

Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie e. V.

Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie, Prof.
Dr. F. Rosenow, Klinik f. Neurologie, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg

An die
Ethikkommission der
Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. Richter
Baldingerstraße
35033 Marburg

**Antrag auf Begutachtung eines
medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen
durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg**

zum Projekt:
Multizentrisches Epilepsiechirurgieregister (EpiSurgeDat)

A. Formales

1. Bezeichnung des Vorhabens:

Epilepsieregister zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat)

2. Verantwortlicher Leiter des Projektes am Ort:

Felix Rosenow, Prof. Dr. med. (Sekretär der AG)
Interdisziplinäres Epilepsiezentrum am
Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg
Rudolf-Bultmann-Str. 8
35039 Marburg
06421-58-65200
rosenow@staff.uni-marburg.de

3. Auftraggeber:

Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie gem. e.V.

Führende Mitglieder:

1. Vorsitzender

PD Dr. Thomas Bast
Epilepsieklinik für Kinder
und Jugendliche
Landstraße 1
D-77694 Kehl-Kork
Tel.: 07851 84 2231
Fax: 07851 84 2553
e-Mail: tbast@epilepsiezentrum.de

2. Vorsitzender

Univ.-Doz. Dr. Eugen Trinka
Universitätsklinik für Neurologie
Abt. Epilepsie und EEG
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
Tel.. +43-512-504-26278
Fax: +43-512-504-23987
Mail: eugen.trinka@uki.at

Sekretär

Prof. Dr. Felix Rosenow
Interdisziplin. Epilepsie-Zentrum am
Universitätsklinikum Giessen und Marburg
Rudolf-Bultmann-Str. 8
D-35039 Marburg
Tel.: 06421-58 65200
Fax: 06421-58 65228
e-Mail: rosenow@med.uni-marburg.de

Schatzmeister

PD Dr. Volkmar Hans
Institut für Neuropathologie | Bethel
Remterweg 2 (Waldlabor)
33617 Bielefeld
Tel.: 05 21 | 7 72-7 90 11
Fax: 05 21 | 7 72-7 90 14
e-mail: volkmar.hans@evkb.de

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. M. Buchfelder, Erlangen
Prof. Dr. I. Blümcke, Erlangen
Prof. Dr. C. Helmstaedter, Bonn
Prof. Dr. M. Seeck, CH-Genf

Beschreibung der Organisation

Bei der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie gem. e.V. (AG Epilepsiechirurgie) handelt es sich um einen interdisziplinären Zusammenschluss von Vertretern der wichtigsten Epilepsiezentren in Deutschland, Österreich, Schweiz und den Niederlanden, welcher im Jahr 1992 erfolgte. Die AG Epilepsiechirurgie dient den folgenden Vereinszwecken:

- Förderung wissenschaftlicher Zwecke, der Berufsausbildung und der öffentlichen Gesundheitspflege.
- Schaffung von Rahmenbedingungen für die Ausbildung bzw. Fortbildung, Erarbeitung von Standards, Organisation von Fort- und Weiterbildung
- Forschung auf allen Gebieten der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsietherapie

(Satzung in der Fassung vom 22.11.2000).

