

Aus dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin  
(Prof. Dr. C. Wiesemann)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

## Genetische Suszeptibilitätstestung für sporadische Alzheimer-Demenz:

Analyse medizinethischer Probleme

im Spannungsfeld von Autonomie und Verantwortung

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Friederike Kogel**

aus  
Bremen

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referentin: Prof. Dr. Silke Schicktanz (Betreuerin)

Koreferentin: PD Dr. Silke Kaulfuß

Drittreferentin: Prof. Dr. Margarete (Promotor-Vertreterin)

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2018

## Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und theoretischer Hintergrund .....	1
1. Genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz .....	1
2. Forschungsfrage, Aufgabe und Struktur .....	5
3. Theoretische Grundlagen und methodisches Vorgehen .....	8
3.1 Methodische Ansätze der medizinischen Bioethik .....	8
II. Medizinische Aspekte der Alzheimer-Demenz .....	13
1. Definition .....	13
2. Epidemiologie .....	15
3. Pathologie .....	15
4. Klinische Aspekte der Alzheimer-Demenz .....	17
4.1 Symptome und Verlauf .....	17
4.2 Diagnostik und Diagnose .....	19
4.3 Therapie und Prävention .....	22
5. Risikofaktoren .....	24
5.1 Apolipoprotein E4 als genetischer Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Demenz .....	25
5.2 „Neue“ Suszeptibilitäts-Loci .....	28
III. Darstellung und Analyse bisheriger ethischer und rechtlicher Regulationsansätze .....	30
1. Überblick zu Positionen, Stellungnahmen und Empfehlungen bezüglich der APOE-Testung .....	30
1.1 Überblick über den wissenschaftlichen Diskurs .....	30
1.2 US-amerikanische Stellungnahmen und Positionen .....	31
1.3 Debatte zur präsymptomatischen Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz in Deutschland .....	35
1.4 Analyse und Zusammenfassung bisheriger Regulationsansätze .....	36
2. Prädiktive Gendiagnostik - Rechtliche Hintergründe .....	40
2.1 Das Deutsche Gendiagnostikgesetz .....	41
2.2 Direct-to-Consumer-Gen-tests – Regulationsansätze .....	42
2.3 Regulationslücken .....	44
IV. Psychische und soziale Implikationen präsymptomatischer Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz .....	46
1. Was wir von M. Huntington lernen können – Implikationen präsymptomatischer genetischer Diagnostik .....	47
1.1 Chorea Huntington und präsymptomatische Gendiagnostik .....	47
1.2 Regulationsansätze präsymptomatischer Gendiagnostik bei M. Huntington .....	48

1.3 Sozialempirische Untersuchungsergebnisse zu präsymptomatischer Gendiagnostik bei M. Huntington.....	49
2. Psychosoziale Implikationen prädiktiver Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz - Zusammenfassung des Forschungsstandes.....	51
2.1 Interesse an Testung und soziodemographische Einflussfaktoren .....	53
2.2 Argumente für bzw. wider Testung.....	56
2.3 Psychische Folgen der APOE-Testung.....	60
2.4 Verständnis und Wahrnehmung der genetischen Information .....	63
2.5 Einfluss der genetischen Suszeptibilitätstestung auf das Verhalten .....	65
2.6 Genetische Beratung und APOE-Testung .....	66
2.7 Zusammenfassung.....	67
V. Ethische Aspekte genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Analyse und Bewertung .....	69
1. Autonomie in der modernen Medizinethik.....	72
1.1 Begriffsklärung und Einführung in die gegenwärtige Debatte.....	72
1.2 Patientenautonomie: Die liberale Standardauffassung und der informed consent .....	74
1.3 Kritik an der Standardauffassung von Patientenautonomie und Konzepte relationaler Autonomie.....	77
1.4 Begrenzung der Patientenautonomie: Paternalismus und Neopaternalismus .....	80
1.5 Recht auf Wissen und Pflicht zum Nichtwissen – Recht auf Nichtwissen und Pflicht zum Wissen .....	84
2. Verantwortung im Kontext genetischer Suszeptibilitätstestung .....	89
2.1 Begriffsklärung und relationale Analyse des Verantwortungsbegriffes.....	90
2.1.1 Dimensionen des Verantwortungsbegriffes: Kausale und moralische Verantwortung - Individuelle und kollektive Verantwortung .....	93
2.2 Soziokulturelle Verortung des Verantwortungsbegriffes .....	96
2.2.1 Gesundheitliche Eigenverantwortung im Kontext moderner Biomedizin. Einordnung in den gesundheitspolitischen Diskurs.....	97
2.2.2 Eigenverantwortung und Prädiktive Gendiagnostik: Das Konzept der genetischen Verantwortung.....	100
3. Kontextspezifische Differenzierung: Zum Verhältnis von Autonomie und Verantwortung angesichts der Möglichkeit genetischer.....	104
Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Analyse und Bewertung medizinethischer Probleme. ....	104
3.1 Recht auf Wissen versus Pflicht zum Nichtwissen. Analyse und Bewertung.....	105
3.1.1 Pflicht zum Nichtwissen. Argumente des medizinethischen Diskurses.....	106
3.1.2 Recht auf Wissen. Argumente des medizinethischen Diskurses.....	110

3.1.3 Das Recht auf Wissen und dessen Beschränkung angesichts der Möglichkeit genetischer Suzeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Medizinethische Analyse und Bewertung. ....	113
3.2 Recht auf Nichtwissen versus Pflicht zum Wissen. Analyse und Bewertung.....	119
3.2.1 Recht auf Nichtwissen. Argumente des medizinethischen Diskurses. ....	119
3.2.2 Pflicht zum Wissen. Argumente des medizinethischen Diskurses. ....	120
3.2.3 Pflicht zum Wissen oder genetische Eigenverantwortung angesichts der Möglichkeit genetischer Suzeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Medizinethische Analyse und Bewertung. ....	121
3.3 Fazit: Respekt vor der Autonomie des Einzelnen und Verantwortungsdimensionen angesichts der Möglichkeit genetischer Suzeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz .....	128
VI. Zusammenfassung und Ausblick.....	132
VII. Literaturverzeichnis .....	137

## Abbildungsverzeichnis

- |   |       |
|---|-------|
| 1) Abb. 1: Das Kontinuum der Alzheimer-Demenz                                   | S. 18 |
| 2) Abb.2: In der Fachliteratur diskutierte Risikofaktoren für Alzheimer-Demenz. | S. 24 |

## Tabellenverzeichnis

- |  |        |
|--|--------|
| 1) T.1: Übersicht zu Studien zur Assoziation zwischen APOE-Genotyp und Alzheimer-Demenz- | S. 26  |
| 2) T.2: Übersicht zu Konsensus-Konferenzen 1995-1998                                     | S. 31  |
| 3) T.3: Übersicht zu Interesse an Gendiagnostik  | S. 55  |
| 4) T.4: Argumente für genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz            | S. 59  |
| 5) T.5: Argumente wider genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz          | S. 60  |
| 6) T.6: Psychosoziale Folgen genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz    | S. 62  |
| 7) T.7: Verständnis und Erinnerung der genetischen Information                           | S. 65  |
| 8) T.8: Einfluss der APOE-Testung auf das individuelle Verhalten                         | S. 66  |
| 9) T.9: Bedeutung der genetischen Beratung bei APOE-Testung                              | S. 67  |
| 10) T.10: Übersicht zu Argumenten pro einer Pflicht zum Nichtwissen                      | S. 109 |
| 11) T.11: Übersicht zu Argumenten pro einem Recht auf Wissen                             | S. 112 |
| 12) T.12: Übersicht zu Argumenten pro einem Recht auf Nichtwissen                        | S. 119 |
| 13) T.13: Übersicht zu Argumenten pro einer Pflicht zum Wissen                           | S. 121 |
| 14) T.14: Explikation  | S. 124 |
| 15) T.15: Pluralisation  | S. 127 |

## Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$	$\beta$ -Amyloid
AD	Alzheimer-Demenz, Alzheimer's Disease
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AGS	American Geriatrics Society
AlzA	Alzheimer's Association
APA	American Psychiatric Association
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-precursor-protein
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
cCT	Craniale Computertomographie
CDU	Christlich Demokratische Union
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
cMRT	Cranielle Magnetresonanztomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DTC	Direct-to-Consumer
EEG	Elektroenzephalographie
FDA	Food and Drug Administration

FDP	Freie Demokratische Partei
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
HD	Huntington's Disease
HDSA	The Huntington's Disease Society of America
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IES	Impact of Event Scale
IHA	International Huntington Association
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild cognitive impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NIA	National Institute On Aging
NIH	National Institutes 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
OR	Odds Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
REVEAL	Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease Study
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
WFN	World Federation of Neurology
WHO	World Health Organization



# Genetische Suszeptibilitätstestung für sporadische Alzheimer-Demenz: Analyse medizinethischer Probleme im Spannungsfeld von Autonomie und Verantwortung.

## I. Einleitung und theoretischer Hintergrund

### 1. Genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz

*„I've just had my genome scanned, and unfortunately I have common mutations that give me a mildly increased risk for dangerous blood clots, schizophrenia and type 2 diabetes. Worst of all, my ApoE gene indicates I have three times the average risk for getting Alzheimer's“*  
(Kristof 2003)

So wie Nicholas Kristof, Journalist der New York Times, kann heute jeder<sup>1</sup> sein Genom von kommerziellen Unternehmen über das Internet auswerten lassen. Die Anbieter sogenannter Direct-to-Consumer-Gentests (DTC-Gentests), wie zum Beispiel die US-Firma 23andMe<sup>2</sup>, werben damit, anhand von individuellen genetischen Daten eines Kunden dessen entsprechendes Risiko für bestimmte spätere Erkrankungen zu berechnen. Medien - und nicht zuletzt entsprechende kommerzielle Anbieter - suggerieren hierbei durch Gentests Antworten auf große Fragen des Lebens: Wie wird sich meine Gesundheit entwickeln? Trage ich „gute“ oder „schlechte“ Gene in mir? Werde ich eines Tages schwer erkranken? Bekomme ich im Alter Alzheimer?

Gleichzeitig wecken genetische Erkenntnisse die Hoffnung auf wirksame Vorsorge- oder Behandlungsmöglichkeiten und werden dementsprechend beworben: *„Better health starts with a healthy awareness. [...] And when you know more, you can consider better lifestyle choices and look out for common conditions and serious diseases“* (23andMe 2017)<sup>3</sup>.

Auf diese Weise werden dem „aktiv“ gesundheitsbewussten und vermeintlich eigenverantwortlich handelnden Kunden genetische Ergebnisse als sichere Prognose verkauft. Die Argumentation folgt der frühen Vision der Humangenetik, anhand genetischer Informationen eindeutige Voraussagen über mögliche spätere Erkrankungen treffen zu können. So werden dem Nobelpreisträger und Mit-

---

<sup>1</sup> Soweit im Folgenden Personenbezeichnungen und / oder Berufsgruppenbezeichnungen Verwendung finden, so sind damit - sofern nicht ausdrücklich anders angegeben - stets beide Geschlechter gemeint. Die Verfasserin sieht aus Gründen der Lesbarkeit bewusst von einer genderneutralen Ausdrucksweise ab.

