann sich mit der Ethik der Forschung am Menschen zu beschäftigen. Ziel war die Ausarbeitung von Richtlinien, die aufzeigen sollten, wie die ethischen Grundsätze für die Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen, wie sie in der Deklaration von Helsinki niedergelegt sind (insbesondere in Entwicklungsländern angesichts der dortigen sozioökonomischen Gegebenheiten), angewendet werden können. Das erste Ergebnis dieses Vorhabens war eine Veröffentlichung im Jahr 1982. Die „International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans“ wurden dann mehrfach, zuletzt 2016, überarbeitet.⁹²

Auch die Durchführung von Challenge-Experimenten hat sich seit den 1980er Jahren sowohl wegen neuer wissenschaftlicher Techniken als auch durch eine strenge behördliche und ethische Aufsicht verbessert. Ein breites Spektrum an Krankheitserregern⁹³ wurde untersucht, vorwiegend in Industrieländern. Studien, an denen Zehntausende von gesunden Freiwilligen teilgenommen haben, wurden sicher durchgeführt, wobei keine Todesfälle und nur sehr wenige schwerwiegende oder dauerhafte Schäden unter den Probanden gemeldet wurden.⁹⁴

Ein recht aktuelles Beispiel für die ätiologische Identifizierung eines Infektionserregers durch ein Challenge-Experiment ist *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Obwohl spiralförmige Bakterien Ende des 19. Jahrhunderts im menschlichen Magen

⁹⁰ Rosenbaum und Sepkowitz, "Infectious Disease Experimentation Involving Human Volunteers," 964.

⁹¹ Webseite der Organisation: <https://cioms.ch>

⁹² "International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans, Fourth Edition," Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016, <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.

⁹³ Zu den Erregern oder Krankheiten, die in solchen Studien untersucht wurden, gehören u.a. Adenoviren, BCG (Bacillus Calmette-Guérin - eine abgeschwächte Form von *Mycobacterium bovis*, das als Tuberkulose-Impfstoff verwendet wird), *Campylobacter*, *Candida albicans*, Cholera, Corona-Viren, CMV, Dengue, *Escherichia coli*, Fadenwurm, *Giardia*, Gonorrhoe, Hepatitis A & B, Hakenwürmer, *H. pylori*, Influenza-Viren, Krätze, Listerien, Malaria, Norovirus, Parainfluenza, Parvovirus, Pneumokokken, Q-Fieber, RSV (Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus), Rhinovirus, Rotavirus, Streptokokken, Shigellen und Typhus.

⁹⁴ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 18.

entdeckt wurden, wurde *H. pylori* erst 100 Jahre später als Verursacher von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren identifiziert. Das Experiment wurde von einem Forscher durchgeführt, der ein Becherglas mit gezüchteten Bakterien trank und daraufhin eine akute Gastritis entwickelte. Damit konnte er den Zusammenhang nachweisen und belegen, dass die Bakterien nicht nur eine Begleiterscheinung bei Geschwüren, sondern die Verursacher, sind.⁹⁵

Aktuelle Challenge-Experimente haben zu einzigartigen Erkenntnissen über die Wechselwirkungen zwischen Wirt und bestimmten Erregern sowie zur beschleunigten Entwicklung von nützlichen Interventionen geführt, auch für Erreger, die hauptsächlich in Entwicklungsländern endemisch sind. Zum Beispiel haben Challenge-Experimente eine Rolle bei der Entwicklung von kürzlich zugelassenen und lizenzierten Impfstoffen gegen Typhus, Cholera, Malaria⁹⁶ und in jüngster Zeit während der Corona-Pandemie für SARS-CoV-2⁹⁷ gespielt.

3.7 Bedeutung der Vergangenheit für die ethische Beurteilung von Humanexperimenten

Heute ist es für Mediziner kaum noch vorstellbar, dass ein Arzt die Forschungsziele über das Patienten- oder Probandenwohl stellen würde. Die Geschichte hat dafür gesorgt, dass bereits in der medizinischen Ausbildung das Patientenwohl an erster Stelle gelehrt wird. So steht zu Anfang des ärztlichen Gelöbnisses, das schon erstmals 1948 vom Weltärztebund in der Deklaration von Genf verabschiedet und seitdem mehrfach revidiert wurde:

Als Mitglied der ärztlichen Profession gelobe ich feierlich, mein Leben in den Dienst der Menschlichkeit zu stellen.

Die Gesundheit und das Wohlergehen meiner Patientin oder meines Patienten werden mein oberstes Anliegen sein.

⁹⁵ Metzger et al., "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections," 1384.

⁹⁶ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 19.

⁹⁷ Deming, M. E. et al., "Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines - the Role for Controlled Human Infection Models," *N Engl J Med* 383, no. 10 (2020), <https://doi.org/10.1056/NEJMp2020076>.

Ich werde die Autonomie und die Würde meiner Patientin oder meines Patienten respektieren. Ich werde den höchsten Respekt vor menschlichem Leben wahren.⁹⁸ Der Blick auf die Vergangenheit zeigt dennoch, dass es zwar immer wieder Versuche gab, ethische Richtlinien festzusetzen, die Probanden und Patienten in Humanexperimenten schützen sollten, aber es trotzdem immer wieder zu Missbrauchsfällen kam und keine der Regelungen den Schutz gänzlich gewährleisten konnten, der nötig gewesen wäre. Offenbar ist es eine große Herausforderung und mit dem Wandel des Selbstverständnisses der Forschung und Medizin wird es immer wieder nötig sein, bestehende Richtlinien zu prüfen, zu erweitern und zu erneuern.

Heiner Fangerau fasst es wie folgt zusammen:

Vor dem Hintergrund einer langen Geschichte der Auseinandersetzung um ethische Bewertungen des Nutzens, der Legitimität und der Risiken medizinischer Forschung [...], erscheint die Prognose nicht sehr gewagt, dass auch all diese Regulierungen nicht verhindern werden, dass bestimmte Standards immer wieder in der Forschung verletzt werden, wenn nur die Möglichkeit besteht. Die Motivationen hierfür mögen vielschichtig und manchmal ehrenhaft sein, die Bewertung, ob und wie sich diese Motivationen in bestehende Standards des Umgangs mit Menschen in der Forschung einfügen lassen, sollte aber nicht hinter einmal erreichte Schutzgrenzen zurückfallen. Diese Forderung gilt gerade aus historischer Perspektive mit Blick auf die Missbrauchsfälle in der medizinischen Forschung in der Vergangenheit auch für die Bewahrung des Gehalts normativer Dokumente zur Ethik der Forschung.⁹⁹

Eine Schwierigkeit ist, dass alle Kodizes, Regulierungen und Gesetze, gemeinsam haben, dass sie zumeist Interpretationsspielraum offenlassen. Das gilt auch für aktuelle Richtlinien, unter anderem die CIOMS-Richtlinien, die beispielsweise nicht näher beschreiben, wie genau Risiken und Nutzen eines Experimentes systematisch ermittelt werden sollen.¹⁰⁰ So werden vor Durchführung von Humanexperimenten zwar

⁹⁸ Auszug aus der offiziellen deutschen Übersetzung: "Deklaration Von Genf," Weltärztebund (The World Medical Association), 2023, https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Internationales/Bundesaerztekammer_Deklaration_von_Genf_04.pdf.

⁹⁹ Fangerau, "Geschichte der Forschung am Menschen," 175.

¹⁰⁰ Wendler, D. und F. G. Miller, "Assessing Research Risks Systematically: The Net Risks Test," *J Med Ethics* 33, no. 8 (2007): 481, <https://doi.org/10.1136/jme.2005.014043>.

Ethikkommissionen zur Prüfung der ethischen Vertretbarkeit herangezogen, aber um zu verhindern, dass Entscheidungen von diesen Kommissionen inkonsistent getroffen werden, wäre eine systematische Herangehensweise bei der ethischen Beurteilung von Experimenten sinnvoll.¹⁰¹ Diese Arbeit stellt einen Versuch dar, gründlich und unter Einbezug aktueller Richtlinien die ethischen Bedingungen, die ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus erfüllen sollte, zu erarbeiten und zu überprüfen, ob diese Bedingungen erfüllt werden können.

Die Missbrauchsfälle aus der Vergangenheit zeigen, wie wichtig es ist, vor einem Experiment dessen Risiken zu bewerten und in der Planung bereits die verschiedenen Bedingungen, die das Experiment erfüllen muss, zu berücksichtigen. Besonders wichtig ist dabei der Schutz der Probanden, die Sicherstellung einer informierten Einwilligung und die Beurteilung der Risiken, denen der Proband durch das Experiment ausgesetzt ist.

¹⁰¹ Weijer, C. und P. B. Miller, "When Are Research Risks Reasonable in Relation to Anticipated Benefits?," *Nature Medicine* 10, no. 6 (2004): 570, <https://doi.org/10.1038/nm0604-570>.

4 Zika-Virus-Infektion

Bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus würden Probanden absichtlich mit dem Virus infiziert werden. In diesem Kapitel wird das Zika-Virus vorgestellt und die Risiken, die sich aus einer Infektion ergeben, beschrieben. Daraus ergeben sich auch erste Ansätze zur Planung eines Challenge-Experimentes. Außerdem wird die Relevanz für die weitere Forschung zum Virus deutlich.

4.1 Geschichte und Epidemiologie

Das Zika-Virus wurde erstmals 1947 aus dem Blut eines Rhesusaffen während Studien zur Übertragung von Gelbfieber in Uganda isoliert,¹⁰² im namensgebenden Zika-Wald.¹⁰³ Vor 2007 deuteten virologische und immunologische Daten darauf hin, dass das Zika-Virus zwar in Afrika und Asien weit verbreitet war, das „Zika-Fieber“ aber keine Krankheit von erheblicher Bedeutung für den Menschen darstellte, da weltweit nur 14 Fälle dokumentiert worden waren, davon 13 natürliche Infektionen und eine im Labor erworbene Infektion.¹⁰⁴ Das Virus wurde sporadisch in Stechmücken und Menschen in verschiedenen Ländern in Afrika südlich der Sahara und Südostasien isoliert.¹⁰⁵ Deshalb interessierten sich nur wenige spezialisierte Forscher dafür¹⁰⁶ und die Zika-Virus-Infektion blieb bis zum Ausbruch in Brasilien im Jahr 2015 eine über 50 Jahre vernachlässigte Erkrankung.¹⁰⁷

Ab 2007, als das Virus mit einem Ausbruch auf der Insel Yap in Mikronesien in Verbindung gebracht wurde, wurden Ausbrüche häufiger, breiteten sich über große Teile Ozeaniens aus und erreichten 2013 schließlich Lateinamerika.¹⁰⁸ Bis dahin wurde es nicht als öffentliche Bedrohung eingestuft.¹⁰⁹ Berichte über Infektionen vor 2013 (2007 in

¹⁰² Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 49.

¹⁰³ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e119.

¹⁰⁴ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e119.

¹⁰⁵ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 49.

¹⁰⁶ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e119.

¹⁰⁷ Jamrozik, E. und M. J. Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," *J Med Ethics* (2017): 1, <https://doi.org/10.1136/medethics-2017-104389>.

¹⁰⁸ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 50.

¹⁰⁹ Gaudinski, M. R. et al., "Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two Zika Virus DNA Vaccine Candidates in Healthy Adults: Randomised, Open-Label, Phase 1 Clinical Trials," *Lancet* (2017): 1, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33105-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33105-7).

Mikronesien, 2010 in Kambodscha, 2012 auf den Philippinen und 2012 sowie 2014 in Thailand)¹¹⁰ wiesen auf eher milde klinische Manifestationen einer Erkrankung hin, die 3 bis 5 Tage andauert und durch Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Konjunktivitis und Hautausschlag gekennzeichnet und selbstbegrenzend ist.¹¹¹ Es wurden keine Fälle von Krankenhauseinweisungen oder Toten durch die Erkrankung gemeldet.¹¹² Schwere oder tödliche Fälle hätten jedoch leicht unerkannt bleiben können, da das Zika-Virus klinisch anderen akuten Viruserkrankungen ähnelt, insbesondere dem Dengue-Fieber, das wie das Zika-Virus der Virusgattung der Flaviviren angehört. Serologische Tests waren zudem nicht spezifisch genug, um eng verwandte Flaviviren zu unterscheiden, sodass eine Zika-Virus-Infektion fälschlicherweise als Dengue-Fieber, Japanische Enzephalitis u.ä. diagnostiziert hätte werden können.¹¹³

2013 bis 2015 wurden in Französisch-Polynesien dann sowohl eine stärkere Akutsymptomatik, als auch Komplikationen wie das GBS und fetale Anomalien beschrieben.¹¹⁴ Im letzten großen und durch die Medien sehr bekannten Ausbruch in Brasilien kam es zu geschätzt 440.000-1.300.000 Infektionsfällen.¹¹⁵ Die WHO erklärte die schnelle Verbreitung des Zika-Virus am 1. Februar 2016 zu einer die öffentliche Gesundheit betreffende Krise von internationalem Ausmaß.¹¹⁶ Seitdem ist die Zirkulation in Nord- und Südamerika deutlich zurückgegangen, aber die Übertragung wird wahrscheinlich auf einem niedrigeren Niveau weitergehen.¹¹⁷ Ob, wann und wo das Virus als nächstes eine große Epidemie auslösen könnte, ist unsicher.¹¹⁸

¹¹⁰ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e124.

¹¹¹ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 50.

¹¹² Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e124.

¹¹³ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 50.

¹¹⁴ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e124.

¹¹⁵ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e119.

¹¹⁶ Tambo et al., "Ethical, Legal and Societal Considerations on Zika Virus Epidemics Complications in Scaling-up Prevention and Control Strategies," 1.

¹¹⁷ Counotte, M. J. et al., "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: A Living Systematic Review," *PLoS Med* (2019): 3, <https://doi.org/10.12688/f1000research.19918.1>.

¹¹⁸ Jamrozik und Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," 1.

4.2 Ätiologie und Übertragungswege

Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, gehört das Zika-Virus zur Familie der Flaviviren. Es gibt zwei große Abstammungslinien, eine afrikanische und eine asiatische.¹¹⁹ Dabei gibt es deutliche regionale Unterschiede in der Übertragung des Virus in verschiedenen Teilen der Welt. Beispielsweise zirkulierte das Zika-Virus in Thailand mehrere Jahre, es kam aber zu keinen Ausbrüchen wie in Südamerika. Ob diese regionalen Unterschiede von einer nicht identifizierten Veränderung in der viralen Übertragung oder Pathogenität abhängen, ist bisher nicht bekannt.¹²⁰ Die Infektion mit dem Zika-Virus wird hauptsächlich durch Stiche von Stechmücken auf den Menschen übertragen. Andere, nicht durch Vektoren übertragene Wege der Übertragung, umfassen die Übertragung von der Mutter auf den Fötus während der Schwangerschaft und die Übertragung bei sexuellem Kontakt.¹²¹ Die verschiedenen Übertragungswege sind für die Planung und Durchführung eines Challenge-Experimentes relevant, da es nicht zu einer Übertragung von Probanden auf weitere Personen, die am Experiment nicht teilnehmen (und kein Einverständnis gegeben haben), kommen sollte. Im Kapitelabschnitt 5.1.1 wird auf das Vorgehen bei der Probandenauswahl weiter eingegangen.

4.2.1 Vektorübertragung durch Stechmücken

Übertragen wird das Zika-Virus vorwiegend durch eine bestimmte Stechmückenart, die *Aedes aegypti*. Der Mensch stellt einen zufälligen Wirt dar, denn der Übertragungszyklus spielte sich ursprünglich zwischen nicht-menschlichen Primaten und Waldstechmücken ab.¹²² Die Stechmückenart ist dieselbe, die auch Dengue-Fieber, Gelbfieber, das West-Nil-Virus und das Chikungunya-Virus übertragen kann.¹²³ Früher war sie vor allem in Lateinamerika und der Karibik zu finden,¹²⁴ mittlerweile ist sie aufgrund von

¹¹⁹ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e119.

¹²⁰ Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e124.

¹²¹ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 2.

¹²² Wikan und Smith, "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus," e119.

¹²³ Tambo et al., "Ethical, Legal and Societal Considerations on Zika Virus Epidemics Complications in Scaling-up Prevention and Control Strategies," 1.

¹²⁴ Tambo et al., "Ethical, Legal and Societal Considerations on Zika Virus Epidemics Complications in Scaling-up Prevention and Control Strategies," 1.

menschlicher Mobilität und Reisen über Regionen hinweg¹²⁵ und wegen des voranschreitenden Klimawandels in 167 Ländern global verbreitet.¹²⁶ Weitere Epidemien des Zika-Virus sind aufgrund der Verbreitung dieser Stechmückenart an verschiedenen Orten auf der Welt denkbar, was die Relevanz von weiterer Forschung zum Virus, einer Entwicklung eines Impfstoffes und weiterer präventiver Maßnahmen verdeutlicht.

4.2.2 Vertikale Übertragung während der Schwangerschaft

Die vertikale Übertragung des Zika-Virus kann in allen drei Trimestern der Schwangerschaft auftreten, unabhängig von der Anwesenheit oder Abwesenheit von Symptomen bei der Mutter. Ungefähr 26 % der infizierten Mütter übertragen das Virus auf ihren Fötus.¹²⁷ Die daraus entstehenden möglichen Komplikationen beim Fötus werden in Kapitel 4.5.2 „Teratogener Effekt und Kongenitales Zika-Syndrom“ beschrieben. Die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC)¹²⁸ empfehlen Frauen nach einer Zika-Virus-Infektion vorsichtshalber zwei Monate mit einer Schwangerschaft abzuwarten, damit persistierende Viren im Körper der Frau sich nicht auf das ungeborene Kind übertragen können.¹²⁹ Entsprechend sollte bei gebärfähigen Frauen, die als Probandinnen an einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus teilnehmen, für dieselbe Zeit eine effektive Kontrazeption sichergestellt werden.

4.2.3 Übertragung durch Körperflüssigkeiten

Nach dem Ausbruch des Zika-Virus in Brasilien wurden zahlreiche Studien zum Zika-Virus im menschlichen Gewebe inklusive der Augen, des Nervensystems, des Urogenitaltraktes und der Plazenta veröffentlicht.¹³⁰ Interessanterweise fand man neben

¹²⁵ Musso, D., A. I. Ko und D. Baud, "Zika Virus Infection - after the Pandemic," *N Engl J Med* 381, no. 15 (2019): 1446-7, <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246>.

¹²⁶ Laporta, G. Z. et al., "Global Distribution of Aedes Aegypti and Aedes Albopictus in a Climate Change Scenario of Regional Rivalry," *Insects* 14, no. 1 (2023): 2, <https://doi.org/10.3390/insects14010049>.

¹²⁷ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

¹²⁸ Webseite der Organisation: <https://www.cdc.gov>

¹²⁹ "People Trying to Conceive," Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Aktualisiert 14.04.2022, Zugriff 20.05.2023, <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/women-and-their-partners.html>.

¹³⁰ Kalkeri, R. und K. K. Murthy, "Zika Virus Reservoirs: Implications for Transmission, Future Outbreaks, Drug and Vaccine Development," *F1000Res* 6 (2017): 2, <https://doi.org/10.12688/f1000research.12695.1>.

Gewebereservoirien das Zika-Virus auch in den Körpersekreten infizierter Patienten, wie Speichel, Urin, Sperma und Vaginalsekret, Muttermilch und Bindehautflüssigkeit.¹³¹ Die Literatur legt ähnliche Gewebereservoirs bei weiteren Flaviviren zwar nahe, im Vergleich zu anderen Flaviviren scheint die sexuelle Übertragung und Persistenz im Urogenitaltrakt für das Zika-Virus aber einzigartig zu sein.¹³²

Es wird geschätzt, dass 1 % der Zika-Virus-Fälle in Europa und den Vereinigten Staaten auf eine sexuelle Übertragung zurückzuführen sind. Es ist wahrscheinlicher, die Zika-Virus-Infektion bei Vaginalverkehr zu übertragen, die sexuelle Übertragung bei Oral- und Analverkehr ist aber auch möglich. Eine Übertragung des Zika-Virus bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr ist viel wahrscheinlicher, wenn der männliche Partner infiziert ist, als umgekehrt.¹³³ Bisher wurde nur ein Fall berichtet, bei dem höchstwahrscheinlich eine sexuelle Übertragung von einer Frau auf einen Mann stattgefunden hat, möglicherweise durch ihr Vaginalsekret oder aber Menstrualblut.¹³⁴ Es wurde auch eine Übertragung zwischen einem homosexuellen männlichen Paar berichtet. Der längste Zeitraum vom Auftreten der Symptome bis zur möglichen sexuellen Übertragung auf einen Partner wurde mit 32 bis 41 Tagen angegeben.¹³⁵

Die Daten über die Infektiosität von Sperma sind weiterhin begrenzt.¹³⁶ Aktuell geht man von einer Persistenz von Zika-Virus-RNA im Sperma für über 6 Monate aus und dies auch ohne dass eine ersichtliche Krankheitssymptomatik vorliegt.¹³⁷ Nach bereits 90 Tagen nimmt die Ausscheidung signifikant ab.¹³⁸ Die CDC empfehlen deshalb Männern 3 Monate nach einer Infektion mit einem Kondom zu verhüten (oder auf Geschlechtsverkehr zu verzichten).¹³⁹ In Studien hat man festgestellt, dass eine Ausscheidung im Sperma theoretisch bis zu einem Jahr möglich sein könnte. Diese Fälle gelten allerdings als Ausreißer der Normalverteilung.¹⁴⁰ Bei Fehlen von nachweisbarer

¹³¹ Kalkeri und Murthy, "Zika Virus Reservoirs: Implications for Transmission, Future Outbreaks, Drug and Vaccine Development," 2.

¹³² Kalkeri und Murthy, "Zika Virus Reservoirs: Implications for Transmission, Future Outbreaks, Drug and Vaccine Development," 1.

¹³³ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 3.

¹³⁴ Davidson, A. et al., "Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - New York City, 2016," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65, no. 28 (2016), <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6528e2>.

¹³⁵ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 3.

¹³⁶ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 4.

¹³⁷ Kalkeri und Murthy, "Zika Virus Reservoirs: Implications for Transmission, Future Outbreaks, Drug and Vaccine Development," 2.

¹³⁸ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 3-4.

¹³⁹ "People Trying to Conceive."

¹⁴⁰ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 4.

Zika-Virus-RNA im Sperma ist es sehr unwahrscheinlich, dass es noch infektiös ist, sodass man das Sperma im Anschluss an eine experimentelle Infektion nach einigen Wochen auf Infektiosität kontrollieren könnte.¹⁴¹

Aus der aktuellen Datenlage lässt sich ableiten, dass verhüteter Geschlechtsverkehr nach einer Infektion im Rahmen eines Challenge-Experimentes notwendig wäre, um weitere Personen, die nicht selbst Probanden beim Experiment sein würden, vor der Infektion über Sperma, Blut oder Vaginalsekret zu schützen. Infizierte Frauen (auch die, die nicht gebärfähig sind) sollten deshalb mindestens 6 Wochen auf ungeschützten Geschlechtsverkehr verzichten. Bei männlichen Probanden müsste nach einem Experiment sichergestellt werden, dass sie auf unverhüteten Geschlechtsverkehr für mindestens 6 Monate oder bis zur Kontrolle ihres Spermas auf Virus-RNA nach 3 Monaten verzichten.