In den ersten Jahren ihres Bestehens hat sich die AG Epilepsiechirurgie zunächst vor allem um eine Standardisierung der Behandlung bemüht. Hierbei wurden u.a. Richtlinien für Ausbildungszertifikate der verschiedenen vertretenen medizinischen Fachrichtungen, aber auch der medizinisch technischen AssistentInnen und der Pflege verfasst und publiziert. Ferner nahm die AG Epilepsiechirurgie Einfluss auf die Abfassung der heute gültigen Operations- und Procedureschlüssel im Bereich der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Nach diesen wichtigen Vorarbeiten hat sich die AG Epilepsiechirurgie in den letzten Jahren zunehmend auf den Vereinszweck der „Förderung wissenschaftlicher Zwecke sowie der Forschung und Koordination auf allen Gebieten der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und operativen Epilepsietherapie“ konzentriert. In diesem Zusammenhang wurde im September 2005 die Idee einer epilepsiechirurgischen Datenbank generiert, welche im Februar 2006 in einem Konzeptpapier dargelegt wurde. Der Vorstand und die Mitgliederversammlungen im Jahr 2006 und im Jahr 2007 befürworteten die Erstellung eines Minimal-Datasets und die Durchführung einer Minimal-Dataset Konferenz, welche am 02.02.07 in Frankfurt/Main stattfand. Hier waren Fachgruppenvertreter der in der AG vertretenen Fachrichtungen (Neurochirurgie, Neuropsychologie, Neuropathologie, Epileptologie/Neurologie, Neuropädiatrie, Neuroradiologie, Psychiatrie, Sozialarbeit und Versorgungsforschung) repräsentiert und brachten ihre spezifischen Vorschläge zur konkreten Ausformung eines Minimal-Datasets ein. Das auf den Ergebnissen dieser Konferenz basierende Minimal-Dataset wurde im Mai 2007 auf dem internationalen Epilepsiekongress in Basel zur Diskussion gestellt. Es wurde mehrheitlich beschlossen, das Minimal-Dataset zu publizieren und auf dieser Grundlage Anträge auf Förderung durch öffentlich-rechtliche Drittmittelgeber oder auch Industriedrittmittelgeber zu formulieren. Das Minimal Dataset wurde entsprechend im Novemberheft der Zeitschrift für Epileptologie (2007;20(4)) (siehe Anhang 1 „Minimal Dataset“ der Anlage 1 „Datenschutzkonzept“) publiziert.

Die AG Epilepsiechirurgie ist eine internationale und interdisziplinäre Organisation. Es sind Vertreter aus allen in der Epilepsiechirurgie relevanten Fachrichtungen vertreten. Die wesentlichen Epilepsiezentren Deutschlands, Österreichs, der Schweiz und den Niederlanden sind in der AG

repräsentiert. Diese Epilepsiezentren haben sich der Standardisierung und der Schaffung von Kompetenz und der klinischen Forschung verpflichtet. Vertretene Epilepsiezentren und Universitätskliniken sind u.a.: Berlin, Bielefeld-Bethel, Bonn, Erlangen, Freiburg, Göttingen, Greifswald, Heidelberg, Kehl-Kork, Kleinwachau, Kiel, Marburg, LMU München, Tübingen, Ulm, Salzburg, Innsbruck, Wien, Genf, Zürich, Heemstede, Utrecht.

4. Sonstige Untersucher am Ort:

N.N.

Qualifikation der Studienbeteiligten:

Des projektverantwortlichen Leiters, des wissenschaftlichen Beirates, der Datenschutzkommission, der verantwortlichen Zentrumsprüfer:

Nachweis Forschungstätigkeit, Teilnahme an klinischen Studien, Fortbildung in GCP-V, AMG (wie aktuell?)

5. Finanzierung:

Das Projekt wird durch die Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsie therapie gem. e.V. finanziert.

6. Vorlage bei anderen Ethikkommissionen:

Eine Vorlage bei einer anderen Ethikkommission ist bisher nicht erfolgt.

7. Multizentrisches Projekt:

Es handelt sich um ein multizentrisches Projekt unter Beteiligung von Epilepsiezentren aus Deutschland, Niederlande, Österreich und der Schweiz

B. Projektbeschreibung

8. Gelöste und ungelöste einschlägige Probleme der Literatur

Über die gesamte Lebensspanne betrachtet ist die Epilepsie die häufigste chronische Erkrankung des ZNS und betrifft 0,6% der Bevölkerung. Sie führt in einer substanziellen Anzahl der Patienten zu umfassenden Einschränkungen der Lebensqualität sowie zu Einbußen im sozioökonomischen Status. Etwa 30% der Patienten sind pharmakoresistent.

Ein Teil dieser Patienten profitiert von einem epilepsiechirurgischen Eingriff, durch den eine Anfallsreduktion oder fortbestehende Anfallsfreiheit erreicht werden kann. Dieser Therapie geht eine umfassende prächirurgische Diagnostik voraus, die den potenziellen Nutzen und die Risiken eines operativen Eingriffes abschätzen soll und im Rahmen derer Epilepsiepatienten in nahezu einzigartiger Weise charakterisiert und phänotypisiert werden.

In der ausführlichen Diagnostik werden hochqualitative bildgebende (MRT), elektrophysiologische, sowie nuklearmedizinische, neuropsychologische und psychiatrische Verfahren eingesetzt, um die Hirnfunktionsstörungen dieser Patienten genau zu charakterisieren und zu lokalisieren. Bei etwa 50% der prächirurgisch untersuchten Epilepsiepatienten wird in Folge eine operative Therapie durchgeführt. Hierbei wird epileptogenes Hirngewebe reseziert und die Patienten werden nach dem Eingriff zur Qualitätssicherung z.T. mehrfach neurologisch, elektrophysiologisch, bildgebend, neuropsychologisch / psychiatrisch untersucht.