<sup>2</sup> <https://www.23andme.com/en-gb/health/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

<sup>3</sup> siehe auch: *„Take a more active role in managing your health. Knowing how your genes may impact your health can help to plan for the future and personalize your healthcare with your doctor“* (23andMe 2013).

entdecker der DNA-Struktur, James Watson, folgende bedeutungsschweren Worte zugeschrieben: „We used to think that our fate was in our stars, but now we know that, in large measure, our fate is in our genes.“ (Karobi 2014, S. 23). Das Zitat macht deutlich, welche Bedeutung den Genen ursprünglich beigemessen wurde. Wie durch ein Orakel erschien es möglich, anhand genetischer Untersuchungen in die Zukunft zu blicken. Im Falle seltener Erkrankungen mit vollständiger Penetranz<sup>4</sup> wie zum Beispiel Morbus Huntington<sup>5</sup> mag dies zutreffen. Bezogen auf die sogenannten Volkskrankheiten wie die Alzheimer-Demenz ist die Aussagekraft genetischer Untersuchungen häufig deutlich geringer, als ursprünglich erhofft.

In der Tat wurden die Methoden genetischer Untersuchungen in den vergangenen Jahren stetig weiterentwickelt und gehören heute zum medizinischen Alltag. Ziel genetischer Untersuchungen ist es in der Regel, anhand genetischer Informationen Krankheitsursachen aufzuklären, neue Therapieansätze zu finden und Risikoprognosen zu verbessern. In der klinischen Praxis gehört genetische Diagnostik heute zur differentialdiagnostischen und prognostischen Abklärung von Erkrankungen zum medizinischen Alltag. So sind genetische Untersuchungen beispielsweise bei der Abklärung von Thromboseerkrankungen seit Jahren fest etablierter Bestandteil der medizinischen Diagnostik (Dahlbäck 2003)<sup>6</sup>. Die Entwicklungen moderner Gendiagnostik haben die Gesellschaft vor neue Herausforderungen gestellt. Aus den Möglichkeiten neuer Technologien ergeben sich zwangsläufig auch neue Problembereiche. Es stellt sich dabei ganz generell die Frage, wie die Errungenschaften der Human-genetik mit ihrem Wissenszugewinn sinnvoll genutzt werden können, ohne dabei einzelnen Menschen zu schaden. Wie kann beispielsweise die Diskriminierung Einzelner aufgrund genetischer Eigenschaften vermieden werden? Angesichts prädiktiver genetischer Diagnostik und hiermit verbundener möglicher Risiken im Allgemeinen sowie am Beispiel der Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz im Speziellen besteht aus medizinethischer Sicht daher Regulationsbedarf.

Unter *prädiktiver* Gendiagnostik, wie sie auch die DTC-Unternehmen anbieten, versteht man die Untersuchung eines gesunden Menschen auf genetische Anlagen bezüglich einer Erkrankung, bevor diese ausbricht. Die Kenntnis der genetischen Merkmale beziehungsweise entsprechender Mutationen ermöglicht so die Vorhersage einer Erkrankungswahrscheinlichkeit noch vor Manifestation erster klinischer Erkrankungssymptome (Bundesärztekammer 2003). Bezogen auf prädiktive Diagnostik ist

---

<sup>4</sup> Penetranz bezeichnet den Prozentsatz der Mutationsträger, die auch tatsächlich das mit der Mutation assoziierte Krankheitsbild entwickeln. Eine vollständige Penetranz liegt vor, wenn alle Personen mit der entsprechenden Erbanlage erkranken.

<sup>5</sup> Synonym: Chorea Huntington, auch Huntingtons Disease (HD) ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung, die monogen, autosomal-dominant vererbt wird. Kinder von Betroffenen haben damit eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, auch an HD zu erkranken. Durch genetische Untersuchungen lässt sich die Wahrscheinlichkeit zu erkranken mit annähernd absoluter Sicherheit vorhersagen (siehe hierzu Kapitel IV.1).

<sup>6</sup> Für eine historische Übersicht zu genetischer Diagnostik im medizinischen Kontext siehe: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina et al. 2012, S. 33-43.

die Sicherheit, mit der das Auftreten einer genetisch (mit-)bedingten Erkrankung vorhergesagt werden kann, sehr unterschiedlich. Hier muss unterschieden werden zwischen prädiktiver Diagnostik monogener und multifaktorieller Erkrankungen: Im Falle einer monogenen Krankheitsanlage handelt es sich um eine Mutation auf einem Gen, die zu der entsprechenden Erkrankung führt; sogenannte multifaktorielle Erkrankungen stehen unter dem Einfluss genetischer und nicht-genetischer Faktoren (Bundesärztekammer 2003). Hierzu zählen auch die sogenannten Volkskrankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes und auch die Alzheimer-Demenz. Bei monogen bedingten Erkrankungen wie Morbus Huntington<sup>7</sup> ist es in Einzelfällen möglich, mittels Gentest eine sichere Diagnose zu stellen bzw. eine Erkrankung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit vorherzusagen. Bei multifaktoriellen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz ist es hingegen nicht möglich, durch einen Gentest eine sichere Diagnose bzw. Vorhersage zu treffen. Hier lassen sich anhand risikoassoziierter Varianten einzelner Gene ausschließlich statistische Risikoabschätzungen, bzw. Suszeptibilitäten, für entsprechende Erkrankungen ermitteln. Die APOE $\epsilon$ 4-Variante des Gens, die auch der Journalist der New York Times trägt, erhöht zwar das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, führt aber nicht zwangsläufig zum Ausbruch der Demenz. Träger einer dieser APOE $\epsilon$ 4-Variante haben ein ca. dreifach höheres Risiko, Personen mit zwei Versionen davon eine ungefähr zehnfach erhöhte Wahrscheinlichkeit<sup>8</sup>, im Laufe des Lebens an Alzheimer-Demenz zu erkranken (Ertekin-Taner 2007).<sup>9</sup> Diese genetische Variante stellt damit bezogen auf die Alzheimer-Demenz einen wichtigen Risikofaktor dar. Die APOE $\epsilon$ 4-Variante ist jedoch weder notwendig noch ausreichend, um im Laufe eines Lebens eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Auch Träger zweier  $\epsilon$ 4-Versionen erkranken nicht zwangsläufig, ebenso wie Personen ohne diese Variante eine Alzheimer-Demenz entwickeln können.

Hierin offenbart sich bereits ein erstes zentrales Problem prädiktiver genetischer Diagnostik: Anders als beispielsweise von Unternehmen wie 23andMe beworben, lassen sich in den allermeisten Fällen aus probabilistischen genetischen Informationen kaum belastbare Gesundheitsinformationen ableiten. Angesichts multifaktorieller Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz von „guten“ oder „schlechten“ Genen zu reden wäre schlicht irreführend.<sup>10</sup> Vielmehr handelt es sich bei Suszeptibilitätsgenen wie dem APOE-Gen zunächst einmal um gemessene Korrelationen zwischen einem Gen und bestimmten Erkrankungswahrscheinlichkeiten (Myers et al. 1996). Die tatsächliche Erkrankungsentstehung unterliegt hingegen komplexen Interaktionen multipler, zum Teil noch ungeklärter Einflussfaktoren.

---

<sup>7</sup> Liegt hier im entsprechenden Huntington-Gen die verursachende Mutation vor, wird es zum Ausbruch der Krankheit kommen.

<sup>8</sup> im Vergleich zu Personen ohne APOE $\epsilon$ 4-Variante

<sup>9</sup> Siehe hierzu Kapitel II.5.1

<sup>10</sup> „Thus there are no ‘good’ genes or ‘bad’ genes, but only networks that exist at various levels and at different connectivities, and at different states of sensitivity to perturbation“ (Venter et al. 2001, S. 1347).

Dennoch findet die Vision, die Kenntnis um ein erhöhtes genetisches Risiko erlaube und motiviere gezielte Prävention, unter anderem durch DTC-Unternehmen weiter Verbreitung. Insbesondere angesichts einer spätmanifesten, zudem schwerwiegenden Erkrankung wie der Alzheimer-Demenz machen solche Aussichten zunächst hellhörig und klingen verheißungsvoll. So verwundert es nicht, dass Unternehmen, die Gentests Kunden direkt über das Internet anbieten, zunehmend Verbreitung finden. Bereits 2011 wurde von elf unterschiedlichen Unternehmen online ein kommerzieller Gentest für Alzheimer-Demenz angeboten (Dvoskin und Kaufman 2011). Die freie Verfügbarkeit der Testung wirft dabei jedoch komplexe Fragen auf, zumal eine prädiktive Gesundheitsinformation auch potentielle negative psychosoziale Folgen in sich bergen kann. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass unterschiedliche genetische Tests vermutlich auch mit unterschiedlichen Belastungsgraden einhergehen. Die Alzheimer-Demenz ist eine aus individueller, aber auch gesamtgesellschaftlicher Sicht gefürchtete Erkrankung. In westlich geprägten Gesellschaften, in der die Qualität des Lebens nicht zuletzt an der Fähigkeit, es selbst zu bestimmen, gemessen wird, ist die Angst vor einer Demenzerkrankung groß. In einer großen internationalen Studie gab die Mehrheit der Befragten an, ihre zweitgrößte gesundheitsbezogene Sorge nach Krebserkrankungen sei es, an Alzheimer-Demenz zu erkranken (Alzheimer Europe 2011). Zudem stellt die Alzheimer-Demenz schon heute die häufigste Ursache für Behinderungen in den späten Lebensabschnitten dar und setzt auch das deutsche Gesundheitssystem einem erheblichen Kosten- und Veränderungsdruck aus.

Effektive Präventions- und Therapieoptionen der Alzheimer-Demenz sind bisher nicht verfügbar. Die unter anderem kommerziell verfügbare APOE-Testung mag daher zum aktuellen Zeitpunkt ohne klinischen Nutzen sein: Erstens kann anhand der genetischen Daten keine sichere Prognose oder gar Diagnose gestellt werden. Zweites bleibt die prädiktive Information bei fehlenden Präventions- und Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Demenz ohne medizinische (Be-)Handlungskonsequenz. Die genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz stellt somit eine gesundheitsbezogene genetische Untersuchung ohne medizinischen Zweck dar. Derzeitige medizinische Leitlinien raten von einer präsymptomatischen APOE-Testung ab.

Dennoch ist das Wissen um das genetische Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, verfügbar. Wie verhält es sich also im Fall einer Person, die aus welchen Gründen auch immer ihr genetisches Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, zu wissen wünscht? Besteht auch ohne klinischen Nutzen und trotz möglicher Gefahren ein Recht auf Wissen? Oder besteht angesichts des Kostendrucks eines öffentlichen Gesundheitssystems in einer alternden Gesellschaft gar eine Pflicht zum Wissen, um verantwortungsvoll fürs Alter zu planen?

Angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz muss geklärt werden, was ein Regulationsmodell im vorliegenden Kontext aus ethischer Sicht leisten muss. Hierzu

müssen die zentralen betreffenden ethischen Prinzipien differenziert und anwendungsbezogen betrachtet werden.

## **2. Forschungsfrage, Aufgabe und Struktur**

Die vorliegende Arbeit behandelt die Frage, welche ethischen Aspekte angesichts der Möglichkeit präsymptomatischer Gendiagnostik für Alzheimer-Demenz betroffen bzw. von besonderer Bedeutung sind. Absicht der vorliegenden Forschungsarbeit ist es, medizinethische Problemfelder im Kontext präsymptomatischer Suszeptibilitätstestung zu identifizieren, zu analysieren und zu bewerten. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sollen der wissenschaftlichen Forschung und auch Interessengruppen als Grundlage für weiterführende Diskussionen zur Verfügung gestellt werden, um einen fundierten ethischen Umgang mit der Möglichkeit präsymptomatischer genetischer Diagnostik zu gewährleisten. Aufgabe ist es, die relevante Literatur aufzubereiten, medizinische Leitlinien darzustellen und bisherige empirische Ergebnisse zu präsentieren. Dieses Vorgehen erlaubt es, ethische Argumente des bisherigen wissenschaftlichen Diskurses zu identifizieren, zu analysieren und kontextbezogen zu bewerten.

