

Aus dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin

(Prof. Dr. C. Wieseemann)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Prädiktive Diagnostik der Alzheimer Erkrankung

Ergebnisse einer quantitativen Fragebogenstudie in
deutschen Gedächtnisambulanzen zur Praxis der
Diagnostikanwendung und moralischen Einstellungen der
Ärzte mit Analyse von medizinethischen Spannungsfeldern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna Rebecca Kögel

aus

Mannheim

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent/in Prof. Dr. S. Schicktanz

Ko-Referent/in: Prof. Dr. I. Zerr

Drittreferent/in: Prof. Dr. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 03.05.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prädiktive Diagnostik der Alzheimer Erkrankung; Ergebnisse einer quantitativen Fragebogenstudie in deutschen Gedächtnisambulanzen zur Praxis der Diagnostikanwendung und moralischen Einstellungen der Ärzte mit Analyse von medizinethischen Spannungsfeldern" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

Schweda M*, **Kögel A***, Bartels C, Wiltfang J, Schneider A, Schicktanz S (2018): Prediction and Early Detection of Alzheimer's Dementia: Professional Disclosure Practices and Ethical Attitudes. *J Alzheimers Dis* 62, 145-155

*shared first authorship

Bartels C, **Kögel A**, Schweda M, Wiltfang J, Pentzek M, Schicktanz S, Schneider A (2020): Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *J Alzheimers Dis* 78 1137-1148

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	7
1.1 Die Prädiktive Diagnostik der Alzheimer Erkrankung	7
1.2 Forschungsfrage und Ziel	9
1.3 Struktur der Arbeit	10
1.4 Medizinische Aspekte der Alzheimer Erkrankung	12
1.4.1 Die Alzheimer Erkrankung	12
1.4.2 Die neuen Diagnosekriterien nach NIA-AA und IGW	21
1.4.3 Die prädiktive Diagnostik der Alzheimer Erkrankung	25
1.5 Medizinethische Aspekte der prädiktiven Diagnostik der Alzheimer Erkrankung	28
1.5.1 Die Entwicklung der aktuellen ethischen Debatte zum Thema prädiktiver AD-Diagnostik	28
1.5.2 Präklinische Alzheimer Erkrankung im Spannungsfeld zwischen Gesundheits- und Krankheitsbegriff	30
1.5.3 Ethische Implikationen zur Neukonzeptionalisierung der Alzheimer Erkrankung und Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik	33
1.5.4 Das Recht auf Wissen – ärztliche Verantwortung im Hinblick auf Kommunikation und Diagnosemitteilung	36
1.5.5 Das psychosoziale Gefahrenpotenzial der prädiktiven AD-Diagnostik	41
1.5.6 Zusammenfassung der relevanten ethischen Fragestellungen im Kontext des Fragebogens	45
2 Material und Methoden	47
2.1 Literaturrecherche	47
2.2 Empirisch quantitative Forschung mittels Fragebogen	48
2.2.1 Stichprobe	49
2.2.2 Fragebogen „Prädiktive Testung von Demenz aus Ärztlicher Sicht“	50
2.2.3 Validierung und Versand	52
2.2.4 Statistik	53
2.3 Empirie und Ethik	54
2.4 Medizinethische Analyse	56
2.4.1 Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress	57
2.4.2 Die Kritik an der Prinzipienethik	61
3 Ergebnisse	63
3.1 Soziodemographische Daten und Angaben zu den teilnehmenden Einrichtungen	63
3.1.1 Antwortrate	63

3.1.2	Verteilung nach Bundesländern	64
3.1.3	Persönliche Angaben der ausfüllenden Studienteilnehmer.....	65
3.1.4	Forschung und Ausstattung.....	67
3.2	Ergebnisse bezüglich des diagnostischen Prozesses bei SCI und MCI	69
3.2.1	Diagnostisches Vorgehen bei SCI und MCI im Vergleich	69
3.2.2	Progressionsrisiko bei SCI und MCI.....	75
3.2.3	Follow-up-Untersuchungen bei SCI und MCI	78
3.3	Medikamentöse Behandlungsindikationen bei MCI und SCI	79
3.4	Aufklärung, Information und Ergebnismitteilung bei SCI und MCI	82
3.4.1	Allgemeine Ergebnismitteilung nach erfolgter Liquorpunktion	82
3.4.2	Vergleich der Aufklärung über ein erhöhtes Risiko einer späteren Demenz und Diagnose der Alzheimer Erkrankung.....	85
3.5	Ethische Implikationen und persönliche Meinungen der befragten Ärzte	87
3.5.1	Das Recht auf Nichtwissen.....	87
3.5.2	Zukünftige Bedeutung für Patienten und das Gesundheitssystem	88
3.5.3	Beurteilung eines allgemeinen Screenings für Demenz.....	90
3.5.4	Zukünftig notwendige Regelungen.....	91
4	Diskussion	92
4.1	Die Anwendung prädiktiver Diagnostik der Alzheimer Erkrankung bei SCI und MCI in Deutschland – eine Nutzen-/ Risikoabwägung.....	93
4.2	Das Recht auf Wissen versus das Recht auf Nichtwissen im Bezug zur Mitteilungspraxis der Ergebnisse prädiktiver AD-Diagnostik	98
4.3	Das Dilemma prädiktiver AD-Diagnostik: Zwischen Suzeptibilität und Diagnose	102
4.4	Hoffnungsträger oder Gefahrenpotenzial: Interventionen und pharmakologische Therapie bei SCI und MCI	107
4.5	Methodenkritik und Limitationen der Arbeit	112
4.6	Ausblick	114
5	Zusammenfassung.....	117
6	Anhang	121
6.1	Anschreiben Fragebogen	121
6.2	Fragebogen „Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht“	123
7	Literaturverzeichnis	140

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NIA-AA-Kriterien für die allgemeine Demenz bei Alzheimer Erkrankung.....	13
Abbildung 2: Modell des pathologischen Prozesses der Alzheimer Erkrankung	16
Abbildung 3: S3-Leitlinien Demenzen	19
Abbildung 4: Das Kontinuum der Alzheimer Erkrankung	21
Abbildung 5: Flow of survey response.....	63
Abbildung 6: In welchem Bundesland befindet sich Ihre Einrichtung?.....	64
Abbildung 7: In welchen Bereichen der Demenzforschung forscht Ihre Einrichtung?	67
Abbildung 8: Welche Untersuchungen sind für Sie verfügbar?	68
Abbildung 9: Welche Untersuchungen werden in Ihrer Einrichtung in der Regel zur Diagnose von SCI / von MCI angewendet?.....	70
Abbildung 10: Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden den Patienten_innen mit SCI / mit MCI eine Liquorpunktion anzubieten?.....	72
Abbildung 11: Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden, den Patienten_innen mit SCI / mit MCI keine Liquorpunktion anzubieten?.....	73
Abbildung 12: Welches sind die Kriterien, nach denen Sie sich entscheiden würden, Patienten_innen mit SCI /mit MCI eine Volumetrie und/oder Amyloid PET anzubieten?	74
Abbildung 13: Wie schätzen Sie das Risiko der Patienten_innen mit SCI für eine Progression zur Demenz innerhalb der kommenden fünf Jahre bei folgenden Biomarkerkonstellationen ein?.....	75
Abbildung 14: Wie schätzen Sie das Risiko der Patienten_innen mit MCI für eine Progression zur Demenz innerhalb der kommenden fünf Jahre bei folgenden Biomarkerkonstellationen ein?.....	76
Abbildung 15: In welchen Abständen sehen Sie Patienten_innen mit positiven Demenzmarkern zur Kontrolle?	78
Abbildung 16: Welche Behandlungsindikation ergibt sich für Sie in der Regel aus der Konstellation SCI plus folgende Demenzmarker?	80
Abbildung 17: Welche Behandlungsindikation ergibt sich für Sie in der Regel aus der Konstellation MCI plus folgende Demenzmarker?.....	81
Abbildung 18: Wie werden die Ergebnisse prädiktiver Testung auf Demenz in Ihrer Einrichtung in der Regel den Patienten_innen mitgeteilt?	82
Abbildung 19: Teilen Sie Ihren Patienten_innen den Befund der Liquordemenzmarkerbestimmung mit?	83
Abbildung 20: Falls Sie den Befund nicht mitteilen, was sind die Beweggründe?	84
Abbildung 21: Bei welcher Befundkonstellation teilen Sie in der Regel Patienten_innen mit, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine spätere Demenz/ eine Alzheimererkrankung haben?.....	85
Abbildung 22: Die Patienten_innen haben ein Recht auf Nichtwissen.....	87
Abbildung 23: Die prädiktive Testung auf eine spätere Demenz bedeutet für die Patienten_innen aus meiner Sicht zukünftig:	88
Abbildung 24: Die prädiktive Demenztestung bedeutet für das Gesundheitssystem zukünftig	89
Abbildung 25: Wie bewerten Sie die Möglichkeit eines flächendeckenden, risikoarmen und kostengünstigen Screeningtest auf eine spätere Demenzerkrankung für Frauen und Männer zwischen 40 und 50 Jahren?	90
Abbildung 26: Folgende Regelungen halte ich für notwendig, um prädiktive Testung auf eine spätere Demenzerkrankung anzubieten	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichpunkte der Literaturrecherche	48
Tabelle 2: Rücklauftrate nach Bundesländern	65
Tabelle 3: Persönliche Angaben der ausfüllenden Studienteilnehmer	66

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer's Disease
AlzA	Alzheimer's Association
APO E	Apolipoprotein E
APP-	Amyloid Precursor Protein
A β	β Amyloid
cCT	Craniales Computertomographie
CERAD	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CSF	Cerebrospinal Fluid
ddNTP	Didesoxynukleosidtriphosphat
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNPP	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HD	Huntington Disease
PET	Positronen Emissions Tomographie
IWG	International Working Group
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LP	Liquorpunktion
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
NIA	National Institute on Aging
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NIH	National Institute of Health
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-aspartic Acid
REVEAL	Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease Study
SCI/SCD	Subjective Cognitive Impairment/Subjective Cognitive Decline
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
WHO	World Health Organization

Abstract

Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels findet in der Demenzforschung ein Perspektivwechsel statt. Von der Heilung zur Früherkennung und Prädiktion mit Biomarkern. Dies beinhaltet die Etablierung von Mild Cognitive Impairment (MCI) und Subjective Cognitive Impairment (SCI) als mögliche Prodromalstadien. Die prädiktive Diagnostik, ihre klinische Anwendung und die Interpretation der Ergebnisse sind viel, teils kontrovers, diskutierte Themen. Einstellungen der behandelnden Ärzte und medizinethische Aspekte unterscheiden sich im internationalen Vergleich. Bislang gibt es noch wenige Informationen zur Handhabung in Deutschland. Vor diesem Hintergrund ist es Ziel dieser Arbeit mit Hilfe eines Fragebogens die zum Einsatz kommende Biomarker-basierte Diagnostik und diesbezügliche Meinungen der Ärzte in Deutschland abzubilden. Der Fragebogen baut auf dem internationalen Forschungsstand medizinischer und medizinethischer Aspekte der prädiktiven Alzheimer Diagnostik auf. Die Studie wurde unter 108 Ärzten aus deutschen Kliniken und Gedächtnisambulanzen durchgeführt. Zur Analyse basierend auf Häufigkeiten und prozentualer Verteilung, wurde das Statistikprogramm SPSS 21.0 (IBM) unterstützend genutzt. Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress fungierte bei der anschließenden medizinethischen Untersuchung als Orientierung und Rahmen zur Identifikation potenzieller moralischer Spannungsfelder. Als wesentliche Ergebnisse zeigte sich, dass die prädiktive Alzheimer Diagnostik regelhaft Anwendung in deutschen Gedächtnisambulanzen findet. Circa die Hälfte der Befragten teilten von MCI und pathologischen Biomarkern betroffenen Personen die Diagnose „Alzheimer Erkrankung“ mit oder ein deutlich erhöhtes Risiko diese zu entwickeln. Während ein Großteil der Studienteilnehmer ein Recht auf Nichtwissen anerkannte, kommunizierte ein ähnlicher Prozentsatz die Ergebnisse der prädiktiven Diagnostik immer. Generell stellte sich bezüglich der Ergebnisinterpretation ein heterogenes Bild dar. In vielen Fällen führte die Durchführung der prädiktiven AD-Diagnostik zu einer medikamentösen Behandlung. Die Mehrheit der Ärzte sah in der prädiktiven AD-Diagnostik einen Vorteil in der Lebensplanung der Betroffenen. Gleichzeitig bestätigten sie ein hohes psychosoziales Gefahrenpotenzial. Zusammenfassend bildeten sich nennenswerte Unterschiede in der Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik unter deutschen Ärzten ab. Die Ergebnisse dieser Studie können genutzt werden, um sie im internationalen Kontext einzuordnen und im besten Fall die Entwicklung von Leitlinien und Handlungsempfehlungen zu fördern.

1 Einleitung

1.1 Die Prädiktive Diagnostik der Alzheimer Erkrankung

„The earlier you know, the better you can prepare yourself for it. An early diagnosis at least for patient as well as for the relatives, can only be an advantage”

(Mrs. Neumann, caring wife, 2017)¹

Der demografische Wandel stellt weltweit Industrienationen insbesondere Deutschland vor besondere Herausforderungen. Mit wachsendem Anteil alternder Menschen² liegt ein Hauptaugenmerk auf alterskorrelierenden Erkrankungen. Derzeit sind in Deutschland schätzungsweise 1,5 Millionen Menschen an Demenz erkrankt. Man rechnet bis zum Jahre 2050 mit 131,5 Millionen Betroffenen und mit einer Verdopplungsrate alle 20 Jahre (World Alzheimer Report 2015) Demenz ist ein Symptom verschiedener Erkrankungen, die alle auf strukturellen Gehirnveränderungen basieren und mit einem Verlust an Neuronen einhergehen (Deuschl und Maier 2016). In 60 % der Fälle tritt die Demenz im Rahmen der Alzheimer Erkrankung (AD) auf und lässt sich so durch Ursache, Erkrankungszeitpunkt und Verlauf von anderen Formen, wie der vaskulären oder frontotemporalen Demenz abgrenzen (De-Paula et al. 2012). Häufigstes Erstsymptom sind Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses. Mit Fortschreiten der Erkrankung sind auch Verluste höherer kortikaler Funktionen wie Sprache und Entscheidungs- oder Urteilsvermögen zu beobachten. Bis jetzt existiert keine grundsätzliche Therapie (Bazzari et al. 2019).

Die Alzheimer-Forschung liefert jährlich unzählige neue Erkenntnisse zu Pathogenese, diagnostischen Verfahren und Therapieansätzen. Die Konzeption der Erkrankung unterliegt der ständigen Weiterentwicklung (Jessen und Haass 2019). Es zeigte sich, dass die der AD zugrundeliegenden Pathologien schon Jahre vor Auftreten dementieller Symptomatik nachgewiesen werden können (Sperling et al. 2011). Bislang existiert kein kurativer Therapieansatz für die AD (Atri 2019).

¹ Vgl. Alpınar-Sencan et al. (2020)

² Soweit im Folgenden Personenbezeichnungen und/oder Berufsgruppenbezeichnungen Verwendung finden, so sind damit – sofern nicht ausdrücklich anders angegeben – stets alle Geschlechter gemeint.

Trotz Unabwägbarkeiten der Forschungsergebnisse und Rückschlüsse zeichnet sich in Forschungskreisen ein anhaltender Trend des Paradigmenwechsels ab von Heilung zur Prävention und Früherkennung (Jessen und Dodel 2014). Begriffe wie Subjective Cognitive Impairment (SCI) und Mild Cognitive Impairment (MCI)³ etablierten sich als mögliche Vorstufen der AD (Hampel et al. 2014). Mittels neuer diagnostischer Verfahren in den Gebieten neuronaler Bildgebung, humangenetischer Diagnostik und liquorbasierter Biomarker können asymptomatische bzw. prodromale Stadien detektiert werden (Cavedo et al. 2014; Landau und Frosch 2014). Bislang sind sowohl Validierung als auch der Zusammenhänge zwischen klinischer Ausprägung und Biomarkern Gegenstand aktueller Forschung und nicht eindeutig geklärt (Olsson et al. 2016). Indessen erschwert die zunehmende translationale Verbreitung neuer diagnostischer Verfahren aus Forschungskonzepten in die klinische Routine die klare Trennung zwischen den Gebieten der Wissenschaft und der Patientenversorgung. Immer mehr auf Menschen mit Demenz spezialisierte Einrichtungen sehen sich mit prädiktiver AD-Diagnostik konfrontiert (Schweda et al. 2018). Dabei wecken die Ergebnisse prädiktiver Diagnostik Hoffnung auf wirksame Behandlungs- und Vorsorgestrategien für Patienten und Angehörige.

„If I had known today that in ten years I will be severely demented, I wouldn't be able to cope with that.”

(Mr. Kaiser, caring husband, 2017)⁴

Gleichzeitig wird die AD in mehreren Umfragen aus individueller, aber auch gesellschaftlicher Sicht als eine gefürchtete gesundheitliche Einschränkung benannt. Die Angst vor Verlusten kognitiver Fähigkeiten im höheren Lebensalter ist groß (Alzheimer Europe 2011). Effektive krankheitsmodifizierende Therapieansätze sind nicht verfügbar (Cavedo et al. 2014). Außerdem fehlen allgemein akzeptierte Konzepte und Standards zum Einsatz oben genannter Diagnostik in der klinischen Praxis (Vos et al. 2014).

Die wenigen bislang durchgeführten Studien zur klinischer Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik zeichnen ein heterogenes Bild mit großen Unsicherheiten und interinstitutioneller Variabilität auf nationaler und internationaler Ebene (Roberts et al. 2010; Bocchetta et al. 2015). Diese Entwicklung stellt die Gesellschaft vor große Herausforderungen.

³ Unter SCI versteht man die subjektive Wahrnehmung kognitiver Defizite, die mit vorhandener neuropsychologischer Testung nicht objektivierbar ist. Nach neuen Erkenntnissen wurde die Bezeichnung Impairment durch Decline ersetzt. Die Abkürzungen SCI und SCD wird in dieser Arbeit gleichwertig verwendet. MCI ist als Risikofaktor einer Demenz konzeptualisiert und definiert als objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz (Deuschl und Maier 2016)

⁴ Vgl. Alpınar-Sencan et al. (2020)

Aus den Möglichkeiten der neuen Technologien ergeben sich zwangsläufig Spannungsfelder relevanter medizinethischer Fragestellungen.

Generell stellt sich die Frage, wie die Forschungsergebnisse der prädiktiven Alzheimer-Diagnostik mit dem damit verbundenen Wissenszugewinn sinnvoll genutzt werden können ohne einzelne Individuen zu schaden. Hierzu ist es sinnvoll relevante medizinethische Prinzipien anwendungsbezogen zu betrachten.

1.2 Forschungsfrage und Ziel

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der im Jahr 2015 durchgeführten deutschlandweiten Fragebogenstudie zum Thema prädiktive Alzheimer-Diagnostik dar. Zentral widmet sie sich der Frage, ob und wie die prädiktive Diagnostik der AD in Deutschland Anwendung findet und welche medizinethischen Aspekte in diesem Bezug von besonderer Bedeutung sind. Nach Darstellung der Resultate zu Diagnosepraxis, Ergebnismitteilung und -interpretation sollen medizinethische Spannungsfelder identifiziert, analysiert und bewertet werden. Zwischen 2007 und 2011 etablierten sich in europäischer und amerikanischer Forschung zur AD neue Ansätze zum Krankheitskonzept. Ziel war es durch laborchemische und radiologische Verfahren möglichst früh Risikogruppen und Betroffene in prodromalen Krankheitsstadien zu identifizieren. Dadurch soll die Forschung zu effektiven Therapiestrategien erleichtert und bestmöglich Wege gefunden werden den natürlichen Krankheitsverlauf der AD zu beeinflussen oder zu stoppen (Albert et al. 2011; Jack Jr. et al. 2011; McKhann et al. 2011). Im Verlauf fanden die vermeintlichen Forschungskonzepte immer mehr ihren Weg in die klinische Patientenversorgung. Somit können sie einer breiten Masse zur Verfügung stehen (Couteur et al. 2013). Vor dem Hintergrund des natürlichen Krankheitsverlaufs der AD und fehlender Regulationsmechanismen kann diese Entwicklung als ethisch bedenklich gewertet werden.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Anwendung der prädiktiven AD-Diagnostik in Deutschland zu quantifizieren und gleichzeitig zu analysieren, welche Vorteile oder Gefahren behandelnde Ärzte in den Möglichkeiten prädiktiver AD-Diagnostik sehen. Die Anwendung neuer diagnostischer Mittel, deren nicht standardisierte Aussagekraft und die damit verbundene Interpretation der Ergebnisse sollen abgebildet werden. Die erste deutschlandweite Befragung unter psychiatrisch und neurologisch tätigen Ärzten, als Experten zu diesem Thema, rückt die prädiktive Diagnostik einer bis dato unheilbare Erkrankung und die resultierende konkrete klinische Anwendung in den Fokus aktueller Forschungsinteressen.

Eine Analyse der Aussagen leistet ihren Beitrag zur medizinethischen Forschung, in dem sie die Meinungen der Ärzte genauer abbildet, mögliche Konflikte benennt und eine Einordnung in medizinethische Spannungsfelder erlaubt; vor allem im Hinblick auf fehlende Richtlinien und verlässliche Erfahrungswerte zum Thema der prädiktiven AD-Diagnostik.

Ebenfalls werden moralische Einstellungen der Ärzte benannt und mögliche ethische Konflikte im Umgang mit den prädiktiven Diagnoseverfahren und deren Konsequenzen untersucht. Gleichzeitig trägt die medizinethische Analyse der Umfrage dazu bei, die Schnittpunkte zu klassifizieren zwischen einer den Patienten gegenüber verantwortungsvollen Medizin und der Umsetzung des Forschungsfortschritts. Einschätzungen sollen aufgeführt werden, welche notwendigen Voraussetzungen es geben muss, die den Einsatz der ursprünglichen Forschungskonzepte im individuellen, patientenorientierten Kontext rechtfertigen. Die vorliegende Arbeit wertet mögliche Übereinstimmungen oder Abweichungen der Anwendung der prädiktiven AD-Diagnostik von den aktuellen in Deutschland gültigen S3-Leitlinien aus und ordnet die Ergebnisse in die theoretisch geführte internationale Forschungsdebatte ein. Ziel ist es unter Beachtung kultureller und historischer Aspekte abschließend Informationen zu gewinnen, die im Entwicklungsprozess zukünftiger Richtlinien und Empfehlungen als Hilfestellung dienen können.

1.3 Struktur der Arbeit

Kapitel Eins führt in den thematischen Hintergrund der prädiktiven AD-Diagnostik ein. Diese Arbeit ist in einem interdisziplinären Kontext verordnet. Mit Hilfe sozialwissenschaftlicher Methoden, in diesem Fall einer quantitativen Fragebogenstudie, werden medizinethisch relevante Punkte prädiktiver Demenzdiagnostik identifiziert, gleichzeitig deren Anwendung in Deutschland quantifiziert und mögliche Auswirkungen auf die Arzt-Patientenbeziehung und Therapieentscheidungen diskutiert. Nach Erläuterung des gedanklichen Ansatzes der Arbeit wird die Fragestellung definiert.

Zum tieferen Verständnis geht Kapitel 1.4 auf den medizinischen Hintergrund der AD ein. Besonderes Augenmerk liegt auf der Neukonzeptionalisierung der AD und dem Forschungsfortschritt in Bezug auf Biomarker und Therapie. Kapitel 1.5 handelt von der medizinethischen Debatte zum Thema der prädiktiven AD-Diagnostik. Besondere Aspekte der AD und Chancen, aber auch Risiken der prädiktiven AD-Diagnostik werden umrissen und zentrale medizinethische Spannungsfelder dargestellt. Kapitel 1.4 und 1.5 bilden die Basis, auf welcher der Fragebogen entwickelt wurde.

Kapitel Zwei thematisiert sowohl die Methodik der empirisch quantitativen Forschung als auch die Entstehung des Fragebogens und den Prozess der Datengewinnung. Genauer wird auf die Verknüpfung zwischen Empirie und Ethik eingegangen. Ein Unterkapitel behandelt die Prinzipienethik von Beauchamp und Childress. Dieses Modell dient als medizinethischer Hintergrund für die vorliegende Arbeit. Moralische Konflikte prädiktiver AD-Diagnostik werden anhand dieses Rasters analysiert und eingeordnet.

Als Mittelpunkt der Arbeit dient Kapitel Drei. Die empirischen Ergebnisse der Fragebogenstudie werden vorgestellt und die wesentlichen Aussagen der befragten Ärzte ausgewertet.

Die Ergebnisse gliedern sich in soziodemografische Daten und Aussagen zum diagnostischen Prozess. In den Fokus rücken Aufklärungsverfahren und Ergebnismitteilung. Abschließend werden medizinethische Aspekte und deren Einfluss auf die prädiktive Diagnostik aus Sicht der befragten Ärzte genannt.

Kapitel Vier, die medizinethische Diskussion, kategorisiert die in Kapitel Drei dargestellten Ergebnisse anhand der Prinzipienethik von Beauchamp und Childress und ordnet diese gleichzeitig kritisch in den derzeitigen internationalen Forschungsstand ein. Die Ergebnisse werden zusammengefasst. Abschließend folgt ein Ausblick auf zukünftig relevante Fragestellungen und Implikationen.

1.4 Medizinische Aspekte der Alzheimer Erkrankung

1.4.1 Die Alzheimer Erkrankung

Die AD ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch das klinische Erscheinungsbild eines progressiven Gedächtnisverlustes und anderer kognitiver Einschränkungen charakterisiert ist (Blennow et al. 2006). Die Definition gemäß ICD 10 lautet:

„F00.- Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.“ (ICD-10 2020).*

Korrelierend zum Verlauf findet sich eine makroskopische Hirnatrophie. Mikroskopisch äußert sich die Erkrankung im Verlust vielzähliger Neuronen und Synapsenverbindungen. Senile Plaques und Neurofibrillenveränderungen komplettieren die nachweisbaren hirnrorganischen Veränderungen. Die Überlebenszeit ab Symptombeginn beträgt zwischen drei und neun Jahren (Querfurth und LaFerla 2010). Man unterscheidet zwischen familiären und sporadischen Krankheitsfällen. Letztere machen den weit größeren Teil an der Gesamtzahl aus. Oftmals wird die Diagnose nach dem 65. Lebensjahr gestellt (Late-Onset-Form LOAD). Die früher auftretende Variante wird Early-Onset-AD (EOAD) genannt. Diese Form ist häufig mit genetischen Mutationen vereinbar, die einem autosomal dominanten Erbgang folgen (Hacke und Poeck 2010). Allerdings lässt sich der abschließende Befund AD erst nach dem Tod des Betroffenen durch eine Hirnobduktion stellen.

Klinisch damit vergesellschaftet ist die Alzheimer-Demenz. Der Begriff Demenz stellt einen klinischen Symptomkomplex dar und definiert sich wie folgt:

„Demenz (Code: F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eber auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.“ (ICD-10 2020).

Die Alzheimer-Demenz ist charakterisiert durch den Verlust von Gedächtnisfunktionen und die Beeinträchtigung weiterer höherer kortikaler Funktionen, die zu einer Störung der Alltagsaktivität führen, siehe Abbildung 1.

Kognitive oder verhaltensbezogene Symptome liegen vor, die

1. das Funktionieren bei Alltagsaktivitäten beeinträchtigen
2. eine Verschlechterung im Vergleich zu einem vorherigen Zustand darstellen
3. nicht durch ein Delir oder eine psychische Erkrankung erklärbar sind
4. Die kognitive Störung wird diagnostiziert durch die Kombination aus Eigen- und Fremdanamnese und objektiver Bewertung der kognitiven Leistung durch kognitive Testung oder eine klinisch-kognitive Untersuchung, Eine neuropsychologische Testung sollte dann durchgeführt werden, wenn die Anamnese und die kognitive, orientierende klinische Untersuchung nicht ausreichen, um die Diagnose sicher zu stellen.
5. Es müssen mindestens zwei der folgenden Bereiche beeinträchtigt sein:
 - a. Gedächtnisfunktion
 - b. Verstehen und Durchführung komplexer Aufgaben, Urteilsfähigkeit
 - c. Räumlich-visuelle Funktionen
 - d. Sprachfunktionen
 - e. Veränderungen im Verhalten („Persönlichkeitsveränderungen“)

Die Abgrenzung der Demenz zu leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) ist durch die Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen durch die kognitive oder Verhaltensstörung definiert. Die Bewertung der Alltagsbeeinträchtigungen ist eine klinische Bewertung, die sich an der individuellen Patientenkonstellation ausrichtet und auf den Angaben des Patienten und eines Informanten fußt.

Abbildung 1: NIA-AA-Kriterien für die allgemeine Demenz bei Alzheimer Erkrankung, modifiziert nach McKhann et al. (2011). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.

In den letzten Jahrzehnten wurde vieles über die Pathogenese der AD bekannt. Dennoch lassen sich nicht alle Fragen zum Krankheitsverlauf beantworten, z. B. die individuell unterschiedlichen Progressionsgeschwindigkeiten und Therapieoptionen (Naylor et al. 2012). Weitere Forschung muss auch auf den Gebieten der Prävention und Therapiemöglichkeiten betrieben werden (Jack Jr. et al. 2011).

1.4.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

1906 erstmals von dem Psychiater und Neuropathologe Alois Alzheimer beschrieben, ist die AD auch mehr als 100 Jahre später Gegenstand intensiver Forschung. Erst in den letzten Jahrzehnten konnten Risikofaktoren und grundlegende pathologische Prozesse identifiziert werden. Trotz großer Anstrengungen sind viele den Krankheitsprozess betreffende Regulationsmechanismen noch unentdeckt oder unverstanden (Serrano-Pozo et al. 2013). Klinische und epidemiologische Studien belegen, dass bei Personen zwischen 65 und 85 Jahren AD die häufigste Ursache dementieller Symptome ist (Blennow et al. 2006). Die weltweite Prävalenz bei den Übersechzigjährigen liegt zwischen 5-7 %. Über die Hälfte der Betroffenen lebt in Entwicklungs- oder Schwellenländern. Diese Zahlen sollen in Zukunft zunehmen (Prince et al. 2013). Laut World Alzheimer Report wurden 2015 9,9 Millionen neue Fälle von AD diagnostiziert. Weltweit leben 46,9 Millionen Menschen mit Alzheimer. Es wird prognostiziert, dass sich diese Zahlen alle zwanzig Jahre verdoppeln. Nach kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs und Schlaganfall gilt AD als vierthäufigste Todesursache in Industriestaaten (World Alzheimer Report 2015). Volkswirtschaftlich gewinnt die Alzheimer-Demenz immer mehr an Bedeutung. Die weltweiten Kosten für medizinische Behandlung, Ausgaben für Pflege und informelle Aufwendungen beliefen sich 2010 auf über \$ 604 Billionen. 70 % der Ausgaben entfielen allein in Europa und Nordamerika (Wimo et al. 2013). Der größte Risikofaktor für AD ist das Alter. Die Prävalenz steigt von unter 1 % in der Gruppe der Übersechzigjährigen nahezu exponentiell auf 24-33 % in der Altersgruppe ab 85 Jahre. Frauen sind aufgrund der höheren Lebenserwartung häufiger von AD betroffen (Ferri et al. 2005). Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse wie Koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, aber auch Alkohol-, Nikotinabusus und Adipositas werden als Risikofaktoren der AD gewertet und beeinflussen durch verschiedene Mechanismen sowohl Entstehung als auch Verlauf der AD (Gorelick et al. 2011; Østergaard et al. 2015).

Dagegen werden psychosozialen Faktoren, zum Beispiel ein hohes Bildungsniveau, moderate körperliche Aktivität, Gedächtnistraining und ein großes soziales Netzwerk, protektive Eigenschaften zugeschrieben, die den Erkrankungsbeginn und-verlauf hinauszögern und positiv beeinflussen können (Barnes und Yaffe 2011). Ernährungsstudien lassen vermuten, dass die Einnahme verschiedener Vitamine und Omega3 Fettsäuren mit einem geringeren AD Risiko einhergeht. Mögliche protektive Effekte sind noch Gegenstand epidemiologischer Forschung (Reitz et al. 2011). Es gibt auch genetische Einflüsse. Bei den seltenen familiär auftretenden Varianten der AD handelt es sich um autosomal dominant vererbte Formen. Kennzeichnend ist ein früher Beginn zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Mutationen in den Genen APP (Amyloid Precursor Protein), PSEN-1 (Presenilin 1) und PSEN-2 (Presenilin 2) führen mit voller Penetranz zu AD. Aktuell diskutiert man auch die Beteiligung weiterer Suszeptibilitäts-Gene (Bateman et al. 2012). Bei der nicht-familiären Variante der AD wird APOE ϵ 4 (Apolipoprotein ϵ 4) als Risikofaktor beschrieben. Das Apolipoprotein spielt eine bedeutende Rolle im Fettstoffwechsel. Genetisch zeigt es einen Polymorphismus. Man unterscheidet sechs Isoformen, je nach Allelkombination. Mit 77 % ist Allel ϵ 3 das Häufigste (Williams et al. 2010). Während die Allele ϵ 2 und ϵ 3 nicht mit erhöhtem Risiko an AD zu erkranken einhergehen, steigt das Risiko bei Nachweis von Allel ϵ 4 (Khanahmadi et al. 2015). Bei 40 bis 65 % der Patienten mit AD kann APOE ϵ 4 in ein- oder zweifacher Kopie genetisch nachgewiesen werden (Raber et al. 2004). Sind nahe Verwandte von AD betroffen, erhöht sich das Risiko selbst im Laufe des Lebens an AD zu erkranken. Bei mehreren Fällen in der Familiengeschichte steigt das beschriebene Risiko abermals. Dennoch ist eine familiäre Belastung keine zwingende Voraussetzung. Eine Vielzahl sporadischer Fälle von AD ist beschrieben (Loy et al. 2014).

1.4.1.2 Pathogenese

Ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von β -Amyloid ($A\beta$) beeinträchtigt neuronale Signalwege. Physiologisch kommt β -Amyloid beim Abbau des membranständigen Amyloid-Precursor-Proteins (APP) vor, das durch drei Enzymgruppen prozessiert wird (Hardy und Selkoe 2002). Während die α -Sekretase APP vor der $A\beta$ -Region proteolytisch spaltet und so einer Plaquebildung entgegenwirkt, teilt die β -Sekretase APP innerhalb der $A\beta$ -Region. Das entstandene Restprotein wird durch die γ -Sekretase, deren katalytischer Kern aus Presenilin besteht, in das plaquebildende β -Amyloid überführt. Es entstehen $A\beta$ 1-40 und $A\beta$ 1-42, die sich durch die Anzahl der Aminosäuren unterscheiden (Chow et al. 2010). Im physiologischen Stoffwechsel herrscht Ersteres vor. Bei AD kehrt sich das Verhältnis zugunsten von $A\beta$ 1-42 um. Letzteres neigt eher zu senilen Plaques (SP) zu aggregieren, kann aber auch lösliche Oligomere bilden. Diese besitzen neurotoxisches Potential (Querfurth und LaFerla 2010). Am Ende der inflammatorischen Antwort von Mikroglia und Astrozyten stehen oxidativer Stress und Ionengleichgewichtsverschiebungen. Dies verstärkt das Phänomen des Neuronenuntergangs (Duyckaerts et al. 2009). Eine Korrelation zwischen SP Häufigkeit im Gehirn und Schwere der AD besteht nicht. Zusammenhänge von Gesamt $A\beta$ und Gedächtnisstörungen werden beschrieben (Näslund et al. 2000). Tau-Proteine sind in neuronalen Axonen für die Stabilität der Mikrotubuli zuständig.

Nach pathologischer Hyperphosphorylierung verliert Tau seine Affinität zu Mikrotubuli und lagert sich zu helikal gewundenen Filamenten (paired helical filaments) zusammen, welche sich ihrerseits wieder in größeren Filamenten (tangles) organisieren (Wang et al. 2007). Mikrotubuli-Instabilität und gestörter axonaler Transport sind die Folgen, die wahrscheinlich auch zum Zelltod führen (Mi und Johnson 2006). Die Anzahl der neurofibrillären Tangles (NFT) korreliert besser mit der Schwere der AD und dem Nervenzellverlust als die Anzahl SP (Gomez-Isla und Spire 2008). Wechselwirkungen zwischen beiden sind aktuell Gegenstand der Forschung, siehe Abbildung 2.

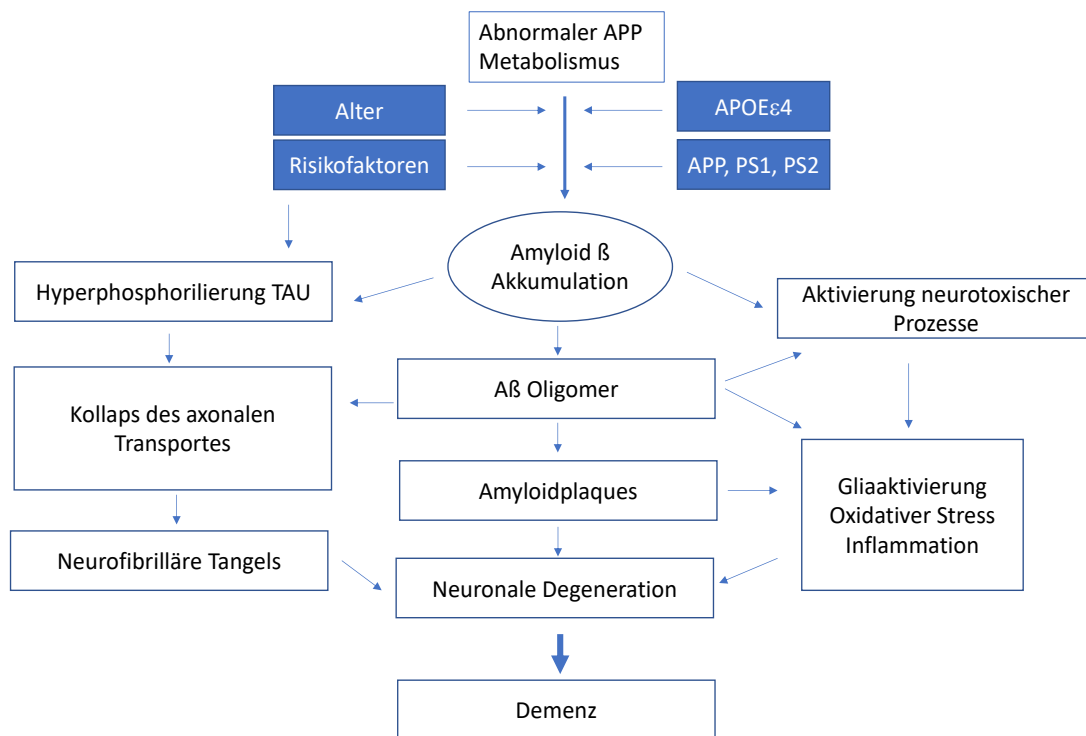


Abbildung 2: Modell des pathologischen Prozesses der Alzheimer Erkrankung, modifiziert nach Forlenza et al. (2010) (CC BY 2.0)

Es wird vermutet, dass A β über Enzymkaskaden, an welchen auch das neuentdeckte Lipoprotein ILO5 beteiligt ist, die Phosphorylierung von Tau-Protein fördert (Querfurth und LaFerla 2010; Giannopoulos et al. 2014). AD beeinflusst zahlreiche Neurotransmittersysteme. Im Vordergrund steht hauptsächlich das cholinerge System, gekennzeichnet durch eine Verminderung des Acetylcholins. Ursächlich sind Verluste von Nervenzellstrukturen im basalen Vorderhirn, hauptsächlich des Nucleus basalis Meynert, der aus über 90 % acetylcholinergener Neuronen besteht und neben Efferenzen in fast alle Bereiche des Kortex auch über Verbindungen zum Hippocampus verfügt.

Das resultierende Transmitterdefizit trägt zu den Störungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeit bei (Terry und Buccafusco 2003). In der medikamentösen Therapie stellen die Störungen des cholinergen Systems einen Ansatzpunkt der symptomatischen Behandlung mittels Acetylcholinesterase-Inhibitoren dar (siehe Kapitel 1.4.6).

1.4.1.3 Symptomatik und klinisches Bild

Die Symptomatik der AD ist auf Nervenzelldegenerationen zurückzuführen, die im Hippocampus und temporalen Kortex beginnen und sich im Verlauf auf weitere kortikale Areale ausbreiten (Scheltens et al. 2016). Mikroskopisch lassen sich zwei charakteristische Veränderungen nachweisen. Ablagerungen extrazellulär aus unlöslichem Amyloid (Senile Plaques, SP) und intrazelluläre aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Neurofibrilläre Tangles, NFT). Pathobiochemisch kommt es zu einem Ungleichgewicht der Neurotransmitter, hauptsächlich im cholinergen System (Scheltens et al. 2016). Kernsymptomatik der AD sind kognitive Störungen des Gedächtnisses. Diese lassen sich schon früh detektieren. Hauptsächlich ist das episodische Neugedächtnis betroffen. Neue Informationen können nach kurzer Zeit nicht mehr abgerufen werden. Im Verlauf verschlechtern sich Langzeit- und Arbeitsgedächtnis bis auch Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des räumlich-visuellen Denkens und der exekutiven Funktionen hinzukommen (Hodges 2006). Sprachliche Defizite äußern sich anfangs in Wortfindungsstörungen oder Benennungsschwierigkeiten.

Später treten jedoch neben inhaltsarmer Sprache auch immer häufiger Fehlfunktionen des Sprachverständnisses und der Sprachproduktion auf (Honig und Mayeux 2001). Apraxie, visuelle Agnosie und fehlendes Planungsvermögen komplettieren das Vollbild und beeinträchtigen Betroffene in ihren alltäglichen Aktivitäten (Klimova et al. 2015). Weiterhin beobachtet man Wesensveränderungen, die sich in Apathie, depressiven Symptomen und sozialem Rückzug äußern, aber auch Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Agitation mit Wandersucht, Hypersexualität und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus können auftreten (McKeith und Cummings 2005). Die Ausprägung der Symptomatik ist interindividuell verschieden und lässt AD zu einem heterogenen Krankheitsbild werden. In späten Stadien sind die Patienten oftmals immobil, da auch motorische Bereiche des Gehirns von den pathologischen Prozessen betroffen sind (McKeith und Cummings 2005). Gehäuft treten stereotype Bewegungsmuster auf. Betroffene verlieren ihre Kommunikationsfähigkeit und sind in allen Bereichen ihres Lebens, wie Essens- und Flüssigkeitsaufnahme oder Körperpflege auf Unterstützung angewiesen (Hodges 2006).

1.4.1.4 Diagnostisches Vorgehen

In Deutschland setzen Psychiater und Neurologen zur Diagnose der AD zunächst das Bestehen einer Demenz nach allgemeinen Kriterien voraus (siehe Kapitel 1.4.1). Es wird betont, dass die Demenz Diagnose aus einem klinisch beschreibenden Kontext gestellt wird und keine eindeutige ätiologische Zuordnung vornimmt (Deuschl und Maier 2016). Vor jeglichen apparativen Untersuchungen steht in der Alzheimer-Diagnostik die orientierende neuropsychologische Untersuchung. Schon bei Verdacht helfen psychologische Tests bei der Objektivierung und Schweregradeinteilung der Symptome. Das bekannteste Verfahren ist MMSE (Minimal Mental State Examination). In einem 5-10 minütigen Test werden unter anderem die kognitive Leistung, Orientierungsfähigkeit und Aufmerksamkeit getestet (Folstein et al. 1975). Die alleinige Anwendung des MMSE reicht zur Abklärung eventueller Gedächtnisdefizite nicht aus. Eine Prüfung jeder einzelnen von Demenz betroffenen Gedächtnisdomäne und kortikalen Funktionen ist notwendig (Schmidtke und Hüll 2007). Die CERAD Testbatterie, 1968 in den USA entwickelt, prüft in acht Einzeltests die bei AD im Vordergrund stehenden Hirnleistungsstörungen. Die erzielten Ergebnisse werden im Anschluss unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildungsstand normiert (Satzger et al. 2001). In Deutschland kommt die von der geriatrischen Universitätsklinik Basel übersetzte und validierte Version zum Einsatz. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen dementen und gesunden Personen ist möglich (Aebi 2002).

Die Ergänzung zur Evaluation des visuell-räumlichen Denkens bietet der Uhrentest. Patienten sollen in einen vorgezeichneten Kreis Ziffern von eins bis zwölf und eine vorgegebene Uhrzeit einzeichnen. Die Beurteilung erfolgt nach Vollständigkeit und Platzierung der Zahlen (Shulman 2000). Weitere differentialdiagnostische Hilfsmittel sind Veränderungen der Konzentration einzelner Liquorproteine und neuronale Bildgebung, die neben ausführlicher Eigen- und Fremdanamnese weitere Hinweise auf Ursachen der dementiellen Symptomatik liefern (Deuschl und Maier 2016). Die wissenschaftliche Einteilung nach amerikanischen Vorgaben (siehe Kapitel 1.4.2) findet man auch in den neuen deutschen S3-Leitlinien von 2016 wieder. Allerdings weist man ganz klar darauf hin, dass momentan die Kriterien allein im Forschungskontext ihre Berechtigung haben (Deuschl und Maier 2016). Biomarker und Bildgebung sollen hauptsächlich zur Differentialdiagnostik eingesetzt werden. Vom Screening asymptomatischer Personen rät man ab. Neu aufgenommen wurde allerdings das MCI-Konzept als möglicher Risikofaktor für eine spätere AD.

Auf Personen, die über leichte Gedächtnisdefizite klagen, sollen erhöhte ärztliche Aufmerksamkeit und vermehrte Verlaufskontrollen zukommen (Deuschl und Maier 2016).

Generell ist es möglich die frühe Diagnostik dementieller Symptome anzustreben und die neue Definition der Alzheimererkrankung als Kontinuum zu übernehmen. Dennoch steht im diagnostischen Feld das klinische Bild im Vordergrund, danach können weitere Schritte in die Wege geleitet werden. Biomarkerdiagnostik und Bildgebung versteht man als Hilfsmittel die Diagnose zu spezifizieren, siehe Abbildung 3. Die Empfehlung beruht auf dem

„Grad 0: "Kann"-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren“ (Deuschl und Maier 2016, S.8).

Seit der Veröffentlichung der neuen Forschungskriterien 2011 wird in einer Vielzahl von Studien versucht die Richtlinien in die klinische Praxis zu übernehmen. Ziel ist es die Vorhersagegenauigkeit der neuen Biomarkertests zu untersuchen. Bevor die tatsächlich in klinischer Routine gestellten Diagnosen den oben genannten Forschungskriterien entsprechen und notwendigen Kriterien übernommen werden, bedarf es weiterer Forschung zur Aussagekraft der verwendeten Diagnostik und möglicher Therapieoptionen. Erst dann kann dem Konzept der präklinischen AD mit Auswirkungen auf Untersucher und Betroffene voll Rechnung getragen werden. Trotzdem wächst das Interesse an den neuen Methoden (Galluzzi et al. 2012; Rami et al. 2012; Roe et al. 2013).

17 Die liquorbasierte neurochemische Demenzdiagnostik kann in klinisch unklaren Fällen im Rahmen der Erstdiagnostik die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen eines Demenzsyndroms eingesetzt werden. Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ia

4 Die Diagnose einer Demenz ist eine Syndromdiagnose und soll auf anerkannten Kriterien fußen, wie sie z. B. in der ICD-10 niedergelegt sind. Demenz ist zunächst eine klinische, beschreibende Diagnose; eine prognostische Aussage ist damit nicht impliziert. Hinter der Syndromdiagnose verbirgt sich eine Fülle von ursächlichen Erkrankungen, die differenziert werden müssen, da erst die ätiologische Zuordnung eine fundierte Aussage über den Verlauf und die Behandlung erlaubt.

Eine erste ätiologische Differenzierung kann ebenfalls an klinischen Merkmalen, die z. B. in der ICD-10 gelistet sind, erfolgen. Die ätiologische Zuordnung anhand dieser klinischen Merkmale allein ist aber unzureichend. Good clinical practice, Expertenkonsens

Abbildung 3: S3-Leitlinien Demenzen, modifiziert nach Deuschl und Maier S. 38 (2016)

1.4.1.5 Therapie

Eine Therapie von AD ist nach heutigem Forschungsstand nur symptomatisch möglich. Sogenannte *disease modifying drugs* scheinen im Tiermodell günstige Einflüsse auf den Krankheitsverlauf zu nehmen. Vor allem Wirkstoffe, die den neuronalen Untergang aufhalten sollen, kommen zum Einsatz. Weiterhin existieren unzählige Empfehlungen zu nicht medikamentösen Behandlungsstrategien. Festzuhalten bleibt, dass noch kein Medikament entwickelt wurde, das den Krankheitsprozess stoppen oder bereits eingetretene Veränderungen rückgängig machen könnte (Bazzari et al. 2019). Besonders im Hinblick auf die der Erkrankung zugrundeliegenden Pathologien zeigen sich keine therapeutischen Ansatzpunkte, um das Auftreten oder Fortschreiten von Amyloidplaques oder neurofibrillären Tangles zu beeinflussen (Schmidt et al. 2015). Basierend auf der cholinergen Hypothese kommen Acetylcholinesterase-Inhibitoren zum Einsatz. Durch Inhibition der Acetyl- und Butylcholinesterase sollen die Konzentrationen des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt angehoben werden und somit zu einem Ausgleich des cholinergen Defizites führen. Momentan sind drei Wirkstoffklassen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zugelassen (Birks et al. 2015). Im Stadium einer leichten bis mittleren Demenz zeigt der Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren eine Verbesserung der kognitiven Funktion. Fraglich bleibt auch nach verschiedenen klinischen Studien, ob dieser Effekt nicht auch auf individuelle Krankheitsverläufe zurückzuführen ist, die mit einer kurzfristigen Symptomverbesserung einhergehen (Birks et al. 2015). Ein weiterer Ansatzpunkt stellt der Einsatz von NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine dar. Der Einsatz dieser Wirkstoffklasse beruht auf der Annahme, dass die ständige Aktivierung von glutaminergen Rezeptoren zu einer Verstärkung des neuronalen Zellverlustes führt (Howard et al. 2012). Memantine als nicht kompetitiver Antagonist kann diesen neurotoxischen Effekt verhindern, ohne physiologische Funktionen zu blockieren (Francis 2009). Signifikante Verbesserungen der Symptome im Bereich Sprache, Gedächtnis und exekutive Funktionen werden bei mittlerer bis schwerer AD berichtet (Rive et al. 2013). Der Einsatz bei leichter bis mittlerer AD ist umstritten. Studien zeigten keinen Benefit im Vergleich zu Placebo (Schneider et al. 2011). Der gleichzeitige Einsatz beider Substanzklassen ergibt in neueren Studien ebenfalls verbesserte klinische Ergebnisse. Allerdings lassen sich noch keine Langzeitresultate formulieren, sodass es keine eindeutigen Empfehlungen zur Kombination von Acetylcholinesterase-Inhibitoren und NMDA-Rezeptorantagonisten gibt (Schmidt et al. 2015). Ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung ist der Einsatz präventiver Medikation, um Risikofaktoren zu modifizieren. Positionen zur Effektivität verschiedener Medikamente und Life-Style Änderungen lassen sich noch nicht ableiten (Crous-Bou et al. 2017).

Neben pharmakologischen Stoffen versucht man mit nicht medikamentösen Therapien den Verlauf von AD positiv zu beeinflussen. Diese Strategien zielen zum einen auf die Reduktion kognitiver Symptomatik ab und zum anderen sollen sie die Lebensqualität verbessern. Psychiatrische Begleitsymptome wie Agitation oder Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sind im Fokus (Olazarán et al. 2010). Eine Vielzahl verschiedener Interventionen wurde in klinischen Studien erprobt. Kognitives Training und körperliche Aktivität haben eindeutigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und können im besten Fall zu einer Stabilisierung der Symptomatik führen (Poulin MJ et al. 2016). Für nicht medikamentöse Therapieansätze sprechen auch die Abwesenheit möglicher unerwünschter Nebenwirkungen und die niedrigen Kosten. Kognitives Verhaltenstraining hilft mit verschiedenen Strategien bei der Krankheitsbewältigung, mobilisiert patienteneigene Ressourcen, die einer möglichen Deaktivierung in frühen Krankheitsstadien entgegenwirken und können depressiven Symptome lindern. Auch wenn manche Therapieeffekte nicht in Studien nachweisbar sind, überwiegt die Stärkung der Patienten durch das Gefühl selbst gegen die Erkrankung vorgehen zu können (Staedtler und Nunez 2015).

1.4.2 Die neuen Diagnosekriterien nach NIA-AA und IGW

Neben der etablierten Art der Diagnosestellung wurden wissenschaftliche Grundsätze der NIA-AA und IGW entwickelt die Diagnose AD zu stellen. Man unterscheidet zwischen möglicher, wahrscheinlicher und definitiver AD. Der möglichen und wahrscheinlichen AD liegen objektivierbare Gedächtnisdefizite in ansteigender Schwere zugrunde, siehe Abbildung 4.

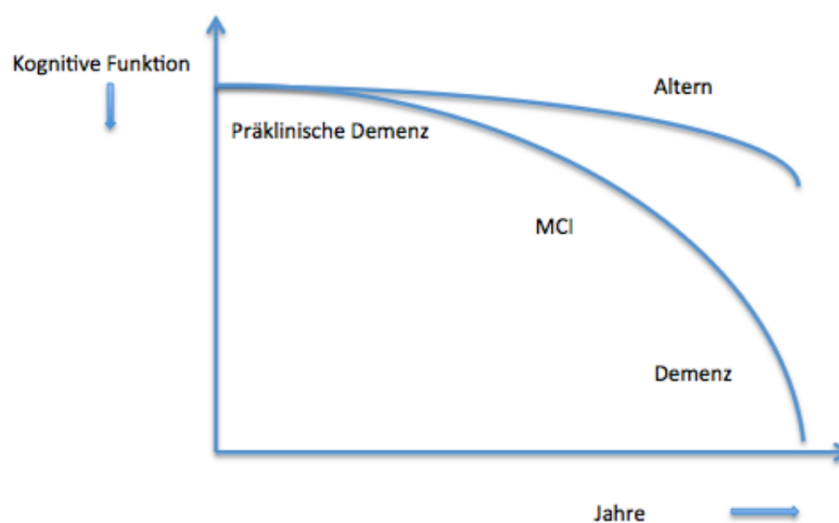


Abbildung 4: Das Kontinuum der Alzheimer Erkrankung, modifiziert nach Sperling et al. (2011). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.