Gegenwärtig erfolgen Qualitätssicherung und klinisch epileptologische Forschungsprojekte überwiegend monozentrisch, womit in der deutschen und europäischen Epileptologie bereits jetzt ein international hohes Niveau erreicht werden konnte. Die EU hat deshalb im 6. Rahmenprogramm ein „Integrated project“ im Bereich der Epileptologie („Functional Genomics and Neurobiology of Epilepsy: a Basis for New Therapeutic Strategies“; EPICURE; 11/2006) gefördert, an dem Mitglieder der AG Epilepsiechirurgie beteiligt sind. Erste Ergebnisse wurden in Nature Genetics publiziert (Helbig et al., 2009). Dies unterstreicht, dass die europäische Epileptologie eine hohe internationale Wettbewerbsfähigkeit besitzt und konkurrenzfähig mit der epileptologischen Forschung in den USA und Asien ist.

Bei den Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff gibt es eine Fülle von unterschiedlichsten der Epilepsie zugrundeliegenden Ätiologien (z.B. verschiedene Tumoren, Kortexarchitekturstörungen), die genetisch bedingt oder erworben sein können. Einige dieser Erkrankungen sind sehr selten (z.B. tuberöse Hirnsklerose, Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNET), hypothalamische Hamatome), sodass eine monozentrische Forschung maximal zu einer Publikation von kleineren Fallserien führt und eine zur systematischen Erforschung notwendige Kollektivgröße in einem absehbaren Zeitraum nicht erreichbar ist.

Während in anderen wichtigen Bereichen der Hirnforschung Kompetenznetze entstanden sind (Parkinson, Depression, Schizophrenie), ist dies im Bereich der Epileptologie bisher nicht erfolgt. Es besteht also ein erheblicher Bedarf, einen größeren, zentrumsübergreifenden Forschungsverbund zu schaffen, in dem verschiedene Disziplinen repräsentiert sind.

Die epilepsiechirurgische Therapie ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung medikamentös therapierefraktärer Epilepsien. Syndromabhängig können Anfallsfreiheitsraten von über 60% erreicht werden, was zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und zu einer erheblichen Senkung der Krankheitskosten beiträgt.

Zusammengefasst fordert die präoperative Diagnostik wie auch die chirurgische Therapie der Epilepsien einen interdisziplinären Ansatz (Epileptologie, Neurochirurgie, Psychiatrie, Neuropsychologie etc.) und ist mit einer sehr heterogenen Patientengruppe mit z.T. sehr seltenen Syndromen befasst. Die Beforschung solcher Erkrankungsgruppen ist nur multizentrisch sinnvoll. Aber auch für häufiger vorliegende Syndrome erscheint eine multizentrische Beforschung mit größeren Stichproben als in den aktuell publizierten Studien äußerst wünschenswert.

9. Welches dieser Probleme wird angegangen und 10. Gründe dafür

Die Patientensicherheit und die Qualitätssicherung sollen verbessert werden. Neben Qualitätsstandards soll ein zentraler Forschungsverbund geschaffen werden, der den Patienten den Zugang zu geeigneten Forschungsprojekten erleichtert.

Hierzu plant die Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie gem. e.V. eine multizentrische internetbasierte Datenbank zur pseudonymisierten Erfassung der prächirurgisch evaluierten bzw. epilepsiechirurgisch behandelten Patienten. Neben den Zielen einer besseren Standardisierung und Qualitätssicherung der Epilepsiechirurgie soll Patienten auch der Zugang zu Forschungsprojekten erleichtert werden, was bei einer chronischen Erkrankung zu einem direkten Nutzen für die Patienten führen kann.

Derzeit werden in den in der AG repräsentierten Zentren etwa 700 Resektionen jährlich durchgeführt (5-120 pro Zentrum und Jahr). Hierdurch stehen umfangreiche klinische Daten sowie Biomaterialien dieser Patienten zur Verfügung, die für die Erforschung der Epilepsie und ihrer Therapiemöglichkeiten von großem Nutzen sind.