In Kapitel I. wird in der Einleitung zunächst das Problemfeld prädiktiver Gendiagnostik im Allgemeinen und präsymptomatischer genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz im Speziellen umrissen. Dabei wird das Dilemma zwischen Chancen und Risiken genetischer Suszeptibilitätstestung illustriert. Ich erläutere hierbei die zentralen ethischen Problembereiche prädiktiver Gendiagnostik im Allgemeinen und leite über in spezifische Dilemmata der Gendiagnostik für spätmanifeste Erkrankungen. In dem einleitenden Kapitel erfolgt zudem die theoretische Verortung der vorliegenden Arbeit. Hierzu werden methodische Ansätze der Bioethik dargestellt und bezogen auf die vorliegende Arbeit spezifiziert.

In Kapitel II. folgt eine Darstellung biomedizinischer Aspekte der Alzheimer-Demenz sowie wissenschaftlicher Hintergründe der APOE-Testung, um die Grundlagen und Entwicklungspotenziale besser einschätzen zu können. Es erfolgt eine Begriffsklärung und die Darstellung epidemiologischer sowie klinischer Aspekte der Alzheimer-Demenz. Hierbei wird auf den aktuellen Stand der Forschung bezüglich Risikofaktoren und Prävention eingegangen. Das Kapitel schließt mit der Darstellung genetischer Aspekte der Alzheimer-Demenz.

In Kapitel III. der Arbeit werden bisherige internationale und nationale Regulationsansätze dargestellt. Es erfolgt ein Überblick zu Stellungnahmen, Empfehlungen und Positionen bezüglich der APOE-Testung. Anhand von Experten-Stellungnahmen deutscher sowie US-amerikanischer Fachgesellschaften

ten werden zentrale Argumente des wissenschaftlichen Diskurses analysiert. Wie gezeigt werden wird, ist die Debatte neben biomedizinisch-technischen Gründen um das Für und Wider der APOE-Testung auch durch ethische Bedenken charakterisiert. Dies erlaubt es, bereits erste ethische Dilemmata zu identifizieren. Zudem erfolgt in diesem Kapitel die Darstellung aktuell in Deutschland geltender rechtlicher Hintergründe bezüglich prädiktiver Gendiagnostik im Allgemeinen. Dabei werden die Leitprinzipien des seit 2010 geltenden Gendiagnostikgesetzes wie der Schutz vor Diskriminierung und das Prinzip des Arztvorbehaltes dargestellt. In diesem Zusammenhang wird auch auf Regulationsversuche im Umgang mit DTC-Genests und entsprechende Regulationslücken eingegangen.

Das Kapitel IV. stellt die vorhandene Literatur zu empirischen Untersuchungsergebnissen bezüglich psychischer und sozialer Implikationen präsymptomatischer Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz dar. Hierbei geht es vorrangig um individuelle Folgen genetischen Wissens. Das Kapitel geht dabei Hinweisen nach, inwiefern sich die in aktuellen Regulationsansätzen angeführten Argumente und Positionen empirisch halten lassen. Dabei werden einführend zunächst allgemeine Erkenntnisse zu psychosozialen Folgen präsymptomatischer genetischer Testung anhand der neurodegenerativen Erkrankung Morbus Huntington dargestellt. Allgemeine Aussagen über psychosoziale Folgen prädiktiver Genests sind kaum möglich, sodass der vorliegende Fall genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz spezifisch und detailliert untersucht werden muss. Im Zentrum des Kapitels steht daher die Darstellung sozialwissenschaftlicher Forschungsergebnisse zu psychosozialen Implikationen der präsymptomatischen genetischen Testung für Alzheimer-Demenz. Entscheidende Erkenntnisse hierzu liefern Ergebnisse eines großen US-amerikanischen Studien-Komplexes. Die „Risk Evaluation and Education for Alzheimer’s Disease Study“ untersucht seit 1999 psychische und soziale Folgen der individuellen genetischen Risikobestimmung und -kommunikation. Zusätzlich werden auch Erkenntnisse kleinerer Studien zum Themenkomplex mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen berücksichtigt.

Die Kenntnis der bisherigen empirischen Ergebnisse zur individuellen Lebenswirklichkeit erlaubt schließlich im Weiteren eine kontextspezifische Differenzierung: Ich analysiere, welche konkreten ethischen Probleme sich angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz identifizieren lassen.

Diese Erkenntnisse erlauben es, in Kapitel V., der medizinethischen Diskussion, die Dimensionen der zentralen ethischen Problembereiche weiter zu untersuchen.

Hier steht einerseits der Konflikt zwischen Autonomie und Fürsorge im Zentrum. Dabei wird der Frage nachgegangen, wie das Prinzip der Autonomie angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung sinnvoll ausgeübt werden kann. Ist eine Beschränkung des Rechts auf Kenntnis individu-

eller genetischer Informationen bezüglich der Alzheimer-Demenz in diesem Kontext ethisch zulässig? Und wenn eine Beschränkung des Rechts auf Selbstbestimmung in diesem Kontext zulässig ist, in welcher Form? Zudem untersuche ich die Frage, ob sich durch den Zugang zu genetischen Informationen bezüglich der Alzheimer-Demenz tatsächlich neue Verantwortungsbereiche im Sinne einer genetischen (Eigen-)Verantwortung ableiten lassen. Die Beantwortung dieser Fragen ist vielschichtig. Zur Klärung dieser offenen Fragen wird daher zunächst in den theoretischen und philosophischen Rahmen, in dessen Spannungsfeld sich die zu untersuchende Problematik bewegt, eingeführt.

Unter V.1. erfolgt daher eine Begriffsklärung und Einführung in die gegenwärtige medizinethische Debatte zum Prinzip des Respekts vor der Autonomie (V.1.1). Wichtige Bezugspunkte liefert im Folgenden die Darstellung des bioethischen Diskurses zu Patientenautonomie und prädiktiver Gendiagnostik (V.1.2 und V.1.3). Im medizinethischen Diskurs um die Wahrung der Selbstbestimmung angesichts der Möglichkeit genetischer Diagnostik spielen das Recht auf Wissen und Recht auf Nichtwissen eine zentrale Rolle. Bei der Klärung der Frage, ob eine Beschränkung des Rechts auf Wissen bzw. des Rechts auf Nichtwissen ethisch zulässig ist, ist es hilfreich, Bezug auf das Konzept des medizinischen Paternalismus bzw. Neopaternalismus zu nehmen (V.1.4). In V.1.5 erfolgt eine detaillierte Betrachtung der Begriffe *Recht auf Wissen*, *Pflicht zum Nichtwissen*, *Recht auf Nichtwissen* sowie *Pflicht zum Wissen*. Im weiteren Verlauf dienen diese Begriffe als strukturelles Gerüst für die medizinethische Analyse in V.3. Eine *Pflicht zum Wissen* im Sinne einer gesundheitlichen (Eigen-)Verantwortung, wie sie beispielsweise im Diskurs um sogenannte Public Health Genetics proklamiert wird, verdeutlicht, dass es allerdings zunächst einer Klärung des Begriffes *Verantwortung* bedarf. Es erfolgt daher in V.2 eine systematische Darstellung unterschiedlicher Dimensionen von Verantwortung (V.2.1). In V.2.2 erfolgt eine soziokulturelle Einordnung des Verantwortungsbegriffes mit Fokus auf Entwicklungen der modernen Biomedizin (V.2.2.1) und Gendiagnostik im Speziellen. Hier werden Konzeptionen genetischer Verantwortung dargestellt (V.2.2.2).

Unter Kenntnis dieser Hintergrundtheorien erfolgt in V.3, das sich der medizinethischen Analyse und Bewertung widmet, eine kontextspezifische Differenzierung des Verhältnisses von Autonomie und Verantwortung angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung.

Abschließend werden die Ergebnisse der medizinethischen Diskussion in Kapitel VI., der Zusammenfassung, in Thesen gebündelt.

### 3. Theoretische Grundlagen und methodisches Vorgehen

#### 3.1 Methodische Ansätze der medizinischen Bioethik

In der medizinischen Bioethik ist häufig eine konkrete Problemkonstellation aus der Praxis Ausgangspunkt ethischer Überlegungen. Sollen in diesem Spannungsfeld zwischen Theorie und Praxis überzeugende Regulationsansätze gefunden werden, müssen sowohl theoretische und ethische als auch praktische und empirische Aspekte des konkreten Problems aufeinander bezogen werden (siehe hierzu Honnefelder 1999). Angewandte Ethik dient als Grundlage für Richtlinien und Gesetze. Sie ist damit als öffentliche Angelegenheit zu verstehen und sollte daher auch ohne philosophische Erfahrung vergleichsweise nachvollziehbar, transparent und anwendbar sein (Raupich 2005, S. 15).

Im Folgenden sollen zunächst methodische Ansätze der medizinischen Bioethik dargestellt werden. Anschließend wird das methodische Vorgehen der vorliegenden Arbeit erläutert.

In der konkreten methodischen Auseinandersetzung mit medizinethischen Problemen im Spannungsfeld zwischen Theorie und Einzelfall finden sich verschiedene Modellvorstellungen ethischer Begründung:

Ein deduktives Anwendungsmodell (Top-down-Modell) orientiert sich hierbei an eindeutigen obersten Prinzipien, auf die sich die ethische Begründung und moralische Urteilsfindung stützt. Hierbei werden klassische ethische Ansätze beziehungsweise allgemeine Moraltheorien (wie der Utilitarismus oder Kantianismus) auf kontextspezifische Konfliktsituationen angewandt. Das Top-down-Modell wird häufig als dogmatisch zurückgewiesen (Schöne Seifert 2007, S. 25) und erweise sich allzu oft als unpraktikabel:

*„The moral life often requires even more than specific general norms. A situation may be such that no general norm (principle or rule) clearly applies. [...] In the process of specifying and balancing norms and in making particular judgements, we often must take into account factual beliefs about the world, cultural expectations, judgements of likely outcome, and precedents to help assign relative weights to rules, principles, and theories” (Beauchamp und Childress 2009, S. 370-371).*

Nach Beauchamp und Childress bleibe es in Anbetracht konkurrierender Moraltheorien unklar, welche im konkreten Fall anzuwenden sei. Zudem hätten sich allgemeine Moraltheorien kaum als so eindeutig erwiesen, als dass ein reines Durchdeklinieren eines konkreten Problems stets zu einer der



Lebenswirklichkeit entsprechenden Schlussfolgerung führe. Dem Top-down-Modell fehle die nötige Konkretetheit zur Lösung eines spezifischen Einzelfalls<sup>11</sup> (vgl. auch Clausen 2005).

Dem Top-down-Modell einer übergeordneten Moraltheorie gegenüber steht das sogenannte Bottom-up-Modell, das eine induktive Argumentation wählt. Hier stehen nicht übergeordnete Prinzipien, sondern der konkrete Einzelfall im Vordergrund. Ein solches Modell ist zunächst intuitiv und aus sich heraus kontextspezifisch. Jedoch lässt sich nach diesem Modell nur nachträglich eine stabile Theorie formulieren, die in der Regel nicht als eigenständig normativ gewertet werden kann (vgl. Schöne-Seifert 2007, S. 25-27).