Das Zika-Virus ist in der Muttermilch nachgewiesen worden, die Übertragung von Mutter auf Kind durch Stillen ist bisher aber noch nicht dokumentiert worden. Die WHO empfiehlt Müttern mit möglicher oder bestätigter Infektion deshalb weiter zu stillen.¹⁴² Trotzdem sollte das unbekannte Risiko der Übertragung von Mutter auf Kind durch die Muttermilch nicht in einem Challenge-Experiment eingegangen und keine stillenden Mütter als Probanden ausgewählt werden.

Die Verweildauer und Infektiosität von Sekreten wie Urin oder Speichel ist noch nicht hinreichend geklärt.^{143,144} Es wird davon ausgegangen, dass die Übertragung über Blut und deshalb durch Bluttransfusionen möglich ist.¹⁴⁵ Für ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus sollte daher ein Zeitraum festgelegt werden in dem Probanden von der Blutspende ausgeschlossen werden, damit das Virus nicht darüber auf andere übertragen werden kann.

4.3 Infektionsverlauf und Symptome

Die Inkubationszeit der Zika-Virus-Infektion reicht von 3 bis 14 Tagen, die Mehrheit (50

¹⁴¹ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 4.

¹⁴² Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

¹⁴³ Kalkeri und Murthy, "Zika Virus Reservoirs: Implications for Transmission, Future Outbreaks, Drug and Vaccine Development," 2.

¹⁴⁴ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 4.

¹⁴⁵ Musso, Ko und Baud, "Zika Virus Infection - after the Pandemic," 1448.

bis 80 %) der Infizierten sind asymptomatisch.^{146,147} Wenn es aber zu Symptomen kommt, können diese durchaus stark ausfallen. Häufige Symptome sind Fieber, Hautausschlag, Bindehautentzündung, schmerzhaftes Augenbewegungen, Erschöpfung, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Kopfschmerzen. Die Symptome können von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen,¹⁴⁸ typischerweise aber etwa eine Woche andauern.¹⁴⁹ Die Zika-Infektion zeigt ein ähnliches klinisches Bild wie die Infektion mit dem Dengue-Virus oder anderen Viren,¹⁵⁰ was die Diagnose erschweren kann. In den ersten Tagen der Erkrankung kann die Infektion im Blut oder im Urin nachgewiesen werden, später dann über eine Antikörper-Diagnostik.¹⁵¹ Dramatische Komplikationen sind das seltene, aber lebensbedrohliche Guillain-Barré-Syndrom¹⁵² und ein teratogener Effekt des Zika-Virus bei infizierten Schwangeren, der Fehlbildungen beim Embryo bzw. Fötus verursacht.¹⁵³ Diese beiden wichtigen Komplikationen werden in Kapitel 4.5 behandelt.

Schwere Manifestationen der Infektion haben in der Wissenschaft viele Fragen zu immunologischen, genetischen und umweltbedingten Faktoren aufgeworfen.¹⁵⁴ Wie eine systematische Überprüfung von Jaime A. Cardona-Ospina et al. ergeben hat, enthält die vorhandene Literatur zum klinischen Verlauf der Infektion mehrere Berichte über schwere Manifestationen sowie tödliche Fälle durch die Infektion mit dem Zika-Virus,¹⁵⁵ insgesamt 51 Todesfälle, die während der Epidemie 2016 bis 2017 gemeldet wurden, was eine durchschnittliche Fallsterblichkeit von 0,02 % in Amerika ergibt.¹⁵⁶ In Brasilien wurden vom brasilianischen Gesundheitsministerium (bei zwischen 440.000 und

¹⁴⁶ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

¹⁴⁷ Jamrozik und Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," 1.

¹⁴⁸ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 12.

¹⁴⁹ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

¹⁵⁰ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 58.

¹⁵¹ "Antworten auf Häufig Gestellte Fragen (FAQ): Zikavirus-Infektionen," Robert Koch-Institut, Aktualisiert 24.10.2019, Zugriff 02.08.2021, <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Zikavirus/Zikavirus-Infektionen.html>.

¹⁵² Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 12.

¹⁵³ Honein, M. A., "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," Editorial, *The New England Journal of Medicine* 378;11 (2018).

¹⁵⁴ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 50.

¹⁵⁵ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 58.

¹⁵⁶ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 57.

1.300.000 Fällen insgesamt) 11 Todesfälle unter Erwachsenen bestätigt.¹⁵⁷ Schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle scheinen insgesamt selten zu sein, und es ist schwierig, diese mit Sicherheit allein dem Zika-Virus zuzuschreiben,¹⁵⁸ da sich andere Virus-Infektionen ähnlich präsentieren können. Weitere systematische Auswertungen sind hierzu notwendig.¹⁵⁹ Möglich wäre außerdem, dass eine frühere Infektion mit einem anderen Flavivirus wie z. B. dem Dengue-Virus zu einer schweren Zika-Infektion beitragen könnte.¹⁶⁰ Deshalb sollten Personen mit einer bestätigten Flavivirus-Infektion in der Vergangenheit von einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus ausgeschlossen werden.

Von anderen Viruserkrankungen weiß man, dass genetische Polymorphismen eine Rolle bei schweren Krankheitsverläufen spielen können. Beim Zika-Virus ist dies bislang jedoch nicht erforscht. Auch inwieweit Komorbiditäten, Alter und Viruslast die Infektion und klinischen Verlauf beeinflussen, konnte bisher nicht endgültig geklärt werden. Die meisten Todesfälle wurden zwar bei älteren Patienten oder bei Patienten mit erheblichen Vorerkrankungen beobachtet, es wurden jedoch auch Todesfälle von zuvor gesunden jungen Patienten beschrieben.¹⁶¹ Demnach sollten für ein Challenge-Experiment zwar junge, gesunde Patienten ausgewählt werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei ihnen ein schwerer Verlauf auftritt. Weitere Vorsichtsmaßnahmen wie eine medizinische Überwachung mit therapeutischen Maßnahmen bei Bedarf können das Risiko dafür weiter senken. Im Kapitelabschnitt 5.1.1 wird näher darauf eingegangen.

4.4 Therapie, Prävention und Impfung

Bisher gibt es keine Medikamente, mit denen sich Zika-Virus-Infektionen gezielt behandeln lassen, sodass nur eine symptomatische Behandlung möglich ist.¹⁶² Da das Zika-Virus hauptsächlich durch Mückenstiche übertragen wird, kann man sich, wenn

¹⁵⁷ Ximenes, R. et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," *BMJ Open* 9, no. 11 (2019): 8, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032275>.

¹⁵⁸ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 58.

¹⁵⁹ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 50.

¹⁶⁰ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 58.

¹⁶¹ Cardona-Ospina et al., "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review," 58.

¹⁶² Koch-Institut, "Antworten auf Häufig Gestellte Fragen (FAQ): Zikavirus-Infektionen."

man sich in endemischen Gebieten aufhält, versuchen davor zu schützen, indem man Mückenstichen vorbeugt. Außerdem wird Schwangeren geraten nicht in endemische Gebiete zu reisen. Für Personen, die in endemischen Gebieten leben, kann es jedoch sehr schwierig sein, sich vor Mückenstichen und somit der Zika-Virus-Infektion zu schützen, weshalb Impfstoffe zum Schutz der Bevölkerung nützlich sind. Bislang ist aber kein Impfstoff zugelassen. Mehrere Impfstoffe befinden sich in der Entwicklung, die meisten in der präklinischen Phase (88 Impfstoffe), eine ganze Reihe in Phase I (20 Impfstoffe) und nur ein Impfstoff in der klinischen Phase II (Stand 2020).¹⁶³

4.5 Komplikationen

4.5.1 Guillain-Barré-Syndrom

Das Zika-Virus wurde bereits 2013 und 2014 mit neurologischen Komplikationen, unter anderem dem Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht.¹⁶⁴ Neurologische Komplikationen können parainfektios aufgrund von direkter Wirkung auf das Nervensystem durch das Virus oder postinfektios aufgrund von immunvermittelten Reaktionen gegen das Virus auftreten.¹⁶⁵ Insbesondere das GBS, das auch schwere, sogar tödliche, Verläufe nehmen kann, soll in diesem Kapitel näher beschrieben werden, damit im weiteren Verlauf in der Bestimmung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses das Risiko eines GBS in die Abwägung mit einbezogen werden kann. Das GBS, auch akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie genannt, ist eine schwere, rasch voranschreitende paralytische Neuropathie, die in Folge einer Infektion auftritt¹⁶⁶ und bis zur Ateminsuffizienz führen kann.¹⁶⁷ Die Datenlage dazu, dass eine Zika-Virus-Infektion

¹⁶³ Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 8.

¹⁶⁴ Araujo, L. M., M. L. Ferreira und O. J. Nascimento, "Guillain-Barre Syndrome Associated with the Zika Virus Outbreak in Brazil," *Arq Neuropsiquiatr* 74, no. 3 (2016): 254, <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160035>.

¹⁶⁵ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 6.

¹⁶⁶ Dub, T. und A. Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," *Rev Neurol (Paris)* 173, no. 6 (2017): 361, <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.033>.

¹⁶⁷ Hartung, H.-P. und B. Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," in *Neurologie* (W. Hacke (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016), 785.

ein Auslöser für ein GBS sein kann, hat sich in den letzten Jahren verdichtet. Alternative Erklärungen wurden ausgeschlossen.¹⁶⁸

4.5.1.1 Epidemiologie

Das GBS ist der häufigste Grund für eine akute schlaffe Lähmung weltweit.¹⁶⁹ Es tritt im Allgemeinen mit einer Häufigkeit von etwa 0,5 bis 2 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr auf,¹⁷⁰ wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen.^{171,172} Es kann in jedem Alter auftreten, häufiger betroffen sind junge Männer oder Menschen im Alter von 50 bis 60 Jahren.¹⁷³ Bei etwa 40 % der Patienten findet sich ein Infekt der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes in der Anamnese.¹⁷⁴ Der Infekt liegt meist 3 Tage bis 6 Wochen vor dem Beginn der neurologischen Symptome.¹⁷⁵ Wenn ein Erreger identifiziert werden kann, ist es am häufigsten (30 % der Fälle) *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*). Der zweithäufigste (10 % der Fälle) ist das Zytomegalievirus (CMV). Die Inzidenzen sind hierbei 2,5 bis 6,5 Fälle pro 10.000 Infektionen *C. jejuni*^{176,177} und 6 bis 22 Fälle pro 10.000 Infektionen CMV.¹⁷⁸ Andere Erreger wie das Epstein-Barr-, Varizella-Zoster- und Influenzavirus, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder *Mycoplasma pneumoniae* werden als Auslöser eines GBS diskutiert.¹⁷⁹

Der erste Fall eines GBS im Zusammenhang mit dem Zika-Virus wurde während des Ausbruchs im Jahr 2013 aus Französisch-Polynesien gemeldet.¹⁸⁰ Eine Häufung von GBS-Fällen nach Zika-Infektionen konnte im Ausbruch von Oktober 2013 bis April 2014 beobachtet werden. Es wurden 42 GBS-Patienten registriert, was einem 17-fachen

¹⁶⁸ Ximenes et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," 9.

¹⁶⁹ Yuki, N. und H. P. Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," *New England Journal of Medicine* 366, no. 24 (2012): 2294, <https://doi.org/10.1056/NEJMra1114525>.

¹⁷⁰ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

¹⁷¹ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2294.

¹⁷² Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

¹⁷³ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

¹⁷⁴ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

¹⁷⁵ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2296.

¹⁷⁶ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2294.

¹⁷⁷ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 7.

¹⁷⁸ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2294.

¹⁷⁹ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

¹⁸⁰ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 7.

Anstieg der Inzidenz entsprach.¹⁸¹ Es berichteten 58 andere Länder von Zika-Virus-Ausbrüchen im Jahr 2015 und 2016, aber nur 13 Länder berichteten eine erhöhte Inzidenz des GBS oder wiesen mindestens einen GBS-Fall mit bestätigter Zika-Infektion nach.¹⁸² Viele Fälle wurden allerdings aus Ländern gemeldet, die keinen Zugang zu diagnostischen Goldstandards für die Zika-Infektion und das GBS hatten.¹⁸³ Dass das Zika-Virus ein Auslöser für GBS sein kann, wurde recht schnell von verschiedenen Redaktionen, öffentlichen Gesundheitsorganisationen und der Weltpresse angenommen.¹⁸⁴ Am 21. April 2016, nur zwei Monate nach der ersten Publikation über gehäufte GBS-Fälle, folgte die WHO, dass basierend auf immer mehr Forschungsergebnissen der wissenschaftliche Konsens bestehe, dass das Zika-Virus für das GBS verantwortlich zu machen sei und Risiko-Ländern wurde empfohlen, sich auf weitere Fälle vorzubereiten.¹⁸⁵ In einer systematischen Übersichtsarbeit von 2017 wurde festgestellt, dass in Französisch-Polynesien, Brasilien, El Salvador, Panama, Puerto Rico, Venezuela, Haiti, Suriname und Zentralamerika bei fast allen Patienten mit GBS laboratorisch eine Zika-Virus-Infektion bestätigt werden konnte.¹⁸⁶ Als die Zika-Virus-Infektionen abnahmen, sank auch die Zahl der GBS-Fälle, die gemeldet wurden.¹⁸⁷ Es wurde außerdem festgestellt, dass GBS in Verbindung mit dem Zika-Virus früher nach Beginn der Infektion auftritt (6 bis 10 Tage) als nach anderen auslösenden Infektionen, bei denen es etwas später (bis zu 4 Wochen) auftritt.¹⁸⁸ In der aktuellen Studienlage wird die Inzidenz von GBS im Zusammenhang mit einer Zika-Virus-Infektion auf 2 bis 2,4 pro 10.000 Fällen geschätzt.¹⁸⁹

Die Patienten, die ein GBS nach einer Infektion mit dem Zika-Virus entwickelten, waren im Durchschnitt etwa 45 Jahre alt, eine leicht erhöhte Prävalenz bei Männern

¹⁸¹ Dub und Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," 361.

¹⁸² Dub und Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," 361.

¹⁸³ Leis, A. A. und D. S. Stokic, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome: Is There Sufficient Evidence for Causality?," *Front Neurol* 7 (2016): 2, <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00170>.

¹⁸⁴ Leis und Stokic, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome: Is There Sufficient Evidence for Causality?," 2.

¹⁸⁵ Leis und Stokic, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome: Is There Sufficient Evidence for Causality?," 2.

¹⁸⁶ Krauer, F. et al., "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: Systematic Review," *PLoS Med* 14, no. 1 (2017): 12, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002203>.

¹⁸⁷ Krauer et al., "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: Systematic Review," 15.

¹⁸⁸ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 7.

¹⁸⁹ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 7.

wurde in einigen Studien festgestellt.¹⁹⁰ Obwohl das GBS im Allgemeinen bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen, fand sich in anderen größeren Studien eine gleichmäßigere Verteilung der Häufigkeit bei Männern und Frauen, ähnlich wie in Berichten über GBS nach anderen Virusinfektionen (wie z. B. CMV), was darauf hindeuten könnte, dass Frauen möglicherweise eher anfälliger für durch Viren verursachtes GBS sind.¹⁹¹ Nach den derzeitigen Erkenntnissen scheint das klinische Bild der Zika-Virus-Infektion bei Kindern und Jugendlichen in erster Linie mild, ähnlich wie bei Erwachsenen, zu sein, mit seltenen Fällen von schweren Komplikationen oder Todesfällen. Eine zuverlässige Schätzung des Risikos von Komplikationen in diesen Altersgruppen ist aufgrund der begrenzten Daten nicht möglich.¹⁹² Minderjährige sollten deshalb und aus weiteren Gründen, wie dass sie grundsätzlich nicht als einwilligungsfähig eingestuft werden, worauf in Kapitelabschnitt 5.1.3 noch eingegangen werden wird, in ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus zunächst nicht eingeschlossen werden.

4.5.1.2 Symptomatik

Das GBS verläuft monophasisch.¹⁹³ Die Symptome erreichen ihr Maximum innerhalb von ein bis vier Wochen.^{194,195} Zwei bis vier Wochen nach dem Stillstand der Ausbreitung beginnen die Symptome sich zurückzubilden. Diese Rückbildung kann sich über Monate hinziehen. Viele der Patienten erholen sich gut, es kann aber auch verlängerte oder chronische Verläufe geben.¹⁹⁶ Die Hauptsymptome des GBS sind progressive Muskelschwäche¹⁹⁷ und eine generalisierte Areflexie oder Hyporeflexie,¹⁹⁸ wobei 10 %

¹⁹⁰ Nascimento, O. J. M. und I. R. F. da Silva, "Guillain-Barre Syndrome and Zika Virus Outbreaks," *Curr Opin Neurol* 30, no. 5 (2017): 503, <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000471>.

¹⁹¹ Leonhard, S. E. et al., "Guillain-Barre Syndrome Related to Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical and Electrophysiological Phenotype," *PLoS Negl Trop Dis* 14, no. 4 (2020): 18, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008264>.

¹⁹² Ramond, A. et al., "Postnatal Symptomatic Zika Virus Infections in Children and Adolescents: A Systematic Review," *PLoS Negl Trop Dis* 14, no. 10 (2020): 1-2, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008612>.

¹⁹³ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2296.

¹⁹⁴ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2295.

¹⁹⁵ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 802.

¹⁹⁶ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

¹⁹⁷ Dub und Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," 361.

¹⁹⁸ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2295.

der Patienten trotzdem normal ausgeprägte oder sogar lebhaftere Reflexe aufweisen.¹⁹⁹ Die ersten Symptome sind in der Regel Taubheit, Parästhesie, Schwäche oder Schmerzen in den Gliedmaßen.²⁰⁰

Die Lähmungen treten in der Regel symmetrisch auf und sind an den Beinen schwerer als an den Armen. Die Ausbreitung erfolgt von distal nach proximal und kann auch die Muskeln des Rumpfes (Polyneuroradikulitis) mit Gefahr der Atemlähmung ergreifen. Üblicherweise beginnt die Schwäche in den Unterschenkeln, geht auf die Oberschenkel über und beginnt dann auch in den Händen und Unterarmen. Die motorischen Ausfälle sind dabei unterschiedlich stark ausgeprägt. Während einige Patienten nur leichte Paresen der Fußheber und Knie- und Hüftbeuger haben und selbst auf dem Höhepunkt ihrer Krankheit noch gehfähig sind, findet man bei anderen Patienten mittelschwere, symmetrische Lähmungen von Armen und Beinen, manche sind sogar tetraplegisch.²⁰¹ In der akuten Phase sind viele Patienten bettlägerig und müssen gefüttert werden, weil sie Schwierigkeiten beim Schlucken haben. Eine engmaschige Überwachung ist notwendig. Etwa 15 bis 25 % der GBS-Patienten müssen sogar beatmet werden. Die Beatmungsdauer kann dabei wenige Tage bis mehrere Jahre betragen.²⁰²

Es gibt selten Maximalvarianten, bei denen die Patienten vollständig (auch Gesichts- und Augenmuskeln) gelähmt sind, die vegetativen Nervenbahnen unterbrochen sind (keine Pupillenreaktion mehr auslösbar, neurologisch nicht mehr untersuchbar) und das trotz voll erhaltenem Bewusstsein.²⁰³

Außerdem kann es zu sensiblen Ausfällen kommen. Viele Betroffene berichten von Schmerzen der Muskulatur,²⁰⁴ insbesondere über starke Schmerzen der Rückenmuskulatur.²⁰⁵ Diese Schmerzen kommen häufiger in der akuten Phase vor, werden teilweise aber auch noch ein Jahr danach berichtet.²⁰⁶ Dabei sind die Schmerzen oft so stark, dass eine medikamentöse Therapie notwendig ist.²⁰⁷ Außerdem sind

¹⁹⁹ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2296.

²⁰⁰ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2295.

²⁰¹ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

²⁰² Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 802.

²⁰³ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 802.

²⁰⁴ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

²⁰⁵ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801-2.

²⁰⁶ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2301.

²⁰⁷ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801-2.

Hirnnervenlähmungen häufig, insbesondere von Facialis, Trigeminus, Vagus, Accessorius und Hypoglossus.²⁰⁸

Es handelt sich beim GBS zwar in erster Linie um eine Störung des peripheren Nervensystems, aber auch das zentrale Nervensystem kann betroffen sein. Bei 60 % der Patienten kommt es zu einer starken Fatigue. In einer Studie kam es bei 1/3 der Patienten zu lebhaften Träumen, Halluzinationen und Psychosen während des Fortschreitens der Krankheit oder während der Plateau-Phase. Die Symptome verschwanden wieder, als die Patienten sich erholten.²⁰⁹

Das gesamte Spektrum der klinischen Präsentation des GBS wurde bei Ausbrüchen des Zika-Virus beobachtet, einschließlich von Fällen, bei denen es zu einer Beteiligung des zentralen Nervensystems kam.²¹⁰

4.5.1.3 Therapieoptionen und Prognose

Es gibt Therapiemöglichkeiten für das GBS, dazu gehören Immunglobuline, Plasmapherese oder Immunadsorption. Manche Patienten müssen über lange Zeit auf der Intensivstation behandelt oder maschinell beatmet werden. Einige benötigen vorübergehend einen Herzschrittmacher.²¹¹ Nur etwa 20 % der Patienten behalten Funktionsstörungen zurück,²¹² was man aus medizinischer Sicht bei so einem schwerwiegenden Syndrom als prognostisch günstig bezeichnen würde. Es werden jedoch in 3 bis 10 % Rückfälle berichtet. Bei längerem Verlauf mit Fortschreiten der Symptome über mehr als 4 Wochen ist die Prognose schlechter. Wenn der Patient über mehrere Monate beatmet werden muss, ist eine vollständige Erholung meistens nicht mehr möglich.²¹³ 60 % der intubierten Patienten erleiden schwere Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis, Lungenembolie oder gastrointestinalen Blutungen.²¹⁴ 20 % aller GBS-Patienten erleiden eine ernste und potentiell tödliche autonome Dysfunktion, wie

²⁰⁸ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

²⁰⁹ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2301.

²¹⁰ Nascimento und da Silva, "Guillain-Barre Syndrome and Zika Virus Outbreaks," 501.

²¹¹ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 785.

²¹² Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

²¹³ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 802.

²¹⁴ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2296.

eine Arrhythmie des Herzens oder schweren Bluthochdruck.²¹⁵ Diese autonome Dysfunktion ist der Hauptgrund für eine schlechte Prognose.²¹⁶

Die Letalität liegt in Europa und Nordamerika bei 3 bis 7 %.²¹⁷ Die Todesursachen sind Atemlähmung, akuter Herzstillstand oder Lungenembolie bei Beinvenenthrombose nach Querschnittslähmung.²¹⁸ Deshalb ist ein engmaschiges Monitoring nötig, wenn sich Schwierigkeiten beim Schlucken und Atmen entwickeln und damit die Verlegung auf eine Intensivstation und künstliche Beatmung notwendig wird.²¹⁹ Auch in Industrieländern sterben trotz einer Immuntherapie²²⁰ etwa 5 % der Patienten durch Komplikationen wie Sepsis, Lungenembolie oder Herzstillstand.²²¹ Überlebende des Syndroms leiden häufig unter motorischen und sensorischen Langzeitschäden durch Komplikationen.²²² Der Zugang zu frühzeitigen individualisierten Rehabilitationsprogrammen ist essentiell, um die Wahrscheinlichkeit von einem günstigen Verlauf zu erhöhen.²²³ Nach der Erkrankung können nur etwa 60 % der Patienten ohne körperliche Behinderung wieder in ihren Beruf zurückkehren.²²⁴

Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse von 2020 hat die Datenlage vom GBS nach einer Zika-Infektion ausgewertet.²²⁵ Dabei ist bemerkenswert, dass mehr als die Hälfte der wahrscheinlichen oder bestätigten Fälle auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Dieser Anteil ist höher als erwartet beim GBS und könnte darauf hindeuten, dass das GBS nach einer Zika-Virus-Infektion häufiger zu schweren Verläufen, die eine Einweisung auf die Intensivstation erforderlich machen, führt. Der Anteil der mechanisch beatmeten Patienten ist jedoch ähnlich hoch wie in den meisten anderen Publikationen (20 %). Die Ursache für diese Diskrepanz blieb den Autoren der Analyse unklar. Eine mögliche Erklärung sei, dass das Vorhandensein von autonomen Symptomen, ein rasches Voranschreiten der Symptomatik, schwere körperliche Schwäche oder Atemprobleme, die sich nicht zu einer respiratorischen Insuffizienz

²¹⁵ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2301.