Grundlage der Einteilung dieser zwei Punkte ist auch hier das klinische Gesamtbild und die Beurteilung des Arztes. Allerdings ist man sich einig, dass AD spezifische Pathologien schon Jahre vor klinischen Symptomen auftreten (Jack Jr. et al. 2011). Neue wissenschaftliche Erkenntnisse im Bereich der Biomarkerforschung veranlassten die Weiterentwicklung der oben genannten Kriterien. Diese nutzen ein Krankheitsmodell, das AD als Kontinuum zwischen präklinischer und klinisch-manifester Ausprägung versteht (Jack Jr. et al. 2011). Dem asymptomatischen Stadium folgen die Stadien Mild Cognitive Impairment und manifeste Demenz. Mild Cognitive Impairment ist hier definiert als leichte kognitive Störung, die „subjektiv und objektiv zu kognitiven Einbußen bei erhaltener Alltagskompetenz führt“ (Deuschl und Maier 2016).

Die präsymptomatischen Stadien können gemäß NIA-AA noch weiter unterteilt werden. Die Phase vor Übergang zu MCI kann als Subjective Cognitive Impairment definiert werden, wo subjektiv eine Minderung kognitiver Fähigkeiten empfunden wird, diese sich aber mit den vorhandenen Tests nicht objektivieren lässt (van Harten et al. 2013). In den folgenden Jahren entwickelte sich eine vielschichtige Debatte bezüglich der Bezeichnung SCI und schlussendlich eine Umbenennung zu Subjective Cognitive Decline. Dies lenkt den Fokus auf die Dynamik der wahrgenommenen Gedächtnisveränderung (Rabin et al. 2015).⁵ Parallel zu der Überarbeitung der NIA-AA-Kriterien stellte 2007 B. Dubois die Kriterien der International Working Group (IWG) vor. Er stimmte dem neuen Krankheitskontinuum der AD zu und beschreibt den präklinischen Verlauf. Mit Hilfe von Biomarkern und neuronaler Bildgebung hält die IWG eine AD-Diagnose in vivo möglich. Sie definierten keine „asymptomatisch an AD-Erkrankten“, sondern setzten das präklinische mit einem at-risk-Stadium gleich (Dubois et al. 2014). Biomarker und neuronale Bildgebung sind Hauptbestandteile in den grundlegenden diagnostischen Prozessen. (McKhann et al. 2011; Dubois et al. 2014). Früh detektierte Gehirnveränderungen ohne weitere Symptomatik fallen unter die Kategorien *preclinical AD* und *MCI due to AD*, während *Dementia due to AD* die heutzutage bekannten AD-Stadien von leicht bis schwer umfasst. Mit Hilfe der Biomarker und kognitiven Kriterien kann man diese Überbegriffe noch weiter spezifizieren und zwischen präpathologischen, asymptomatischen und symptomatischen Stadien mit unterschiedlichen Risikostratifizierungen unterscheiden. Je nach Zuordnung der Patienten in die vorgestellten Kriterien kommen unterschiedliche Empfehlungen zur Biomarkerdiagnostik zur Anwendung (Visser et al. 2012a; Hampel et al. 2014). Diese Entwicklung entspricht dem wachsenden Wunsch nach präventiven und kurativen Behandlungsstrategien. Dennoch müssten

⁵ In der vorliegenden Arbeit wird bewusst in Kongruenz zum Fragebogen die Bezeichnung SCI (Subjective Cognitive Impairment) verwendet.

weitere Studien folgen, dass sich die neuen Kriterien in der täglichen klinischen Routine etablieren können (Wiltfang 2014). Im Folgenden soll darauf näher eingegangen werden.

1.4.2.1 Preclinical AD

Im präklinischen Stadium haben Betroffene nachweisbare Änderungen im Gehirn oder der Liquorzusammensetzung (Sperling et al. 2011). Über mehrere Jahrzehnte können sich die molekularen Veränderungsprozesse entwickeln. Typische Symptome wie Gedächtnisverlust sind nicht feststellbar. Die Definition berücksichtigt, dass AD-assoziierte Strukturen schon 20 Jahre vor weiteren Beschwerden auftreten können. Das bietet mögliche Ansatzpunkte für neue therapeutische Strategien und präventive Behandlungen. Konkrete Aussagen zu Krankheitsprogress und Abgrenzung zu normalen Alterungsprozessen können jedoch nicht getroffen werden. Auch Träger von APOε4 und autosomal dominant vererbten AD-Formen werden in ihrer präsymptomatischen Phase in diese Kategorie eingeschlossen. Die verantwortlichen Autoren weisen darauf hin, dass diese Definition nicht für die klinische Praxis geeignet ist und weiterer Forschung bedarf (Sperling et al. 2011). Diese asymptomatische Phase kann bis zu 15 Jahre andauern. Dann kann eine ca. 5–10 Jahre lange Phase einer subjektiv verspürten, aber noch nicht objektivierbaren Verschlechterung der geistigen Leistungsfähigkeit folgen oder der Verbleib im asymptomatischen Stadium (Jessen 2019). SCI ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden zu späterer Zeit Demenz vom AD-Typ zu entwickeln. Bei Vorhandensein von AD-Biomarkern steigt diese Wahrscheinlichkeit nochmals (Eckerström et al. 2017). Hier kann gemäß den NIA-AA-Kriterien von einem Preclinical-AD-Stadium 2 gesprochen werden, wenn SCI ohne Biomarkerveränderungen vorliegt und geht bei Nachweis pathologischer Biomarker in ein Preclinical-Stadium 3 über (Sperling et al. 2011; Jack et al. 2018).

1.4.2.2 MCI due to AD

Personen, die über Gedächtnisdefizite klagen, die auch von ihrem sozialen Umfeld wahrgenommen werden, die allerdings noch nicht alltägliche Aktivitäten beeinflussen, fallen unter die Kategorie Mild Cognitive Impairment (Petersen et al. 2014). Hierunter wird eine beobachtbare und in Tests objektivierbare Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, insbesondere der Gedächtnisfunktionen, bei gleichzeitig erhaltener Alltagskompetenz und Selbstständigkeit verstanden. Die Phase der leichten kognitiven Störung dauert ebenfalls mehrere Jahre an (Jessen 2019). 10 % bis 20 % der Bevölkerung ab 65 Jahren zeigen Symptome die zu MCI passen (Roberts et al. 2008). Die leichte kognitive Störung kann grundsätzlich viele Ursachen haben, wovon die AD nur eine ist.

Entsprechend können bei einem Patienten mit einer leichten kognitiven Störung die Biomarkerbefunde unauffällig bezüglich der AD-Pathologie sein. Patienten mit einer leichten kognitiven Störung ohne Hinweise für Amyloid- oder Tau-Aggregation oder Neurodegeneration haben eine gute Prognose nicht an AD zu erkranken (Jessen 2019).

Die Konversionsrate zu AD liegt bei bis zu 10 % pro Jahr (Ganguli et al. 2011). Ein Großteil der Betroffenen bleibt kognitiv stabil. Über einen Rückgang der Gedächtnisbeschwerden wurde berichtet. Allerdings zeigten wenige Studien, dass Personen, die ihre normale Gedächtnisfunktion zurückerlangten, im Verlauf ein höheres Risikolevel beibehielten erneut MCI und im Verlauf mit 55-65 % Wahrscheinlichkeit eine Demenz zu entwickeln (Petersen et al. 2018). Es ist unklar, durch welche Mechanismen diese unterschiedlichen Outcomes ausgelöst werden (Manly et al. 2008). Durch Biomarkertest und neuronale Bildgebung lassen sich die Patienten mit MCI und AD-typischen Strukturveränderungen herausfiltern und in die Gruppe der *MCI due to AD* einordnen. Verschiedene Biomarkerprofile erlauben Abschätzungen zum wahrscheinlichen Progressionsrisiko. Die Verfasser der neuen Kriterien machen deutlich, dass sich allein die klinische Beobachtung leichter Gedächtnisdefizite für ärztliche Routine eignet und angewendet werden kann. Biomarker und andere Aspekte des *MCI due to AD* sollen Studiensettings vorbehalten bleiben und bedürfen weiterer Forschung (Albert et al. 2011).

1.4.2.3 Dementia due to AD

In diesem Stadium beeinträchtigen Gedächtnisprobleme die Fähigkeiten einer Person ihr alltägliches Leben zu bewältigen (siehe Kapitel 1.4.1). In einem kontinuierlichen Prozess entwickelt sich dann zunächst eine leichte, im Anschluss eine mittelschwere und später eine schwere Demenz. Die frühere Aufteilung der leichten bis schweren AD-Demenz wird unter diesem Punkt zusammengefasst und noch deutlicher von anderen Demenzursachen abgegrenzt. Das Vorhandensein AD-typischer Hirnveränderungen ist obligat. Hier ist die Datenlage schon so umfassend, dass diese Kriterien sowohl in klinischer Praxis ohne Zugriff auf spezialisierte Diagnostik als auch in der Forschung und klinischen Studien angewendet werden können. Allerdings betonen auch hier die Verfasser, dass weitere Ergebnisse zur Standardisierung und Aussagekraft der Diagnosetools wünschenswert sind (McKhann et al. 2011).

1.4.3 Die prädiktive Diagnostik der Alzheimer Erkrankung

Der folgende Abschnitt stellt die einzelnen Diagnoseverfahren der Biomarker-basierten Alzheimerdiagnostik nach NIA-AA und IWG näher dar. Vor- und Nachteile werden erörtert und Aussagen zu prädiktiver Qualität und Limitationen getroffen.

1.4.3.1 Biomarker im Liquor

In den neuen Kriterien spielt der Einsatz verschiedener Biomarker⁶ eine große Rolle. Man verspricht sich von der Weiterentwicklung dieser diagnostischen Instrumente Ansatzpunkte für neue Therapien, um die Progression der AD zu verlangsamen oder gar zu stoppen. Studien zeigen, dass sich bestimmte Marker schon bis zu 20 Jahre vor dementiellen Symptomen verändern und mit einer Präzision von 85-95 % die zugrundeliegenden Pathologien widerspiegeln (Fagan et al. 2014). Zu beachten ist allerdings, dass im Gegensatz zu nachweisbaren genetischen Mutationen die Marker in Liquor oder Blut nicht eine absolute Vorhersagewahrscheinlichkeit haben, sondern viel mehr die Diagnosespezifität erhöhen (Reitz und Mayeux 2014). Ziel ist es, möglichst frühzeitig Personen mit erhöhtem Risiko AD zu identifizieren. Es hat sich gezeigt, dass die Biomarker auch zu der Differenzierung zwischen AD und Nicht-AD-Demenzformen eingesetzt werden können und mit einer Sensitivität von 94 % AD identifizieren und mit 84 % Nicht-Alzheimerformen ausschließen. Anzumerken ist, dass die Daten auf klinisch diagnostizierten Patienten beruhen und die Differentialdiagnostik mittels Biomarker nicht die klinische Diagnose ersetzen kann (Welge et al. 2009). Forschungsschwerpunkte liegen darauf, einerseits das Level der A β Ablagerungen und andererseits die Schwere des neuronalen Schadens oder Untergangs zeigen.

Hierfür eignen sich besonders die Konzentrationen von Tau-Protein (tTau), speziell des phosphorylierten Taus (pTau) und Amyloid β 1-42 (A β 1-42). Ersteres scheint mit der Schwere und Häufigkeit der AD Symptome einherzugehen und als Marker für neuronale Degeneration zu stehen. Erhöhte Mengen von pTau und tTau steigen nicht nur intrazellulär an, sondern lassen sich auch im Liquor nachweisen (Wallin et al. 2010). Während die Höhe des Gesamt-Tau auch mit anderen Ereignissen, die mit neuronalen Schäden verbunden sind korreliert, scheint pTau spezifisch für demenzielle Erkrankungen zu sein und auch das Fortschreiten von MCI zu beschreiben (Ewers et al. 2007). Gegensätzlich dazu verhält sich A β 1-42. Während sich die Gesamt-Amyloid und A β 1-40 im Liquor nicht verändern, vermindert sich die Konzentration von A β 1-42. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Sequestration in Senilen Plaques (Zetterberg und Blennow 2008).

⁶ Biomarker bedeutet in diesem Zusammenhang messbare Parameter, die prognostische oder diagnostische Aussagekraft haben und als Krankheitsindikatoren herangezogen werden (vgl. Biomarkers Consortium | FNIH)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich die Erniedrigung von A β 1-42 weit vor dem Anstieg des pTAu nachweisen. Dies unterstützt die Hypothese, dass Amyloidveränderungen weitere AD-typische Pathologien beeinflussen und die Krankheitsprogression beschleunigen (Stomrud et al. 2007). Weiterführend wird auch der Quotient aus A β 1-42 und A β 1-40 berechnet, so genannte Amyloid Ratio. Diese nimmt im Liquor bei AD ebenfalls ab. Viele Studien belegen der Ratio eine höhere diagnostische Bedeutung als Progressionsmarker, als A β 1-42 oder pTAu alleine (Janelidze et al. 2016). Manche Autoren gehen so weit, die Genauigkeit der Biomarker über die klinisch durchgeführte Diagnostik zu stellen. Andere wiederum schreiben A β und tTau höhere Aussagekräfte zu (Adamczuk et al. 2015). Einig ist man sich allerdings, dass das Gesamtbild erhöhter Biomarker im Liquor zur Diagnostik benutzt werden soll. Durch die Kombination erhöht sich die jeweilige Vorhersagekraft, da die Biomarker einzeln gesehen auch mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sein können und nur in ihrer Gesamtheit spezifisch für AD sind (Vos et al. 2012; Sierra-Rio et al. 2016). Je weiter fortgeschritten das Stadium der AD ist, desto höher die Korrelation der Marker (Parnetti et al. 2012; Balasa et al. 2014). Die Veränderungen von pTAu, tTau, A β 1-42 und der Ratio finden sich schon im vermutlichen präklinischen AD Stadium und bleiben im Krankheitsverlauf auch konstant verändert (Mattsson et al. 2011). Momentan gelten die Ergebnisse hauptsächlich im Forschungskontext und als Grundlage klinischer Studien. Experten fordern auch nach langjährigen Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet Standardisierung in Bezug auf technische Verfahren und klinische Einsetzbarkeit. Die Untersuchungsergebnisse variieren von Studie zu Studie und ein abschließendes Statement für die klinische Praxis steht noch aus (Mattsson et al. 2011).

Man versucht auch mittels Bluttest Veränderungen nachzuweisen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen einhergehen. Unter physiologischen Bedingungen korreliert das im Liquor gemessene Amyloid β mit der Konzentration im Blut. Bei Patienten mit AD ist dieses Verhältnis durch das vermehrte Anfallen des Spaltproduktes A β 1-42 aufgehoben. Auch Homocystein im Plasma zeigt eine signifikante Korrelation mit neurodegenerativen Erkrankungen (Wald et al. 2011). Fraglich bleibt, ob dieser Effekt nicht auch mit dem vermehrten Auftreten dieser Krankheiten im höheren Lebensalter geschuldet ist. Eine Hyperhomocysteinämie steht im Zusammenhang mit höherem Lebensalter und die Konzentrationen steigen signifikant (Serot et al. 2005; Wald et al. 2011). Die gegenseitigen Wechselwirkungen der Parameter sind offen und weitere Studien konnten die beschriebenen Ergebnisse nicht bestätigen (Smach et al. 2011).

Welche Aussagen man aus diesen Beobachtungen ziehen kann und welche weiteren Einflüsse auf die Biomarker einwirken, bleibt Gegenstand aktueller Forschung. Auch andere molekulare Blutbestandteile wie Cholesterin, Entzündungsmarker oder Interleukine rücken in den Forschungsfokus. Die bisherige Studienlage ist allerdings so indifferent, dass es keine Empfehlung gibt, blutbasierende Biomarkertests anzuwenden (Reitz und Mayeux 2014).

1.4.3.2 Neuronale Bildgebung

Technologischer Fortschritt im Bereich der bildgebenden Verfahren ermöglicht es heutzutage AD-Pathologien in vivo darzustellen. Mittels struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) lässt sich die Hirnatrophie vor allem im medialen Temporallappen und im Hippocampus darstellen. Diese korreliert mit der klinischen AD-Progression und besitzt hohe Vorhersagekraft (Ridha et al. 2008). Obwohl nicht kostengünstig, ist das Verfahren im klinischen Kontext etabliert und oftmals verfügbar. Aufgrund besserer Weichteildarstellung ist die strukturelle MRT der reinen Computertomographie überlegen (Lehéricy et al. 2007). Verschiedene Aufnahmetechniken bilden die strukturellen Veränderungen in ihrer Bandbreite ab. Allerdings ist zu beachten, dass diese nicht spezifisch für AD sind und andere Hirnpathologien ursächlich sein können. Deshalb wird die strukturelle MRT primär zum Ausschluss anderer Ursachen angewendet (Bonifacio und Zamboni 2016). Um Aussagen über den funktionellen Status der Hirnregionen zu treffen, nutzt man heutzutage funktionelle Bildgebung. Funktionelle Messungen lassen sich mittels spezieller Tracer-Substanzen durchführen. FDG-PET und SPECT geben Einblicke in Glukosestoffwechsel und Blutfluss der zu untersuchenden Hirnbereiche. Grundlegend hierfür ist die Nutzung radioaktiver Marker, um molekulare Prozesse besser zu verstehen. Studien zeigen, dass FDG PET sich durch höhere Spezifität und Sensitivität im Vergleich zur SPECT als diagnostisches Instrument durchsetzen kann (Davison und O'Brien 2014). Es ist auch möglich Amyloidablagerungen direkt nachzuweisen. In den letzten Jahren entwickelte man spezielle Indikatoren, die sich an die Plaques binden können. Ein erster Schritt für AD pathognomonische Veränderungen in vivo nachzuweisen (Berti et al. 2016).

Da diese schon früh im Krankheitsverlauf beschrieben werden, sehen Experten im Amyloidimaging nicht nur ein Mittel um klinische Diagnosen zu verifizieren, sondern auch mögliche Patienten in einem at-risk-Stadium herauszufiltern und sie falls vorhanden, Therapieansätzen zuzuführen (O'Brien und Herholz 2015). Nach aktuellem Forschungsstand sollen die aufgeführten Methoden nicht einzeln genutzt werden, um Diagnosen wie AD oder Demenz zu stellen. Noch nicht für alle Patienten zugänglich, versteht man es in der klinischen Routine eher als eine Möglichkeit eine zuvor gestellte Diagnose zu verifizieren (Bonifacio und Zamboni 2016).

1.5 Medizinethische Aspekte der prädiktiven Diagnostik der Alzheimer Erkrankung

1.5.1 Die Entwicklung der aktuellen ethischen Debatte zum Thema prädiktiver AD-Diagnostik

Mit der Entwicklung molekularer Biomarkern und bildgebenden Verfahren gelang der wissenschaftliche Fortschritt die pathognomonischen Veränderungen der AD zu Lebzeiten betroffener Personen nachzuweisen. Erklärtes Ziel verschiedener nationaler Forschungsstrategien ist es mit Hilfe dieser Biomarker den möglichst frühesten Erkrankungsbeginn zu detektieren (Jack Jr et al. 2010). Höchste Priorität liegt seitdem nach der frühen Diagnosestellung möglichst effektive und den Krankheitsverlauf modifizierende pharmazeutische Therapien zu entwickeln (Hampel et al. 2011). 2007 begann man das bisherige gültige Konzept der AD zu überarbeiten. Neue Forschungsergebnisse zeigten, dass demenzieller Symptomatik ein präklinisches Stadium vorausgeht. Als diagnostisches Mittel wurden erstmalig Biomarker gestützte Verfahren und neuronale Bildgebung eingeführt (Dubois et al. 2007; Jack et al. 2018). Statt die AD über die klinische Ausprägung der Demenz zu diagnostizieren, ging man in Forschungskreisen dazu über AD als klar definierten, langsam fortschreitenden pathologischen Prozess mit einer Vorlaufphase zu sehen. Im Rahmen dieses Paradigmenwechsels wurden neue Begriffskategorien geschaffen mit Hinweisen auf einen präklinischen bzw. prodromalen Verlauf (Sperling et al. 2011; Dubois et al. 2014). Dies führte dann zu einer Überarbeitung der seit 1984 geltenden Kriterien der NINCDS-ADRDA und Übernahme als neues Konzept der AD (Albert et al. 2011; McKhann et al. 2011; Sperling et al. 2011).

Parallel entfachte auch eine intensive ethische Debatte zur Forschung an Menschen mit Demenz und deren Versorgung. Patientenautonomie, Selbstbestimmung und Einwilligungsfähigkeit markierten Eckpunkte der kontroversen Auseinandersetzung (Gauthier et al. 2013). Konkret dominierten Fragen zur Lebensqualität und benötigte Pflege am Lebensende, Nutzen und Risiken rein symptomatischer Therapieansätze und die Fähigkeit der Patienten zur Einwilligung in Therapien und klinische Studien (Baldwin et al. 2003). Indessen entwickeln sich die Forschungsansätze weiter. Der Fokus liegt zunehmend auf den asymptomatischen Vorphasen mit der Hoffnung durch Biomarker neue Therapieansätze für ein möglichst frühes Eingreifen in den Krankheitsprozess zu entwickeln. Dieser Trend rief eine Vielzahl neuer medizinethischer Spannungsfelder hervor, die in der bisherigen Debatte noch nicht beachtet wurden.

Wichtige Fragestellungen bezogen auf (asymptomatische) Menschen mit Demenz, aber auch deren Umfeld und medizinisches Personal, fanden bislang wenig Berücksichtigung (Schick Tanz et al. 2014). Die Entwicklung der Biomarker und Neukonzeptionalisierung der AD bewegen sich ethisch auf einem Feld, dem es bislang an systemischer ethischer Reflexion fehlt. Es keinen konkreten Rahmenplan als Hilfestellung für politische Entscheidungen im Gesundheitswesen und für Gesundheitsexperten (Schick Tanz et al. 2014). Die Entwicklung der Biomarker ist immer noch in einer Anfangsphase ohne standardisierte Aussagen zu Validität und Reabilität. Dennoch darf das Potenzial der biomarkerbasierten Forschung und Patientenversorgung nicht unterschätzt werden (Couteur et al. 2013). Vor diesem Hintergrund erscheint es dringlich die ethisch-theoretische Debatte auf das Feld der präklinischen AD und prädiktiver Diagnostik zu erweitern. Der demografische Wandel, vor allem in den Industrienationen, lässt alterskorrelierende Erkrankungen gesundheitspolitisch in den Vordergrund rücken. Langfristig soll der aktuelle Fokus von Entscheidungen am Lebensende und die Pflege betreffend hin zur Demenzprävention wechseln (Whitehouse 2019).

Die folgenden Kapitel adressieren unterschiedliche Aspekte der aktuellen Debatte um zentrale Probleme, Kontroversen und auch offenbleibende Fragen: Präsymptomatische AD im Spannungsfeld des Krankheitsbegriffes, die Neukonzeptionalisierung der AD und Bedeutung prädiktiver Diagnostik, ärztliche Verantwortung im Hinblick auf Aufklärung und Diagnosemitteilung und psychosoziales Gefahrenpotenzial

Aus theoretischer Sicht bleibt es fraglich, ob abnormale Biomarkerkonstellationen als pathologischer Prozess ohne zwingende Symptomatik zur Diagnosestellung einer schwerwiegenden Erkrankung ausreichend oder als Risikostratifizierung zu sehen sind (Schermer MHN und Richard 2019). Gleichzeitig führt eine Diagnosestellung trotz Asymptomatik zur Schaffung einer neuen Kategorie von Betroffenen. Im Spannungsfeld des Gesundheits- und Krankheitsbegriff ergibt dies die mögliche Einführung einer neuen Kategorie von „gesunden Kranken“ oder „Patienten in Warteschleifen“ (Karlavish 2011). Ebenfalls zu beleuchten ist, dass die oben genannten Kriterien für Forschungszwecke entwickelt wurden, um den Krankheitsverlauf der AD besser zu verstehen und Therapien zu entwickeln, die im besten Fall die Konversion zu Demenz zu verlangsamen (Gauthier et al. 2013). Richtlinien in Bezug auf Forschung und klinischer Behandlung müssen noch entwickelt und der Übergang der Forschungskriterien zu Behandlungsstandards reflektiert werden (Karlavish 2011). Ein weiteres Hauptthema stellt die Diagnosemitteilung dar. Obwohl sich in der Literatur eindeutige Empfehlungen zur Diagnosemitteilung finden lassen (Post und Whitehouse 1995; Fisk et al. 1998), scheint die Anwendung dieser auf prädiktive AD-

Diagnostik erschwert (Gauthier et al. 2013). Als Gründe werden diagnostische und prognostische Unsicherheit sowie fehlende Therapiemöglichkeiten angegeben, mögliche negative psychische Auswirkungen bei den Betroffenen und die Unfähigkeit die Diagnose zu verstehen (Gauthier et al. 2013). Hier klingt ein weiterer Hauptpunkt der ethischen Debatte an. Vor dem Hintergrund, dass die AD eine der meist gefürchteten Erkrankungen darstellt (Alzheimer Europe 2011), erscheint das Aufführen psychosozialer Auswirkungen und Gefahren unabdingbar. Auf Grundlage der genannten Punkte wurde der Fragebogen dieser Arbeit entwickelt und soll zur Klärung der offenen Fragen beitragen.

1.5.2 Präklinische Alzheimer Erkrankung im Spannungsfeld zwischen Gesundheits- und Krankheitsbegriff

Die vorgestellte Kombination aus Biomarkerdiagnostik und neuronaler Bildgebung führte neben einem veränderten Krankheitskonzept auch zu einer Verschiebung von klinischer, zu biochemischer Diagnose. NIA-AA und IGW implementierten neue Begriffe und Definitionen dieser Konzeptualisierung (vgl. Kapitel 1.4.2). Durch die prognostischen Unsicherheiten wird die ethisch-theoretische Debatte weiter angetrieben. Es entsteht ein Spannungsfeld zwischen Krankheit und Gesundheit, abnormalem und normalem Altern (Schickanz und Schweda 2012). In der modernen Medizin ist das Altern neben den Fragestellungen zu Lebensanfang und -ende ein weites Forschungs- und Praxisfeld geworden (Schickanz und Schweda 2012). Hier lässt sich auch die Neukonzeptionalisierung der AD einordnen. Um sich diesem Thema erstmals zu nähern, ist es notwendig sich einen Überblick zu verschaffen, wie Gesundheit und Krankheit im ethisch-theoretischen Diskurs definiert werden. Es existiert eine Vielzahl methodischer Ansätze. Betrachtet man diese genauer, lassen sich zwei Gruppen einteilen: einerseits die Vertreter der Naturalisten, mit anatomisch-biologischen Argumenten und andererseits die Normativisten mit holistischem Ansatz (Lanzerath 2006; Schermer MHN und Richard 2019). Beide Positionen sind Gegenstand einer viel diskutierten Debatte mit Fokus auf der Frage, ob Krankheit und Gesundheit wertefreie Ansätze darstellen. Naturalisten bejahen dies und sehen pathologische Prozesse als Kern von Krankheiten, während in den holistischen Ansätzen die Symptomatik und deren Einfluss auf das Leben Betroffener im Vordergrund stehen (Schermer MHN und Richard 2019). Nachvollzogen werden soll die Debatte in dieser Arbeit am Beispiel von zwei verschiedenen Theorien der Medizintheoretiker Christopher Boorse und Lennart Nordenfelt. Schon andere prädikierten diese Entwicklung ähnlich und diskutierten die folgenden Positionen (Lanzerath 2006 S. 21f). Es werden beide Ansätze kurz erläutert und in Verbindung mit der Neukonzeptionalisierung der AD gesetzt.

C. Boorse entwickelte 1997 ein biomedical-Modell des funktionalistischen Krankheitsverständnisses. Er definiert Gesundheit als normale biologische Funktion des Organismus und Krankheit als Resultat pathologischer Prozesse, die eine Störung der Gesundheit zu Folge haben (Boorse 1997). Boorse sieht seine Theorie als wertefreie theoretische Annahme, gestützt durch biologische Funktionalität und statistischer Natürlichkeit (Lanzerath 2006 S. 23). Das Verständnis dieses Krankheitsbegriffs ermöglicht vor allem einen wissenschaftlichen Blick auf Krankheit. In die Bewertung von Gesundheit und Krankheit fließen hauptsächlich empirisch erhebbare und deskriptive Parameter ein, die eine Feststellung von Krankheit allein nach pathologischen Prozessen und Dysfunktionen ermöglichen (Lanzerath 2006 S. 24.). Entsprechend dieser Theorie wäre preclinical AD als pathologischer Prozess, der den normalen Aufbau der Nervenzellen beeinträchtigt, als Krankheit anzusehen. Diese Klassifikation ist in Frage zu stellen, bedenkt man, dass die als pathologisch definierten Ablagerungen β -Amyloid und pTau auch bei einer wachsenden Anzahl von Personen über dem 80. Lebensjahr mit erhaltenen Gedächtnisleistungen zu finden sind (Richard et al. 2012). Somit bleibt es fraglich, ob die ablaufenden Prozesse als normal kategorisiert werden können, beachtet man die spezifische Referenzgruppe mit hohem Alter (Schermer MHN und Richard 2019). Eine Definition als Krankheit wäre in diesem Fall für preclinical AD nicht gegeben.

Gegensätzlich zu Boorse verfolgt L. Nordenfelt einen ganzheitlichen Ansatz zur Definition von Gesundheit und Krankheit. Er beschreibt Gesundheit als Zustand, in dem körperliche und geistige Fähigkeiten vollständig erhalten sind. Dies soll dem Individuum ermöglichen, bestimmte, allerdings nicht willkürliche Lebensziele zu erreichen (Nordenfelt 2007). Krankheit definiert Nordenfelt als Konstellation, die zur Einschränkung dieser Funktionen führt und das Erlangen der Lebensziele verhindert (Nordenfelt 2007). Explizit führt er an, dass Krankheit nicht allein als Abweichungen von anatomischer und biochemischer Norm verstanden wird, sondern als subjektiv beeinträchtigende Situation (Friedrich et al. 2016). Für ihn ist die persönliche Anerkennung eines von normalen Funktionen abweichenden Zustandes essentiell zum Aufsuchen medizinischer Hilfen (Nordenfelt 2007). Gemäß dieser Theorie kann preclinical AD nicht als Krankheit definiert werden. Es liegen keine Symptome vor, die die Lebensfunktionen einschränken (Giaccone et al. 2011). Dubois berücksichtigt in den IGW Kriterien diese Ansicht und definiert Krankheit erst in dem Stadien prodromal AD und Dementia (Dubois et al. 2014). Fraglich bleibt, ob subjektiv wahrgenommene Funktionsdefizite bei SCI und MCI, gemäß Nordenfelt, nicht doch als krankhaft bezeichnet werden können (Schermer MHN und Richard 2019). Beide genannten Ansätze lassen die Klassifikation „krank“ bei präklinischer AD zu.

Während Boorse, wie dargestellt, dies anhand nachweisbarer Pathologien begründet, verweist Nordenfelt auf die Symptomatik, die AD mit Fortschreiten entwickelt und somit das Leben der Individuen einschränkt (Schermer MHN und Richard 2019). Indessen ist es in der modernen Medizin nicht unüblich asymptotische, aber die Gesundheit beeinträchtigende Zustände als Krankheit anzuerkennen. Je kürze die Zeitspanne bis zum Auftreten der Symptome ist, desto höher erscheint die Wahrscheinlichkeit nach holistischem Ansatz als Krankheit zu gelten (Schermer MH und Richard 2019).

Es ist bislang noch nicht gelungen darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und Zeitspanne nach Nachweis abnormaler Biomarker eine Symptomatik im Sinne von Demenz auftritt. Außerdem ist bestätigt, dass nicht alle Betroffene überhaupt eine Symptomatik entwickeln (Jansen et al. 2015). Dies unterstützt gemäß Nordenfelt preclinical AD nicht als Krankheit anzusehen. Erweitert man die in Auszügen dargestellte Debatte zu den Kernaussagen bezüglich Gesundheit und Krankheit um handlungsorientierte Ansätze, zeigt sich, dass die Unterscheidung zwischen „krank“ und „gesund“ Ergebnisse menschlichen Handelns abbilden (George et al. 2013). Teil dieses Prozesses sind Diskussion und Konsensfindung zwischen den beteiligten Experten. Der Fakt, dass zur gleichen Zeit zwei Arbeitsgemeinschaften ähnliche Vorschläge zur Neukonzeptionalisierung der AD publizierten, unterstreicht, dass Krankheitsdefinitionen sich über die Zeit verändern können (Schermer MH und Richard 2019). Dennoch stellt sich die Frage, welche Ziele sollen die neuen Definitionen und Diagnosekriterien erreichen. Die Krankheitsklassifikationen beeinflussen Praktiken, schaffen neue Gegebenheiten und beeinflussen direkt oder indirekt Personen (Schermer MH und Richard 2019). Ein Großteil ist sich einig in dem Punkt, dass die Neukonzeptionalisierung der AD vor allem für Forschende interessant ist. Die neuen Kategorien erlauben einen leichteren Zugang zu Präventions- und Interventionsstudien und lassen mögliche Vorteile für zukünftige Patientengruppen ableiten.

Die Übertragbarkeit in die klinische Patientenversorgung wird nach wie vor als Hauptkritikpunkt angesehen. Auf persönlicher Ebene führt die Neukonzeptionierung der AD zu drastischen Veränderungen des Krankheits- und Gesundheitsempfindens. In der ethisch-theoretischen Debatte entsteht eine neue Kategorie des kranken Gesunden. Die bisherigen Kategorien, nach welchen ein Patient entweder eine bestimmte Erkrankung hat oder nicht, werden aufgeweicht (Vickers et al. 2008). Obwohl die veränderten Biomarker bei präklinischer AD Zeichen für ablaufende pathologische Prozesse sind, stehen die derzeitige Unsicherheit der Testung und uneinheitlichen Grenzwerten für risikobehaftete Variablen. Sie widersprechen dem bisherigen Krankheitskonzept. Gesunde Personen können symptomlosen Patienten in Warteschleife sein, mit einem gewissen Risiko später symptomatischen

Patienten zu werden (Karlavish 2011). Die Informationen aus Biomarkerdiagnostik und Bildgebung können von Betroffenen als deterministisch wahrgenommen werden mit fatalistischen Auswirkungen auf emotionaler und rationaler Ebene (Schick Tanz et al. 2014). Dennoch stellt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zukünftig an Demenz zu erkranken nach aktuellem Stand keine gesundheitliche (Fremd-)Schädigung dar, vor der Schutz geboten ist (Prädiadem 2018). Die Vereinfachung und Reduktion des Krankheitsbegriffs auf pathologische Prozesse ohne Korrelation zu klinischer Symptomatik stellen diesbezüglich viel diskutierte Punkte dar. Eine abschließende Bewertung bleibt in der Debatte ausstehend.

1.5.3 Ethische Implikationen zur Neukonzeptionalisierung der Alzheimer Erkrankung und Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik

Die vorgestellten Kriterien und die Amyloidkaskade gemäß IGW und NIA-AA finden nicht unter allen Wissenschaftlern Anklang (Richards und Brayne 2010). Primäres Ziel der Neukonzeptionalisierung war es die Forschung in diesem Bereich zu unterstützen. Man wollte die Rekrutierung von Probanden für Präventions- und Interventionsstudien vereinfachen und verfolgte die Vorstellung Therapieerfolge durch möglichst frühes Eingreifen zu ermöglichen (Peters et al. 2013). Ob dieses Ziel erreicht werden kann, ist offen. Mit der Bekanntmachung des neuen AD-Konzepts und vermehrter Forschung wurden gleichzeitig Forderungen nach Screeningoptionen für die breite Bevölkerung und differenzierter Ursachenfindung bei MCI und Demenz laut (Naylor et al. 2012). Die Forschung verspricht sich daraus eine dem bisherigen Konzept überlegene Diagnosestellung mit für die Betroffenen einfacherem Zugang zu klinischen Studien und krankheitsmodifizierenden Therapien (Hampel et al. 2011).

Erklärtes Ziel nationaler Demenzstrategien wurde es einen während der asymptomatischen Vorlaufzeit möglichst frühen Therapieansatzpunkt zu identifizieren (Naylor et al. 2012). Ein denkbarer Endpunkt dieser Entwicklung könnte eine für die breite Masse verfügbare Screeningoption sein. Konkrete Pläne oder Empfehlungen diesbezüglich gibt es nicht (Whitehouse 2019). Die Entwicklung Biomarker-basierter Verfahren und Möglichkeiten der neuronalen Bildgebung sollen so eine frühere Diagnosestellung, teils im präklinischen Setting ermöglichen. Es erlaubt den behandelnden Ärzten ihre Patienten besser zu monitorieren (Prvulovic und Hampel 2011). Gemäß WHO erfüllen SCI, MCI und AD allerdings nicht die für ein Screening zulässigen Kriterien (Brunet et al. 2012). Evidenz für erfolgreiche Therapie- oder Präventionsstrategien ist bislang nicht vorhanden. Mögliche negative psychologische Auswirkungen sind Gegenstand der Forschung (Brunet et al. 2012). In systematischen Reviews zeigte sich ein großes öffentliches Interesse (Martin et al. 2015).

In den letzten 15 Jahren vollzog sich somit eine Verschiebung von dem normalen Alterungsprozess zugeordneten milden Gedächtnisproblemen zu Kennzeichen einer Krankheit mit unaufhaltsamer Progression zur Demenz (Pinto und Subramanyam 2009). Dadurch kam es zu einer steigenden MCI Prävalenz (Ward et al. 2012). Die Folgen dieses Wandels mit der Verbreitung der prädiktiven Diagnostik sind aktuell noch unklar, können aber wahrscheinlich zu einer Überdiagnose von Betroffenen führen (Couteur et al. 2013). Nicht jeder, der mit einem Risikofaktor diagnostiziert wurde, erkrankt auf jeden Fall. Gleichwohl entwickelt sich pro Jahr bei 5-10 % der Personen mit MCI eine Demenz, aber bei 40-70 % bleibt die Gedächtnisleistung gleich oder zeigt Verbesserungen (Mitchell und Shiri-Feshki 2009). Manche Studien belegten, dass viele von Demenz betroffenen Personen zuvor nicht den Kriterien von MCI entsprochen haben. Teilweise liegt die Progressionsrate der Demenz sogar höher als der Anteil bei MCI Betroffenen (Couteur et al. 2013).

Aufgrund unsicherer Aussagekraft in Sensitivität und Sensibilität der Testmethoden ist die klinische Nützlichkeit für die Patienten eingeschränkt (Karlawish 2011). Aktuell wird die prädiktive AD-Diagnostik als Orientierungshilfe verstanden. Zu groß ist die diagnostische Unsicherheit (Prvulovic und Hampel 2011). Eine definitive Zeitabschätzung zur Konversion von preclinical AD zu MCI zu AD ist nicht möglich. Ein positiver Amyloidstatus und entsprechende Bildgebung beweisen keine definitive AD-Diagnose (Porteri und Frisoni 2014). Allerdings gehen negative Testergebnisse mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einher, dass vorhandene Gedächtnisdefizite auf die AD-Pathophysiologie zurückzuführen sind (Porteri und Frisoni 2014). Es ist wichtig, Betroffene über die Unsicherheiten und den prädiktiven Charakter der Diagnoseverfahren aufzuklären.

Wenngleich die prädiktive AD-Diagnostik die Möglichkeit hat Personen und deren Angehörige über den Biomarkerstatus und darüber hinaus zu informieren, muss eine ausführliche Aufklärung über das unsichere Outcome, die unterschiedlichen Progressionsraten und die zukünftig fragliche Gedächtnisleistung erfolgen (Vanderschaeghe et al. 2018). Wiederholt wird auf die Möglichkeit falsch-positiver und falsch-negativer Testresultate hingewiesen, explizit auf fatalistische Folgen bezüglich psychologischer Auswirkungen und medikamentöser Therapien (Prvulovic und Hampel 2011). Es entsteht ein Spannungsfeld zwischen den Prinzipien der Fürsorge und des Nicht-Schadens (Vanderschaeghe et al. 2018). Obwohl die Biomarker zur prädiktiven AD-Diagnostik von vielen noch als Zukunft bezeichnet werden, muss schon heute eine ethische und rechtliche Begleitforschung erfolgen (Beck und Schicktanz 2016).

Mehr Studien mit dem Ziel die Validität und Präzision prädiktiver AD-Diagnostik zu verbessern, müssen durchgeführt werden, bevor verlässliche Aussagen zur endgültigen klinischen Nützlichkeit getroffen werden können (Porteri et al. 2017). Hierzu wird gefordert, dass eine klare Trennung zwischen klinischer Patientenversorgung und Forschung eingeführt wird. So versucht man sicherzustellen, dass einerseits nicht nur theoretisches Wissen über AD-Pathologien vermehrt wird, sondern mögliche Nutzen für Patienten betont und Risiken sowie negative Auswirkungen minimiert werden können (Porteri et al. 2017). Zur Zeit gibt es keine wirksame Therapieoption den Verlauf der AD zu modifizieren oder aufzuhalten (Prvulovic und Hampel 2011). Erstes Ziel der Forschung ist es so schnell wie möglich Therapie-, aber auch Präventionsstrategien zu entwickeln (Reiman et al. 2010).

Der Begriff Prävention wird hier auf drei verschiedenen Ebenen gebraucht. Das Ziel der Primärprävention ist die Gesundheitserhaltung durch Informationsbereitstellung und Vermeidung potenziell schädlicher Verhaltensweisen sowie die Förderung von Gesundheit erhaltenden Maßnahmen. Sekundärprävention umfasst die Erkennung einer Erkrankung in einem frühen Stadium, um eine bessere Therapie oder Prognose zu ermöglichen. Bei bereits erkrankten Patienten beinhaltet die Tertiärprävention Maßnahmen den Krankheitsprozess zu verlangsamen und assoziierte Komplikationen zu reduzieren. Eine eindeutige Zuordnung der prädiktiven AD zu einer der drei Ebenen gestaltet sich schwierig Am meisten Zuspruch erhält das Konzept der Sekundärprävention im Zusammenhang mit AD (Peters et al. 2013). Je nach Kontext werden in der aktuellen Literatur alle drei Formen diskutiert (Ritchie et al. 2016). In der klinischen Patientenversorgung kommen Acetylcholinesterase-Inhibitoren und NMDA-Rezeptorantagonisten regelmäßig zur Anwendung. In moderatem Umfang verbessern sie eine Abschwächung der Symptomatik auf der Ebene von funktionellen Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten. Allerdings zeigt die Medikation nicht bei allen Patienten den gewünschten Effekt (Porteri et al. 2010). Mehrfach wird auch von positiven Effekten auf die Gedächtnisfunktion durch Gedächtnistraining und aktivem Lebensstil berichtet (Howe 2013). Einen wissenschaftlichen Konsens zur Effektivität lässt sich nicht finden und man geht eher von allgemeinen Effekten auf das persönliche Gesundheitsempfinden aus (Chiu und Brodaty 2013).

In der theoretischen Debatte ist es ein viel diskutiertes Thema die AD-Diagnose zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt zu stellen, trotz fehlender Therapieangebote (Prvulovic und Hampel 2011) Es existiert eine große Diskrepanz zwischen den aktuellen Möglichkeiten prädiktiver Diagnostik und dem limitierten Interventionsangebot.

Im Spannungsfeld zwischen Nichtschädigung und Wohltun drängt sich die Frage auf, unter welchen Umständen überhaupt prädiktive AD-Diagnostik angewendet werden kann (Prvulovic und Hampel 2011). Der fragliche diagnostische Wert der Verfahren spitzt diesen Punkt zu. Hier muss auf Alterspathologisierung, Stigmatisierung und Überdiagnostizierung hingewiesen werden. Als maßgeblicher Punkt die frühe Diagnose zu unterstützen, wird die Möglichkeit gesehen, dass eine akkurate Diagnosestellung in einem Stadium mit keinem oder nur wenigen dementiellen Symptomen geschieht. Die Betroffenen haben die Möglichkeit die Auswirkungen der Diagnostik zu verstehen und zu reflektieren (Prvulovic und Hampel 2011).

Es wird postuliert, dass so Betroffene befähigt werden ihre Lebenspläne anzupassen, in Zeiten, wo die kognitiven und funktionellen Fähigkeiten dies in einem möglichst selbstbestimmten Kontext ermöglichen (Prvulovic und Hampel 2011). Hier geht es um prospektives Handeln als Fürsorge um sich selbst oder Angehörige. Die Zukunftsplanung gehört zum Grundmuster individueller und sozialer Handlungsorientierung (Rawls 2009, S. 408). Dabei wäre es besonders wichtig, die Punkte zu identifizieren, mit welchen Betroffene seitens der Medizin durch Information, Kommunikation und sozialer Hilfe, Unterstützung für sich finden, die eigene Zukunft zu planen (Beck und Schicktanz 2016).

1.5.4 Das Recht auf Wissen – ärztliche Verantwortung im Hinblick auf Kommunikation und Diagnosemitteilung

Ein zentraler Punkt der ethischen Debatte stellt die Diagnosemitteilung und Rückmeldung pathologischer Befunde an Patienten dar, die keine oder minimaler Symptome zeigen. Schon in der früheren Auseinandersetzung nimmt die Mitteilung der Diagnose AD eine Schlüsselposition ein (Gauthier et al. 2013). Die Argumente, die für und gegen eine Diagnosemitteilung bei Vollausprägung der AD sprechen, können auf die gegenwärtige Diskussion zur Ergebnismitteilung an asymptomatische Patienten übertragen werden.

In einem grundlegenden Punkt unterscheidet sich jedoch die Anwendung. Die Patienten, denen pathologische Ergebnisse prädiktiver Demenztestung mitgeteilt werden sollen, besitzen volle Entscheidungskapazität. Im Kontrast zu einem Wunsch nach umfassender Aufklärung und Diagnostik stehen die noch zu erprobende klinische Nützlichkeit und Verlässlichkeit der Testverfahren (Gauthier et al. 2013). Obwohl heutzutage die Mehrheit der Ärzte sich generell für eine umfassende Aufklärung vor Diagnosestellung und prädiktiver Testung ausspricht, kann man in der tatsächlichen Praxis eine große Variabilität feststellen. Vor nicht langer Zeit teilten nicht alle behandelnde Ärzte die diagnostischen Informationen über AD ihren Patienten mit (Lecouturier et al. 2008).

Dieses Verhalten erscheint nachvollziehbar, da AD eine der gefürchteten Erkrankungen in Europa und Amerika darstellt (Roberts und Connell 2000; Alzheimer Europe 2011). Aufklärungsstrategien lassen sich nicht von einem einheitlichen Schema ableiten oder auf ein Gesamtkollektiv übertragen, sondern müssen die persönliche Situation des jeweiligen Betroffenen berücksichtigen (Bemelmans et al. 2016). Auch mögliche psychologische Auswirkungen auf die Patienten müssen in eine Nutzen-Risiko-Abwägung miteinbezogen werden. In einer Umfrage der deutschen Bevölkerung waren 47 % an genetischer Risikoabschätzung der AD interessiert und nach genetischer Beratung sprachen sich immer noch 38 % für die Testung aus (Illes et al. 2006). Einige Studien legen nahe, dass diese Motivation durch die Hoffnung auf eine Behandlung kommt. Für andere war ein Planungswunsch der eigenen Zukunft und die Vorbereitung der Familienangehörigen von großer Bedeutung (Hurley et al. 2005) Kurzfristig können sich die mit der Testung assoziierten Stresslevel erhöhen. Bis zu einem Drittel der Getesteten berichten über mit der Ergebnismitteilung verbundenen depressiven Episoden. Eine Langzeitbeobachtung dieser Entwicklungen steht noch aus (Ritchie et al. 2016).

Während für die Mitteilung genetischer Informationen schon eine breite Datenlage existiert, finden sich in der aktuellen Debatte wenige systematische Untersuchungen zur Mitteilung Biomarker basierter Ergebnisse und deren Effekte auf Psyche, Verhalten und soziales Umfeld. Erschwerend kommt hinzu, dass sich die wissenschaftlichen Ergebnisse zur Mitteilung genetischer Informationen nicht einfach auf nicht-genetische übertragen lassen. In einer deutschen Studie unter Angehörigen von Alzheimer Patienten stellten sich häufiger negative emotionale Reaktionen im Bezug zur prädiktiven AD-Diagnostik dar. Angehörige bekundeten häufig Angst und emotionale Belastung selbst an Alzheimer zu erkranken (Alpinar-Sencan et al. 2020).

In diesem Zusammenhang nannten die Befragten auch Suizid als eine mögliche Handlungsoption. Die Erwägung eines Suizids kann als emotionale Reaktion auf das Wissen gesehen werden, welche Auswirkung die AD auf Identität und Entscheidungskompetenzen hat. Aber auch als selbstbestimmte Handlung gelten (Draper et al. 2010; Davis 2014). Genetische Marker stellen ein Risikoprofil für mögliche Erkrankungen dar, während Biomarker basierte Informationen für einen aktuell ablaufenden Prozess stehen und mit einer Krankheitsdefinition gleichzusetzen sind, auch bei fehlender Symptomatik (Bemelmans et al. 2016). In einer amerikanischen Studie sprachen sich ähnlich zur genetischen Testung 80,2 % für eine Biomarkertestung aus.

Doch für 32,6 % stellten positive Biomarkerergebnisse weder ein erhöhtes Erkrankungsrisiko noch ein Beweis für das Vorliegen von AD dar, während nur 13,6 % der Probanden die Ergebnisse genetischer Testung missverstehen (Caselli et al. 2014b). Experten bemängeln insgesamt die nicht ausreichende Aufklärung der Bevölkerung, trotz unlängst erzielter Fortschritte, AD in den Fokus internationaler Gesundheitsprogramme und Studien zu rücken. Man untersuchte den Zusammenhang zwischen einer positiven AD-Anamnese in der Familiengeschichte und dem individuell wahrgenommenen Risiko einer Demenz vom AD-Typ zu entwickeln. Die Ergebnisse zeigen, dass Befragte mit mehr als einem AD erkrankten Angehörigen ihr Risiko höher einschätzten, als Teilnehmer mit nur einem an AD-Erkrankten (Hiraki et al. 2009). Um die Rezeption prädiktiver Daten besser zu verdeutlichen, hilft es, sich anhand der Interpretation genetischer Informationen zu orientieren. In Studien zur Wahrnehmung des Erkrankungsrisikos bei genetischer Testung wurde gezeigt, dass 80 % der Teilnehmer sich langfristig korrekt an die Genotyp-spezifischen Informationen erinnerten, allerdings nur etwa 50 % das hieraus ermittelte Lebenszeitrisiko an AD zu erkranken richtig benennen konnten (Besser et al. 2015). Ebenfalls 80 % der Studienteilnehmer wussten, dass genetische Informationen nur einen der möglichen Risikofaktoren darstellen. Die Mehrheit nahm korrekterweise an, dass AD auf einer komplexen multifaktoriellen Pathogenese basiert (Besser et al. 2015). In einem anderen Studiensetting verstanden 13 % die Folgen genetischer Suszeptibilitätstestung nicht. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Biomarker-basierte Testung von circa 33% nicht als erhöhtes Risiko oder als Indikator für vorliegende AD-Pathologien gesehen wurde (Caselli et al. 2014b). Ähnliche Ergebnisse beschreibt ein Systematic Review zu psychologischen, sozialen und verhaltensbezogenen Aspekten. Die Interpretation der komplexen Ergebnisse prädiktiver Diagnostik erscheint für Laien nur schwer nachvollziehbar (Bemelmans et al. 2016).

Obwohl der Zuspruch genetischer und nicht-genetischer Testung sich ähneln, mahnen die unterschiedlichen Fehlinterpretationsraten zur Vorsicht. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass eine andere Reaktion der Probanden zu erwarten wäre, wenn sie über ihren Biomarkerstatus, verbunden mit der Information über dessen Bedeutung für aktuell ablaufende Krankheitsprozesse im Gehirn, informiert werden (Bemelmans et al. 2016).

Zentrales Thema bei der prädiktiven Diagnostik asymptomatischer Patienten ist deren Recht zu entscheiden, ob sie in die Testung einwilligen oder nicht und ob im Anschluss eine Diagnosestellung aufgrund der Ergebnisse erfolgen soll (Strech et al. 2013). Sollten Personen entscheiden, prädiktive AD-Diagnostik in Anspruch zu nehmen und ihren Wunsch nach Wissen aktiv mitteilen, wäre es wünschenswert, dass die behandelnden Ärzte dem Wunsch nachkommen und ganzheitlich über die Resultate informieren.

Dennoch sind Forscher nicht verpflichtet den Probanden ihren Biomarkerstatus mitzuteilen, da sich dieses Ergebnis nicht direkt auf den aktuellen Gesundheitszustand des Probanden auswirkt. In den Einwilligungsg formularen der *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* werden Probanden darauf hingewiesen, dass sie über ihre Biomarkerergebnisse nicht informiert werden (Karlawish 2011). Als ethische Rechtfertigung wird oftmals das Prinzip der Nicht-Schädigung angebracht, um mögliche negative psychische, emotionale und physische Folgen abzuwenden (Vanderschaeghe et al. 2018). Als weitere Gründe werden die bestehende Testunsicherheit und die Möglichkeit falscher Diagnosen angegeben (Mattsson et al. 2010). Studien suggerieren, dass Betroffene trotz möglicher Unsicherheiten und der Prognose zukünftiger Ereignisse in ihrem Wunsch nach Diagnosestellung nicht ignoriert werden möchten (Bamford et al. 2004). Das Zurückhalten von Informationen kann in diesem Zusammenhang als Handlung entgegen des Patienteninteresses gesehen werden (Howe 2013). Zusätzlich können sich die Patienten von solchem Verhalten benachteiligt fühlen, da sie nicht alle die eigene Person betreffende Gesundheitsinformationen erhalten (Vanderschaeghe et al. 2018). Dies kann in Vertrauensverlust und Beschädigung der Arzt-Patienten Beziehung gipfeln. Unter den genannten Gesichtspunkten fordern Experten Leitlinien und Empfehlungen, um Probanden vor katastrophalen Reaktionen auf die Statusmitteilung zu schützen und die Informationen gut verständlich mitzuteilen (Gauthier et al. 2013). Zusammenfassend können Biomarker und neuronale Bildgebung Wahrscheinlichkeiten abbilden, ob Personen in Zukunft eine Demenz entwickeln. Allerdings geht nicht direkt von diesen Wahrscheinlichkeiten eine gesundheitliche Fremdschädigung aus und demnach resultiert keine Pflicht Dritte davor zu schützen. Die Erwartungshaltungen indirekt Betroffener rechtfertigt nicht eine Durchführung biomarkerbasierter Diagnostik.