Nach dem kohärentistischen ethischen Argumentationsmodell wird sowohl von oben nach unten als auch von unten nach oben argumentiert, bis übergeordnete Normen und konkrete Intuitionen kohärent zueinander passen und letztlich eine ethische Rechtfertigung ermöglichen (vgl. Schöne-Seifert 2007, S. 27-29, Beauchamp und Childress 2009, S. 381-387). Als Grundmodell kohärentistischen Argumentierens gilt das Überlegungsgleichgewicht nach John Rawls (Rawls 1971), das von Norman Daniels zu einem „weiten Überlegungsgleichgewicht“ weiterentwickelt wurde (vgl. Marckmann 2005). Laut Daniels „kann die Lösung ethischer Probleme meistens weder von oben, noch von unten erfolgen, sondern muss vielseitig sein und den Erfordernissen von Kontext und Theorie gerecht werden“ (Daniels 2005, S. 363). Sein „weites Überlegungsgleichgewicht“ berücksichtigt daher einerseits a) wohlüberlegte Urteile, b) allgemeine Urteile (Prinzipien) und zusätzlich c) relevante Hintergrundtheorien.<sup>12</sup> Das heißt es treten nicht nur allgemeine Moraltheorien und subjektgebundene normative Urteile bzw. Intuitionen, sondern zusätzlich auch empirische Erkenntnisse ins Gleichgewicht. So umfasst das weite Überlegungsgleichgewicht zusätzlich „eine theorieabhängige Revision moralischer Urteile“ (Marckmann 2005, S. 399).

In der biomedizinischen Ethik findet das kohärentistische Modell Anwendung in dem prominenten – wenn auch nicht unumstrittenen – Buch „Principles of Biomedical Ethics“. In diesem 1979 erstmals erschienenen, mittlerweile in der sechsten Auflage vorliegenden Buch stellen die US-amerikanischen Philosophen Tom Beauchamp und James Childress vier grundlegende Moralprinzipien (mittlerer Reichweite) auf. Bei den Prinzipien Autonomie, Schadensvermeidung, Fürsorge und Gerechtigkeit handelt es sich um Prinzipien mittlerer Reichweite, die prima facie „nur solange verpflichtend sind, wie sie nicht mit gleichwertigen oder stärkeren Verpflichtungen kollidieren“ (Marckmann 2005, S. 400). Die Prinzipien gelten ausdrücklich nicht hierarchisch oder absolut, sondern bilden vielmehr eine „allgemeine ethische Orientierung“ (Marckmann 2005, S. 400).

---

<sup>11</sup> „The abstract rules and principles in moral theories are extensively indeterminate. That is, the content of these rules and principles is too abstract to determine the acts that we should perform“ (Beauchamp und Childress 2009, S. 370).

<sup>12</sup> „The method of wide reflective equilibrium is an attempt to produce coherence in an ordered triple of sets of beliefs held by a particular person, namely, (a) a set of considered moral judgments, (b) a set of moral principles, and (c) a set of relevant background theories“ (Daniels 1996, S. 22).

Im Folgenden sollen die Prinzipien kurz inhaltlich dargestellt werden. In den Principles of Biomedical Ethics sind die Prinzipien jeweils in eigenen Kapiteln aufgeführt, in denen ihre allgemeine Bedeutung sowie daraus resultierende Pflichten formuliert werden.

Autonomie wird in den Principles als Fähigkeit überlegter „Selbstgesetzgebung“ (autos=selbst, nomos=Gesetz) verstanden. Das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Einzelnen lehnt äußere Einflüsse und Kontrolle über individuelle Entscheidungen und Handlungen ab. In der Medizinethik ergibt sich hieraus die Unabhängigkeit gegenüber ärztlicher Autorität. Das Prinzip des Respekts vor der Autonomie betont damit die essentielle Bedeutung einer kompetenten Beratung des Patienten, die ihn in die Lage versetzt, autonome Entscheidungen zu treffen. Dies entspricht dem Konzept einer autonomen bzw. informierten Zustimmung. Das Nicht-Schadens-Prinzip galt schon in der Antike in Form des *primum non nocere* als zentraler ethischer Grundsatz der Medizin. Dieses Prinzip beinhaltet sowohl das Verbot, dem Patienten Schaden zuzufügen (Prinzip der Schadensvermeidung), als auch das Gebot des Wohltuens (Prinzip der Fürsorge). Unter dem Prinzip der Gerechtigkeit wird in der Medizinethik beispielsweise Verteilungsgerechtigkeit im Sinne einer fairen und angemessenen Verteilung bestimmter Ressourcen (z.B. gerechte Allokation von Organen) verstanden.

Anstatt in der Auseinandersetzung mit einem konkreten ethischen Problem eine übergeordnete Theorie anzuwenden, werden nach dem Ansatz von Beauchamp und Childress die genannten Prinzipien kontextspezifisch interpretiert und gegen andere Normen abgewogen.

Der Ansatz von Beauchamp und Childress, verächtlich auch als „Principlism“ oder „Georgetown Mantra“ bezeichnet, ist stets auch scharfer Kritik ausgesetzt gewesen. Als ein Haupteinwand gegen die Principles wird vorgebracht, dass die vier Prinzipien nicht in eine einheitliche Moraltheorie eingebettet sind (Clouser und Gert 1990). Quante und Vieth fassen die Kritik wie folgt zusammen:

*„Ethisch richtiges Handeln liegt nur dann vor, wenn die Motivation zu einer bestimmten Handlung aus dem Bewusstsein der Übereinstimmung der Handlung mit dem System der Moral erfolgt. Dieses System ist universal und gilt für alle (vernünftigen) Wesen. Die Aufgabe der Ethik besteht darin, Expertenwissen zur Verfügung zu stellen, das es Ethik-Laien ermöglicht, die Bedeutung des Systems der Moral für ihr Handlungsfeld zu erkennen.“* (Quante und Vieth 2003, S. 146)

Trotz aller fundamentalen Kritik an der Prinzipienethik ist sie als Methode zur Strukturierung und Diskussion praxisnaher medizinethischer Probleme im medizinischen Alltag etabliert.

Im kohärentistischen medizinethischen Diskurs um Gendiagnostik liegt der Fokus der Diskussionen traditionell auf der Auseinandersetzung mit dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie: Angesichts der Möglichkeit des Wissen um die eigene genetische Konstitution wird ein Recht auf Wissen als auch ein Recht auf Nichtwissen diskutiert, das jeweils im Recht auf informationelle Selbstbestimmung im Prinzip des Respekts der Autonomie des Einzelnen begründet ist (Propping et al. 2006). Prädiktive genetische Diagnostik soll nach angemessener Beratung und *informed consent* Personen,

die eine Testung wünschen, zur Verfügung stehen, ebenso wie es jedem im Sinne des Selbstbestimmungsrechtes frei stehen sollte, auf das Wissen um die eigene genetische Konstitution zu verzichten (Hildt 2009).

Auch im Rahmen dieser medizinethischen Arbeit ist eine Auseinandersetzung mit dem Prinzip des Respekts der Autonomie angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung der Alzheimer-Demenz unumgänglich. So muss geklärt werden, ob angesichts der Möglichkeit der APOE-Testung ein Recht auf Wissen beziehungsweise ein Recht auf Nichtwissen besteht oder ob eine Begrenzung eines solchen Rechtes ethisch zu rechtfertigen ist.

Um jedoch angesichts eines komplexen Problembereiches wie im vorliegenden Fall genetischer Suszeptibilitätstestung ein fundiertes Grundverständnis für die medizinethische Problematik zu entwickeln, ist, wie die vorliegende Arbeit zeigt, eine alleinige formale Bezugnahme auf ethische Theorien, wie den Respekt der Autonomie, methodisch nicht ausreichend. Dies macht die Auseinandersetzung mit prädiktiver Gendiagnostik rasch deutlich: Das Wissen um Erbanlagen betrifft eo ipso nicht nur Einzelpersonen, sondern auch Familien. Sozialwissenschaftliche Empirie ergibt, dass im Zeitalter präsymptomatischer Gendiagnostik und öffentlicher Diskussionen zu vorausschauendem Gesundheitsmanagement eine genetische Testung nicht nur als persönliche Angelegenheit, sondern auch als eine Art familiäre Verantwortung beziehungsweise Pflicht verstanden wird: „[...] *responsibility for the management/prevention of risk is not simply an individual realisation, but a familial obligation*“ (Arribas-Ayllon et al. 2008, S. 1522). Der Begriff der *responsibility*, bei Arribas-Ayllon et al. im Sinne einer genetischen Verantwortung der Familie gegenüber verstanden, verdeutlicht, dass eine alleinige individualistische Perspektive, wie sie die Auseinandersetzung mit dem Autonomiebegriff bietet, im vorliegenden Fall methodisch zu kurz greift.

Eine Medizinethik, die sich als öffentliche Angelegenheit versteht, muss kontextsensitiv neben individuellen Perspektiven auch die kollektiven Dimensionen des Problembereichs berücksichtigen und weitere Akteure identifizieren. Im vorliegenden Fall ist hierzu methodisch eine systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes hilfreich. Wie Schicktanz und Schweda zeigen, kann eine systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes Leerstellen in bioethischen Debatten aufzeigen. „*Considering the concept of responsibility can also help to complement the current bioethical focus on individual autonomy by including the perspectives of other actors, such as family members or social groups*“ (Schicktanz und Schweda 2012, S. 131). Die vorliegende medizinethische Analyse genetischer Suszeptibilitätstestung der Alzheimer-Demenz erfolgt anhand einer kontextspezifischen Auseinandersetzung mit dem Prinzip des Respekts der Autonomie und des Verantwortungsbegriffes.

Für eine kontextspezifische medizinethische Diskussion muss zunächst, auch anhand sozioempirischer Forschungsergebnisse, die konkrete soziale Praxis erfasst werden (Schicktanz 2009).

Zu den relevanten Arbeitsschritten der vorliegenden Arbeit zählt somit zunächst eine Auseinandersetzung mit allgemeinen medizinischen und speziellen genetischen Aspekten der Alzheimer-Demenz. Vor diesem Hintergrund kann die bisherige Praxis im Umgang mit präsymptomatischer Gendiagnostik kontextspezifisch anhand der Analyse aktueller Regulierungsansätze und Leitlinien reflektiert werden. Hierin offenbaren sich im vorliegenden Kontext relevante ethische Prinzipien, die erst durch die Auseinandersetzung mit individuellen Lebenswirklichkeiten anhand empirischer Erkenntnisse weiter spezifiziert werden können. Die Darstellung dieser verschiedenen Aspekte und Hintergründe erlaubt schließlich eine systematische ethische Analyse der Thematik.

Methodisch handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Analyse und Auswertung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. Diese wurde durch Recherche von 05.2013 bis 03.2014 in den einschlägigen Fachdatenbanken (PubMed, Sociological Abstracts, PhilPapers, BELIT, Google Scholar etc.) erschlossen<sup>13</sup>. Zudem wurden Sammelwerke und Monographien zur Thematik, Informationsbroschüren aus dem politischen Umfeld und populärwissenschaftliche Darstellungen aus den Medien sowie unterschiedliche online erschienene Darstellungen einschlägig tätiger Unternehmen und Verbände berücksichtigt.

---

<sup>13</sup> Nach 2014 erschienene Literatur wird im Rahmen dieser Arbeit nur selektiv berücksichtigt.

## II. Medizinische Aspekte der Alzheimer-Demenz

Ziel dieses Kapitels ist es, wesentliche medizinische und naturwissenschaftliche Aspekte der Alzheimer-Demenz darzustellen. Nur bei Kenntnis dieser Hintergründe kann die in den anschließenden Kapiteln folgende Erörterung psychosozialer und ethischer Aspekte der präsymptomatischen Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz gelingen.

Zunächst ist eine Definition und Begriffsklärung sowie eine Abgrenzung der Alzheimer-Demenz von anderen Demenztypen notwendig. Hieran schließt eine Einführung in epidemiologische und klinische Aspekte der Alzheimer-Demenz an. Einem Überblick zu den pathophysiologischen Grundlagen des Krankheitsbildes folgt schließlich die Darstellung genetischer Erkenntnisse bezüglich der Alzheimer-Demenz.