Um den nach diesen Kriterien umfassend charakterisierten Patientenstamm für eine wissenschaftlich sinnvolle Auswertung zur Verfügung zu haben, muss eine einheitlicher Modus zur Dateneingabe und Aufbewahrung zur Verfügung stehen. Daneben müssen die Daten ökonomisch an entsprechende Forschergruppen weitergegeben werden können, ohne dass ethische Grundsätze oder der Schutz persönlicher Daten verletzt werden. Nur so können eine Vielzahl kooperativer Forschungsvorhaben an prospektiv erhobenen, qualitativ hochwertigen Daten realisiert werden. Unter der Annahme, dass wenigstens die Hälfte der prächirurgisch untersuchten Patienten bzw. die Hälfte der Patienten, die sich einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen haben, in ein zentrales Datenbankregister aufgenommen würden, würde in Kürze das weltweit größte Kollektiv an diesen genauest phänotypisierten Patienten für kooperative Forschung verfügbar werden.

Mit einer epilepsiechirurgischen Datenbank werden starke Anreize zur multizentrischen, vernetzten Forschung geschaffen. Dies mündet in eine verbesserte Qualität und Koordinierung von klinischen Forschungsaktivitäten.

Ausgewählte Daten sollen für wissenschaftlich ausgewählte Projekte verschiedener Forschergruppen nutzbar gemacht werden. Hierzu sollen neben dem Antrag bei den zuständigen Ethikkommissionen, Forschungsprojekte zusätzlich durch einen gewählten Forschungsbeirat mit epileptologischer Expertise auf ihre Sinnhaftigkeit geprüft werden. Die Einhaltung des Datenschutzes wird hierbei durch eine separate, von den Mitgliedern der AG Epilepsiechirurgie gewählte Datenschutzkommission gewährleistet.

Durch das Zusammenlaufen der geplanten Forschungsaktivitäten an zentraler Stelle soll eine Zersplitterung in unzusammenhängende Einzelprojekte vermieden werden. Laufende Projekte sollen intern veröffentlicht werden, um allen Forschergruppen einen raschen Überblick über den gegenwärtigen Forschungsstand zu ermöglichen.

Eine große Rolle wird auch die Implementierung von Standards für die Sammlungen von Biomaterialien spielen. Diesbezüglich ist eine enge Kooperation mit dem bereits existierenden neuropathologischen Epilepsieregister / European Epilepsy Brain Bank (Prof. Blümcke, Erlangen, Wissenschaftlicher Beirat der AG) vorgesehen. Es werden aus den Erfahrungen Standards zur Entnahme, Aufbereitung und Lagerung von reseziertem Hirngewebe für eine Hirngewebe-sammlung bei den Epilepsiezentren etabliert.

Die Phänotypisierung und Materialasservation für genetische Untersuchungen soll in enger Kooperation mit PD Dr. T. Sander (Cologne Center for Genomics, Köln) und Prof. Dr. H. Lerche (Universität Tübingen) erfolgen, die bereits mit vielen Partnern in Deutschland für konkrete genetische und pharmakogenetische Projekte (EPICURE und das nationale Genomforschungs-netz) Proben sammeln und dabei sind, eine deutschlandweite Rekrutierung von Blut-/DNA-Proben auf lange Sicht für genetische und pharmakogenetische Untersuchungen zu organisieren.

Die AG Epilepsiechirurgie als demokratisch verfasste internationale Organisation erfüllt alle Voraussetzungen ein zentrales Datenbankregister aufzubauen und zu verwalten.

Die multizentrische und interdisziplinäre Zusammenarbeit, die Voraussetzung für eine weitergehende Standardisierung auf diesem Gebiet ist, wird durch ein zentrales Register in hohem Maße gefördert. Ein solches Register stellt einen weiteren wichtigen Baustein dar, der die epileptologische Forschung in Deutschland und Europa voranbringen wird.