Langfristig muss die Freiwilligkeit der prädiktiven AD-Diagnostik gesichert werden. Mit Blick auf Dritte ist der Schutz des Wissens besonders problematisch. Sie können ein (berechtigtes) Interesse daran haben Ergebnisse und Rückschlüsse auf Erkrankungswahrscheinlichkeiten zu haben. Hier besteht ein Konflikt mit dem Interesse der betroffenen Personen zur Geheimhaltung der Gesundheitsinformationen (Beck und Schicktanz 2016). Geschützt werden diese Interessen durch Datenschutzgesetze, GenDG und §203 StGB. In Deutschland gilt das sogenannte Schonungsgebot. Ein Arzt kann die Ergebnismitteilung unterlassen, wenn es sich um eine unsichere, nicht endgültig bewiesene Verdachtsdiagnose handelt, die für den Patienten schwerwiegende Folgen hat und dieser psychisch instabil scheint. Ein nachvollziehbarer Punkt ist im Falle eines fortgeschrittenen Gedächtnisdefizits und der so verloren gegangenen Fähigkeit die Informationen aus prädiktiver AD-Diagnostik zu verstehen (Vanderschaeghe et al. 2018).

Es scheint unerlässlich das geistige Vermögen einer Person und deren situatives Verständnis in die Ergebnismitteilung prädiktiver AD Informationen mit einzubeziehen und die Kommunikation diesen Bedürfnissen anzupassen (Vanderschaeghe et al. 2018).

Die rechtliche Betrachtung der prädiktiven AD-Diagnostik ist nach der Intensität des körperlichen Eingriffes zu trennen. Neuropsychologische Testungen bedürfen nach aktueller Rechtslage keiner klassischen ärztlichen Aufklärung und Einwilligung, während zugleich die üblichen professionellen Selbstverpflichtungen zu achten sind (Beck und Schicktanz 2016). Bei körperlichen Eingriffen ist der behandelnde Arzt verpflichtet den Betroffenen über mögliche Risiken vor der Untersuchung aufzuklären, weil erst dann eine Einwilligung in die Untersuchung wirksam ist (Kaufmann und Büllsbach 2011 S. 458f). Im Fall der prädiktiven AD-Diagnostik ist es fraglich, ob eine mögliche psychische Belastung vor der Testung ganzheitlich erfasst werden kann (Beck und Schicktanz 2016). In §§ 7 ff GenDG sind spezielle Normen festgehalten im Hinblick auf mögliche psychische Belastung oder soziale Diskriminierung (Beck und Schicktanz 2016). Im Gegensatz zur Gendiagnostik gibt es bei prädiktiver Biomarkerdiagnostik keine Sonderregelung im Umgang mit psychisch belastenden Informationen. Es muss festgehalten werden, dass rechtlich bei Aufklärung und Einwilligung zu prädiktiver AD-Diagnostik aktuell der Fokus auf den körperlichen Aspekten liegt. Diese einseitige Zentrierung wirft ethische Probleme auf für die informelle Selbstbestimmung der Betroffenen. Im Gegensatz gibt es auch eine Patientengruppe, die explizit prädiktive Diagnostik verweigern und nicht über ihren Biomarkerstatus informiert werden möchten (Couteur et al. 2013; Howe 2013). Ähnliches gilt für den Fall, dass Personen prädiktive Diagnostik in Anspruch, aber von einer anschließenden Ergebnismitteilung Abstand nehmen.

Obwohl Wissen als Voraussetzung für selbstbestimmte Entscheidungen gesehen wird, kann der bewusste Verzicht auf das Wissen gleich gewertet werden (Porteri et al. 2017). Im komplexen Prozess der Ergebnismitteilung prädiktiver AD-Diagnostik können behandelnde Ärzte den Wunsch nach Wissen nicht generalisieren und sollten den Wunsch nach Nichtwissen in jedem Fall respektieren (Howe 2013). Vor allem im Kontext der Gendiagnostik wurde das Recht auf Nichtwissen bislang diskutiert. In §9 Abs 2. Nr 5. GenDG ist festgelegt, dass Betroffene nicht ohne vorherige Befragung mit entsprechenden Ergebnissen konfrontiert werden dürfen. Gleiches gilt für die Kategorie der Zufallsbefunde. Grundsätzlich ist diese Haltung auch auf andere Erkenntnisse (z. B. Biomarkerstatus oder Neuroimaging) zu übertragen (Beck und Schicktanz 2016).

1.5.5 Das psychosoziale Gefahrenpotenzial der prädiktiven AD-Diagnostik

In den vorhergehenden Kapiteln wurde die medizinethische Debatte zum AD-Konzept, prädiktiver Diagnostik und Mitteilungspraxis näher beleuchtet. Im Folgenden richtet sich der Fokus auf psychosoziale Auswirkungen. Als erstes ist zu erörtern, warum oder warum nicht ein individuelles Interesse an prädiktiver AD-Diagnostik besteht und ob das Wissen um die Resultate psychische und gesellschaftliche Folgen mit sich bringen. Viele der Studien und Untersuchungen beschäftigen sich mit hypothetischen Szenarien und lassen Rückschlüsse auf Intentionsebenen zu. Besonders interessant erscheinen allerdings Untersuchungen, deren Teilnehmer prädiktive Testungen durchführen ließen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es ein hypothetisches Interesse an prädiktiver AD-Diagnostik gibt (Mattsson et al. 2010). Es wurde sich der Frage gewidmet, für welche Personengruppen eine prädiktive AD-Diagnostik besonders interessant scheinen und welche Testbedingungen sie bereit sind einzugehen. Im Abschnitt Mitteilungspraxis (1.5.4.) wurde deutlich, dass die meisten Patienten Hintergrundinformationen erhalten möchten, was ihre Gedächtnisprobleme verursacht (Elson 2006; Mattsson et al. 2010). In einer in den USA und Europa durchgeführten Studie waren im Jahr 2012 67 % der Befragten *somewhat* oder *very likely* prädiktive AD-Diagnostik wahrzunehmen (Wikler et al. 2013). Die Zustimmung stieg mit persönlicher Betroffenheit, als Angehöriger oder Pfleger von Alzheimer Erkrankten. Auch Personen, die sich um den eigenen Gedächtnisstatus sorgten, waren eher bereit sich prädiktiver Testung zu unterziehen (Wikler et al. 2013). Das Wissen um fehlende Therapieoptionen und den natürlichen Krankheitsverlauf zeigte keinen Einfluss auf die Bereitschaft sich testen zu lassen (Wikler et al. 2013).

Eine quantitative Studie unter deutschen und englischen Erwachsenen ohne Gedächtnisprobleme charakterisierte deren Einstellung bezüglich prädiktiver AD-Testung. Rund zwei Drittel der Studienteilnehmer waren generell bereit einer prädiktiven AD-Testung zuzustimmen (Mühlbacher et al. 2016). Das Einverständnis stieg mit Besorgtheit um den eigenen Gesundheitsstatus und dem Interesse an AD. Die Befragten bevorzugten bildgebende Verfahren mit möglichst geringer Strahlenbelastung vor invasiver Diagnostik. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. Allerdings ließ sich ableiten, dass die Testgenauigkeit der prädiktiven Diagnostik wichtiger sei als die durchgeführte Technik (Mühlbacher et al. 2016). 53 % der Befragten, die einer Testung generell zustimmten, waren nicht bereit dafür selbst zu bezahlen. Dennoch konnte man eine steigende Zustimmung bei geringen oder keinen Kosten feststellen (Mühlbacher et al. 2016). Als weitere Faktoren, die das Interesse an prädiktiver Diagnostik beeinflussen, identifizierte man neben Alter und Bildungsstand vor allem AD-Diagnosen im Umfeld.

Mühlbacher zeigte, dass bei 30 bis 50 % der Befragten, die einer Testung zustimmten, Familienmitglieder mit AD betroffen waren. Rund 32 % der Befragten schätzten eine prädiktive Testung bei fehlender Therapiemöglichkeit generell als nicht sinnvoll ein (Mühlbacher et al. 2016). Schon Anfang der 2000er führte man in Deutschland eine ähnliche Studie unter 72 Angehörigen von AD-Patienten durch. Abgefragt wurden die Einstellungen zu einer Frühdiagnose, ohne dies weiter zu spezifizieren. Hier sprachen sich ebenfalls rund 60 % für eine präsymptomatische Diagnose aus (Cohrs und Meins 2000). Elson beschäftigte sich in seiner Studie mit Patienten einer Memory Clinic, die um Abklärung ihrer Gedächtnisprobleme baten. Die meisten brachten wenig Vorwissen zu der Ätiologie der Problematik mit. Hier sprachen sich 86% für eine weitere Diagnostik und Abklärung der Symptomatik im Allgemeinen aus. Davon baten 69 % um eine spezielle AD-Diagnostik (Elson 2006). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass national und international ein Interesse an prädiktiver AD-Diagnostik besteht. Wie zu Anfang bereits erwähnt, resultieren die meisten Ergebnisse hierzu aus hypothetischen Befragungen. Allgemein lässt sich daraus folgern, dass das Interesse an einer Testung mit hoher prädiktiver Aussagekraft und wenig Invasivität am größten ist. Ein nicht zu verachtender Einflussfaktor stellt neben Alter und Bildungstand auch persönliche Betroffenheit von AD dar.

Betrachtet man die generelle Einstellung für oder wider die prädiktive Testung zeigt sich ein heterogenes Bild, trotz der dünnen Studienlage für Biomarker-basierte AD-Diagnostik. Die Ergebnisse suggerieren ein eher positives Bild, das die Nutzen der prädiktiven Diagnostik höher bewerten als die Risiken (Caselli et al. 2014b). Als Hauptgrund für die Testung gaben Befragte Planungsmöglichkeiten allgemein und im Speziellen bezüglich Pflege an. Zusätzlich wurde die Motivation genannt, sich mit neuen Behandlungsmöglichkeiten auseinanderzusetzen (Reiman et al. 2010). Die Befragten sahen die Möglichkeit sich und ihre Angehörigen frühzeitig auf die Erkrankung vorbereiten zu können und persönliche Anliegen zu regeln (Caselli et al. 2014b). Die Kenntnisse um den eigenen Biomarkerstatus werden teilweise auch als Bewältigungsstrategie eines bereits erhöht wahrgenommenen Erkrankungsrisikos (durch Gedächtnisdefizite oder positive Familienanamnese) genutzt (Caselli et al. 2014b). Gegen die prädiktive Diagnostik spreche laut Studienlage vor allem die mögliche psychische Belastung von den Befragten selbst, aber auch von nahen Familienangehörigen (Caselli et al. 2014b). Weitere Gründe für die Nichtinanspruchnahme einer prädiktiven Diagnostik bezogen sich auf die mangelnde Therapie- und Präventionsmöglichkeiten und potenzielle Diskriminierung durch Versicherungen, Gesellschaft und im Arbeitsleben (Caselli et al. 2014b).

Nach einem positiven Screening auf dementielle Symptome verweigerten sich 67 % der Befragten weiterführender und prädiktiver AD-Diagnostik (Fowler et al. 2015). Erneut begründete man dies mit der von AD ausgehenden Stigmatisierung⁷ und nicht verfügbaren Therapieangeboten (Fowler et al. 2015). In Zusammenschau der Ergebnisse findet sich in unterschiedlichen Arbeiten, trotz vielschichtiger Aussagen, eine eher positive Einstellung. Bezüglich prädiktiver Testung konnte gezeigt werden, dass trotz Zunahme der negativen Bedenken bezüglich der Testung, auch retrospektiv der Nutzen höher eingeschätzt wurde. Gegen die prädiktive Testung sprechen vor allem psychische Belastung bei den Betroffenen, aber auch nahestehender Personen. Ebenfalls stehen mangelnde Therapieoptionen im Vordergrund, die im zeitlichen Abstand zur Testung noch schwerwiegender wahrgenommen werden, als zuvor (Caselli et al. 2014b).

Weiterführend widmete man sich im ethisch-theoretischen Diskurs den psychischen und gesellschaftlichen Auswirkungen prädiktiver AD-Diagnostik. Für direkt Betroffene kann prädiktive Diagnostik großen psychischen Stress bedeuten. Die kognitiven Einbußen werden als Bedrohung der Person in ihrer Ganzheit betrachtet. Die Unsicherheit, ob und wann die Symptomatik ausbricht, kann sehr belasten (Karlawish 2011). Gerade jüngere Individuen gehen mit diesen Informationen schwer um. Jeder Zweite, der mit Mild Cognitive Impairment in einer Memory Klinik behandelt wird, zeigt depressive Symptome (Roberts und Clare 2013). Ein weiterer Punkt ist die Selbststigmatisierung. Menschen mit wahrscheinlicher Alzheimer Diagnose nehmen Therapieangebote und professionelle Hilfe nicht wahr, um sich selbst zu schützen und weil es ihnen peinlich ist.

Aus Angst vor Verlust des sozialen Status, verweigert die Hälfte der Patienten nach positiver Erstuntersuchungen weitere Diagnostik zur Diagnosesicherung (Wikler et al. 2013; Fowler et al. 2015). Zum Verlust des sozialen Status gehören in diesem Kontext Führerscheinentzug, Sonderstellung am Arbeitsplatz, Finanzen und die Reaktion des gesellschaftlichen Umfeldes. Eine Studie zeigte, dass Probanden, die von ihrem erhöhten Risiko an AD zu erkranken wussten, schätzten ihre Gedächtnisleistungen schlechter ein. Sie schnitten in kognitiven Leistungstest schlechter ab, als Personen, denen das Risiko nicht mitgeteilt wurde (Lineweaver et al. 2014). Die Selbstbestimmung und das Selbstbild der Patienten leiden unter der möglichen Alzheimerdiagnose.

⁷ Stigma wird hier definiert als gesellschaftlich oder persönlich unerwünschte Attribute, die zu einer unerwünschten Andersheit fühlen lassen. Oftmals liegt diesem Prozess eine Verallgemeinerung des spezifischen Merkmals auf die Gesamtpersönlichkeit der betroffenen Person zu Grunde (Goffman 2009).

Sie umfasst alle Lebensbereiche und fungiert als Hauptargument bei Entscheidungen, die die Zukunft betreffen (Gauthier et al. 2013). Dies kann bis zum Suizid führen (Green et al. 2005). Viele schreiben sich selbst das Menschsein ab, wenn sie die Diagnose einer möglichen Demenz erhalten mit dem Ausblick, was das Endstadium der Erkrankung mit sich bringt (Gauthier et al. 2013).

Es entsteht eine Kluft zwischen wie jemand sein sollte und der wirklichen Identität. Die aus gesellschaftlichen Traditionen heraus als negativ empfundene Eigenschaften führen zur sozialen Abwertung. Es entsteht ein Teufelskreis aus Randgruppenbildung, Stigmatisierung und Ausgrenzung, die wiederum in Randgruppenbildung gipfelt (Goffman 2009). Das in der Allgemeinbevölkerung verbreitete Wissen über die AD und deren Verlauf kann die aufgeführten Kriterien einer Stigmatisierung erfüllen. Übertragen auf Patienten, die die mögliche Krankheitsausprägung mitgeteilt bekommen, sind die oben aufgeführten psychischen Auswirkungen durchaus nachvollziehbar. Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen mehrere Studien. 2009 veröffentlichte R. Green die Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease Study (REVEAL), die sich randomisiert mit der Ergebnismitteilung des APOE Genotyps an asymptomatischen Patienten auseinandersetzt, deren nächste Angehörige von AD betroffen sind. Das Resultat legt nahe, dass es keine Unterschiede bezüglich des Auftretens von Angst oder Depression zwischen APOE4 Trägern und Nicht-Trägern gibt sowie Patienten, die nicht über ihren Genstatus informiert wurden (Green et al. 2009). Obwohl Green in den folgenden Jahren viel Kritik bezüglich der methodischen Umsetzung der Studie bekam (Gordon et al. 2010), gelten die Ergebnisse bis heute wegweisend und wurden in mehreren Studien auch im direkten Bezug zu prädiktiver Biomarker Diagnostik bestätigt (Lim et al. 2016; Burns et al. 2017). Personen, denen Ergebnisse prädiktiver AD-Diagnostik mitgeteilt wurden, zeigten keine höheren Level von Stress, Depression oder Ängsten (Lim et al. 2016). Vergleich man zwei Gruppen, von denen eine Gruppe Beratung vor und nach prädiktiver Testung erhielt, konnte die Rate von psychologischem Distress noch weiter gesenkt werden (Burns et al. 2017). Neben den genannten direkten psychologischen Effekten wies man nach, dass prädiktive AD-Testung einen Einfluss auf das Gesundheitsverhalten und die Lebensplanung hat. Eine positive Testung führte zu einer erhöhten Zufuhr von vermeintlich harmlosen Nahrungsergänzungsmitteln (Vernarelli et al. 2010). Als Beweggründe wurde der Wunsch nach Kontrolle des eigenen Gesundheitszustandes genannt und aktiv gegen das persönliche Risikoprofil vorzugehen.

Somit erscheint es nicht verwunderlich, dass Personen, die sich aus eigenem Interesse prädiktiver Diagnostik (hier im Sinne von genetischer Diagnostik) unterzogen, nach Erhalt der Testergebnisse ihr gesundheitsbezogenes Verhalten änderten (Christensen et al. 2015). In erster Linie betraf dies Produkte aus dem Bereich der Nahrungsergänzung. Am häufigsten wurden Vitamin E und C sowie Gingko-Präparate eingenommen (Vernarelli et al. 2010). Eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei AD konnte für keines der Mittel nachgewiesen werden (Vernarelli et al. 2010). Ein Anstieg der Anträge für eine Pflege- oder Lebensversicherung nach Mitteilung positiver Testung konnte ebenso beobachtet werden.

1.5.6 Zusammenfassung der relevanten ethischen Fragestellungen im Kontext des Fragebogens

Nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Einsatz Biomarker-basierter Verfahren in der neurochemischen Früh- und Differentialabklärung haben diese einen zunehmenden Stellenwert in der AD-Diagnostik (Bier et al. 2015). Man kann eine verstärkte Tendenz beobachten hin zur Frühdiagnostik der AD und der Identifikation von möglicherweise gefährdeten Betroffenen ohne klinische Demenzsymptomatik. Ursprünglich entwickelte man die Biomarker zur Vereinfachung von Forschungskonzepten. Ziel war es mit Hilfe der Biomarker einen frühen Ansatzpunkt möglicher Therapien im Krankheitsverlauf zu identifizieren. Dementsprechend wurde der Einsatz in Forschungskreisen gezielt gefördert, ohne den Einsatz in klinischer Routine zu genehmigen. Man betonte die fehlende klinische Validität. Im Zuge translationaler Forschung *from bench to bedside* wurde die Trennung zwischen Forschungskreisen und klinischer Versorgung allmählich aufgehoben (Vos et al. 2014). Seit einigen Jahren sammelt man Erfahrungen bezüglich Stärken und Limitationen der Biomarker in der klinischen Routinediagnostik. Gleichzeitig fehlen Standardisierungen und leitliniengestützte Richtlinien zum klinischen Einsatz (Deuschl und Maier 2016).

Es mangelt an empirischen Daten zur aktuellen Praxis und Interpretation prädiktiver AD-Diagnostik. Wie in den vorherigen Kapiteln dargestellt, lässt der internationale Forschungsstand eine erhebliche Heterogenität bezüglich internationaler und nationaler Haltungen gegenüber der Prädiktionsdiagnostik feststellen (Mattsson et al. 2011). Diese Ungleichartigkeit der Einstellungen kann zu relevanten medizinethischen Fragestellungen führen in Bezug auf Aufklärung und Patientenschutz, Diagnose und Ergebnismitteilung und auf psychosoziale Auswirkungen.

Entgegen dieser Entwicklung wurde ein Fragebogen erarbeitet, um die aktuelle Praxis der prädiktiven AD-Diagnostik in deutschen Gedächtnisambulanzen zu untersuchen.

Ziel der Datenerhebung war es die Einstellung der behandelnden Ärzte zur Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik in Bezug auf gesellschaftliche und persönliche Herausforderungen, Recht auf Wissen und Recht auf Nichtwissen darzustellen und mögliche praktische Unsicherheiten und medizinethische Bedenken zu identifizieren. Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels stellen Demenzerkrankungen ein relevantes gesundheitspolitisches Thema dar. Die Trennung zwischen normalem, kognitivem Altern und präklinischer AD wird auch zukünftig nicht einfach vollziehen zu sein. Es ist wünschenswert eine Balance zu erreichen, zwischen dem Patientenwunsch den eigenen Risikostatus zu erfahren und ärztlicher Fähigkeit die potentiellen schlechten Auswirkungen dieser Nachrichten zu minimieren (Karlawish 2011). Dabei ist die jeweilige individuelle soziale und persönliche Situation der Patienten in jede Entscheidungsfindung miteinzubeziehen und im Zweifel über anerkannte Grundsätze zu stellen. In diesem Kontext sind auch klinische Ethikdebatten zu führen. Generell handelt es sich dabei jedoch nicht um eine absolute Empfehlung, sondern um ein Spannungsfeld vieler Positionen, aus welchem am Ende nach Abwägung im besten Fall eine oder mehrere Lösungsstrategien hervorgehen können (Porteri et al. 2010). Durch die komplexe Vernetzung und vielfältige Problemstellung ergeben sich immer größere Herausforderungen an die moralische Beurteilung. Es bietet sich die Möglichkeit mittels strukturierter Ansätze dem wachsenden Interesse und den Herausforderungen zu begegnen. Demnach ist die Forderung nachvollziehbar, dass Gesetze, Sozialpolitik und die ärztliche Praxis an das neue Krankheitskonzept der AD angepasst werden.

Besondere Achtung gilt der Sicherung des sozialen Status, Vorgehen gegen etwaige Stigmatisierung oder Diskriminierung und Differenzierung der AD von anderen seelischen oder körperlichen Behinderungen.

Vor dem Hintergrund der dargestellten Implikationen des ethisch-theoretischen Diskurs lassen sich gerade in Bezug auf die Situation in Deutschland diverse Forschungslücken ausmachen. Viele der erläuterten Positionen sind aus der Forschung zu genetischer Suszeptibilitätstestung übertragen worden oder basieren auf hypothetischen Befragungen. Dies unterstreicht das Ziel dieser Arbeit, mithilfe eines Fragbogens die aktuelle Praxis in Deutschland näher zu beleuchten. Der Fokus soll auf der allgemeinen Anwendung von prädiktiver AD-Diagnostik, dem Umgang mit diesem Wissen, dessen Interpretation und der Ergebnismitteilung liegen. Außerdem erscheint es sinnvoll, die Meinung der behandelnden Ärzte bezüglich individueller und allgemeiner Auswirkung näher zu beleuchten.

2 Material und Methoden

Dieses Kapitel widmet den angewandten Methoden dieser Arbeiten. Hervorgehoben werden die relevanten Richtlinien und Materialien. In Kapitelabschnitt 2.1 stellt Literaturrecherche zum aktuellen Forschungsstand dar. Außerdem wird auf die Methode der quantitativen Datenerhebung, als auch auf die Fragebogenerstellung und die folgende Auswertung eingegangen. (Kapitel 2.2)

Der Teilabschnitt (2.3) dieses Kapitels beleuchtet den medizinethischen Hintergrund, der zur Analyse der empirischen Daten herangezogen wurde und als verknüpfendes Element zwischen Empirie und der daraus folgenden ethischen Auseinandersetzung dient. Als letztes Unterkapitel 2.4 wird die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress thematisiert und die arbeitsbezogene Anwendung näher erläutert.

2.1 Literaturrecherche

Vor Erstellung des Fragebogens stand eine umfassende Literaturrecherche. Sie bildete den ersten relevanten Arbeitsschritt zur Auseinandersetzung mit allgemein medizinischen und relevanten medizinethischen Aspekten. Hauptthemen waren die im Vordergrund der Dissertation stehende Demenz bei AD und ethische Implikationen prädiktiver Diagnostik. Speziell wurden folgende Themen in die Suche eingebunden: diagnostische Kriterien und Leitlinien, Biomarker und neuronale Bildgebung als Teil prädiktiver Diagnostik, ärztliche Meinungen zur AD-Diagnostik und ethische Kritikpunkte der neuen Verfahren.

Weiterhin wurde Fachliteratur zur quantitativen Sozialforschung, besonders der Methodik des Fragebogens und Empirie als Instrument in der Medizinethik zur Recherche hinzugezogen. Auch verschiedene ethische Theorien waren Gegenstand der Literatursuche.

Hauptsächlich stammten die Texte und Daten aus Pubmed, ein virtueller Katalog, der Medline, die Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI) durchsucht. Mit Hilfe der Online Suchmaschine Google Scholar konnten gezielt einzelne Schlagworte der oben genannten Themen recherchiert werden. Die Nutzung des deutschlandweiten, überregionalen Gemeinsamen Verbundkatalogs (GKV), des Karlsruhers Virtuellen Katalogs (KVK) und der Elektronischen Zeitschriftenbibliothek (EZB) komplettierten die Ergebnisse.

Eine Liste der für die Suche verwendeten Stichpunkte ist in Tabelle 1 abgebildet. Die Literatur wurde interaktiv herangezogen, indem in Artikeln benutzte Quellen als Fachliteratur und Referenzen verwendet wurden.

Tabelle 1: Stichpunkte der Literaturrecherche

Medizinische Stichpunkte	Medizinethische Stichpunkte
Alzheimer`s Disease / AD	Professional attitudes
Demenz / Dementia	Medical Ethics
Subjective Cognitive Impairment / Decline (SCI / SCD)	Right to know Right not to know
Mild Cognitive Impairment (MCI)	Principles / Beauchamp and Childress
Biomarker (Aβ42, pTau, Tau)	Empirical ethics / clinical ethics
Neuroimaging techniques	Ethical Attitudes
Preclinical Alzheimer`s disease	Disclosure practices
Antidementiva medikamentöse Therapie	
Alzheimer Forschung	

Es ließ sich eine fundierte Grundlage zum aktuellen Debattenstand medizinethischer und klinischer Aussagen herausarbeiten. Darauf baut die Entwicklung des Fragebogens auf und in einem späteren Schritt auch die Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund (siehe Kapitel 4). Dies erlaubt eine systematische Analyse der Thematik, sie zu bewerten und komplettierend in der wissenschaftlichen Fachdebatte zu verankern.

2.2 Empirisch quantitative Forschung mittels Fragebogen

Ziel quantitativer Sozialforschung ist die Erhebung allgemeingültiger Aussagen über eine Zielpopulation. Mittels Fragebogen gelingt es, Häufigkeiten bestimmter Meinungen und Handlungspraxen abzubilden. Außerdem lassen sich zuvor gebildete Hypothesen untersuchen und auf ihre Aussagekraft überprüfen. Ein Gütekriterium des Fragebogens ist die Repräsentativität. Um diese zu gewährleisten, muss eine ausreichend große Stichprobe nach Zufallsprinzip vorhanden sein (Paier 2010).

Mittels quantitativer Methoden lassen sich große Datensätze erheben. Die Auswertung erfolgt meist im ersten Schritt deskriptiv, um Mittelwerte und Streuung festzulegen. In einem weiteren Schritt werden mittels bestimmter statistischer Signifikanz die Hypothesen getestet und entweder gestützt oder widerlegt (Diekmann 2007).

Quantitative Empirie stellt eine Verbindung zwischen hypothetischen Aussagen und der Realität her. Auf die Beobachtung (Datenerhebung) folgen Analyse (Datenauswertung) und Einordnung (Dateninterpretation). Man unterteilt nach aktuellem Forschungsstand explorative, deskriptive und konfirmatorische Studientypen. Deskriptive Studiendesigns dienen der Erweiterung vorbestehender Datensätze und der Gewinnung von Detailinformationen. Explorative Designs haben das vorrangige Ziel neue Erkenntnisse über ein Forschungsfeld zu gewinnen, zu dem kein oder nur geringes Vorwissen verfügbar ist. Man beleuchtet Zusammenhänge, die bei rein deskriptiver Analyse nicht ersichtlich wären. So erlangt man tiefere Einblicke in ein Themengebiet und sammelt Basisinformationen, die als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen können. Konfirmatorische Umfragen prüfen Hypothesen, die aus Ergebnissen exploratorischer Studien hervorgehen (Schnell et al. 2008). Eine solche Definition des Studiendesigns erscheint sinnvoll in Bezug auf das Forschungsvorhaben dieser Arbeit. Der Fragebogen entspricht den formalen Kriterien eines explorativen Settings. Es finden sich in internationalen Datenbanken und aktueller Literatur keine Daten zum Thema der Anwendung prädiktiver Alzheimerdiagnostik in Deutschland. Durch das explorative Design lassen sich neue Hypothesen formulieren, die in einem nächsten Schritt interpretiert und weiterentwickelt werden (Schnell et al. 2008). So kann ein umfassender Blick auf die Lage bezüglich der Verwendung und Interpretation der prädiktiven AD-Diagnostik erhoben werden. Zum einen lassen sich damit grundlegende Fragen der Forschungsrelevanz beantworten, und die Überprüfung der Forschungshypothesen erhält den passenden Rahmen.

2.2.1 Stichprobe

Der Fragebogenversand erfolgte deutschlandweit auf postalischem Weg. Als Grundvoraussetzungen zum Erhalt eines Fragebogens wurden folgende Kriterien definiert: Ärztliche Leitung der Einrichtung und Eingliederung der Einrichtung in ein klinisches Setting⁸. Insgesamt wurde der Fragebogen an 215 Gedächtnisambulanzen und Memory-Kliniken verschickt (n = 215). Die Anschriften der Institutionen rekrutierten sich nach Prüfung auf

⁸ Klinisches Setting wurde definiert als Zugehörigkeit der Einrichtung zu einem Klinikum als medizinische Einrichtung mit der Möglichkeit einer stationären Patientenversorgung und Zugriff auf diagnostische Abteilungen (Labormedizin, Bildgebende Diagnostik).

Aktualität von folgenden Seiten: deutsche-alzheimer.de, hirnliga.de, wegweiserdemenz.de und alzheimerforum.de (Stand September 2015). Jeweiliger Adressat war der ärztliche Leiter, dessen Angaben stellvertretend für die teilnehmende Einrichtung gewertet wurde.

In die Auswertung flossen alle zurückgesendeten Fragebögen ein. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen fanden Berücksichtigung. Ziel war es, möglichst viele Vertreter universitärer Institutionen und Einrichtungen der medizinischen Regelversorgung einzubinden und Universitätskliniken sowie Fachkliniken der Fachrichtungen Psychiatrie, Neurologie und Geriatrie in der Studie abzubilden. Dieses Vorgehen dient dazu im ersten Schritt einen umfassenden Überblick zu erhalten und im Anschluss den Vergleich verschiedener Fachrichtungen zu ermöglichen. Nach Begutachtung des Studiendesigns durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen war kein Ethikvotum zur Durchführung notwendig. Alle Teilnehmer wurden vor Beantwortung des Fragebogens schriftlich über Ziel und Fragestellung der Studie informiert. Eine Kopie des Anschreibens und des vollständigen Fragebogens befinden sich im Anhang.

2.2.2 Fragebogen „Prädiktive Testung von Demenz aus Ärztlicher Sicht“

Zur Beantwortung der in Kapitel 1.2 dargestellten Fragestellung konnte unter der Leitung von Prof. Dr. Anja Schneider (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UMG), Prof. Dr. S. Schicktanz und PD Dr. M. Schweda (Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, UMG) ein sechsteiliger Fragebogen entwickelt werden. Die Fragen bezogen sich auf Daten zu persönlichen Angaben, dem diagnostischen Prozess von SCI und MCI, der Ergebnismittlung diagnostischer Ergebnisse und der persönlichen Einstellung zu prädiktiver Alzheimerdiagnostik. Auf die einzelnen Abschnitte wird in den folgenden Abschnitten (2.2.2.1 bis 2.2.2.6) eingegangen. Als strukturelle Vorlage dienten zwei bereits durchgeführte Fragebogenstudien des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin Göttingen. Die inhaltliche Ausrichtung der Fragen stammte aus der zuvor durchgeführten Literaturrecherche (siehe Kapitel 2.1). In mehreren gemeinsamen Sitzungen kristallisierte sich die sprachliche und inhaltliche Gestaltung heraus. Eine Pilottestung fand mit sieben Ärzten aus dem Fachgebiet der AD statt (siehe Kapitel 2.2.3). Insgesamt belief sich der Umfang auf 37 Fragen mit einer mittleren Bearbeitungszeit von 30 Minuten. In der Mehrzahl der Fragen konnten die Teilnehmer der Studie aus vorgegebenen Antwortmöglichkeiten wählen und einzelne Aussagen ankreuzen oder eine Mehrfachauswahl treffen. Wenig Fragen bezogen sich auf konkreten Zahlen oder Prozentangaben. Zusätzlich gab es die Möglichkeit sich in Form von schriftlichen Kommentaren weitergehend frei zu äußern.

Das Programm EvaSys™ (Evaluierungs- und Umfragesoftware) erstellte die Fragebögen und macht somit eine automatische Digitalisierung möglich. EvaSys™ ist eine Softwarelösung für die automatisierte Durchführung von Befragungen. Dies ermöglicht einen schnellen und effizienten Ablauf des gesamten Umfrageprozesses. Die Fragebögen wurden mit Hilfe des softwareeigenen Fragebogeneditors erstellt und vervielfältigt. Das Programm ermöglicht ebenfalls das Einlesen und Digitalisieren der erhobenen Daten und vereinfacht somit den Auswertungsprozess. Somit konnten Fehlerquellen bei Übertragung der Daten in digitale Form minimiert werden. Die sechs Themenblöcke werden im Folgenden genauer dargestellt.

2.2.2.1 Themenblock „Allgemeine Angaben zur Einrichtung“

Der Fragebogen richtete sich an den jeweiligen ärztlichen Leiter der teilnehmenden Institution. Hauptbestandteil des ersten Themenblocks waren demographische Daten zur befragten Einrichtung. Neben Bundeslandzugehörigkeit und Einrichtungstyp wurden Spezialisierung auf Demenz beziehungsweise Gedächtnisdefizite und Partizipation in der Forschung abgefragt, mit anschließender Definition der Forschungsinteressen.

2.2.2.2 Themenblock „Verfügbare Untersuchungen zur Diagnose von SCI und MCI“

Der zweite Abschnitt zielte darauf ab welche diagnostischen Hilfsmittel in der befragten Einrichtung vorhanden waren und auch tatsächlich in der Praxis zur Diagnose von Mild Cognitive Impairment und Subjective Cognitive Impairment zur Anwendung kamen. Außerdem wurden Daten zu Patientenzahlen erhoben, die im Jahr 2013 stationär oder ambulant behandelt wurden und eine der folgenden Diagnosen erhielten: Alzheimerdemenz, vaskuläre Demenz, Mischdemenz (Alzheimer-Demenz und gleichzeitige vaskuläre Demenz), Lewy-Body-Demenz, Parkinson-Demenz, Mild Cognitive Impairment und Subjective Cognitive Impairment.

2.2.2.3 Themenblock „Diagnostische Abklärung“

Dieser Teil des Fragebogens beleuchtete die diagnostischen Verfahren „Liquorpunktion“ und „neuronale Bildgebung“, näher. Die Ausfüllenden gaben an, wann sie eine Liquorpunktion als diagnostisches Mittel einsetzten und welchen Erkenntnisgewinn sie sich hofften. Die Beweggründe, eine Liquorpunktion den Patienten nicht anzubieten, wurden abgefragt. Ein weiterer Fragenkomplex untersuchte den Wissenstand der Teilnehmer zu Biomarkerveränderungen im Liquor und daraus abgeleitete Behandlungsindikationen sowie Verlaufskontrollen. Ein Gedankenexperiment identifizierte mögliche Beweggründe zum Einsatz neuronaler Bildgebung. Dies war notwendig, da nicht davon ausgegangen werden

konnte, dass die erweiterte neuronale Bildgebung in allen Einrichtungen verfügbar war. Die teilnehmenden Ärzte vertraten dennoch eine Meinung zum Einsatz dieser Technik in der Diagnosestellung.

2.2.2.4 Themenblock „Aufklärung und Information der Patienten_innen“

Dieser Punkt beschäftigte sich mit der Aufklärungspraxis vor Untersuchungen und der anschließenden Ergebnismitteilung. Es wurde zwischen mündlicher und schriftlicher Benachrichtigung unterschieden. Auch Beweggründe Befunde zu verschweigen, waren Thema. Speziell wurden Interpretation verschiedener Befundkonstellationen und deren Mitteilungspraxis abgefragt.

2.2.2.5 Themenblock „Ethik“

Der vorletzte Themenblock thematisierte die persönliche Meinung der Teilnehmer zu prädiktiver Demenzdiagnostik. Neben Bedeutungen für Patienten wie Möglichkeiten zu zukünftiger Lebensplanung oder Diskriminierung und Recht auf Nichtwissen erfasste der Fragebogenabschnitt auch Einflüsse auf das Gesundheitssystem. Weitere Punkte waren die Bewertung eines Szenarios, das sich mit flächendeckendem Screening gesunder Personen auf Demenz befasste und notwendiger zukünftiger Regelungen für die prädiktive Diagnostik. Falls persönliche Meinungen sich in dem Fragenkatalog nicht widerspiegeln, gab es abschließend noch die Möglichkeit diese zu notieren.

2.2.2.6 Themenblock „Angaben zum Ausfüllenden /zur Ausfüllenden“

Abschließend wurden soziodemographische Daten der Probanden erfasst. Neben Fragen zu Alter und Geschlecht wurde nach Berufserfahrung mit Demenz und momentaner Arbeitsposition gefragt. Die letzte Frage beschäftigte sich mit der Verständlichkeit der Fragebögen.

2.2.3 Validierung und Versand

Von Oktober bis Dezember 2014 fand eine Pilotierung mit einer Stichprobe von sieben Ärzten aus Göttingen und Rostock statt. Ausgewählt wurden Ärzte, die in der klinischen Versorgung in einer auf Alzheimer spezialisierten Einrichtung tätig waren und über die notwendige Erfahrung und das Wissen zur Beantwortung des Fragebogens verfügten. In einem ersten Schritt konnten auf diesem Weg technische Probleme identifiziert werden, um eine Optimierung des Umfrageprozesses zu erreichen. Kognitive Interviews stellten in einem zweiten Schritt persönliche Wortdeutungen und Beantwortungsstrategien heraus. Dies diente der Beseitigung von Verständnisproblemen der Fragen und stellte sicher, dass

die Fragen nach dem zugrundeliegenden Erwartungshorizont beantwortet werden konnten. Die Interviews und ausgefüllten Fragebögen wurden systematisch analysiert und der Fragebogen dementsprechend abgeändert.

Nach abschließender Überarbeitung erfolgten Druck und postalischer Versand. Neben Anschreiben und Rückumschlag erhielt jede Einrichtung einen Fragebogen, der an den hauptverantwortlichen ärztlichen Leiter adressiert war. Um das Ziel eines repräsentativen Rücklaufs zu erreichen, wurden Einrichtungen, die nicht antworteten, telefonisch und schriftlich erinnert. Insgesamt wurde der Fragebogen in drei Runden an die Teilnehmer versendet. Die Bearbeitungsfrist lag jeweils bei sechs Wochen. Fragebogen und Anschreiben waren in allen drei Durchläufen die gleichen. Eine erste Zuordnung der Rücksendungen erfolgte durch den Poststempel. Das Verwerfen der Postumschläge garantierte die Anonymität der Probanden, da eine Rückführung der Fragebögen auf die ausfüllenden Personen schlussendlich nicht mehr möglich war.

Von 215 versendeten Exemplaren antworteten 108 Teilnehmer und schickten den Fragebogen vollständig ausgefüllt zurück (50,2 %). Acht Einrichtungen verweigerten die Teilnahme (3,7 %) und 99 meldeten sich nicht zurück (46,0 %). Teilnahme verweigern, bedeutete in diesem Zusammenhang, dass telefonisch oder schriftlich eine Rückmeldung erfolgte und die Partizipation an der Studie verneint wurde. Zeitlich und personelle Engpässe nannten die Studienteilnehmer als Gründe.

2.2.4 Statistik

Nach Digitalisierung der ausgefüllten Fragebögen erfolgte die Auswertung mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 21.0, 2012). Es ermöglichte Management, grafische und statistische Analyse der eingegebenen Daten. Für relevante Parameter berechnete man relative und absolute Häufigkeiten. Weiterhin wurden verschiedene Variablen in Relation zueinander gesetzt und lieferten quantitative Ergebnisse zum Meinungsbild der Befragten. Die Auswertung erfolgte unter Supervision von Frau Dr. C. Bartels (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UMG). Bei der durchgeführten Untersuchung handelte es sich um eine prospektive Studie mit vornehmlich deskriptivem Charakter. Entsprechend kamen Verfahren der deskriptiven Statistik (Mittelwerte, Standardabweichung) zur Anwendung. Der Chi²-Test nach Fischer prüfte auf Unterschiede. Für den P-Wert wurde bei allen statistischen Tests als Signifikanzgrenze kleiner als 0.05 festgelegt ($p < 0.05$). Ein Teil der Grafiken wurde mit dem Microsoft Office Tool Excel modifiziert ausgewertet. Freie Antworttexte flossen gesondert in die Ergebnisse ein.

2.3 Empirie und Ethik

Die Nutzung empirischer Datenerhebung zur Beantwortung medizinethischer Fragestellungen gewinnt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Moralische Überzeugungen und Handlungspraxen sind Gegenstand dieser Forschung. Als Teil der angewandten Ethik wird sie zunehmend als interdisziplinärer Austausch verschiedener geistes-, natur- und sozialwissenschaftlicher Disziplinen verstanden (Schicktanz und Schildmann 2009). Diese Strömung hebt sich von dem traditionellen Verständnis der Ethik ab, die auf die theoretische Auseinandersetzung mit Moral fokussiert ist und sich einem wissenschaftlichen Weg der philosophischen Schlussfolgerung anschließt. Somit bleibt sie einem bestimmten Expertenkreis vorbehalten (Fox und Swazey 2008).

In der Begriffsdebatte ist man sich uneinig, ob eine exakte Definition von ethischer Expertise existiert und in welchem Spielraum sie auf Entscheidungen oder Expertenmeinungen Einfluss ausübt (Ericsson 2009).⁹ Diese Erläuterung trifft bezüglich ethischer Erfahrungswerte allerdings auf jede Person zu, da jeder Mensch gewisse moralische Werte und Vorstellungen verinnerlicht hat, sodass sich in der Ethik das Expertentum nicht auf einzelne Akademiker beschränken kann (Schicktanz et al. 2012). Diese Annahme führt zu einer kontinuierlichen Interaktion zwischen Laienmoralität und professioneller, ethischer Reflexion. Auf verschiedenen Ebenen und mit unterschiedlichem Ausmaß resultiert eine ethische Debatte und normative Schlussfolgerungen (Schicktanz et al. 2012). Die empirische Medizinethik dient als Oberbegriff für verschiedene Methoden, die auf der Kombination empirischer Untersuchung und philosophischer Analyse beruhen. Dabei wird die Eigenständigkeit der sozialwissenschaftlichen Forschung betont und gleichberechtigt auf die Ebene der folgenden normativen Analyse gestellt. Hier bietet sich die Möglichkeit Ansichten verschiedener Gruppen wie Ärzten, Laien oder Patienten mit der *common morality* eines kulturellen Hintergrunds zu vergleichen (Scarano 2002). Die neue Entwicklung fungiert als Ratgeber und Qualitätssicherung. Ziel ist es Entscheidungsprozesse zu optimieren und neue soziale oder wissenschaftliche Entwicklungen einzuordnen (Fox und Swazey 2008). Auf den ersten Blick steht dieses Konzept im Widerspruch zu bekannten ethischen Traditionen, bei denen Empirie keine Bedeutung in der Beurteilung moralischer Normen beigemessen wird. Es sei Aufgabe der Ethik moralische Urteile im medizinischen Kontext zu hinterfragen und kritisch zu prüfen. Empirie könne bestenfalls zur Reflexion beitragen.

⁹ Expertise bedeutet in diesem Zusammenhang exklusives Wissen und Kompetenz, welche durch Übung oder Erfahrung erworben werden kann (Ericsson 2009).

Allerdings sei darauf zu achten, dass nicht allein vom Vorhandensein moralischer Überzeugung auf deren Geltung geschlossen werden kann (Düwell 2009). In der Diskussion vollzieht sich oft unbemerkt ein Übergang vom „Ist-Zustand“ zu „Sollte und sollte nicht“. Letzteres drückt eine neue Ebene und Behauptung aus und ist nicht mit vorheriger Aussage gleichzusetzen. Die empirisch medizinethische Überprüfung des Forschungsgegenstands wird als sogenanntes gemischtes Urteil verstanden. Da sowohl empirische als auch geforderte normative Anteile eine Rolle spielen, können so Aussagen zur Bewertung getroffen werden (Düwell und Steigleder 2008). Trotzdem bleibt die Frage offen, weshalb die Erhebung moralischer Auffassungen für die akademische Ethik eine immer größere Bedeutung spielt. Weltweit nehmen quantitative Studien und qualitative Untersuchungen zu bioethischen Themen unter Personen zu, die von diesen betroffen sind (Schicktanz et al. 2012)¹⁰. Ohne fundiertes empirisches Fachwissen ist keine ethische Untersuchung möglich, um moralisch relevante Fakten zu festigen. Dabei soll die Empirie normatives Argumentieren nicht ersetzen, sondern vielmehr als deren Basis dienen (Vollmann 2011).

Empirische Daten funktionieren hier als Trigger der ethischen Reflexion (Levitt 2003). Die epistemische Qualität und auch die Kontextsensitivität steigt durch Hervorheben wichtiger Rahmenbedingungen und konkreter praktischer Entscheidungen (Schicktanz et al. 2012). Dieses Vorgehen erhöht die Kohärenz ethischer Theorien. Abstrakte Maxime können so spezifiziert und durch empirischen Beleg auf neue Handlungsfelder angewendet werden (Musschenga 2005). Die Empirie kann zu der Entdeckung medizinethischer Problemstellungen und Identifikation zukünftiger Forschungsfragen beitragen (Molewijk et al. 2004). Weiterhin lassen sich moralische Implikationen bestimmter Gruppen mit allgemeinen gesellschaftlichen Ansichten vergleichen. Diese Vorgehensweise hebt die Bedeutung der zu untersuchenden Themen hervor und macht deutlich, ob ein Interesse an der ethischen Betrachtung der Entscheidungskonflikte vorliegt (Scarano 2002). Vielen medizinischen Handlungsfeldern liegt ein breites theoretisch-ethisches Fachwissen zu Grunde. Es lassen sich kaum Aussagen über die tatsächliche Anwendungspraxis und Entscheidungsfindungen von Ärzten und anderen Personen treffen. Diese Aspekte führt die empirische Medizinethik zusammen und zeichnet sich durch hohe praktische Relevanz und Berücksichtigung des gesamtgesellschaftlichen Wissensbedarfs aus (Vollmann 2011). Es muss auch davon ausgegangen werden, dass moralische Vorstellungen über die Zeit und Kulturen hinweg

¹⁰ Hierbei bedeutet „Betroffenheit“ eine persönliche Erfahrung, die kognitive, emotionale moralische und soziokulturelle Aspekte vereint (Schicktanz et al. 2012)

variieren und von beiden abhängig sind. Relevante Veränderungen lassen sich mit Hilfe der Empirie nachzeichnen und aktuell relevante Themen identifizieren (Schöne-Seifert 2007). Die vorliegende Arbeit folgt dem dargelegten Grundverständnis der empirischen Medizinethik. Sinnvoll ist es zur Beantwortung der Forschungsfrage ein quantitatives Studiendesign zu nutzen als „Goldstandard“ der Datenerhebung verschiedener Meinungsbilder. Dies erlaubt Objektivität und Verallgemeinerbarkeit (Schick Tanz et al. 2012).

Die Fragebogenstudie unter psychiatrisch und neurologisch tätigen Ärzten zur prädiktiven Alzheimerdiagnostik beschäftigt sich weiterhin mit einem wissenschaftlich neuem und in Fachkreisen kritisch diskutierten Themenfeld. Es ist Aufgabe der Ärzte diagnostische Pfade festzulegen, die Ergebnisse zu interpretieren und ihren Patienten in einer für sie verständlichen Weise mitzuteilen. Diese Rolle erfordert eine eigene Reflexion und macht die Meinungen der Ärzte zu dem Thema prädiktiver Alzheimerdiagnostik als Forschungsgegenstand relevant. Die Arbeit erfüllt in einem weiteren Schritt die Ziele angewandter Ethik im Hinblick auf die Identifizierung neuer ethisch relevanter Themengebiete. Dabei spielt das Hervorheben der Differenz zwischen moralischer Maxime und tatsächlicher Praxis eine Rolle. Aufgrund der bestehenden Komplexität und Multidimensionalität sind Interpretation und Datenaufarbeitung unumgänglich. Die Demonstration von Konfliktsituationen gestattet es herauszuarbeiten, ob überhaupt moralische Entscheidungen getroffen werden. Um den Sein-Sollen-Fehlschluss zu vermeiden, werden etablierte, normative Prinzipien von Beauchamp und Childress herangezogen. Sie werden allerdings rein deskriptiv genutzt, um moralische Konflikte der behandelnden Ärzte zu beschreiben. Fokus liegt nicht auf der Begründung von Normen und Urteilen, sondern die moralischen Spannungsfelder näher zu beleuchten und einer Diskussion zugänglich zu machen.

2.4 Medizinethische Analyse

Im vorangehenden Abschnitt wurde dargestellt, wie eine konkrete, praxisrelevante Frage zum Gegenstand ethischer Betrachtung werden kann. Die angewandte Ethik dient als Grundlage, um im Spannungsfeld zwischen Theorie und Praxis verschiedene Strategien aufzuzeigen, die erkennbar und schlüssig erscheinen (Rauprich 2005). In der methodischen Debatte finden sich verschiedene Ansätze, die sich medizinethischen Problemstellungen widmen. Sie werden in einem nächsten Schritt vorgestellt und anschließend die daraus folgende medizinethische Analyse dieser Arbeit genauer erläutert.

2.4.1 Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress

Entstanden in den USA gilt die Prinzipienethik inzwischen auch im deutschen Sprachraum als Standardwerk zur Beurteilung allgemeiner und konkreter ethischer Fragestellungen im klinischen Alltag (Marckmann 2005). Der Ansatz basiert auf dem 1979 in den USA veröffentlichtem Belmont Report, der sich mit der Entwicklung ethischer Prinzipien und Richtlinien für Forschung an Menschen auseinandersetzte (Rauprich 2005). Tom L. Beauchamp, als einer der Verfasser des Belmont Reports, postulierte ethische Prinzipien, die als Grundlage für die medizinische Forschung herangezogen werden: Respekt vor Personen, die umfassende Aufklärung vor geplanten Maßnahmen, Einwilligung, gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung und Gerechtigkeit bei der Auswahl der Versuchspersonen. Zusammen mit James F. Childress erweiterte Beauchamp den vorgestellten Ansatz. Beide erhoben Anspruch auf normative Geltung. Innerhalb kurzer Zeit verbreitete sich die neue Methodik. Sie ist mittlerweile in der siebten Auflage erschienen und in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt, sodass in der Forschung und in der klinischen Praxis auf die Prinzipien zurückgegriffen wird. Respekt vor der Autonomie der Patienten, Wohltun, Nicht-Schädigung und Gerechtigkeit stehen als vier Prinzipien gleichberechtigt nebeneinander. Eine Hierarchie gibt es nicht. Der Geltungsbereich ist nicht absolut. Im Konfliktfall muss zwischen mehreren Prinzipien abgewogen werden, um widersprüchliche Positionen gemeinsam zu berücksichtigen (Beauchamp und Childress 2013 S. 13).

Konkret dienen die vier Prinzipien und das Recht auf Nichtwissen in jedem Schritt der vorliegenden Arbeit als Leitfaden. Ihr per se normativer Charakter findet keine Anwendung. Vielmehr dienen die Prinzipien als Analyseraster und der deskriptiven Beschreibung moralischer Konflikte (Rauprich 2005; Beauchamp und Childress 2013 S.10). Auf die einzelnen Prinzipien wird im folgenden Teil genauer eingegangen.

2.4.1.1 Das Prinzip des Respekts vor der Patientenautonomie

Der Begriff der Autonomie als Synonym für selbstbestimmtes Handeln und selbstbestimmte Entscheidungen ist fest in den moralischen und rechtlichen Vorstellungen verankert. Allerdings wird Autonomie unterschiedlich ausgelegt und folgt keiner einheitlichen Definition. Es finden sich unterschiedliche Konzepte zum Thema Autonomie. Gerade in medizinethischen Spannungsfeldern, der klinischen Behandlung und Diagnostik spielt der Respekt der Patientenautonomie eine große Rolle (Wiesemann 2013). Paternalistische Arzt-Patienten-Beziehungen sind in westlichen Industriestaaten mit liberaler und demokratischer Rechtsprechung selten geworden. Essentieller Bestandteil heutiger Behandlungsverträge ist die Zustimmung oder auch Ablehnung vorgeschlagener Therapien (Schöne-Seifert 2007).