²¹⁶ Nascimento und da Silva, "Guillain-Barre Syndrome and Zika Virus Outbreaks," 504.

²¹⁷ Dub und Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," 361.

²¹⁸ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 802-3.

²¹⁹ Dub und Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," 361.

²²⁰ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2294.

²²¹ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2300.

²²² Dub und Fontanet, "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome," 361.

²²³ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2301.

²²⁴ Hartung und Kieseier, "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien," 801.

²²⁵ Leonhard et al., "Guillain-Barre Syndrome Related to Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical and Electrophysiological Phenotype."

entwickelten, Gründe für die Einweisung auf die Intensivstation waren. Insbesondere während der Epidemie könnte eine erhöhte Wachsamkeit gegenüber GBS die Schwelle für die Entscheidung zu einer intensivmedizinischen Überwachung gesenkt haben.²²⁶ Darüber hinaus wurden viele Studien in spezialisierten Zentren durchgeführt, die möglicherweise mehr schwer betroffene Patienten aus anderen Zentren überwiesen bekommen hatten.²²⁷ Ein weiteres interessantes Ergebnis war die Häufigkeit von 24 % von Paraparesen, in diesem Fall als beidseitige Lähmung der Beine, im Vergleich zu bisherigen Daten von GBS (1 bis 11 %), was darauf hindeuten könnte, dass es sich hierbei um eine bestimmte GBS-Variante im Zusammenhang mit dem Zika-Virus handeln könnte. In einigen Studien ist allerdings nicht klar, ob sich die Paraparese zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Tetraparese entwickelt hat und ob eine Myelitis, die in anderen Studien mit dem Zika-Virus in Verbindung gebracht wurde, ausgeschlossen werden konnte.²²⁸

4.5.1.4 Schlussfolgerung für ein Challenge-Experiment

Ein Challenge-Experiment, bei dem gesunde Probanden der Infektion mit dem Zika-Virus ausgesetzt sind, beinhaltet unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage höchster Wahrscheinlichkeit nach die mögliche Entwicklung eines Guillain-Barré-Syndroms.²²⁹ Die Inzidenz von GBS im Zusammenhang mit einer Infektion wird auf 2 bis 2,4 pro 10.000 Fälle von Zika-Virus-Infektionen geschätzt.²³⁰ Die Letalität liegt trotz Immuntherapie bei etwa 5 %, 20 % der Patienten sind nach der Erkrankung schwerbehindert.²³¹ Für jeden Einzelnen kommt man dementsprechend bei Teilnahme an einem Challenge Experiment zu einem geschätzten Risiko von 0,024 % ein GBS zu entwickeln, 0,0048 % bleibende Schäden von einem GBS davonzutragen und 0,0012 % bei Teilnahme an einem solchen Experiment an einem GBS zu versterben. Das Risiko

²²⁶ Leonhard et al., "Guillain-Barre Syndrome Related to Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical and Electrophysiological Phenotype," 18.

²²⁷ Leonhard et al., "Guillain-Barre Syndrome Related to Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical and Electrophysiological Phenotype," 19.

²²⁸ Leonhard et al., "Guillain-Barre Syndrome Related to Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical and Electrophysiological Phenotype," 18.

²²⁹ Counotte et al., "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: A Living Systematic Review," 11.

²³⁰ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 7.

²³¹ Yuki und Hartung, "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome," 2294.

schwerwiegende Schäden oder Langzeitfolgen von einer Teilnahme an einem Experiment davonzutragen oder sogar daran zu versterben, ist somit zwar sehr klein, aber für jeden einzelnen Probanden vorhanden.

4.5.2 Teratogener Effekt und Kongenitales Zika-Syndrom

Die Datenlage für angeborene Fehlbildungen nach einer Zika-Virus-Infektion in der Schwangerschaft hat sich in den letzten Jahren verdichtet.²³² Forschungsergebnisse legen nahe, dass das Zika-Virus seit vielen Jahren bereits einen teratogenen Effekt hat, die Auswirkungen aber lange nicht erkannt wurden.²³³ Die CDC haben keine genauen Informationen über das aktuelle Risiko in bestimmten Gebieten. Der große Ausbruch in Nord- und Südamerika ist zwar vorbei, aber das Zika-Virus sei und bleibe ein potenzielles Risiko für Schwangere in vielen Ländern, nicht nur Nord- und Südamerikas, sondern der ganzen Welt.²³⁴

Eine Infektion mit dem Zika-Virus während einer Schwangerschaft kann verschiedene Defekte verursachen, die als kongenitales Zika-Syndrom (KZS) bezeichnet werden und hauptsächlich das zentrale Nervensystem betreffen. Dabei wird das Virus von der Schwangeren diaplazentar auf den Fötus übertragen.²³⁵ Es wurde über eine Infektion berichtet, bei der die Mutter das Zika-Virus nach dem Geschlechtsverkehr erworben hat. Es ist bisher nicht klar, ob das Risiko einer fetalen Infektion bei einer sexuellen Übertragung auf die Mutter anders ist als durch eine vektorübertragene Übertragung auf die Mutter.²³⁶ Obwohl die schwangere Frau keine Symptome mehr zeigt, kann das Virus das zentrale Nervensystem des Fötus über längere Zeit weiter schädigen. Das Zika-Virus konnte im fötalen Gehirn, in der Plazenta und in der Nabelschnur nachgewiesen werden.²³⁷ Die Mikrozephalie stellt hierbei die sichtbarste Manifestation

²³² Counotte et al., "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: A Living Systematic Review," 12.

²³³ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1055.

²³⁴ "Zika During Pregnancy," Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Aktualisiert 20.01.2023, Zugriff 27.05.2023, <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/protect-yourself.html>.

²³⁵ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 12.

²³⁶ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

²³⁷ Santos, G. P. G. et al., "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review," *Rev Bras Enferm* 73, no. suppl 4 (2020): 6, <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0883>.

einer komplexeren neurologischen Entwicklungsstörung mit weiten Variationen in der Schwere dar.²³⁸

Die Datenlage zeigt eine höhere Rate vom KZS in bestimmten Populationen, z. B. Nordost-Brasilien. Dies deutet darauf hin, dass die kongenitalen Effekte durch eine Mutation oder andere Kofaktoren verstärkt werden könnten. Kofaktoren könnten genetische, infektiöse, toxische oder ernährungsabhängige Ursachen oder für die Population einzigartige Faktoren wie eine Koinfektion mit einem Arbovirus (z. B. Dengue) sein.²³⁹ Insgesamt ist es jedoch schwierig Daten über infizierte Schwangere zu sammeln, da etwa 80 % der Fälle asymptomatisch verlaufen (und die Schwangeren sich deshalb nicht bewusst sind, dass sie infiziert sind), sodass noch vieles unerforscht ist.²⁴⁰

4.5.2.1 Symptomatik und Prävalenz

Das KZS geht mit Auffälligkeiten einher, die sehr spezifisch sind und selten bei anderen kongenitalen Infektionen gesehen werden. Typisch sind Mikrozephalie und weitere Schädel- und Hirnfehlbildungen, intrauterine Wachstumsstörungen und verschiedene Augenfehlbildungen. Zu den funktionellen Manifestationen gehören Krampfanfälle, Sehstörungen, Hörverlust und Entwicklungsverzögerungen. Weitere Symptome sind Hypertonie, Schluckstörungen, Bewegungsanomalien (Dyskinesie, Dystonie), vermehrtes Schreien, Übererregbarkeit, Schlafstörungen^{241, 242} und Epilepsie.²⁴³ Die Lebenserwartung der betroffenen Kinder ist schwer abzuschätzen, aber im Vergleich mit ähnlichen Syndromen kann von etwa 35 Jahren ausgegangen werden. Kinder und Erwachsene mit KZS sind hoch pflegebedürftig.²⁴⁴

Mehrere Studien schätzen das Risiko für das KZS auf 5 bis 14 % pro Schwangerschaft,^{245, 246} wobei einzelne Studien Prävalenzen von 2 % oder 50 %

²³⁸ Jamrozik und Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," 1.

²³⁹ Jamrozik und Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," 1-2.

²⁴⁰ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1056.

²⁴¹ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

²⁴² Santos et al., "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review," 6.

²⁴³ Ximenes et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," 7-8.

²⁴⁴ Jamrozik und Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," 2.

²⁴⁵ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

²⁴⁶ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1055-6.

angeben.²⁴⁷ Das Risiko für die Entwicklung eines KZS ist bei Schwangerschaften, bei denen die Schwangere im ersten Trimester infiziert wird, am höchsten, im dritten Trimester am geringsten.^{248, 249} In allen drei Trimestern kann es zu Mikrozephalie kommen.²⁵⁰ Die Häufigkeit von Todesfällen bei Säuglingen reicht je nach Studie von 4,8 bis 22 %. Todesursachen sind intrauteriner Tod (Fehlgeburten, Totgeburten), perinatale Todesfälle und Schwangerschaftsabbruch.²⁵¹ Betrachtet man nur die Lebendgeburten, so lag die Prävalenz der Mikrozephalie in einer Studie bei 2,7 %.²⁵² Die neonatale Sterblichkeit in der ersten Lebenswoche von Babys, die mit KZS geboren werden, liegt zwischen 4 % und 7 %, ²⁵³ die Mortalitätsrate beträgt im ersten Lebensjahr 20 %.²⁵⁴ Die volle Reichweite der Behinderungen, einschließlich auch dem möglichen Effekt auf die neuronale Entwicklung, ist noch nicht ausreichend erforscht.^{255, 256} Man nimmt an, dass Kinder, die dem Zika-Virus in der pränatalen Phase ausgesetzt waren, kurz- oder langfristig Veränderungen in der motorischen oder kognitiven Entwicklung haben werden, auch wenn sie keine Anzeichen von Mikrozephalie aufweisen.²⁵⁷ Da die ersten Lebensjahre eines Kindes für die neurologische Entwicklung von großer Bedeutung sind, kann ein rechtzeitiges Erkennen von Entwicklungsverzögerungen und eine frühzeitige Stimulation sich positiv auf die neuropsychomotorische Entwicklung auswirken.²⁵⁸

²⁴⁷ Ximenes et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," 3.

²⁴⁸ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

²⁴⁹ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1055.

²⁵⁰ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1055.

²⁵¹ Ximenes et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," 3.

²⁵² Ximenes et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," 6.

²⁵³ Arora, "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians," 5.

²⁵⁴ Jamrozik und Selgelid, "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?," 2.

²⁵⁵ Ximenes et al., "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews," 7.

²⁵⁶ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1056.

²⁵⁷ Santos et al., "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review," 6.

²⁵⁸ Santos et al., "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review," 7.

4.5.2.2 Schlussfolgerung für ein Challenge-Experiment

Die Exposition des Fötus gegenüber dem Zika-Virus kann in jedem Schwangerschaftsstadium erfolgen und hat das Potenzial, schwerwiegende Beeinträchtigungen für die kindliche Entwicklung zu verursachen.²⁵⁹ Der teratogene Effekt des Zika-Virus ist ein bedeutsamer Risikofaktor für ein Challenge-Experiment, da Mutter und Kind durch eine Zika-Virus-Infektion beträchtlich und langfristig geschädigt werden können.²⁶⁰ Bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus sollte in der Planung deshalb unbedingt darauf geachtet werden, Schwangere vor einer Infektion sicher zu schützen. Dies ist durch eine selektive Probandenauswahl und durch Vor- und Nachsorge-Methoden möglich. In Kapitel 5.1 wird darauf näher eingegangen.

Neben den Vorsichtsmaßnahmen, die sich aufgrund dieses Risikos für ein Experiment ergeben, zeigt das KZS auch wie relevant und notwendig weitere Forschung zum Zika-Virus ist. Schwangere Frauen sind weltweit gefährdet, viele haben keinen ausreichenden Zugang zur notwendigen Gesundheitsversorgung. Im Ausbruch in Brasilien waren insbesondere Frauen und ihre Babys aus den ärmsten, am wenigsten entwickelten Gegenden betroffen.²⁶¹ Kinder mit KZS benötigen eine besondere, lebenslange Gesundheitsfürsorge und die Familien häufig viel Unterstützung.²⁶² Je nach Land und Gegend kommt es vor, dass Frauen mit den betroffenen Kindern verlassen werden und sich dann ohne Hilfe um ein behindertes Kind kümmern müssen, was sehr herausfordernd sein kann.²⁶³ Dabei fehlt in unterversorgten Bevölkerungen zusätzlich der Zugang zu den Therapien, die diese Kinder benötigen,²⁶⁴ denn eine umfassende soziale und medizinische Unterstützung für Familien, die von Mikrozephalie und anderen neurologischen Störungen betroffen sind, ist nötig.²⁶⁵

²⁵⁹ Santos et al., "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review," 6.

²⁶⁰ Honein, "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy," 1055-6.

²⁶¹ Diniz, D., "Zika Virus, Women and Ethics," *Dev World Bioeth* 16, no. 2 (2016): 62, <https://doi.org/10.1111/dewb.12119>.

²⁶² Santos et al., "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review," 6.

²⁶³ Luna, F., "Public Health Agencies' Obligations and the Case of Zika," *Bioethics* 2017;31 (2017): 576, <https://doi.org/10.1111/bioe.12388>.

²⁶⁴ Bueno, M. A. und H. Grunspun, "Bioethical Considerations at Times of Zika Virus," *Einstein (Sao Paulo)* 14, no. 2 (2016): xvi, <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016ED3725>.

²⁶⁵ Diniz, "Zika Virus, Women and Ethics," 62.

5 Bedingungen für Challenge-Experimente

Ezekiel J. Emanuel et al. haben im Jahr 2000 sieben Bedingungen vorgeschlagen, anhand derer bewertet werden kann, ob ein klinisches Experiment aus ethischer Sicht durchgeführt werden kann oder nicht. Diese Bedingungen basieren auf den wichtigsten Kodizes, Deklarationen und anderen für die Forschung am Menschen relevanten Dokumenten. Die Bedingungen sind allgemein gültig und auf alle Experimente in der klinischen Forschung anwendbar. Alle sieben Bedingungen müssen dabei erfüllt sein, damit ein Experiment ethisch vertretbar ist.²⁶⁶ Diese Bedingungen werden deshalb auch für die Bewertung der ethischen Vertretbarkeit eines Challenge Experimentes im *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* herangezogen²⁶⁷ und dienen deswegen auch hier als Basis für das weitere Vorgehen in Bezug auf Challenge-Experimente mit dem Zika-Virus:

- 1) Das Experiment muss mit wissenschaftlich validen Methoden durchgeführt werden.

Das Experiment sollte gut geplant und praktisch umzusetzen sein und dabei ein klares wissenschaftliches Ziel verfolgen. Ohne Validität kann kein zuverlässiges Wissen und somit auch kein Nutzen für die Gesellschaft gewonnen werden, sodass es dann auch keine Rechtfertigung geben würde, Probanden Risiken auszusetzen.²⁶⁸

- 2) Die Auswahl der Probanden eines Experimentes muss angemessen geschehen.
- 3) Die Probanden müssen respektvoll behandelt werden.
- 4) Eine informierte Einwilligung der Probanden ist notwendig.²⁶⁹

Auf diese Bedingungen wird in Kapitel 5.1 näher eingegangen.

- 5) Das Experiment muss außerdem (potenziell) nützlich bzw. wertvoll sein.
- 6) Es muss dabei ein günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis aufweisen.²⁷⁰

Diese Bedingungen werden in Kapitel 5.3 „Risiko-Nutzen-Verhältnis“ überprüft.

²⁶⁶ Emanuel, E., D. Wendler und C. Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," *JAMA* 283, No. 20 (2000): 2701.

²⁶⁷ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 274.

²⁶⁸ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2704.

²⁶⁹ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2701.

²⁷⁰ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2701.

7) Das Experiment muss außerdem von unbeteiligten, unabhängigen, nicht befugten Personen, wie z. B. Ethikkommissionen überprüft werden, bevor es durchgeführt wird.

Je nach Land gibt es hierfür unterschiedliche Vorgehensweisen oder Prüfverfahren.²⁷¹ Im weiteren Verlauf der Arbeit wird darauf eingegangen, dass gerade diese unabhängige Überprüfung, die hier am Beispiel Challenge-Experimente mit dem Zika-Virus durchgeführt wird, schwierig zu verallgemeinern ist, wenn keine genauen Vorgaben vorhanden sind, wie sie erfolgen soll.

5.1 Probandenauswahl und -behandlung

Eine essenzielle Bedingung für die ethische Vertretbarkeit der Durchführung eines Challenge-Experimentes ist die angemessene Probandenauswahl und -behandlung.²⁷² Historisch wurden Populationen, die arm, ungebildet oder nicht dazu in der Lage waren, ihre Interessen zu vertreten, für Hochrisiko-Forschung genutzt, während vielversprechende Forschung privilegierteren Individuen zur Verfügung stand,²⁷³ so dass dieser Bereich bis heute ein sensibles Thema geblieben ist.

5.1.1 Vorgehen bei der Probandenauswahl

Typischerweise werden für Challenge-Experimente, bei denen Probanden mit einem Erreger infiziert werden sollen, gesunde Menschen ausgewählt.²⁷⁴ Vulnerable Gruppen sollten für ein Experiment, bei denen Probanden Risiken ausgesetzt werden, wie es beim Zika-Virus der Fall ist, ausgeschlossen werden, sofern es keine wichtigen Gründe gibt, weshalb gerade diese Gruppe für den Erfolg des Experimentes ausgewählt werden muss. Um vulnerable Personen oder Gruppen bestimmen und somit schützen und gegebenenfalls vom Experiment ausschließen zu können, sollten verschiedene Faktoren wie kognitive Fähigkeiten, Alter, Gesundheitszustand, (familiäre) Beziehungen, etwaige soziale Ausgrenzung, politische Machtlosigkeit und wirtschaftliche Not des Probanden

²⁷¹ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2706.

²⁷² Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2701.

²⁷³ Emanuel, E., D. Wendler und C. Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 128.

²⁷⁴ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 275.

bedacht, überprüft und abgefragt werden.^{275,276} Hierbei ist zu beachten, dass Menschen unter bestimmten Umständen zu vulnerablen Gruppen gehören können, wenn sie sich zwar „augenscheinlich frei von Zwang“,²⁷⁷ aber „in abhängigen oder prekären Lebenssituationen [befinden, wie] Gefangene, Obdachlose oder Personen, die in einem hierarchischen Abhängigkeitsverhältnis stehen“.²⁷⁸ Dazu gehören auch Angehörige des Militärs. Bei solchen Personengruppen ist es besonders wichtig, die freiwillige Einwilligung zu einem Experiment zu überprüfen. Auch andere Gruppen können – wenn auch in geringerem Maße – ähnliche Merkmale, die zu Bedenken führen könnten, aufweisen, wie zum Beispiel Studierende, insbesondere wenn sie finanziell oder beruflich von ihren akademischen Vorgesetzten abhängig sind oder als Teil ihres Studiums an Forschung teilnehmen müssen.²⁷⁹ Das können auch beispielsweise Medizinstudierende oder Mitglieder von wissenschaftlichen Arbeitsgruppen sein, „insbesondere, wenn ein Beschäftigungsverhältnis vorliegt“,²⁸⁰ wenn diese Personen fürchten, bei Nicht-Teilnahme einen Nachteil zu erhalten, zum Beispiel weil sie damit ihre berufliche Situation oder Chancen für die Zukunft verschlechtern könnten. Dementsprechend ist „Vulnerabilität [...] nicht nur ein Merkmal einer bestimmten, klar durch soziale, ethnische, kulturelle, religiöse [oder] geographische Attribute definierten Gruppe, sondern sie tritt auch in Abhängigkeit von individuellen und institutionellen Lebenskontexten auf.“²⁸¹ Solche Überlegungen können für neuere Challenge-Experimente wichtig sein, die häufig Probanden aus Studierendenpopulationen rekrutieren.²⁸²

Die Probandenauswahl sollte so erfolgen, dass die wissenschaftliche Validität sichergestellt ist. Das bedeutet, dass die Informationen, die durch das Experiment gewonnen werden, repräsentativ für das Ziel der Forschung sein sollen.²⁸³ Wenn nur eine sehr kleine Gruppe mit bestimmten Merkmalen in ein Experiment eingeschlossen wird, ist es schwierig, die Informationen, die gewonnen werden, auf die gesamte Bevölkerung

²⁷⁵ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 128.

²⁷⁶ "International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans, Fourth Edition," 7-8.

²⁷⁷ Michl und Paul, "Studien an Gesunden Personen - Aus Ethischer Sicht," 339.

²⁷⁸ Michl und Paul, "Studien an Gesunden Personen - Aus Ethischer Sicht," 338-9.

²⁷⁹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 17.

²⁸⁰ Michl und Paul, "Studien an Gesunden Personen - Aus Ethischer Sicht," 339.

²⁸¹ Michl und Paul, "Studien an Gesunden Personen - Aus Ethischer Sicht," 339.

²⁸² Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 17.

²⁸³ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 128.

anzuwenden. Es gibt verschiedene wissenschaftliche Gründe dafür, warum man eine bestimmte Gruppe auswählt oder gerade nicht auswählt, zum Beispiel weil bestimmte Gruppen eine höhere Wahrscheinlichkeit für Risiken durch Multimorbidität oder hohes Alter haben. Andere Gründe können beispielsweise eine höhere Inzidenz, Prävalenz oder Übertragungsrate bei bestimmten Gruppen sein. Die Risiken des Experimentes sollten soweit möglich auch im Rahmen der Probandenauswahl minimiert werden.²⁸⁴ Es sollte andererseits aber keine Personengruppe auf diskriminierende Weise von einem Experiment ausgeschlossen werden.²⁸⁵ Das kann man erreichen, indem man unnötige Ausschlusskriterien vermeidet und Probanden aus verschiedenen, diversen Populationen in das Experiment einschließt, sofern es wissenschaftlich sinnvoll ist.²⁸⁶

Generell gilt bei Challenge-Experimenten, dass die ausgewählten Probanden in einem guten Gesundheitszustand sein sollten und dabei keine Beeinträchtigung des Immunsystems, Infektionen bekämpfen zu können, vorliegen darf. Eine Infektion mit den typischen Symptomen des jeweiligen Erregers sollte möglichst ohne Komplikationen durchgestanden werden können.²⁸⁷ Vor dem Experiment sollte festgelegt werden, welche gesundheitlichen Ausschlusskriterien Sinn ergeben und welche schweren oder chronischen Vorerkrankungen erfragt oder untersucht werden sollten. Hierbei könnte man sich an Ausschlusskriterien anderer Experimente oder Studien mit ähnlichen Erregern orientieren und von ärztlichen Experten eine entsprechende Liste erstellen lassen. Die Einschätzung, ob jemand gesund genug ist, um teilzunehmen, sollte ein Arzt auf Basis von einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und einer Labordiagnostik treffen.