Zusammenfassung der Aufgaben & Ziele:

Erstellung einer Internet-basierten Datenbank mit folgenden Zielen:

- standardisierte Erfassung von Epilepsiediagnosen zur Charakterisierung homogener Patientengruppen
- Standardisierung in der Datenerhebung mit einer zentrumsübergreifenden eindeutigen Terminologie, welche die Nutzung der Daten für kooperative Forschungsprojekte ermöglicht
- Schaffung einer Infrastruktur, welche die multizentrische internationale Eingabe von Daten vor Ort ermöglicht (Webbasierung, Arbeitssprache: Englisch)
- zentrale und standardisierte Dokumentation der Wirkungen und Nebenwirkungen der Ökonomische Erfassung aller wesentlichen Aspekte des Krankheitsverlaufs (Nachver-folgung der Fälle) zur Epilepsiechirurgie zur Verbesserung der Bewertung dieses Therapieansatzes
- Koordination von Forschungsprojekten in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und in der Epilepsiechirurgie
- Erfassung von Patientenkollektiven mit seltenen Syndromen
- Verbesserung des Zugangs von Epilepsiepatienten zu Forschungsprojekten
- Verbesserung der Kooperation und Harmonisierung im Bereich der epileptologischen Forschung in den partizipierenden Zentren durch zentrale Regelung des Zugriffs auf

Daten anderer Zentren für Forschungszwecke (per Antragstellung an Forschungsbeirat und Datenschutzkommission)

- Sicherung und Aufbereitung der Daten im Sinne der europäischen und nationalen Datenschutzrichtlinien (Externes Hosting, Anlehnung an Telematic Plattform des BMBF)
- Verbesserung der Datenqualität durch behandlungsparallele Dateneingabe zur Vermeidung von retrospektivem Aktenstudium
- Bereitstellung einer Infrastruktur und von Standards für die Angliederung von Biomaterialsammlungen (wie z.B. Blut, DNA und Hirngewebe)

Versuchsplanung – biometrisches Studiendesign (Kriterium 2), Belastung und Risiko (Kriterium 3)

Es handelt sich nicht um eine experimentelle Studie. Es werden Daten aus klinischen Untersuchungen, die im Rahmen der prächirurgischen Abklärung und im Verlauf der chirurgischen Therapie sowie bei Verlaufsuntersuchungen ohnehin anfallen, prospektiv zentral dokumentiert. Entstehende Forschungsprojekte, die Registerdaten direkt oder zur Teilnehmerakquise nutzen, sollen durch die lokal zuständige Ethikkommission sowie zentral durch ein wissenschaftliches Gremium mit epileptologischer Expertise der AG Prächirurgie hinsichtlich der im Folgenden genannten Punkte geprüft werden:

11. Hypothesengewinnung (exploratives oder Pilotprojekt) oder Hypothesenprüfung?
12. Probandenzahl incl. Fallzahlberechnung: Gesamtzahl/Zahl im Prüfzentrum Marburg
13. Einschluss- und Ausschlusskriterien?
14. Zeitplan der Untersuchungen?
15. Statistisches Auswertungsverfahren?
16. Heilversuch oder Wissensversuch?
17. Projektbedingte Handlungen am Patienten oder Probanden, Risiken und Komplikationen.

Durch die Aufnahme in das Datenbankregister selbst ergeben sich für die Kriterien 2 und 3 folgende relevante Aspekte:

Ad 12.: Im Epilepsiezentrum Marburg unterziehen sich jährlich ca. 100 Patienten einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Diese sollen unter Voraussetzung der schriftlichen Einwilligung in das Patientenregister aufgenommen werden sollen.

- Zur Überprüfung von Zwischenzielen wird vorab eine zu erreichende Zahl an Falldokumentationen definiert. Diese geht von einer Beteiligung von 10-15 Zentren aus, die im Schnitt 6-8 Patienten monatlich prächirurgisch evaluieren. Sechs Monate nach Initiierung des Registers sollen 250 Fälle dokumentiert worden sein, nach 12 Monaten 600 Fälle und nach 17 Monaten eine Fallzahl von 1000.
- Die Zentrumsvertreter werden im Voraus über die Zwischenziele informiert und erhalten per Email regelmäßig Rückmeldung über die aktuelle Fallzahl. Die Zeitpunkte für die Zwischen-

ziele sind parallel zu den geplanten Projektmeetings gewählt worden, sodass Differenzen und Probleme zeitnah diskutiert werden können.

Ad 13.: Einschlusskriterium ist die Diagnose einer Epilepsie, die eine prächirurgische Epilepsiediagnostik rechtfertigt und die Bereitschaft des Patienten, diese durchführen zu lassen.

Ad 14.: Das Projekt ist zunächst für einen Zeitraum von **5 Jahre** geplant (zur Übersicht siehe Tabelle 1, S.11).