Beauchamp und Childress beziehen sich in ihrem Prinzip des Respekts vor der Patientenautonomie ausschließlich auf eine individuelle Autonomie. Sie gehen nicht so weit dem Individuum völlige Freiheit und Selbstbestimmung zuzusprechen, sondern entwerfen ein Konzept, das selbstbestimmte Entscheidungen ermöglicht. Vorausgesetzt werden für diese Urteilsfindung Freiheit von äußeren Zwängen und das Verständnis für die zu treffende Entscheidung (Beauchamp und Childress 2013). Dem Patienten müssen alle relevanten Informationen zum Verständnis seiner Situation und des weiteren Vorgehens zugänglich gemacht werden. Er muss dieselben auch verstehen, um seine eigene Entscheidung schlüssig begründen zu können oder zwischen verschiedenen Möglichkeiten abzuwägen. Als relevante Informationen gelten alle für die Behandlung wichtigen Auskünfte wie Diagnose, Prognose, geplanter Therapieverlauf und Therapieziel. Auch Gesprächsatmosphäre, persönliche Erfahrungen, das Vorwissen der Patienten und Empfehlungen des behandelnden Arztes können das Verständnis und die Entscheidungsfindung beeinflussen. Ziel ist es, Manipulation zu vermeiden und dem zu folgen, was die beste Lösung für den Patienten darstellt (Beauchamp und Childress 2013). Die Legitimation ärztlicher Behandlung erfolgt nach Beauchamp und Childress als *informed consent*, der auch in eine Vielzahl nationaler und internationaler Richtlinien als verpflichtend für Ärzte angesehen wird.¹¹

Freiwilligkeit und Sachkenntnis bilden die Grundlage für informierte Einwilligung. Stetige Weiterentwicklung der modernen Medizin und Implikationen aus aktueller Forschung stellen den Prozess des *informed consent* immer vor neue Herausforderungen. Müssen doch neu entstehende Nutzen und Risiken in die Entscheidungsfindung einbezogen und entstehende Interessenskonflikte unterschiedlicher Personengruppen beachtet werden.

Es ist obligat Patienten vor klinischen Interventionen über deren Zweck und die geplante Durchführung aufzuklären. Mögliche Behandlungsalternativen sind fester Bestandteil des Einwilligungsgesprächs. Außerdem ist zu gewährleisten, dass Patienten jeder Zeit ohne Angabe von Gründen aus der Behandlung ausscheiden können, ohne dass dadurch Nachteile entstehen (Wiesemann 2013). Darunter fällt auch, dass Patienten Informationen über ihren Gesundheitszustand erhalten und darüber verfügen können. Dieses sogenannte Recht auf Wissen unterstützt die Patientenautonomie.

¹¹ Musterberufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte:

§ 7 Behandlungsgrundsätze und Verhaltensregeln „Jede medizinische Behandlung hat unter Wahrung der Menschenwürde und unter Achtung der Persönlichkeit, des Willens und der Rechte der Patientinnen und Patienten, insbesondere des Selbstbestimmungsrechts, zu erfolgen. Das Recht der Patientinnen und Patienten, empfohlene Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen abzulehnen, ist zu respektieren.“

Neben der gestärkten Patientenrolle eröffnet das Recht auf Wissen noch weitere Vorteile, wie die Möglichkeit zukünftige Lebenspläne und Handlungsstrategien zu entwickeln (Chadwick et al. 2014). In Bezug auf die prädiktive Demenzdiagnostik haben die Patienten das Recht ihren Biomarkerstatus untersuchen zu lassen, zu erfahren und die mögliche Prädisposition für die Alzheimererkrankung oder spätere Demenz zu kennen.

Neben den Patienten, die eine volle Einsicht in ihre Untersuchungsergebnisse wünschen, trifft man im klinischen Alltag auch auf Patienten, die dies verweigern. Sie machen von ihrem Recht auf Nichtwissen Gebrauch. Untersuchungsbezogene Ergebnisse müssen nicht mitgeteilt werden, wenn Patienten dies nicht wünschen. Gründe hierfür können Ängste vor möglicher Risikoträgerschaft, Datenmissbrauch oder Schutz vor möglicher Diskriminierung und Stigmatisierung sein (Damm 1999).

Das Recht auf Nichtwissen gilt auch für Gesundheitsdaten, die zufällig erhoben wurden und über den eigentlichen Untersuchungsanlass hinausgehen. Fraglich bleibt, inwieweit diese Möglichkeit vor der Diagnostik Bestandteil der Patientenaufklärung sein soll. Im Hinblick auf fehlende Therapiemöglichkeiten und Variabilität der Aussagekraft verschiedener Biomarker erscheint dies ein nachvollziehbares Argument (Karlavish 2011).

2.4.1.2 Das Prinzip des Wohltuns

Häufig diskutiert man das Prinzip des Wohltuns gemeinsam mit dem Prinzip der Nicht-Schädigung. Beide sind eng miteinander verbunden. Trotzdem ist eine einzelne Betrachtung der Prinzipien sinnvoll, da sie sich in verschiedenen Punkten voneinander abgrenzen. Das Prinzip des Wohltuns greift tiefer als die reine Nicht-Schädigung. Es beinhaltet die aktive Aufforderung für den Patienten vorteilhaft zu handeln, seine Interessen zu fördern und Gutes zu tun. Man soll sich nach dem Wohlbefinden richten, Schäden abwenden und im besten Sinne für den Patienten Vorschläge unterbreiten. Die aktive Handlung wird deutlich betont (Beauchamp und Childress 2013). Die Autoren unterscheiden zwischen spezifischen Fürsorgepflichten, die gegenüber bestimmten Personengruppen gelten und allgemeiner Fürsorgepflichten, zum Beispiel Handlungen, die akute Lebensgefahr abwenden. Diese definieren sie als moralisch verpflichtend. Jedem Menschen jeder Zeit wohlwollend zur Verfügung zu stehen, wird abgelehnt aus Gründen der Unmöglichkeit (Beauchamp und Childress 2013). Das lässt darauf schließen, dass ein gewisser Grad von Schäden akzeptabel ist, solange der Nutzen überwiegt und die Benachteiligung zumutbar ist. Der Arzt muss das Nutzen-Risiken Verhältnis abwägen, zu welchen auch Therapiekosten, unerwünschte Nebenwirkungen und Therapiedurchführung gehören.

Die Arzt-Patienten-Beziehung stellt für Beauchamp und Childress eine spezifische Fürsorgepflicht dar. Es bleibt zu diskutieren, ob in dieser Situation die Aufforderung zum Wohltun über der Pflicht des Nichtschadens steht, begründet auf der engen Beziehung zwischen den Akteuren und ob das Verhältnis zwischen behandelndem Arzt und Patienten der Definition einer engen Beziehung entspricht (Schicktanz 2002).

2.4.1.3 Das Prinzip der Nichtschädigung

Für Beauchamp und Childress verpflichtet das Prinzip der Nicht-Schädigung mögliches Leiden und Schäden von Patienten fernzuhalten. Die nicht willentliche Schädigung hat eine grundlegende Bedeutung in der Ethik und stellt gerade für Ärzte eine Schlüsselrolle dar. Die Geltungsbereiche des Prinzips der Nicht-Schädigung ähneln denen des Prinzips des Wohltuns (Beauchamp und Childress 2013). Vor allem das nicht Ausführen negativer Handlungen steht im Vordergrund (Beauchamp und Childress 2009). Sie begründen ihre Trennung der Prinzipien mit Hilfe von drei Regeln. Für die Nichtschädigung gelten die Unterlassung eines Vorgangs, dem Folge geleistet werden muss und der ethisch und rechtlich notwendig ist. Das Prinzip des Wohltuns fordert aktiv auf zu handeln, ohne Verpflichtungscharakter (Beauchamp und Childress 2009). Die Zuordnung klinischer Konfliktsituationen zu den einzelnen Prinzipien nach den aufgeführten Regeln stellt sich nicht immer einfach dar und unterliegt äußeren Einflüssen und persönlichen Auffassungen. Nach Analyse von Nutzen und Risiken kann auch eine Pflicht zur Nichtbehandlung resultieren, falls sich keine Verbesserung der Patientensituation einstellt und die unerwünschten Nebenwirkungen die erwünschte Wirkung überlagern. Für Beauchamp und Childress ist das maßgebende Kriterium die Lebensqualität der Patienten. Sie hilft zu unterscheiden, welche Behandlungen allgemein geboten, nach eigenem Ermessen sinnvoll oder ganz untersagt sind, selbst wenn der Tod der Patienten in Kauf genommen wird (Beauchamp und Childress 2009; Beckmann 2009).

2.4.1.4 Das Prinzip der Gerechtigkeit

Das Prinzip der Gerechtigkeit entwickelte sich aus dem Bewusstsein, dass Ressourcenknappheit und Ungleichbehandlung aufgrund des sozialen Status oder ethnischer Zugehörigkeit die Behandlung der Patienten beeinflusst. Diese Benachteiligung soll durch Fairness in Bezug auf Chancengleichheit aufgehoben werden. Kein Patient soll aufgrund von persönlichen, nicht beeinflussbaren Merkmalen bevorzugt oder benachteiligt werden (Beauchamp und Childress 2009). Die antidiskriminatorische Auffassung wird von den Autoren auf eine kompensatorische Ebene ausgeweitet und dient als Basis eines allgemeinen gesellschaftlichen Anspruchs der Gesundheitsversorgung.

Verletzungen und Krankheit bedeuteten Benachteiligung im sozialen Leben und sollen so weit wie möglich gelindert oder behoben werden. Neben Fairness diskutieren Beauchamp und Childress auch die Verfahrens- und Verteilungsgerechtigkeit. Hauptthema ist die Verfügbarkeit benötigter Güter und Leistungen, auf die Personen gesellschaftlichen Anspruch haben. Verteilungsgerechtigkeit bezieht sich auch auf das Ausmaß von Nutzen und Schaden, die einer Gesellschaft zugemutet werden kann. Nutzen und Schaden sollen so verteilt sein, dass derjenige, der Nachteile erduldet auch Nutzen aus den Vorteilen zieht (Beauchamp und Childress 2009). Im Unterschied zu den ersten drei Prinzipien geht der Gerechtigkeitsaspekt über die Arzt-Patienten-Beziehung hinaus und hat die Ambition gesellschaftliche Dimensionen miteinzubeziehen. Es setzt die Handlungen des Arztes in Relation zum Gesundheitswesen (Rauprich 2005). Vor allem bei der Anwendung dieses Prinzips bedarf es weiterer Interpretation und Konkretisierung.

2.4.2 Die Kritik an der Prinzipienethik

Die Prinzipienethik wird von unterschiedlichen Seiten kritisiert. Man argumentiert, dass die Prinzipien ohne eine Einordnung in einen einheitlichen Theoried Hintergrund nicht zur systematischen Ausarbeitung benutzt werden können (Rauprich 2005). Anhänger des deduktiven Ansatzes bemängeln die Abwendung von der geschlossenen Moraltheorie. Zur konkreten Anwendung fehle der einheitliche Rahmen (Gert et al. 2006). Die Entscheidung für ein Prinzip ist nicht möglich, wenn mehrere in unterschiedliche theoretische Richtungen weisen. Die fehlende Einbettung macht das Konzept auch anfällig für Beeinflussung durch Vorurteile, eigene Interessen oder Intuitionen (Holm 1995). Die Gewichtung einzelner Prinzipien könne im konkreten Fall nicht von einer allgemeinen Systematik abgeleitet werden, sondern ist abhängig von speziellen Details und Einflüssen des soziokulturellen Umfelds. So kann man auch den Ursprung der Prinzipienethik auf ein konkretes Ereignis (Tuskegee Syphilis Experiment) zurückführen (Rauprich 2005). Ein eher kasuistischer Kritikpunkt schlägt vor die Prinzipien ausschließlich aus situativen und sachbezogenen Betrachtungen zu entwickeln. Sie müssen sich noch weiter von den etablierten Moraltheorien entfernen (Strong 2000). Trotz der Beanstandungen wurde die kontinuierliche Verbreitung der Prinzipien als Methode der Bioethik nicht aufgehoben. Vielmehr führte sie zu einer verstärkten Konfrontation und Weiterentwicklung (Rauprich 2005). Auch in Deutschland gewinnt die Prinzipienethik zunehmend an Einfluss und führt zu vermehrter methodischer Auseinandersetzung. Beauchamp und Childress reagieren auf die vorgetragene Kritik und versuchen ihre Ansätze im Rahmen des medizinischen Fortschritts weiterzuentwickeln. Die Prinzipienethik versteht sich nicht als selbsterklärende Handlungsvorschrift.

Viel mehr setzt sie eine intensive Auseinandersetzung mit der zu bearbeitenden Fragestellung und ihrem Kontext voraus. Sie dient als Gerüst, um zu einer moralischen Beurteilung zu gelangen nach Beleuchtung verschiedener Perspektiven. Im besten Fall ist sie eine Hilfestellung zur Lösung der moralischen Auseinandersetzung. So lässt sich überprüfen, ob die Praxis im Speziellen mit der allgemeinen Theorie konsistent ist. Sie erlaubt jedoch keine Aussage, ob sie per se richtig sei (Beauchamp und Childress 2013).

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Punkte erscheint die Anwendung der Prinzipien zur Beurteilung der prädiktiven Alzheimerdiagnostik sinnvoll. Sie eignet sich zur Identifikation von Spannungsfeldern und liefert auch eine Entscheidungsgrundlage, um mögliche Lösungsansätze zu benennen (Schicktanz et al. 2012). Konkret bedeutet dies die Möglichkeit einer Klärung der moralischen Differenzen, die mit prädiktiver Alzheimerdiagnostik verbunden sind.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Daten und Angaben zu den teilnehmenden Einrichtungen

Im folgenden Teil werden Antwortverhalten der Studienteilnehmer sowie allgemeine Daten zu Alter, Geschlecht und Ausstattung der teilnehmenden Einrichtungen dargestellt. Diese Informationen liefern wichtige Details zu den Institutionen und helfen die folgende inhaltliche Auswertung einzuordnen.

3.1.1 Antwortrate

Nach Adressenrekrutierung im Dezember 2014 über einschlägige Adressdatenbanken (siehe Kapitel 2.2.1) wurde den Teilnehmern im Januar 2015 erstmals schriftlich der Fragebogen zugesandt. Auf Grund zögerlicher Rücksendungen erfolgten im Juli 2015 und Oktober 2015 noch zwei weitere Sendungsrunden. Es antworteten von 215 angeschriebenen Einrichtungen 108 (50,2 %). Acht Einrichtungen (3,7 %) verweigerten die Teilnahme und von 99 Einrichtungen (46,0 %) blieben Antworten aus. Die Teilnahme verweigern, bedeutet in diesem Zusammenhang, dass von den angeschriebenen Zentren entweder telefonisch oder schriftlich mitgeteilt wurde, dass ein Ausfüllen des Fragebogens aus zeitlichen oder personellen Gründen nicht möglich sei. Die Rücklaufquote betrug insgesamt 50,2 %, siehe Abbildung 5.

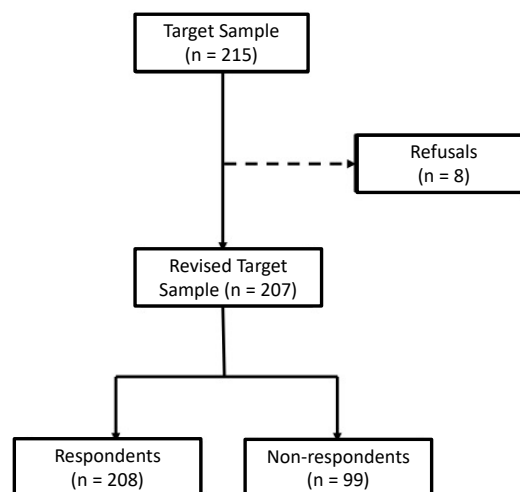


Abbildung 5: Flow of survey response

3.1.2 Verteilung nach Bundesländern

Zu der definierten Zielgruppe der Fragebogenstudie gehören psychiatrische, neurologische und geriatrisch-internistische Fachrichtungen in Universitätskliniken, Fachkrankenhäusern und Krankenhäusern der Regelversorgung. Die psychiatrischen Einrichtungen stellen die größte Gruppe der Studienteilnehmer dar. Von 164 angeschriebenen Zentren antworteten 80 (48,8 %). Prozentual höheren Rücklauf erreichten die neurologischen Institute (54,5 %). 18 von 33 schickten den Fragebogen zurück. In der Gruppe „Andere“ wurden die geriatrisch-internistischen Anstalten zusammengefasst. Die Rücklaufquote war 55,6 % (10 von 18 Einrichtungen). Von allen universitären Einrichtungen antworteten 37 von 55 (67,3 %), bei den Fachkrankenhäusern 71 von 160 (44,4 %). Es wurden urbane wie auch ländliche Regionen Deutschlands repräsentiert. Dies stellt eine gute Voraussetzung dar, einen Überblick über die Versorgungslage in Deutschland zu erhalten. Genaue Zahlen sind in Abbildung 6 und Tabelle 2 zu sehen.

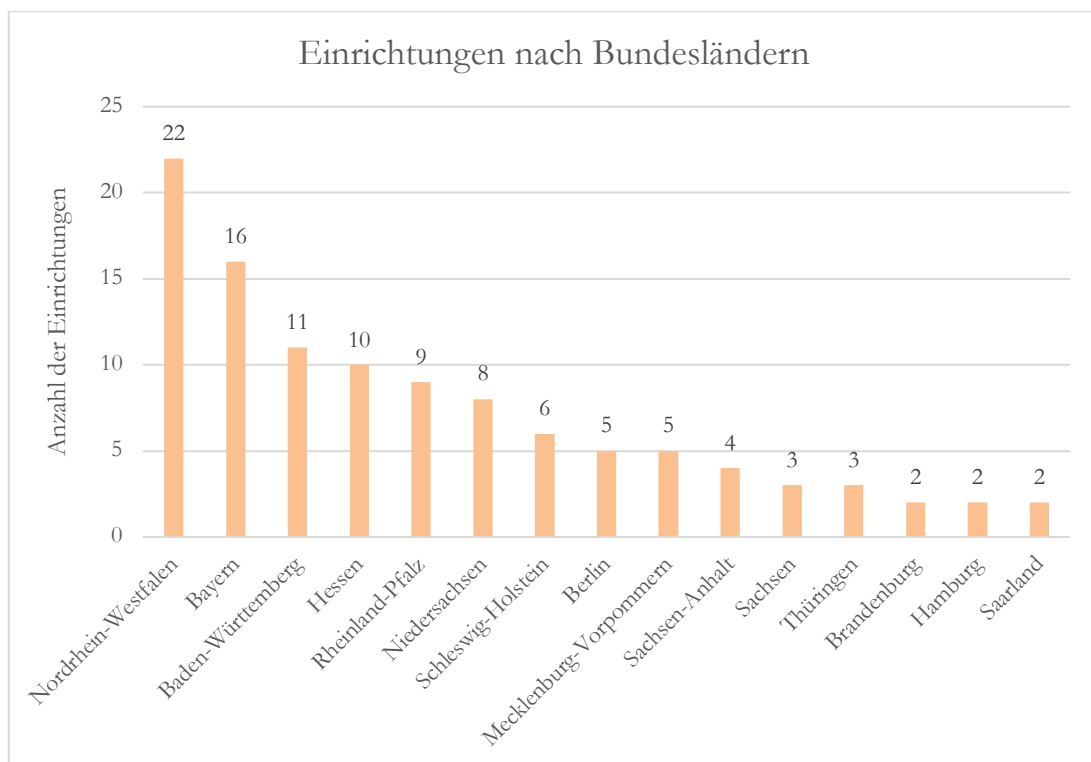


Abbildung 6: In welchem Bundesland befindet sich Ihre Einrichtung? (n = 108)

Tabelle 2: Rücklaufrate nach Bundesländern (n = 108)

Bundesland	n = 108/215 (50,2 %)
Baden-Württemberg	n = 11/26 (42,3 %)
Bayern	n = 15/29 (51,7 %)
Berlin	n = 5/13 (38,5 %)
Brandenburg	n = 2/6 (33,3 %)
Bremen	n = 0/2 (0,0 %)
Hamburg	n = 2/5 (40,0 %)
Hessen	n = 10/22 (45,5 %)
Mecklenburg-Vorpommern	n = 5/8 (62,5 %)
Niedersachsen	n = 8/14 (57,1 %)
Nordrhein-Westfalen	n = 22/42 (52,4 %)
Rheinland-Pfalz	n = 9/19 (59,0 %)
Saarland	n = 2/2 (100,0 %)
Sachsen	n = 3/4 (75,0 %)
Sachsen-Anhalt	n = 5/11 (45,5 %)
Schleswig-Holstein	n = 6/9 (66,7 %)
Thüringen	n = 3/4 (75,0 %)

3.1.3 Persönliche Angaben der ausfüllenden Studienteilnehmer

Bei der Betrachtung aller ausfüllenden Personen (n = 108) zeigte sich, dass 28,7 % weiblichen und 68,5 % männlichen Geschlechts sind. 2,8 % machten keine Angaben. Die größte Gruppe (42,6 %) der ausfüllenden Ärzte war zwischen 40-49 Jahren alt. 30,6 % waren zur Datenerhebung 50-59 Jahre. Weitere 15,7 % befanden sich in der Gruppe der 30-39-Jährigen. Mit jeweils unter 10 % waren die Gruppen älter als 60-Jahre (7,4 %) und 25-29-Jahre (1,9 %) vertreten. Zwei Studienteilnehmer machten keine Angabe zu ihrem Alter (1,9 %). Die Mehrheit der Befragten (45,4 %) gab an in der Position eines Oberarztes/Oberärztin tätig zu sein, 32,5 % als Chefarzt/Chefärztin. Sowohl 10,2 % fanden sich in den Gruppen Assistenzarzt/Assistenzärztin oder Sonstiges. 1,9 % der ausfüllenden Personen machten keine Angaben.

Eine Mehrzahl gaben eine Berufserfahrung mit Demenz von 11-15 Jahren (25,0 %) an, 23 Personen von 16-20 Jahren (21,3 %). An dritter Stelle befanden sich die Personen mit über 20 Jahren Berufserfahrung (19,4 %). 18,5% arbeiteten zwischen 6-10 Jahren. Die Wenigsten (8,3 %) befassten sich zwischen 0-5 Jahren hauptberuflich mit Demenz. Acht Personen (7,4 %) machten keine Angaben. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Persönliche Angaben der ausfüllenden Studienteilnehmer (n = 108)

Geschlecht	
Weiblich	n = 31 (29%)
Männlich	n = 74 (69%)
Keine Antwort	n = 3 (3%)
Alter	
25-29 Jahre	n = 2 (2%)
30-39 Jahre	n = 17 (16%)
40-49 Jahre	n = 46 (43%)
50-59 Jahre	n = 33 (31%)
Älter als 60 Jahre	n = 8 (7%)
Position	
Chefarzt/Chefärztin	n = 35 (33%)
Oberarzt/Oberärztin	n = 49 (45%)
Assistenzarzt/Assistenzärztin	n = 11 (10%)
Andere (nicht spezifiziert)	n = 11 (10%)
Berufserfahrung	
0-5 Jahre	n = 9 (8%)
6-10 Jahre	n = 20 (19%)
11-15 Jahre	n = 27 (25%)
16-20 Jahre	n = 23 (21%)
Mehr als 20 Jahre	n = 21 (19%)

3.1.4 Forschung und Ausstattung

56,5 % der Einrichtungen waren nicht in der Forschung tätig. 43 teilnehmende Institute, darunter auch hauptsächlich die Universitätskliniken, gaben eine Partizipation in verschiedenen Forschungsgebieten an (43,5 %). Eine Mehrfachnennung der Forschungsgebiete war möglich.

Hauptinteressen der forschenden Einrichtungen lagen in den Bereichen klinischer Studien (69,8 %) und Biomarker (67,4 %), gefolgt von Neuropsychologie (65,1 %) und Bildgebung (62,8 %). Eher weniger Einrichtungen betrieben Forschungen auf den Gebieten der Genetik (30,2 %) oder Zellbiologie/Tiermodelle (16,3 %). Die Gebiete Soziologie und Medizinethik deckten 3,3 % und 1,6 % der forschenden Einrichtungen ab, siehe Abbildung 7.

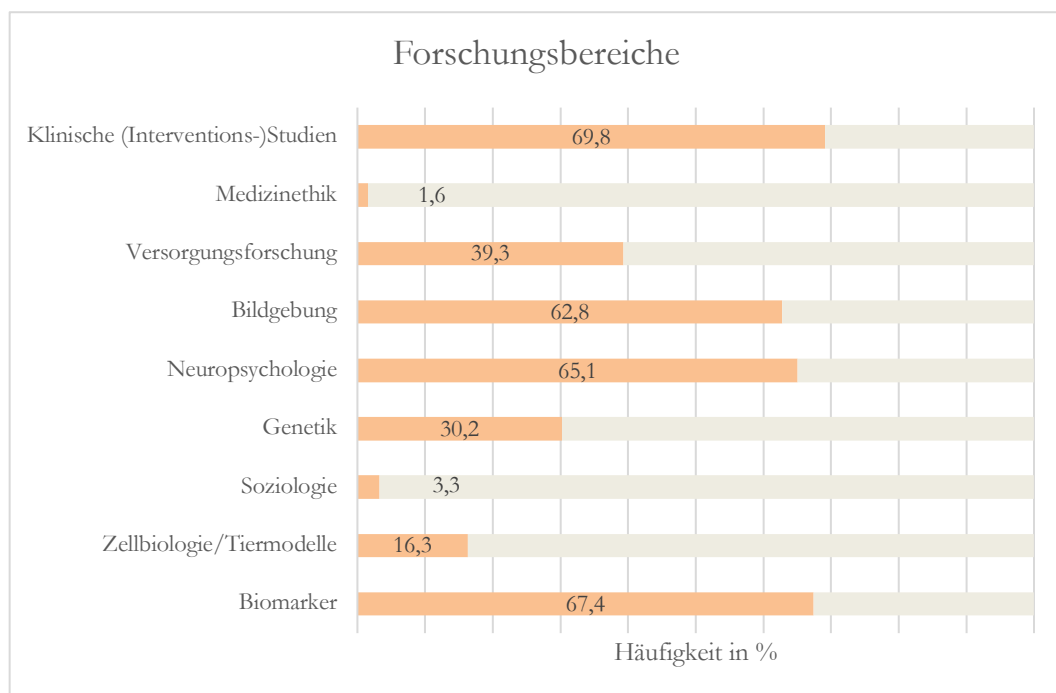


Abbildung 7: In welchen Bereichen der Demenzforschung forscht Ihre Einrichtung?
Mehrfachnennung möglich (n = 108)

Um die Ergebnisse der Fragebogenstudie besser interpretieren zu können, wurden die teilnehmenden Einrichtungen aufgefordert, Auskunft über die vor Ort verfügbaren Diagnoseverfahren zu geben. Die Institute stellten Untersuchungsmöglichkeiten und die diagnostische Ausstattung der Einrichtung genauer dar. Es wurde zwischen verfügbar, extern verfügbar und nicht verfügbar unterschieden. Ziel dieser Unterscheidung war es herauszufinden, ob die jeweilige Ausstattung in der teilnehmenden Einrichtung zugänglich war oder

die Patienten in andere Einrichtungen überwiesen werden mussten. Nicht verfügbar bedeutete, dass die Apparatur nicht genutzt wurde. Die Auswertung fasste zur besseren Verständlichkeit die ersten beiden Variablen zusammen.

Alle Einrichtungen verfügten über Blutentnahme, psychopathologischer Befund und orientierende neuropsychologische Screenings (z. B. Mini Mental State Examination).

Universitätskliniken griffen häufiger auf diagnostische Möglichkeiten in den Bereichen Bildgebung ($p < 0,001$) und humangenetische Diagnostik mit ApoE-Bestimmung ($p < 0,001$) zurück. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 8 dargestellt.

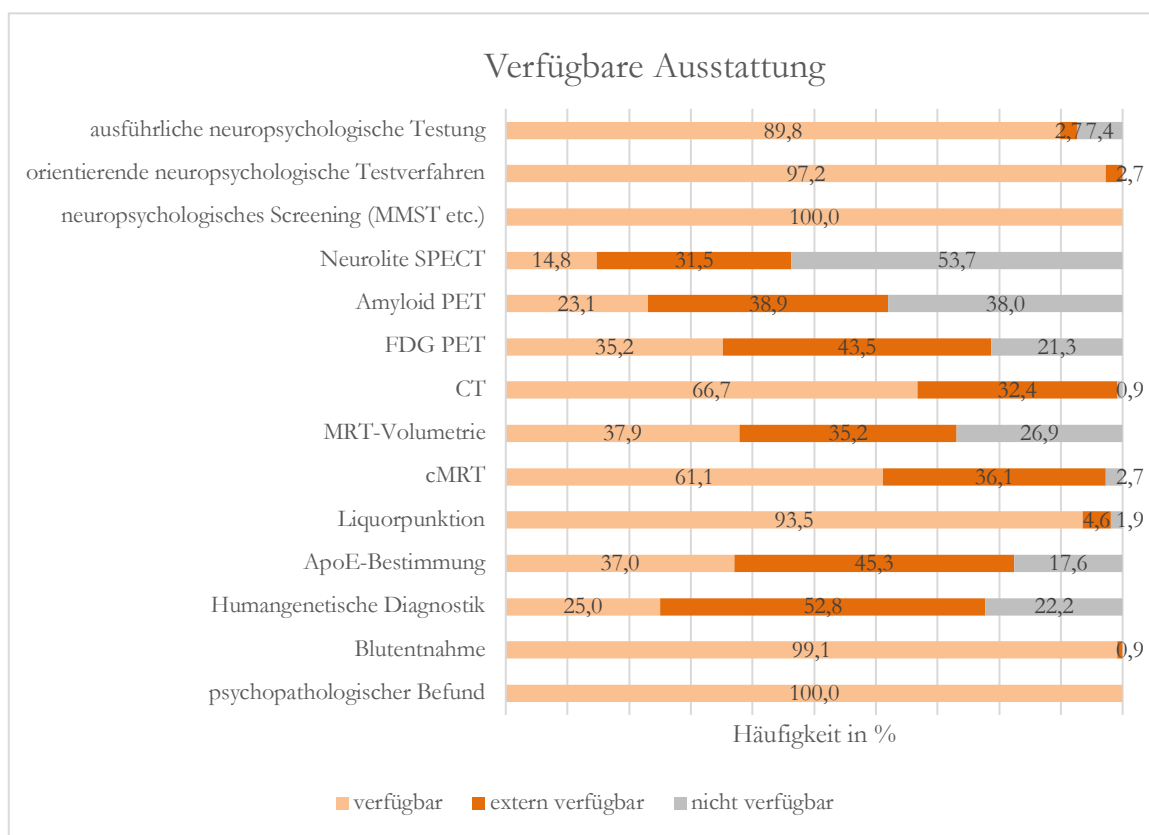


Abbildung 8: Welche Untersuchungen sind für Sie verfügbar? (n = 108)

3.2 Ergebnisse bezüglich des diagnostischen Prozesses bei SCI und MCI

Das folgende Kapitel widmet sich der inhaltlichen Auswertung des Fragebogens. Der Abschnitt elaboriert die Diagnoseverfahren bei SCI und MCI. Außerdem beleuchtet er Diagnosehäufigkeiten und diagnostische Verfahren, besonders Liquorpunktion und neuronale Bildgebung. Das Augenmerk liegt auf den Themengebieten Risikoabwägungen bei bestimmten Liquormarkerkonstellationen, die Frequenz der Kontrolluntersuchungen und mögliche Behandlungsindikationen. Die hier dargestellten Resultate sind richtungsweisend für die Diskussion und medizinethische Interpretation. Sie liefern die Grundlage der weiteren Auseinandersetzung in Kapitel 4.

3.2.1 Diagnostisches Vorgehen bei SCI und MCI im Vergleich

Die meisten Studienteilnehmer gaben an, dass der Anteil neu diagnostizierter SCI-Patienten in ihrer Einrichtung zwischen 0-10 % liegt, während die MCI-Patienten 5-25 % aller Patienten ausmachten. In universitären Einrichtungen sowie in Fachkrankenhäusern wurde jeweils MCI häufiger neu diagnostiziert als SCI ($p < 0.001$).

Das gleiche Bild ergab sich im Vergleich psychiatrischer und neurologischer Einrichtungen. Psychiatrische Studienteilnehmer diagnostizierten MCI häufiger als SCI ($p < 0,001$). MCI wurde in neurologischen Einrichtungen nur tendenziell häufiger als SCI diagnostiziert ($p = 0,076$). Ein Grund für diese Verteilung könnte sein, dass die Abklärung von Gedächtnisschwierigkeiten in Deutschland eher in psychiatrischen Einrichtungen durchgeführt wird.

Im Prozess der Diagnosefindung SCI fiel auf, dass 85,2 % ein ausführliches neuropsychologisches Screening, 84,3 % eine Blutentnahme anwendeten, während nur rund ein Drittel der Befragten eine Liquorpunktion in den diagnostischen Prozess einband (33,3 %). Im Bereich der bildgebenden Verfahren wendeten 72,3 % eine kraniale Magnetresonanztomografie an. Nur 4,6 % griffen auf die Möglichkeit einer MRT-Volumetrie zurück. 29,6 % entscheiden sich für eine kraniale Computertomografie. Generell kam das Verfahren der Neurolite-SPECT im befragten Sample nicht bei der Diagnostik von SCI zur Anwendung. Humangenetische Diagnostik präferierten nur 1,9 % der Einrichtungen. Institutionen, die die jeweiligen Verfahren auch verfügbar hatten, verwendeten zur Diagnosesicherung MCI in 90,7 % der Fälle eine Blutentnahme, kognitives Screening (89,8 %) und auch weiterführende neuropsychologische Testung (85,7 %). Liquorpunktionen kamen zu 62,3 % im diagnostischen Prozess zum Einsatz.

Die Magnetresonanztomographie nutzen zu diagnostischen Zwecken (81,9 %), gefolgt von kranialer Computertomografie (43 %) und MRT-Volumetrie (10,1 %). Spezialuntersuchungsmöglichkeiten, wie FDG PET (7,1 %) und Neurolite-SPECT (2 %) sowie human-genetische Diagnostik (3,6 %) wurden nur selten angewendet, siehe Abbildung 9.

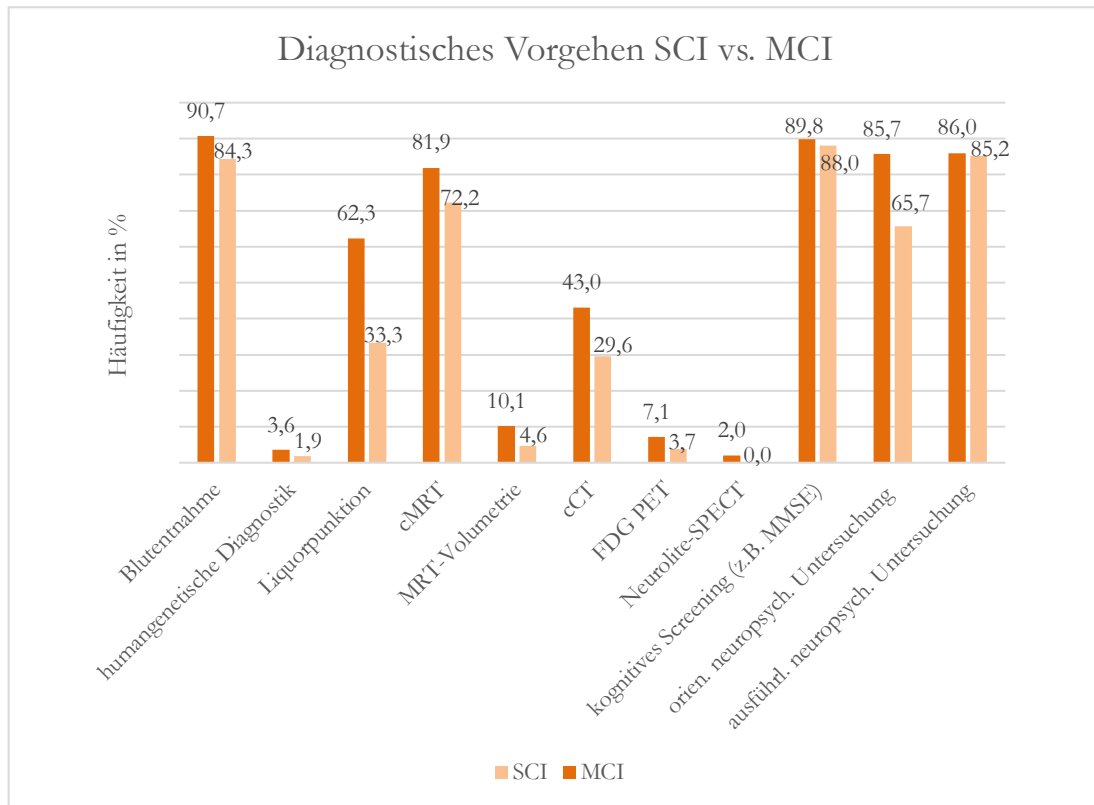


Abbildung 9: Welche Untersuchungen werden in Ihrer Einrichtung in der Regel zur Diagnose von SCI / von MCI angewendet? (n = 108)

Zusammenfassend erkennt man, dass die neuen Untersuchungsmethoden zur frühen Detektion einer Alzheimererkrankung durchaus in der klinischen Patientenversorgung verwendet werden. Allerdings bleibt der Punkt offen, inwieweit die unterschiedlichen Verfahren nur zum Ausschluss anderer hirnrorganischer Krankheitsbilder dienen. MRT-Volumetrie wurde anteilig häufiger von Universitätskliniken ($p = 0,016$) und cCT von Fachkrankenhäusern zur Diagnostik von SCI angewendet ($p = 0,001$). Psychiatrische Institute setzten bei SCI anteilig häufiger orientierende neuropsychologische Tests (z. B. CERAD) ein ($p = 0,014$). In Bezug auf Forschungsinteressen gab es keinen Zusammenhang bei der Auswahl der diagnostischen Mittel und den Forschungsinteressen in Bereichen der Biomarkerforschung, der neuropsychologischen und genetischen Forschung.

Einzig fiel auf, dass Einrichtungen, die generell Demenzforschung betreiben häufiger eine Blutabnahme im diagnostischen Prozess von SCI einsetzen ($p = 0,07$). Beim Vergleich Diagnostik bei MCI in universitären und fachklinischen Einrichtungen erkannte man, dass die Möglichkeit der cMRT anteilig häufiger von Universitätskliniken ($p = 0,090$) und cCT von Fachkrankenhäusern zur Diagnosefindung angewendet wurden ($p = 0,001$). Unterschiede ergaben sich auch beim Vergleich neurologischer und psychiatrischer Fachrichtungen. Erstere setzten häufiger Liquorpunktion zur Diagnose von MCI ein ($p = 0,054$), während psychiatrische Fachrichtungen eher auf kognitives Screening (z. B. MMSE) ($p = 0,082$) oder orientierende neuropsychologische Testung (z. B. CERAD) zurückgriffen ($p < 0,001$).

In Bezug auf Forschungsinteressen war kennzeichnend, dass MRT Volumetrie häufiger von forschenden Einrichtungen in den diagnostischen Prozess bei MCI einbezogen wurde ($p = 0,028$) als von nicht forschenden. Diese verwendeten häufiger Craniale Computertomographie ($p < 0,001$). Bei weiterer Aufschlüsselung der Forschungsinteressen im Vergleich mit den angewendeten Verfahren ließ sich erkennen, dass Untersuchungsmethoden aus den jeweiligen Forschungsgebieten der Studienteilnehmer bei MCI bevorzugt eingesetzt wurden. Konkret bedeutete dies bei den entsprechenden Forschungsinteressen den Einsatz von ausführlicherer neuropsychologischer Testung ($p = 0,028$), Biomarkerforschung und Liquorpunktion ($p = 0,076$). Wie schon erwähnt, wurde bei Bildgebungsforschung vermehrt MRT-Volumetrie eingesetzt ($p < 0,001$). Keine Unterschiede ergaben sich in den diagnostischen Anwendungen bei Einrichtungen mit genetischer Forschung. Insgesamt wurden im Vergleich diagnostischer Möglichkeiten bei SCI und Abklärung von MCI signifikant häufiger Liquorpunktion ($p < 0,001$) und orientierende neuropsychologische Testung (z. B. CERAD) ($p < 0,001$) angewendet. Tendenziell häufiger waren zur Abklärung von SCI nur neuropsychologische Verfahren relevant als im Vergleich zu MCI ($p = 0,077$). Keine Unterschiede gab es beim Einsatz von kognitivem Screening und ausführlichen neuropsychologischen Verfahren. In Fachkrankenhäusern wurden weder bei SCI noch bei MCI humangenetische Diagnostik oder Spezialbildgebungen (z. B. Neurolite-SPECT) durchgeführt.

3.2.1.1 Liquorpunktion

Besonderes Augenmerk legt die Fragenbogenstudie auf die Beweggründe zur Durchführung von Liquorpunktionen im diagnostischen Prozess bei SCI und MCI.

Es wurde deutlich, dass man die Liquorpunktion bei SCI häufig zur Abklärung verschiedener Differentialdiagnosen, wie neuroinflammatorische (71.3 %) oder paraneoplastische

Erkrankungen (58,3 %) einsetzte. Auch zur Komplettierung der Untersuchungsergebnisse nach erfolgter Bildgebung benutzten 69,4 % der Befragten eine Liquorpunktion. Nur 11,1 % boten bei SCI routinemäßig eine Liquorpunktion an. Wiederum 11,1 % agierten auf Wunsch der Angehörigen und 51,9 % führten die Liquorpunktion auf Patientenwunsch durch. 21,3 % offerierten die Diagnostik bei MCI routinemäßig und 52,8 % auf Grund des diagnostischen Wertes. Ein Großteil der Befragten sah den Nutzen in der differentialdiagnostischen Abklärung paraneoplastischer (65,9 %) und neuroinflammatorische (76,9 %) oder auffälliger MRT Befunde (68,5 %).

64,8 % der Ärzte reagierten mit einem Angebot auf Wunsch der Patienten und 13,0 % auf Wunsch von Angehörigen. 10,2 % der Studienteilnehmer sahen den Vorteil in der Diagnostik, dass bei späterer Konversion zur Demenz keine erneute Liquorpunktion nötig sei, siehe Abbildung 10.

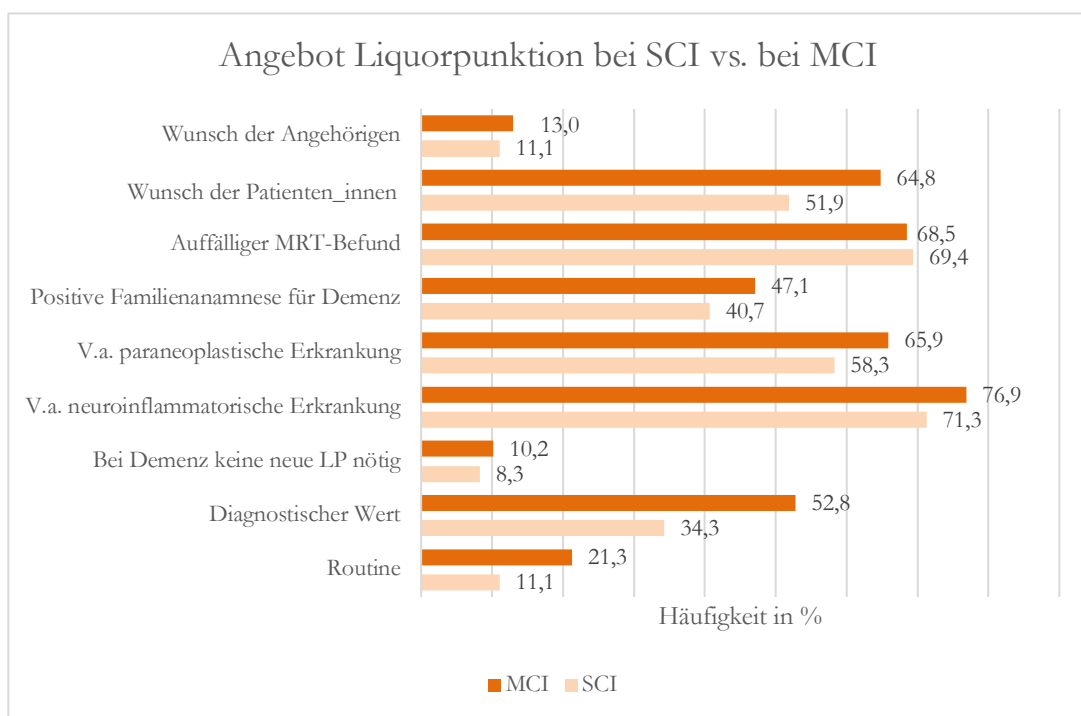


Abbildung 10: Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden den Patienten_innen mit SCI / mit MCI eine Liquorpunktion anzubieten? (n = 108)

Im Vergleich des diagnostischen Angebots bei SCI und MCI wurde deutlich, dass bei MCI generell häufiger routinemäßig ($p = 0,042$) und auf Grund des diagnostischen Wertes ($p = 0,005$) eine Liquorpunktion angeboten wird. Neurologische Institute offerierten zusätzlich häufiger routinemäßig die Liquorpunktion bei MCI ($p = 0,087$).

Psychiatrische Einrichtungen präferierten die Liquorpunktion eher auf Grund des diagnostischen Wertes ($p < 0,001$). In Einrichtungen, die keine Demenzforschung betrieben, wurde in keinem Fall signifikant häufiger einer Liquorpunktion bei MCI häufiger als bei SCI angeboten. Forschungsinteressen beeinflussten das Angebot in dem Sinne, dass bei MCI, als bei SCI, häufiger routinemäßig ($p = 0,072$) und nach diagnostischem Wert ($p < 0,001$) die Diagnostik empfohlen wurde. Weiterhin wurden die Beweggründe erörtert, in welchen Fällen die befragten Experten im diagnostischen Prozess von SCI und MCI keine Liquorpunktion durchführten. Bei SCI waren sich 61,1 % sicher, dass die erfolgte Punktion keine therapeutische Konsequenz mit sich bringen würde und die prognostische Aussage bei auffälligen (38 %) und nicht pathologischen Markern (39,8 %) nicht sicher sei. Nur 17,6 % boten immer eine Liquorpunktion bei SCI an. Rund ein Drittel (30,6 %) hielten die Risiken einer Liquorpunktion als zu hoch um diese zu Diagnosezwecken einzusetzen. 46,3 % verzichteten bei MCI auf eine Liquorpunktion aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz. Jeweils 25 % gaben die unsicheren prognostischen Aussagen bei unauffälligen und pathologischen Liquormarkern zu bedenken. Bei gut einem Drittel (34,3 %) gehörte die Liquorpunktion zur Standarddiagnostik und wurde in jedem Fall angeboten. 26,9 % bezogen die Risiken des Eingriffs an sich in die Angebotsunterbreitungen für die Patienten mit ein, siehe Abbildung 11.

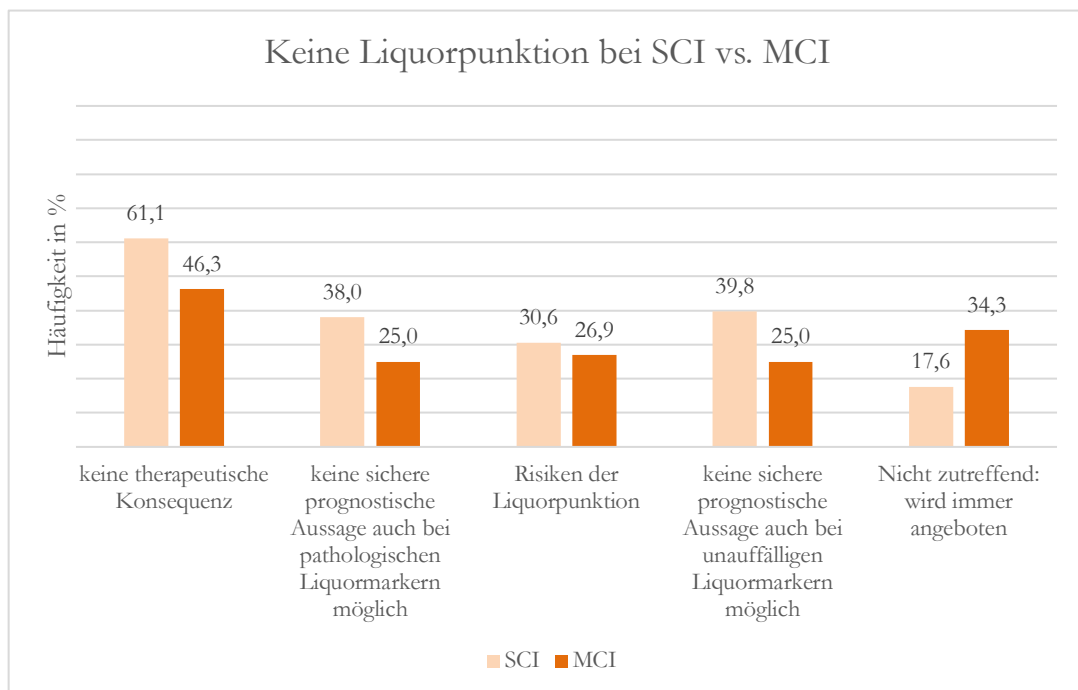


Abbildung 11: Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden, den Patienten_innen mit SCI / mit MCI keine Liquorpunktion anzubieten? (n = 108)

3.2.1.2 Bildgebende Verfahren

Als zweites diagnostisches Kriterium hebt die Fragebogenstudie den Einsatz von bildgebenden Verfahren hervor. Es war nicht davon auszugehen, dass in jeder teilnehmenden Einrichtung ein vergleichbares radiologisches Equipment und besondere Verfahren wie Amyloid PET oder MRT Volumetrie vorzufinden sind. Die Befragten setzten im Rahmen eines Gedankenexperiments diese Möglichkeiten für ihre klinische Routine voraus und nannten ihre Beweggründe diese den Patienten anzubieten. Für die Hälfte der Befragten waren bei SCI vor allem pathologische Liquormarker (50,9 %) und positive Familienanamnese für Demenz (52,8 %) ausschlaggebend. Nur 8,3 % verwendeten diese Verfahren routinemäßig zur prognostischen Anwendung. Knapp 20 % setzten bei MCI MRT Volumetrie und Amyloid PET routinemäßig ein. 56,5 % bei pathologischen Liquormarkern und 57,4 % bei positiver Familienanamnese für Demenz. 48,1 % reagierten mit dem Angebot auf den Wunsch der Patienten. Im Vergleich zu der Verwendung der bildgebenden Verfahren zeigte sich, dass der routinemäßige Einsatz signifikant häufiger bei MCI angeboten wurde ($p = 0,02$). Generell fanden beide Verfahren weniger Anwendung bei SCI als bei MCI ($p = 0,013$), siehe Abbildung 12.

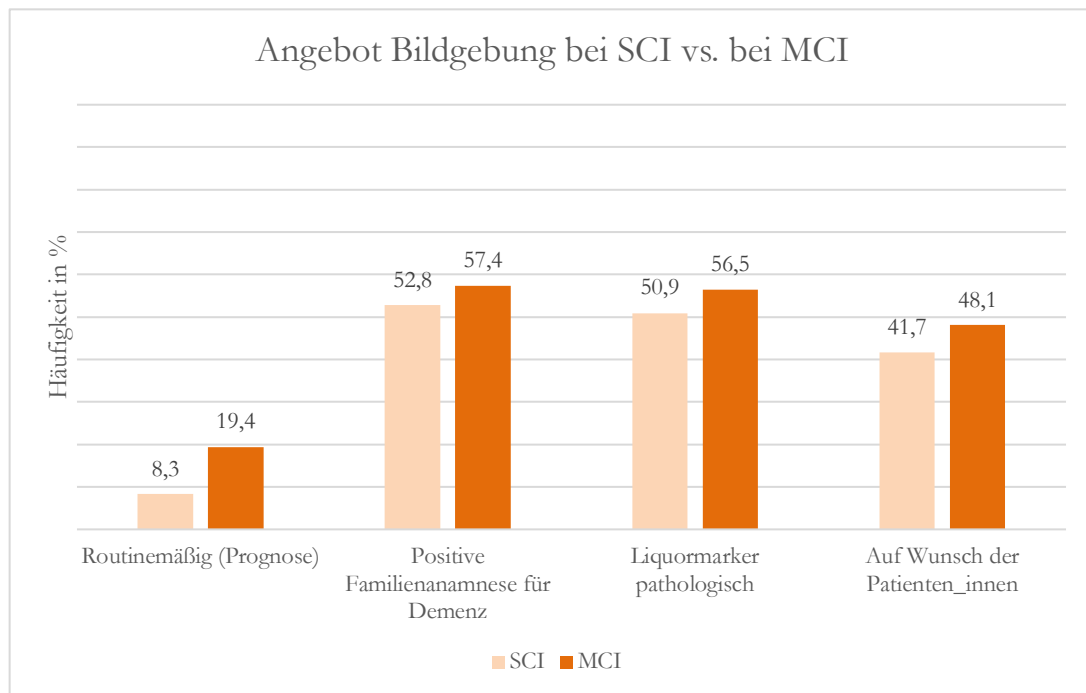


Abbildung 12: Welches sind die Kriterien, nach denen Sie sich entscheiden würden, Patienten_innen mit SCI /mit MCI eine Volumetrie und/oder Amyloid PET anzubieten?

(n = 108)

3.2.2 Progressionsrisiko bei SCI und MCI

Die an der Studie teilnehmenden Einrichtungen beurteilten das Risiko der Progression von SCI zur Demenz bei verschiedenen Liquormarkerkonstellationen. 42,6 % der Einrichtungen schätzten das Risiko bei „A β 42 erniedrigt, Tau, P-Tau erhöht“ als hoch, 26,9 % als extrem hoch ein. 13 % der befragten Experten sahen das Risiko nur etwas erhöht und 16,7 % machten keine Angaben im Sinne von weiß nicht. Falls nur ein Parameter der genannten drei pathologisch verändert war, erwogen die Befragten eine niedrigere Progressionsgefahr und vor allem wuchs der Anteil derer, die den Biomarkern kein oder nur ein minimales Risiko zuschrieb. In die Konstellation „A β 42 normal, Tau, P-Tau normal, A β 42/40 Ratio normal“ interpretierten 59,3 % kein und nur 11,1 % ein leicht erhöhtes Risiko, siehe Abbildung 13.