### 1. Definition

Der Begriff Demenz bezeichnet ein klinisches Syndrom. In der vorliegenden Arbeit wird die Definition der Demenz nach ICD-10 zugrunde gelegt (WHO 2010):

*„Demenz (ICD-10-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, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.“*

Demenzerkrankungen nehmen im Alter exponentiell zu, müssen aber von der normalen Involution des Gehirns im Alter abgegrenzt werden. Anatomisch findet man im höheren Alter eine allgemeine Atrophie des Gehirns, die auch bei voller kognitiver Leistungsfähigkeit vorliegen kann (Hacke 2010). Die geistige Leistungsfähigkeit nimmt bei allen Menschen in einem höheren, individuell variablen Alter ab; Merkfähigkeit und intellektuelle Umstellungsfähigkeit können nachlassen (Hacke 2010). Wenn der kognitive Abbau das altersentsprechende Maß überschreitet, jedoch ohne Beeinträchtigung der Lebensführung wie bei einer Demenzerkrankung, spricht man von milder kognitiver Beeinträchtigung oder auch MCI (aus dem Englischen: mild cognitive impairment) (Hacke 2010).

Das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz wurde im Jahr 1907 zum ersten Mal durch den Deutschen Arzt Alois Alzheimer beschrieben (Alzheimer 1907). Unter der Alzheimer-Demenz versteht man nach ICD-10 eine primär degenerative Hirnerkrankung mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Die Alzheimer-Demenz beginnt meist schleichend progredient über einen Zeitraum von mehreren Jahren (WHO 2010). Differentialdiagnostisch kommen neben anderen Demenzformen (z.B. Lewy-Body-Demenz) insbesondere vaskuläre sowie reversible Demenzursachen (z.B. Delir, Schilddrüsenerkrankungen etc.) in Frage.

Es werden üblicherweise zwei Formen der Alzheimer-Demenz, die *late-onset* sowie die *early-onset* Form, unterschieden: Die late-onset Alzheimer-Demenz stellt die häufigste Form der Demenz dar (Gleixner et al. 2011). Sie trifft Menschen im höheren Lebensalter von über 65 Jahren und ist multifaktoriell bedingt: Neben Umwelt- und Lifestylefaktoren, deren genauer Einfluss bislang noch unklar ist (siehe II.5), sind genetische Faktoren in der Pathogenese dieser auch als sporadische Alzheimer-Demenz bezeichneten späten Form bekannt. Insbesondere steht das APOE-Gen bzw. das APOE  $\epsilon$ 4-Allel<sup>14</sup> dieses Gens in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die late-onset Alzheimer-Demenz (siehe II.5.1). Dieses ist jedoch weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für das Auftreten der Krankheit.

Die sehr seltene early-onset Form der Alzheimer-Demenz (ca. 5% - 6% aller Alzheimer-Demenz-Fälle) tritt vor dem 65. Lebensjahr, zum Teil sogar vor dem 30. Lebensjahr auf (Hacke 2010). Man spricht hier auch von familiärer Alzheimer-Demenz, da diese Form eindeutig auf spezifische genetische Mutationen in den Genen Presenilin1, Presenilin2 und APP zurückzuführen ist und einem autosomal-dominanten Erbgang folgt (siehe II.5).

Pathophysiologisch handelt es sich bei der Alzheimer-Demenz um eine Atrophie der Großhirnrinde mit vornehmlicher Lokalisation im Frontal-, Temporal- und Parietallappen (Hacke 2010). Sie geht mit einem Nervenzellverlust und charakteristischen morphologischen Veränderungen einher. Dazu zählt die Ablagerung sogenannter  $\beta$ -Amyloid-Plaques und neurofibrillärer Bündel des Tau-Proteins im Cortex (Hacke 2010).

Die medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz ist in erster Linie symptomatisch, und auch der Einsatz von Antidementiva (Synonym: Nootropika) kann den Krankheitsverlauf allenfalls verlangsamen (Gleixner et al. 2011). Gesicherte Präventionsmaßnahmen sind bislang nicht bekannt (Polidori et al. 2010).

In der deutschsprachigen Literatur wird häufig der Begriff Alzheimer-Krankheit (ICD-10) verwendet. Alternativ wird auch von Alzheimerscher Krankheit, Alzheimer-Demenz bzw. Demenz vom Alzheimer-Typ gesprochen. Im angloamerikanischen Raum ist die Bezeichnung Alzheimer's Disease (AD) üblich.

---

<sup>14</sup> Ein Allel ist eine Variante eines Gens, die durch eine bestimmte Nukleotidsequenz bestimmt wird.

Um eine Einheitlichkeit mit der internationalen Literatur zu schaffen, wird in dieser Arbeit vornehmlich der Begriff Alzheimer-Demenz bzw. die Abkürzung AD verwendet.

## 2. Epidemiologie

Laut Schätzungen der internationalen Alzheimer Vereinigung, Alzheimer's Disease International, waren im Jahr 2010 weltweit 35,6 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt (Alzheimer's Disease International 2009).<sup>15</sup> Auf die ältere Bevölkerung bezogen bedeutet dies, dass 4,7% der über 60-Jährigen zu diesem Zeitpunkt an einer Demenz litten. Experten gehen davon aus, dass die Prävalenz<sup>16</sup> sich alle 20 Jahre verdoppeln wird (WHO und Alzheimer's Disease International 2012). Daraus ergäbe sich für das Jahr 2030 eine Zahl von 65,7 Millionen und für 2050 von 114,4 Millionen Betroffenen.

Die Alzheimer-Demenz beginnt typischerweise zwischen dem siebten und achten Lebensjahrzehnt und darüber. Die Prävalenz nimmt mit fortschreitendem Alter kontinuierlich zu: zwei Drittel aller Kranken sind über 80 Jahre alt. In dieser Altersgruppe treten auch 60 % der Neuerkrankungen auf. Bei den unter 65-Jährigen hingegen nur 3% (Bickel 2000).

In Deutschland lebten im Jahr 2010 etwa 1,2 Millionen an Demenz erkrankte Menschen (Bickel 2010). Mit der zunehmenden Bevölkerungsalterung wird die Prävalenz Alzheimer-Demenz voraussichtlich weiter zunehmen. Prognosen gehen von einer Zunahme der Krankenzahl in der Bundesrepublik auf ca. 2,6 Millionen im Jahr 2050 aus (Bickel 2010).

Für die USA wurde die Anzahl der an Alzheimer-Demenz Erkrankten für das Jahr 2010 auf 5,1 Millionen Menschen geschätzt (Hebert et al. 2003).

Es erkranken deutlich mehr Frauen als Männer an einer Demenz (Bickel 2000; Hebert et al. 2001); auch leben Frauen länger mit der Erkrankung als Männer (Hebert et al. 2001). In den USA sind 3,4 Millionen Frauen und lediglich 1,8 Millionen Männer an Alzheimer-Demenz erkrankt (Hebert et al. 2001). Studien deuten allerdings darauf hin, dass es keinen signifikanten Unterschied in der altersspezifischen Inzidenz<sup>17</sup> bei Männern und Frauen gibt (Hebert et al. 2001). Demzufolge haben Frauen und Männer bezogen auf ihr Lebensalter das gleiche Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken.

## 3. Pathologie

Im Jahr 1906 berichtete der deutsche Psychiater und Neuropathologe Alois Alzheimer erstmals „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ (Alzheimer 1907), die er bei seiner Patientin Auguste D. beobachtet hatte. Sie litt an Gedächtnisschwäche und Halluzinationen und verstarb im Alter von 55

---

<sup>15</sup> Die Daten beziehen sich auf 135 Publikationen zu 147 Studien. Im Gegensatz zu früheren wichtigen Publikationen werden hierbei auch neue Studien aus Schwellen- und Entwicklungsländern berücksichtigt (Ferri et al. 2005). Dadurch steigt der geschätzte Anteil der an Demenz Erkrankten unter den über 60-Jährigen von 3,9% auf 4,7%. Grundsätzlich zur Methode siehe: World Alzheimer Report 2009, S. 28-29.

<sup>16</sup> Unter Prävalenz versteht man die Anzahl der erkrankten Menschen in der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.

<sup>17</sup> Unter Inzidenz versteht man die Anzahl der Neuerkrankungen in einer Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Jahren. Nach ihrem Tod untersuchte Alzheimer ihr Gehirn und entdeckte eine Veränderung der Neurofibrillen sowie „Herdchen, welche durch Einlagerungen eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde bedingt sind“ (Alzheimer 1907, S. 148). Aus heutiger Sicht handelt es sich bei den bereits von Alzheimer beobachteten „Herdchen“ um Ablagerungen eines klebrigen Peptids, das  $\beta$ -Amyloid, in der Großhirnrinde, die als neuritische oder auch senile Plaques bezeichnet werden. Diese konzentrischen Plaques setzen sich aus einem zentralen Amyloidkern und einem peripheren Kranz aus degenerierten Nervenzellfortsätzen und Glia zusammen (Aguzzi et al. 2008). Bei der Alzheimer-Demenz finden sich diese neuritischen Plaques in großer Zahl und Dichte. Aber auch im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses treten diese Plaques auf - dann jedoch meist in geringer Anzahl und funktionell nicht bedeutsam (Aguzzi et al. 2008). Auch den bereits von Alzheimer beschriebenen typischen Veränderungen der Neurofibrillen kommt bis heute große Bedeutung zu. Diese zu Bündeln<sup>18</sup> aggregierten Neurofibrillen finden sich im Zellkörper der Nervenzellen. Sie enthalten unter anderem das Mikrotubuli-assoziierte Tau-Protein (Aguzzi et al. 2008). Physiologischerweise stabilisiert das Tau-Protein Mikrotubuli. Im Rahmen der Alzheimer-Pathologie kommt es zu Ablagerungen der Neurofibrillen, deren Verteilung im Gehirn mit den klinisch beobachteten Ausfällen korreliert. Neben den Amyloid-Plaques und den neurofibrillären Bündeln ist die Alzheimer-Demenz durch eine weitere mikroskopische Veränderung charakterisiert: Typisch sind Ablagerungen eines weiteren Peptids (A $\beta$ -Amyloid) in kleinen Gefäßen des Gehirns (Aguzzi et al. 2008).

Diese schon früh beschriebenen morphologischen Veränderungen bieten bis heute Erklärungsansätze in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz. Die heute einflussreichste Hypothese zur Krankheitsentstehung basiert auf den Erkenntnissen zur Entstehung und Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid (Gandy 2005; Hardy und Allsop 1991). Diese vor über 20 Jahren erstmals formulierte Hypothese (Hardy und Allsop 1991) besagt, dass die Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) im Gehirn das erste Ereignis und somit den entscheidenden Prozess in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz darstellt.<sup>19</sup> Es wird angenommen, dass die übrigen pathogenen Prozesse, wie die Bildung der neurofibrillären Bündel, eine Folge eines Ungleichgewichts zwischen  $\beta$ -Amyloid-Bildung und  $\beta$ -Amyloid-Abbau darstellen (Hardy und Allsop 1991).

Das  $\beta$ -Amyloid entspricht einem kleinen Bruchstück eines größeren Vorläuferproteins (engl.:  $\beta$ -amyloid-precursor-protein, abgekürzt: APP) und entsteht durch dessen proteolytische Spaltung. A $\beta$  stellt in jeder Lebensphase ein normales Stoffwechselprodukt des APP-Stoffwechsels dar. Physiologisch werden dem  $\beta$ -Amyloid antimikrobielle Eigenschaften zugeschrieben.  $\beta$ -Amyloid wird unter physiologischen Verhältnissen aus dem Vorläuferprotein APP durch zwei Enzyme, die  $\alpha$ -Sekretase

---

<sup>18</sup> Häufig wird auch der englische Begriff *tangles* benutzt.