Planungsphase / Erstevaluation (6 Monate)

- Einrichtung einer zentralen Koordinationsstelle
- Wahl des wissenschaftlichen Gremiums und der AG internen Datenschutzkommission und Administratorschulung:
- Externe Programmierung in Zusammenarbeit mit den Projektkoordinatoren Falls erforderlich: Weitere Spezifizierung etablierten Variablen des Minimal Dataset / Überarbeitung der Auswahllisten
- Plausibilitätsdefinitionen
- Schulung der federführenden Projektbeteiligten
- Erstellung von:
 - Informationsmaterial für Zentren
 - Vertragsformularen für Zentrumsvertreter

- Zunächst wird nach Programmierung eine Trainingsdatenbank zur Verfügung stehen. Diese wird anhand von einzelnen anonymisierten Fällen durch die Zentrumsvertreter, die Kommentare in das System eingeben können, evaluiert.
- Durch die AG werden Verträge mit Zentrumsvertretern geschlossen, die diese zu einer aktiven Projektteilnahme verpflichtet. Der Zentrumsvertreter ist zumindest für den Zeitraum von zwei Jahren Projektverantwortlicher des Zentrums. Er kann persönlich weitere Projektteilnehmer benennen, mit denen ein Vertrag abgeschlossen werden kann, der die Beteiligten zur Dateneingabe berechtigt.
- Die pseudonymisierte Eingabe von Fällen erfolgt erst im Anschluss an die 3monatige Evaluationsphase und nach Vertragsabschluss der AG mit einem Prüfzentrum.

Ad 16.: Es handelt sich um einen Wissensversuch. Es sollen aufgrund der zentralen Datensammlung, Doppeluntersuchungen und Doppeleingaben vermieden werden.

Alle aus dem Projekt folgenden Forschungsvorhaben stellen eigenständige Projekte dar. Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommissionen wird jeweils gesondert eingeholt. Daneben ist die Datenübermittlung in jeglicher Form an eine Zustimmung durch den Forschungsbeirat und die Datenschutzkommission der AG Prächirurgie gebunden.

Ad 17.: Es erfolgen keine projektbedingten Handlungen am Patienten. Die Daten fallen allesamt im Rahmen klinisch notwendiger Handlungen oder im Rahmen der klinischen Verlaufsuntersuchungen an. Es soll eine Datenbank zur Sammlung pseudonymisierter Falldaten etabliert werden. Hierbei werden Angaben zu verschiedenen Teilbereichen erfasst: diagnostische, sozioökonomische, neurologische, neuropsychologische, psychiatrische und Angaben sowie Daten über den Krankheitsverlauf auf Einzelpatientenebene. Die einzelnen Variablen wurden wie beschrieben bereits in einer Minimal-Dataset-Konferenz mit Mitgliedern der AG Epilepsiechirurgie erarbeitet (siehe Anhang 1 „Minimal Dataset“ der Anlage 1 „Datenschutzkonzept“). Ziel ist die Eingabe von insgesamt 1000 präoperativ untersuchten Patienten in den ersten drei Jahren.

Die in Anlage 2 [**Anmerkung der Verfasserin: Liste mit Unterschriften aus dem BMBF Antrag 11/07; Aktualisierung notwendig**] genannten Zentren werden von Beginn an zur Projektentwicklung beitragen. Es wird pro Zentrum ein Projektverantwortlicher (i.d.R. der Leiter des Epilepsiezentrums) benannt, der sich verpflichtet aktiv an der Entwicklung der Datenbank und der Eingabe von eigenen Fällen mitzuwirken. Dieser kann wiederum in seinem Zentrum die Eingabe der Daten durch Dritte (z.B. Ärzte, Psychologen) vorschlagen, bleibt aber selber verantwortlicher Vertreter des Zentrums.

Zunächst wird eine Trainingsdatenbank in Anlehnung an die bereits existierende Datenbankstruktur des Kompetenznetzes Parkinson (vor Ort in Marburg etabliert, Mitglied der Telematic Plattform) erstellt. Nach Erstellung werden die Mitglieder des Koordinationsteams durch den Administrator geschult (Vorbereitungsdauer: 3 Monate).