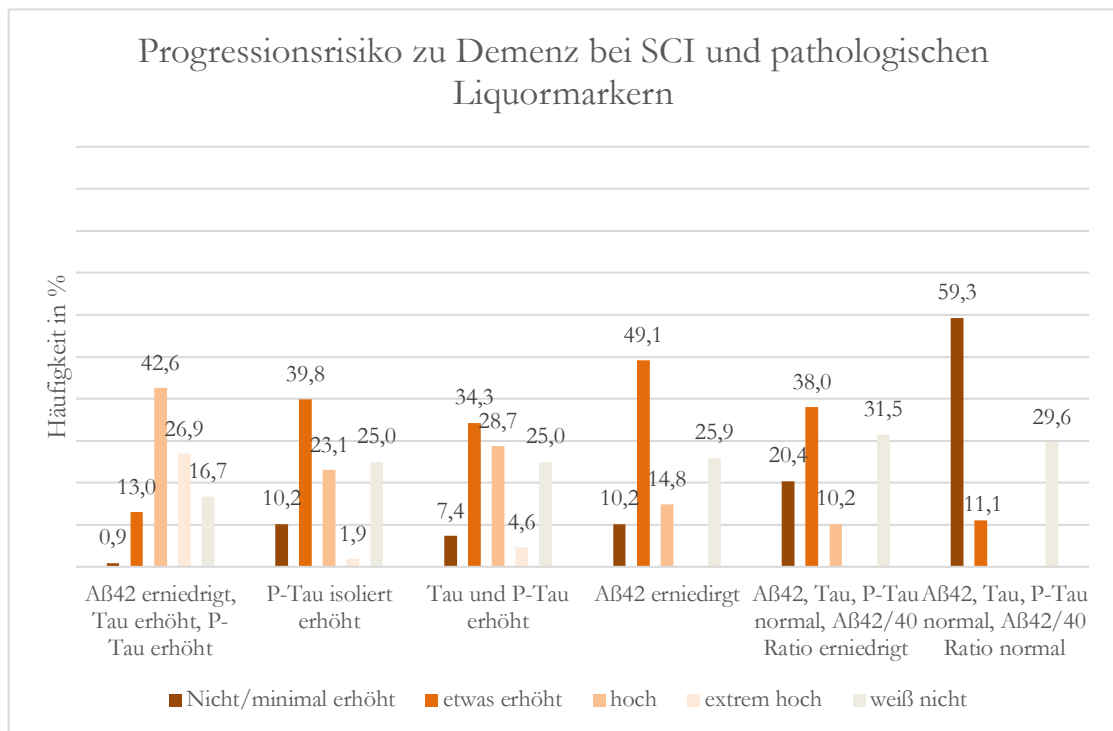


Abbildung 13: Wie schätzen Sie das Risiko der Patienten_innen mit SCI für eine Progression zur Demenz innerhalb der kommenden fünf Jahre bei folgenden Biomarkerkonstellationen ein? (n = 108)

Die Wahrscheinlichkeit der Progression zu Demenz bei MCI in den kommenden fünf Jahren schätzten bei der Liquormarkerkonstellation „A β 42 erniedrigt, Tau und P-Tau erhöht“ 46,3 % der befragten Experten als extrem hoch, 34,3 % als hoch ein. 13,0 % antworteten mit weiß nicht. 6,5 % der Ärzte schätzten das Risiko minimal erhöht ein.

War nur ein Liquormarker pathologisch verändert und lag gleichzeitig MCI vor, wuchs der Anteil derer, die das Risiko als nicht erhöht interpretierten. Das Progressionsrisiko schätzte man insgesamt schwächer ein. Lag der Liquormarkerbefund „A β 42, Tau, P-Tau normal und A β 42/40 Ratio normal“ vor, sahen 53,7 % der befragten Experten die Wahrscheinlichkeit zur Progression als nicht erhöht, 18,5 % ein etwas erhöhtes und 3,7 % ein hohes Risiko. 24,1 % antworteten in diesem Fall mit weiß nicht, siehe Abbildung 14.

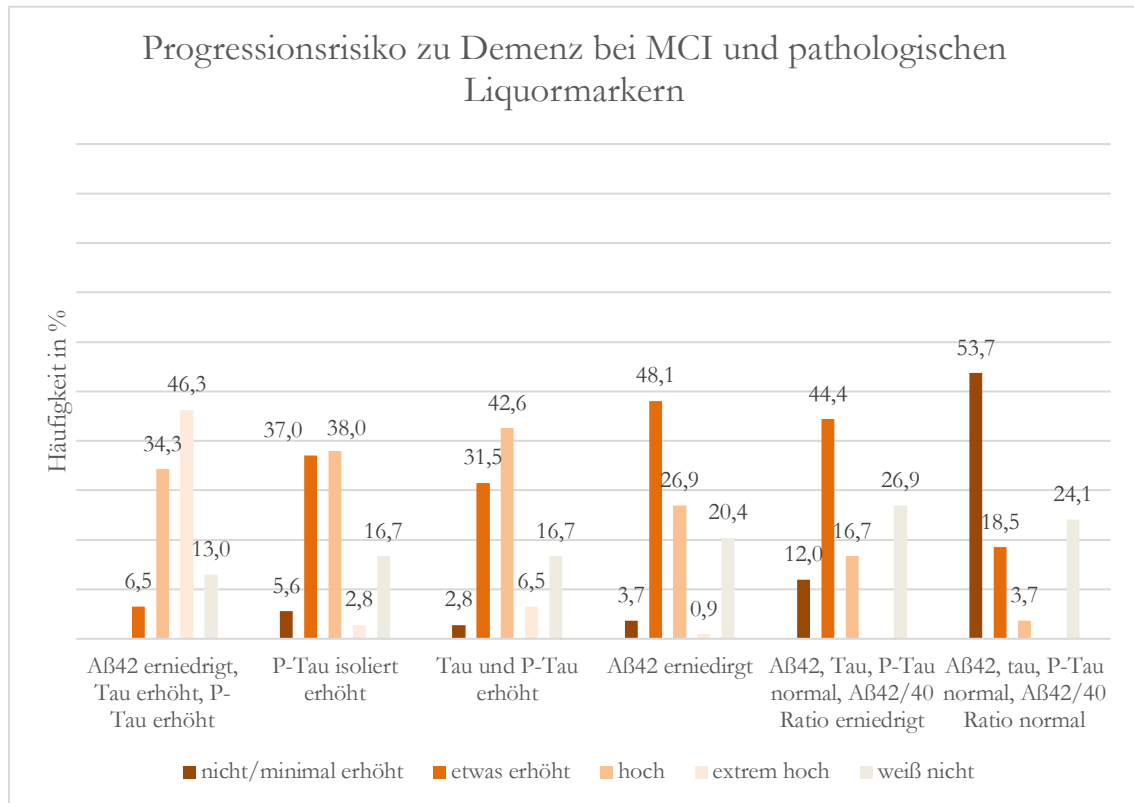


Abbildung 14: Wie schätzen Sie das Risiko der Patienten_innen mit MCI für eine Progression zur Demenz innerhalb der kommenden fünf Jahre bei folgenden Biomarkerkonstellationen ein? (n = 108)

In universitären Einrichtungen wurde das Risiko bei der Konstellation „A β 42 erniedrigt, Tau, P-Tau erhöht“ generell höher eingeschätzt, während Fachkrankenhäuser häufiger auf die Antwortoption weiß nicht zurückgriffen ($p < 0,001$). Einschätzungsunterschiede zwischen neurologischen und psychiatrischen Instituten oder zwischen verschiedenen ärztlichen Positionen gab es nicht. In forschenden Einrichtungen kam es zu höheren Risikoeinschätzungen als in Nicht-Forschenden, die eher mit weiß nicht antworteten ($p = 0,0028$). Für die isolierte Veränderung von P-Tau sahen Fachkrankenhäuser eher ein leicht höheres

Progressionsrisiko als universitäre Institute ($p = 0,095$). Auch beim Vergleich psychiatrischer und neurologischer Einrichtungen fiel auf, dass psychiatrische Einrichtungen die isolierte Veränderung von P-Tau mit höheren Progressionsrisiken bewerteten ($p = 0,67$).

Keine Unterschiede ergaben sich beim Nebeneinanderstellen von bestehenden und fehlenden Forschungsinteressen und dem Vergleich zwischen Chefärzten und anderen ärztlichen Mitarbeitern. Die Risikobeurteilung der erhöhten Tau und P-Tau Werte ergab weder Unterschiede zwischen universitären Einrichtungen und Fachkrankenhäusern noch zwischen den Fachdisziplinen und ärztlichen Positionen. Einzig in der Demenzforschung tätige Institute schätzten das Risiko höher ein, nicht forschende Einrichtungen konstatierten eher weiß nicht ($p = 0,014$). War A β 42 allein erhöht, schätzten Universitätskliniken das Risiko höher ein als Fachkrankenhäuser, die weiß nicht bevorzugten ($p = 0,023$). Das gleiche Bild ergab sich auch beim Vergleich zwischen forschend und nicht-forschend ($p = 0,006$). Zwischen den Fachrichtungen, Chefärzten und anderen Ärzten bestanden keine signifikanten Unterschiede. Für die Risikoeinschätzung von „A β 42, Tau, P-Tau normal, A β 42/40 Ratio erniedrigt“ ergaben sich keine Unterschiede zwischen Universität und Fachkrankenhaus, Neurologie und Psychiatrie und Forschung. Das Gleiche galt für die Konstellation „A β 42 normal, Tau, P-Tau normal, A β 42/40 Ratio normal“. Generell lagen bei der Risikoeinschätzung der Liquormarker „A β 42 erniedrigt, Tau und P-Tau erhöht“ bei MCI keine Unterschiede zwischen Universitätskliniken und Fachkrankenhäusern, den verschiedenen Fachdisziplinen und forschenden Einrichtungen. Die Veränderungen einzelner Parameter wurden in Einrichtungen, die forschen, generell höher eingeschätzt als in nicht forschenden Instituten, die eher auf die Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ zurückgriffen ($p = 0,011$).

Im Vergleich Risikoprogression bei SCI und MCI sah man die Progression generell höher bei MCI, wenn die Liquormarker A β 42, Tau und P-Tau pathologisch verändert waren ($p < 0,01$). Für Veränderungen einzelner Parameter ergab sich kein Unterschied zwischen SCI und MCI. Auch bei der Konstellation „A β 42, Tau, P-Tau normal, A β 42/40 Ratio normal“ bewerteten die Studienteilnehmer bei MCI das Risiko tendenziell höher als bei SCI ($p < 0,1$). Die Einschätzungen präsentieren ein sehr heterogenes Bild. Man kann daraus schließen, dass keine einheitliche Bewertung der Biomarker in deutschen Einrichtungen existiert, die auf Demenzabklärung und Gedächtnisdefizite spezialisiert sind. Gegenüberstellend werden Biomarkerkonstellationen in der klinischen Praxis dennoch zu Risikoabwägungen und Diagnosefindungen herangezogen. Dies unterstreicht die Forschungshypothese, dass die Biomarkerdiagnostik bereits von der wissenschaftlichen in die klinische Anwendung übertragen wurde.

3.2.3 Follow-up-Untersuchungen bei SCI und MCI

Bisher lag der Fokus auf diagnostischen Prozessen. Besonders interessant war nun die Frage, welche Effekte die Diagnosefindung auf den weiteren Verlauf klinischer Kontrollen und Folgeuntersuchungen haben. Generell wurden MCI Patienten häufiger als SCI Patienten zur Kontrolle gesehen ($p = 0,002$). Dies lässt sich tendenziell an Universitätskliniken ($p = 0,094$) und signifikant an Fachkrankenhäusern ($p = 0,024$) nachweisen. In neurologischen Einrichtungen kontrollierte man Patienten mit SCI nicht häufiger als Patienten mit MCI. In psychiatrischen Einrichtungen fand ein Follow-Up von MCI Patienten häufiger statt als bei SCI ($p = 0,002$). In Einrichtungen, die Demenzforschung betreiben, sahen die Studienteilnehmer MCI Patienten tendenziell häufiger zu Kontrollen als SCI Patienten ($p = 0,08$). Deutlicher war das Bild in nicht forschenden Einrichtungen, die signifikant häufiger MCI nachverfolgten als SCI ($p < 0,001$), siehe Abbildung 15.

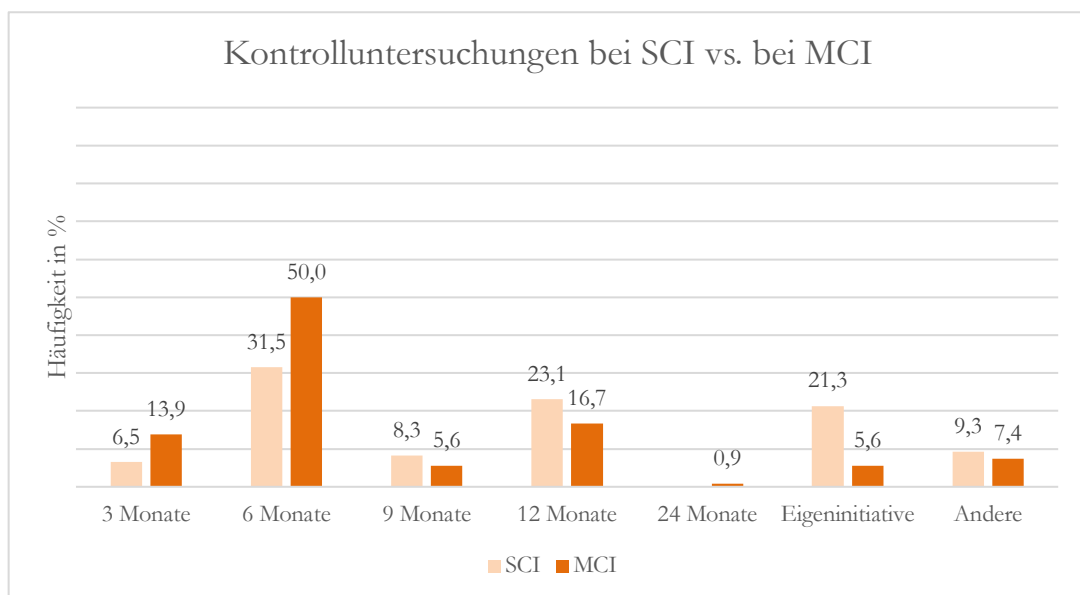


Abbildung 15: In welchen Abständen sehen Sie Patienten_innen mit positiven Demenzmarkern zur Kontrolle? (n = 108)

3.3 Medikamentöse Behandlungsindikationen bei MCI und SCI

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Studie stellt die Frage nach Einsatz medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlungsstrategien bei durchlaufener Diagnosefindung.

Zur Behandlung der Demenz bei AD sind in Deutschland vor allem zwei Substanzklassen zugelassen. Das Antidementivum Memantine, ein NMDA-Rezeptorantagonist, und Acetylcholinesterase-Inhibitoren, wie Rivastigmin, Donepezil und Galantamin. Beide pharmakologische Stoffe greifen regulierend in das Neurotransmittersystem ein und erzielen symptomatische, kognitive Verbesserungen. Gleichzeitig steht eine Vielzahl nicht-pharmakologischer Mittel wie kognitives Training oder Ergotherapie als präventive Maßnahmen zur Verfügung. Waren A β 42, Tau und P-Tau pathologisch verändert und lag ein neuropsychologischer SCI Befund vor, behandelten 3,7 % der befragten Experten die Patienten mit Memantine aus der Stoffklasse der NMDA-Rezeptorantagonisten. 20,4 % griffen auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Rivastigmin, Donepezil und Galantamin zurück. 19,4 % setzten auf andere Therapieangebote zum Beispiel Ergotherapie oder Gedächtnistraining.

Für 56,5 % der befragten Experten stellte die Konstellation SCI plus oben genannte Liquormarker keine Behandlungsindikation dar. Den Fall, dass bei neuropsychologischem SCI nur A β 42 pathologisch verändert war, therapierten 75 % nicht. 4,6 % setzten einen Acetylcholinesterase-Inhibitor an und 19,4 % behandelten mit anderen nicht medikamentösen Therapieangeboten. Ein Studienteilnehmer reagierte mit einer anderen Pharmakotherapie wie Antidepressiva oder dem Einsatz von Ginkgo auf die Befunde. In der dritten Konstellation lagen neben neuropsychologischem SCI Befund veränderte Tau und P-Tau Werte vor. Für 1,9 % der befragten Experten wäre dies eine Indikation zum Einsatz von Memantine, für 12,0 % zur Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren. 17,6 % verordneten andere nicht pharmakologische Therapien. In 68,5 % der Fälle erfolgte keine Therapie, siehe Abbildung 16.

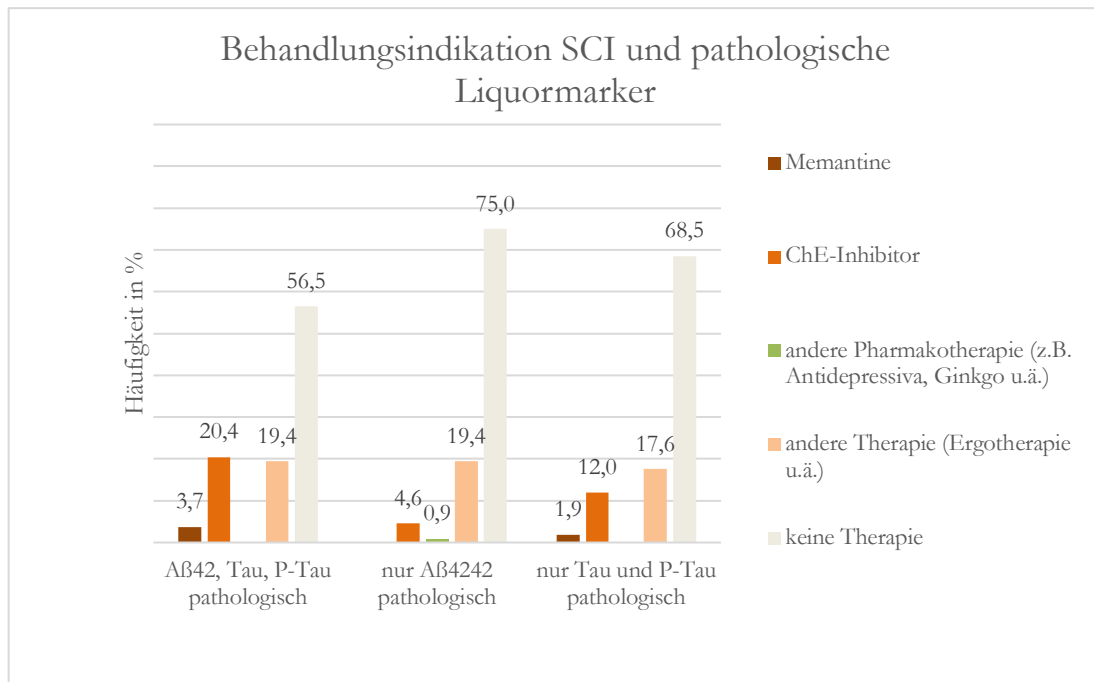


Abbildung 16: Welche Behandlungsindikation ergibt sich für Sie in der Regel aus der Konstellation SCI plus folgende Demenzmarker? (n = 108)

Bei neurologischem MCI Befund und pathologischem Aβ42, Tau und P-Tau behandelten 7,4 % der Befragten mit dem NMDA-Rezeptorantagonist Memantine. Für 40,7 % der Teilnehmer stellte diese Konstellation eine Indikation zum Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren dar. Während 12 % auf nicht medikamentöse Therapieangebote zurückgriffen, therapierten 0,9 % der Befragten mit anderen pharmakologischen Mitteln. 38,9 % setzten keine Therapie an. Lagen neuropsychologisch MCI und nur pathologisch verändertes Aβ42 vor, behandelten 18,5 % mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, 0,9 % griffen auf Memantine zurück und wiederum 0,9% auf andere Medikamente. Für 65,7 % der Studienteilnehmer stellte diese Kombination kein Therapiegrund dar und 13,9 % verordneten Ergotherapie, Gedächtnistraining und ähnliches. 21,3 % therapierten bei neuropsychologischem MCI und pathologischem Tau und P-Tau mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, 4,6 % mit Memantine. Keine Behandlungsindikation sahen 61,1 % und 13 % empfahlen nicht pharmakologische Therapieangebote, siehe Abbildung 17.

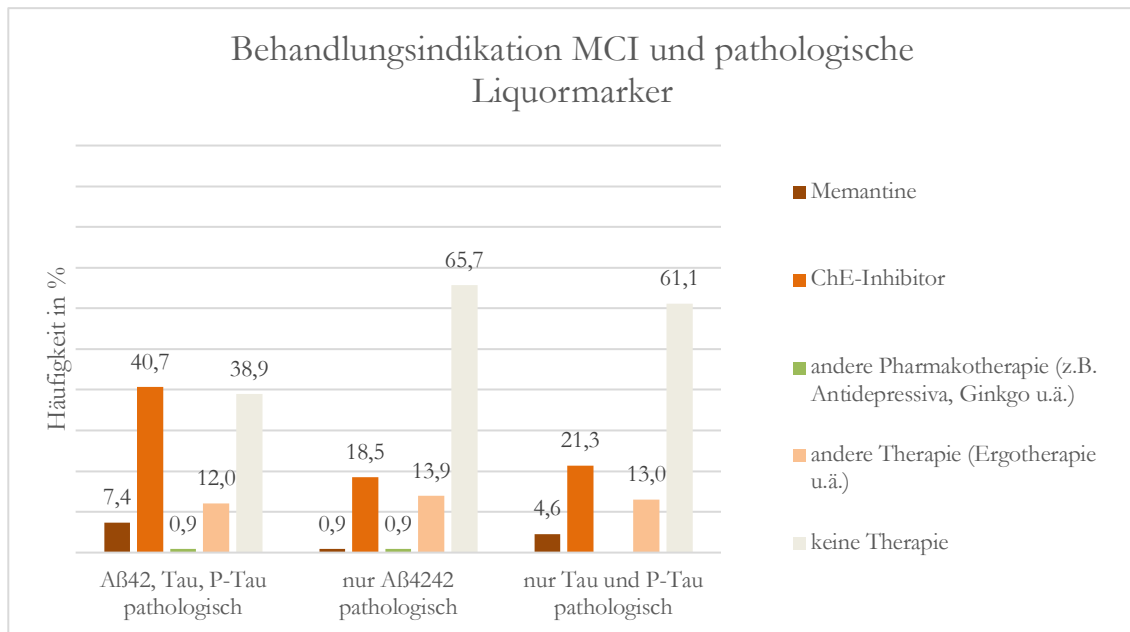


Abbildung 17: Welche Behandlungsindikation ergibt sich für Sie in der Regel aus der Konstellation MCI plus folgende Demenzmarker? (n = 108)

Bei der Konstellation pathologisches Aβ42, Tau und P-Tau ließ sich im Vergleich von SCI und MCI beobachten, dass generell häufiger Pharmakotherapie bei MCI eingesetzt wurde und bei SCI häufiger keine Therapie oder nicht medikamentöse Angebote Anwendung fanden ($p = 0,005$). Wenn nur Aβ42 pathologisch verändert war, wurden bei MCI häufiger Antidementiva und bei SCI häufiger keine oder nicht pharmakologische Therapieangebote eingesetzt ($p = 0,02$).

Vor dem Hintergrund der aktuellen Therapieempfehlung der S3-Leitlinie ist das hier dargestellte Ergebnis besonders beachtenswert. Der Einsatz von Medikamenten wird ausdrücklich nicht empfohlen. Hierzu steht das Ergebnis der Fragebogenstudie im Kontrast und wird im Kapitel 4.3 näher beleuchtet.

3.4 Aufklärung, Information und Ergebnismitteilung bei SCI und MCI

Der folgende Abschnitt stellt die Ergebnisse zu Aufklärung und Information der Patienten dar. Es werden Einschätzungen zur Unterscheidung zwischen Risikostratifizierung und Krankheitsdiagnose präsentiert.

3.4.1 Allgemeine Ergebnismitteilung nach erfolgter Liquorpunktion

75,0 % teilten die Ergebnisse prädiktiver Demenztestung immer mit. 20,4 % zogen einen Psychologen zu Hilfe und präsentierten Resultate im Rahmen eines Beratungsgesprächs. Nur auf Patientenwunsch informierten 10,2 %. 3,7 % der befragten Experten gaben an, dass sie Ergebnisse nur auf Wunsch der Familie mitteilten oder die Befunde in der Akte dokumentierten und keine direkte Rückmeldung an die Patienten erfolgte. Wiederum je 1,9 % der Befragten informierten nur bei positivem oder negativem Testausgang, siehe Abbildung 18.

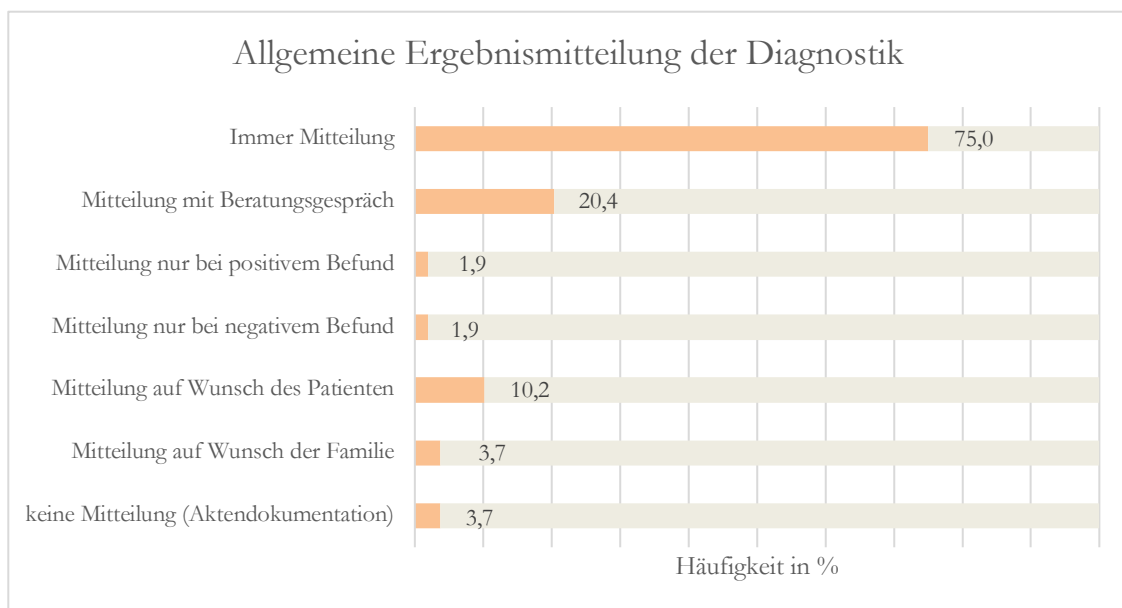


Abbildung 18: Wie werden die Ergebnisse prädiktiver Testung auf Demenz in Ihrer Einrichtung in der Regel den Patienten_innen mitgeteilt? (n = 108)

Generell gab es keine Unterschiede in der Mitteilungspraxis zwischen Universitätskliniken und Fachkrankenhäusern. In psychiatrischen Einrichtungen erfolgte die Rückmeldung tendenziell häufiger mit psychologischem Beratungsgespräch als in neurologischen ($p = 0,56$).

Auch Forschungsinteressen wirkten sich nicht auf die Mitteilungspraxis aus im Vergleich zu nicht forschenden Instituten. Nach erfolgter Liquorpunktion im Diagnoseverfahren von SCI teilten 53,7 % die Ergebnisse persönlich mit. 24,1 % zogen einen Psychologen zu Rate und informierten während eines psychologischen Beratungsgesprächs. In 19,4 % der Fälle wurde keine Liquorpunktion zur Diagnostik bei SCI verwendet. Keine Rückmeldung an die Patienten erfolgte per Telefon, während 3,7 % der befragten Experten angaben, die Resultate über den Hausarzt rückzumelden. In 0,9 % der Fälle erfolgte keine Information über die pathologischen Liquormarker. Nach erfolgter Liquorpunktion bei MCI meldeten 64,8 % die Resultate im persönlichen Gespräch zurück. 19,4 % boten zusätzlich ein psychologisches Beratungsgespräch an. In 0,9 % der Fälle teilte die Information über die Testergebnisse telefonisch mit. Bei 1,9 % der befragten Experten wurden pathologische Liquormarker nach Punktion in der Akte dokumentiert und nicht weitergehend darüber informiert. 4,6 % der befragten Institute meldeten die Resultate über den Hausarzt an die Patienten, siehe Abbildung 19.

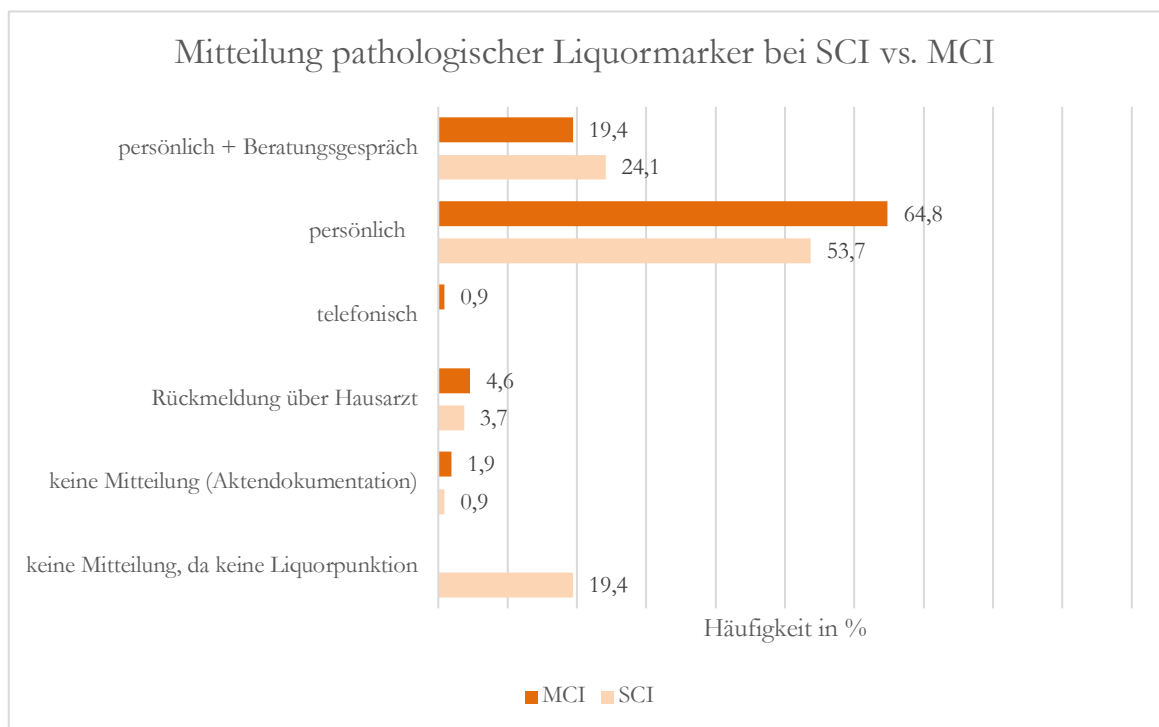


Abbildung 19: Teilen Sie Ihren Patienten_innen den Befund der Liquordemenzmarkerbestimmung mit? (n = 108)

Sowohl in der Mitteilungspraxis der Liquorpunktion bei SCI als auch bei MCI gab es keine Unterschiede zwischen Universitätskliniken und Fachkrankenhäusern, neurologischen und psychiatrischen Instituten und in der Forschung tätigen und nicht tätigen Einrichtungen. Außerdem erschienen keine generellen Unterschiede in der Mitteilungshäufigkeit bei SCI und MCI. Unterschiede in Einrichtungstyp, Fachdisziplinen und Forschungsinteressen wirkten sich nicht signifikant auf die Mitteilungshäufigkeit aus. Im Falle einer Nicht-Mitteilung sollten die Befragten ihre Beweggründe darlegen. Obwohl nur 0,9 % bis 1,9 % der befragten Experten bei pathologischen Liquormarkern und SCI / MCI mit „keiner Mitteilung (Aktendokumentation)“ antworteten, spezifizierten auch Studienteilnehmer, die die Ergebnisse auf andere Weise mitteilten, warum sie in Einzelfällen nicht informierten. 31,5 % gaben an, den Wunsch der Patienten auf Nichtwissen zu respektieren. Jeweils 6,5 % der Einrichtungen informierten nicht über pathologische Liquormarker, um eine Verunsicherung des Patienten zu vermeiden oder auf Grund der Möglichkeit von falsch positiven oder falsch negativen Befunden. 2,8 % der befragten Experten teilten auf Grund fehlender Therapieoptionen den Patienten nichts über pathologische Liquormarker mit, siehe Abbildung 20.

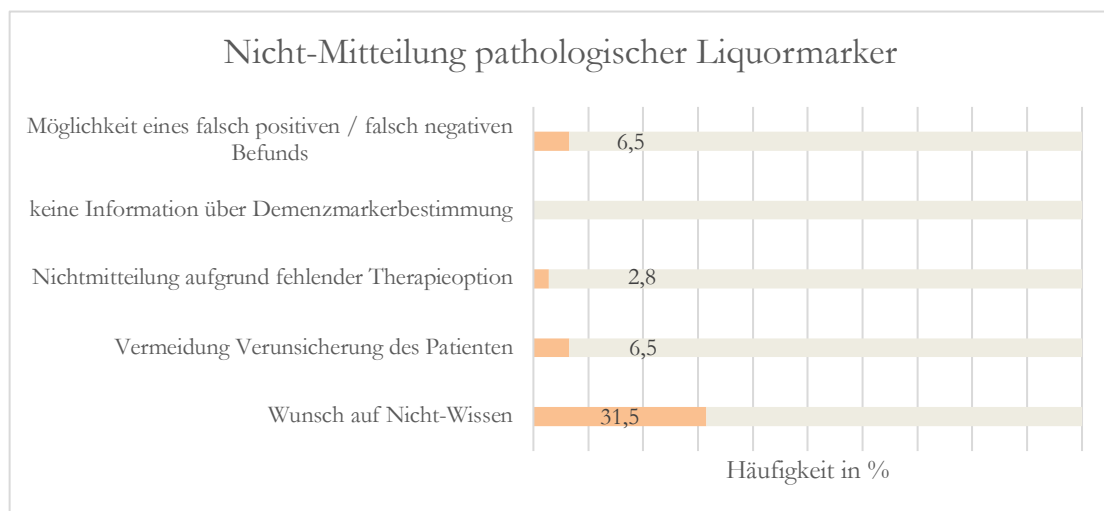


Abbildung 20: Falls Sie den Befund nicht mitteilen, was sind die Beweggründe? (n = 108)

Unterschiede der Nicht-Mitteilung pathologischer Liquormarker gab es weder zwischen Universitätskliniken und Fachkrankenhäusern noch zwischen den einzelnen Fachdisziplinen. Einzig nicht in der Forschung tätige Einrichtungen teilten Ergebnisse der Liquorpunktion tendenziell weniger häufig mit auf Grund der Gefahr eines falsch negativen oder falsch positiven Befundes ($p > 0,1$).

3.4.2 Vergleich der Aufklärung über ein erhöhtes Risiko einer späteren Demenz und Diagnose der Alzheimer Erkrankung

Die befragten Experten definierten ihr Mitteilungsverhalten über ein erhöhtes Risiko einer späteren Demenz oder das Vorliegen einer AD anhand verschiedener Befundkonstellationen. 88,0 % antworteten, dass sie ein erhöhtes Demenzrisiko mitteilten bei neuropsychologischen MCI Befund und pathologischen Liquormarkern. 50,9 % verzichteten auf die Liquormarker und teilen schon bei reinem neuropsychologischen MCI Befund ein erhöhtes Demenzrisiko mit. Die Hälfte (52,8 %) erörterten das mögliche Risiko bei neuropsychologischem SCI Befund und pathologischen Liquormarkern. 11,1 % meldeten den Patienten mit reinem neuropsychologischem SCI Befund ein erhöhtes Demenzrisiko. Nur 4,6 % der Studienteilnehmer gaben an, nie über eine erhöhte Gefahr der Entwicklung demenzieller Symptome zu informieren. 40,7 % der befragten Experten teilten ihren Patienten mit, an der Alzheimererkrankung zu leiden bei neuropsychologischem MCI Befund und pathologischen Liquormarkern. 13,0 % diagnostizierten die Alzheimererkrankung bei neuropsychologischem SCI Befund und pathologischen Liquormarkern. Nur bei neuropsychologischem SCI Befund informierten 3,7 % der Einrichtungen über die Erkrankung und 2,8 % der Institute bei neuropsychologischem MCI Befund. 39,8 % teilten das Bestehen einer Alzheimererkrankung nie mit, siehe Abbildung 21.

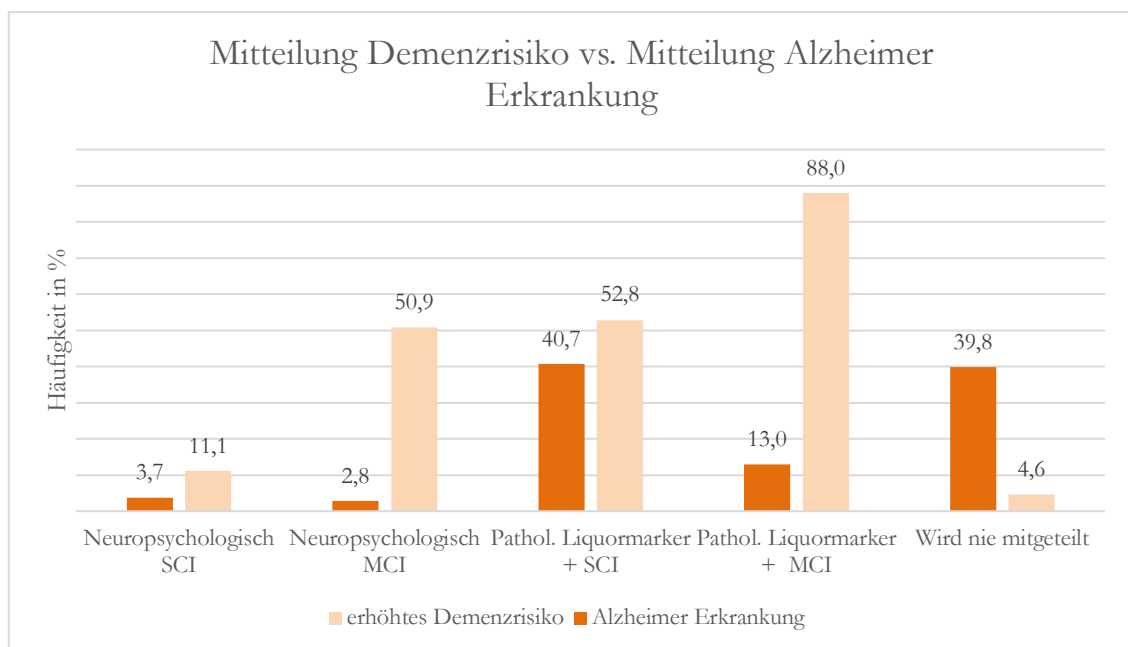


Abbildung 21: Bei welcher Befundkonstellation teilen Sie in der Regel Patienten_innen mit, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine spätere Demenz/ eine Alzheimererkrankung haben?

(n = 108)

Generell signifikante Unterschiede zwischen universitären Einrichtungen und Fachkrankenhäusern sowie zwischen den Fachdisziplinen Psychiatrie und Neurologie gab es in der Mitteilung eines erhöhten Demenzrisikos nicht. In nicht in Forschung tätigen Häusern wurde das erhöhte Demenzrisiko häufiger bei neuropsychologischem SCI Befund ($p = 0,047$) mitgeteilt oder nie mitgeteilt ($p = 0,44$). Forschende Einrichtungen informierten ihre Patienten vermehrt über ein höheres Risiko bei neuropsychologischem MCI Befund und pathologischen Liquormarkern ($p = 0,005$). In universitären Einrichtungen wurde über das Bestehen einer Alzheimererkrankung bei neuropsychologischem MCI Befund und pathologischen Liquormarkern eher informiert als in Fachkrankenhäusern ($p < 0,001$). Diese teilten die Alzheimererkrankung häufiger nie mit. Keine Unterschiede in der Mitteilungspraxis bestanden zwischen den psychiatrischen und neurologischen Fachrichtungen sowie zwischen forschenden und nicht forschenden Einrichtungen. Es gab die Möglichkeit schriftliche Anmerkungen zur Frage zu machen. Dabei fiel auf, dass besonders Personen, die eine Alzheimererkrankung nie mitteilten, zusätzliche zu erhebende Befunde forderten, um über die Krankheit zu informieren.

Dies ist eines der herausragenden Ergebnisse der Fragebogenstudie, da die große Unsicherheit zwischen Risiko und Diagnose sehr deutlich dargestellt wird. Auf diesen Punkt soll im Kapitel Diskussion noch genauer eingegangen werden.

3.5 Ethische Implikationen und persönliche Meinungen der befragten Ärzte

Das folgende Kapitel erörtert hauptsächlich die persönliche Meinung der befragten Ärzte und Ärztinnen zu ethischen und sozialen Aspekten der prädiktiven Demenzdiagnostik. Meinungen zu möglichen Auswirkungen auf Patienten oder das Gesundheitssystem werden dargestellt, genauso wie die Bewertung eines zukünftigen Demenzscreenings und den Bedarf notwendiger weiterer Regelungen.

3.5.1 Das Recht auf Nichtwissen

Für 80,6 % der Befragten hatten Patienten in jedem Fall ein Recht auf Nichtwissen. Nur 6,5 % widersprachen diesem Recht. Weitere 5,6 % der befragten Experten fanden, dass das Recht auf Nichtwissen nur bei fehlender Therapieoption bestand. 7,4 % gaben „weiß nicht“ an, siehe Abbildung 22.

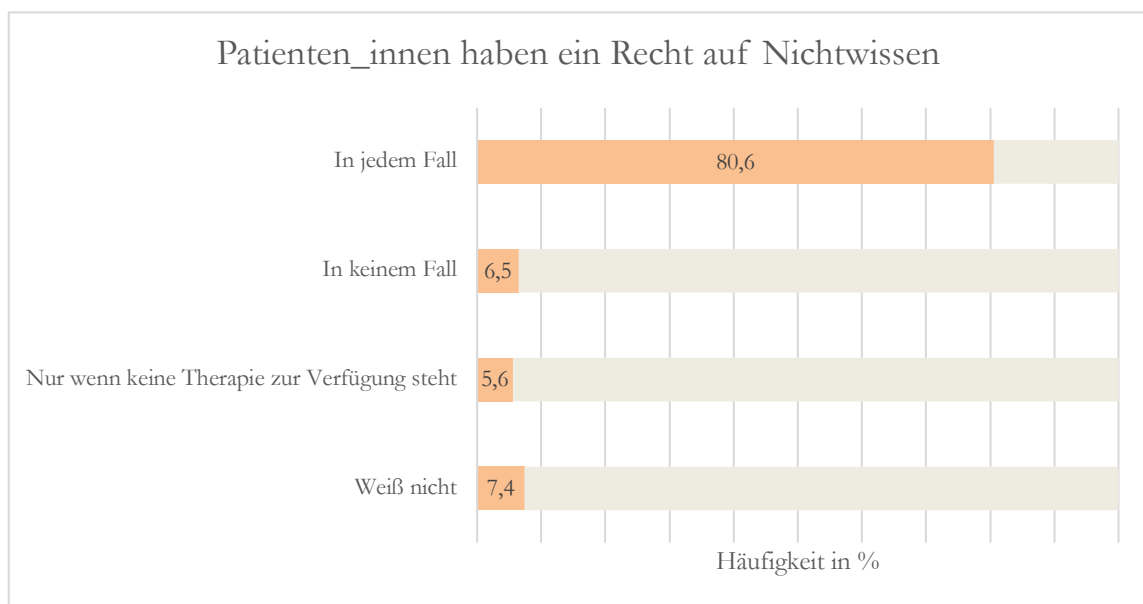


Abbildung 22: Die Patienten_innen haben ein Recht auf Nichtwissen (n = 108)

Allgemein gab es keine Unterschiede zwischen universitären Einrichtungen und Fachkrankenhäuser, psychiatrischen und neurologischen Fachdisziplinen, bestehenden Forschungsinteressen und ärztlichen Positionen. Weiterhin waren keine Unterschiede zwischen Einrichtungen festzustellen, die immer SCI und MCI Befunde mitteilten und den Instituten, die die Diagnosen und Untersuchungsergebnisse nicht immer weiterleiteten. Die prozentuale Verteilung steht im Gegensatz zur aktuellen Mitteilungspraxis. 75 % der Studienteilnehmer gaben an, in jedem Fall die Ergebnisse der Alzheimerdiagnostik mitzuteilen.

3.5.2 Zukünftige Bedeutung für Patienten und das Gesundheitssystem

47,2 % der Befragten sahen in der prädiktiven Demenzdiagnostik eine Präventionsmöglichkeit und für 25,9 % bedeutete die Diagnosemöglichkeit Gewissheit im Blick auf zukünftige Entwicklungen. Ein Großteil der Befragten nutzte die prädiktiven Untersuchungsmethoden als Mittel zur Lebensplanung in unterschiedlichen Bereichen wie Lebensende (72,2 %), Gesundheit (76,9 %), Wohnsituation (75,0 %), Finanzen (73,1 %), Familie (75,0 %) und Beruf (70,4 %). Auch negative Aspekte im Sinne von Diskriminierung, differenziert nach Gesellschaft (37,0 %), Krankenversicherung (49,1 %), Arbeitsplatz (34,3 %) und Familie (43,5 %) gaben die Studienteilnehmer als zukünftige Bedeutungen an. Eine mögliche Selbstabwertung und Selbststigmatisierung sahen 69,4 % der Teilnehmer und eine soziale Abwertung und Stigmatisierung 38,9 %. Bei fast allen Ärzten bedeutete die prädiktive Testung für ihre Patienten zukünftig eine hohe psychische Belastung (82,4 %), siehe Abbildung 23.

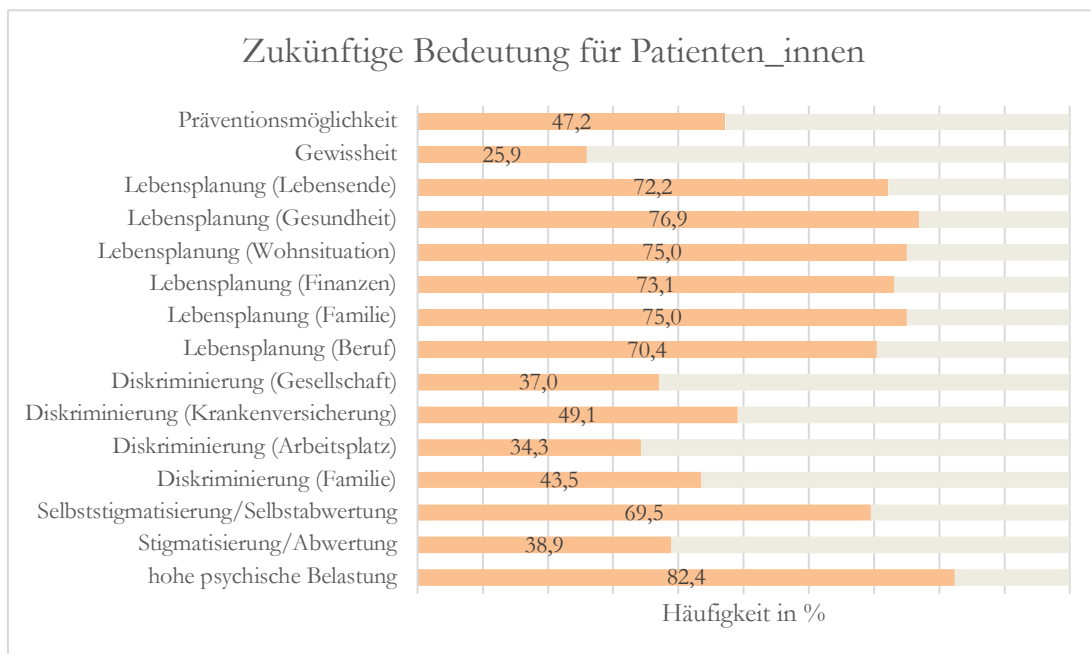


Abbildung 23: Die prädiktive Testung auf eine spätere Demenz bedeutet für die Patienten_innen aus meiner Sicht zukünftig: (n = 108)

Ärzte universitärer Einrichtungen nannten im Unterschied zu Fachkrankenhäusern tendenziell häufiger Gewissheit ($p = 0,76$) und signifikant häufiger familiäre Lebensplanung ($p = 0,34$), finanzielle Lebensplanung ($p = 0,018$) und Lebensplanung bezüglich des Lebensendes ($p = 0,032$).

Gewissheit sahen auch tendenziell eher neurologische Einrichtungen psychiatrisch bedeutend für Patienten ($p < 0,1$). In Demenzforschung partizipierende Institute gaben eher die Möglichkeit beruflicher Lebensplanung ($p = 0,036$) an, während nicht forschende Einrichtungen eher die Gefahr von familiärer Diskriminierung ($p = 0,012$) und Diskriminierung durch Krankenkassen ($p = 0,049$) sahen. Keine nennenswerten Unterschiede ergaben sich im Vergleich zwischen Chefärzten und anderen ärztlichen Positionen. Studienteilnehmerinnen nannten eher die Gefahr der Selbststigmatisierung und -abwertung als ihre männlichen Kollegen ($p = 0,085$). Für 35,2 % der befragten Experten stellte die prädiktive Diagnostik zukünftig die Möglichkeit einer Primärprävention dar. 68,5 % sahen eher Sekundärprävention darin, während es für 37,0 % der Teilnehmer die Möglichkeit einer Tertiärprävention bedeutete. 32,4 % erhofften sich zukünftig durch die prädiktive Diagnostik eine Verbesserung der Pflege, der Therapie (52,7 %) und Forschung (69,4 %). Für 20,3% waren die neuen Untersuchungsverfahren eine Kostenersparnis, während 40,7 % der Studienteilnehmer eher die Gefahr einer Kostensteigerung prognostizierten. Die Schere zwischen Diagnose und Therapie vergrößerte sich für 46,3 %. Nur für 16,7 % der Befragten bedeutete es die Pathologisierung des Alters und 1,9% erwarteten keine Veränderungen. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 24 zu sehen.

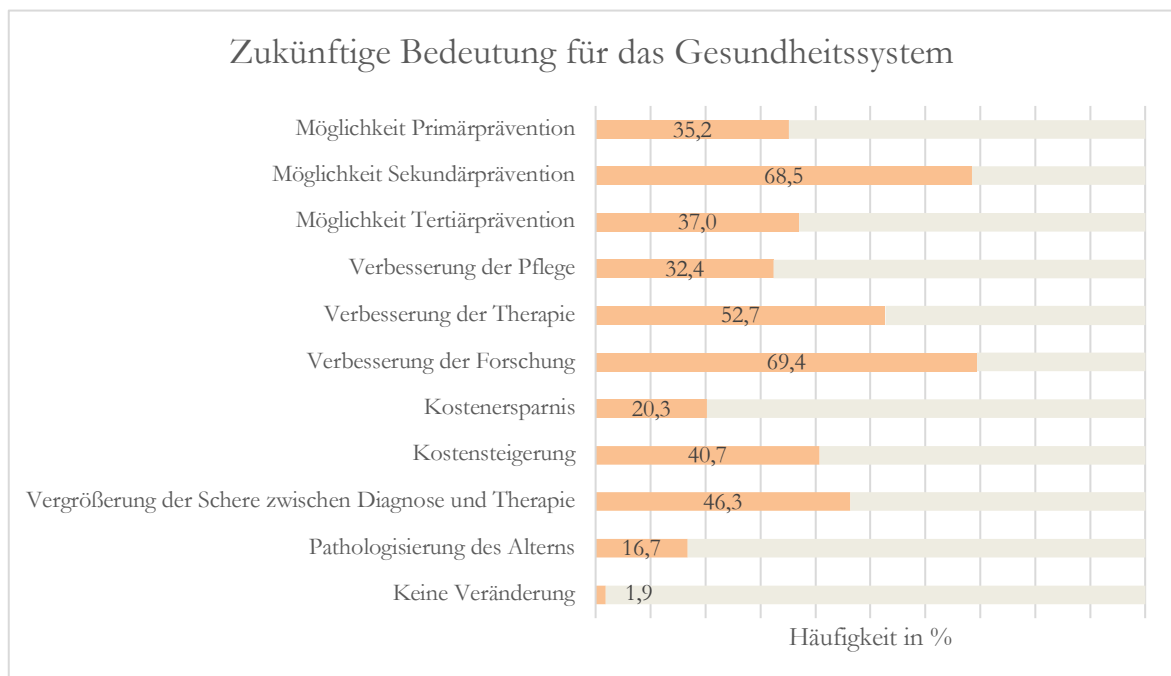


Abbildung 24: Die prädiktive Demenztestung bedeutet für das Gesundheitssystem zukünftig: (n = 108)

In Universitätskliniken wurde häufiger die Möglichkeit der Primärprävention ($p = 0,029$), Verbesserung von Forschung ($p = 0,020$) und Therapie ($p = 0,014$) angegeben als in Fachkrankenhäusern. Während neurologische Einrichtungen in der prädiktiven Demenzdiagnostik eher die Möglichkeit der Forschungsverbesserung sahen ($p = 0,034$), gaben psychiatrische Institutionen tendenziell eher die Möglichkeit der Tertiärprävention an ($p = 0,94$). Forschungsinteressen wirkten sich auf das Antwortverhältnis insoweit aus, dass die Untersuchungsmethoden eher Primärprävention ($p = 0,026$) und die Verbesserung von Forschung ($p = 0,024$) bedeuteten. Nicht forschende Einrichtungen beurteilten vermehrt die Pathologisierung des Alters ($p = 0,012$). Tendenziell häufiger als Chefarzte sahen andere ärztliche Positionen die Diagnostik als Sekundärprävention ($p = 0,067$) und als Verbesserung der Forschung ($p = 0,067$). In der Beurteilung zukünftiger Bedeutungen gab es keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern.