Eine Infektion mit dem Zika-Virus äußert sich, wie im entsprechenden Kapitel beschrieben, bei Erwachsenen meist asymptomatisch. Wenn aber Symptome auftreten, können diese durchaus sehr unangenehm sein und im Alltag einschränken, so dass es naheliegt, keine zu alten oder vorerkrankten Personen auszuwählen. Das Risiko mit den schwersten potenziellen Folgen für die Probanden, ist es, ein GBS zu entwickeln. Das Risiko für GBS sollte durch den Ausschluss von Menschen mit Autoimmunerkrankungen

²⁸⁴ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 128.

²⁸⁵ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2705.

²⁸⁶ Meltzer, L. A. und J. F. Childress, "What Is Fair Participant Selection?," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 383.

²⁸⁷ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 277.

oder anderen überstandenen Flavivirus-Infektionen minimiert werden.²⁸⁸ Ein höheres Alter könnte die Wahrscheinlichkeit, am GBS zu versterben, erhöhen, so dass ältere Menschen (beispielsweise über 65 Jahren) ausgeschlossen werden sollten.²⁸⁹ Das Durchschnittsalter von Infizierten, die ein GBS entwickelt haben, war 45 Jahre,²⁹⁰ sodass man noch deutlich jüngere Personen auswählen könnte, um das Risiko zu minimieren. Eine Altersbegrenzung auf 18 bis 35 Jahre festzulegen ist daher sicherlich sinnvoll, wobei die Obergrenze mit 10 Jahren Abstand zum durchschnittlichen Erkrankungsalter hier willkürlich festgesetzt ist.

Es findet sich zudem eine Tendenz, dass mehr Männer am GBS durch das Zika-Virus erkranken als Frauen.²⁹¹ Es wäre daher als Konsequenz denkbar, vor allem oder sogar nur Frauen zuzulassen. Dem steht auf den ersten Blick aber entgegen, dass eine weitere Gefahr der Infektion mit dem Zika-Virus das KZS ist. Das Risiko, dass Föten der Zika-Virus-Infektion ausgesetzt werden, sollte maximal reduziert werden.²⁹² Eine Möglichkeit wäre, Schwangere oder gebärfähige Frauen deshalb ganz auszuschließen, eine andere wäre die Prävention einer Schwangerschaft, beispielsweise durch den Verzicht auf Geschlechtsverkehr oder ein Kontrazeptivum, welches allerdings die regelmäßige Einnahme voraussetzen würde.²⁹³ Seema K. Shah et al. schlagen weitere Optionen vor, wie gar keine Männer auszuwählen, die mit gebärfähigen Frauen Geschlechtsverkehr haben, also z. B. homosexuelle Männer bzw. Männer, die nur Sex mit Männern haben,²⁹⁴ wobei sich hier die Frage stellt, wie dies zu erheben und zu kontrollieren sein soll, und – so ist zu vermuten – kontrovers in der Gesellschaft aufgenommen werden könnte. In den letzten Jahren wurde beispielsweise der Fakt, dass Männer, die Sex mit Männern haben, in Deutschland aufgrund ihres „sexuellen Risikoverhaltens“ nicht zur Blutspende zugelassen wurden, intensiv diskutiert, was

²⁸⁸ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 12.

²⁸⁹ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 12.

²⁹⁰ Nascimento und da Silva, "Guillain-Barre Syndrome and Zika Virus Outbreaks," 503.

²⁹¹ Nascimento und da Silva, "Guillain-Barre Syndrome and Zika Virus Outbreaks," 503.

²⁹² Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 28.

²⁹³ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 17.

²⁹⁴ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 17.

zunächst zu einer Beurteilung durch eine Expertengruppe²⁹⁵ und zu einer geplanten Änderung des Transfusionsgesetzes im Jahr 2023 führte.²⁹⁶ In der Umkehr könnten sogar gezielt nur gebärfähige Frauen zum Challenge-Experiment zugelassen werden. Die Übertragung vom Zika-Virus auf einen Fötus würde in diesem Fall direkt vorgebeugt, indem man die Frauen bezüglich Schwangerschaft engmaschig kontrolliert und berät. Die effektive Kontrazeption müsste nach den Empfehlungen der CDC für mindestens 2 Monate nach dem Experiment sichergestellt werden.²⁹⁷

Weiterhin spricht dafür Frauen und keine Männer als Probanden auszuwählen, dass wie in Kapitelabschnitt 4.2.3 dargelegt, die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von Mann auf Frau höher ist, als umgekehrt, und dass Männer nach einer Infektion deutlich länger auf unverhüteten Geschlechtsverkehr verzichten müssten, was deshalb schwieriger zu kontrollieren ist.

Ein Vorteil davon, ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus ausschließlich an weiblichen Probanden durchzuführen, wäre, dass dieser Ansatz mehr robuste Daten zur Virämie in Frauen liefern würde – was ein Schlüsselziel von solcher Forschung sein könnte,²⁹⁸ da insbesondere Frauen durch die Folgen des teratogenen Effektes großen Belastungen ausgesetzt werden, wie in Kapitel 4.5.2 genauer beschrieben wurde.

Mit Blick auf die aktuelle Forschungslage zum Zika-Virus sollten daher gesunde Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren, die bereit sind für mindestens 6 Wochen auf ungeschützten Geschlechtsverkehr zu verzichten und 2 Monate eine sichere Methode zur Kontrazeption anzuwenden, am ehesten für ein Challenge-Experiment als Probandinnen ausgewählt werden.

²⁹⁵ "Männer, die Sex mit Männern Haben (MSM), und Blutspende," Robert Koch-Institut, 2021, Zugriff 02.06.2023, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Blut/MSM/msm_node.html.

²⁹⁶ "Bundestag Schafft Diskriminierendes Blutspendeverbot Ab," Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, 2023, Zugriff 21.06.2023, <https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/aktuelles/alle-meldungen/bundestag-schafft-diskriminierendes-blutspendeverbot-ab-222734>.

²⁹⁷ "People Trying to Conceive."

²⁹⁸ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 18.

5.1.2 Behandlung der Probanden

Eine angemessene Probandenbehandlung setzt voraus, dass Probanden nicht ausgenutzt, fair und mit Respekt behandelt und ihre Interessen geschützt werden.²⁹⁹ Dies ist eine anhaltende Verpflichtung, beginnend beim Zeitpunkt, an dem die Forscher zum ersten Mal an die Probanden herantreten, während und auch nach Ende des Experimentes.³⁰⁰ Die Gesundheit und das Wohlbefinden der Probanden sollten überwacht werden und potenziell entstehende Schäden vorgebeugt oder behandelt werden. Dies betrifft sowohl antizipierte Nebenwirkungen als auch unerwartete Veränderungen im Gesundheitszustand, die mit dem Experiment assoziiert sind.³⁰¹ Unbekannte Komplikationen können durch engmaschiges, gründliches Monitoring der Probanden vorgebeugt werden.³⁰² Außerdem muss die Privatsphäre der Probanden während der Experimente gesichert sein und mit den Informationen und Daten, die gesammelt werden, vertraulich umgegangen werden.³⁰³

5.1.3 Informierte Einwilligung

Keine Bedingung für die Durchführung von Experimenten wurde so ausführlich von Ethikern behandelt wie die „informierte Einwilligung“.³⁰⁴ Wie in Kapitel 3 beschrieben, gab es um 1900 mit dem schriftlichen Vertrag, den Walter Reed bei den Gelbfieber-Experimenten bei seinen Probanden verwendete, das erste Dokument, in dem die informierte Einwilligung mit der Intention, den Probanden zu schützen, schriftlich geregelt wurde.^{305,306} Seitdem wurden erhebliche Fortschritte erzielt und heute gehört die ordentliche Ausführung der informierten Einwilligung zu den Grundvoraussetzungen für die Durchführung von Experimenten mit Probanden, Challenge-Experimente

²⁹⁹ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2704, 7-8.

³⁰⁰ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 131.

³⁰¹ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 131.

³⁰² Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 13.

³⁰³ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2704, 7-8.

³⁰⁴ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 130.

³⁰⁵ Lederer, "Walter Reed and the Yellow Fever Experiments," 12.

³⁰⁶ Blacksher, E. und J. D. Moreno, "A History of Informed Consent in Clinical Research," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 592, 6.

eingeschlossen.^{307,308} Friedrich von Freier schreibt im *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*:

Das grundsätzliche Erfordernis der aufgeklärten Einwilligung ist in der westlichen Welt im Kern unumstritten. Alle aktuellen gesetzlichen Regeln, standesrechtlichen Vorschriften und allgemeinen Leitlinien zur biomedizinischen Forschung am Menschen setzen die aufgeklärte Einwilligung grundsätzlich voraus.³⁰⁹

Der Respekt für die Autonomie der Probanden wird dabei dadurch gezeigt, dass man ihnen ermöglicht, selbst zu entscheiden, ob und wie sie einen Beitrag zur Forschung leisten wollen.³¹⁰ Potenzielle Probanden sollten frühzeitig in den Prozess der informierten Einwilligung einbezogen werden.³¹¹ Wenn neue Informationen im Laufe des Experimentes auftreten, müssen die Forscher sicherstellen, dass die Probanden diese erhalten. Es sollten vorab Strategien entwickelt werden, wie sowohl die Probanden als auch die Gesellschaft die Ergebnisse des Experimentes erfahren.³¹² Die informierte Einwilligung erfolgt „über das unverzichtbare Aufklärungsgespräch hinaus“³¹³ in der Regel schriftlich.

Valide informierte Einwilligung besteht aus drei Komponenten: Der Proband muss ausreichend informiert sein, frei und ohne Zwang einwilligen und dabei einwilligungsfähig sein. Die erste Komponente beinhaltet, dass die Informationen in verständlicher Form für die Probanden aufbereitet sein sollten.³¹⁴ Für eine ausreichende Aufklärung müssen die Probanden zuverlässig über das Ziel, die Methoden und die Risiken des Experimentes informiert werden. Es muss deutlich werden, dass die Probanden alle Informationen verstanden haben und aufgrund dessen die Entscheidung getroffen haben, am Experiment teilzunehmen.^{315,316} Bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus wäre dabei insbesondere über die Risiken der Teratogenität und der

³⁰⁷ Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1031.

³⁰⁸ Blacksher und Moreno, "A History of Informed Consent in Clinical Research," 604.

³⁰⁹ von Freier, F., "Informierte Zustimmung/Einwilligungserklärung," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 178.

³¹⁰ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 130.

³¹¹ "International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans, Fourth Edition," 25.

³¹² Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 131.

³¹³ von Freier, "Informierte Zustimmung/Einwilligungserklärung," 177.

³¹⁴ Brock, D. W., "Philosophical Justifications of Informed Consent in Research," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 607.

³¹⁵ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2706.

³¹⁶ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 130.

Entwicklung eines GBS ausführlich aufzuklären. Die zweite Komponente ist, dass die Entscheidung „freiwillig, ohne äußeren Zwang“³¹⁷ getroffen werden muss. Zwang oder Unfreiwilligkeit kann sich verschieden präsentieren, ganz offensichtlich durch Androhungen von Gewalt, aber auch weniger offensichtlich, wenn Probanden in irgendeiner Weise unter Druck gesetzt werden, z. B. durch ihren behandelnden Arzt oder bestimmte Institutionen. Es ist deshalb sehr wichtig, dass sichergestellt wird, dass die Entscheidung tatsächlich freiwillig getroffen wurde.³¹⁸ In Kapitelabschnitt 5.1.5 wird daher auch die finanzielle Entschädigung behandelt, die die Freiwilligkeit der Einwilligung ebenfalls beeinflussen kann³¹⁹ und üblicherweise bei Challenge-Experimenten zur Anwendung kommt.³²⁰ Die dritte Komponente ist die Einwilligungsfähigkeit. Bei Erwachsenen geht man in der Regel davon aus, dass sie einwilligungsfähig sind, sofern nicht anderweitig das Gegenteil bewiesen wurde, während Kinder grundsätzlich als nicht einwilligungsfähig eingestuft werden. Dan W. Brock beschreibt im *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* näher, dass ein Proband, um als einwilligungsfähig zu gelten, dazu in der Lage sein muss, Informationen zu verstehen und mit anderen Menschen zu kommunizieren, um Nachfragen stellen zu können. Er muss argumentieren und überlegen können, verstehen, zu welchem Ergebnis seine Handlungen führen und sich Alternativen bewusst machen können. Dafür benötigt er eigene Ziele und Wertvorstellungen.³²¹ Zusammen ergeben diese drei Komponenten eine hinreichende Sicherheit dafür, dass der Proband die Fähigkeit zur selbstbestimmten Entscheidung besitzt und somit eine informierte Einwilligung abgeben kann.³²²

Für ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus sollte ein solider Prozess der informierten Einwilligung geplant werden. Dabei kann man sich an Ansätzen von anderen, bereits durchgeführten Challenge-Experimenten orientieren. Es muss eine angemessene Zeit für Diskussionen, Nachfragen und den Verständnisprozess der Probanden eingeplant werden, insbesondere für die kritischen Themen, wie die Risiken für Dritte (speziell für Föten), die Vorsichtsmaßnahmen, die getroffen werden müssen,

³¹⁷ von Freier, "Informierte Zustimmung/Einwilligungserklärung," 177.

³¹⁸ Brock, "Philosophical Justifications of Informed Consent in Research," 609.

³¹⁹ Spickhoff, A. und H. M. Knehe, "Freiwilligkeit bei der Teilnahme/Unangemessene Anreize," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 157.

³²⁰ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 275.

³²¹ Brock, "Philosophical Justifications of Informed Consent in Research," 610.

³²² Brock, "Philosophical Justifications of Informed Consent in Research," 611.

die Unsicherheiten, die mit dem Experiment einhergehen usw.,³²³ und ganz besonders dem Risiko für die Entwicklung eines GBS. Es sollten nur Individuen, die einwilligungsfähig sind, rekrutiert werden und besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, damit andere Menschen, die nicht Teil des Experimentes sind, geschützt werden.³²⁴ Menschen, die mit infizierten Probanden außerhalb des Experimentes in Kontakt kommen, können keine informierte Einwilligung geben. Wenn Dritte einem Erreger unfreiwillig ausgesetzt werden würden, könnte außerdem die gesellschaftliche Akzeptanz dieses oder weiterer Challenge-Experimente gefährdet werden.³²⁵ Wie vorher beschrieben gibt es die Möglichkeit, bereits bei der Probandenauswahl den Schutz Dritter zu beachten, insbesondere wenn es darum geht, Schwangere vor der Infektion zu schützen, aber auch mit weiteren Methoden wie der Isolation, auf die im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

5.1.4 Isolation

Eine sichere Methode, Dritte zu schützen, ist, die Probanden zu isolieren, während sie ansteckend sind.³²⁶ Eine Isolation von Probanden ist nicht nur im Rahmen von Challenge-Experimenten mit ansteckenden Erregern notwendig. Zum Beispiel gibt es Experimente mit Knochenmark, bei denen die Probanden aufgrund eines geschwächten Immunsystems zur eigenen Sicherheit eine bestimmte Zeit isoliert werden müssen, oder auch Untersuchungen mit psychiatrischen Patienten, die zu ihrer eigenen und der Sicherheit anderer die psychiatrische Einrichtung nicht vorzeitig verlassen dürfen.³²⁷ Aus einer Isolation ergibt sich folgendes Problem: Probanden nehmen freiwillig am Experiment teil und sollten deshalb, so ist es ethisch festgelegt, jederzeit ohne Nachteile die Teilnahme verweigern oder sich aus dem Experiment zurückziehen können.^{328,329} Eine Isolation oder eine Einschränkung, die Teilnahme am Experiment abubrechen, widerspricht also

³²³ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 29.

³²⁴ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 28.

³²⁵ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 16.

³²⁶ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 277.

³²⁷ Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1032.

³²⁸ Emanuel, Wendler und Grady, "What Makes Clinical Research Ethical?," 2707.

³²⁹ von Freier, "Informierte Zustimmung/Einwilligungserklärung," 182.

eigentlich den ethischen Standards. Möglich ist dies nur, wenn die Probanden darüber vorab zuverlässig und umfangreich aufgeklärt werden und vor der Teilnahme deutlich einer Isolation und der Einschränkung, die Teilnahme nicht frühzeitig beenden zu können, zugestimmt haben.³³⁰ Das Recht, sich aus der Teilnahme am Experiment zurückzuziehen, muss währenddessen trotzdem gewährleistet sein, allerdings müsste die restliche Isolationszeit dann nach dem Rückzug trotzdem abgewartet werden – zum eigenen Schutz und dem anderer.³³¹ Die Dauer der Isolation muss so kurz wie möglich, aber so lang wie nötig gehalten werden.³³² Shah et al. empfehlen bei der Infektion mit dem Zika-Virus eine Isolation von mindestens ein bis zwei Wochen, um eine Infektion anderer auszuschließen.³³³ Damit ist zwar die Ansteckung über Stechmücken abgewendet, die Übertragung über sexuellen Kontakt oder Schwangerschaft lässt sich so allerdings nicht sicherstellen.

Das Thema Isolation ist mit der COVID-19-Pandemie weltweit ein wichtiges Thema geworden. Viele Menschen mussten, wenn sie selbst mit SARS-CoV-2 infiziert oder Kontaktperson 1. Grades waren, bis zu zwei Wochen, teilweise sogar länger in häuslicher Quarantäne verweilen. Starke Kontaktbeschränkungen wurden in vielen Ländern auch für Nicht-Infizierte umgesetzt. Im Infektionsschutzgesetz § 30 Absonderung steht „Die Grundrechte der körperlichen Unversehrtheit (Artikel 2 Abs. 2 Satz 1 Grundgesetz) [und] der Freiheit der Person (Artikel 2 Abs. 2 Satz 2 Grundgesetz) [...] werden [...] eingeschränkt.“³³⁴ Es geschieht eine Abwägung der Freiheit des Einzelnen und dem Schutz der Allgemeinbevölkerung, wobei hier letzteres bei hoch infektiösen, gefährlichen Erregern wie z. B. SARS-CoV-2 überwiegt.

Nicht zu unterschätzen ist die psychische Belastung durch eine Isolation. In einem Merkblatt auf der Webseite des Robert Koch Instituts (RKI) steht: „Mit einer Quarantäne können psychosoziale Belastungen einhergehen. Dazu gehören z.B. Ängste und Sorgen vor einer Ansteckung, das Gefühl, ausgegrenzt zu werden, Einsamkeit, Anspannung oder

³³⁰ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 278.

³³¹ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 30.

³³² Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1032.

³³³ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 12.

³³⁴ "Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 30 Absonderung," Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch den Bundesminister der Justiz, Zugriff 17.01.2021, https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_30.html.

Schlafstörungen.³³⁵ Auch dieser Aspekt sollte bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus bedacht werden. Akute und chronische psychische Schäden sollten durch eine umfangreiche Vorbereitung und Begleitung während der Isolationszeit vorgebeugt werden. Personen mit psychischen Vorerkrankungen müssen bei der Probandenauswahl gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Eine Einschätzung, ob der Proband psychisch dazu in der Lage ist, eine Isolation der geplanten Länge ohne größere Schwierigkeiten durchzustehen, sollte erfolgen. Eine Isolationszeit von 2 Wochen wäre überschaubar und könnte von psychisch nicht vorbelasteten Personen mit einer psychologischen Betreuung während der Isolationszeit ohne größere Belastung oder bleibende Schäden ausgehalten werden.

Ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus kann demnach mit einer Isolationszeit von 2 Wochen geplant werden, um den Schutz Dritter vor einer Ansteckung durch Mückenstiche sicherzustellen.

5.1.5 Finanzielle Entschädigung

Es ist üblich, die Probanden eines Challenge-Experimentes für die Zeit und die Risiken, die sie für das Experiment eingehen, finanziell zu entschädigen.³³⁶ Bereits Walter Reed entschädigte seine Probanden um 1900 in den Gelbfieber-Experimenten mit 100 \$ in Gold für die Teilnahme.³³⁷ Eine Entschädigung setzt sich in der Regel aus einem Aufwandsersatz und einem Honorar zusammen.³³⁸ Der Proband erhält sie, um zum einen die Zeit, den Aufwand und die potentiellen Kosten, die für ihn entstehen können, auszugleichen, zum anderen, um die Risiken, denen er im Experiment ausgesetzt wird, angemessen zu entschädigen.³³⁹ „Die Vereinbarung einer Aufwandsentschädigung wird grundsätzlich in dem im Vorfeld [...] geschlossenen Probandenvertrag getroffen.“³⁴⁰

³³⁵ "Coronavirus SARS-CoV-2 Verhaltensregeln und -Empfehlungen für die Häusliche Quarantäne," Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2020, Zugriff 17.01.2021, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/Inhalt.html

³³⁶ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 275.

³³⁷ Dickert, N. W. und C. Grady, "Incentives for Research Participants," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 386.

³³⁸ Spickhoff und Knehe, "Freiwilligkeit bei der Teilnahme/Unangemessene Anreize," 158.

³³⁹ Dickert und Grady, "Incentives for Research Participants," 387.

³⁴⁰ Spickhoff, A. und K. Pröbstl, "Aufwandsentschädigung," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 102.

Die Sorge einiger Forscher in Bezug auf die finanzielle Entschädigung ist, dass die Einwilligung zur Teilnahme am Experiment durch einen unangemessenen Anreiz beeinflusst werden könnte.^{341,342} Dies stützt sich auf die Sicht, dass der finanzielle Anreiz nicht der einzige Grund sein sollte, aus dem sich ein Mensch entscheidet an einem Experiment teilzunehmen, weil dadurch eine moralisch angespannte Situation entsteht, bei der der Körper einer Person gegen Geld für die Forschung genutzt wird.³⁴³ Weitere Befürchtungen sind, dass eine finanzielle Entschädigung der Probanden deren Urteilsfähigkeit beeinträchtigen könnte und diese die Risiken des Experimentes als nicht so schwerwiegend wahrnehmen könnten,³⁴⁴ dass Probanden bereits im Rekrutierungsprozess Informationen über sich zurückhalten oder unwahr zu den Risikofaktoren antworten, um einen Ausschluss zu verhindern³⁴⁵ oder dass die Probanden sich den Vertrag nicht sorgfältig durchlesen und somit, geblendet durch den finanziellen Anreiz, nicht vollständig informiert einwilligen würden.³⁴⁶ „Allgemein kann [...] gesagt werden, dass die Grenze des unproblematischen Anreizes dann überschritten wird, wenn die Entschädigung [...] eine Höhe annimmt, bei der vermutet werden muss, dass der Proband Risiken einzugehen bereit ist, die er höchstwahrscheinlich ohne diese Entschädigung nicht eingegangen wäre.“³⁴⁷ Insbesondere die Teilnahme Gründe von Probanden mit niedrigem Einkommen sollten daher genau geprüft werden, damit diese nicht ausschließlich wegen der finanziellen Entschädigung am Experiment teilnehmen. Es sollte allerdings auch nicht so sein, dass Menschen wegen ihres niedrigen Einkommens auf diskriminierende Weise bei der Rekrutierung ausgeschlossen werden.³⁴⁸,³⁴⁹ Um den Sorgen in Bezug auf die finanzielle Entschädigung entgegenzutreten, sollte die informierte Einwilligung der Probanden regelmäßig überprüft werden. Dazu sollten mit den Probanden intensive Gespräche durch psychologische Experten bereits bei der Auswahl und während des Experimentes geführt werden, um sicherzustellen, dass sie alle Informationen, insbesondere die Risiken,

³⁴¹ Dickert und Grady, "Incentives for Research Participants," 388.

³⁴² Spickhoff und Pröbstl, "Aufwandsentschädigung," 102, 4.