Die Trainingsdatenbank steht dann für eine anonymisierte Falleingabe zur Verfügung und soll in einem interaktiven Arbeitsprozess Schwierigkeiten bei der Eingabe aufzeigen, auf die dann entsprechend reagiert werden kann. Die Trainingsdatenbank steht allen partizipierenden Zentren zur Verfügung und es ist ausdrücklich eine aktive Rolle in der Gestaltung der Datenbank gewünscht (Evaluationsdauer: 3 Monate).

Während und zum Ende der dreimonatigen Testphase der Trainingsdatenbank werden mit den Administratoren und dem Koordinationsteam die aufgetretenen Probleme der Dateneingabe inklusive der Verbesserungsvorschläge besprochen und diese ggf. eingearbeitet.

Neuerungen werden neben einer allgemeinen Schulung aller Teilnehmer bei einem ersten Projektmeeting zurückgemeldet. Für im Verlauf akquirierte Zentren soll außerdem eine initiale Schulung durch das Koordinationsteam vor Ort vorgenommen werden.

Es erfolgt die Wahl eines **dreiköpfigen** Forschungsbeirates sowie einer **dreiköpfigen** Datenschutzkommission, die unabhängig von dem Koordinationsteam sind. Für resultierende Forschungsprojekte sind jeweils vom wissenschaftlichen Gremium und von der Datenschutzkommission Zustimmungen einzuholen, um die Einhaltung von Datenschutzrichtlinien sowie den wissenschaftlichen Nutzen des Forschungsvorhabens zu gewährleisten. Mitglieder können in Ergänzung zum Antrag an die lokale Ethikkommission einen formalen Antrag stellen, wenn sie für ein Forschungsprojekt Daten aus der Datenbank auswerten möchten.

18. Abbruchkriterien

Auf Wunsch des Probanden aus dem Epilepsieregister auszuschneiden werden die bereits vorhandenen Daten anonymisiert. Im Falle des Todes eines Patienten werden dessen Daten noch einmal durch den leitenden Prüfarzt des Behandlungszentrums auf Korrektheit überprüft und der Datensatz wird anschließend anonymisiert.

Aufklärung und Zustimmung (Kriterium 4)

19. Aufklärungsblatt, Formular für Zustimmungserklärung (Anhang 2 „Patienteninformation“ der Anlage 1 „Datenschutzkonzept“).

Nach dem Muster der Einverständniserklärung des Arbeitskreises der Ethikkommissionen

- Speicherung von fallbezogenen Daten in einem zentralen Register
- Zugang zu Daten hat allein Prüfarzt am behandelnden Zentrum
- Keine Diagnostik oder Behandlung im Hinblick auf Registerdaten
- Pseudonymisierung
- Anonymisierte Übermittlung
- Interesse an Informationen über aktuelle Studien durch den Prüfarzt am behandelnden Zentrum
- Voraussetzung der Aufklärung durch projektverantwortlichen Prüfarzt und der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme für die pseudonymisierte Übermittlung von Daten (Vermeidung von Doppelerhebungen) mit Information über Art und Umfang der übermittelten Daten
- Rücknahme des Einverständnisses ohne Nachteile in der medizinischen Diagnostik und Behandlung, medizinischen Betreuung: Daraus folgende Anonymisierung der bisher registrierten Daten
-

20. Wer informiert?

Der Patient wird über die Möglichkeit, seine Daten im Epilepsieregister registrieren zu lassen, durch den behandelnden Arzt und durch einen vor Ort verantwortlichen Prüfarzt (falls nicht identisch) informiert. Der Patient wird im Rahmen der Einverständniserklärung gefragt, ob er

durch den Prüfarzt des behandelnden Zentrums über laufende Studien an anderen Zentren, für die er als Teilnehmer in Frage kommt, informiert werden möchte.

Die Prüfarzte aller Zentren werden über anlaufende Studien schriftlich informiert. Im Falle des potenziellen Interesses ihres Patienten, stellt der behandelnde Arzt den Kontakt zum Prüfarzt des Registers am behandelnden Zentrum her (falls nicht identisch). Der Prüfarzt des Registers stellt den Kontakt zwischen dem Studienzentrum und dem Patienten her. Er steht zudem als Berater bezüglich einer Studienteilnahme an diesem Zentrum zur Verfügung. Die Aufklärung zur Studienteilnahme erfolgt durch den für die jeweilige Studie verantwortlichen Prüfarzt (siehe Anhang 2 „Patienteninformation“ der Anlage 1 „Datenschutzkonzept“).