<sup>19</sup> „The pathological cascade for the disease process is most likely to be:  $\beta$ -amyloid deposition -> tau phosphorylation and tangle formation -> neuronal death.“ (Hardy and Allsop 1991, S. 383)



und anschließend durch die  $\gamma$ -Sekretase prozessiert. Hierbei entsteht kontinuierlich  $\beta$ -Amyloid, jedoch ohne dass es zu Ablagerungen und Krankheitsentstehung kommt.

Es existieren jedoch verschiedene Formen bzw. Längen des A $\beta$ . Ein normalerweise in vergleichsweise kleinen Mengen vorhandenes, 42 Aminosäuren langes  $\beta$ -Amyloid (A $\beta_{1-42}$ ) neigt besonders zur Bildung von Amyloidablagerungen. Kommt es zu einer Besonderheit im Stoffwechselweg, nämlich zur Spaltung des Vorläuferproteins durch ein anderes Enzym - die  $\beta$ -Sekretase und nachfolgend  $\gamma$ -Sekretase - entsteht vermehrt A $\beta_{1-42}$  und es kommt zur Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid, die den neuronalen Zelltod begünstigt (Gandy 2005).

Die  $\beta$ -Amyloid-Kaskaden-Hypothese stützt sich auf Erkenntnisse zur Genetik familiärer Alzheimer-Demenz-Formen. Es handelt sich um Mutationen in den Genen, welche die Proteine Praesenilin1, Praesenilin2 und APP kodieren.<sup>20</sup> Diese Mutationen führen alle sowohl zu einer verstärkten Bildung von A $\beta$  insgesamt als auch zu einer erhöhten Menge der als toxisch geltenden Variante A $\beta_{1-42}$  (Hardy und Selkoe 2002).

Auch wenn die  $\beta$ -Amyloid-Hypothese einen guten Erklärungsrahmen für die Pathogenese der Alzheimer-Demenz bietet und eine „vernünftige Basis für die Entwicklung von Therapiestrategien“ (Wirhth und Bayer 2009, S. 76) darstellt, ist sie auch heute noch keineswegs unumstritten (Wirhth und Bayer 2009). Häufig genannte Einwände beziehen sich auf die Tatsache, dass die Anzahl der neuritischen Plaques im Gehirn der Betroffenen nicht mit dem Ausmaß der Symptomatik korreliert (Hardy und Selkoe 2002). Im Gegensatz zu den mikroskopischen Befunden ließ sich jedoch zwischen dem biochemischen Nachweis von A $\beta$  und dem Schweregrad der Erkrankung eine Korrelation feststellen (Gandy 2005).

## **4. Klinische Aspekte der Alzheimer-Demenz**

### **4.1 Symptome und Verlauf**

Die ersten pathophysiologischen Veränderungen bei Alzheimer-Demenz beginnen bereits Jahre vor der Manifestation der Erkrankung. Aus der Kenntnis um den frühen Beginn mit zunächst leichter kognitiver Einschränkung wurde das Konzept des „Mild Cognitive Impairments“ - MCI als „Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz“ entwickelt (Leitlinie Demenz 2016, S. 105). Unter „Mild Cognitive Impairment“ versteht man in der Regel eine leichte Minderung kognitiver Fähigkeiten, wel-

---

<sup>20</sup> In den 1990er Jahren konnte eine Mutation im APP-Gen auf Chromosom 21 identifiziert werden. Interessanterweise finden sich bei Patienten mit Trisomie 21 (Down Syndrom) ab einem bestimmten Alter ähnliche histopathologische Veränderungen wie bei der Alzheimer-Demenz. Anhand dieser Erkenntnisse wurde die Amyloid-Hypothese anfänglich abgeleitet. Später wurden dann weitere Mutationen im APP-Gen identifiziert und Mutationen in den Praesenilin-Genen (PSEN1-Chromosom 14, PSEN2-Chromosom 1) entdeckt (Hardy und Selkoe 2002).

che die betroffene Person beim Verrichten alltäglicher Aktivitäten nur gering beeinträchtigt und dem Betroffenen selbst oder einem Angehörigen aufgefallen ist (Albert et al. 2011). Eine einheitliche Definition des MCI ist bisher noch nicht gelungen (Leitlinie Demenzen 2016). Annähernd die Hälfte der Patienten, die wegen eines MCI einen Arzt aufsuchen, entwickeln in den darauf folgenden 3-4 Jahren eine Demenz (Petersen et al. 1999). Das MCI wird klinisch vermutlich weiter an Bedeutung gewinnen, da zukünftige Behandlungsstrategien darin bestehen werden, bereits in einem frühen, wenn nicht sogar präklinischen Zeitpunkt der Alzheimer-Demenz die Therapie anzusetzen.

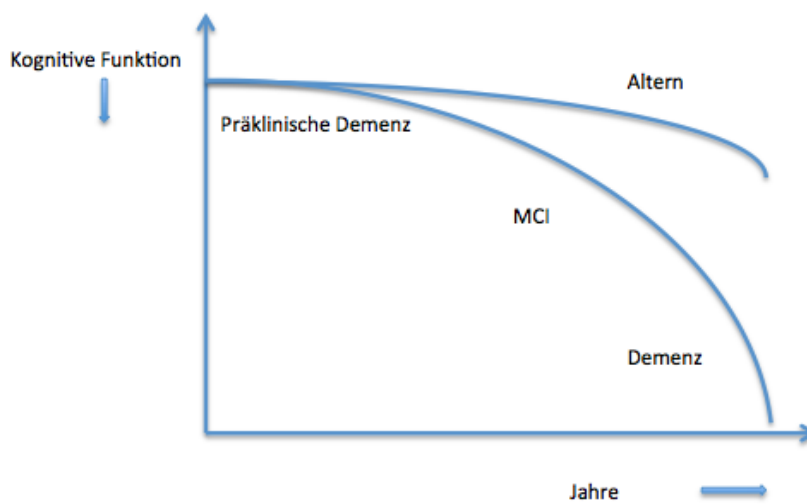


Abb. 1: Das Kontinuum der Alzheimer-Demenz. Die aktuellen US-amerikanischen Leitlinien teilen die pathophysiologischen und symptomatischen Veränderungen in drei Stadien ein: 1. Präklinische Alzheimer-Demenz, 2. Stadium milder kognitiver Beeinträchtigungen (MCI) und 3. das Stadium der Alzheimer-Krankheit (Sperling et al. 2011 S. 19).

Der Krankheitsverlauf der Alzheimer-Demenz ist unaufhaltsam schleichend progredient und durch den langsamen Verlust aller höheren kognitiven Funktionen gekennzeichnet (Hacke 2010). Der Progress der Alzheimer-Demenz verläuft nicht zwangsläufig linear und kann am besten anhand klinischer Skalen wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) nachverfolgt werden. Dabei lassen sich in der Regel kontinuierlich kognitive Rückschritte dokumentieren. Das Überleben nach Diagnosestellung wird mit ca. 4 Jahren angegeben (Helzner et al. 2008). Im Frühstadium der AD sind vor allem das Kurzzeitgedächtnis, die Orientierungsfähigkeit und die sprachliche Ausdrucksfähigkeit beeinträchtigt. Die Patienten haben bereits Schwierigkeiten, komplizierte Alltagsaufgaben zu bewältigen, während die Persönlichkeit und das emotionale Erleben im Vergleich dazu noch lange erhalten bleiben (Hacke 2010; Kurz 2002). Später ist auch das Langzeitgedächtnis betroffen und das Denkvermögen eingeschränkt. In diesem mittleren Stadium können auch einfache Alltagsaufgaben nicht mehr allein bewältigt wer-

den. Es treten Unruhe, emotionale Labilität und Reizbarkeit bis hin zu Aggressivität auch gegenüber Bezugspersonen auf (Kurz 2002). Es fallen Verarmungen der Sprache, Perservationen, Neologismen und Logoklonien auf. Neben den kognitiven Störungen leiden die Patienten häufig unter Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Depressionen. Das Krankheitsbewusstsein ist aufgrund der kognitiven Defizite allenfalls oberflächlich vorhanden (Hacke 2010). Im Spätstadium geht das Sprachverständnis völlig verloren. Neben dem hochgradigen Abbau intellektueller Fähigkeiten kommt es auch zu massiven körperlichen Einschränkungen. Es treten Gehstörungen, die Unfähigkeit zur Kontrolle der Körperhaltung und vollständige Harninkontinenz auf. Ferner können Schluckstörungen und cerebrale Krampfanfälle auftreten (Kurz 2002). Die Patienten führen im Endstadium stereotype Bewegungen aus wie Zupfen, Reiben, Pendelbewegungen des Kopfes oder auch Kletterbewegungen (Hacke 2010).

#### **4.2 Diagnostik und Diagnose**

Die Diagnose der Alzheimer-Demenz kann nur durch eine neuropathologische Untersuchung des Gehirns, in der Regel post-mortem, mit eindeutiger Sicherheit gestellt werden (Khachaturian 1985). Die wahrscheinliche Diagnose wird klinisch anhand unten aufgeführter Kriterien gestellt. Unterstützend kommen neben der Anamnese und Labordiagnostik apparative sowie neuropsychologische Verfahren zum Einsatz.

Folgende diagnostische Schritte werden in der Regel durchgeführt (Leitlinie Demenz 2016; DGPPN und DGN 2010): Bereits die Anamnese gibt wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Demenz. Es wird die Orientierung des Patienten zu Zeit, Raum und Person erhoben. Weiter ist die Fremdanamnese von entscheidender Bedeutung, da die Patienten selber aufgrund der kognitiven Einschränkungen meist nur ein geringes Krankheitsbewusstsein haben (Gleixner et al. 2011; Hacke 2010). Nahe Angehörige und Freunde können hingegen wichtige Hinweise zu Symptomen und Progredienz geben. Neben der Familien- und Sozialanamnese sollte nach dem früheren Leistungsniveau und depressiven Verstimmungen gefragt werden. Auch eine Medikamentenanamnese muss erhoben werden.<sup>21</sup> Weiter wird erfragt, ob eine Beeinträchtigung in der Alltagsbewältigung vorliegt (Gleixner et al. 2011). Neurologische und internistische Untersuchungen können wichtige Hinweise auf zugrunde liegende Erkrankungen geben. Zum Beispiel würde eine Parkinson-Symptomatik mit Rigor, Tremor und Akinese auf Morbus Parkinson oder eine Lewy-Körperchen-Demenz hindeuten. Der psychopathologische Befund ermöglicht es, Aussagen über Differentialdiagnosen wie Depressionen<sup>22</sup>, Delir, Abhängigkeitserkrankungen etc. zu treffen. Bestimmte psychische- und Verhaltenssymptome wie Angst, Wahn und motorische Unruhe können Hinweise auf eine AD sein (Hacke 2010). Bei jedem Verdacht auf eine dementielle Erkrankung sollten testpsychologische Screening-Verfahren durchgeführt werden.

---

<sup>21</sup> Ein medikamentös induziertes Delir kann u.U. eine wichtige Differentialdiagnose sein.

<sup>22</sup> Depressive Symptome können allerdings auch als Begleitsymptome einer Demenz auftreten.