3.5.3 Beurteilung eines allgemeinen Screenings für Demenz

Die Studienteilnehmer stellten sich in einem Gedankenexperiment vor, dass alle Frauen und Männer zwischen 40 und 50 Jahren regelmäßig auf ihr Risiko getestet werden, später eine Demenz zu entwickeln. Der Test wäre flächendeckend für gesunde Personen verfügbar, ohne riskante Nebenwirkungen, einfach durchzuführen und von den Krankenkassen als Leistung anerkannt. 68,5 % bewerteten diese Möglichkeit nur bei vorhandener Therapieoption als sinnvoll. 19,4 % sahen solche Screenings als nicht sinnvoll an und 12,0 % der Befragten fanden diese Option generell sinnvoll, siehe Abbildung 25.

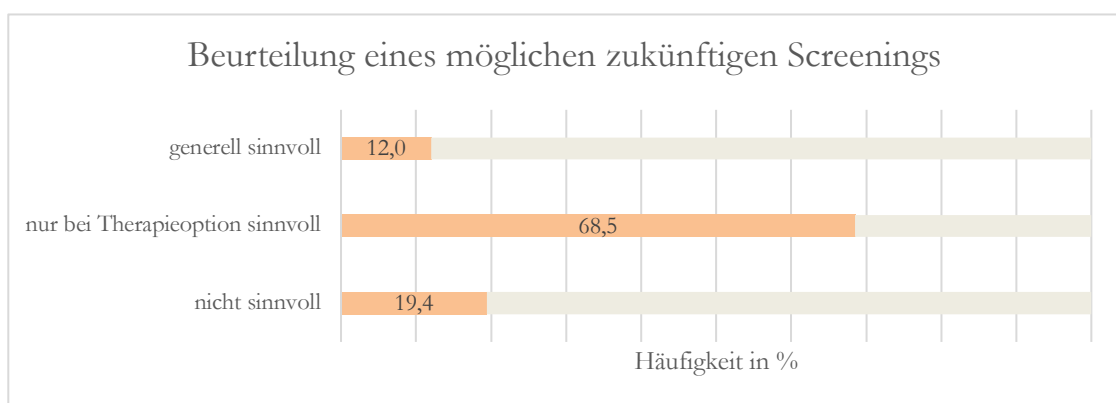


Abbildung 25: Wie bewerten Sie die Möglichkeit eines flächendeckenden, risikoarmen und kostengünstigen Screeningtest auf eine spätere Demenzerkrankung für Frauen und Männer zwischen 40 und 50 Jahren? ($n = 108$)

Im Allgemeinen gab es in der Beurteilung des Screeningtests keine Unterschiede zwischen universitären Einrichtungen und Fachkrankenhäusern, psychiatrischen und neurologischen Fachdisziplinen und ärztlichen Positionen. Einrichtungen mit Forschungsinteressen beurteilten diese Screeningoption eher als generell sinnvoll als nicht forschende Institute ($p = 0,033$).

3.5.4 Zukünftig notwendige Regelungen

Für notwendig erachteten 86,1 % der befragten Experten zukünftig Leitlinien zur Patienteninformation und Umgang mit Resultaten und Diagnosen. 85,2 % der Studienteilnehmenden wünschten sich Standardisierung der Verfahren und einheitliche Grenzwerte, während 75,0 % die Möglichkeit einer Therapieoption, 73,1 % Richtlinien zum Datenschutz und 53,7 % eine Kostenübernahme favorisierten. Nur aus einer Einrichtung 0,9 % kam die Rückmeldung, dass keine weiteren Regelungen notwendig seien, siehe Abbildung 26.

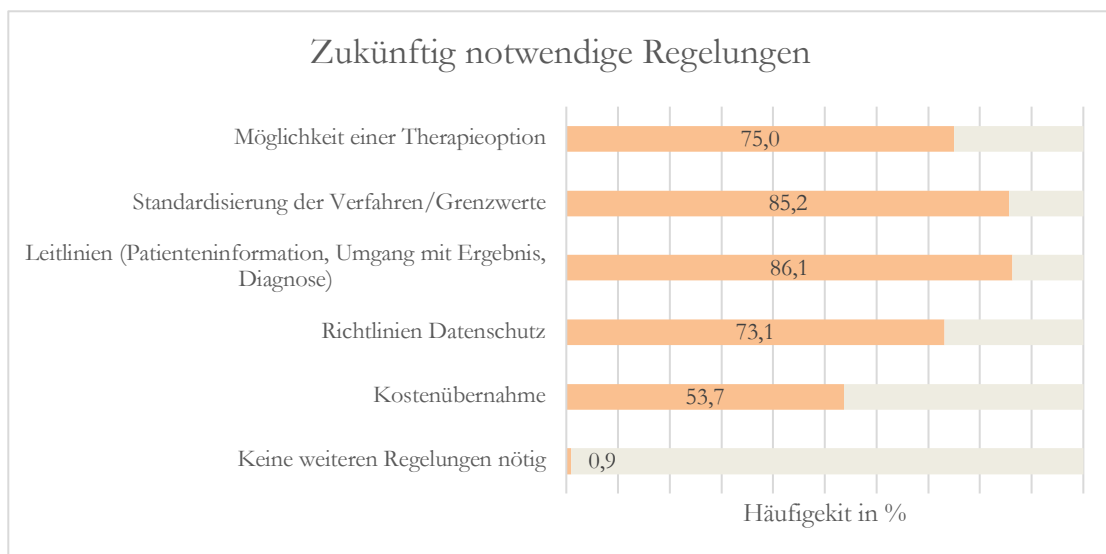


Abbildung 26: Folgende Regelungen halte ich für notwendig, um prädiktive Testung auf eine spätere Demenzerkrankung anzubieten: (n = 108)

In universitären Einrichtungen wurden häufiger die zukünftige Notwendigkeit zu Datenschutzrichtlinien ($p = 0,05$) und Therapieoptionen ($p = 0,021$) gefordert als in Fachkrankenhäusern. Standardisierung von Testverfahren und Grenzwerten ($p = 0,03$) wünschten sich eher forschende Einrichtungen im Vergleich zu nicht-forschenden. Keine Unterschiede gab es zwischen neurologischen und psychiatrischen Fachdisziplinen und zwischen Chefärzten und anderen ärztlichen Positionen.

4 Diskussion

Aus der inhaltlichen Analyse gehen mehrere relevante Themen hervor, die näherer Begutachtung bedürfen: Die aktuelle Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik bei SCI und MCI, das Recht auf Wissen versus das Recht auf Nicht Wissen, zwischen Suszeptibilität und Diagnose der AD und Prävention, Intervention und medikamentöse Therapie der AD.

Die genannten Unterkapiteln fassen die Kernaussagen zusammen und ordnen die Ergebnisse in den aktuellen internationalen Forschungsstand ein. Gleichzeitig erfolgt die Analyse medizin-ethischer Problemstellungen und Bewertung mit Hilfe der Prinzipienethik. Die Prinzipien dienen als Raster und übernehmen eine analytische Funktion. Dies erlaubt die Identifikation von offenen Fragen und Spannungsfeldern. Der Fokus liegt zunächst auf der aktuellen Anwendungspraxis und Verbreitung prädiktiver AD-Diagnostik in Deutschland im internationalen Vergleich. Genauer wird auf die Aufklärung und Mitteilungspraxis der Testergebnisse eingegangen. Ein zweiter Schritt beleuchtet das mit der Ergebnismitteilung verbundene Recht auf Wissen und Recht auf Nichtwissen näher. Es wird erläutert ob aus dem Recht auf Wissen eine Pflicht zu Wissen resultiert und welche Maßnahmen ergriffen werden können, das Recht auf Nichtwissen zu schützen. Kapitel 4.3 verdeutlicht das Dilemma zwischen Risikostratifizierung und Diagnosemitteilung und potenzielle Auswirkungen auf betroffene Individuen und deren Umfeld. Darauf folgt die medizinethische Bewertung möglicher (nicht) medikamentöser Therapiestrategien und präventiver Ansätze. Abschließend wird auf Limitationen der Arbeit eingegangen und auf die konkrete Entscheidung eine quantitative Fragebogenstudie durchzuführen.

4.1 Die Anwendung prädiktiver Diagnostik der Alzheimer Erkrankung bei SCI und MCI in Deutschland – eine Nutzen-/ Risikoabwägung

Die Ergebnisse der Fragebogenstudie legten nahe, dass fast alle der befragten Institutionen auf ein breites Spektrum diagnostischer Möglichkeiten zurückgreifen. Fester Bestandteil waren neuropsychologische Untersuchungen (89,8 %), Liquordiagnostik (62,3 %) und kraniale Bildgebung (81 %) (vgl. Kapitel 3.2). Unterschiede ergaben sich bei der Ausstattung der einzelnen Einrichtungen. So verfügten Kliniken der Maximalversorgung und Universitätskliniken häufiger über diagnostische Möglichkeiten prädiktive AD-Diagnostik anzuwenden. Außerdem setzten die Befragten bei MCI vermehrt invasive Diagnostik ein, als bei vermutetem SCI. Unterstützt wurde dieses Bild durch die Tatsache, dass generell MCI häufiger diagnostiziert wurde als SCI. Die Ergebnisse wiesen auf eine umfangreiche Diagnostik hin mit maßgeblichen Unterschieden zwischen den Einrichtungen. Mit Blick auf den internationalen Forschungsdiskurs werden ähnliche Ergebnisse diskutiert und die vorliegende Studie bestätigt die wachsende Umsetzung der frühzeitigen AD-Diagnostik in der klinischen Versorgung (Dubois et al. 2015). In einer europaweiten Studie in Memorykliniken zur ätiologischen Abklärung von Betroffenen mit MCI nutzten 84 % aller Befragten CSF-Marker und 92 % neurofunktionelle Bildgebung (Bocchetta et al. 2015). Abhängig von der jeweiligen klinischen Fragestellung finden sich in der Literatur unterschiedliche Vorschläge zur Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz lässt sich nicht ableiten (Herukka et al. 2017). Verschiedene Autoren befürworten den Einsatz der Biomarker gegebenenfalls als Add on Tool zur klinischen Evaluation. Restriktionen ergeben sich aus der aktuell noch ungenügend verstandenen Aussagekraft der prädiktiven AD-Diagnostik bei MCI und SCI (Eckerström et al. 2017; Herukka et al. 2017). Dennoch postuliert man, dass bei klinischem MCI-Biomarkerbestimmung und kraniale Bildgebung in Kombination angeboten werden sollten, um auch vor allem differentialdiagnostisch Nicht-AD-Ursachen der Symptomatik auszuschließen (Herukka et al. 2017). Die Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik kann die diagnostische Sicherheit erhöhen im Vergleich zu rein klinischen Kategorien. Gerade im Bezug zu atypischen AD-Verläufen erhofft man sich eine sicherere Aussagekraft, um auch diese Betroffene zu identifizieren (Eckerström et al. 2017). Gemäß den S3-Leitlinien Demenzen (Stand 2016) wird der Einsatz von Liquormarkern und neuronaler Bildgebung aus differentialdiagnostischen Gründen zum Ausschluss entzündlicher Gehirnerkrankungen beim Vollbild einer Demenz empfohlen (Deuschl und Maier 2016). Bezüglich MCI regt die Leitlinie den Einsatz „angemessener Diagnostik“ an.

Eine weitere Definition dieser Diagnostik fehlt. Gegen die generelle Verwendung von Biomarkern in der klinischen Routine zur Prädiktion einer Demenz im präklinischen Stadium sprach sich die Stakeholder Konferenz 2019 in Deutschland deutlich aus. Es mangelt an verfügbaren Diagnoseverfahren und an der Vorhersagegenauigkeit (Prädiadem 2018). Im Hinblick auf Personen mit milder Symptomatik im Sinne von Mild Cognitive Impairment lassen die Biomarker Einschätzungen des Risikos einer zukünftigen Demenz nach heutigem Forschungsstand zu. Man schreibt der prädiktiven AD-Diagnostik die Möglichkeit zu eine Verbesserung der Vorhersagbarkeit der AD bei MCI zu ermöglichen mit Prädiktionsstärken um 50 % (Prestia et al. 2013). Sind die Biomarker eindeutig pathologisch, kann man mit einer hohen Wahrscheinlichkeit sagen, dass bei vorliegender AD sich in wenigen Jahren wahrscheinlich eine Demenz manifestiert. Bei grenzwertigen Veränderungen werden Risikoabschätzungen unsicherer (Bocchetta et al. 2015). Ein verbindlicher Methodenstandard fehlt und die einzelne Prädiktionsstärke zeigt sich abhängig von individuellen Faktoren (Deuschl und Maier 2016). Sollte der Einsatz prädiktiver AD-Diagnostik erwogen werden, habe dieser in einem Expertenzentrum zu erfolgen mit Verweis auf ausreichende Erfahrung (Deuschl und Maier 2016). Expertenzentrum und ausreichende Erfahrung werden nicht eindeutig definiert. Grundsätzlich betonen die deutschen Leitlinien, dass man auf einen Diagnostikwunsch der Patienten reagieren soll. Gleichzeitig erwähnt man die Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung vor und nach dem diagnostischen Prozess und bei etwaigen Nachuntersuchungen (Deuschl und Maier 2016). Auch die Mehrheit der in unserer Studie befragten Ärzte war der Wunsch des Patienten ein ausschlaggebender Grund die diagnostische Maßnahme durchzuführen. Diese Situation erscheint bedenklich vor dem Hintergrund fehlender konkreter Empfehlungen zum Einsatz prädiktiver Diagnostik der AD und dem Umgang mit den Ergebnissen. Hier könnte man einen moralischen Entscheidungskonflikt zwischen den Prinzipien des Wohltuns und der Nichtschädigung identifizieren. Die genannten zum größten Teil invasiven Untersuchungsmethoden gehen mit einem entsprechenden Risiko von Nebenwirkungen und ernstzunehmenden Verletzungen oder auch Strahlenbelastungen einher. Unter der Annahme durch die Diagnostik, Erkrankungen auszuschließen und Gewissheit zu schaffen, wird eher das Prinzip des Wohltuns verfolgt. Ergebnisse einer Studie stützen diese These, in der der Wunsch der Patienten eine Erklärung für Symptome zu erhalten das Outcome beeinflusste. Entscheidend war das Gefühl frühzeitig über eine große Auswahl von Lebensstiländerungen zu verfügen (Boccardi M et al. 2017).

Unter der Berücksichtigung des Prinzips des Respekts vor der Patientenautonomie kommt der aktuellen Diagnostik eine besondere Bedeutung zu. Hier wird die Nichtbeeinflussung des Patienten bezüglich der zu treffenden Entscheidung unter der Voraussetzung eines größtmöglichen Informationsangebotes hervorgehoben (Beauchamp und Childress 2009). Zugleich gilt das Recht auf informelle Selbstbestimmung. Personen sollen die Möglichkeit haben sich über individuelle Risikozusammensetzungen frühzeitig zu informieren (Prädia-dem 2018).

Die Fragebogenstudie zeigte, dass sich bestehende Forschungsinteressen auf das Angebot der Diagnostik auswirken. So sahen Institutionen, die in der Forschung partizipieren, öfter einen diagnostischen Wert in der Liquorpunktion mit Biomarkerbestimmung. Der Eindruck entsteht, dass die präklinische Diagnostik der AD auch in Deutschland gezielt durch die wissenschaftliche Community gefördert wird. Es ist zu diskutieren, ob und inwieweit unter diesen Annahmen eine autonome Entscheidung der einzelnen Person möglich ist; davon ausgehend, dass Ärzte durch subjektive Interessen in der Diagnostik beeinflusst werden. Denn für einen Großteil der Befragten überwogen die positiven Aspekte im Sinne von Lebensplanung und Familienleben, aber auch Präventionsmöglichkeiten und Gewissheit über die eigene körperliche Verfassung. Der Punkt Gewissheit für die Betroffenen lässt sich in verschiedenen Studien wiederfinden. Für einen Großteil der befragten Ärzte in einer Studie in Australien und Neuseeland war es wichtig Gedächtnisdefizite von normaler Kognition und AD zu trennen (Mitchell et al. 2008).

Trotz Aufnahme der Biomarker Diagnostik in die Neuverfassung der NIA-AA-Kriterien 2012 wird nicht weiter erläutert, wie mit diagnostischen Ergebnissen zu verfahren ist und in welchem Rahmen diese interpretiert werden können (Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011). Vor allem bezogen auf nicht eindeutige Testergebnisse oder geringfügig veränderte Biomarkerkonstellationen stellt dies die Ärzteschaft vor besondere Herausforderungen (Frisoni et al. 2017). Die Ergebnisse der Arbeit bestätigen die vorherrschende Diversität bei der Bewertung unterschiedlicher Biomarkerkonstellationen. Die getroffenen Aussagen zur Interpretation verschiedener Biomarker ordnen sich in den aktuellen Forschungsstand ein (Richard et al. 2013). Es zeigen sich aber auch parallel zum Angebot der Diagnostik messbare Einflüsse von Forschungstätigkeiten und wissenschaftlichem Hintergrund. 86 % der Studienteilnehmer gaben einen Wunsch nach zukünftigen Leitlinien zum Einsatz prädiktiver AD Testung in der klinischen Routine, Diagnosemitteilungen, das Bereithalten weiterführender Information und Aufklärung der Betroffenen. Ein ähnlich großer Teil fordert eine Standardisierung der Testverfahren (85 %) (vgl. Kapitel 3.3.4). Die vielfältig genannten möglichen Auswirkungen prädiktiver AD-Diagnostik auf individueller und gesellschaftli-

cher Ebene spiegeln im Zusammenhang mit dem großen Bedarf an Standardisierung und Regulation der Diagnostik die Unsicherheit unter deutschen Ärzten wieder. Trotz Veröffentlichung verschiedener Hilfsmittelkataloge zum Einsatz prädiktiver AD-Diagnostik in der klinischen Praxis lassen sich die Ergebnisse des Fragebogens international einordnen. Das Auftreten von Demenz bei verschiedenen Biomarkerkonstellationen wird von in Forschung partizipierenden Institutionen höher bewertet als von nicht-forschenden Einrichtungen, die häufiger keine Aussage trafen (siehe Kapitel 3.1.4). Man findet eine große Schwankungsbreite bezüglich der Einstellung der Ärzte und der Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik (Bamford et al. 2004; Werner et al. 2013). Aktuelle Forschungsarbeiten bescheinigen wiederholt Biomarkern im Liquor und MRT hohe Sensitivität und Spezifität (Fagan et al. 2014). Auf bestimmte Studiengruppen übertragen, zeigten sich sogar hoch signifikante prognostische Werte. Allerdings ist in diesem Setting eine direkte Übertragung auf Individuen im Studiendesign außer Acht gelassen (van Maurik et al. 2017).

Ein Punkt, der in der klinischen Routine und Patientenversorgung nicht übergangen werden darf: Einer der Hauptunterschiede zwischen klinischer Routine und Forschungsprojekten liegt im Fokus der Patientenfürsorge. Dieser Aspekt wird im Studiensetting häufig dem Forschungsziel untergeordnet. Gleichzeitig bedeutet dies, dass im Forschungssetting mehr Raum für Unsicherheiten bezüglich Validität zugelassen werden können, da diese in der Gesamtheit der Ergebnisse ausgeglichen werden können (Smedinga et al. 2018). Gleichzeitig kann die Relevanz der Ergebnisse für den Einzelnen abgeschwächt werden durch begrenzten klinischen Nutzen. Übertragen auf die klinische Patientenversorgung gerät hier eine moralische Verpflichtung des behandelnden Arztes zur Patientenfürsorge in den Hintergrund (Smedinga et al. 2018). Es lässt sich ein weiterer moralischer Entscheidungskonflikt identifizieren, der die uneingeschränkte Übertragbarkeit der prädiktiven AD-Diagnostik aus Forschungskreisen in die klinische Routine medizinethisch fraglich erscheinen lässt. 2018 veröffentlichte die NIA-AA eine Revision ihrer 2011 veröffentlichten Guidelines zur Biomarker-basierten Diagnostik (Jack et al. 2018). In der aktualisierten Revision wurden auch verminderte pTau Level im Liquor als Biomarker aufgenommen, als AD-spezifischer-Marker. Auch auf die klinische Anwendung wurde eingegangen. Hier wurde der forschungsbezogene Hintergrund klar definiert und eine Anwendung in der klinischen Routine nicht empfohlen (Jack et al. 2018). Dies rückt die klinische Anwendung der prädiktiven AD-Diagnostik noch mehr in den Fokus medizinethischer Spannungsfelder zwischen Forschung und Patientenversorgung. Neueste Studien beschäftigten sich hauptsächlich mit der Kombination verschiedener Biomarker im Liquor und MRT, um möglichst verlässliche, prognostische Modelle zu erstellen, die der klinischen Diagnosefindung nützen. Ein

wichtiger Bestandteil ist Verhältniszahlen in Wahrscheinlichkeiten zu übersetzen. Erfahrenen Ärzten wird somit ein Hilfsmittel zur Verfügung gestellt mögliche Szenarien für ihre Patienten zu entwerfen (van Maurik et al. 2017). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit untermauern die Dringlichkeit solcher Entwicklungen, als Guidelines für praktizierende Ärzte. Bei der Einordnung der Aussagen der deutschen Ärzte in den internationalen Forschungsstand trifft man auf eine große Auswahl verschiedener Annahmen und Blickrichtungen. Unter Beachtung kultureller Unterschiede scheinen die Befragten im Vergleich zu US-amerikanischen Studien die befürchteten psychologischen Effekte und Schäden zu überschätzen. Die Mitteilung der Ergebnisse der neuronalen Bildgebung als Teil der prädiktiven AD-Diagnostik hatte keinen signifikanten Einfluss auf die aktuelle Gemütslage (Lim et al. 2016). Negative Einflüsse auf die eigene Wahrnehmung der Gedächtnisdefizite und fatale Emotionen wurden ebenfalls nicht beobachtet. Man stellte eher positive Folgen der Diagnostik auf Entscheidungen bezüglich der Lebensplanung und des Gesundheitsverhaltens fest (Lim et al. 2016). In einer zweiten Studie untersuchte man die Auswirkungen einer Ergebnismitteilung prädiktiver AD-Diagnostik unter Personen ohne Gedächtnisdefizite auf Angstreaktionen und Depressionen (Burns et al. 2017). Untersuchungszeitpunkte waren vor, unmittelbar nach der Mitteilung und zwei Follow-up-Untersuchungen sechs Wochen und sechs Monate nach Ergebniserhalt. Unterschiede zwischen depressiven Symptomen in Bezug auf die Ergebnismitteilung wurden nicht beobachtet. Allerdings verzeichnete man einen Anstieg angstbezogener Symptomatik, mit Höhepunkt am Tag der Ergebnismitteilung. Einen nachhaltigen Effekt wies man nicht nach (Burns et al. 2017). Eine große Rolle spielte in der dargestellten Studie die umfassende Aufklärung der teilnehmenden Personen inklusive weiterführendem Informationsmaterial und intensive Beratung vor und nach der Testung sowie während der Ergebnismitteilung (Burns et al. 2017). Es scheint, dass den potenziellen negativen Effekten dennoch ein gewisser Einfluss zugeschrieben wurde. Man versucht diesen über Aufklärung und Information abzuschwächen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Biomarker-basierte Diagnostik in Deutschland einen relevanten Stellenwert in der klinischen Praxis hat. Trotz der internationalen Promotion der prädiktiven AD-Diagnostik bleibt es aus medizinethischer Sicht fraglich, ob diese Entwicklung für Betroffene mit MCI oder SCI zu unterstützen ist. Eine gründliche und individuelle Nutzen-/Risikostratifizierung stellt einen wesentlichen Schritt in der Anwendung prädiktiver AD-Diagnostik dar. Aus medizinethischer Sicht muss trotz des wachsenden Interesses an der prädiktiven AD-Diagnostik die theoretische Debatte kritisch fortgeführt werden, um einen verantwortungsvollen und angemessenen Umgang mit prädiktiver AD-Diagnostik zu ermöglichen.

4.2 Das Recht auf Wissen versus das Recht auf Nichtwissen im Bezug zur Mitteilungspraxis der Ergebnisse prädiktiver AD-Diagnostik

Ein Großteil (81 %) der Studienteilnehmer bestätigte im Fragebogen ein generelles Recht auf Nichtwissen in Bezug auf prädiktive AD-Diagnostik. 7 % verneinten ein solches Recht. 6 % setzten das Recht auf Nichtwissen in Bezug zu fehlenden Therapiemöglichkeiten. Die normative Beurteilung steht im Kontrast zur aktuellen Mitteilungspraxis, wo 75 % der Befragten angaben, die Ergebnisse prädiktiver AD-Diagnostik immer mitzuteilen, während 10 % nur auf ausdrückliche Nachfrage der Patienten die Resultate kommunizierten und in 4 % der Fälle keine Mitteilung erfolgte (vgl Kapitel 3.4 und 3.5.1).

Diese Konstellation erscheint vor einer insgesamt eher großzügigen Mitteilungspraxis problematisch. Obwohl eine Mehrheit der Studienteilnehmer ein Recht auf Nichtwissen bestätigte, teilte ein ähnlich hoher Prozentsatz Testergebnisse ungeachtet vorheriger Zustimmung oder psychologischer Begleitung mit. Sofern Patienten, die generell Gebrauch von ihrem Recht auf Nichtwissen machen nicht grundsätzlich von Beginn an von prädiktiver Testung ausgeschlossen werden, lässt sich dieser Widerspruch möglicherweise mithilfe fehlender Kommunikationsstandards erklären. Solche Richtlinien haben sich vor allem im Bereich genetischer Diagnostik etabliert. Als Goldstandard zur Information Betroffener über potenzielle Auswirkungen der Ergebnismitteilung dienen die Guidelines der genetischen Testung auf Chorea Huntington (MacLeod et al. 2013). Um sich dem Thema zu nähern, erfolgt eine Gegenüberstellung des Rechts auf Wissen und des Rechts auf Nichtwissen. Unter Berücksichtigung des oben genannten widersprüchlichen Ergebnisses der Fragebogenstudie wird der Frage nachgegangen, ob und wie ein Recht auf Wissen in Bezug auf prädiktive AD-Diagnostik besteht und unter welchen Umständen sich eine Beschränkung dieses Rechts ethisch begründen lässt. Es stellt sich ein Spannungsverhältnis zwischen Autonomie und der paternalistisch begründeten Beschränkung dar. Hauptsächlich wird das Recht auf Wissen medizinethisch begründet, dass Informationen, die die eigene Person betreffen, dieser unterliegen. Gemäß des Respekts vor der Autonomie sollte die betroffene Person das Recht haben prädiktive Daten, sofern erhoben, auch zu erhalten (Chadwick et al. 2014). Dieses Argument wird gestärkt, wenn das Wissen über die eigene Biomarkerkonstellation konkrete Präventions- und Therapieoptionen ableiten lässt. Hier verlangt nicht nur der Respekt vor der Autonomie das Recht auf Wissen zu sichern, sondern auch das ärztliche Fürsorgeprinzip. Nun ist in Bezug auf die prädiktive AD-Diagnostik die Ausgangslage nicht ganz so klar definiert.

Bislang lässt sich aus den generierten Daten kein direkter klinischer Nutzen im Sinne einer Therapie folgern. Die Stärkung durch das Fürsorgeprinzip fällt weg. Diese eng gefasste Auslegung eines Rechts auf Wissen vernetzt die Diagnostik direkt mit klinischer Verwertbarkeit (Kollek und Lemke 2008). Allerdings gibt es auch Positionen, die ein Recht auf Wissen grundsätzlich befürworten, auch bei fehlender Behandlungsoption (Hildt 2008). Im Vordergrund stehen die von medizinischem Nutzen unabhängigen Erkenntnisse, die aus dem Wissen um prädiktive Informationen gewonnen werden. Hierzu zählen Entscheidungsmöglichkeiten bezüglich Angehöriger und der Lebensgestaltung. Das Wissen an sich wird als Voraussetzung für die Autonomie im Sinne als selbstbestimmte Lebensführung gesehen (Chadwick et al. 2014). Die Autonomie kann weiterhin als Recht auf selbstbestimmte Handlungsentscheidungen ausgelegt werden, also für die Entscheidung zur Wahrnehmung der prädiktiven Daten. Sind diese Informationen verfügbar und die betreffende Person möchte diese erhalten, hat sie das Recht dazu (Chadwick et al. 2014). Diese Entscheidung ist als selbstbestimmt anzusehen, auch wenn sie aus medizinischer Sicht irrational erscheinen mag. Der Nutzen kann auch auf persönlicher Ebene wertvoll sein (Hildt 2008).

Resultiert aus den hier vorgestellten Argumenten eventuell auch eine Pflicht zum Wissen? Befürworter der prädiktiven Diagnostik sehen diese als Vorteil der Gesundheitsversorgung. Einerseits soll so der Zugang zu möglichen Therapien erleichtert und andererseits die gesundheitliche Eigenverantwortung gefördert werden (Dubois et al. 2015). Das Wissen um die prädiktive Diagnostik stellt einen größeren Spielraum für Autonomie her. Dies ermöglicht unter Rückgriff auf die Daten selbstbestimmte Entscheidungen in Gesundheits- und Lebensplanung zu treffen. Die gleiche Argumentationsstrategie bringen Befürworter eines unbeschränkten Zugangs zu genetischer Diagnostik an und proklamieren die individuelle Gesundheitsverantwortung in Fürsorge gegenüber der Gesellschaft (Strech und Marckmann 2010). Die unbeschränkte Anwendung der prädiktiven Diagnostik erscheint unter Beachtung empirischer Ergebnisse fragwürdig. Schnell entsteht die Forderung den Zugang zu prädiktiver AD-Diagnostik restriktiv beschränken. Im medizinethischen Diskurs werden hauptsächlich die psychosozialen Auswirkungen prädiktiver AD-Diagnostik genannt (siehe Kapitel 1.5.5). Man konzentriert sich auf die potenziell schädlichen Auswirkungen auf individueller und sozialer Ebene. Explizit seien hier Diskriminierung und Verletzung der informellen Selbstbestimmung genannt. 82 % der Studienteilnehmer nahmen an, dass die prädiktive AD-Diagnostik große psychologische Stressreaktionen hervorrufen kann. Sie nannten als negative Punkte Stigmatisierung und Diskriminierung auf verschiedenen Ebenen (vgl. Kapitel 3.5).

Die führende These bezieht sich darauf, dass prädiktive AD-Diagnostik als Untersuchungsmethode auf eine schwerwiegende neurodegenerative Erkrankung mit potenziell psychischer Belastung einhergeht und bei Fehlen von Therapiemöglichkeiten ein starkes Angstpotenzial auslöst (Prvulovic und Hampel 2011). Dies erschwert die korrekte Interpretation der Informationen durch Betroffene. Es besteht die Gefahr folgenreicher Entscheidungen in der Lebensführung, die durch die unsichere prognostische Aussagekraft überstürzt sein mögen (Caselli et al. 2014a). Weiterhin wird die Beschränkung der Pflicht zu Wissen im Zusammenhang mit fehlendem klinischem Nutzen und fehlenden Präventions- oder Therapieoptionen gesetzt. Vor diesem Hintergrund erscheint die prädiktive AD-Diagnostik klinisch nicht sinnvoll, da kein direkter Vorteil für die Betroffenen abzuleiten ist (Prvulovic und Hampel 2011). Dies unterstützt die bereits vorgestellte These, dass das Recht auf Wissen immer an einen klinischen Nutzen geknüpft ist (Kollek und Lemke 2008). Ärztliches Handeln unterstützt die Förderung des gesundheitlichen Wohlergehens der Patienten. Die prädiktive AD-Diagnostik hat keine direkte Relevanz bezogen auf gesundheitsfördernde Handlungen. Somit lässt sich auch keine ärztliche Verpflichtung zum Recht auf Wissen ableiten. Der Wunsch nach Wissen kann aus Fürsorgegründen übergangen werden (Vieth 2010).

Das Recht auf Nichtwissen fußt auf dem Respekt vor der Autonomie des Patienten und unterstützt dessen Selbstbestimmung. Es dient der Protektion des Einzelnen, der über personenbezogene Gesundheitsinformationen keine Auskunft wünscht und ist zentraler Bestandteil in Richtlinien zu präsymptomatischer Gendiagnostik. Vor allem soll Schutz vor Stigmatisierung und Diskriminierung geboten werden (MacLeod et al. 2013). Die Grundannahme ist, dass Kenntnisse prädiktiver Informationen mit negativen psychosozialen Konsequenzen einhergehen und sich mit weitreichenden Folgen auf das Selbstbild und die Lebenswirklichkeiten der Betroffenen auswirken (Johnson et al. 2015).

Außerdem wird die Bedeutung des *informed consent* zur Sicherung des Rechts auf informelle Selbstbestimmung gestärkt. Personen sollen die Wahl haben ihr Leben mit oder ohne Einfluss prädiktiver Informationen zu gestalten, auch wenn sich hieraus gesundheitliche Nachteile ergeben können (Vollmann und Helmchen 1997).

Im Kontext der dargestellten Positionen lässt sich die zu Beginn des Kapitels dargestellte Diskrepanz zwischen tatsächlicher Mitteilungspraxis und dem Zugeständnis eines Rechts auf Nichtwissen nun besser nachvollziehen. Das Versprechen das Wissen um Ergebnisse prädiktiver AD-Diagnostik ermöglicht mehr Handlungsspielraum bezüglich autonomer Entscheidungen und ist in Bezug auf die prädiktive Testung nicht tragbar.

Der Zugewinn an Mündigkeit ist zwar erstrebenswert, allerdings bei der multifaktoriellen Genese der AD und den bislang fehlenden Interventionsmöglichkeiten mit zu vielen unsicheren Variablen verbunden. Eine Stärkung der Patientenautonomie liegt nicht vor (Árnason 2012).

Dennoch sollte der Wunsch nach Wissen respektiert werden, wenn dieser autonom entstanden ist. Dies gilt auch für den Fall, wenn der Wunsch aus medizinischen Gründen nicht direkt nachvollziehbar ist. Die Kenntnis um persönliche Biomarkerkonstellationen hat bislang keine unmittelbar evidenzbasierte Utilität auch im Sinne von Präventionsmöglichkeiten. Trotzdem ist diese Entscheidung zum Wissen als selbstbestimmt zu werten. Unabhängig davon, ob man die Definition des Rechts auf Wissen eng oder weit stellt, ist die Begrenzung des Rechts auf Wissen aus paternalistischer Sicht ein Eingriff in die selbstbestimmte Lebensführung und nicht zu rechtfertigen.

Auf der anderen Seite heißt das nicht jegliche Form paternalistischer Begrenzung in Bezug auf prädiktive AD-Diagnostik zu negieren. Die Pathogenese und das Krankheitsmodell der AD sind zu komplex, um einen uneingeschränkten Zugang zur prädiktiven Diagnostik zu ermöglichen. Die Ergebnisse sind in der Interpretation zu diffizil und heikel, dass die Selbstbestimmung des Einzelnen in einem nicht regulierten Kontext nicht gesichert werden kann. Unter individuellen Aspekten der Autonomie ist es begrüßenswert, dass eine mögliche Form der Bevormundung durch Nichtmitteilung von Befähigung zur Selbstbestimmung abgelöst wird. Eine neutrale und verlässliche Beratung vor Inanspruchnahme prädiktiver Diagnostik kann sicherstellen, dass Betroffene zu selbstbestimmten Entscheidungen fähig sind. Ein verantwortungsvoller Umgang mit den prädiktiven Daten gebietet sich vor allem unter Rücksichtnahme auf die durch emotionale und gesellschaftliche Positionen aufgeladene Diskussion um die AD.

Die Selbstbestimmung des Betroffenen sollte im *informed consent* durch umfassende Aufklärung und Unterstützung gesichert werden. Demnach ist eine leichte paternalistische Beschränkung des Rechts auf Wissen im Sinne von Beratungspflicht vor Inanspruchnahme prädiktiver AD-Diagnostik zu empfehlen. Letztendlich sollte es diesen ausreichend informierten Personen freigestellt werden, ob sie die Diagnostik in Anspruch nehmen oder nicht. Man darf jedoch nicht vergessen, dass noch weitere nicht individuelle Faktoren den Wunsch nach Wissen beeinflussen. Angesichts der multifaktoriellen Genese der AD ist zu berücksichtigen, dass die Daten außer die direkten Betroffenen auch Angehörige tangieren. Das gleiche gilt für die damit verbundenen psychosozialen Auswirkungen auf dieses soziale Umfeld. Eine Isolierung ist nicht sinnvoll (Árnason 2012).

Das Spannungsfeld zwischen Recht auf Wissen und Nichtwissen unter Bezug auf Respekt der Patientenautonomie kann nur dann besser verstanden werden, wenn alle der genannten Determinanten in die Debatte mit einbezogen werden. Zusammenfassend lässt sich vor diesem Hintergrund die im Fragebogen dargestellte Mitteilungspraxis besser einordnen. Die anfängliche Diskrepanz zur Bestätigung des Rechts auf Nichtwissen erscheint eher nachvollziehbar. Eine endgültige Lösung dieser Problemstellung mit Entscheidung für oder wider bleibt bei der Vielschichtigkeit der einzubeziehenden Faktoren ausstehend und muss individuell getroffen werden.

4.3 Das Dilemma prädiktiver AD-Diagnostik: Zwischen Suzeptibilität und Diagnose

Im Kapitel 4.1. wurde gezeigt, dass die Anwendung der prädiktiven AD-Diagnostik in Deutschland sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Ähnliches zeigt sich auch für die Interpretation. 42 % der Befragten schätzten das Progressionsrisiko innerhalb von fünf Jahren von SCI zu Demenz bei abnormalen Biomarkern als hoch ein, bei MCI und pathologischen Biomarkern waren es 46 %. Normale Biomarkerkonstellationen bewerteten die Befragten unabhängig von MCI und SCI mit nicht erhöhtem Progressionsrisiko. Verschiedene Liquorbefunde wurden von den Befragten sehr unterschiedlich bewertet und interpretiert (siehe Kapitel 3.2.2). Die Progressionsrate ist in der aktuellen Forschungsdebatte ein viel diskutiertes Thema. Die unterschiedlichen Bewertungs- und Interpretationsmuster lassen sich weltweit in mehreren Studien nachvollziehen (Visser et al. 2012b; Scheltens et al. 2016; van Maurik et al. 2017). Einerseits ist diese Verteilung der teilweise vorhandenen Fehleranfälligkeit der Verfahren geschuldet andererseits auch auf mangelnde Erfahrungen und die noch nicht vollständig verstandene Pathophysiologie der AD zurückzuführen (Visser et al. 2012b). Man wies nach, dass unterschiedliche Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen in verschiedenen neuronalen Arealen Einfluss auf die Konzentration im Liquor haben (Scholl et al. 2012). Auch die Genauigkeit der Liquordiagnostik hängt von dem spezifischen Verteilungsmuster ab. Der Nachweis erniedrigter A β 42 Werte im Liquor besitzt eine höhere Sensitivität zum Nachweis der AD-Pathologien, während der Nachweis kortikaler Atrophien in den bildgebenden Verfahren eher mit einer verbesserten zeitlichen Vorhersagekraft assoziiert werden (Buchhave 2012; Vos et al. 2012). Veränderte Biomarker sollen helfen Menschen mit MCI zu identifizieren, die ein erhöhtes Progressionsrisiko haben zur Demenz vom Alzheimer Typ fortzuschreiten.

Deutlich abnorme Biomarkerkonstellationen werden mit einem erhöhten Konversionsrisiko von MCI zu Demenz vom Alzheimer Typ assoziiert. Innerhalb von drei Jahren zeigten rund 50 % der Studienteilnehmer mit MCI eine Zunahme der Gedächtnisdefizite und Übergang zur Demenz (Scheltens et al. 2016). Allerdings implizierten diese Werte auch, dass die andere Hälfte der Studienteilnehmer sich klinisch stabilisierte oder sogar eine Verbesserung der Gedächtnisleistung nachgewiesen werden konnte (Scheltens et al. 2016). In einem anderen Studiensetting entwickelten annähernd 90 % der Studienteilnehmer mit MCI und pathologischen Liquormarkern in einem Zeitraum von neun Jahren eine Demenz vom Alzheimer Typ (Buchhave 2012), während eine normale Biomarkerkonstellation die Konversionswahrscheinlichkeit reduzierte (Visser et al. 2012b). Im gleichen Beobachtungszeitraum von neun Jahren zeigten allerdings auch 20 % der Studienteilnehmer trotz normaler Biomarker eine Konversion zu mit AD verbundener Demenz (Buchhave 2012). In einer zweiten Studie konnte eine Rate von 15 % nachgewiesen werden, die trotz normaler Biomarker und unauffälliger neuronaler Bildgebung eine Demenz vom Alzheimer Typ entwickelten (Galluzzi et al. 2010). Es konnte gezeigt werden, dass sich neuropsychologische Testverfahren als zuverlässigere Prädiktionsmarker erwiesen im Vergleich zu Biomarkerbasierter Testverfahren (O'Brien 2013). Somit spricht man der Biomarker-basierten Diagnostik weniger klinische Nutzen zu. Es stellt eine besondere Herausforderung dar, Konstellationen nahe der Cut-off Punkte zur Abnormalität zu interpretieren. Bei gut 16 % der Fälle wurde bei Studienteilnehmern mit MCI leicht erniedrigter Amyloidkonzentrationen im Liquor gemessen, die noch nicht per se als pathologisch definiert werden konnten (Visser et al. 2012b; Ritchie et al. 2016). Es stellt sich die Frage, ob diese Ergebnisse mit einem besonders frühen Stadium der Pathologieentwicklung korrelieren oder aufgrund von Testungenauigkeiten auftreten (Visser et al. 2012b). Abweichungen von bis zu 26 % können für Liquormarkertestungen in der prädiktiven AD-Diagnostik nachgewiesen werden (Mattsson et al. 2011; Ritchie et al. 2016). Ebenfalls erschweren in sich widersprechende Testergebnisse den diagnostischen Prozess. 60 % der Studienteilnehmer mit MCI zeigten diskrepante Konstellationen von Liquormarkern und neuronaler Bildgebung (Visser et al. 2012b). Man vermutet, dass dies einerseits den unterschiedlichen Krankheitsverläufen zuzuschreiben ist andererseits auch als Hinweise gewertet werden können, dass mögliche Gedächtnisdefizite nicht auf eine AD zurückzuführen sind (Visser et al. 2012b). Deshalb wird in beiden Fällen empfohlen widersprüchliche Testergebnisse und Werte, die nahe der Cut-off Bereiche immer im Zusammenhang mit weiterführender Diagnostik anzubieten oder frühzeitig Verlaufskontrollen durchzuführen (Visser et al. 2012b).

Die in Kapitel 3.2.2 und 3.2.3 vorgestellten Ergebnisse dieser Fragebogenstudie fügen sich passend in den internationalen Forschungsstandard ein. Es fällt auf, dass die deutschen Ärzte in den Memory Kliniken die Progressionsraten von MCI und SCI eher zurückhaltend bewerten. Die Antworten der Studienteilnehmer ließen auf vielfältige Meinungsbilder und die unterschiedlichen Interpretationsweisen rückschließen. Eine Erklärung hierfür liefern prognostische Unsicherheiten der Testverfahren und die korrekte Interpretation nicht eindeutiger Ergebnisse. Darüber hinaus sind die Resultate prädiktiver AD-Diagnostik im klinischen Kontext von den individuellen Gegebenheiten der Patienten abhängig (van Maurik et al. 2017). Aus medizinethischer Sicht lässt sich hieraus ein verpflichtendes Beratungsangebot ableiten. Beim Angebot von prädiktiver AD-Diagnostik sollte eine entsprechende qualitätsgesicherte Beratung vorgehalten werden. Dies impliziert jedoch nicht die Pflicht des Einzelnen das Beratungsangebot wahrzunehmen (Prädiadem 2018). Optimaler Weise sollte die Beratung in dem Zusammenhang stattfinden, die der Ratsuchende wünscht. Mögliche negative Auswirkungen und positive Aspekte sollten gleichberechtigt einbezogen werden. Die Bereitschaft zur Beratung sollte jeden Schritt des diagnostischen Workups begleiten und bedürfnisorientiert erfolgen.

Unter der Berücksichtigung der dargestellten Studien wird die Notwendigkeit einer standardisierten Risikobewertung deutlich. Gemäß aktuellem Forschungsstand ist die klinische Relevanz der prädiktiven AD-Diagnostik bezogen auf den prognostischen Wert einzelner Patienten unklar (van Maurik et al. 2017). In den zuvor dargestellten Studien waren in einem allgemeinen Setting signifikante Werte bezüglich der Prognose von Liquormarkern und neuronaler Bildgebung nachzuweisen. In zwei Studien ließen sich die signifikantesten Ergebnisse der Kombination aus Liquormarkern und cMRT zuschreiben (Davatzikos et al. 2011; Vos et al. 2012). Insgesamt fand sich kein Konsens, welche Kombination aus Bildgebung und Biomarkern ein akkurates Progressionsrisiko abbildet (Wolfsgruber et al. 2017). Auch Aussagen für einzelne Personen lassen sich daraus nicht ableiten (van Maurik et al. 2017). Die Studien gingen in ihrem Forschungssetting nicht auf die individuellen Unterschiede der Teilnehmer ein. Natürliche Schwankungen der Biomarker in Bezug zum Alter flossen nicht in die Bewertung der Studienergebnisse mit ein (van Maurik et al. 2017).

Zusammenfassend gestaltet sich die Beurteilung der Testergebnisse prädiktiver AD-Diagnostik diffizil. Viele einzelne Faktoren müssen berücksichtigt werden. Dies führt zu einer heterogenen Entwicklung der Diagnosepraxis mit uneinheitlichen Vorgaben und Interpretationsweisen. Insgesamt schreibt man in Forschungskreisen der prädiktiven AD-Diagnostik nicht desto trotz einen nicht unerheblichen klinischen Nutzen zu und setzt auf die parallele Entwicklung verschiedener Programme, um die Interpretation der Testergeb-

nisse zu vereinfachen und für die tägliche Routine effizienter zu machen (van Maurik et al. 2017). Eine hundertprozentige Antwort zur Progressionsrate wird nicht möglich sein. Eine Restwahrscheinlichkeit falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse besteht immer (Jessen und Dodel 2014). Hier muss zwischen Forschungssetting und klinischer Routine unterschieden werden. Im Forschungssetting können genannte Unsicherheiten bezüglich Progressionsrate vernachlässigt werden. Im individuellen Kontext der klinischen Patientenversorgung haben Imponderabilitäten eine viel größere Bedeutung: vor allem im Hinblick auf die fatalistische Wahrnehmung von Demenz in der Gesellschaft und mögliche negative psychosoziale Auswirkungen und Stigmatisierung. Aus der prädiktiven AD-Diagnostik ergeben sich keine krankheitsmodifizierenden Maßnahmen, die den Aspekt des möglichen Schadens noch verstärken. Als positive Aspekte der prädiktiven AD-Diagnostik gelten die Befähigung zur aktiven Lebensplanung, Lebensstiländerung und zur Gesundheitserhaltung. Grundsätzlich sollten diese Vorsätze auch Teil der erstrebenswerten Lebensziele sein, unabhängig von der Kenntnis um den eigenen Biomarkerstatus.

Die Unsicherheit der Testverfahren stellt in der klinischen Routine ein Konfliktpotenzial in der Arzt-Patienten-Beziehung dar (Donner-Banzhoff 2008). Ärzte können sich diesem Faktor auf unterschiedlichen Ebenen nähern. Dabei spielen die Wahrscheinlichkeit richtig-positiver Testergebnisse und der Umgang mit der Möglichkeit falsch-positiver und falsch-negativer Resultate eine wichtige Rolle. Der Stellenwert der prädiktiven AD-Diagnostik in der Behandlungsstrategie und die abschließende Kommunikation mit den Patienten müssen definiert werden. Die Hervorhebung der Testunsicherheit kann Betroffenen gegenüber als Stärkung des Prinzips des Respekts vor der Autonomie gewertet werden. Gleichzeitig kann die Unsicherheit – wenn nicht kommuniziert – als paternalistisches Instrument im Arzt-Patient-Verhältnis verstanden werden. Von besonderer Bedeutung zeigt sich die persönliche Einstellung der behandelnden Ärzte und welche Schwerpunkte sie in die Diagnostik legen. Eine unterschiedliche Annäherung an die genannten Prinzipien ist möglich in Balance zwischen eigener ärztlicher Professionalität und der Befähigung der Patienten sich mit den Testunsicherheiten auseinanderzusetzen. Ziel ist es, die Patienten im Umgang mit den Wahrscheinlichkeiten zu unterstützen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass 88 % der Befragten ihren Patienten mit MCI nach erfolgter prädiktiver AD-Diagnostik ein erhöhtes Risiko für eine Demenzentwicklung kommunizierten. Circa 52 % teilten dies auch bei SCI und erfolgter Testung mit (vgl. Kapitel 3.4.2) Gemäß des dargestellten Forschungsstandes ist diese Mitteilung zu unterstützen. 40 % der teilnehmenden Gedächtnisambulanzen stellten bei pathologischen Biomarkern und MCI die Diagnose AD.

Signifikant höher war die Mitteilungsrates bei Universitätskliniken und forschenden Einrichtungen. Knapp 40 % verwiesen im Freitext auf die in der Antwort fehlenden episodischen Gedächtnisstörungen als klinisches Kriterium zur Alzheimer Diagnose, weshalb sie im Fragebogensetting keine Diagnosemitteilung vornahm (siehe Kapitel 3.4.2).

In der deutschen S3-Leitlinie Demenzen wurden Biomarkerdiagnostik und neuronale Bildgebung in die diagnostischen Empfehlungen aufgenommen. Sie sollen den Ausschluss anderer neuroinflammatorischer Erkrankungen erleichtern und bei klinisch eindeutiger Demenz helfen die Wahrscheinlichkeit einer AD abzuschätzen (Deuschl und Maier 2016). Zu betonen ist hier, dass die Diagnostik erst nach klinisch erfüllten allgemeinen Demenzkriterien (vgl. Kapitel 1.4.1) anzuwenden ist und bei MCI und SCI nicht empfohlen wird (Deuschl und Maier 2016). International lassen sich keine Forschungsbelege für ein solches Vorgehen finden. In einer australischen Studie benutzten nur 10 % der Befragten während der Ergebnismitteilung die Worte early AD und bevorzugten eher positiv umschreibende Phrasen (Mitchell et al. 2008). Die signifikant höhere Diagnosemitteilung „Alzheimer Erkrankung aufgrund von MCI und pathologischen Biomarkern“ in Universitätskliniken und in Alzheimerforschung involvierte Institutionen lässt sich in weiteren Studien wiederfinden (Roberts et al. 2010; Bocchetta et al. 2015). Dies deutet auf eine Tendenz der wissenschaftlichen Community hin, die prädiktive Diagnostik zur frühen Erkennung der AD zu promoten (Mitchell et al. 2008).

Zur gleichen Zeit entsprechen die Ergebnisse zur Diagnosestellung der in früheren Forschungsprojekten vorgestellten interinstitutionellen und internationalen Heterogenität im Zusammenhang mit dem klinischen Einsatz der prädiktiven AD-Diagnostik (Bier et al. 2015). Hinsichtlich der Auswirkungen prädiktiver AD-Diagnostik auf das Gesundheitssystem sahen eine Mehrzahl der befragten Ärzte Verbesserungen im Bereich der Forschung (69 %) und im Bereich der Sekundärprävention (69 %). Hierunter versteht man die Möglichkeit eine Erkrankung durch frühe Detektion und Intervention positiv zu beeinflussen. Nur ein kleiner Teil beschrieb eine mögliche Pathologisierung des Alterns, während sich viele sicher waren, dass die prädiktive AD-Diagnostik die Schere zwischen Diagnose und Behandlungsoptionen verbreitert (vgl. Kapitel 3.5.2)

Die hier dargestellte diskrepante Interpretation der prädiktiven AD-Diagnostik stellt ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit dar. Besonders vor dem Hintergrund der allgemein großzügigen Mitteilungspraxis erscheint dies ethisch besonders heikel. Unter Berücksichtigung der derzeit nicht vorhandenen kausalen Behandlungsoptionen liegt ein Entscheidungskonflikt vor zwischen den Prinzipien Wohltun und Nichtschädigung.

Es bleibt fraglich, ob das Motiv der behandelnden Ärzte den Patienten vor möglichen Nebenwirkungen oder psychologischen Auswirkungen einer Diagnosestellung zu schützen höher wiegt, als den Patienten auch unter Berücksichtigung seiner Autonomie, Informationen vorzuhalten. Allein aus Sorge um individuelle psychosoziale Gefahren ist der Schutz des Einzelnen durch Zurückhalten von gewünschten Informationen ethisch nur in erdachten Situationen zu halten.

4.4 Hoffnungsträger oder Gefahrenpotenzial: Interventionen und pharmakologische Therapie bei SCI und MCI

Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse der Fragebogenstudie bezüglich einer medikamentösen Intervention bei MCI und SCI. Eine Vielzahl der Befragten gab an, Patienten mit MCI (40,7 %) oder SCI (20,4 %) medikamentös mittels Acetylcholinesterase-Inhibitor oder NMDA-Rezeptorantagonist zu behandeln (vgl. Kapitel 3.3). Es konnte beobachtet werden, dass generell häufiger Patienten mit MCI und pathologischen Liquormarkern Medikamente erhielten. Diese Tendenz entspricht dem in der Forschung debattierten Ansatz einer frühen und präventiven Therapie bevor dementielle Symptome einsetzen (Petersen et al. 2018). Zu betonen ist, dass gemäß des aktuellen Forschungsstandes keine kausale Therapie existiert AD zu heilen (Prvulovic und Hampel 2011; Howe 2013; Bazzari et al. 2019). Die oben genannten Behandlungsstrategien dienen dazu den Verlauf der AD im besten Falle positiv zu beeinflussen, Symptome zu lindern und die Lebensqualität der behandelten Personen zu verbessern (Prvulovic und Hampel 2011; Bazzari et al. 2019).