Datenschutz (Kriterium 5, siehe auch Anlage 1 Datenschutzkonzept)

21. Daten anonymisiert?

Nach Zustimmung eines Patienten (falls anwendbar und notwendig zusätzlich der Zustimmung seines gesetzlichen Vertreters oder bei fehlender Einwilligungsfähigkeit ausschließlich der Zustimmung seines gesetzlichen Vertreters), die Daten des Patienten in die Datenbank aufnehmen zu lassen, wird dies in der Akte / den Akten des Patienten vermerkt:

Die Pseudonymisierung erfolgt automatisiert durch die Software. Die Schlüsselliste wird vom Prüfarzt des jeweiligen Zentrums, in dem der Patient behandelt wird geführt und verschlossen aufbewahrt. Ein Datenblatt mit den Stammdaten und dem Pseudonym wird vom Prüfarzt des behandelnden Zentrums ausgedruckt und in die Akte / die Akten des Patienten abgeheftet.

22. Speicherung und Übermittlung

Es erfolgt eine Anlehnung an die datenschutzrechtlichen und ethischen Grundlagen der Telematic Plattform (TMF) des BMBF.

Übermittlung:

Eine anonymisierte Übermittlung der Daten kann erfolgen, wenn ein von dem wissenschaftlichen Gremium befürwortetes Forschungsvorhaben mit den allein im Register befindlichen Daten zu realisieren ist (z.B. epidemiologische Studie). Die Auswahl der zu übermittelnden Angaben geschieht hierbei in Übereinstimmung mit der Datenschutzkommission (siehe auch Einverständniserklärung). Es werden nur Daten übermittelt, die zur Beantwortung der Fragestellung notwendig sind, die Bewertung erfolgt hierbei durch das wissenschaftliche Gremium.

Eine Entschlüsselung, die eine Zuordnung der pseudonymisierten Fälle zulässt, ist nur durch den Prüfarzt des behandelnden Zentrums möglich. Diese kann erfolgen, wenn der Patient (falls anwendbar und notwendig zusätzlich sein gesetzlicher Vertreter oder bei fehlender Einwilligungsfähigkeit ausschließlich sein gesetzlicher Vertreter) zustimmt, an einem spezifischen Forschungsvorhaben teilzunehmen und zu diesem Zweck die Übermittlung der im Register befindlichen Daten an das die Studie durchführende Zentrum erlaubt. Die Übermittlung erfolgt nicht mit dem in der Datenbank befindlichen Pseudonym, sondern der Patient erhält jeweils eine Studiennummer, die dem Prüfarzt des behandelnden Zentrums übermittelt wird.

Publikationen der AG und von Mitgliedern der AG:

1. Haag A et al. for the „Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie e.V.“ The Wada-Test in 2000-2005 at German, Swiss and Austrian and Dutch Epilepsy-Centers – the experience of the Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie e.V. regarding 1421 procedures. Submitted to J Neurol Neurosurg Psychiatr 2007
2. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain 2001 124: 1683-1700
3. Weber B, Lüders E, Faber J, Richter S, Quesada CM, Urbach H, Thompson PM, Toga AW, Elger CE, Helmstaedter C. Distinct regional atrophy in the corpus callosum of patients with temporal lobe epilepsy. Brain. 2007 Aug 29; [Epub ahead of print]
4. Stefan H, Scheler G, Hummel C, Walter J, Romstock J, Buchfelder M, Blumcke I. Magnetoencephalography (MEG) predicts focal epileptogenicity in cavernomas. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;1309-13.
5. Fauser S, Bast T, Altenmüller DM, Schulte-Monting J, Strobl K, Steinhoff BJ, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug 6
6. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, von Deimling A, Scheiwe C, Zentner J, Volk B, Romstock J, Stefan H, Hildebrandt M. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. Acta Neuropathol (Berl). 2007;113:235-44.
7. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuss-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher F, de Haan GJ, Møller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, Nürnberg P, Romano C, Malafosse A, Koeleman BP, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. Nat Genet. 2009 Feb;41(2):160-2.
8. Menzler K, Chen X, Thiel P, Iwinska-Zelder J, Miller D, Reuss A, Hamer HM, Reis J, Pagenstecher A, Knake S, Bertalanffy H, Rosenow F, Sure U. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. Neurosurgery. 2010 Oct;67(4):918-24.