Diese ermöglichen eine orientierende Einschätzung zum Vorhandensein einer Demenz sowie eine erste Schweregradeinteilung. Ein im klinischen Alltag gebräuchlicher Test ist der Mini-Mental-Status-Test (Folstein et al. 1975). Mit diesem Screening-Verfahren können die räumliche und zeitliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, außerdem Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen untersucht werden. Ergänzend kann der Uhrentest angewendet werden (Shulman et al. 1993). In diesem Test wird der Patient aufgefordert, das Zifferblatt einer Uhr und eine bestimmte Zeigereinstellung zu zeichnen. Liegt der Verdacht auf eine fragile bzw. leichte Demenz vor, müssen vertiefend zu den Kurztestverfahren neuropsychologische Tests eingesetzt werden. Sie geben häufig auch entscheidende Hinweise für die ätiologische Zuordnung. Zur Diagnostik der Alzheimer-Demenz können zusätzliche neuropsychologische Testverfahren wie die CERAD-Testbatterie eingesetzt werden<sup>23</sup> (Mirra et al. 1991). Zur Basisdiagnostik zählen verschiedene serologische und biochemische Untersuchungen des Blutes und des Liquors. Die Blutuntersuchung dient dem Ausschluss internistischer Störungen. Hierzu zählen u.a. kardiovaskuläre, metabolische und endokrinologische Erkrankungen. Die Basisdiagnostik sollte im Verdachtsfall durch spezifische Untersuchungen, wie z.B. Borreliose-Serologie, ergänzt werden. Der Nachweis von Tau-Protein, Amyloid-Präkursor-Protein,  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> und anderen mit der Alzheimer-Demenz assoziierten Proteinen macht die Diagnose wahrscheinlicher und dient der Abgrenzung von nicht-degenerativen Ursachen der Demenz (Hacke 2010). Bildgebende Verfahren (cCT, cMRT) werden zum Ausschluss anderer, unter Umständen reversibler ZNS-Befunde wie z.B. raumfordernder Prozesse eingesetzt. Sie können außerdem der Unterscheidung zwischen einer degenerativen und vaskulären Demenz dienen (Gleixner et al. 2011). Die Bildgebung zeigt bei der Alzheimer-Demenz je nach Stadium eine Hirnatrophie. Die Befunde korrelieren allerdings nicht linear mit der Demenz-Ausprägung (Hacke 2010). In speziellen Fällen können zur Differentialdiagnostik weitere Untersuchungen (SPECT, PET, EEG, Doppler der Hirngefäße) durchgeführt werden. Im PET zeigt sich eine für die Alzheimer-Demenz charakteristische Veränderung des Glukosestoffwechsels im Gehirn. Auch die Darstellung von Amyloid-Plaques ist möglich, hat aber einen geringen klinischen Wert, da diese auch bei Gesunden auftreten (Hacke 2010).

Um die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz zu stellen, bedient man sich klinisch erprobter Diagnosekriterien. International von Bedeutung sind die ICD-10-Kriterien (WHO 1992), die DSM-IV-Kriterien (APA 2000) sowie die NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al. 1984).

Auch wenn die Klassifikationen untereinander durchaus Unterschiede aufweisen, müssen jeweils folgende Kriterien erfüllt sein:

- Vorliegen eines Demenzsyndroms

---

<sup>23</sup> Neuropsychologische Testbatterie des amerikanischen "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease".

- Beeinträchtigung mindestens einer weiteren höheren kognitiven Funktion (NINCDS-ADRDA: mindestens zwei)
- schleichender Beginn, Progredienz, kontinuierlicher intellektueller Abbau
- Ausschluss einer anderen systemischen oder zerebralen Erkrankung

In allen drei Klassifikationssystemen handelt es sich also um eine Ausschlussdiagnose.

Die Kriterienkataloge haben wesentlich zur Verbesserung der Diagnostik der AD beigetragen. Während vor Einführung von Klassifikationssystemen klinische Diagnose und neuropathologischer Befund in weniger als 50% übereinstimmten, können mit den NINCDS-ADRDA-Kriterien Übereinstimmungen von 80-100% erreicht werden. In Studien konnte eine hohe Sensitivität (0,90) und Spezifität (0,70) gezeigt werden (Schaub und Freyberg 2005).

Dennoch wird kritisiert, dass die Operationalisierung besonders für die ICD-10-Kriterien und DSM-IV-Kriterien nur ungenau ist (Schaub und Freyberg 2005). Zum Beispiel muss entsprechend den DSM-IV-Kriterien zur Diagnose der AD eine Beeinträchtigung in sozialen und beruflichen Bereichen vorliegen. Wie diese gemessen wird, ist allerdings nicht festgelegt. Die Diagnose kann hierdurch subjektiv und unscharf werden.

Die höchste diagnostische Effizienz haben die NINCDS-ADRDA-Kriterien (Schaub und Freyberg 2005). Eine Besonderheit dieser Kriterien ist, dass sie explizit auf Operationalisierungsmöglichkeiten durch spezifische Tests hinweisen. Sie unterscheiden zwischen einer möglichen, wahrscheinlichen und sicheren Alzheimer-Demenz. Nach diesen Kriterien kann eine sichere Diagnose nur durch die Verbindung aus klinischen und histologischen Befunden gestellt werden.

Genetische Untersuchungen können zu differentialdiagnostischen Zwecken eingesetzt werden. (siehe auch II.5.1). Klinisch kommt hierbei der Bestimmung der Allele des APOE-Gens Bedeutung zu. Das APOE- $\epsilon$ 4-Allel, eine der drei Formen ( $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4) des APOE-Gens auf Chromosom 19, ist mit einem erhöhten Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, assoziiert (Saunders et al. 1993). Alle relevanten internationalen Leitlinien empfehlen die Bestimmung des APOE-Genotyps nicht (Leitlinie Demenzen 2016). Sensitivität (65%) und Spezifität<sup>24</sup> (68%) sind hierfür zu niedrig (DGPPN und DGN 2010; Mayeux et al. 1998). Bei symptomatischen Patienten kann eine genetische Testung allerdings zur differentialdiagnostischen Abklärung unterstützend zur klinischen Diagnostik angewandt werden. Liegt der klinische Verdacht auf eine Alzheimer-Demenz vor, erhöht die Kenntnis des APOE-Genotyps die Spezifität der Diagnose (Mayeux et al. 1998).

---

<sup>24</sup> Ein diagnostischer Test kann vier Ergebnisse haben: 1. ein positives Testergebnis bei Vorliegen einer Krankheit, 2. ein positiver Test ohne Krankheit, 3. ein negatives Testergebnis bei Vorliegen der Krankheit sowie 4. ein negatives Testergebnis ohne Krankheit. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ausfällt, wenn eine Person die Krankheit hat, bezeichnet man als Sensitivität (=Empfindlichkeit) des Tests. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Test negativ ist, wenn die Person nicht erkrankt ist, wird als Spezifität (=Richtig-negativ-Rate) bezeichnet.

### **4.3 Therapie und Prävention**

Bis heute gibt es keine kausale und langfristig effektive Therapie der Alzheimer-Demenz. Die derzeitigen verfügbaren Medikamente, die sogenannten Nootropika, wirken rein symptomatisch und können lediglich die Progredienz der Demenz kurzfristig verlangsamen. Durch diese Antidementiva lässt sich das Voranschreiten der Erkrankung im Durchschnitt um 6-12 Monaten hinauszögern (Gleixner et al. 2011). Zurzeit sind in Deutschland vier Substanzen zugelassen: Bei Donepezil, Galantamin und Rivastigmin handelt es sich um Acetylcholinesteraseinhibitoren; Memantin ist ein Rezeptorantagonist an neuronalen NMDA-Ionenkanälen (Leitlinie Demenzen 2016).

Bei der Behandlung einer leicht- bis mittelgradigen Demenz gelten Acetylcholinesterasehemmer als Mittel der Wahl. Für diese Substanzen konnte zwar ein Nutzen für das Therapieziel kognitive Leistungsfähigkeit festgestellt werden (IQWiG 2007). Für weitere Therapieziele wie krankheitsbezogene Lebensqualität liegt laut IQWiG-Bericht jedoch kein Hinweis auf Nutzen vor. Bei Donepezil, Galantamin und Rivastigmin treten häufig für Acetylcholinesterasehemmer typische unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf. Laut IQWiG (2007) kommt es aufgrund von Nebenwirkungen hierbei in höheren Dosisbereichen zu größeren Abbruchraten.

Für schwere Formen der Alzheimer-Demenz (MMS 0-20) ist Memantin zugelassen (Leitlinie Demenzen 2016). Häufige Nebenwirkungen des NMDA-Rezeptorantagonisten sind Schwindel, Kopfschmerz, Obstipation, erhöhter Blutdruck oder auch Schläfrigkeit.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass alle Antidementiva nur begrenzt bzw. nicht überzeugend wirksam sind. Auch deshalb kommt psychosozialen Interventionen eine zentrale Bedeutung in der Behandlung bei Alzheimer-Demenz zu (Leitlinie Demenzen 2016). Ziel von kognitiven Verfahren, Ergotherapie, körperlicher Aktivität etc. ist es hierbei, die noch bestehenden Fähigkeiten der erkrankten Person zu erhalten. Auch sollten psychosoziale Angebote für Betroffene und Angehörige in das Behandlungsangebot integriert werden (Leitlinie Demenzen 2016). Für die Patienten sind eine vertraute, geregelte Umgebung und konstante Bezugspersonen von äußerster Wichtigkeit (Aisen 2009).

Neue Therapieansätze in der Forschung konzentrieren sich unter anderem darauf, in den Stoffwechsel der Beta- und Gamma-Sekretase einzugreifen, einem Enzym, dem eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz zugeschrieben wird (Aisen 2009). Hoffnungen werden auch in die Entwicklung eines Impfstoffs gesetzt. Im Tierexperiment ließen sich vielversprechende Ergebnisse erzielen (Wirhns et al. 2010). Die erste klinische Anwendung beim Menschen ist allerdings gescheitert, und die Entwicklung eines Impfstoffes bleibt vorerst experimentell (Hacke 2010). Die amerikanische Alzheimer's Association verzeichnet im Jahr 2011 75-100 experimentelle Therapiestudien in

klinischer Testung (Alzheimer's Association 2011). Es besteht die Hoffnung, dass in näherer Zukunft weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen werden.

In der Zusammenschau sind die derzeitigen Behandlungsoptionen jedoch äußerst ernüchternd. Da weder eine kausale noch eine nachhaltige Therapie der Alzheimer-Demenz möglich ist, muss es derzeit Ziel sein, die Progression der Erkrankung durch multimodale Therapieansätze zu verzögern und die Lebenssituation erkrankter Personen zu stabilisieren.

Große Hoffnung wird daher nicht zuletzt in die Prävention der Alzheimer-Demenz gesetzt. Einer in diesem Zusammenhang häufig zitierten Schätzung nach (Brookmeyer et al. 1998) würde eine Verzögerung des Erkrankungsbeginns um 5 Jahre die Prävalenz der Alzheimer-Demenz um die Hälfte reduzieren - da die potentiellen Patienten die Erkrankung schlicht nicht mehr erleben würden.

Im Sinne der Primärprävention<sup>25</sup> kommt den modifizierbaren Risikofaktoren daher besonderes Interesse zu. Die Studienlage ist allerdings bisher nicht ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Lifestyle-Faktoren und der Erkrankung nachzuweisen (Polidori et al. 2010).

Solange keine aussagekräftigen Ergebnisse kontrollierter, randomisierter Studien vorliegen, können somit keine abschließenden Aussagen zu Präventionsmaßnahmen gemacht werden.

Anhand der derzeitigen Studienergebnisse werden allerdings bereits erste Präventionsempfehlungen gegeben. So heißt es zum Beispiel in den aktuellen deutschen Leitlinien: „*Regelmäßige körperliche Bewegung und ein aktives geistiges und soziales Leben sollten empfohlen werden*“. Auch wird *„eine ausgewogene Ernährung (z.B. mediterrane Diät) [...] zur allgemeinen Risikoreduktion empfohlen“* (Leitlinie Demenzen 2016, S. 109).