Es besteht bei der AD eine große Diskrepanz zwischen Therapie- und Präventionsoptionen einerseits und diagnostischen Möglichkeiten der Früherkennung andererseits. Dies wird durch die unsichere prognostische Aussagekraft der prädiktiven AD-Diagnostik noch weiter verschärft (Prvulovic und Hampel 2011). Ohne die Möglichkeit durch Biomarker AD hundertprozentig von anderen Erkrankungen unterschieden zu können, die zu dementieller Symptomatik führen, ergeben sich tiefgreifende klinische und auch finanzielle Konsequenzen (Angrist et al. 2020). Ethische Fragen nach Nutzen-/Schaden-Abwägung treten auf. In Abwesenheit kurativer Therapiestrategien kann die prädiktive AD-Diagnostik mehr Schaden als Nutzen für Betroffene, Angehörige und die Gesellschaft bedeuten. Es drängen sich vielseitige Herausforderungen bezogen auf ätiologische Abklärung und akkurater Vorhersagekraft der Differentialdiagnostik auf. Die Last der prognostischen Aussagen kann zu übersteigerten Ängsten, depressiver Symptomatik und gesellschaftlicher Stigmatisierung führen. Unter Berücksichtigung pessimistischer Grundhaltung, geringer Resilienz oder feh-

lender sozialer Unterstützung führt dies zu einem individuellen Schaden mit hoher psychischer Belastung und wenig Nutzen (Beck und Schick Tanz 2016). Gegenteilig kann aus medikamentöser Therapie bei SCI und MCI risikobewusstes Gesundheitsmanagement resultieren. Das Wissen jegliche Möglichkeiten ergriffen zu haben sich und sein direktes Umfeld auf zukünftige Szenarien vorzubereiten, kann zu einer potentiellen Verbesserung und damit persönlichem Nutzen der Therapie führen (Angrist et al. 2020)

Die therapeutischen Entscheidungen auf direkter Grundlage prädiktiver AD-Diagnostik für Patienten mit positivem Biomarkerstatus, aber ohne dementielle Symptomatik oder Gedächtnisdefiziten bleibt jeweils risikobehaftet. Gerade in Bezug auf mögliche falsch-positive Befunde (Chiu und Brodaty 2013). Auf der anderen Seite könnte man Personen, die an Demenz erkranken, aber deren Biomarkerstatus negativ bleibt, Möglichkeiten zur Symptombesserung vorenthalten, (Angrist et al. 2020). Allerdings ist ein generelles Ansprechen aller Personen auf die medikamentöse Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder NMDA-Rezeptorantagonisten nicht zu verzeichnen (Porteri et al. 2010). Die Einnahme des Medikamentes garantiert keine Symptomlinderung, bei gleichbleibendem Nebenwirkungsprofil (Jiménez et al. 2013). Der Trend von symptomatischer Behandlung von Menschen mit Demenz zu Behandlung von Individuen-at-risk kann auch unter der Gefahr der Überdiagnostizierung zu negativen Effekten wie unerwünschten Nebenwirkungen, steigenden Kosten und psychosozialer Gefahrenpotenziale führen, ohne eine klinisch auffällige Erkrankung zu vermeiden (Langa und Burke 2019). Erneut lässt sich aus der medikamentösen Behandlung kein direkter Nutzen ableiten. Dies heißt auch, dass durch den Fokus auf präsymptomatische Behandlung Personen mit (fortgeschrittener) Demenz der Zugang zu medikamentöser Behandlung erschwert werden kann und diese zurückgelassen werden (Angrist et al. 2020).

Neben den erläuterten medikamentösen Strategien besteht die Möglichkeit eines Lebensstilwandels der Patienten durch vermehrte körperliche und geistige Aktivität. Es konnte mehrfach durch Studien belegt werden, dass nach prädiktiver AD-Diagnostik ein Wandel des gesundheitsbezogenen Verhaltens beobachtet werden konnte (Howe 2013; Caselli et al. 2014a). In der vorliegenden Arbeit benannten ebenfalls zwischen 10 und 20 % der Befragten alternative Therapiestrategien wie Ergotherapie und Gedächtnistraining (vgl. Kapitel 3.3). In verschiedenen Studien wies man positive Aspekte des Lebensstilwandels bezogen auf Gedächtnisleistung und Alltagskompetenz nach (Makizako et al. 2012). Moderate körperliche Belastung schien diese Effekte nochmals zu verstärken (Suzuki et al. 2012).

Zu einem Konsens bezüglich des objektiven Nutzens des Lebensstilwandels gelang der aktuelle Forschungsstand nicht (Vanderschaeghe et al. 2018).

Die deutschen S3-Leitlinien Demenzen sagen dazu:

„Regelmäßige körperliche Bewegung und ein aktives geistiges und soziales Leben sollten empfohlen werden“ (Deuschl und Maier 2016, S. 111)

Einige vermuten den positiven Effekt der Lebensstiländerung als subjektive Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und der somit gestärkten Selbstwahrnehmung als aktiv am Leben teilnehmende Person (Chiu und Brodaty 2013). Es stellt sich die Frage, wie sinnvoll die möglichst frühe prädiktive AD-Diagnose bei fehlenden kurativen Therapieoptionen ist. Die Mitteilung der Ergebnisse und prognostischer Aussagen ohne die Möglichkeit eine effektive Behandlungsstrategie anzubieten, tangiert das Prinzip des Nichtschadens (Vanderschaeghe et al. 2018). Das Prinzip fordert das aktive Unterlassen schädlicher Eingriffe. Argumente im Bezug zum Prinzip des Nichtschadens tangieren Stigmatisierung, Diskriminierung und die Risiken der Testung selbst. Mögliche negative psychologische und emotionale Auswirkungen in Bezug auf das Wissen um das eigene Risiko einer Erkrankung ohne kurative Behandlungsoption sind zu bedenken. Die Hilfslosigkeit der Betroffenen die gestellte Diagnose in keinerlei Weise zu beeinflussen, kann die Gedächtnisleistung weiter verschmälern (Vanderschaeghe et al. 2018). Die Medikalisierung und Pathologisierung von altersbezogenen Prozessen fördert das Empfinden von Demenz als individuelles Versagen und Abweichen vom gesellschaftlichen Leitungsmodell gesunden Alterns (Prädiadem 2018).

Auf der anderen Seite sind Betroffene bei Vorenthalten von medikamentösen Optionen nicht in der Lage entsprechende Vorkehrungen für ihr zukünftiges Leben zu treffen, obwohl sie die kognitiven und funktionellen Anforderungen hierfür noch erfüllen (Prvulovic und Hampel 2011). Trotz limitierter Effekte der medikamentösen Therapie würde ein Vorenthalten der Behandlungsoption den Patienten die Möglichkeiten verwehren, Symptome zu lindern und den Krankheitsverlauf im besten Falle selbst positiv zu beeinflussen (Antoine und Pasquier 2013). Die medizinethische Abwägung zwischen Nutzen und Schaden kann hier einen individuellen Nutzen sehen, da persönliche Resilienzfaktoren gestärkt werden und dies dem Schaden durch potenzielle Nebenwirkungen überlegen ist. Es bleibt festzuhalten, dass diese Abwägung in jeder Therapieentscheidung zu erfolgen hat unter Berücksichtigung aller patientenbezogenen Faktoren. Eine generelle Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Somit kann das Prinzip des Wohltuns auf individueller Ebene nach Nutzen Risiko Abwägung überlegen sein, aber nicht gesellschaftlich übertragbar. Im internationalen Vergleich ordnen sich die Ergebnisse der Fragebogenstudie ein.

In einer amerikanischen Studie unter Neurologen wurden in 70 % der Fälle bei Patienten mit MCI Acetylcholinesterase-Inhibitoren verordnet und bei 39 % NMDA-Rezeptorantagonisten (Roberts et al. 2010). Die medikamentöse Behandlung bei SCI ist im internationalen Vergleich beschrieben, genaue Daten zur Anwendung sind Gegenstand aktueller Forschung. Generell wurden jedoch eher nichtmedikamentöse Strategien empfohlen (Rabin et al. 2015). Die vorliegenden Ergebnisse aus deutschen Gedächtnisambulanzen suggerierten Ähnliches. In den aktuellen deutschen S3-Leitlinien lässt sich keinerlei Grundlage für die Klärung dieses Dilemmas finden. Es gibt den deutlichen Hinweis, dass oben genannte Medikamente die Zulassung zur Behandlung einer leichten bis schweren Demenz haben. Per Definition erfüllt MCI die Kriterien einer leichten Demenz nicht (Petersen et al. 2014). Es heißt wörtlich:

„Es gibt keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz.“ (Deuschl und Maier 2016, S. 111)

Vielmehr werden die zum Einsatz kommenden Medikamente wie folgt charakterisiert:

„Einzelne berichtete Hinweise auf eine Beeinflussung der neuropathologischen Krankheitsprogression der Alzheimer Krankheit durch diese Medikamente sind nicht ausreichend, um den Medikamenten einen Effekt zuzusprechen, der über eine symptomatische Therapie hinausgeht. Sogenannte krankheitsmodifizierende Medikamente ("disease modifying drugs"), die den pathobiologischen Krankheitsverlauf verzögern, sind in der Entwicklung.“ (Deuschl und Maier 2016 S.112).

Amerikanische Guidelines verweisen auf die Möglichkeit die mit MCI assoziierten Symptome, bei Beeinflussung der Lebensqualität, medikamentös zu behandeln, obwohl in den USA keine direkte Therapie für MCI zugelassen ist (Petersen et al. 2018). Verhaltensbezogene und psychiatrische Symptome bei MCI führen zu einem deutlichen erhöhten Demenzprogressionsrisiko. Damit wäre in einer Nutzen/Schadens Abwägung der Einsatz von Medikamenten gerechtfertigt zur Förderung der Lebensqualität und Beibehaltens des Lebensstandards (Petersen et al. 2018). Aber jede medikamentöse Therapie birgt Risiken und Nebenwirkungen. Langzeitwirkung anticholinergischer Medikamente im hohen Lebensalter ist selten Gegenstand aktueller Forschung.

Dennoch gibt es einige Hinweise, dass die Anwendung der Medikamente mit weiteren kognitiven und funktionellen Einschränkungen der Patienten assoziiert ist und bei Cognitive Impairment bzw. Mild-AD besondere Achtung geboten ist (Gazarian et al. 2006). Wie schon im vorherigen Kapitel verdeutlicht, treten die Prinzipien des Wohltuns und Nicht-Schadens erneut in Konflikt.

Es muss eine individuelle Nutzen-Risiko Evaluation vor jedem Einsatz der medikamentösen Behandlung erfolgen und gegebenenfalls einer Off-label-Strategie folgen.

Off-label bedeutet in diesem Zusammenhang die Anwendung eines wirksamen Medikaments außerhalb des Zulassungsbereiches. Dies kann in Erwägung gezogen werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: a) Anwendung auf Grundlage evidenzbasierten Wissens, b) Nutzung innerhalb eines Forschungsvorhabens und c) individueller Einsatz, gerechtfertigt durch einzelne nicht übertragbare klinische Entscheidungen (Gazarian et al. 2006).

Konkret auf die hier vorliegende Arbeit bezogen, könnten Kriterien b und c den Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren und NMDA-Rezeptorantagonisten in der Behandlung von MCI rechtfertigen. Da es sich jedoch um eine Befragung zur klinischen Patientenversorgung außerhalb von Studien handelt, erscheint Kriterium c wahrscheinlicher als Kriterium b. Die Applikation eines Medikamentes als Off-label muss die identischen klinischen, ethischen und therapeutischen Standards erfüllen wie eine zugelassene Therapieoption. Experten sind sich einig, dass gegebenenfalls noch strenger über die Nutzung entschieden werden muss und die Risiken der Nichtbehandlung höher bewertet werden müssen, als die Nachteile der Behandlung (Gauthier et al. 2016). Die Verwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren und NMDA-Rezeptorantagonisten bei MCI kann nach heutigem Wissen dies nicht erfüllen. Die Gefahr einer Übertherapie besteht (Boccardi V et al. 2017). Weiterhin werden als Risiken eine weitgehende Diagnostik genannt, wobei jede Intervention mit den Nebenwirkungen und Gefahren einzeln im Entscheidungsprozess aufsummiert werden müssen (Gauthier et al. 2016). Die Anwendung als Off-label-Therapie setzt voraus, dass die dargestellten Limitationen in die Aufklärung des Patienten einfließen. Im Entscheidungsfindungsprozess müssen dem Patienten alle adäquaten Informationen zur Verfügung stehen, um eine Abwägung der Vor- und Nachteile durchführen zu können. Gesetzt den Fall die Patienten suchen den behandelnden Arzt mit einem konkreten Behandlungswunsch auf, ist es Aufgabe des Arztes mit medizinischer Professionalität in einem *informed consent* auf die Patienten einzugehen (Gauthier et al. 2016).

4.5 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit

Im Folgenden soll die methodische Herangehensweise der vorliegenden Arbeit kritisch reflektiert und die damit verbundenen Limitationen eingegangen werden. Die Wahl des methodischen Vorgehens implementiert Inkaufnahme von Problemen und Durchführungsschwierigkeiten. Die vorliegende Arbeit bedarf eines bestimmten Interpretationsrahmens und kritischer Reflexion der durchgeführten Methodik.

Das Ziel des quantitativen Ansatzes ist die Forschungshypothese realistisch abzubilden. Realistisch bedeutet: die Erhaltung und Abbildung tatsächlicher Sachverhalte. Es soll möglich sein unter einer bestimmten Forschungsfrage relevante Beziehungen nachzuzeichnen und in äquivalente Relationen zu setzen. Somit ist die strukturierte Darstellung mehrerer untersuchter Einheiten möglich. Die Erhebung statistischer Daten bildet einen wesentlichen Arbeitsschritt und dient als Grundlage aller weiteren medizinethischen Analysen. Es erschien in diesem Kontext nicht sinnvoll einen qualitativen Ansatz zu verfolgen, der hauptsächlich auf tiefergehenden Betrachtungen von Einzelfallanalysen basiert, bezogen auf persönliche Handlungsmotive, Absichten und Wertvorstellungen. Die Entscheidung die medizinethische Auseinandersetzung entlang der Prinzipienethik von Beauchamp und Childress zu gestalten, behält die jeweils eigene Methodologie bei, trotz gewollt enger Verflechtung zwischen ethischer Analyse und empirischer Forschung. Während der gesamten Studiendurchführung wurde genau nach eigenem Auswertungsprotokoll und eng nach Vorgabe des Materials gearbeitet. Im Datenerhebungsprozess und der folgenden Datenanalyse sind Entscheidungen zu treffen, die einzeln und in ihrer Gesamtheit das Ergebnis beeinflussen können und gegebenenfalls auch weitere nachfolgende Entscheidungen limitieren (Behnke 2006). Probleme ergeben sich insbesondere bei unklar formulierten Fragestellungen, unklaren Antwortmöglichkeiten und beim Schlussfolgern aus gegebenen Antworten. Es stellt sich die Frage, ob die Studienteilnehmer den Fragebogen inhaltlich so verstehen, wie der Forschende es mit seiner Frageformulierung beabsichtigt hat. Um diese Fehler zu minimieren wurde die Fragebogenerstellung durch unabhängige Experten supervisiert und die innere Qualität der Befragung durch Telefoninterviews validiert (siehe Kapitel 2.2.3). Es ist nicht auszuschließen, dass auch bei der vorliegenden Arbeit Interpretationsfehler entstanden sind, die sich in gewisser Weise auf die Diskussion der Ergebnisse auswirken. Die Resultate wurden im soziokulturellen und sozioökonomischen Kontext der Bundesrepublik Deutschland erhoben. Eine direkte Übertragbarkeit in andere Länder ist aufgrund geänderter Rahmenbedingungen nur unter Beachtung kultureller Unterschiede möglich, um eine Vorurteilsbildung zu vermeiden.

Die Rücklaufquote war mit 50 % sehr zufriedenstellend. Die Studie ist repräsentativ für urbane und ländliche Regionen Deutschlands. Dennoch ergeben sich weitere Limitationen. Die Daten basieren auf der Befragung von Ärzten, die im Umgang und der Diagnostik von Gedächtnisdefiziten besonders geschult sind. Deshalb wurden die Fragebögen an den jeweiligen Institutsleiter, als besonders erfahrene Person, adressiert. Eine Nachverfolgung, wer tatsächlich die Fragebögen ausfüllte, ist aufgrund der Anonymisierung nicht möglich. Die Erhebung zum Fragebogenrücklauf belegt, dass hauptsächlich Personen in leitenden Positionen und mit mind. 10-jähriger Berufserfahrung an der Studie teilnahmen (vgl. Kapitel 4.1) Im Studiendesign wurde pro teilnehmende Institution nur die Aussage eines Einzelnen eingeschlossen unter der Vorgabe, den Fragebogen im Sinne der dort vorherrschenden Praxis auszufüllen. Eine systematische Untersuchung der tatsächlichen Verhältnisse und beschriebenen Vorgänge fand nicht statt, wäre aber notwendig, um interne Unterschiede noch genauer zu beleuchten. Bei dem empirischen Material handelt es sich um eine erzählte Wahrnehmung. Demzufolge ist keinerlei Nachweis möglich, ob die Befragten wirklich in der Form entscheiden und bewerten würden, wie sie es im Rahmen des Fragebogens schildern.

Weiterhin flossen keine Daten von niedergelassenen Ärzten und medizinischen Versorgungszentren ein, davon ausgehend, dass die untersuchte Diagnosepraxis hauptsächlich im Klinik-Kontext und in spezialisierten Zentren durchgeführt wird. Diese Prämisse muss in zukünftiger Forschung überprüft, bestätigt oder widerlegt werden. Zusammenfassend konnten mit der gewählten Methodik der quantitativen Empirie beachtenswerte Ergebnisse erzielt werden. Es wurden wichtige Fragestellungen und Hypothesen für weiterführende Forschungsarbeiten identifiziert. Eine unkritische Übernahme der Ergebnisse quantitativer Erhebungen ohne die Kenntnisse der zugrunde liegenden Fragestellung sollte vermieden werden, auch im Hinblick auf zukünftige qualitative Sozialforschung. Trotz der Limitationen bedarf es weiterer detaillierter Untersuchungen der Ergebnisse durch zum Beispiel strukturierte Interviews mit Laien und Betroffenen. Die vorliegende Arbeit liefert eine erste Orientierungshilfe für zu erarbeitende Richtlinien im Bereich der Aufklärung und Ergebnismitteilung und weiterführende Diagnoseleitfäden. Besonderes Augenmerk sollte auf der Arzt-Patienten-Kommunikation und Arzt-Patienten-Beziehung liegen. Es wird ein wichtiger Schritt sein die Bedeutung des Rechts auf Nichtwissen vor dem Hintergrund einer umfassenden Patientenaufklärung und Ergebnismitteilung anzuerkennen.

4.6 Ausblick

Die neuen Möglichkeiten der prädiktiven AD-Diagnostik stellen die deutsche Gesellschaft vor viele Herausforderungen. Zukünftig wird Biomarker-basierte Diagnostik in der klinischen Routine sehr wahrscheinlich verfügbar sein und im individuellen Risikoprofil in Zusammenspiel mit anderen Faktoren eine wichtige Rolle in der Diagnostik präsymptomatischer Demenzen spielen. Angesichts dieser Möglichkeiten bedarf es einer umfassenden medizinethischen Reflexion. Um einer ausführlichen Nutzen-/Schaden-Abwägung Rechnung zu tragen ist zunächst eine Identifikation drängender medizinethischer Fragestellungen und deren anwendungsbezogene Betrachtung nötig. Dieses Vorgehen erlaubt es Konflikte zu identifizieren. Die Analyse bisheriger Studien und Untersuchungen zu diesem Thema offenbarte einen Teil der medizinethischen Spannungsfelder. Bislang lagen noch keine Daten zur tatsächlichen Anwendung der AD-Frühdiagnostik in Deutschland vor.

Obwohl die erneuerten S3-Leitlinien Demenzen 2016 die Biomarker-basierte Prädiktion aufnahmen, fehlen bis heute klare Leitlinien zu Indikationsstellung, Ergebnisinterpretation und -mitteilung (Deuschl und Maier 2016). Dem Einsatz von Biomarkern zur präklinischen AD-Diagnostik mangelt es nach derzeitigem Kenntnisstand an Vorhersagegenauigkeit. Aktuell bestehen keine gesicherten Therapiemöglichkeiten (Atri 2019). Gleichzeitig ist das Thema von zunehmendem Interesse für Gesellschaft und Wissenschaft (Downing et al. 2016). Gemäß des aktuellen Standes wird eine Biomarker-basierte Prädiktion bei asymptomatischer Klinik nicht empfohlen (Deuschl und Maier 2016). Auch wenn sich ein stetiger Paradigmenwechsel ankündigt und in Zukunft, wenn nicht in Deutschland, aber global prädiktive Testung angeboten werden (Vogelgsang und Wiltfang 2019). Dies wirft Fragen von potenziellem Nutzen und Schaden auf. Vor diesem Hintergrund wurde ein Fragebogen entwickelt, um die aktuelle Praxis der prädiktiven AD-Diagnostik in Deutschland näher zu beleuchten. Ziel war es, die Einstellungen von Ärzten in Gedächtnisambulanzen und psychiatrischen sowie neurologischen Kliniken zu Biomarker-basierter Diagnostik darzustellen und ethische Bedenken und Unsicherheiten in der praktischen Durchführung zu identifizieren. Die Ergebnisse des Fragebogens hoben erhebliche Unterschiede in der Durchführung und Interpretation prädiktiver AD-Diagnostik hervor. Obwohl die NIA-AA-Kriterien betonen, dass die Anwendung Biomarker-basierter Diagnostik als Prädiktion bei asymptomatischen Patienten nur zu Forschungszwecken genutzt werden soll, boten die Befragten der deutschen Memorykliniken in der Studie bei 30-60 % der Betroffenen mit SCI und MCI routinemäßig diese Diagnostik an. Trotz wenig Einfluss soziodemografischer Faktoren, zeigte sich eine große Variabilität von Kriterien und Interpretationen bei der Mitteilung erhöhter Risiken oder Krankheitsdiagnosen. Es ist inzwischen be-

legt, dass Biomarker im ätiologischen Prozess Hilfestellungen zu Prognose und therapeutischen Entscheidungen liefern können. Gleichzeitig ließ sich eine große Unsicherheit der befragten Ärzte feststellen, bezogen auf Aussagen zu Risiko und Progression. Die Mitteilung einer Biomarker-basierten Diagnose AD bei klinisch fehlenden dementiellen Symptomen ist ein besonders markantes Ergebnis unter Berücksichtigung einer generell eher großzügigen Mitteilungspraxis. Potenzieller Nutzen liegt hier in der Förderung eines gesundheitsbezogenen Lebensstils und die frühzeitige Auseinandersetzung mit einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung. Potenzieller Schaden geht von negativen psychologischen Auswirkungen, wie Depression bis zu Suizid und gesellschaftlicher Stigmatisierung, aus. Damit sind die Folgen prädiktiver AD-Diagnostik möglicherweise auf individueller und gesellschaftlicher Ebene gravierend, auch wenn der Vergleich der Ergebnisse mit amerikanischen Studien zeigten, dass die negativen psychosozialen Faktoren der prädiktiven AD-Diagnostik von deutschen Ärzten eher überschätzt werden. Eine Mehrheit der Befragten erkannte ein Recht auf Nichtwissen an. Grundsätzlich ist der Wunsch nach Wissen, um die Ergebnisse der prädiktiven AD-Diagnostik zu respektieren, unter der Notwendigkeit eines *informed consent*. Die Ergebnisse der Biomarker-basierten Diagnostik sind allerdings in ihrer Interpretation zu diffizil, dass ein uneingeschränkter Zugang ermöglicht werden sollte. Der verantwortungsvolle Umgang mit den prädiktiven Daten und auch die Beachtung der individuellen emotionalen und gesellschaftlichen Position des Einzelnen sollte die Autonomie durch eine umfassende Aufklärung und Beratung sichern. Damit sollte eine ausreichend informierte Person frei zu der prädiktiven AD-Diagnostik entscheiden. Die Beachtung des Rechts auf Nichtwissen ist gemäß den Erkenntnissen aus Ergebnismitteilungen genetischer Testungen zu gewährleisten. Es dürfen keine Anreize geschaffen werden, die die Freiwilligkeit eines (Nicht-)wissens beeinflussen. Das Für und Wider zur prädiktiven Demenzdiagnostik ist aber nicht nur eine individuelle Entscheidung, die zwischen Planungsvorteilen bzw. bewusstem Risikomanagement, psychischer Belastung und potenzieller Diskriminierungsgefahr abwägt. Hier können ebenso gesellschaftliche und soziale Ebenen angesprochen und involviert werden, die auf den ersten Blick nicht relevant erscheinen. Gerade im Hinblick auf therapeutische Entscheidungen, die auf prädiktiver AD-Diagnostik fußen, kann mehr Schaden als Nutzen für direkt Betroffene, Angehörige und Gesellschaft entstehen.

Zusammenfassend bilden die Ergebnisse der Fragebogenstudie eine differenzierte Darstellung medizinethischer Fragen und Konflikte der prädiktiven AD-Diagnostik ab. Die Demenzprädiktion hinterfragt unsere üblichen Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit. Wann hört das eine auf, wann fängt das andere an?

Die Erkenntnisse unterstreichen und ergänzen bisherige internationale Arbeiten zu diesem Thema. Dabei wird der Perspektivwechsel der Demenzforschung und Demenzversorgung illustriert. Von der Heilung zur Früherkennung und Prädiktion. Bei Betroffenen und Angehörigen führt das zu Erwartungen, aber auch Ängsten und so stellt sich jeder automatisch die Frage: Würde ich einen solchen Test machen? Wollen wir das wissen?

Dies stellt die medizinischen Fachkreise vor immense Herausforderungen. Zukünftig sollten die Auswirkungen prädiktiver Alzheimerdiagnostik und Nutzen von Biomarkern Gegenstand von weiterführender Forschung sein. In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Biomarkern in Liquor und Blut als Surrogatmarker der AD-Pathologie vorgestellt (Olsson et al. 2016). Durch rasanten wissenschaftlichen Fortschritt ist es mit Hilfe massenspektrometrischer Verfahren gelungen, unterschiedliche CSF Biomarkern auch im Blutplasma nachzuweisen. Diese wurden in den letzten Jahren verstärkt analysiert und untersucht und weitere innovative Blutbiomarker identifiziert (Molinuevo et al. 2018). Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine dieser Biomarker ausreichend validiert, um in der klinischen Routine eingesetzt zu werden.

Zukünftig könnten diese jedoch als Screeningparameter fungieren, Risikoprobanten in klinischen Studien identifizieren und einen Einschluss in Studien zu vereinfachen (Vogelsgang und Wiltfang 2019). Solange keine präventive Therapiestrategie allgemein zur Verfügung steht, ist diese Entwicklung medizinethisch kritisch zu diskutieren. Generell ist eine gesellschaftliche Debatte über das Thema AD und prädiktive Demenztestung zu fördern. Konkret ist die Formulierung von praxisbezogenen Leitlinien und diagnostischen Empfehlungen, auch im Umgang mit SCI und MCI, zu fordern Fokus sollte hier auf Aufklärung, Durchführung und Interpretation liegen. Dies führt zu einer Erleichterung des Zugangs zu qualifizierter Beratung. Notwendig erscheint es die Qualitätsstandards und Strategien der benötigten Beratung zu untersuchen. So sollen bedarfsgerechte Beratungsansätze und Entscheidungshilfen in der Risiko- und Diagnosekommunikation erarbeitet werden. Zur Klärung dieser offenen Fragen und medizinethischer Herausforderungen des Themengebiets der prädiktiven AD-Diagnostik besteht intensiver Forschungsbedarf. So braucht es ebenso qualitativ hochwertige Sozialforschung wie auch klinischer Forschung. Eine frühere Diagnose ist am ehesten mit potenziellem Nutzen belegt, wenn sich prognostische Aussagen treffen lassen. Dafür muss die Testung eine hohe Validität und Reliabilität aufweisen. Es sind klare Empfehlungen zum Einsatz Biomarker-basierter Diagnostik zu fordern und spezifische Kompetenzen aufklärender Personen zur kompetenten Mitbestimmung eines aufgeklärten Patienten.

5 Zusammenfassung

Im Zuge des demografischen Wandels kommt der Demenzforschung eine immer größere Bedeutung zu. Mit mehr als 50 Millionen an Alzheimer Demenz erkrankten Personen weltweit besteht ein großes internationales Interesse an der Neuentwicklung von Therapieoptionen einer bis dato unheilbaren Erkrankung. Es ist inzwischen in internationalen Forschungskreisen anerkannt, dass die Alzheimer Pathologien schon Jahre vor der klinischen Symptomatik nachweisbar sind. Gleichzeitig vollzieht sich ein grundlegendes Umdenken von erkrankungsmodifizierender Behandlung zu Früherkennung und Prävention. Das bisherige Konzept der Alzheimer Erkrankung wurde grundlegend reformiert und mögliche Prodromalstadien definiert. In einem präklinischen Stadium sind allein Biomarker-Veränderungen ohne klinische Symptomatik nachzuweisen. Weiterhin werden zum Kontinuum der Alzheimer Erkrankung auch Subjective Cognitive Impairment und Mild Cognitive Impairment gezählt. Subjective Cognitive Impairment ist durch subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite, die nicht objektivierbar sind, charakterisiert. Bei Mild Cognitive Impairment stehen milde kognitive Einbußen im Vordergrund, die noch keine Einschränkungen der Alltagskompetenz bedeuten. Als letztes Stadium steht die Alzheimer Demenz mit vollständigem Verlust der höhergradigen kognitiven Funktionen. Der Übergang zwischen den Stadien ist fließend.

Aufgrund der dargestellten gesellschaftlichen Bedeutung der Alzheimer Erkrankung entstand ein wachsendes Forschungsinteresse an der möglichst frühen Detektion von Personen mit erhöhtem Alzheimer Risiko. Prädiktive Diagnostik mit Hilfe von Biomarkern im Liquor und neuronale Bildgebung wurden in die neuen Kriterien der NIA-AA und IGW aufgenommen. Diese Marker entwickelte man hauptsächlich zur Vereinfachung der Alzheimer Forschung, um krankheitsmodifizierende Interventionen am frühestmöglichen Punkt der Erkrankung zu erforschen. Mithilfe von Biomarkern kann zwar die Pathologie der Krankheit identifiziert werden, die Prädiktion einer Demenz auf dieser Grundlage ist aber beschränkt auf eine Aussage über Wahrscheinlichkeiten des Auftretens in einem definierten Zeitfenster. Indessen lässt sich ein zunehmender Trend der translationalen Forschung festmachen, und die prädiktive Biomarkerdiagnostik gewinnt auch eine zunehmende klinische Bedeutung. Zur selben Zeit existieren keinerlei international akzeptierte Guidelines zum genauen Einsatz und zur Interpretation in der täglichen Patientenversorgung. Es mangelt an Daten zur konkreten Anwendung der prädiktiven Alzheimer Diagnostik im internationalen Kontext.

Allerdings lassen die bereits veröffentlichten Studien zu diesem Thema eine große Heterogenität der Einstellungen bezüglich der prädiktiven Alzheimer Erkrankung vermuten. Die dadurch entstehenden unterschiedlichen Neurokulturen können die Handhabung der prädiktiven Alzheimer Erkrankung weiter zuspitzen. Schwerwiegende ethische Fragestellungen entstehen in Bezug auf den diagnostischen Prozess, die Ergebnis- und Diagnosemitteilung und auf individuelle, psychosoziale Auswirkungen der Betroffenen. Daten zum konkreten Handling und dessen Auswirkung in Deutschland fehlen bislang.

Vor diesem Hintergrund wurde ein Fragebogen entwickelt, um die in Deutschland aktuelle Praxis der prädiktiven Alzheimer Diagnostik abzubilden. 215 Memory Kliniken und Demenzambulanzen wurden bezüglich ihrer Einstellung zur prädiktiven Alzheimer Diagnostik befragt, um so medizinethische Problemstellungen und Unsicherheiten im Umgang mit prädiktiver Alzheimer Diagnostik zu identifizieren. Der Fragebogen, mit Hilfe der web-based-Software EvaSysTM erstellt, beinhaltet 37 teils geschlossene Fragen zu: Allgemeine Angaben der Einrichtungen, verfügbare Untersuchungsmethoden, zur Diagnose Subjective Cognitive Impairment und Mild Cognitive Impairment eingesetzte Diagnostik, Angaben zu Aufklärung und Ergebnismitteilung und die persönlichen ethischen Einstellungen der Befragten. Die anonymisierte Datenerhebung fand im Jahr 2015 statt. Insgesamt betrug die Rücklaufquote 50,2 % (108 teilnehmende Institutionen). Zur Analyse basierend auf Häufigkeiten und prozentualer Verteilung wurde das Statistikprogramm SSPS 21.0 (IBM) genutzt. Chi²-Tests wurden wo möglich angewendet und das Signifikanzlevel auf $p = 0,05$ gesetzt. Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress fungiert bei der anschließenden medizinethischen Untersuchung als Orientierung und Rahmen zur Identifikation potenzieller moralischer Spannungsfelder. Die Verknüpfung von empirischer, deskriptiver Dimension und normativen, präskriptiven Elementen ermöglicht die praxisnahe Erfassung, Bewertung und möglicherweise Lösung der identifizierten medizinethischen Problemstellungen.

Die Ergebnisse der Fragebogenstudie legen nahe, dass die prädiktive Alzheimer Diagnostik ihren Weg in die klinische Patientenversorgung in Deutschland gefunden hat und, dass unter deutschen Demenzexperten eine große Heterogenität bezüglich der Ergebnisinterpretation und -mitteilung besteht. In 30-60 % der Fälle wurde prädiktive Alzheimer Diagnostik routinemäßig bei Subjective Cognitive Impairment und Mild Cognitive Impairment angeboten. Es zeigte sich eine große Variabilität von Kriterien und Interpretationen bei der Mitteilung erhöhter Risiken oder Krankheitsdiagnosen. Biomarker können im ätiologischen Prozess Hilfestellungen zu Prognose und therapeutischen Entscheidungen liefern mit großen Unsicherheiten bezogen auf Aussagen zu Risiko und Progression.

Die Mitteilung einer biomarkerbasierten Diagnose Alzheimer Erkrankung bei klinisch fehlenden dementiellen Symptomen ist ein besonders markantes Ergebnis im Hinblick einer eher großzügigen Mitteilungspraxis. Ebenso führte der Nachweis pathologischer Alzheimer-Marker in bis zu 40 % der Fälle zu einer medikamentösen Behandlungsindikation. Grundsätzlich scheint das Wissen nach dem eigenen Biomarkerstatus ethisch geboten zu sein. Diesem Prozess sollte eine umfassende Aufklärung und Beratung vorausgehen, sodass die Entscheidung für oder wider das Wissen als autonom gelten kann. Es entsteht ein Konflikt zwischen ärztlicher Fürsorge und dem Respekt vor der Autonomie des Patienten. Der umfassend informierten Person sollte der Zugang zu prädiktiver Alzheimerdiagnostik freistehen. Allerdings zeigen die in der Fragebogenstudie aufgeworfenen Unsicherheiten bezüglich Interpretation der Resultate im Hinblick auf Prognose und Risiko, dass ein vollkommen uneingeschränkter Zugang ethisch kritisch zu sehen ist. Deutschlandweit mangelt es an ausreichenden Diagnoseverfahren und an der Vorhersagegenauigkeit dieser. Hier offenbart sich ein Konflikt zwischen den Prinzipien des Nichtschadens und des Prinzips des Wohltuns. Die Diagnostik sollte nicht zum Selbstzweck durchgeführt werden, sondern im besten Fall eine positive Auswirkung auf das Wohl des Untersuchten haben. Einheitlich fordern die befragten Demenzexperten Regeln und Leitlinien zur Anwendung und Interpretation prädiktiver Alzheimerdiagnostik. Im Rahmen der Beratung sind die Patienten und deren nahestehende Personen auf die Möglichkeiten und Grenzen der prädiktiven Diagnostik der Alzheimer Erkrankung aufzuklären. Damit soll sichergestellt werden, dass die Entscheidung für oder gegen die Früherkennung und Demenzprädiktion im Sinne eines *informed consent* und Shared-decision-making-Prozesses getroffen wird.

Das Weiterführen der ethisch-theoretischen Debatte muss trotz stetig wachsendem Forschungsinteresse und klinischem Einsatz gewährleistet sein, um einen verantwortungsvollen Umgang mit prädiktiver Alzheimer Diagnostik zu gewährleisten. Es stellt sich die Frage, wie sinnvoll eine prädiktive Alzheimer Diagnostik bei fehlender kurativer Therapieoption ist. In die Interpretation prädiktiver Alzheimer Diagnostik fließen Faktoren aus vielschichtigen Ebenen ein. Unter Berücksichtigung der derzeit nicht vorhandenen kausalen Behandlungsoptionen entsteht ein Konflikt zwischen den Prinzipien Wohltun und Nichtschädigen. Potenzieller Nutzen liegt in der Förderung eines gesundheitsbezogenen Lebensstils. Potenzieller Schaden geht von negativen psychologischen Effekten aus. Die Folgen prädiktiver Alzheimer Diagnostik können möglicherweise auf individueller und gesellschaftlicher Ebene gravierend sein, auch wenn der Vergleich der Ergebnisse mit internationalen Studien zeigt, dass die negativen psychosozialen Faktoren von deutschen Ärzten eher überschätzt werden.

Es wird deutlich, dass nicht alle Zusammenhänge und Kausalitäten zu identifizieren sind, die in das Krankheitsverständnis eingreifen. Die gesellschaftliche Vorstellung von Gesundheit und Krankheit wird auf Ebene der gesundheitlichen Eigenverantwortung hinterfragt. Eine frühe Diagnose der Alzheimer Erkrankung ist am ehesten von Nutzen, wenn sich prognostische Aussagen zum späteren Verlauf treffen lassen. Dies impliziert hohe Validität, Reabilität und spezifische Kompetenzen der aufklärenden Personen, um die Betroffenen zur kompetenten Mitbestimmung zu befähigen.

6 Anhang

6.1 Anschreiben Fragebogen

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Zentrum Psychosoziale Medizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Jens Wülfang

Prof. Dr. med. Anja Schneider
Professur für translationale Demenzforschung

Sekretariat Gedächtnisambulanz
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Tel. 0551 / 39-14258
Fax 0551 / 39-6992
aschnei@medg.de

Zentrum Psychosoziale Medizin
Abteilung Für Ethik und Geschichte der Medizin
Direktorin: Prof. Dr. Claudia Wieseemann

Prof. Dr. rer. nat. Silke Schicktanz
Professur für Kultur und Ethik der Biomedizin

Humboldtallee 36, 37073 Göttingen
Tel. 0551 / 39-33966
Fax 0551 / 39-9554
silke.schicktanz@medizin.uni-goettingen.de

Fragebogen zur Früherkennung von Demenzerkrankungen

Göttingen, 15.06.2015

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Früherkennung von Demenzerkrankungen eröffnet verbesserte Möglichkeiten der Behandlung, Vorsorge und Planung, birgt aber auch neuartige Probleme und Unsicherheiten. Das Institut Ethik und Geschichte der Medizin führt in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen eine Studie zur prädiktiven Diagnostik von Demenz durch. In dem von Prof. Dr. Anja Schneider (Psychiatrie/DZNE) und Prof. Dr. Silke Schicktanz (Medizinethik) geleiteten Projekt soll untersucht werden, welche diagnostischen Maßnahmen bei Patienten mit subjektivem und leichtem kognitiven Defizit angewendet werden und wie die Patienten über die Prognose aufgeklärt werden.

Die Datenerfassung erfolgt mit Hilfe des beiliegenden Fragebogens. Ziel der Studie ist es, ein Bild der Versorgungslage zu gewinnen und frühzeitig praktische, ethische und soziale Herausforderungen zu identifizieren. Die Analyse der Ergebnisse soll der fachlichen Diskussion zugutekommen und Informationen für die Erstellung praktischer Leitlinien bereitstellen. Auf diese Weise eröffnet sich die Möglichkeit, die Praxis der Früherkennung von Altersdemenz in Deutschland in Zukunft weiter zu entwickeln und zu verbessern.

Mit diesem Schreiben wenden wir uns an Sie, da Sie durch Ihre leitende Position und ärztliche Tätigkeit über die notwendigen Einblicke auf dem Gebiet verfügen. Wir möchten Sie um Ihre Mithilfe bei diesem gesellschaftlich wichtigen Thema bitten. Sie unterstützen uns mit der Beantwortung einiger Fragen zu Ihrem klinischen Alltag, Ihren Erfahrungen und Ihrer persönlichen Meinung bei der Erhebung des aktuellen Standes der klinischen Praxis.

Der erforderliche Zeitaufwand zur Bearbeitung des Fragebogens liegt bei ungefähr 45 Minuten.


Wir freuen uns sehr, wenn Sie an unserer Studie teilnehmen.

Bitte senden Sie den Fragebogen **bis zum 17.07.2015** an folgende Adresse zurück:

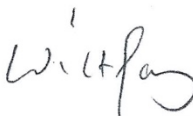
Anna Kögel
Gedächtnisambulanz
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

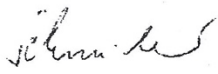
Vielen Dank für Ihre Bereitschaft, sich diesem Projekt zu widmen.

Mit freundlichen Grüßen


(cand. med. Anna Kögel)


(Prof. Dr. Silke Schickanz)




(Prof. Dr. Jens Wiltfang)


(Prof. Dr. Anja Schneider)

Hinweis:

Die Kontaktdaten Ihrer Einrichtung stammen aus entsprechenden öffentlich zugänglichen Datenbanken.
Alle Angaben im Fragebogen sind anonymisiert und nicht zu Ihnen zurückzuverfolgen.

6.2 Fragebogen „Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht“

EvaSys	Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht	
Universitätsmedizin Göttingen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und DZNE Göttingen Abteilung für Ethik und Geschichte der Medizin		
Prof. Dr. med. Anja Schneider Prof. Dr. rer. nat. Silke Schickanz Cand. med. Anna Kögel		

Mark as shown: Please use a ball-point pen or a thin felt tip. This form will be processed automatically.

Correction: Please follow the examples shown on the left hand side to help optimize the reading results.

1.

Bevor Sie mit dem Bearbeiten des Fragebogens beginnen, würden wir gerne die Begriffe Subjective-Cognitive-Impairment (SCI) und Mild-Cognitive-Impairment (MCI) kurz erläutern.

Patienten_innen mit subjektiven Gedächtnisdefiziten (SCI) empfinden eine Einschränkung in ihren Gedächtnisleistungen und äußern sich besorgt darüber. Bei objektiver klinischer Testung kann jedoch kein bestehendes Defizit nachgewiesen werden. Bei leichten kognitiven Defiziten (MCI) lassen sich in neuropsychologischer Testung kognitive Einschränkungen feststellen. Diese sind allerdings nicht so schwer ausgeprägt, dass die Diagnose Demenz gestellt werden könnte.

Neue Studien zeigen, dass subjektive Gedächtnisdefizite (Subjective-Cognitive-Impairment=SCI), sowie leichte kognitive Defizite (Mild-Cognitive-Impairment=MCI) ein Risiko für eine spätere Demenz sind

2. Allgemeine Angaben zur Einrichtung


Wir bitten Sie, zunächst einige allgemeine Fragen zu Ihrer Einrichtung zu beantworten.


2.1 Um welchen Typ einer Einrichtung handelt es sich? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

<input type="checkbox"/> Psychiatrisch-psychotherapeutische Universitätsklinik	<input type="checkbox"/> Neurologische Universitätsklinik	<input type="checkbox"/> Psychiatrisch-psychotherapeutisches Fachkrankenhaus
<input type="checkbox"/> Neurologisches Fachkrankenhaus	<input type="checkbox"/> Psychiatrisch-psychotherapeutische Abteilung/Klinik innerhalb eines Krankenhauses mit mehreren Abteilungen (Keine Universitätsklinik)	<input type="checkbox"/> Neurologische Abteilung/Klinik innerhalb eines Krankenhauses mit mehreren Abteilungen (Keine Universitätsklinik)

2.2 Anderer Typ:

F4303U7426P1PL253V1 01.06.2015, Page 1/17



EvaSys	Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht	
--------	--	---

2. Allgemeine Angaben zur Einrichtung [Fortsetzung]**2.3 In welchem Bundesland befindet sich Ihre Einrichtung? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)**

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Baden-Württemberg | <input type="checkbox"/> Bayern | <input type="checkbox"/> Berlin |
| <input type="checkbox"/> Brandenburg | <input type="checkbox"/> Bremen | <input type="checkbox"/> Hamburg |
| <input type="checkbox"/> Hessen | <input type="checkbox"/> Mecklenburg-Vorpommern | <input type="checkbox"/> Niedersachsen |
| <input type="checkbox"/> Nordrhein-Westfalen | <input type="checkbox"/> Rheinland-Pfalz | <input type="checkbox"/> Saarland |
| <input type="checkbox"/> Sachsen | <input type="checkbox"/> Sachsen-Anhalt | <input type="checkbox"/> Schleswig-Holstein |
| <input type="checkbox"/> Thüringen | | |

2.4 Gibt es in Ihrer Einrichtung eine Gedächtnis-/Memory Klinik oder eine andere spezialisierte Ambulanz für Gedächtnisdefizite und/oder Demenzerkrankungen? (Bitte zutreffendes ankreuzen)

- Ja Nein

2.5 Andere:**2.6 Ist Ihre Einrichtung in der Demenzforschung tätig? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)**

- Ja Nein

2.7 Falls JA, in welchem Bereich bzw. welchen Bereichen der Demenzforschung forscht Ihre Einrichtung? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Biomarker | <input type="checkbox"/> Zellbiologie/Tiermodelle | <input type="checkbox"/> Soziologie |
| <input type="checkbox"/> Genetik | <input type="checkbox"/> Neuropsychologie | <input type="checkbox"/> Bildgebung |
| <input type="checkbox"/> Versorgungsforschung | <input type="checkbox"/> Medizinethik | <input type="checkbox"/> Klinische (Interventions) Studien |



3. Verfügbare Untersuchungen

Welche Untersuchungen sind für Sie verfügbar ? (Mehrfachnennung möglich)

	im Haus verfügbar	extern verfügbar	nicht verfügbar
3.1 Erhebung des psychopathologischen Befundes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2 Blutentnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3 Humangenetische Diagnostik (andere als ApoE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4 ApoE-Bestimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5 Liquorpunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.6 Craniale Magnetresonanztomographie (cMRT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.7 MRT Volumetrie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.8 Craniale Computertomographie (CCT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.9 18F-Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG PET)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.10 Amyloid Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.11 Neurolite-Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie (Neurolite- SPECT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.12 Kurztests wie MMST, TFDD, Demtect oder Uhrentest	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.13 Testbatterien wie CERAD, ADAS, SKT oder SIDAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.14 Ausführlichere neuropsychologische Testung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.15 Sonstige:			



EvaSys

Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht


 Electric Paper
QUALITÄTSSYSTEME

3. Verfügbare Untersuchungen [Fortsetzung]

3.16 Welche Untersuchungen werden in Ihrer Einrichtung in der Regel zur Diagnose von SCI angewendet? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Blutentnahme | <input type="checkbox"/> Humangenetische Diagnostik | <input type="checkbox"/> Liquorpunktion |
| <input type="checkbox"/> Craniale Magnetresonanztomographie (cMRT) | <input type="checkbox"/> MRT Volumetrie | <input type="checkbox"/> Craniale Computertomographie (CCT) |
| <input type="checkbox"/> 18F-Fluorodesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG PET) | <input type="checkbox"/> Neurolite-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Neurolite-SPECT) | <input type="checkbox"/> Minimal Mental State Examination (MMSE) |
| <input type="checkbox"/> Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease Testbatterie (CERAD) | <input type="checkbox"/> Neuropsychologische Untersuchung | |

3.17 Sonstige:

3.18 Welche Untersuchungen werden in Ihrer Einrichtung in der Regel zur Diagnose von MCI angewendet? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Blutentnahme | <input type="checkbox"/> Humangenetische Diagnostik | <input type="checkbox"/> Liquorpunktion |
| <input type="checkbox"/> Craniale Magnetresonanztomographie (cMRT) | <input type="checkbox"/> MRT Volumetrie | <input type="checkbox"/> Craniale Computertomographie (CCT) |
| <input type="checkbox"/> 18F-Fluorodesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG PET) | <input type="checkbox"/> Neurolite-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Neurolite-SPECT) | <input type="checkbox"/> Kurztests wie MMST, TFDD, Demtect oder Uhrentest |
| <input type="checkbox"/> Testbatterien wie CERAD, ADAS, SKT oder SIDAM | <input type="checkbox"/> Neuropsychologische Untersuchung | |

3.19 Sonstige:



3. Verfügbare Untersuchungen
[Fortsetzung]

3.16 Welche Untersuchungen werden in Ihrer Einrichtung in der Regel zur Diagnose von SCI angewendet? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Blutentnahme | <input type="checkbox"/> Humangenetische Diagnostik | <input type="checkbox"/> Liquorpunktion |
| <input type="checkbox"/> Craniale Magnetresonanztomographie (cMRT) | <input type="checkbox"/> MRT Volumetrie | <input type="checkbox"/> Craniale Computertomographie (CCT) |
| <input type="checkbox"/> 18F-Fluorodesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG PET) | <input type="checkbox"/> Neurolite-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Neurolite-SPECT) | <input type="checkbox"/> Minimal Mental State Examination (MMSE) |
| <input type="checkbox"/> Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease Testbatterie (CERAD) | <input type="checkbox"/> Neuropsychologische Untersuchung | |

3.17 Sonstige:

3.18 Welche Untersuchungen werden in Ihrer Einrichtung in der Regel zur Diagnose von MCI angewendet? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Blutentnahme | <input type="checkbox"/> Humangenetische Diagnostik | <input type="checkbox"/> Liquorpunktion |
| <input type="checkbox"/> Craniale Magnetresonanztomographie (cMRT) | <input type="checkbox"/> MRT Volumetrie | <input type="checkbox"/> Craniale Computertomographie (CCT) |
| <input type="checkbox"/> 18F-Fluorodesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG PET) | <input type="checkbox"/> Neurolite-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Neurolite-SPECT) | <input type="checkbox"/> Kurztests wie MMST, TFDD, Demtect oder Uhrentest |
| <input type="checkbox"/> Testbatterien wie CERAD, ADAS, SKT oder SIDAM | <input type="checkbox"/> Neuropsychologische Untersuchung | |

3.19 Sonstige:



3. Verfügbare Untersuchungen
[Fortsetzung]

Wie viele Patienten_innen wurden in Ihrer Einrichtung 2013 in folgenden Bereichen stationär behandelt? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

	<i>Keine Betten vorhanden</i>	
	<i>über 100</i>	
	<i>76-100</i>	
	<i>51-75</i>	
	<i>25-50</i>	
	<i>unter 25</i>	
3.20 Alzheimerdemenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.21 Vaskuläre Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.22 Mischdemenz (Alzheimer- + vaskuläre Demenz)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.23 Lewy Body Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.24 Parkinson Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.25 Frontotemporale Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.26 Mild-Cognitive-Impairment	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.27 Subjective-Cognitive-Impairment	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Wie viele Patienten_innen wurden in Ihrer Einrichtung 2013 in folgenden Bereichen ambulant behandelt? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

	<i>Keine Ambulanz vorhanden</i>	
	<i>über 400</i>	
	<i>301-400</i>	
	<i>201-300</i>	
	<i>101-200</i>	
	<i>51-100</i>	
	<i>0-50</i>	
3.28 Alzheimerdemenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.29 Vaskuläre Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.30 Mischdemenz (Alzheimer- + vaskuläre Demenz)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.31 Lewy Body Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.32 Parkinson Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.33 Frontotemporale Demenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.34 Mild-Cognitive-Impairment	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.35 Subjective-Cognitive-Impairment	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	



4. Diagnostische Abklärung

Wie groß ist der Anteil Ihrer Patienten_innen, die sich mit Gedächtnisdefiziten vorstellen und eine der folgenden Diagnosen erhalten? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

keine Angabe
über 50%
41-50%
31-40%
21-30%
11-20%
5-10%
unter 5%

- | | |
|---|--|
| 4.1 Subjective-Cognitive-Impairment (SCI) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 4.2 Mild-Cognitive-Impairment (MCI) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

4.3 Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden, den Patienten_innen mit SCI eine Liquorpunktion anzubieten? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf neuroinflammatorische Erkrankung | <input type="checkbox"/> Verdacht auf paraneoplastische Erkrankung | <input type="checkbox"/> Positive Familienanamnese für Demenz |
| <input type="checkbox"/> Auffälliger MRT Befund | <input type="checkbox"/> Wunsch der Patienten_innen (zur Prognose) | <input type="checkbox"/> Routinemäßig bei allen Patienten_innen (zur Prognose) |
| <input type="checkbox"/> Bei späterer Konversion zur Demenz muss keine erneute Liquorpunktion zur Bestimmung der Demenzmarker erfolgen | <input type="checkbox"/> Diagnostischer Wert | <input type="checkbox"/> Wunsch der Angehörigen |

4.4 Sonstige:

4.5 Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden, den Patienten_innen mit SCI KEINE Liquorpunktion anzubieten? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Keine therapeutische Konsequenz | <input type="checkbox"/> Keine sichere prognostische Aussage auch bei pathologischen Liquormarkern möglich | <input type="checkbox"/> Risiken der Liquorpunktion |
| <input type="checkbox"/> Keine sichere prognostische Aussage auch bei unauffälligen Liquormarkern möglich | <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend: wird immer angeboten | |



4. Diagnostische Abklärung [Fortsetzung]

4.6 **Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden, den Patienten_innen mit MCI eine Liquorpunktion anzubieten? (Mehrfachnennung möglich)**

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf neuroinflammatorische Erkrankung | <input type="checkbox"/> Verdacht auf paraneoplastische Erkrankung | <input type="checkbox"/> Positive Familienanamnese für Demenz |
| <input type="checkbox"/> Auffälliger MRT Befund | <input type="checkbox"/> Wunsch der Patienten_innen (zur Prognose) | <input type="checkbox"/> Routinemäßig bei allen Patienten_innen (zur Prognose) |
| <input type="checkbox"/> Bei späterer Konversion muss keine erneute Liquorpunktion zur Bestimmung der Demenzmarker erfolgen | <input type="checkbox"/> Diagnostischer Wert | <input type="checkbox"/> Wunsch der Angehörigen |

4.7 Sonstige:

4.8 **Welches sind die Kriterien, nach denen Sie in der Regel entscheiden, den Patienten_innen mit MCI KEINE Liquorpunktion anzubieten? (Mehrfachnennung möglich)**

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Keine therapeutische Konsequenz | <input type="checkbox"/> Keine sichere prognostische Aussage auch bei pathologischen Liquormarkern möglich | <input type="checkbox"/> Risiken der Liquorpunktion |
| <input type="checkbox"/> Keine sichere prognostische Aussage auch bei unauffälligen Liquormarkern möglich | <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend: wird immer angeboten | |

Wie oft entscheiden sich Patienten_innen in Ihrer Spezialambulanz mit folgenden Diagnosen gegen eine Liquorpunktion? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- | | | | | |
|---|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | <i>Weniger häufig
Selten</i> | <i>Häufig</i> | <i>Immer</i> | <i>Keine Angabe</i> |
| 4.9 Subjective-Cognitive-Impairment (SCI) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.10 Mild-Cognitive-Impairment (MCI) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.11 demenzielles Syndrom | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



4. Diagnostische Abklärung [Fortsetzung]

Wie schätzen Sie das Risiko der Patienten_innen mit SCI für eine Progression zur Demenz innerhalb der kommenden fünf Jahre bei folgenden Biomarkerkonstellationen ein? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

	Nicht / Minimal erhöht	Etwas erhöht	Extrem hoch	Hoch	Weiß nicht
4.12 Abeta42 erniedrigt, Tau erhöht, P-Tau erhöht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.13 P-Tau isoliert erhöht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.14 Tau und P-Tau erhöht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.15 Abeta42 erniedrigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.16 Abeta42, Tau und P-Tau normal, Abeta42/40 Ratio erniedrigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.17 Abeta42, Tau und P-Tau normal, Abeta42/40 Ratio normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie schätzen Sie das Risiko der Patienten_innen mit MCI für eine Progression zur Demenz innerhalb der kommenden fünf Jahre bei folgenden Biomarkerkonstellationen ein? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

	Nicht / Minimal erhöht	Etwas erhöht	Extrem hoch	Hoch	Weiß nicht
4.18 Abeta42 erniedrigt, Tau erhöht, P-Tau erhöht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.19 P-Tau isoliert erhöht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.20 Tau und P-Tau erhöht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.21 Abeta42 erniedrigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.22 Abeta42, Tau und P-Tau normal, Abeta42/40 Ratio erniedrigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.23 Abeta42, Tau und P-Tau normal, Abeta42/40 Ratio normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



4. Diagnostische Abklärung [Fortsetzung]

In welchen Abständen sehen Sie Patienten_innen mit positiven Demenzmarkern zur Kontrolle? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

nur auf Eigeninitiative
 3 Monate
 6 Monate
 9 Monate
 12 Monate
 24 Monate
 Andere

- | | |
|------------------------------|--|
| 4.34 Patienten_innen mit SCI | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 4.35 Patienten_innen mit MCI | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Atrophie des Hippocampus bei Patienten_innen mit leichten kognitiven Defiziten (MCI) Risikofaktor für eine spätere Demenz ist. 18F-Fluorisotopen-basierte Amyloid Tracer sind neu für die Diagnose der Alzheimererkrankung zugelassen worden. Damit lassen sich Amyloid Plaques mittels PET im Gehirn von Patienten nachweisen. Aus Studien mit familiärer Alzheimerdemenz weiß man, dass Amyloid Plaques einer klinisch manifesten Alzheimererkrankung viele Jahre vorausgehen können.