³⁴³ Dickert und Grady, "Incentives for Research Participants," 389.

³⁴⁴ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 278.

³⁴⁵ Dickert und Grady, "Incentives for Research Participants," 390.

³⁴⁶ Dickert und Grady, "Incentives for Research Participants," 389.

³⁴⁷ Spickhoff und Knehe, "Freiwilligkeit bei der Teilnahme/Unangemessene Anreize," 158.

³⁴⁸ Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1031.

³⁴⁹ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 275.

verstehen und sich nach bestem Wissen und nicht ausschließlich wegen der finanziellen Entschädigung für eine Teilnahme entscheiden.^{350,351}

Abschließend lässt sich festhalten, dass Probanden in einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus angemessen für den zeitlichen Aufwand und die Unannehmlichkeiten während des Experimentes (Symptome, Isolation, usw.) finanziell entschädigt werden sollten. Dabei ist es sehr wichtig, dass gründlich und regelmäßig die Eignung und Compliance der Probanden und das Verständnis für die Risiken, die mit dem Experiment einhergehen, überprüft werden.³⁵²

5.2 Zwischenfazit

Einige wichtige Aspekte im Rahmen eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus, insbesondere im Umgang mit den Probanden, wie die informierte Einwilligung, die Vereinbarung einer Isolation und finanziellen Entschädigung, lassen sich durch eine gründliche Vorbereitung und Durchführung des Experimentes sicherstellen.

Die Probandenauswahl birgt allerdings einige Herausforderungen. Zum einen ist der Schutz Dritter zu berücksichtigen. Zwar lässt sich die Infektion anderer durch eine Übertragung über Stechmücken durch eine Isolationszeit abwenden, aber die sexuelle Übertragung und die vertikale Übertragung bei Schwangeren bleibt über Monate nach dem Experiment bestehen. Dies erschwert die Probandenauswahl in Bezug auf das Alter, die Gebärfähigkeit und die sexuelle Aktivität der Probanden. Außerdem muss ein Prozess entwickelt werden, der den sexuellen Kontakt bzw. das Eintreten von Schwangerschaften bei den Probanden oder deren Partnern langfristig und engmaschig überwacht. Die Probanden müssten also nach dem Experiment noch länger regelmäßig betreut werden. Dies ist, wenn auch komplex und zeitaufwendig, grundsätzlich durchführbar. Zum anderen hat jede Altersgruppe und jedes Geschlecht ein, wenn auch kleines, aber nicht vermeidbares, Risiko nach einer Zika-Infektion ein GBS zu erleiden. Dies ist eine schwerwiegende Komplikation und könnte ein Ausschlusskriterium für die

³⁵⁰ Dickert und Grady, "Incentives for Research Participants," 389.

³⁵¹ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 29-30.

³⁵² Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 30.

Durchführung eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus sein. Ob das Risiko vertretbar ist und falls ja, unter welchen Bedingungen, wird im nächsten Kapitel erörtert.

5.3 Risiko-Nutzen-Verhältnis

In diesem Kapitel soll die Frage geklärt werden, in welchem Verhältnis die Risiken zum Nutzen bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus stehen würden und unter welchen Voraussetzungen eine Durchführung gerechtfertigt wäre. Die gründliche Bewertung von möglichen Risiken und potenziellem Nutzen eines Experimentes soll sicherstellen, dass die Risiken, denen Probanden ausgesetzt werden, so minimal wie möglich und verhältnismäßig zum angestrebten Ziel sind. Sie ist essenziell, um die Probanden zu schützen.³⁵³ Bei der ethischen Bewertung von Challenge-Experimenten ist die Frage nach dem vertretbaren Risiko-Nutzen-Verhältnis somit zentral. Dementsprechend muss bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus vorab ermittelt werden, ob das Risiko einer absichtlichen Zika-Virus-Infektion für gesunde Probanden, die freiwillig daran teilnehmen, akzeptabel ist oder nicht.

Zunächst sollen dazu die Begriffe „Risiko“ und „Nutzen“ allgemein und in Bezug auf Challenge-Experimente mit dem Zika-Virus definiert werden, im Weiteren auf die verschiedenen bestehenden Meinungen und Richtlinien zur Bestimmung des Risiko-Nutzen-Verhältnis von Humanexperimenten eingegangen und eine Bewertung anhand der bestehenden Methoden durchgeführt werden.

5.3.1 Risiko

Unter dem Begriff des Risikos bei Humanexperimenten versteht man „die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Schaden in der Zukunft eintreten wird“,³⁵⁴ also „die Wahrscheinlichkeit [...] von Folgekomplikationen, die jedoch auch ausbleiben können.“³⁵⁵ Der Risikobegriff kann sich dabei nicht nur auf physischen, sondern auch auf psychologischen, sozialen und ökonomischen Schaden beziehen.³⁵⁶ Der Schaden kann

³⁵³ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 514.

³⁵⁴ Lenk, C. und M. Noll-Hussong, "Risiko," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 240.

³⁵⁵ Lenk und Noll-Hussong, "Risiko," 239.

³⁵⁶ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 129.

also nicht nur bei den Probanden, die am Experiment teilnehmen, sondern auch in anderen Bereichen, beispielsweise bei anderen Personen oder in der Umwelt, auftreten. Um den Schaden genauer zu definieren, sollten Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit, die Schwere oder Art des Schadens,³⁵⁷ sowie das Ausmaß und die Dauer des Schadens³⁵⁸ angegeben werden. Mögliche Schäden durch ein Experiment werden auch häufig als unerwünschte Nebenwirkungen bezeichnet.³⁵⁹

Weiterhin sollte man zwischen den potenziellen Schäden, die auftreten könnten, und den unvermeidbaren Belastungen, die sicher zu erwarten sind, unterscheiden. Bei einem Challenge-Experiment mit einem infektiösen Erreger wie dem Zika-Virus müsste sowohl das infektiöse Material verabreicht werden, beispielsweise durch einen kurzzeitig unangenehmen oder schmerzhaften Nadeleinstich, als auch eine möglicherweise für Probanden recht anstrengende Isolationszeit über wenige Wochen eingehalten werden. Dabei würde man dann eher von Unannehmlichkeiten oder Belastungen, die im Rahmen des Experimentes unvermeidlich sind, sprechen.³⁶⁰ Diese Belastungen sind meist zeitlich begrenzt während der Durchführung des Experimentes und sollten zu keinen langfristigen Folgen bei den Probanden führen.³⁶¹ Die Abgrenzung zwischen möglichen Schäden und Belastungen kann jedoch schwierig sein. Es wäre möglich, dass eine Einstichstelle sich infiziert und es langfristige Probleme bei der Wundheilung gibt. Ebenfalls könnte eine Isolation zu langfristigen psychischen Problemen bei den Probanden führen. Auch vermeintlich temporäre Belastungen sollten daher ernst genommen und vorab beurteilt werden. Sowohl die Applikation von einem infektiösen Erreger als auch die Isolation von Probanden über einen überschaubaren Zeitraum sind übliche Vorgehensweisen in Challenge-Experimenten, die in anderen Beurteilungen als vertretbar eingestuft worden sind.^{362,363} Sie sollten deshalb zwar keine Hauptrolle in der Risiko-Nutzen-Abwägung eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus spielen, aber bei der Planung des Experimentes darauf geachtet werden, diese Belastungen so gering wie möglich zu halten und Langzeitfolgen vorzubeugen.

³⁵⁷ Lenk und Noll-Hussong, "Risiko," 240.

³⁵⁸ Miller, F. G., "Ethical Issues in Research with Healthy Volunteers: Risk-Benefit Assessment," *Clin Pharmacol Ther* 74, no. 6 (2003): 514, <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.08.006>.

³⁵⁹ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 515.

³⁶⁰ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 515.

³⁶¹ Miller, "Ethical Issues in Research with Healthy Volunteers: Risk-Benefit Assessment," 514.

³⁶² Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 18.

³⁶³ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 277.

Bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus würden Probanden unausweichlich mit dem Virus infiziert werden. Die Risiken solch eines Experimentes ergeben sich aus den Risiken einer Infektion mit dem Virus, die in Kapitel 4 beschrieben wurden.

Neben der Tatsache, dass mögliche Komplikationen wie das GBS oder KZS eine massive Auswirkung auf die Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen haben, können sie auch einen ökonomischen Schaden für die betroffenen Gesundheitssysteme darstellen, da hohe Behandlungs- und Rehabilitationskosten entstehen könnten. Aufgrund der niedrigen Auftretswahrscheinlichkeit von GBS (etwa 2 bis 3 Betroffene bei einem theoretischen Experiment mit 10.000 Probanden) und der Reduktion der Wahrscheinlichkeit von teratogenen Schäden durch eine entsprechende Probandenauswahl und -behandlung sind diese potenziellen Folgekosten für die Risiko-Nutzen-Abwägung vernachlässigbar, sollten bei der Finanzierung des Experimentes aber bedacht und abgesichert werden, so dass ein Schaden für das entsprechende Gesundheitssystem verhindert werden kann. Vielmehr gilt es aber herauszuarbeiten, ob solche, wenn auch sehr seltenen, schweren Risiken wie das GBS *überhaupt* vertretbar sein können.

5.3.2 Nutzen

Es gibt verschiedene Arten von Nutzen bei Experimenten, zum einen den Nutzen für die Probanden aus der Teilnahme am Experiment und den Nutzen für die Gesellschaft, also zukünftiger Nutzen, der aus den Forschungsergebnissen entstehen könnte.³⁶⁴ Eine Schwierigkeit in ethischen Richtlinien sind die verschiedenen Nutzen-Begriffe, wie Eigennutzen, Fremdnutzen, sozialer Nutzen, wissenschaftlicher Nutzen und weitere, die teilweise schwierig voneinander abzugrenzen sind, was auch die Abwägung gegen Risiken erschwert.³⁶⁵ Deshalb wird auf einige dieser Begriffe und Definitionen im Weiteren eingegangen.

³⁶⁴ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 515.

³⁶⁵ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 516.

5.3.2.1 Eigennutzen

Der sogenannte „Eigennutzen ist [...] der Nutzen des Studienteilnehmers selbst (individueller Nutzen).“³⁶⁶ Es ist „der gesundheitliche Nutzen, der sich für den Studienteilnehmer unmittelbar aus den an ihm vorgenommenen studienbedingten Maßnahmen ergibt.“³⁶⁷ Für Challenge-Experimente ist eigentlich charakteristisch, dass sie den Probanden keinen individuellen gesundheitlichen Nutzen bieten, es also keinen Eigennutzen für die Probanden gibt.³⁶⁸

Was diese Tatsache kompliziert machen kann, ist, dass Forscher trotzdem die Absicht haben können, innerhalb der Experimente sowohl den Probanden als auch der Gesellschaft zu nützen. Auch in der Forschung mit gesunden Freiwilligen wird häufig versucht, den Probanden Vorteile zu bringen, indem sie beispielsweise über Forschungsergebnisse informiert werden, die von klinischer Bedeutung sein könnten.³⁶⁹ „Vorteile, die der Betroffene möglicherweise in Zukunft aus dem durch die Studie erlangten Erkenntnisgewinn ziehen kann, genügen [...] nicht“, damit von Eigennutzen gesprochen werden kann, denn in diesem Fall würde „der Studienteilnehmer nur als Teil der Allgemeinheit [profitieren]“³⁷⁰ und eben keine gesundheitlichen Vorteile dadurch erhalten.

Aber auch wenn bei Challenge-Experimenten typischerweise kein individueller gesundheitlicher Eigennutzen generiert wird, ist es im Sinne der allgemeinen Wohltätigkeit durchaus angemessen, Vorteile für die Probanden zu schaffen, insbesondere, wenn dies unkompliziert möglich ist. Darunter fällt beispielsweise die in Kapitelabschnitt 5.1.5 beschriebene finanzielle Entschädigung, die bei solchen Experimenten üblich ist.³⁷¹ Hervorzuheben ist, dass es eine problematische Methode von Forschern, die das Experiment durchführen möchten, sein kann, der Nutzenseite der Abwägung mehr Gewicht zu verleihen, und zwar in einer Weise, die zumindest die Aufmerksamkeit von der Minimierung der Schadensrisiken ablenkt und im schlimmsten

³⁶⁶ Graf von Kielmansegg, S., "Nutzen, Art des Nutzens," in *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014), 207.

³⁶⁷ Graf von Kielmansegg, "Nutzen, Art des Nutzens," 208.

³⁶⁸ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 273.

³⁶⁹ Wendler, D. und F. G. Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 506.

³⁷⁰ Graf von Kielmansegg, "Nutzen, Art des Nutzens," 208.

³⁷¹ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 129.

Fall potenzielle Probanden zu einer Teilnahme trotz der möglichen Schäden verleitet.³⁷² Solche zusätzlichen Vorteile, die aber keine gesundheitlichen Vorteile für den Probanden darstellen, sollen nicht gegen die gesundheitlichen Risiken des Experimentes abgewogen und damit in die Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses einbezogen werden.³⁷³

Viele Tests, gründliche Überwachung und häufige Termine im Rahmen des Experimentes können von Probanden als nützlich oder als Belastung angesehen werden. Diagnostische Tests können wertvolle neue Gesundheitsinformationen für die Teilnehmer liefern oder auch zu alarmierenden falsch-positiven Ergebnissen führen, die unnötige Ängste auslösen und zusätzliche Kosten verursachen, weil sie dann weiter untersucht werden müssen.³⁷⁴ Ein potenzieller gesundheitlicher Eigennutzen könnte entstehen, wenn durch umfassende medizinische Screenings im Laufe der Vorbereitung des Experimentes als Zufallsbefund eine Krankheit festgestellt und deshalb schneller oder besser behandelt werden würde. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Teilnahme an einem Challenge-Experiment einen indirekten oder zusätzlichen gesundheitlichen Nutzen für Probanden hat, ist aber vergleichsweise gering.³⁷⁵ In die Risiko-Nutzen-Abwägung sollte sie daher ebenfalls nicht einbezogen werden.³⁷⁶

5.3.2.2 Fremdnutzen

Eine Definition von Fremdnutzen beinhaltet den „Nutzen, der nicht für den einzelnen Studienteilnehmer selbst, sondern für Dritte abfällt, insb. für die Allgemeinheit und damit für [mögliche] zukünftige Patienten.“³⁷⁷ Dieser Fremdnutzen kann vor allem durch die Bekämpfung oder Verhinderung der Erkrankung anderer, aber auch durch den damit einhergehenden „medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn“³⁷⁸ entstehen, z. B. weil ein Impfstoff weiterentwickelt werden kann oder weil über die Pathogenität eines Erregers Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Weiterentwicklung von Prävention, Diagnostik und Therapie hilfreich sein können, welche der Allgemeinheit auch sonst

³⁷² King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 520.

³⁷³ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 129.

³⁷⁴ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 520.

³⁷⁵ Jonsen, A. R. und F. G. Miller, "Research with Healthy Volunteers," in *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics* (Oxford University Press, Inc., 2008), 482.

³⁷⁶ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 129.

³⁷⁷ Graf von Kielmansegg, "Nutzen, Art des Nutzens," 207.

³⁷⁸ Graf von Kielmansegg, "Nutzen, Art des Nutzens," 207.

zukünftig Vorteile bringen.

Fremdnutzen wird in mancher Literatur spezifischer in wissenschaftlichen und sozialen Nutzen unterteilt, beispielsweise in den CIOMS-Richtlinien. Der wissenschaftliche Nutzen zum einen ist demnach der Erkenntnisgewinn des Experimentes, also dass die Informationen, die durch ein Experiment gewonnen werden, zuverlässige und valide Informationen generieren, die die Ziele der Forschung, die gesetzt wurden, erreichen. Dieser wissenschaftliche Nutzen ist zwar essenziell, um sicherzustellen, dass wissenschaftliche Standards eingehalten werden und somit die Integrität der Forschungsunternehmen gewahrt werden, aber allein nicht ausreichend, um ein Experiment ethisch vertretbar zu machen, weil der potenzielle Gewinn für zukünftige Patienten nicht darin enthalten ist. Dies wiederum kann durch den sozialen Nutzen beschrieben werden, nämlich den Nutzen für die Gesellschaft, der durch den Informationsgewinn, der direkte Relevanz in Bezug auf signifikante Gesundheitsprobleme oder wegen des erwarteten Beitrags der Forschung an individueller oder öffentlicher Gesundheit hat.³⁷⁹ Eine Betrachtung von wissenschaftlichem und sozialem Nutzen eines Experimentes gewährt eine differenziertere Einschätzung des potenziellen Fremdnutzens. Im Weiteren werden beide Aspekte unter dem Begriff Fremdnutzen eingeschlossen.

5.3.2.3 Potenzieller Nutzen bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus

Würde man bei einem Experiment mit dem Zika-Virus die Probanden infizieren, um die Pathogenese des Virus zu erforschen, hätten die Probanden keinen Eigennutzen, so wie es typischerweise bei Challenge-Experimenten der Fall ist. Challenge-Experimente sind eine wichtige Methode, um die Pathogenese von infektiösen Erregern zu studieren und vor allem um die Effektivität von Impfstoffen zu prüfen.³⁸⁰ Der Nutzen, der sich aus Challenge-Experimenten, bei denen Probanden mit einem Virus infiziert werden, ergibt, liegt also häufig im wissenschaftlichen Fortschritt der Impfstoffentwicklung und daraus folgend der Vermeidung von Infektionen durch die Immunisierung der Bevölkerung. Es

³⁷⁹ "International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans, Fourth Edition," 1-2.

³⁸⁰ F. G. Miller und C. Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," *Clin Infect Dis* 33, no. 7 (2001): 1028, <https://doi.org/10.1086/322664>.

handelt sich nach der vorher beschriebenen Definition also um Fremdnutzen. Typisch sind beispielsweise Experimente, bei denen geimpfte und nicht geimpfte Gruppen mit dem Erreger infiziert werden und die verschiedenen Reaktionen beobachtet werden.³⁸¹ Die Evidenz, die durch solche Experimente gewonnen werden kann, führt dazu, dass nur die vielversprechendsten Impfstoffkandidaten weiter untersucht werden. Dies reduziert Zeit und Kosten in der Impfstoffentwicklung.³⁸² Denn während für Phase-III-Wirksamkeitsstudien in der Regel Zehntausende von Personen rekrutiert und über einen mehr oder weniger langen Zeitraum kontrolliert werden müssen, sind Challenge-Experimente so konzipiert, dass sie eine rasche Bewertung der Wirksamkeit mit deutlich weniger Probanden ermöglichen.³⁸³ Zügige Impfstoffentwicklung kann viele Menschen vor Krankheit und Tod bewahren, sodass ein wertvoller Nutzen für die Gesellschaft aus solchen Experimenten gewonnen werden kann.³⁸⁴ Der potenzielle Nutzen eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus könnte also die schnellere Entwicklung eines wirksamen und sicheren Impfstoffs sein.

Würde man ein Experiment für die Weiterentwicklung oder Prüfung eines Impfstoffs anwenden, würden alle oder Teile der Probanden mit dem Impfstoff geimpft und daraufhin mit dem Zika-Virus infiziert werden. Wenn der Impfstoff wirkt und sie dann eine Immunität gegen das Virus hätten und demnach nicht den potenziellen Folgen einer Zika-Virus-Infektion in der Zukunft ausgesetzt wären, könnte man dies als potenziellen Eigennutzen bezeichnen. Allerdings ist es eher ein potenzieller Vorteil in der Zukunft als ein Eigennutzen durch die Teilnahme am Experiment und trifft auch nur auf die Personengruppen zu, die sich in Zukunft überhaupt in Gefahr befinden könnten, sich mit dem Zika-Virus zu infizieren. Das würde zum Beispiel in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt auf niemanden zutreffen, weil das Virus hier nicht endemisch ist. Gerade für ärmere Länder, in denen eine Ansteckung wahrscheinlicher ist, könnte dies aber ein wichtiger Vorteil bei einem Challenge-Experiment sein. Bei der Planung eines Experimentes sollte daher eine globale Betrachtung stattfinden. Eine weitere Ausführung dazu findet sich im Kapitelabschnitt 5.3.3.2 „Nutzen maximieren“.

³⁸¹ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 274.

³⁸² Miller und Grady, "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments," 1028.

³⁸³ Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 9.

³⁸⁴ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 274.

5.3.3 Bestimmung des Risiko-Nutzen-Verhältnis nach ethischen Richtlinien

Obwohl „[n]ach allen einschlägigen Regelwerken [...] eine positive oder zumindest vertretbare Nutzen-Risiko-Abwägung ethische und rechtliche Voraussetzung für die Durchführung“³⁸⁵ von Experimenten mit Menschen ist, beschreiben aktuelle Richtlinien nicht näher, wie Risiken und Nutzen eines Experimentes ermittelt werden sollen.³⁸⁶ Es gibt keine festgelegten Rahmenbedingungen, wie der potenzielle Nutzen für die Gesellschaft gegen individuelle Risiken für die Probanden abgewogen werden soll,³⁸⁷ lediglich verschiedene Vorschläge und Ansätze. Die Risiko-Nutzen-Abwägung ist einer der wichtigsten, aber am wenigsten entwickelten Bereiche der Forschungsethik.³⁸⁸ Im Belmont-Report steht beispielsweise, dass Nutzen und Risiken *ausgewogen* sein und in einem *günstigen Verhältnis* stehen müssen. Anhand dieser ungenauen Begriffe wird schnell deutlich, warum es zu Schwierigkeiten kommen kann, präzise Urteile über das Risiko-Nutzen-Verhältnis zu fällen.³⁸⁹ Trotzdem soll im Folgenden unter Zuhilfenahme ethischer Richtlinien Risiko und potenzieller Nutzen eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus bewertet werden, indem verschiedene vorhandene Ansätze angewendet werden.

5.3.3.1 Risiken minimieren

Um sicherzustellen, dass die Probanden keinen übermäßigen Risiken ausgesetzt werden, sollten die Risiken und Belastungen aller im Experiment enthaltenen Interventionen, soweit es in Bezug auf die Beantwortung der Forschungsfrage sinnvoll ist, minimiert werden.³⁹⁰ Die Wichtigkeit der Risikominimierung ist beispielsweise im Nürnberger Kodex beschrieben.³⁹¹ Um die Risiken zu minimieren, müssen sorgfältige Verfahren zur Überwachung des Zustands der Probanden vorhanden sein, um bei unerwünschten Ereignissen eingreifen zu können. Die Forscher sollten darauf vorbereitet sein, die

³⁸⁵ Graf von Kielmansegg, "Nutzen, Art des Nutzens," 207.

³⁸⁶ Wendler und Miller, "Assessing Research Risks Systematically: The Net Risks Test," 481.

³⁸⁷ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 129.

³⁸⁸ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 518.

³⁸⁹ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 516.

³⁹⁰ Wendler und Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," 509.

³⁹¹ Jonsen und Miller, "Research with Healthy Volunteers," 483.