Stellen Sie sich vor, Magnetresonanztomografie zur volumetrischen Quantifizierung der Hirnatrophie und Darstellung amyloider Plaques durch Positronenemissionstomografie wäre für Ihre klinische Routine verfügbar.

4.36 Welches sind die Kriterien, nach denen Sie sich entscheiden würden, Patienten_innen mit SCI eine Volumetrie und/oder ein Amyloid PET anzubieten? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Positive Familienanamnese für Demenz | <input type="checkbox"/> Liquormarker pathologisch | <input type="checkbox"/> Routinemäßig (Prognose) |
| <input type="checkbox"/> Auf Wunsch der Patienten_innen | <input type="checkbox"/> Würde ich generell nicht anbieten | |

4.37 Sonstige:

4.38 Welches sind die Kriterien, nach denen Sie sich entscheiden würden, Patienten_innen mit MCI eine Volumetrie und/oder ein Amyloid PET anzubieten? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Positive Familienanamnese für Demenz | <input type="checkbox"/> Liquormarker pathologisch | <input type="checkbox"/> Routinemäßig (Prognose) |
| <input type="checkbox"/> Auf Wunsch der Patienten_innen | <input type="checkbox"/> Würde ich generell nicht anbieten | |

4.39 Sonstige:



EvaSys	Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht	
--------	--	---

5. Aufklärung und Information der Patienten_innen

Im folgenden Teil stellen wir Ihnen einige Fragen zur mündlichen oder schriftlichen Aufklärung der Patienten_innen vor der Behandlung sowie zur Ergebnismitteilung nach der Untersuchung.

5.1 Die Ergebnisse prädiktiver Testung auf Demenz werden in Ihrer Einrichtung in der Regel den Patienten_innen: (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Immer mitgeteilt | <input type="checkbox"/> Nur bei ausdrücklichem Wunsch der Patienten_innen mitgeteilt | <input type="checkbox"/> Mitgeteilt, wenn ein positiver Befund vorliegt |
| <input type="checkbox"/> Mitgeteilt, wenn ein negativer Befund vorliegt | <input type="checkbox"/> Mitgeteilt, wenn die Familie der Patienten_innen das wünscht | <input type="checkbox"/> Nur mit psychologischem Beratungsgespräch mitgeteilt |
| <input type="checkbox"/> Nicht mitgeteilt (Dokumentation in der Akte) | | |

5.2 Bei welcher Befundkonstellation teilen Sie in der Regel Patienten_innen mit, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine spätere Demenz haben? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Neuropsychologischer SCI Befund | <input type="checkbox"/> Neuropsychologischer MCI Befund | <input type="checkbox"/> Pathologische Liquordemenzmarker und neuropsychologische SCI Kriterien erfüllt |
| <input type="checkbox"/> Pathologische Liquordemenzmarker und neuropsychologische MCI Kriterien erfüllt | <input type="checkbox"/> Wird nie mitgeteilt | |

5.3 Sonstige:

5.4 Bei welcher Befundkonstellation teilen Sie in der Regel Patienten_innen mit, dass sie eine Alzheimererkrankung haben? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Neuropsychologischer SCI Befund | <input type="checkbox"/> Neuropsychologischer MCI Befund | <input type="checkbox"/> Pathologische Liquordemenzmarker und neuropsychologische SCI Kriterien erfüllt |
| <input type="checkbox"/> Pathologische Liquordemenzmarker und neuropsychologische MCI Kriterien erfüllt | <input type="checkbox"/> Wird nie mitgeteilt | |

5.5 Sonstige:



5. Aufklärung und Information der Patienten_innen [Fortsetzung]**5.10 In welcher Form erfolgt in der Regel die Rückmeldung an Patienten_innen mit SCI und pathologischem Liquormarkerbefund? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)**

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Wird im ambulanten Kontakt persönlich und nur mit psychologischem Beratungsgespräch mitgeteilt | <input type="checkbox"/> Wird im ambulanten Kontakt persönlich mitgeteilt | <input type="checkbox"/> Wird telefonisch mitgeteilt |
| <input type="checkbox"/> Rückmeldung an die Patienten_innen über den behandelnden Hausarzt oder überweisenden Arzt anhand der Befunde | <input type="checkbox"/> Wird nicht mitgeteilt (Dokumentation in der Akte) | <input type="checkbox"/> Wird nicht mitgeteilt, da bei SCI generell keine Liquorpunktion angeboten wird |

5.11 Andere:

5.12 In welcher Form erfolgt in der Regel die Rückmeldung an Patienten_innen mit MCI und pathologischem Liquormarkerbefund? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Wird im ambulanten Kontakt persönlich und nur mit psychologischem Beratungsgespräch mitgeteilt | <input type="checkbox"/> Wird im ambulanten Kontakt persönlich mitgeteilt | <input type="checkbox"/> Wird telefonisch mitgeteilt |
| <input type="checkbox"/> Rückmeldung an die Patienten_innen über den behandelnden Hausarzt oder überweisenden Arzt anhand der Befunde | <input type="checkbox"/> Wird nicht mitgeteilt (Dokumentation in der Akte) | |

5.13 Andere:



6. Ethik

Es folgen einige Fragen zu Ihrer persönlichen Meinung zu prädiktiver Testung von Demenz. Bitte stellen Sie sich vor, es gäbe risikoarme und kostengünstige Tests (z.B. Bluttests), die einen hohen prognostischen Wert besitzen und Ihnen als Arzt in der klinischen Diagnostik zur Verfügung stehen würden.

6.1 Die prädiktive Testung auf eine spätere Demenz bedeutet für die Patienten_innen aus meiner Sicht zukünftig: (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hohe psychische Belastung | <input type="checkbox"/> Gewissheit | <input type="checkbox"/> Präventionsmöglichkeit |
| <input type="checkbox"/> Möglichkeit der Lebensplanung mit Blick auf Beruf | <input type="checkbox"/> Möglichkeit der Lebensplanung mit Blick auf Familie | <input type="checkbox"/> Möglichkeit der Lebensplanung mit Blick auf Finanzen |
| <input type="checkbox"/> Möglichkeit der Lebensplanung mit Blick auf Wohnsituation | <input type="checkbox"/> Möglichkeit der Lebensplanung mit Blick auf Pflege und Gesundheitsvorsorge | <input type="checkbox"/> Möglichkeit der Lebensplanung mit Blick auf medizinische Behandlung am Lebensende |
| <input type="checkbox"/> Gefahr sozialer Stigmatisierung/ sozialer Abwertung | <input type="checkbox"/> Gefahr von Selbststigmatisierung/ Selbstabwertung | <input type="checkbox"/> Gefahr von Diskriminierung in der Familie |
| <input type="checkbox"/> Gefahr von Diskriminierung am Arbeitsplatz | <input type="checkbox"/> Gefahr von Diskriminierung in der Krankenversicherung | <input type="checkbox"/> Gefahr von Diskriminierung in der Gesellschaft |

6.2 Sonstiges:

6.3 Die Patienten_innen haben ein Recht auf Nichtwissen: (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> In jedem Fall | <input type="checkbox"/> In keinem Fall | <input type="checkbox"/> Nur wenn keine Therapie zur Verfügung steht |
| <input type="checkbox"/> Weiß nicht | | |



EvaSys	Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht	
--------	--	---

6. Ethik [Fortsetzung]

6.4 Die prädiktive Testung von Demenz bedeutet für das Gesundheitssystem zukünftig: (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Möglichkeit einer Primärprävention (Reduktion des Neuauftretens der Erkrankung durch Adressierung von Risikogruppen) | <input type="checkbox"/> Möglichkeit einer Sekundärprävention (Einsatz in einem Frühstadium der Erkrankung durch Adressierung von Individuen mit ersten Anzeichen) | <input type="checkbox"/> Möglichkeit einer Tertiärprävention (Einsatz zur Verhinderung von Rückfällen oder Folgeschäden bei bereits Erkrankten, Verminderung der Symptomatik) |
| <input type="checkbox"/> Verbesserung der Forschung | <input type="checkbox"/> Kostenersparnis | <input type="checkbox"/> Kostensteigerung |
| <input type="checkbox"/> Verbesserung der Pflege von Demenzkranken | <input type="checkbox"/> Verbesserung der Therapie von Demenzkranken | <input type="checkbox"/> Pathologisierung des Alterns |
| <input type="checkbox"/> Vergrößerung der Schere zwischen Diagnose und Therapie | <input type="checkbox"/> Keine Veränderung, da von Patienten_innen und/oder Ärzten_innen nicht angenommen | |

6.5 Sonstige:



EvaSys

Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht



6. Ethik [Fortsetzung]

Stellen Sie sich vor ein prädiktiver Test auf eine zukünftige Demenzerkrankung wäre flächendeckend für Gesunde verfügbar. Es bestünden keine riskanten Nebenwirkungen, er wäre einfach durchzuführen und würde von den Krankenkassen als Leistung übernommen.

Es würden alle Frauen und Männer zwischen 40 und 50 Jahren regelmäßig auf ihr Risiko, später eine Demenz zu entwickeln, getestet werden sollen.

6.6 Wie bewerten Sie diese Möglichkeit? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ich halte solche Testverfahren und Screenings generell für sinnvoll | <input type="checkbox"/> Ich halte solche Testverfahren und Screenings nur bei gegebener Therapieoption für sinnvoll | <input type="checkbox"/> Ich halte solche Testverfahren und Screenings nicht für sinnvoll |
|--|--|---|

6.7 Ich halte solche Testverfahren und Screenings eingeschränkt für sinnvoll, weil

6.8 Folgende Regelungen halte ich für notwendig, um prädiktive Testung auf eine spätere Demenzerkrankung anzubieten: (Mehrfachnennung möglich)

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Standardisierung der Testverfahren und Grenzwerte | <input type="checkbox"/> Leitlinien zur Patienteninformation über Nutzen und Schaden, sowie zum Umgang mit Testergebnis und Diagnosemitteilung | <input type="checkbox"/> Richtlinien zum Datenschutz |
| <input type="checkbox"/> Möglichkeit einer Therapieoption | <input type="checkbox"/> Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkassen | <input type="checkbox"/> Es sind keine weiterführenden Regelungen notwendig |

6.9 Sonstige:



EvaSys	Prädiktive Testung von Demenz aus ärztlicher Sicht	
--------	--	---

6. Ethik [Fortsetzung]

6.10 Falls Sie eine persönliche Meinung zu prädiktiver Testung auf eine spätere Demenzerkrankung haben, notieren Sie diese bitte hier:

7. Angaben zum Ausfüllenden/ zur Ausfüllenden

7.1 Welches Geschlecht haben Sie? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Weiblich Männlich

7.2 Wie alt sind Sie? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Jünger als 25 Jahre 25-29 Jahre 30-39 Jahre
 40-49 Jahre 50-59 Jahre Älter als 60 Jahre

7.3 In welcher Position sind Sie tätig? (Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Chefarzt/Chefärztin Oberarzt/Oberärztin Assistenzarzt/
Assistenzärztin
 Sonstige

7.4 Wie lange ist Ihre Berufserfahrung mit Demenz in Jahren? (Bitte in Zahlen ausfüllen)

7.5 Diesen Fragebogen fand ich:
(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Sehr leicht verständlich* *Gut verständlich* *Schwer verständlich* *Unverständlich*
-



7 Literaturverzeichnis

- Ad hoc Arbeitsgemeinschaft im Diskursverfahren „Konfliktfall Demenzvorhersage“ (2018): Konsentierete Stellungnahme. Göttingen/Bochum, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin (UMG) / IEGUS–Institut für europäische Gesundheits- und Sozialwirtschaft
- Adamczuk K, Schaeverbeke J, Vanderstichele HMJ, Lilja J, Nelissen N, Van Laere K, Dupont P, Hilven K, Poesen K, Vandenberghe R (2015): Diagnostic value of cerebrospinal fluid A β ratios in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther* 7, 75
- Aebi C: Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie. Med. Diss, Basel 2002
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC et al. (2011): The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 7, 270–279
- Alpinar-Sencan Z, Lohmeyer L, Schicktanz S (2020): Planning later life with dementia: comparing family caregivers’ perspectives on biomarkers with laypersons’ attitudes towards genetic testing of dementia prediction. *New Genet Soc* 39, 52–79
- Angrist M, Yang A, Kantor B, Chiba-Falek O (2020): Good problems to have? Policy and societal implications of a disease-modifying therapy for presymptomatic late-onset Alzheimer’s disease. *Life Sci Soc Policy* 16, 11
- Antoine P, Pasquier F (2013): Emotional and psychological implications of early AD diagnosis. *Med Clin North Am* 97, 459–475
- Árnason V (2012): The personal is political: ethics and personalized medicine. *Ethical Perspect* 19, 103–122
- Atri A (2019): Current and Future Treatments in Alzheimer’s Disease. *Semin Neurol* 39, 227–240
- Balasa M, Sánchez-Valle R, Antonell A, Bosch B, Olives J, Rami L, Castellví M, Molinuevo JL, Lladó A (2014): Usefulness of biomarkers in the diagnosis and prognosis of early-onset cognitive impairment. *J Alzheimers Dis JAD* 40, 919–927
- Baldwin C, Hughes J, Hope T, Jacoby R, Ziebland S (2003): Ethics and dementia: mapping the literature by bibliometric analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 18, 41–54
- Bamford C, Lamont S, Eccles M, Robinson L, May C, Bond J (2004): Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 151–169
- Barnes DE, Yaffe K (2011): The projected impact of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. *Lancet Neurol* 10, 819–828

- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM et al. (2012): Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367, 795–804
- Bazzari FH, Abdallah DM, El-Abhar HS (2019): Pharmacological interventions to attenuate Alzheimer's disease Ppogression: The story so far. *Curr Alzheimer Res* 16, 261–277
- Beauchamp TL, Childress JF (Eds.): Principles of biomedical ethics. 6th Edition; Oxford University Press, New York 2009
- Beauchamp TL, Childress JF (Eds.): Principles of Biomedical Ethics. 7th Edition; Oxford University Press, New York 2013
- Beck S, Schicktanz S (2016): 'Wer viel weiß, hat viel zu sorgen?' Zur Prädiktion von Altersdemenz mittels Biomarker: Ethische und Rechtliche Fragestellungen. *Jahrb Recht Ethik* 24, 161–168
- Beckmann JP (Hrsg.): Ethische Herausforderungen der modernen Medizin; Verlag Karl Alber, Freiburg 2009
- Behnke J, Gschwend T, Schindler D, Schnapp KU (Hrsg.): Methoden der Politikwissenschaft: Neuere qualitative und quantitative Analyseverfahren; Nomos, Baden-Baden 2006
- Bemelmans SASA, Tromp K, Bunnik EM, Milne RJ, Badger S, Brayne C, Schermer MH, Richard E (2016): Psychological, behavioral and social effects of disclosing Alzheimer's disease biomarkers to research participants: a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 8, 46
- Berti V, Polito C, Lombardi G, Ferrari C, Sorbi S, Pupi A (2016): Rethinking on the concept of biomarkers in preclinical Alzheimer's disease. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 37, 663–672
- Besser AG, Sanderson SC, Roberts JS, Chen CA, Christensen KD, Lautenbach DM, Cupples LA, Green RC (2015): Factors affecting recall of different types of personal genetic information about Alzheimer's disease risk: The REVEAL study. *Public Health Genomics* 18, 78–86
- Bier JC, Verschraegen J, Vandenberghe R, Guillaume B, Picard G, Otte G, Mormont E, Gilles C, Segers K, Sieben A et al. (2015): Clinical utility and applicability of biomarker-based diagnostic criteria for Alzheimer's disease: a BeDeCo survey. *Acta Neurol Belg* 115, 547–555
- Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J (2015): Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD001191
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006): Alzheimer's disease. *The Lancet* 368, 387–403
- Boccardi M, Gallo V, Yasui Y, Vineis P, Padovani A, Mosimann U, Giannakopoulos P, Gold G, Dubois B, Jack CR et al. (2017): The biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease. 2—lessons from oncology. *Neurobiol Aging* 52, 141–152

- Boccardi V, Baroni M, Paolacci L, Ercolani S, Longo A, Giordano M, Ruggiero C, Mecocci P, Group RS (2017): Anticholinergic burden and functional status in older people with cognitive impairment: Results from the ReGAI project. *J Nutr Health Aging* 21, 389–396
- Bocchetta M, Galluzzi S, Kehoe PG, Aguera E, Bernabei R, Bullock R, Ceccaldi M, Dartigues JF, de Mendonça A, Didic M et al. (2015): The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of MCI in Europe: An EADC survey. *Alzheimers Dement* 11, 195-206
- Bonifacio G, Zamboni G (2016): Brain imaging in dementia. *Postgrad Med J.* 92, 333-40
- Boorse, C: A rebuttal on health. In: JM Humber, RF Almeder (Hrsg.): *What is disease?*. Humana Press, Totowa, NJ 1997, 3-133
- Brunet MD, McCartney M, Heath I, Tomlinson J, Gordon P, Cosgrove J, Deveson P, Gordon S, Marciano SA, Colvin D et al. (2012): There is no evidence base for proposed dementia screening. *BMJ* 345, e8588
- Buchhave P (2012): Cerebrospinal fluid levels of β -Amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 69, 98
- Burns JM, Johnson DK, Liebmann E, Bothwell R, Morris JK, Vidoni ED (2017): Safety of disclosing amyloid status in cognitively normal older adults. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 13, 1024–1030
- Caselli RJ, Langbaum JB, Marchant GE, Lindor RA, Hunt KS, Henslin BR, Dueck AC, Robert JS (2014a): Predictive testing for Alzheimer's disease: Suicidal ideation among healthy participants. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 10, P610
- Caselli RJ, Langbaum J, Marchant GE, Lindor RA, Hunt KS, Henslin BR, Dueck AC, Robert JS (2014b): Public perceptions of presymptomatic testing for Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc* 89, 1389–1396
- Cavedo E, Lista S, Khachaturian Z, Aisen P, Amouyel P, Herholz K, Jack CR, Sperling R, Cummings J, Blennow K et al. (2014): The road ahead to cure Alzheimer's disease: Development of biological markers and neuroimaging methods for prevention trials across all stages and target populations. *J Prev Alzheimers Dis* 1, 181–202
- Chadwick R, Levitt M, Shickle D: *The right to know and the right not to know: genetic privacy and responsibility*. Cambridge University Press 2014
- Chiu HFK, Brodaty H (2013): Arguments against the biomarker-driven diagnosis of AD. *Int Psychogeriatr* 25, 177–181
- Chow VW, Mattson MP, Wong PC, Gleichmann M (2010): An overview of APP processing enzymes and products. *Neuromolecular Med* 12, 1–12
- Christensen KD, Roberts JS, Zikmund-Fisher BJ, Kardia SL, McBride CM, Linnenbringer E, Green RC, REVEAL Study Group (2015): Associations between self-referral and health behavior responses to genetic risk information. *Genome Med* 7, 10

- Cohrs, M., Meins, W. (2000): Die Einstellung von Angehörigen zur Frühdiagnose der Alzheimer'schen Krankheit. *Zeitschrift für Gerontopsychologie &-psychiatrie*, 13, 125–129.
- Couteur DGL, Doust J, Creasey H, Brayne C (2013): Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ* 347, 5125–5125
- Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL (2017): Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* 9, 71
- Damm R (1999): Prädiktive Medizin und Patientenautonomie Informationelle Persönlichkeitsrechte in der Gendiagnostik. *MedR Med* 17, 437–448
- Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, Batmanghelich KN, Trojanowski JQ (2011): Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, pattern classification. *Neurobiol Aging* 32, 2322.e19-2322.e27
- Davis DS (2014): Alzheimer disease and pre-emptive suicide. *J Med Ethics* 40, 543–549
- Davison CM, O'Brien JT (2014): A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 29, 551–561
- De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV (2012): Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 65, 329–352
- Deuschl G, Maier W et al. S3-Leitlinie Demenzen. 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016/>; abgerufen am 22.03.2020)
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (Hrsg.): ICD-10-GM Version 2020 ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20. September 2019. Köln 2019
- Diekmann A: Empirische Sozialforschung: Grundlagen, Methoden, Anwendungen (rororo Rowohlt's Enzyklopädie 55551). 17. Aufl., Orig.-Ausg; Rowohlt-Taschenbuch-Verl, Reinbek bei Hamburg 2007
- Donner-Banzhoff N (2008): Dealing with Uncertainty in General Medical Practice. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen* 102, 13–18
- Downing AM, Yaari R, Ball DE, Selzler KJ, Devous S (2016): Bridging the gap between research and clinical practice in asymptomatic alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 3,30-42
- Draper B, Peisah C, Snowden J, Brodaty H (2010): Early dementia diagnosis and the risk of suicide and euthanasia. *Alzheimers Dement* 6, 75-82

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G et al. (2007): Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6, 734–746
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R et al. (2014): Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614–629
- Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G (2015): Timely diagnosis for Alzheimer's disease: A literature review on benefits and challenges. *J Alzheimers Dis* 49, 617–631
- Düwell M (2009): Wofür braucht die Medizinethik empirische Methoden? *Ethik in der Medizin* 21, 201–211
- Düwell M, Steigleder K (Hrsg.): *Bioethik. Methoden, Theorien und Bereiche*; Metzler, Stuttgart 2008
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier M-C (2009): Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 118, 5–36
- Eckerström M, Göthlin M, Rolstad S, Hessen E, Eckerström C, Nordlund A, Johansson B, Svensson J, Jonsson M, Sacuiu S (2017): Longitudinal evaluation of criteria for subjective cognitive decline and preclinical Alzheimer's disease in a memory clinic sample. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* 8, 96–107
- Elson P (2006): Do older adults presenting with memory complaints wish to be told if later diagnosed with Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry* 21, 419–425
- Ericsson KA: *Development of Professional Expertise: Toward Measurement of Expert Performance and Design of Optimal Learning Environments*. Cambridge University Press 2009
- Ewers M, Buerger K, Teipel SJ, Scheltens P, Schroder J, Zinkowski RP, Bouwman FH, Schonknecht P, Schoonenboom NSM, Andreasen N et al. (2007): Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. *Neurology* 69, 2205–2212
- Fagan AM, Xiong C, Jasielec MS, Bateman RJ, Goate AM, Benzinger TLS, Ghetti B, Martins RN, Masters CL, Mayeux R et al. (2014): Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 6, 226-30
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y et al. (2005): Global prevalence of dementia: A delphi consensus study. *Lancet Lond Engl* 366, 2112–2117
- Fisk JD, Sadovnick AD, Cohen CA, Gauthier S, Dossetor J, Eberhart A, LeDuc L (1998): Ethical guidelines of the Alzheimer society of Canada. *Can J Neurol Sci Can Sci Neurol* 25, 242–248
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198

- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF (2010): Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Medicine* 8, 89
- Fowler NR, Frame A, Perkins AJ, Gao S, Watson DP, Monahan P, Boustani MA (2015): Traits of patients who screen positive for dementia and refuse diagnostic assessment. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* 1, 236–241
- Fox RC, Swazey JP (Eds.): *Observing Bioethics*; Oxford University Press, New York 2008
- Francis PT (2009): Altered glutamate neurotransmission and behaviour in dementia: Evidence from studies of memantine. *Curr Mol Pharmacol* 2, 77–82
- Friedrich O, Aurenque D, Assadi G, Schleidgen S (Hrsg.): *Nietzsche, Foucault und die Medizin: Philosophische Impulse für die Medizinethik*; transcript, Bielefeld 2016
- Frisoni GB, Perani D, Bastianello S, Bernardi G, Porteri C, Boccardi M, Cappa SF, Trabucchi M, Padovani A (2017): Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice: an Italian intersocietal roadmap. *Neurobiol Aging* 52, 119–131
- Galluzzi S, Geroldi C, Ghidoni R, Paghera B, Amicucci G, Bonetti M, Zanetti O, Cotelli M, Gennarelli M, Frisoni GB, Group TOMCW (2010): The new Alzheimer's criteria in a naturalistic series of patients with mild cognitive impairment. *J Neurol* 257, 2004–2014
- Galluzzi S, Geroldi C, Amicucci G, Bocchio-Chiavetto L, Bonetti M, Bonvicini C, Cotelli M, Ghidoni R, Paghera B, Zanetti O et al. (2012): Supporting evidence for using biomarkers in the diagnosis of MCI due to AD. *J Neurol* 260, 640–650
- Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang C-CH, Lee C-W, Bilt JV, Hughes TF, Loewenstein DA, Unverzagt FW, Petersen RC (2011): Outcomes of mild cognitive impairment depend on definition: a population study. *Arch Neurol* 68, 761–767
- Gauthier S, Leuzy A, Racine E, Rosa-Neto P (2013): Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues. *Prog Neurobiol* 110, 102–113
- Gauthier S, Rosa-Neto P, Kass JS (2016): Ethical considerations for the use of next-generation Alzheimer drugs in symptomatic and at-risk patients. *Contin Lifelong Learn Neurol* 22, 615
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ (2006): Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 185, 544–548
- George DR, Qualls SH, Camp CJ, Whitehouse PJ (2013): Renovating Alzheimer's: "Constructive" reflections on the new clinical and research diagnostic guidelines. *The Gerontologist* 53, 378–387
- Gert B, Culver CM, Clouser KD (Eds.): *Bioethics: a return to fundamentals*; Oxford University Press, New York 2006

- Giaccone G, Arzberger T, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Budka H, Duyckaerts C, Falkai P, Ferrer I, Ironside JW, Kovács GG (2011): New lexicon and criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 10, 298–299
- Giannopoulos PF, Joshi YB, Praticò D (2014): Novel lipid signaling pathways in Alzheimer's disease pathogenesis. *Biochem Pharmacol* 88, 560–564
- Goffman E (Eds.): *Stigma: Notes on the management of spoiled identity*; Simon and Schuster, New York 2009
- Gomez-Isla T, Spire T (2008): de CA, Hyman BT: Neuropathology of Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 82, 233–243
- Gordon SC, Landa D, Green R. C., Roberts J. S., Cupples L. A., Roberts J. Scott, Cupples L. Adrienne, Green R C (2010): Disclosure of the genetic risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362, 181
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D et al. (2011): Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Stroke J Cereb Circ* 42, 2672–2713
- Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, Eckert SL, Butson M, Sadovnick AD, Quaid KA et al. (2009): Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 361, 245–254
- Green S, Davis C, Karshmer E, Marsh P, Straight B (2005): Living Stigma: The impact of labeling, stereotyping, separation, status loss and discrimination in the lives of individuals with disabilities and their families. *Sociol Inq* 75, 197–215
- Hacke W, Poeck K (Hrsg.): *Neurologie*. 13. Auflage; Springer, Berlin 2010
- Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, Jessen F, Luckhaus C, Frölich L, Riepe MW, Dodel R, Leyhe T, Bertram L et al. (2011): The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. *Prog Neurobiol* 95, 718–728
- Hampel H, Lista S, Teipel SJ, Garaci F, Nisticò R, Blennow K, Zetterberg H, Bertram L, Duyckaerts C, Bakardjian H et al. (2014): Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of Alzheimer's disease: A long-range point of view beyond 2020. *Biochem Pharmacol* 88, 426–449
- Hardy J, Selkoe DJ (2002): The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science* 297, 353–356
- Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, Engelborghs S, Frisoni GB, Gabryelewicz T, Galluzzi S et al. (2017): Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 13, 285–295
- Hildt, E: *Prädiktive Medizin und Patientenautonomie im Wandel*. In: Schäfer D, Frewer A, Schockenhoff E, Wetzstein V (Hrsg.): *Gesundheitskonzepte im Wandel*; Franz Steiner Verlag, Stuttgart 2008, 277-292

- Hiraki S, Chen CA, Roberts JS, Cupples LA, Green RC (2009): Perceptions of familial risk in those seeking a genetic risk assessment for Alzheimer's disease. *J Genet Couns* 18, 130–136
- Hodges JR (2006): Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain* 129, 2811–2822
- Holm S (1995): Not just autonomy--the principles of american biomedical ethics. *J Med Ethics* 21, 332–338
- Honig LS, Mayeux R (2001): Natural history of Alzheimer's disease. *Aging* 13, 171–182
- Howard R, McShane R, Lindsay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C (2012): Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 366, 893–903
- Howe E (2013): Clinical Implications of the New Diagnostic Guidelines for Dementia. *Innov Clin Neurosci* 10, 32–38
- Hurley AC, Harvey R, Roberts JS, Wilson-Chase C, Lloyd S, Prest J, Lock M, Horvath KJ, Green RC (2005): Genetic susceptibility for Alzheimer's disease: Why did adult offspring seek testing? *Am J Alzheimers Dis Dementias* 20, 374–381
- ICD 10 2020 s. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (Hrsg.): ICD-10-GM
- Illes F, Bernhardt T, Prell K, Rietz C, Rudinger G, Frölich L, Maier W, Rietschel M (2006): Einstellung zu genetischen Untersuchungen auf Alzheimer-Demenz. *Z Für Gerontol Geriatr* 39, 233–239
- International AD, Wimo A, Ali G-C, Guerchet M, Prince M, Prina M, Wu Y-T (2015): World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. <https://www.alz.co.uk/research/world-report>; abgerufen am 18.05.2016
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J et al. (2018): NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14, 535–562
- Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010): Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9, 119–128
- Jack Jr. CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011): Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 257–262
- Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, van Westen D, Stomrud E, Minthon L, Blennow K, Hansson O (2016): CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol* 3, 154–165

- Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ, Aalten P, Aarsland D, Alcolea D et al. (2015): Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. *JAMA* 313, 1924
- Jessen F (2019): Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Ansätze der Prävention. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 62, 255–260
- Jessen F, Dodel R (2014): Prädiktion der Alzheimer-Demenz. *Nervenarzt* 85, 1233–1237
- Jessen F, Haass C (2019): Quo vadis Alzheimer? *Nervenarzt* 90, 881–883
- Jiménez MAV, Jaén MC, García MV, Barahona H (2013): Decision-making in older people with dementia. *Rev Clin Gerontol* 23, 307
- Johnson R, Harkins K, Cary M, Sankar P, Karlawish J (2015): The relative contributions of disease label and disease prognosis to Alzheimer's stigma: A vignette-based experiment. *Soc Sci Med* 143, 117–127
- Karlawish J (2011): Addressing the ethical, policy, and social challenges of preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 77, 1487–1493
- Kaufmann A, Hassemer W, Neumann U (Hrsg.): Einführung in Rechtsphilosophie und Rechtstheorie der Gegenwart. 8. Auflage; C.F. Müller, Heidelberg 2011
- Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M (2015): Genetic of Alzheimer's Disease: A narrative review article. *Iran J Public Health* 44, 892–901
- Klimova B, Maresova P, Valis M, Hort J, Kuca K (2015): Alzheimer's disease and language impairments: social intervention and medical treatment. *Clin Interv Aging* 10, 1401–1408
- Kollek R, Lemke T (Hrsg.): Der medizinische Blick in die Zukunft: Gesellschaftliche Implikationen prädiktiver Gentests; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2008
- Landau SM, Frosch MP (2014): Tracking the earliest pathologic changes in Alzheimer disease. *Neurology* 82, 1576–1577
- Langa KM, Burke JF (2019): Preclinical Alzheimer Disease—Early diagnosis or overdiagnosis? *JAMA Intern Med* 179, 1161
- Lanzerath D: Krankheit und Gesundheit. Eine philosophische Annäherung an zwei Grundkategorien menschlichen Daseins. In: Gabriel K (Hrsg.): *Jahrbuch für christliche Sozialwissenschaften*; Aschendorff Verlag, Münster 2006, 19–49
- Lecouturier J, Bamford C, Hughes JC, Francis JJ, Foy R, Johnston M, Eccles MP (2008): Appropriate disclosure of a diagnosis of dementia: identifying the key behaviours of best practice. *BMC Health Serv Res* 8, 95
- Lehéricy S, Marjanska M, Mesrob L, Sarazin M, Kinkingnehun S (2007): Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 17, 347–362
- Levitt M (2003): Public Consultation in Bioethics. What's the point of asking the public when they have neither scientific nor ethical expertise? *Health Care Anal* 11, 15–25

- Lim YY, Maruff P, Getter C, Snyder PJ (2016): Disclosure of positron emission tomography amyloid imaging results: A preliminary study of safety and tolerability. *Alzheimers Dement* 12, 454–458
- Lineweaver TT, Bondi MW, Galasko D, Salmon DP (2014): Effect of knowledge of AP-OE genotype on subjective and objective memory performance in healthy older Adults. *Am J Psychiatry* 171, 201–208
- Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB (2014): Genetics of dementia. *The Lancet* 383, 828–840
- MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA (2013): Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 83, 221–231
- Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, Suzuki T (2012): Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 24, 640–646
- Manly JJ, Tang M-X, Schupf N, Stern Y, Vonsattel J-PG, Mayeux R (2008): Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 63, 494–506
- Marckmann G: Prinzipienorientierte Medizinethik im Praxistest. In: Rauprich O, Steger F (Hrsg.): *Prinzipienethik in der Biomedizin. Moralphilosophie und medizinische Praxis*; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2005, 398-415
- Martin S, Kelly S, Khan A, Cullum S, Denning T, Rait G, Fox C, Katona C, Cosco T, Brayne C (2015): Attitudes and preferences towards screening for dementia: a systematic review of the literature. *BMC Geriatr* 15, 66
- Mattsson N, Brax D, Zetterberg H (2010): To Know or Not to Know: Ethical issues related to early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2010, 1–4
- Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, Bocchio-Chiavetto L, Blankenstein MA, Carrillo MC, Chalbot S et al. (2011): The Alzheimer's association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 7, 386-395.e6
- McKeith I, Cummings J (2005): Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol* 4, 735–742
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R et al. (2011): The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 7, 263–269
- Mi K, Johnson GVW (2006): The role of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 3, 449–463

- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009): Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 119, 252–265
- Mitchell T, Woodward M, Hirose Y (2008): A survey of attitudes of clinicians towards the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment in Australia and New Zealand. *Int Psychogeriatr* 20, 77–85
- Molewijk B, Stiggelbout AM, Otten W, Dupuis HM, Kievit J (2004): Scientific contribution, empirical data and moral theory. A plea for integrated empirical ethics. *Med Health Care Philos* 7, 55–69
- Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, Fagan AM, Hampel H, Mielke MM, Mikulskis A et al. (2018): Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol (Berl)* 136, 821–853
- Mühlbacher A, Johnson FR, Yang J-C, Happich M, Belger M (2016): Do you want to hear the bad news? The value of diagnostic tests for Alzheimer's disease. *Value Health* 19, 66–74
- Musschenga AW (2005): Empirical ethics, context-sensitivity, and contextualism. *J Med Philos* 30, 467–490
- Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD (2000): Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 283, 1571–1577
- Naylor MD, Karlawish JH, Arnold SE, Khachaturian AS, Khachaturian ZS, Lee VM-Y, Baumgart M, Banerjee S, Beck C, Blennow K et al. (2012): Advancing Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and care: Recommendations from the ware invitational summit. *Alzheimers Dement* 8, 445–452
- Nordenfelt, L. (2007). The concepts of health and illness revisited. *Medicine, Healthcare and Philosophy*, 10, 5–10
- O'Brien JT (2013): Introduction. *Int Psychogeriatr* 25, 174–175
- O'Brien JT, Herholz K (2015): Amyloid imaging for dementia in clinical practice. *BMC Med* 13, 163
- Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C (2010): Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30, 161–178
- Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G et al. (2016): CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 15, 673–684
- Østergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ, Proitsi P, Lotta LA, Day F, Perry JRB, Boehme KL, Walter S, Kauwe JS et al. (2015): Associations between potentially modifiable risk factors and Alzheimer disease: A mendelian randomization study. *PLoS Med* 12, e1001841

- Paier D (Hrsg.): Quantitative Sozialforschung: Eine Einführung; Facultas, Wien 2010
- Parnetti L, Chiasserini D, Eusebi P, Giannandrea D, Bellomo G, De Carlo C, Padiglioni C, Mastrocola S, Lisetti V, Calabresi P (2012): Performance of a β 1-40, a β 1-42, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis JAD* 29, 229–238
- Peters KR, Lynn Beattie B, Feldman HH, Illes J (2013): A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer disease. *Prog Neurobiol* 110, 114–123
- Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L (2014): Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med* 275, 214–228
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS (2018): Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 90, 126–135
- Pinto C, Subramanyam AA (2009): Mild cognitive impairment: The dilemma. *Indian J Psychiatry* 51, S44–S51
- Porteri C, Frisoni GB (2014): Biomarker-based diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: how and what to tell. A kickstart to an ethical discussion. *Front Aging Neurosci* 6
- Porteri C, Galluzzi S, Geroldi C, Frisoni GB (2010): Diagnosis disclosure of prodromal Alzheimer disease—Ethical analysis of two cases. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 37, 67–75
- Porteri C, Albanese E, Scerri C, Carrillo MC, Snyder HM, Martensson B, Baker M, Giacobini E, Boccardi M, Winblad B et al. (2017): The biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease. Ethical and societal issues. *Neurobiol Aging* 52, 132–140
- Post SG, Whitehouse PJ (1995): Fairhill guidelines on ethics of the care of people with Alzheimer's disease: a clinical summary. *J Am Geriatr Soc* 43, 1423–1429
- Poulin MJ, Eskes GA, Hill MD (2016): Physical activity vs health education for cognition in sedentary older adults. *JAMA* 315, 415–415
- Prädiadem s. Ad hoc Arbeitsgemeinschaft im Diskursverfahren "Konfliktfall Demenzvorhersage" (2018)
- Prestia A, Caroli A, Van Der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, Teunissen CE, Wall AE, Carter SF, Schöll M (2013): Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology* 80, 1048–1056
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013): The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 9, 63–75

- Prvulovic D, Hampel H (2011): Ethical considerations of biomarker use in neurodegenerative diseases—A case study of Alzheimer’s disease. *Prog Neurobiol* 95, 517–519
- Querfurth HW, LaFerla FM (2010): Alzheimer’s disease. *N Engl J Med* 362, 329–344
- Raber J, Huang Y, Ashford JW (2004): ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging* 25, 641–650
- Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, Buckley RF, Chételat G, Dubois B, Ellis KA et al. (2015): Subjective cognitive decline in older adults: An overview of self-report measures used across 19 international research studies. *J Alzheimers Dis JAD* 48, S63-86
- Rami L, Solé-Padullés C, Fortea J, Bosch B, Lladó A, Antonell A, Olives J, Castellví M, Bartres-Faz D, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL (2012): Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. *Int J Geriatr Psychiatry* 27, 127–134
- Rauprich O, Steger F (Hrsg.): *Prinzipienethik in der Biomedizin: Moralphilosophie und medizinische Praxis*; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2005
- Rawls J (Eds.): *A theory of justice*; Harvard University Press, Cambridge Massachusetts 2009
- Reiman EM, Langbaum JB, Tariot PN (2010): Alzheimer’s prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med* 4, 3–14
- Reitz C, Mayeux R (2014): Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 88, 640–651
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R (2011): Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 7, 137–152
- Richard E, Schmand B, Eikelenboom P, Westendorp RG, Van Gool WA (2012): The Alzheimer myth and biomarker research in dementia. *J Alzheimers Dis* 31, S203–S209
- Richard E, Schmand BA, Eikelenboom P, Van Gool WA (2013): MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open* 3, e002541
- Richards M, Brayne C (2010): What do we mean by Alzheimer’s disease? *BMJ* 341, c4670
- Ridha BH, Anderson VM, Barnes J, Boyes RG, Price SL, Rossor MN, Whitwell JL, Jenkins L, Black RS, Grundman M (2008): Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease. *J Neurol* 255, 567–574
- Ritchie CW, Molinuevo JL, Truyen L, Satlin A, Van der Geyten S, Lovestone S (2016): Development of interventions for the secondary prevention of Alzheimer’s dementia: the European Prevention of Alzheimer’s dementia (EPAD) project. *Lancet Psychiatry* 3, 179–186
- Rive B, Gauthier S, Costello S, Marre C, François C (2013): Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer’s disease. *CNS Drugs* 27, 573–582

- Roberts JL, Clare L (2013): Meta-representational awareness in mild cognitive impairment: An interpretative phenomenological analysis. *Aging Ment Health* 17, 300–309
- Roberts JS, Connell CM (2000): Illness representations among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14, 129–136
- Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, Petersen RC, Green RC (2010): Mild cognitive impairment in clinical care: A survey of American Academy of Neurology members. *Neurology* 75, 425–431
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA (2008): The mayo clinic study of aging: Design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 30, 58–69
- Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Hassenstab J, Moulder KL, Dreyfus DM, Sutphen CL, Benzinger TLS, Mintun MA, Holtzman DM, Morris JC (2013): Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology* 80, 1784–1791
- Satzger W, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR (2001): Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt* 72, 196–203
- Scarano N: Metaethik—ein systematischer Überblick. In: Düwell M, Hübenthal C, Werner M (Hrsg.): *Handbuch Ethik*; Metzler, Stuttgart 2002, 25–35
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM (2016): Alzheimer's disease. *The Lancet* 388, 505–517
- Schermer MHN, Richard E (2019): On the reconceptualization of Alzheimer's disease. *Bioethics* 33, 138–145
- Schicktanz S (Hrsg.): *Organlieferant Tier?: Medizin- und tierethische Probleme der Xenotransplantation*; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2002
- Schicktanz S, Schildmann J (2009): Medizinethik und Empirie – Standortbestimmungen eines spannungsreichen Verhältnisses. *Ethik Med* 21, 183–186
- Schicktanz S, Schweda M (Hrsg.): *Pro-Age oder Anti-Aging? Altern im Fokus der modernen Medizin*; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2012
- Schicktanz S, Schweda M, Wynne B (2012): The ethics of 'public understanding of ethics'—why and how bioethics expertise should include public and patients' voices. *Med Health Care Philos* 15, 129–139
- Schicktanz S, Schweda M, Ballenger JF, Fox PJ, Halpern J, Kramer JH, Micco G, Post SG, Thompson C, Knight RT, Jagust WJ (2014): Before it is too late: professional responsibilities in late-onset Alzheimer's research and pre-symptomatic prediction. *Front Hum Neurosci* 8, 921

- Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, Galimberti D, Georges J, Heneka MT, Hort J et al. (2015): EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 22, 889–898
- Schmidtke K, Hüll M (2007): Neuropsychologische Untersuchung von Patienten bei Demenzverdacht. *Nervenheilkunde* 26, 651–658
- Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R (2011): Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 68, 991–998
- Schnell R, Hill PB, Esser E (Hrsg.): Methoden der empirischen Sozialforschung; Oldenburger Verlag, München 2008
- Scholl M, Wall A, Thordardottir S, Ferreira D, Bogdanovic N, Langstrom B, Almkvist O, Graff C, Nordberg A (2012): Low PiB PET retention in presence of pathologic CSF biomarkers in arctic APP mutation carriers. *Neurology* 79, 229–236
- Schöne-Seifert B (Hrsg.): Grundlagen der Medizinethik; Alfred Kröner Verlag, Stuttgart 2007
- Schweda M, Kögel A, Bartels C, Wiltfang J, Schneider A, Schickanz S (2018): Prediction and early detection of Alzheimer's dementia: Professional disclosure practices and ethical attitudes. *J Alzheimers Dis* 62, 145–155
- Serot JM, Barbe F, Arning E, Bottiglieri T, Franck P, Montagne P, Nicolas JP (2005): Homocysteine and methylmalonic acid concentrations in cerebrospinal fluid: relation with age and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 1585–1587
- Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Frosch MP, Betensky RA, Hyman BT (2013): Examination of the clinicopathologic continuum of Alzheimer disease in the autopsy cohort of the National Alzheimer Coordinating Center. *J Neuropathol Exp Neurol* 72, 1182–1192
- Shulman KI (2000): Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 15, 548–561
- Sierra-Rio A, Balasa M, Olives J, Antonell A, Iranzo A, Castellví M, Bosch B, Grau-Rivera O, Fernandez-Villullas G, Rami L et al. (2016): Cerebrospinal fluid biomarkers predict clinical evolution in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 16, 69–76
- Smach MA, Jacob N, Golmard J-L, Charfeddine B, Lammouchi T, Ben Othman L, Dridi H, Bennamou S, Limem K (2011): Folate and homocysteine in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease or dementia: a case control study. *Eur Neurol* 65, 270–278
- Smedinga M, Tromp K, Schermer MHN, Richard E (2018): Ethical arguments concerning the use of Alzheimer's disease biomarkers in individuals with no or mild cognitive impairment: A systematic review and framework for discussion. *J Alzheimers Dis* 66, 1309–1322

- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 7, 280–292
- Staedtler AV, Nunez D (2015): Nonpharmacological therapy for the management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: Linking evidence to practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 12, 108–115
- Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E (2007): Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 118–124
- Strech D, Marckmann G (Hrsg.): *Public Health Ethik*; LIT Verlag, Münster 2010
- Strech D, Mertz M, Knüppel H, Neitzke G, Schmidhuber M (2013): The full spectrum of ethical issues in dementia care: systematic qualitative review. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 202, 400–406
- Strong C (2000): Specified principlism: What is it, and does it really resolve cases better than casuistry? *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine* 25, 323–341
- Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H (2012): Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 12, 128
- Terry AV, Buccafusco JJ (2003): The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 306, 821–827
- van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, Visser PJ, Koene T, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM (2013): Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology* 81, 1409–1416
- van Maurik IS, Zwan MD, Tijms BM, Bouwman FH, Teunissen CE, Scheltens P, Wattjes MP, Barkhof F, Barkhof J, van der Flier WM, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017): Interpreting biomarker results in individual patients with mild cognitive impairment in the Alzheimer's biomarkers in daily practice (ABIDE) project. *JAMA Neurol* 74, 1481
- Vanderschaeghe G, Dierickx K, Vandenberghe R (2018): Review of the ethical issues of a biomarker-based diagnoses in the early stage of Alzheimer's disease. *J Bioethical Inq* 15, 219–230
- Vernarelli JA, Roberts JS, Hiraki S, Chen CA, Cupples LA, Green RC (2010): Effect of Alzheimer disease genetic risk disclosure on dietary supplement use. *Am J Clin Nutr* 91, 1402–1407
- Vickers AJ, Basch E, Kattan MW (2008): Against diagnosis. *Ann Intern Med* 149, 200–203

- Vieth A (2010): Tom L. Beauchamp, James F. Childress (2009) Principles of biomedical ethics. 6. Auflage. *Ethik Med* 22, 171–173
- Visser PJ, Vos S, van Rossum I, Scheltens P (2012a): Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging–Alzheimer’s Association criteria for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 8, 560–563
- Visser PJ, Wolf H, Frisoni G, Gertz H-J (2012b): Disclosure of Alzheimer’s disease biomarker status in subjects with mild cognitive impairment. *Biomark Med* 6, 365–368
- Vogelsgang J, Wiltfang J (2019): Neue Biomarker für die Alzheimer-Krankheit in Liquor und Blut. *Nervenarzt* 90, 907–913
- Vollmann J (Hrsg.): Empirische Medizinethik: Konzepte, Methoden und Ergebnisse. LIT Verlag, Münster 2011
- Vollmann J, Helmchen H (1997): Aufklärung und Einwilligung (informed consent) in der klinischen Praxis. *DMW-Dtsch Med Wochenschr* 122, 870–873
- Vos S, van Rossum I, Burns L, Knol D, Scheltens P, Soininen H, Wahlund L-O, Hampel H, Tsolaki M, Minthon L, et al. (2012): Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiol Aging* 33, 2272–2281
- Vos SJB, Visser PJ, Verhey F, Aalten P, Knol D, Ramakers I, Scheltens P, Rikkert MGMOlde, Verbeek MM, Teunissen CE (2014): Variability of CSF Alzheimer’s disease biomarkers: Implications for clinical practice. *PLoS ONE* 9, e100784
- Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M (2011): Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement* 7, 412–417
- Wallin Å, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O (2010): CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 74, 1531–1537
- Wang J-Z, Grundke-Iqbal I, Iqbal K (2007): Kinases and phosphatases and tau sites involved in Alzheimer neurofibrillary degeneration. *Eur J Neurosci* 25, 59–68
- Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM (2012): Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 8, 14–21
- Welge V, Fiege O, Lewczuk P, Mollenhauer B, Esselmann H, Klafki HW, Wolf S, Trenkwalder C, Otto M, Kornhuber J (2009): Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid- β 38/40/42 for diagnosing Alzheimer’s disease. *J Neural Transm* 116, 203–212
- Werner P, Karnieli-Miller O, Eidelman S (2013): Current knowledge and future directions about the disclosure of dementia: A systematic review of the first decade of the 21st century. *Alzheimers Dement* 9, e74–e88
- Whitehouse PJ (2019): Ethical issues in early diagnosis and prevention of Alzheimer disease. *Dialogues Clin Neurosci* 21, 101

- Wiesemann C: Die Autonomie des Patienten in der modernen Medizin. In: Wiesemann C Simon A (Hrsg.): Patientenautonomie Theoretische Grundlagen –Praktische Anwendungen; Mentis Verlag, Paderborn 2013, 13–26
- Wikler EM, Blendon RJ, Benson JM (2013): Would you want to know? Public attitudes on early diagnostic testing for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther* 5, 43
- Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S (2010): Preventing Alzheimer’s disease and cognitive decline. *Evid Report Technology Assess* 193, 1–727
- Wiltfang J (2014): Klinisch-validierte molekulare Biomarker neurodegenerativer Demenzerkrankungen. *Nervenarzt* 85, 1372–1381
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B (2013): The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 9, 1-11
- Wolfsgruber S, Polcher A, Koppara A, Kleineidam L, Frölich L, Peters O, Hüll M, Rütger E, Wiltfang J, Maier W et al. (2017): Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 58, 939–950
- World Alzheimer Report (2015) s. International AD, Wimo A, Ali G-C, Guerchet M, Prince M, Prina M, Wu Y-T (2015): World Alzheimer Report 2015
- Zetterberg H, Blennow K (2008): Biological CSF markers of Alzheimer’s disease. *Handb Clin Neurol* 89, 261–268
- Alzheimer Europe. <http://www.alzheimer-europe.org/Research/Value-of-Knowing/Public-concerns-about-Alzheimer-s-disease>; abgerufen am 30.11.2016
- Biomarkers Consortium | FNIH. <https://fnih.org/what-we-do/biomarkers-consortium>; abgerufen am 05.12.2020

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Silke Schick Tanz für die Möglichkeit diese Arbeit unter Ihrer Leitung anzufertigen und für die große und geduldige Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Ich danke Frau Prof. Anja Schneider und Herrn Prof. Mark Schweda für die vielen Anregungen und Hilfen besonders bei der Entwicklung des Fragebogens und auch bei der Verschriftlichung der Doktorarbeit. Außerdem danke ich Herrn Dr. Ingo Kilimann und Herrn Dr. Michale Pentzek für die hilfreichen Kommentare zur Validierung des Fragebogens. Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Claudia Bartels bedanken für die Hilfe und Supervision bei der Fragebogenauswertung und statistischen Analyse.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, die mich bei der Umsetzung meiner Arbeit unterstützten.