Teilnahme am Experiment bei bestimmten Probanden zu beenden oder das Experiment auch ganz abbrechen zu müssen, falls die Sicherheit der Probanden anderenfalls nicht mehr gewährleistet werden könnte.³⁹²

Die größten Risiken durch ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus wären neben einem tödlich endenden Infektionsverlauf, die Entwicklung eines GBS und der teratogene Effekt in der Schwangerschaft, die in Kapitel 4.5 detailliert erklärt wurden. Schwere Symptome bis zum Tod wurden bei Zika-Infektionen nur vereinzelt bei vorrangig vorerkrankten, älteren Personen beschrieben. Da bei Challenge-Experimenten in der Regel solche vulnerablen Gruppen ausgeschlossen werden,³⁹³ ließe sich dieses Risiko durch eine sorgfältige Probandenauswahl und weitere Sicherheitsvorkehrungen wie gründliche Überwachung und Medikamentengabe bei Bedarf verhindern bzw. zumindest massiv reduzieren. Ähnlich verhält es sich mit dem teratogenen Effekt in der Schwangerschaft, auch dieses Risiko kann man, im Rahmen der Probandenauswahl und durch eine gründliche Überwachung und Betreuung der Probanden, wie bereits in Kapitelabschnitten 4.2.3, 4.5.2.2 und 5.1.1 dargestellt, stark reduzieren. Das GBS ist jedoch eine schwerwiegende Komplikation, die potenziell tödlich enden und nach aktuellem Wissensstand bei jedem Menschen, unabhängig von Alter, nach einer Zika-Infektion auftreten und tödlich oder mit bleibenden Schäden verlaufen kann.

Wie in Kapitelabschnitt 4.5.1.1 beschrieben, kann das GBS auch beim Erreger *C. jejuni* als Komplikation vorkommen. Aufgrund dieses Risikos waren, so schreiben es Forscher in einer Veröffentlichung zu ihrer Studie, Challenge-Experimente mit *C. jejuni* zunächst nicht mehr ohne weiteres möglich.³⁹⁴ Da man aber identifizieren konnte, welche Eigenschaften in *C. jejuni* das GBS auslösen, konnten für weitere Experimente gezielt *C. jejuni*-Stämme verwendet werden, die dieses Risiko nicht mehr bargen.³⁹⁵ Falls es beim Zika-Virus zukünftig möglich wäre, mit anderen Untersuchungen herauszufinden, was genau im Virus das GBS auslöst, könnten Forscher versuchen das Virus so mutieren zu lassen, dass es kein GBS mehr auslöst und dann ein für die Probanden sichereres

³⁹² Jonsen und Miller, "Research with Healthy Volunteers," 485.

³⁹³ Miller und Rosenstein, "Challenge Experiments," 275.

³⁹⁴ Tribble, D. R. et al., "Campylobacter Jejuni Strain CG8421: A Refined Model for the Study of Campylobacteriosis and Evaluation of Campylobacter Vaccines in Human Subjects," *Clin Infect Dis* 49, no. 10 (2009): 1513, <https://doi.org/10.1086/644622>.

³⁹⁵ Tribble et al., "Campylobacter Jejuni Strain CG8421: A Refined Model for the Study of Campylobacteriosis and Evaluation of Campylobacter Vaccines in Human Subjects," 1513.

Challenge-Experiment durchführen. Eine ähnliche Vorgehensweise wurde während der COVID-19-Pandemie für Challenge-Experimente mit dem SARS-CoV-2 gewählt, bei dem neben vielen weiteren Vorsichtsmaßnahmen abgeschwächte Mutationen eingesetzt wurden, um das Risiko eines schweren Verlaufs für Probanden deutlich zu minimieren.³⁹⁶ Die Experimente wurden während der laufenden Pandemie entwickelt, als viele Unsicherheiten über die Langzeitwirkungen der Erkrankung und somit den Risiken eines Experimentes bestanden. Es wurde daher ein schrittweises Protokoll mit mehreren Steigerungen entwickelt, um eine maximale Risikominderung von Beginn an zu gewährleisten.³⁹⁷ Aufgrund der vielen, noch bestehenden Unsicherheiten über das Zika-Virus, sollte, wenn ein Challenge-Experiment durchgeführt wird, ebenfalls ein vorsichtiges, schrittweises Vorgehen gewählt werden, um die Risiken so niedrig wie möglich zu halten.

5.3.3.2 Nutzen maximieren

Neben der Möglichkeit, Risiken zu minimieren, kann auch der potenzielle Nutzen maximiert werden.³⁹⁸ Bestimmte Entscheidungen beim Studiendesign, z. B. in Bezug auf die Auswahl der Probanden, können zu Ergebnissen führen, die verallgemeinerbarer für die am stärksten von einer bestimmten Krankheit bedrohten Bevölkerungsgruppen sind.³⁹⁹ Dafür kann es nach mancher Literatur sinnvoll sein, zu betrachten, für wen der Nutzen eines Experimentes wertvoll sein könnte und ob dieser insbesondere eine bestimmte Gruppe, mehrere ähnlich situierte Gruppen oder eine größere Gemeinschaft betrifft. Außerdem, ob der potenzielle Nutzen der Gruppe, aus denen die Probanden rekrutiert werden, zugutekommen könnte, ob das Land profitieren würde, das die Forschung durchführt, oder ob Menschen außerhalb des durchführenden Landes einen Nutzen erhalten würden.⁴⁰⁰

Nach dieser Herangehensweise könnte der potenzielle Nutzen eines Challenge-

³⁹⁶ Deming et al., "Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines - the Role for Controlled Human Infection Models," e63(2).

³⁹⁷ Killingley, B. et al., "Safety, Tolerability and Viral Kinetics During SARS-CoV-2 Human Challenge in Young Adults," *Nat Med* 28, no. 5 (2022): 1032, <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>.

³⁹⁸ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 522.

³⁹⁹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 30.

⁴⁰⁰ Emanuel, Wendler und Grady, "An Ethical Framework for Biomedical Research," 127.

Experimentes mit dem Zika-Virus für eine Bevölkerung in einem endemischen Gebiet höher sein als in nicht-endemischen Gebieten. Tatsächlich wird aber die Forschung zu Krankheitserregern, die hauptsächlich in ärmeren Ländern endemisch sind, größtenteils in nicht-endemischen, reicheren Ländern durchgeführt. Neben dem Vorhandensein von besser finanzierten Forschungsinfrastrukturen, mehr Ressourcen für die ggf. notwendige medizinische Überwachung von Probanden und somit einer Gewähr für die Risikominimierung, ist ein weiterer Grund dafür, dass nicht in vulnerablen Bevölkerungsgruppen rekrutiert werden soll und Menschen in ärmeren Ländern aus verschiedenen Gründen als vulnerabel eingestuft werden können.⁴⁰¹

Aus ethischer Sicht könnte es aber gerade beim Zika-Virus sinnvoll sein, ein Challenge-Experiment in endemischen Gebieten durchzuführen, um Ergebnisse zu erzielen, die auch direkt auf die Risikobevölkerungen anwendbar sind,⁴⁰² die aufgrund von genetischen Faktoren von den Ergebnissen bei anderen Bevölkerungen abweichen könnten. Außerdem könnte es gerade während eines Ausbruchs in einem endemischen Gebiet sinnvoll sein, ein Challenge-Experiment durchzuführen, wenn dadurch gefährdete Personen einen Impfschutz erhalten könnten oder auch die Infektion unter kontrollierten Bedingungen mit medizinischer Versorgung gewährleistet wäre, während ohne das Experiment eine natürliche Infektion für die Personen wahrscheinlich wäre. Allerdings würden so die Grenzen zwischen Fremd- und Eigennutzen verschwimmen, was die Risiko-Nutzen-Bewertung weiter erschwert.

Die COVID-19-Pandemie hat zudem gezeigt, wie schnell in den Zeiten der Globalisierung ein Erreger von einem lokalem zu globalem Problem werden kann. Es mehren sich die Berichte von tropischen Mücken in Deutschland, sodass beispielsweise auch hier eine Zika-Infektion durch einen Mückenstich in der Zukunft nicht unwahrscheinlich ist.⁴⁰³ Eine globale Betrachtung bei der Einschätzung von Risiko und Nutzen ist daher für ein Challenge-Experiment mit einem infektiösen Erreger durchaus sinnvoll. Sollte das Zika-Virus in der Zukunft weitere Epidemien anderenorts auslösen, wäre es von großem Vorteil, wenn ein Impfstoff vorhanden wäre. Weitere Epidemien

⁴⁰¹ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 34.

⁴⁰² Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 30.

⁴⁰³ "RKI-Chef Warnt vor Ausbreitung Exotischer Krankheiten in Deutschland," *DER SPIEGEL (online)* 2022, <https://www.spiegel.de/wissenschaft/klima-rki-chef-lothar-wieler-warnt-vor-ausbreitung-exotischer-krankheiten-in-deutschland-a-878245ab-6212-4043-8248-cb1c892488b6>.

könnten sogar vollständig verhindert werden, wenn viele Menschen schon gegen das Virus geschützt wären.

5.3.3.3 Obergrenze für Risiken

Es besteht kein regulatorischer Konsens darüber, ob es eine Begrenzung der Risiken für die Forschung geben sollte, denen mündige Erwachsene ausgesetzt werden können.⁴⁰⁴ Im Belmont-Report steht, dass bestimmte Schäden niemals gerechtfertigt werden können (lässt aber offen, welche) und alle erheblichen Risiken eines ernsthaften Schadens überzeugend begründet sein müssen.⁴⁰⁵ Es ist naheliegend, dass das Risiko, zu versterben, ein solcher nicht zu rechtfertigender Schaden ist. Der Nürnberger Kodex unterscheidet sich von anderen bekannten ethischen Leitlinien, wie z. B. der Deklaration von Helsinki und den U.S.-Bundesvorschriften, indem er eine Obergrenze für zulässige Risiken festlegt. Wie bereits im Kapitelabschnitt 3.2 erwähnt, soll danach kein Experiment durchgeführt werden, bei dem Grund zu der Annahme besteht, dass Tod oder Behinderung bei Probanden eintreten könnten.⁴⁰⁶ Ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus wäre nach dem Nürnberger Kodex und mutmaßlich auch nach dem Belmont-Report aufgrund des Risikos des möglicherweise tödlich verlaufenden GBS also nicht möglich, solange dieses nicht tatsächlich ausgeschlossen werden kann. Nach vielen anderen Richtlinien hingegen können erwachsene Probanden, bei denen alle anderen Voraussetzungen wie informierte Einwilligung usw. erfüllt sind, zumindest prinzipiell auch schwerwiegenden Risiken ausgesetzt werden, solange der gesellschaftliche Nutzen hoch genug ist und somit die Risiken, denen sie ausgesetzt sind, rechtfertigt.⁴⁰⁷

Man könnte zu einer Obergrenze einwenden, dass es ungerechtfertigt bevormundend ist, informierte, gesunde Freiwillige daran zu hindern, ihre Gesundheit oder ihr Leben wesentlich für wichtige medizinische Forschung zu riskieren.⁴⁰⁸ Und zumindest nach utilitaristischer Sichtweise wäre es möglich als Proband freiwillig sein Leben für andere im Rahmen eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus zu riskieren. Allerdings geht es sowohl um die Integrität der Forscher, die die Verantwortung

⁴⁰⁴ Wendler und Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," 504.

⁴⁰⁵ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 516.

⁴⁰⁶ Jonsen und Miller, "Research with Healthy Volunteers," 484.

⁴⁰⁷ Wendler und Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," 504.

⁴⁰⁸ Jonsen und Miller, "Research with Healthy Volunteers," 486.

für die zu erwartenden Folgen ihres Experimentes übernehmen müssen, als auch um die Integrität der medizinischen Forschung als solche. Das Vertrauen der Öffentlichkeit, das für die Durchführung weiterer Forschung notwendig ist, kann untergraben werden, wenn gesunde Freiwillige, selbst wenn sie in Kenntnis der Risiken eingewilligt haben, im Interesse der Wissenschaft ‚geopfert‘ werden.⁴⁰⁹ Schwere Komplikationen oder Tod von Forschungsprobanden lösen eine starke negative öffentliche Resonanz aus,⁴¹⁰ nachvollziehbar ist dies insbesondere mit Blick auf die Missbrauchsfälle der Vergangenheit, wie in Kapitel 3 beschrieben. Für zukünftige Forschung ist es aber wichtig, die Unterstützung der Öffentlichkeit zu behalten.⁴¹¹

Es ist besonders schwierig die Durchführung von Experimenten, die hohe Risiken bergen, gegenüber der Gesellschaft zu rechtfertigen, wenn eine Unklarheit darüber besteht, inwiefern sich die Ergebnisse auf die öffentliche Gesundheit auswirken werden. Die Schwere und Häufigkeit der Risiken können bei Challenge-Experimenten vorab viel besser definiert werden als die Art und Wahrscheinlichkeit des Nutzens, der aus den Ergebnissen entstehen könnte.⁴¹² Diese Schwierigkeit würde auch bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus bestehen. Während es unklar ist, ob ein Experiment nützen wird, also ob dadurch ein Impfstoff rascher entwickelt wird, der dann bei zukünftigen Epidemien, falls diese denn überhaupt auftreten, zur öffentlichen Gesundheit beitragen würde, ist hingegen klar, dass jeder einzelne Proband dem Risiko für die Entwicklung eines GBS und somit dem Risiko aufsteigende Lähmungen zu erleiden und daran möglicherweise zu versterben, ausgesetzt wird. Es ist anzunehmen, dass es nicht unbedingt gelingen wird, dies im Schadensfall als vertretbares Risiko gegenüber der Öffentlichkeit zu rechtfertigen und somit auch die Durchführung von zukünftigen anderen Challenge-Experimenten gefährden könnte.

Eine Herausforderung bei der Bewertung von Risiken ist, dass auf der einen Seite die Gefahr besteht, nicht fürsorglich genug zu sein und deshalb die Probanden unverhältnismäßigen Risiken auszusetzen und auf der anderen Seite nicht überfürsorglich zu sein und deshalb auf wertvolle Forschung zu verzichten.⁴¹³ Es gibt keine Daten, aus denen

⁴⁰⁹ Jonsen und Miller, "Research with Healthy Volunteers," 486.

⁴¹⁰ Miller, F. G. und S. Joffe, "Limits to Research Risks," *J Med Ethics* 35, no. 7 (2009): 448, <https://doi.org/10.1136/jme.2008.026062>.

⁴¹¹ Miller und Joffe, "Limits to Research Risks," 448.

⁴¹² Miller und Joffe, "Limits to Research Risks," 448.

⁴¹³ Miller und Joffe, "Limits to Research Risks," 449.

hervorgeht, ob Ethikkommissionen in der heutigen Zeit bei anderen Experimenten zugelassen haben, dass Probanden zum Nutzen der Gesellschaft sehr ernststen Risiken – wie möglicherweise tödlich verlaufenden Komplikationen – ausgesetzt wurden. Im Gegenteil, Entscheidungsträger der heutigen Zeit haben Probanden zum Nutzen der Gesellschaft bislang wohl allenfalls geringen Risiken in solchen Experimenten ausgesetzt.⁴¹⁴

An dieser Stelle sei auch ein Vergleich mit den Challenge-Experimenten während der Corona-Pandemie gezogen. Bei den Challenge-Experimenten mit SARS-CoV-2 wurde zwar eine massive Risikominimierung durchgeführt. Trotzdem wurden die Probanden möglicherweise schwerwiegenden Risiken wie Langzeitschäden ausgesetzt, weil die Risiken zum Zeitpunkt der Durchführung nicht bekannt waren.⁴¹⁵ Es gibt aber zwei bedeutende Unterschiede zwischen Challenge-Experimenten mit dem Zika-Virus und dem SARS-CoV-2: Zum einen wurden sie während der laufenden Pandemie durchgeführt, also als eine globale Dringlichkeit bestand, Impfstoffe zu entwickeln und zuzulassen, so dass ein hoher potenzieller Nutzen erkennbar war. Zum anderen waren die schwerwiegenden Risiken *unbekannt*. Im Gegensatz dazu ist beim Zika-Virus weder klar, ob oder wann es zu weiteren Epidemien kommen wird und der potenzielle Nutzen ist deshalb unsicherer. Außerdem besteht ein *bekanntes* Risiko, ein GBS nach Zika-Virus-Infektion zu entwickeln. Deshalb kann die Durchführung von Challenge-Experimenten mit dem SARS-CoV-2 nicht zur Rechtfertigung von Challenge-Experimenten mit dem Zika-Virus herangezogen werden.

Auch wenn also nach zumindest einigen Richtlinien in der Theorie keine Obergrenze für Risiken in einem Humanexperiment besteht, so scheint sie mit Blick auf andere Experimente der heutigen Zeit für *bekannte* Risiken in der Praxis unausgesprochen vorhanden zu sein. Sicherlich weil die Öffentlichkeit negativ reagieren könnte, wenn ein Experiment negativ verläuft, aber auch, weil die Überzeugung, dass ein einzelner Mensch für das Wohl vieler geopfert werden darf, schon philosophisch umstritten ist. Die Rechtfertigung solcher Risiken vor anderen Forschern dürfte schwerfallen, so dass Forscher mit der Durchführung solcher Experimente ihre Integrität und ihren Ruf gefährden. Umso überraschender ist es, dass derzeit ein Challenge-

⁴¹⁴ Wendler und Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," 504.

⁴¹⁵ Killingley et al., "Safety, Tolerability and Viral Kinetics During SARS-CoV-2 Human Challenge in Young Adults," 1032.

Experiment mit dem Zika-Virus in den U.S.A. durchgeführt wird.⁴¹⁶ In Kapitel 6 wird näher darauf eingegangen.

5.3.3.4 Vergleichsaktivitäten

In vielen Richtlinien werden die Risiken eines Humanexperimentes durch einen Vergleich mit den Risiken des täglichen Lebens⁴¹⁷ bzw. mit den Risiken bestimmter Vergleichstätigkeiten bewertet. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass Menschen sich regelmäßig Risiken aussetzen, einerseits um ihre eigenen Interessen zu verfolgen, aber auch um anderen Menschen zu helfen.⁴¹⁸ Die Feststellung, dass die Risiken des Experimentes die Risiken von Vergleichstätigkeiten nicht übersteigen, wird dann als Beweis dafür angesehen, dass es akzeptabel ist, das Experiment durchzuführen.⁴¹⁹

Die Aktivitäten des täglichen Lebens bergen ein breites Spektrum an Risiken. Einige Menschen sind im täglichen Leben regelmäßig größeren Risiken ausgesetzt als andere, sei es aufgrund ihrer Vorliebe für risikoreiche Aktivitäten (z. B. Motorradfahren) oder aufgrund der Bedingungen, unter denen sie leben (z. B. weil sie endemischen Infektionskrankheiten ausgesetzt sind oder keinen Zugang zu angemessenen sanitären Einrichtungen haben).⁴²⁰ Es gibt keinen Standard für diese Methode, so dass nicht festgelegt ist, welche Aktivitäten innerhalb dieses Spektrums zur Bewertung der Risiken von Experimenten herangezogen werden sollten. Diese Unklarheit hat zu erheblichen Debatten darüber geführt, welche Tätigkeiten geeignete Vergleichstätigkeiten für die klinische Forschung darstellen.⁴²¹ Beispielsweise könnten vergleichbare Aktivitäten für ein Humanexperiment solche sein, bei denen ebenfalls andere profitieren und deren Risiken als nötige Übel betrachtet werden.⁴²² Im Folgenden werden zwei Beispiele aus Vergleichsaktivitäten mit einem Zika-Virus Challenge-Experiment verglichen.

⁴¹⁶ "Evaluation of Two Zika Viruses for Use in Controlled Human Infection Models (CHIM)."

⁴¹⁷ Wendler und Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," 504.

⁴¹⁸ London, A. J., "Reasonable Risks in Clinical Research: A Critique and a Proposal for the Integrative Approach," *Stat Med* 25, no. 17 (2006): 2881, <https://doi.org/10.1002/sim.2634>.

⁴¹⁹ Rid, A., E. J. Emanuel und D. Wendler, "Evaluating the Risks of Clinical Research," *JAMA* 304, no. 13 (2010): 1472, <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1414>.

⁴²⁰ Jamrozik und Selgelid, *Human Challenge Studies in Endemic Settings*, 43.

⁴²¹ Rid, Emanuel und Wendler, "Evaluating the Risks of Clinical Research," 1475.

⁴²² London, "Reasonable Risks in Clinical Research: A Critique and a Proposal for the Integrative Approach," 2882.

Eine mögliche Vergleichsgruppe für Experimente, die sich häufiger in der Literatur findet, ist die Lebend-Organ spende. Wie auch bei einem Challenge-Experiment verlassen sich die Spender (analog zu den Probanden) darauf, dass die Ärzte (analog zu den Forschern) sie ausreichend über Risiken informieren und diese so gering wie möglich halten. Mit dem Ziel, jemand anderem zu helfen, wird der Spender durch die Entnahme eines Organs Belastungen und einem Risiko für Komplikationen ausgesetzt. Bei Niere-, Lunge- oder Leber-Spende besteht ein Risiko zwischen 0,03 und 0,5 % zu versterben,⁴²³ ein Risiko, das deutlich höher liegt, als im Rahmen eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus an einem GBS zu versterben. Es gibt allerdings einen wichtigen Unterschied zwischen einer Lebend-Organ spende und einem Challenge-Experiment: Bei der Transplantation gibt es eine *bekannt*e hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Empfänger des Organs profitieren wird, während man bei Challenge-Experimenten immer eine Ungewissheit hat, ob der Informationsgewinn der Gesellschaft tatsächlich nützen wird.⁴²⁴ Daher ist es nicht möglich zu argumentieren, dass ein Risiko an einem GBS zu versterben im Rahmen eines solchen Experimentes gerechtfertigt sein kann, weil auch Lebend-Organ spenden zugelassen werden. Die Lebend-Organ spende ist als Vergleichsaktivität ungeeignet.

Eine weitere mögliche Vergleichsgruppe aus der Literatur könnten Mitglieder der Freiwilligen Feuerwehr sein.⁴²⁵ Wie auch bei einem Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus, setzen sich Menschen, die sich bei der Freiwilligen Feuerwehr engagieren, erheblichen Risiken aus, um aus meist altruistischen Gründen der Gesellschaft zu helfen, wobei der Erfolg von Einsätzen häufig vorab unklar ist. Ein Einsatz der Freiwilligen Feuerwehr kann zu schweren Verletzungen, bleibenden Behinderungen oder sogar zum Tod führen. Eine Pressemitteilung der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung von 2020 erklärt: „Im Jahr 2019 erlitten Angehörige der [F]reiwilligen Feuerwehr 4.507 meldepflichtige Arbeitsunfälle und 384 Wegeunfälle. Dabei kam es insgesamt zu 6 Todesfällen. In 2.454 Fällen wurden neue Renten an Versicherte oder ihre Hinterbliebenen ausgezahlt, das ist ein Indiz für einen besonders schweren

⁴²³ Miller und Joffe, "Limits to Research Risks," 447.

⁴²⁴ Miller und Joffe, "Limits to Research Risks," 447.

⁴²⁵ London, "Reasonable Risks in Clinical Research: A Critique and a Proposal for the Integrative Approach," 2883.

Unfallverlauf.⁴²⁶ Allerdings wird in der Literatur auch beschrieben, man solle bei einem Vergleich nicht von den gefährlichsten Ausnahmesituationen innerhalb einer Aktivität ausgehen, sondern die Routine-Risiken mit den Risiken eines Experimentes in Vergleich setzen.⁴²⁷ Bei über 1,3 Millionen Versicherten würde man die Risiken für besonders schwere Unfallverläufe anhand dieser Zahlen eher als Ausnahme-Risiken definieren. Auch ein Vergleich mit der Freiwilligen Feuerwehr ist deshalb ungeeignet. Somit gelingt es mit dieser Methode, bei der Vergleichsaktivitäten herangezogen werden, auch nicht, ein Humanexperiment mit einem Risiko für schwere Behinderung oder Tod zu rechtfertigen.

5.3.3.5 Alternativen

Eine weitere Möglichkeit, um zu bewerten, ob das Risiko-Nutzen-Verhältnis eines Experimentes angemessen ist, kann zudem sein, mögliche Alternativen zur Durchführung des Experimentes systematisch zu prüfen. Diese Methode findet sich unter anderem im Belmont-Report.⁴²⁸ Dabei sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis der verfügbaren Alternativen eingeschätzt und dann mit dem Risiko-Nutzen-Verhältnis des geplanten Experimentes abgeglichen werden.⁴²⁹ Wenn die Forschungsfrage durch ein alternatives Studiendesign mit weniger Risiken beantwortet werden könnte, dann sollte dieses gewählt werden und das Experiment mit mehr Risiken unterlassen werden.⁴³⁰ Dabei kann die Alternative auch sein, gar kein Experiment durchzuführen.^{431, 432} Nach dem Nürnberger Kodex sollen, wenn möglich, Tierexperimente den Experimenten mit Menschen vorausgehen.⁴³³ Es sollte also geprüft werden, ob das Experiment dazu in der Lage ist, Ergebnisse zu erzielen, die die Durchführung mit menschlichen Probanden rechtfertigen.⁴³⁴

⁴²⁶ "Feuerwehreute Leben Gefährlich," DGUV - Pressestelle, 2020, Zugriff 27.10.22, https://www.dguv.de/de/mediencenter/pm/pressemitteilung_402783.jsp.

⁴²⁷ London, "Reasonable Risks in Clinical Research: A Critique and a Proposal for the Integrative Approach," 2883.

⁴²⁸ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 516.

⁴²⁹ Wendler und Miller, "Assessing Research Risks Systematically: The Net Risks Test," 484.

⁴³⁰ Miller, "Ethical Issues in Research with Healthy Volunteers: Risk-Benefit Assessment," 514.

⁴³¹ Wendler und Miller, "Assessing Research Risks Systematically: The Net Risks Test," 484.

⁴³² Wendler und Miller, "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test," 509.

⁴³³ Jonsen und Miller, "Research with Healthy Volunteers," 483.

⁴³⁴ King und Churchill, "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm " 514.

Die Pathogenität des Zika-Virus lässt sich grundsätzlich auch mit der Auswertung von vergangenen Infektionen erforschen, ohne dass dabei Probanden gefährdet werden. Da es schon zu einigen Epidemien gekommen ist, gibt es Daten und wie in Kapitel 4 dargestellt, auch einige größere Auswertungen von diesen Daten. Vieles über die Pathogenität des Virus ist jedoch weiterhin unbekannt und weitere Forschung deshalb erstrebenswert. Probanden großen Risiken allein für die genauere Erforschung des Virus, aus der sich dann nicht unbedingt potenzieller Nutzen für die Gesellschaft ableiten lässt, auszusetzen, wäre aber sicherlich unverhältnismäßig.

Wie bereits in Kapitelabschnitt 5.3.2.3 beschrieben, könnte ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus aber insbesondere die Impfstoffentwicklung voranbringen und damit zukünftige Patienten schützen. Die Prüfung und Zulassung eines Impfstoffes sind in der Regel auch ohne Challenge-Experiment durch Experimente im Reagenzglas, an Tieren oder Impfstoffstudien ohne Infektion der Probanden möglich. Diese Experimente können deutlich risikoärmer durchgeführt werden und wären nach dieser Bewertungsmethode zunächst einem Challenge-Experiment vorzuziehen. Es sei denn, man könnte mit Zeitdruck argumentieren, zum Beispiel wenn die Verbreitung des Virus gerade nicht unter Kontrolle zu bringen wäre, denn durch ein Challenge-Experiment könnte die Zulassung eines Impfstoffes deutlich beschleunigt werden. Bei aktuell nicht absehbaren weiteren Epidemien des Zika-Virus ist diese Argumentation nicht möglich. Auf der anderen Seite kann das Fehlen von Epidemien gerade als Begründung für Challenge-Experimente anstatt anderer Impfstoff-Wirksamkeitsstudien herangezogen werden, denn diese können aufgrund der niedrigen natürlichen Ansteckungsrate aktuell nicht effizient durchgeführt werden.⁴³⁵

Um zukünftige Patienten vor dem Zika-Virus zu schützen, gibt es aber noch andere Methoden. Statt der Erforschung der Pathogenität oder Impfstoffentwicklung könnte die Bekämpfung der Übertragung im Fokus stehen, z. B. durch eine Bekämpfung der Vektoren, also Stechmücken, oder Förderung von Präventionsmaßnahmen gegen Mückenstiche. Außerdem könnte man die sexuelle Übertragung durch Aufklärung und Zugang zu Verhütungsmitteln wie Kondomen reduzieren. Da die bisherigen Ausbrüche insbesondere in ärmeren Ländern mit unzureichender medizinischer Versorgung

⁴³⁵ Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 8.

stattgefunden haben, wäre eine Förderung von Hygiene und Gesundheit in diesen Ländern ein guter Ansatzpunkt. Auch Testmöglichkeiten auf das Virus für Personen mit Kinderwunsch könnten das Auftreten des KZS bei Schwangerschaften reduzieren.

In der Zusammenschau gibt es also einige Alternativen zu einem Challenge-Experiment, um Erkrankungen mit dem Zika-Virus zu verhindern und damit zukünftige Patienten vor Krankheit und Tod zu bewahren, so dass auch dieser Ansatz kein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus rechtfertigt.

6 Aktuelle Sachlage

Als das Zika-Virus 2016 eine internationale Krise der öffentlichen Gesundheit darstellte, schlugen Forscher bereits vor, ein Challenge-Experiment mit dem Virus durchzuführen.⁴³⁶ Obwohl das Protokoll für die 2016 geplante, aber (soweit bekannt) damals nicht durchgeführte Studie nicht öffentlich zugänglich ist, sind einige der Details bekannt. Das Experiment hatte zum Ziel, mehr über die frühen Stadien der Zika-Infektion zu erfahren und effizient zu testen, ob Impfstoffe vor einer Zika-Infektion schützen können. Es sollte in den Vereinigten Staaten durchgeführt werden und gesunde Freiwillige einbeziehen, die ansonsten nicht mit dem Zika-Virus in Kontakt kommen würden.⁴³⁷

Die U.S.-amerikanischen Institute „National Institute of Allergy and Infectious Diseases“ (NIAID)⁴³⁸ und „Walter Reed Army Institute of Research“ (WRAIR)⁴³⁹, die so ein Experiment potenziell finanzieren würden, waren jedoch besorgt, ob dies ethische Probleme aufwerfen könnte.⁴⁴⁰ Deshalb beriefen sie einen Planungsausschuss ein, der aus relevanten Mitgliedern von Bundesbehörden, Forschern und Ethikern bestand, um zu ermitteln, ob es mit Blick auf die Gefahren, die das Zika-Virus birgt, überhaupt zu rechtfertigen wäre, solche Experimente durchzuführen.⁴⁴¹ Anders als bei den üblichen Verfahren einer Ethikkommission überprüfte der Ausschuss aber kein Studienprotokoll, denn die Beratungen waren nicht als Ersatz für bestehende Prüfungsverfahren, sondern als Ergänzung gedacht.⁴⁴² Der Ausschuss veröffentlichte im Februar 2017 einen Bericht mit Handlungsempfehlungen, der einige Bedenken hinsichtlich eines solchen Experimentes zu diesem Zeitpunkt darlegte. Eine der größten Sorgen war das potenzielle Risiko für Dritte, insbesondere für Föten. Es bestand außerdem erhebliche Unsicherheit über die potenziellen Risiken für die Probanden selbst. Der gesellschaftliche Nutzen des

⁴³⁶ Palacios und Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," 2.

⁴³⁷ Palacios und Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," 2.

⁴³⁸ Webseite des Instituts: <https://www.niaid.nih.gov>

⁴³⁹ Webseite des Instituts: <https://wrair.health.mil>

⁴⁴⁰ Palacios und Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," 2.

⁴⁴¹ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 5.

⁴⁴² Palacios und Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," 2.

Experimentes müsse, so schrieben es die Autoren, daher sehr hoch sein, damit unbekannte Risiken für die Probanden gerechtfertigt sein könnten.⁴⁴³

Dennoch führt aktuell die *Johns Hopkins University* in den U.S.A. ein Challenge-Experiment durch, wobei das NIAID als verantwortliche Behörde genannt wird,⁴⁴⁴ in dem zwei Zika-Virus-Stämme an Probandinnen untersucht werden sollen, um im weiteren Verlauf Experimente mit Impfstoffkandidaten umsetzen zu können. Diese Stämme wurden von Personen mit ‚unkomplizierter‘ Zika-Virus-Infektion gewonnen,⁴⁴⁵ wobei dies aber nicht bedeutet, dass kein Risiko für die Entwicklung eines GBS bei den Probandinnen besteht. Eine Kontaktaufnahme via E-Mail erfolgte im April 2023 mit der zuständigen leitenden Studienärztin Anna Durbin, die weitere Informationen zum Challenge-Experiment zur Verfügung stellte.

In der Risiko-Nutzen-Abwägung sei der potenzielle Nutzen des Experimentes für die Gesellschaft als sehr groß angenommen worden, weil dadurch die Entwicklung eines Impfstoffes, von Medikamenten oder einem ähnlichen Schutz vor dem Zika-Virus vorangetrieben werden würde. Das Risiko für ein GBS war (wie auch in Kapitel 4.5.1) mit etwa 0,24 pro 1000 Fällen bestimmt worden und deshalb als gering eingestuft worden.⁴⁴⁶ Um das Risiko von GBS zu verringern, seien nur nicht-schwangere, nichtstillende Frauen zwischen 18 und 40 Jahren zur Studie zugelassen. Die Ein- und Ausschlusskriterien des Experimentes⁴⁴⁷ decken sich daher weitestgehend mit den Ergebnissen aus dieser Dissertationsarbeit (siehe Kapitelabschnitte 4.2.3 und 5.1.1) in Bezug auf die Probandenauswahl und -behandlung. Bei jedem Besuch würden die Probandinnen auf Anzeichen von GBS untersucht und es sei sichergestellt, dass bei Verdacht auf GBS sofort eine Behandlung zur Verfügung steht.⁴⁴⁸ Das Risiko, ein GBS zu entwickeln und andere mit der Studie verbundene Risiken seien mit den potenziellen Probandinnen ausführlich besprochen worden, um sicherzustellen, dass sie diese Risiken vollständig verstehen, bevor sie in die Studie einwilligen. In der Einverständniserklärung

⁴⁴³ Shah et al., *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*, 33.

⁴⁴⁴ "Evaluation of Two Zika Viruses for Use in Controlled Human Infection Models (CHIM)."

⁴⁴⁵ Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 10.

⁴⁴⁶ Persönliche Kommunikation via E-Mail mit A. Durbin am 24.04.2023

⁴⁴⁷ "Evaluation of Two Zika Viruses for Use in Controlled Human Infection Models (CHIM)."

⁴⁴⁸ Persönliche Kommunikation via E-Mail mit A. Durbin am 19.04.2023

zur Studie sei dies ebenfalls ausführlich erläutert.⁴⁴⁹ Wie bereits in Kapitelabschnitt 5.3.3.3 beschrieben, ist es zum Beispiel nach U.S.-Bundesvorschriften grundsätzlich möglich, ein Risiko für GBS in einem Experiment zuzulassen.

Davon ausgehend, dass übliche Verfahren eingehalten wurden, ist eine Prüfung des NIAIDs also mittlerweile zu dem Ergebnis gekommen, dass zumindest die Durchführung dieses Challenge-Experimentes gerechtfertigt ist. Ein Dokument über diese Risiko-Nutzen-Bewertung war auch auf Anfrage nicht zugänglich. Einer der Gründe, weshalb die Durchführung mittlerweile möglich ist, sei laut Durbin, dass die Infektiositätsdauer besser bekannt und kürzer als zunächst angenommen ist. Sie erklärte außerdem, dass alternative Studiendesigns, wie übliche Phase-III-Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Impfstoffen oder Medikamenten, aufgrund der geringen Inzidenz des Zika-Virus nicht mehr durchgeführt werden können. Da nicht bekannt ist, wo und wann der nächste Ausbruch stattfindet, sei der Weg zur Zulassung ohne ein Challenge-Experiment deshalb unklar.⁴⁵⁰ Sie argumentierte daher, dass alternative Studien zur Zulassung nicht mehr möglich seien und rechtfertigte damit die Durchführung des Challenge-Experimentes.

Es gibt zwei aktuelle Publikationen, die sich mit Challenge-Experimenten mit dem Zika-Virus auseinandersetzen und in denen die Sachlage, dass andere Wirksamkeitsstudien zurzeit nicht mehr möglich sind, ebenfalls als relevant für die geplante Durchführung beschrieben wird.^{451,452} In Beiden wird das GBS als Risiko für ein Challenge-Experiment nur am Rande erwähnt. Helton C. Santiago et al. hängen an eine kurze Beschreibung des GBS-Risikos an: "The most devastating effect of Zika, however, is CZS." („Die verheerendste Auswirkung von Zika ist jedoch das KZS.“) Während das Risiko für Dritte (Schwangere und Föten) und auch der Erkenntnisgewinn durch ein Experiment, um dieselben in der Zukunft zu schützen, als sehr wichtig betrachtet wird, scheint das GBS-Risiko aufgrund seines seltenen Vorkommens für einige Forscher als nicht so relevant für die Abwägung betrachtet zu werden. Dies könnte auch deshalb so wahrgenommen werden, weil Schwangere und ihre ungeborenen Kinder als vulnerable

⁴⁴⁹ Persönliche Kommunikation via E-Mail mit A. Durbin am 24.04.2023

⁴⁵⁰ Persönliche Kommunikation via E-Mail mit A. Durbin am 19.04.2023

⁴⁵¹ Palacios und Shah, "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial," 3.

⁴⁵² Santiago et al., "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model," 8.

Gruppe als besonders schützenswert in der Gesellschaft angesehen werden. Um zum jetzigen Zeitpunkt ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus rechtfertigen zu können, muss aber auch das GBS-Risiko der Probanden gegen den potenziellen Nutzen für die Gesellschaft abgewogen werden. Die utilitaristische Meinung, dass das GBS-Risiko für einzelne Probanden vertretbar wäre, wenn dafür viele Kinder in der Zukunft geschützt würden, kann in einer Risiko-Nutzen-Abwägung zumindest nachvollziehbar sein. Allerdings wäre es keineswegs vernünftig, das Risiko für ein GBS hierbei zu vernachlässigen, selbst wenn es nur sehr selten auftritt.

7 Fazit

Diese Dissertationsarbeit fasst den aktuellen Forschungsstand zum Zika-Virus zusammen und stellt eine relevante Ergänzung zu den wenigen Publikationen zur potenziellen Durchführung von Challenge-Experimenten mit dem Zika-Virus dar. Sie wendet dabei verschiedene Methoden aus der Forschungsethik für die Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses an. Die Methoden und Ergebnisse können außerdem auf Challenge-Experimenten mit anderen Krankheitserregern übertragen werden.

Ziel der Dissertationsarbeit war es herauszuarbeiten, ob es ethisch vertretbar ist Challenge-Experimente durchzuführen, bei denen Probanden mit dem Zika-Virus infiziert werden, welche Bedingungen dafür erfüllt sein müssten und ob diese Bedingungen jetzt oder in naher Zukunft erfüllt werden können.

Zunächst wurde anhand eines historischen Überblicks von Humanexperimenten festgestellt, dass ethische Richtlinien in der Vergangenheit nicht verhindern konnten, dass Probanden zu Schaden kamen, weshalb bei Challenge-Experimenten der Schutz von Probanden, die Sicherstellung einer informierten Einwilligung und die ausführliche Beurteilung von Risiken, denen Probanden durch Experimente ausgesetzt sind, essenziell sind.

Als Nächstes wurde der aktuelle Forschungsstand zur Infektion mit dem Zika-Virus zusammengefasst und dabei bereits erste Konsequenzen für ein Challenge-Experiment gezogen. Um unbeteiligte Dritte vor einer Infektion zu schützen, muss während und nach einem Challenge-Experiment die Übertragung des Virus auf andere verhindert werden. Das Virus kann durch Stechmücken übertragen werden, was sich im Rahmen eines Challenge-Experimentes durch eine Isolationszeit der Probanden von 2 Wochen verhindern ließe. Bei gebärfähigen Frauen sollte aufgrund der Möglichkeit einer vertikalen Übertragung in einer Schwangerschaft für 2 Monate nach dem Experiment eine effektive Kontrazeption sichergestellt werden. Außerdem ist für bestimmte Zeiträume verhüteter Geschlechtsverkehr nach einem Experiment notwendig, um andere Personen vor einer sexuellen Übertragung zu schützen. Es sollten außerdem keine stillenden Frauen als Probanden ausgewählt werden und ein Zeitraum festgelegt werden, in dem Probanden nach einem Experiment von der Blutspende ausgeschlossen werden.

Während die Infektion selbst meist milde oder asymptomatisch verläuft, wurden insbesondere das kongenitale Zika-Syndrom und das Guillain-Barré-Syndrom als relevante Risiken eines Experimentes festgestellt. Beim KZS wird das Zika-Virus von der Schwangeren auf ihren Fötus übertragen und kann dabei zu schweren Beeinträchtigungen für die kindliche Entwicklung führen. Es kann in allen Schwangerschaftsstadien auftreten. Daraus leitet sich zwingend ab, dass Schwangere bei einem Challenge-Experiment sicher vor einer Infektion geschützt werden müssen. Dies wäre durch eine selektive Probandenauswahl und Vor- und Nachsorge-Methoden möglich. Das GBS ist eine sehr seltene, schwere neurologische Komplikation, bei der die Betroffenen aufsteigende Lähmungen erleiden. Sie kann bleibende Schäden verursachen und bis zum Tod führen. Da das GBS bei allen Personengruppen auftreten kann, muss es als bedeutendes Risiko für ein Challenge-Experiment in die Bewertung einbezogen werden.

Um sich der Beantwortung der Frage, ob Challenge-Experimente mit dem Zika-Virus ethisch vertretbar wären, weiter zu nähern, wurden in der Forschung etablierte Bedingungen, die für ein ethisch vertretbares Experiment erfüllt sein müssen, in Bezug auf das Zika-Virus überprüft. Es wurde festgestellt, dass bei der Probandenauswahl bestimmte Punkte zu beachten sind, um die Probanden eines Experimentes und unbeteiligte Dritte vor Komplikationen durch eine Zika-Virus-Infektion zu schützen: Zur Minimierung von Risiken sollten Probanden anhand von bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und zusätzlich Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um einen schweren Infektionsverlauf zu verhindern. In Anbetracht aller aktuellen Informationen wurde ermittelt, dass, sollte ein Challenge-Experiment durchgeführt werden, bevorzugt gesunde Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren, die bereit sind, für mindestens 2 Monate eine sichere Methode zur Kontrazeption anzuwenden, ausgewählt werden sollten. Einige wichtige Aspekte, wie wissenschaftlich valide Methoden und der achtsame Umgang mit den Probanden zum Beispiel in Bezug auf die informierte Einwilligung, lassen sich durch eine gründliche Vorbereitung und Durchführung des Experimentes sicherstellen. Es wurde festgestellt, dass dabei eine Isolation der Probanden im Rahmen eines Experimentes vertretbar wäre. Außerdem sollte eine finanzielle Entschädigung für die Teilnahme festgelegt werden.

Schließlich wurde eine Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses durchgeführt. Zunächst wurde das Risiko eines Challenge-Experimentes bestimmt, welches sich primär aus den Risiken einer Zika-Virus-Infektion ableiten lässt. Als nächstes wurde der potenzielle Nutzen eines Challenge-Experimentes ermittelt. Es würde keinen Eigennutzen für die Teilnehmer, aber einen potenziellen Fremdnutzen für die Gesellschaft geben. Dies könnte insbesondere die schnellere Entwicklung eines wirksamen und sicheren Impfstoffs sein, der bei weiteren Epidemien des Virus viele Menschen vor Krankheit und Tod bewahren könnte.

Unter Ansatz verschiedener Methoden zur Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses aus ethischen Richtlinien wurde dann folgendes herausgearbeitet: Während die Risiken für einen schweren Infektionsverlauf und das KZS bei einem Experiment weitestgehend abgewendet werden können, bleibt das Risiko für jeden einzelnen Probanden, an einem GBS zu erkranken, auch nach Minimierung der Risiken bestehen und muss gegen den potenziellen gesellschaftlichen Nutzen abgewogen werden. Der Nutzen eines Challenge-Experimentes sollte maximiert werden, zum Beispiel indem eine hohe Generalisierbarkeit der Ergebnisse angestrebt wird. Einigen ethischen Richtlinien folgend wäre aber auch dann ein Experiment aufgrund des Risikos, an einem GBS zu erkranken, gar nicht möglich, weil sie eine Obergrenze festlegen, die solch schwere Komplikationen in Humanexperimenten ausschließen. Zumindest einige andere ethische Richtlinien setzen hingegen keine Obergrenze fest, sodass ein Challenge-Experiment mit GBS-Risiko grundsätzlich möglich wäre, allerdings nur, sofern man die utilitaristische Sicht vertritt, dass das Risiko für einzelne Probanden, an einem GBS zu erkranken oder gar zu sterben, durch einen Nutzen für die Gesellschaft, wie eine raschere Impfstoffentwicklung, aufgewogen werden kann. Es ist davon auszugehen, dass ein Schadensfall gegenüber der Öffentlichkeit schwierig zu rechtfertigen wäre und die Durchführung weiterer Challenge-Experimente mit anderen Erregern, sowie die Integrität und den Ruf von Forschern gefährden könnte. Außerdem wurde festgestellt, dass keine vergleichbaren Challenge-Experimente mit ähnlich schweren Risiken in der jüngeren Vergangenheit stattgefunden haben. Daraus lässt sich folgern, dass hierbei eine Obergrenze für bekannte Risiken anzuwenden ist, auch wenn einige Richtlinien diese nicht vorgeben. Es gelingt auch nicht, das Risiko-Nutzen-Verhältnis mit Vergleichsaktivitäten aus der Literatur zu rechtfertigen. Weiter wurde festgestellt, dass

durchaus einige Alternativen, wie verschiedene Präventionsmaßnahmen, zu der Durchführung eines Challenge-Experimentes vorliegen, die zukünftige Patienten vor der Zika-Virus-Infektion bewahren könnten. Dass es derzeit keine Epidemien des Zika-Virus gibt, kann dabei sowohl als Begründung für, als auch gegen ein Challenge-Experiment eingewendet werden. Einerseits ist die Impfstoffentwicklung über andere Wirksamkeitsstudien ohne Epidemien nicht möglich, andererseits ist aber die Notwendigkeit einer raschen Impfstoffentwicklung ohne absehbare Epidemien nicht vorhanden. Auch ohne feste Obergrenze mangelt es somit an einer Dringlichkeit, die das Risiko für ein GBS rechtfertigen könnte. Zusammenfassend lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt beurteilen, dass nach der Anwendung der verschiedenen Ansätze keine ethische Vertretbarkeit für die Durchführung eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus festzustellen ist.

Im Kontext der aktuellen Sachlage, in der in den U.S.A. derzeit ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus durchgeführt wird, kam eine Risiko-Nutzen-Bewertung von anderen Prüfern zu einem anderen Ergebnis als hier vorliegend. Dies unterstreicht den Bedarf nach systematischen Vorgaben für eine Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses in der Ethik. Dass diese bislang nicht vorliegen, ermöglicht (wie hier) unterschiedliche Ergebnisse bei der Prüfung des gleichen Sachverhaltes und lässt die Frage offen, ob solch wichtige Entscheidungen von individuellen Perspektiven getroffen werden sollten, wenn möglicherweise Probanden zu ernsthaftem Schaden kommen könnten.

Neben der Notwendigkeit für präzisere Vorgaben zur ethischen Überprüfung von Challenge-Experimenten ergeben sich aus der Dissertationsarbeit weitere Bereiche, die zukünftig erforscht und auch politisch angegangen werden sollten, denn weitere Epidemien des Zika-Virus sind aufgrund der globalen Verbreitung von tropischen Stechmücken durchaus möglich. Die Pathogenität des Virus sollte daher weiter erforscht und präventive Maßnahmen vorangetrieben werden, um weitere Epidemien und ihre Auswirkungen zu verhindern oder jedenfalls besser dafür vorbereitet zu sein. Ein Ziel weiterer Forschung könnte es sein, das Zika-Virus so abzuschwächen, dass es kein GBS mehr auslösen und dadurch in Challenge-Experimenten ohne größere Risikobedenken verwendet werden kann.

8 Zusammenfassung

Die Dissertationsarbeit untersucht die ethische Vertretbarkeit von Challenge-Experimenten, bei denen Probanden mit dem Zika-Virus infiziert werden. Sie hat zum Ziel, zu klären, welche Bedingungen dafür erfüllt sein müssten und ob diese Bedingungen jetzt oder in naher Zukunft erfüllt werden können.

Anhand eines historischen Überblicks von Humanexperimenten wird zunächst festgestellt, dass bei Challenge-Experimenten der Schutz von Probanden, die Sicherstellung einer informierten Einwilligung und die ausführliche Beurteilung von Risiken essenziell sind, damit Probanden nicht zu Schaden kommen.

Die Arbeit fasst den aktuellen Forschungsstand zum Zika-Virus zusammen. Während die Infektion selbst meist milde verläuft, sind insbesondere das kongenitale Zika-Syndrom (KZS) und das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) relevante Risiken eines Experimentes. Beim KZS wird das Zika-Virus von einer Schwangeren auf ihren Fötus übertragen und kann dabei zu schweren Beeinträchtigungen für die kindliche Entwicklung führen. Das GBS ist eine seltene, neurologische Komplikation, die bleibende Schäden verursachen und bis zum Tod führen kann.

Um unbeteiligte Dritte vor einer Infektion zu schützen, muss während und nach einem Challenge-Experiment die Übertragung des Virus auf andere verhindert werden. Dies kann mit einer selektiven Probandenauswahl, einer Isolationszeit, verhütetem Geschlechtsverkehr und effektiver Kontrazeption nach dem Experiment gelingen.

In der Arbeit wird eine Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus durchgeführt. Das Risiko lässt sich primär aus den Risiken einer Zika-Virus-Infektion ableiten. Insbesondere die schnellere Entwicklung eines wirksamen und sicheren Impfstoffs, der bei weiteren Epidemien des Virus viele Menschen vor Krankheit und Tod bewahren könnte, ist ein potenzieller Nutzen des Experimentes.

Die Arbeit wendet verschiedene Methoden aus der Forschungsethik für die Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses an, die auch auf Challenge-Experimente mit anderen Krankheitserregern übertragen werden können. Während die Risiken für einen schweren Infektionsverlauf und das KZS bei einem Experiment weitestgehend abgewendet werden können, bleibt das Risiko für jeden einzelnen Probanden, an einem GBS zu erkranken,

auch nach Minimierung der Risiken bestehen und muss gegen den potenziellen gesellschaftlichen Nutzen abgewogen werden. Nach der Anwendung von verschiedenen Ansätzen ist festzustellen, dass die Durchführung eines Challenge-Experimentes mit dem Zika-Virus zum jetzigen Zeitpunkt nicht ethisch vertretbar ist.

Bei der Betrachtung der aktuellen Sachlage wird gefolgert, dass die Bewertung von Forschern in den U.S.A. anders ausgefallen ist, da dort seit 2022 ein Challenge-Experiment mit dem Zika-Virus durchgeführt wird. Dies wird dadurch erklärt, dass die von diesen Forschern angewendeten ethischen Richtlinien für diese Art von Experiment und Probanden keine Obergrenze für Risiken festlegen, sodass ein Challenge-Experiment mit GBS-Risiko in diesem Rahmen möglich ist.

Weiterhin wird dargelegt, dass zukünftig weitere Bereiche erforscht und auch politisch angegangen werden sollten, da erneute Epidemien des Zika-Virus aufgrund der globalen Verbreitung von tropischen Stechmücken durchaus möglich sind.

9 Literaturverzeichnis

- Araujo, L. M., M. L. Ferreira und O. J. Nascimento. "Guillain-Barre Syndrome Associated with the Zika Virus Outbreak in Brazil." *Arq Neuropsiquiatr* 74, no. 3 (2016). <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160035>.
- Arora, H. S. "A to Z of Zika Virus: A Comprehensive Review for Clinicians." *Glob Pediatr Health* 7 (2020). <https://doi.org/10.1177/2333794X20919595>.
- Bearcroft, W. G. "Zika Virus Infection Experimentally Induced in a Human Volunteer." *Trans R Soc Trop Med Hyg* 50, no. 5 (1956). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380987>.
- Beecher, H. K. "Ethics and Clinical Research." *N Engl J Med* 274, no. 24 (1966). <https://doi.org/10.1056/NEJM196606162742405>.
- Blacksher, E. und J. D. Moreno. "A History of Informed Consent in Clinical Research." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Brock, D. W. "Philosophical Justifications of Informed Consent in Research." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Bueno, M. A. und H. Grunspun. "Bioethical Considerations at Times of Zika Virus." *Einstein (Sao Paulo)* 14, no. 2 (2016). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016ED3725>.
- "Bundestag Schafft Diskriminierendes Blutspende-Verbot Ab." Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, 2023, Zugriff 21.06.2023, <https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/aktuelles/alle-meldungen/bundestag-schafft-diskriminierendes-blutspende-verbote-ab-222734>.
- Cardona-Ospina, J. A., V. Henao-SanMartin, W. F. Acevedo-Mendoza, K. M. Nasner-Posso, D. F. Martinez-Pulgarin, A. Restrepo-Lopez, V. Valencia-Gallego, M. H. Collins und A. J. Rodriguez-Morales. "Fatal Zika Virus Infection in the Americas: A Systematic Review." *Int J Infect Dis* 88 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.033>.
- "Coronavirus SARS-CoV-2 Verhaltensregeln und -Empfehlungen für die Häusliche Quarantäne." Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2020, Zugriff 17.01.2021, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/Inhalt.html
- Counotte, M. J., K. W. Meili, K. Taghavi, G. Calvet, J. Sejvar und N. Low. "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: A Living Systematic Review." *PLoS Med* (2019). <https://doi.org/10.12688/f1000research.19918.1>.
- Davidson, A., S. Slavinski, K. Komoto, J. Rakeman und D. Weiss. "Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - New York City, 2016." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65, no. 28 (2016). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6528e2>.
- "Deklaration von Genf." Weltärztebund (The World Medical Association), 2023, https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Internationales/Bundesaerztekammer_Deklaration_von_Genf_04.pdf.
- Deming, M. E., N. L. Michael, M. Robb, M. S. Cohen und K. M. Neuzil. "Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines - the Role for Controlled Human Infection Models." *N Engl J Med* 383, no. 10 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMp2020076>.
- Dickert, N. W. und C. Grady. "Incentives for Research Participants." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Diniz, D. "Zika Virus, Women and Ethics." *Dev World Bioeth* 16, no. 2 (2016). <https://doi.org/10.1111/dewb.12119>.
- Dub, T. und A. Fontanet. "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome." *Rev Neurol (Paris)* 173, no. 6 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.033>.
- "Eins von Hundert Ungeborenen Entwickelte Mikrozephalie." *DER SPIEGEL (online)*, 2016. <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/zika-wie-hoch-ist-das-mikrozephalie-risiko-a-1082575.html>.
- Emanuel, E., D. Wendler und C. Grady. "An Ethical Framework for Biomedical Research." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Emanuel, E., D. Wendler und C. Grady. "What Makes Clinical Research Ethical?." *JAMA* 283, No. 20 (2000). <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701>.
- "Evaluation of Two Zika Viruses for Use in Controlled Human Infection Models (CHIM)." National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Aktualisiert 06.03.2023, Zugriff 15.04.2023, <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05123222>.

- Evers, D. L., C. B. Fowler, J. T. Mason und R. K. Mimmall. "Deliberate Microbial Infection Research Reveals Limitations to Current Safety Protections of Healthy Human Subjects." *Sci Eng Ethics* 21, no. 4 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11948-014-9579-z>.
- Fangerau, H. "Geschichte der Forschung am Menschen." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- "Feuerwehreute Leben Gefährlich." DGUV - Pressestelle, 2020, Zugriff 27.10.22, https://www.dguv.de/de/mediencenter/pm/pressemitteilung_402783.jsp.
- "Forschende Warnen vor Weltweitem Ausbruch des Zika-Virus." *Berliner Morgenpost*, 2022. <https://www.morgenpost.de/vermishtes/article235099061/zika-muecken-virus-ausbreitung-europa.html>.
- Gaudinski, M. R., K. V. Houser, K. M. Morabito, Z. Hu, G. Yamshchikov, R. S. Rothwell, N. Berkowitz, F. Mendoza, J. G. Saunders, L. Novik, C. S. Hendel, L. A. Holman, I. J. Gordon, J. H. Cox, S. Edupuganti, M. A. McArthur, N. G. Roupahel, K. E. Lyke, G. E. Cummings, S. Sitar, R. T. Bailer, B. M. Foreman, K. Burgomaster, R. S. Pelc, D. N. Gordon, C. R. DeMaso, K. A. Dowd, C. Laurencot, R. M. Schwartz, J. R. Mascola, B. S. Graham, T. C. Pierson, J. E. Ledgerwood, G. L. Chen und VRC-Studienteams. "Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two Zika Virus DNA Vaccine Candidates in Healthy Adults: Randomised, Open-Label, Phase 1 Clinical Trials." *Lancet* (2017). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33105-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33105-7).
- "Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 30 Absonderung." Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch den Bundesminister der Justiz, Zugriff 17.01.2021, https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_30.html.
- Graf von Kielmansegg, S. "Nutzen, Art des Nutzens." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Groß, D. "Nürnberger Kodex." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Hartung, H.-P. und B. Kieseier. "Polyneuropathien, Immunneuropathien und Hereditäre Neuropathien." In *Neurologie*: W. Hacke (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016.
- "Health Emergencies List." World Health Organization (WHO), Zugriff 13.04.23, <https://www.who.int/emergencies/situations>.
- Hoffmann, M. "Nichtschadensprinzip (Principle of Nonmaleficence)." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Honein, M. A. "Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection During Pregnancy." *The New England Journal of Medicine* 378;11 (2018). <https://doi.org/10.1056/NEJMe1801398>
- "International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans, Fourth Edition." Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2016, <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
- Jamrozik, E. und M. J. Selgelid. "Ethics, Health Policy, and Zika: From Emergency to Global Epidemic?" *J Med Ethics* (2017). <https://doi.org/10.1136/medethics-2017-104389>.
- Jamrozik, E. und M. J. Selgelid. *Human Challenge Studies in Endemic Settings*. SpringerBriefs in Ethics, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-41480-1>.
- Jones, J. H. "The Tuskegee Syphilis Experiment." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Jonsen, A. R. und F. G. Miller. "Research with Healthy Volunteers." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Kalkeri, R. und K. K. Murthy. "Zika Virus Reservoirs: Implications for Transmission, Future Outbreaks, Drug and Vaccine Development." *F1000Res* 6 (2017). <https://doi.org/10.12688/f1000research.12695.1>.
- Killingley, B., A. J. Mann, M. Kalinova, A. Boyers, N. Goonawardane, J. Zhou, K. Lindsell, S. S. Hare, J. Brown, R. Frise, E. Smith, C. Hopkins, N. Noulain, B. Londt, T. Wilkinson, S. Harden, H. McShane, M. Baillet, A. Gilbert, M. Jacobs, C. Charman, P. Mande, J. S. Nguyen-Van-Tam, M. G. Semple, R. C. Read, N. M. Ferguson, P. J. Openshaw, G. Rapeport, W. S. Barclay, A. P. Catchpole und C. Chiu. "Safety, Tolerability and Viral Kinetics During SARS-CoV-2 Human Challenge in Young Adults." *Nat Med* 28, no. 5 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>.
- King, N. M. und L. R. Churchill. "Assessing and Comparing Potential Benefits and Risks of Harm ". In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.

- "Antworten auf Häufig Gestellte Fragen (FAQ): Zikavirus-Infektionen." Robert Koch-Institut, Aktualisiert 24.10.2019, Zugriff 02.08.2021, <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Zikavirus/Zikavirus-Infektionen.html>.
- Krauer, F., M. Riesen, L. Reveiz, O. T. Oladapo, R. Martinez-Vega, T. V. Porgo, A. Haeffliger, N. J. Broutet, N. Low und WHO Zika Causality Working Group. "Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre Syndrome: Systematic Review." *PLoS Med* 14, no. 1 (2017). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002203>.
- Laporta, G. Z., A. M. Potter, J. F. A. Oliveira, B. P. Bourke, D. B. Pecor und Y. M. Linton. "Global Distribution of Aedes Aegypti and Aedes Albopictus in a Climate Change Scenario of Regional Rivalry." *Insects* 14, no. 1 (2023). <https://doi.org/10.3390/insects14010049>.
- Lederer, S. E. "Walter Reed and the Yellow Fever Experiments." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Leis, A. A. und D. S. Stokic. "Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome: Is There Sufficient Evidence for Causality?". *Front Neurol* 7 (2016). <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00170>.
- Lenk, C. und M. Noll-Hussong. "Risiko." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Leonhard, S. E., C. C. Bresani-Salvi, J. D. Lyra Batista, S. Cunha, B. C. Jacobs, M. L. Brito Ferreira und M. F. P. Militao de Albuquerque. "Guillain-Barre Syndrome Related to Zika Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical and Electrophysiological Phenotype." *PLoS Negl Trop Dis* 14, no. 4 (2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008264>.
- London, A. J. "Reasonable Risks in Clinical Research: A Critique and a Proposal for the Integrative Approach." *Stat Med* 25, no. 17 (2006). <https://doi.org/10.1002/sim.2634>.
- Luna, F. "Public Health Agencies' Obligations and the Case of Zika." *Bioethics* 2017;31 (2017). <https://doi.org/10.1111/bioe.12388>.
- "Männer, die Sex mit Männern Haben (MSM), und Blutspende." Robert Koch-Institut, 2021, Zugriff 02.06.2023, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Blut/MSM/msm_node.html.
- Meltzer, L. A. und J. F. Childress. "What Is Fair Participant Selection?". In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Metzger, W. G., H. J. Ehni, P. G. Kremsner und B. G. Mordmüller. "Experimental Infections in Humans-Historical and Ethical Reflections." *Trop Med Int Health* 24, no. 12 (2019). <https://doi.org/10.1111/tmi.13320>.
- Michl, S. und N. W. Paul. "Belmont Report." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Michl, S. und N. W. Paul. "Studien an Gesunden Personen - Aus Ethischer Sicht." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Miller, F. G. "Ethical Issues in Research with Healthy Volunteers: Risk-Benefit Assessment." *Clin Pharmacol Ther* 74, no. 6 (2003). <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.08.006>.
- Miller, F. G. und C. Grady. "The Ethical Challenge of Infection-Inducing Challenge Experiments." *Clin Infect Dis* 33, no. 7 (2001). <https://doi.org/10.1086/322664>.
- Miller, F. G. und S. Joffe. "Limits to Research Risks." *J Med Ethics* 35, no. 7 (2009). <https://doi.org/10.1136/jme.2008.026062>.
- Miller, F. G. und D. L. Rosenstein. "Challenge Experiments." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Musso, D., A. I. Ko und D. Baud. "Zika Virus Infection - after the Pandemic." *N Engl J Med* 381, no. 15 (2019). <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246>.
- Nascimento, O. J. M. und I. R. F. da Silva. "Guillain-Barre Syndrome and Zika Virus Outbreaks." *Curr Opin Neurol* 30, no. 5 (2017). <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000471>.
- Palacios, R. und S. K. Shah. "When Could Human Challenge Trials Be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial." *Trials* 20, no. 2 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3843-0>.
- "People Trying to Conceive." Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Aktualisiert 14.04.2022, Zugriff 20.05.2023, <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/women-and-their-partners.html>.
- Ramond, A., L. Lobkowicz, N. S. Clemente, A. Vaughan, M. D. Turchi, A. Wilder-Smith und E. B. Brickley. "Postnatal Symptomatic Zika Virus Infections in Children and Adolescents: A Systematic Review." *PLoS Negl Trop Dis* 14, no. 10 (2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008612>.

- Rid, A., E. J. Emanuel und D. Wendler. "Evaluating the Risks of Clinical Research." *JAMA* 304, no. 13 (2010). <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1414>.
- "RKI-Chef Warnt vor Ausbreitung Exotischer Krankheiten in Deutschland." *DER SPIEGEL (online)*, 2022. <https://www.spiegel.de/wissenschaft/klima-rki-chef-lothar-wieler-warnt-vor-ausbreitung-exotischer-krankheiten-in-deutschland-a-878245ab-6212-4043-8248-cb1c892488b6>.
- Robinson, W. M. und B. T. Unruh. "The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Rosenbaum, J. R. und K. A. Sepkowitz. "Infectious Disease Experimentation Involving Human Volunteers." *Clin Infect Dis* 34, no. 7 (2002). <https://doi.org/10.1086/339328>.
- Rüb, M. "Brasiliens Staatsfeind Nummer Eins." *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 2016. <https://www.faz.net/aktuell/politik/ausland/amerika/brasiliens-muecken-uebertragen-zika-virus-babys-in-gefahr-14037813.html>.
- Santiago, H. C., T. A. Pereira-Neto, M. H. Goncalves-Pereira, A. C. B. Terzian und A. P. Durbin. "Peculiarities of Zika Immunity and Vaccine Development: Lessons from Dengue and the Contribution from Controlled Human Infection Model." *Pathogens* 11, no. 3 (2022). <https://doi.org/10.3390/pathogens11030294>.
- Santos, G. P. G., M. T. O. Gouveia, R. Costa, A. Santos und F. Avelino. "Effects in the Development of Children Exposed to Zika Virus in the Fetal Period: An Integrative Review." *Rev Bras Enferm* 73, no. suppl 4 (2020). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0883>.
- Scharf, C. A. "Is Zika How Humanity Ends?" *Scientific American*, 2016. <https://blogs.scientificamerican.com/life-unbounded/is-zika-how-humanity-ends/>.
- Sehrt, D., J. Brockmüller und A. Mescheder. "Arzneimittelforschung an Gesunden Probanden." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Shah, S. K., J. Kimmelman, A. D. Lyerly, H. Fernandez Lynch, F. McCutchan, F. G. Miller, R. Palacios, C. Pardo-Villamizar und C. Zorrilla. *Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials Report & Recommendations*. (2017).
- Spickhoff, A. und H. M. Knehe. "Freiwilligkeit bei der Teilnahme/Unangemessene Anreize." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Spickhoff, A. und K. Pröbstl. "Aufwandsentschädigung." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Tambo, E., G. Madjou, C. Khayeka-Wandabwa, O. A. Olalubi, C. F. Chengho und E. I. M. Khater. "Ethical, Legal and Societal Considerations on Zika Virus Epidemics Complications in Scaling-up Prevention and Control Strategies." *Philos Ethics Humanit Med* 12, no. 1 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13010-017-0046-8>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841899>.
- Tribble, D. R., S. Baqar, M. P. Carmolli, C. Porter, K. K. Pierce, K. Sadigh, P. Guerry, C. J. Larsson, D. Rockabrand, C. H. Ventone, F. Poly, C. E. Lyon, S. Dakdouk, A. Fingar, T. Gilliland, P. Daunais, E. Jones, S. Rymarchyk, C. Huston, M. Darsley und B. D. Kirkpatrick. "Campylobacter Jejuni Strain CG8421: A Refined Model for the Study of Campylobacteriosis and Evaluation of Campylobacter Vaccines in Human Subjects." *Clin Infect Dis* 49, no. 10 (2009). <https://doi.org/10.1086/644622>.
- von Freier, F. "Informierte Zustimmung/Einwilligungserklärung." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Weijer, C. und P. B. Miller. "When Are Research Risks Reasonable in Relation to Anticipated Benefits?" *Nature Medicine* 10, no. 6 (2004). <https://doi.org/10.1038/nm0604-570>.
- Wendler, D. und F. G. Miller. "Assessing Research Risks Systematically: The Net Risks Test." *J Med Ethics* 33, no. 8 (2007). <https://doi.org/10.1136/jme.2005.014043>.
- Wendler, D. und F. G. Miller. "Risk-Benefit Analysis and the Net Risks Test." In *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*: Oxford University Press, Inc., 2008.
- Wiesing, U. und H. J. Ehni. "Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes." In *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Wikan, N. und D. R. Smith. "Zika Virus: History of a Newly Emerging Arbovirus." *Lancet Infect Dis* 16, no. 7 (2016). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30010-X).
- Ximenes, R., L. C. Ramsay, R. N. Miranda, S. K. Morris, K. Murphy, B. Sander und RADAM-LAC Forschungsteam. "Health Outcomes Associated with Zika Virus Infection in Humans: A Systematic Review of Systematic Reviews." *BMJ Open* 9, no. 11 (2019). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032275>.

- Yuki, N. und H. P. Hartung. "Medical Progress Guillain-Barre Syndrome." *New England Journal of Medicine* 366, no. 24 (2012). <https://doi.org/10.1056/NEJMra1114525>.
- "Zika During Pregnancy." Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Aktualisiert 20.01.2023, Zugriff 27.05.2023, <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/protect-yourself.html>.
- "Zika Kann Guillain-Barré-Syndrom Auslösen." *DER SPIEGEL (online)*, 2016. <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/zika-virus-kann-guillain-barre-syndrom-ausloesen-a-1080012.html>.
- "Zika Virus." World Health Organization (WHO), 2022, Zugriff 13.04.23, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>.

10 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertationsarbeit wurde am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Hans-Jörg Ehni verfasst. Die Konzeption der Arbeit entstand in Zusammenarbeit mit ihm. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Berlin, den 08.09.2023

Laura Selina Tosberg

Danksagung

Ich bedanke mich für die engagierte Betreuung von Prof. Dr. Hans-Jörg Ehni, der über den langen Zeitraum, in dem diese Arbeit entstanden ist, stets als zuverlässiger Ansprechpartner zur Verfügung stand und sich immer Zeit genommen hat, um mir umfangreich und konstruktiv Feedback zu geben. Ich bedanke mich zudem für die Gelegenheit mein Thema im Ethik-Kolloquium und im Tropeninstitut in Tübingen vorstellen zu können und den jeweils sehr spannenden Austausch.

Ich bedanke mich bei meiner Schwester und meinem Vater, die nicht nur jedes Kapitel mit Sorgfalt Korrektur gelesen, sondern mir auch ehrliches und kluges Feedback gegeben haben und eine große Unterstützung für mich waren.

Ich bedanke mich bei meinem Mann Philipp, der mit mir spannende Diskussionen über meine Ergebnisse geführt hat, aber vor allem ermöglicht hat, dass ich die Arbeit im letzten Jahr, das durch unsere kleine Tochter viele Ablenkungen barg, fertigstellen konnte.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Mutter, die mich stets motiviert hat. Ich weiß, wie stolz sie gewesen wäre, dass die Arbeit endlich abgeschlossen ist und ich wünschte, sie hätte sie lesen können.