Bemühungen zielen auf den Ausbau der Sekundärprävention<sup>26</sup> ab. Ziel ist es, die Behandlung so früh wie möglich einzuleiten, um die degenerativen Prozesse frühzeitig zu beeinflussen. Derartige Therapieansätze könnten Patienten mit MCI betreffen oder sogar Patienten mit einer gänzlich „präklinischen Demenz“, die also noch keinerlei klinische Symptome aufweisen (Aisen 2009). Das US-amerikanische National Institute on Aging (NIA) und die Alzheimer's Association veröffentlichten im Jahr 2011 neue Diagnosekriterien und Leitlinien für Alzheimer-Demenz. In diesen Veröffentlichungen wird das Umdenken zu Vorstufen und Frühformen der AD deutlich (Albert et al. 2011; McKhann et al. 2011; Sperling et al. 2011). In den Empfehlungen werden drei neue Kategorien der Alzheimer-Demenz eingeführt. Es wird unterschieden zwischen Demenz als Folge einer Alzheimer-Erkrankung, MCI als Vorstufe der Alzheimer-Demenz und der präklinischen Alzheimer-Demenz.

Diese Einteilung beruht auf der Annahme, dass es schon Jahre, wenn nicht gar Jahrzehnte vor der tatsächlichen Manifestation klinischer Symptome der AD zu Veränderungen im Gehirn des Patienten

---

<sup>25</sup> Primärprävention hat das Ziel, das Neuauftreten einer Erkrankung zu verhindern. Maßnahmen wie z.B. Bewegungsförderung zielen auf Personen ohne Krankheitssymptome ab.

<sup>26</sup> Sekundärprävention dient der Früherkennung der Erkrankung. Behandlungsmaßnahmen sollen das Fortschreiten verlangsamen, bzw. die Chronifizierung aufhalten.

kommt. Auch wenn die neuen Diagnosekriterien einer präklinischen Demenz derzeit vor allem in der Forschung (zum Einschluss von Patienten in Studien) von Interesse sind, könnten sie zukünftig auch in der Klinik eine Rolle spielen.

Aus diesem Grund gibt es zahlreiche Bemühungen, Biomarker zu identifizieren, anhand derer sich eine präklinische Alzheimer-Demenz identifizieren ließe. Auch wenn Leitlinien zur präklinischen Demenz noch keine konkreten Biomarker benennen, ist aber davon auszugehen, dass bildgebende Verfahren (insbesondere PET) und Liquor-Untersuchungen ebenso von zentralem Interesse sein werden wie der Nachweis genetischer Risikofaktoren (Sperling et al. 2011).

## 5. Risikofaktoren

Ein hohes Alter gilt neben vielen anderen als wichtigster Risikofaktor für eine Alzheimer-Demenz (Bickel 2000). Auch kardio-vaskuläre Risikofaktoren stehen im Verdacht, das Risiko für AD zu erhöhen (Gorelick 2004). Etliche Studien bringen einen hohen Blutdruck, erhöhte Blutfettwerte, Typ 2 Diabetes mellitus, Übergewicht und das Rauchen sowie ein geringes Maß an körperlicher Aktivität in Verbindung mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko (Polidori et al. 2010).

Es existieren noch etliche weitere Hypothesen über Risikofaktoren, denen gerade im Zusammenhang mit Präventionsstrategien in Zukunft eine wichtige Rolle zukommen könnte (Leitlinie Demenzen 2016, Polidori et al. 2010). Eine kurze Übersicht hierzu liefert die folgende Abbildung:

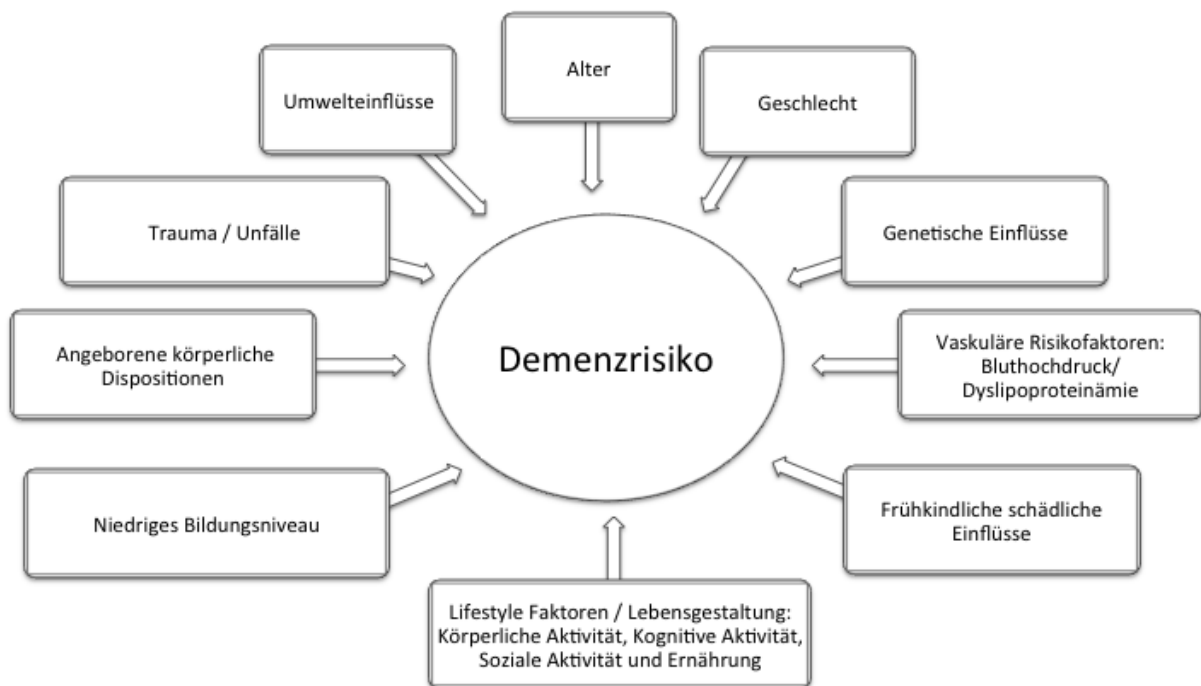


Abb. 2: In der Fachliteratur diskutierte Risikofaktoren für Alzheimer-Demenz.



Auch genetische Faktoren scheinen das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, stark zu beeinflussen. Dies legen unter anderem Ergebnisse der Zwillingsforschung nahe (Gatz et al. 2006). Studien konnten zeigen, dass Verwandte ersten Grades von Alzheimer-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, selber zu erkranken (Mayeux et al. 1991).

Die sehr seltene familiäre early-onset Alzheimer-Demenz ist durch Mutationen in den Genen Presenilin1, Presenilin2 und APP bedingt (Ertekin-Taner 2010).<sup>27</sup> Diese Mutationen folgen einem autosomal-dominanten Erbgang: Kinder einer Person, die an familiärer Alzheimer-Demenz erkrankt ist, haben ein 50%-Risiko, ebenfalls zu erkranken.

Auch die sporadische late-onset-Form der Alzheimer-Demenz unterliegt genetischen Einflussfaktoren. Da diese allerdings in Abgrenzung zur familiären Alzheimer-Demenz die Erkrankungswahrscheinlichkeit zwar beeinflussen, aber nicht bedingen, spricht man hier von genetischen Risikofaktoren<sup>28</sup>. Auf diese genetischen Einflüsse auf die late-onset Alzheimer-Demenz deutet unter anderem das zweifach höhere Lebenszeitrisko bei Verwandten ersten Grades eines an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten hin (Ertekin-Taner 2010). Die derzeit größte Zwillingsstudie zur Alzheimer-Demenz lässt vermuten, dass die Heritabilität der AD 58%-79% beträgt (Gatz et al. 2006). Untersucht wurden 11 884 Zwillingspaare in Schweden. Von 392 dieser Paare waren einer oder beide an Alzheimer-Demenz erkrankt. Unterschiede im Erkrankungsalter waren bei zweieiigen Zwillingen größer als bei eineiigen. Daraus schlossen die Forscher, dass die genetische Prädisposition Einfluss auf das Erkrankungsalter nimmt.

### **5.1 Apolipoprotein E4 als genetischer Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Demenz**

Der einzige derzeit gesicherte genetische Risikofaktor für die sporadische late-onset-Form der Alzheimer-Demenz ist das APOE $\epsilon$ 4-Allel des Gens des Apolipoprotein E<sup>29</sup> (APOE) (Bertram und Tanzi 2001). Die Assoziation zwischen dem APOE $\epsilon$ 4-Allel und der Alzheimer-Demenz wurde erstmals in den frühen 1990er Jahren beschrieben (Saunders et al. 1993). Seitdem konnte das APOE $\epsilon$ 4-Allel in zahlreichen Studien als wichtiger Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz identifiziert werden (Ertekin-Taner 2007; Saunders 2000). Das Allel scheint vornehmlich mit einem frühen Erkrankungsbeginn, aber auch mit einem allgemein erhöhten Erkrankungsrisiko einherzugehen (Corder et al. 1993; Ertekin-Taner 2007; Saunders 2000; Selkoe und Podlisny 2002). Es existieren drei verschiedene Allele des APOE-Gens:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 und  $\epsilon$ 4, die in der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von 12%, 75%

---

<sup>27</sup> Die derzeit bekannten Mutationen im APP-, PSEN1- und PSEN2-Gen sind in einer eigenen online-Datenbank, der Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database, abrufbar: <http://www.molgen.ua.ac.be/admutations/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]

<sup>28</sup> In der internationalen Literatur sind die Begriffe „genetic risk factor“ und „susceptibility genes“ gebräuchlich. In dieser Arbeit werden die Begriffe *genetischer Risikofaktor* bzw. *genetische Suszeptibilität* verwendet.

<sup>29</sup> APOE kodiert für das Apolipoprotein E, ein Protein, das eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel spielt. Es ist Bestandteil verschiedener Transportproteine (VLDL, HDL und Chylomikronen). APOE $\epsilon$ 4 gilt auch als ein genetischer Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen. APOE befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 19 (Häussinger et al. 2006).

und 13% vorkommen (Häussinger et al. 2006). Der häufigste Genotyp in der Bevölkerung ist APOEε3/ε3. Etliche Studien haben in den vergangenen 20 Jahren APOEε4 als genetischen Risikofaktor bestätigt. Eine PubMed-Recherche (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) mit den Keywords APOE, Alzheimer und risk führt zu 3646 Ergebnissen (zuletzt überprüft am 26.02.2017). Einen hilfreichen Überblick liefert die Übersichtsarbeit von Ertekin-Taner (2007). Hierin sind die Studien (*population-based studies* und *multi-center-Studien*) mit den größten (kaukasischen) Kohorten aufgeführt (Bickeboller et al. 1997; Breitner et al. 1999; Farrer et al. 1997; Myers et al. 1996; Slioter et al. 1998). Eine an diese Publikation angelehnte Zusammenfassung mit den jeweils gefundenen Odds Ratios<sup>30</sup> (=Chancenverhältnis) ist in Tabelle T.1 aufgeführt. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, bei einem APOEε4/ε4-Genotyp im Vergleich zu dem in der Bevölkerung am häufigsten auftretenden APOEε3/ε3-Genotyp je nach Studie sechs bis 30 Mal erhöht; Personen mit einem APOEε3/ε4-Genotyp erkranken zwischen 2-4-fach häufiger. APOEε2 hingegen begünstigt einen späteren Erkrankungsbeginn und senkt das Erkrankungsrisiko (Corder et al. 1993).

Studie	Studientyp	APOEε3/ε4 OR (95% CI)	APOEε4/ε4 OR (95% CI)	Kohortengröße
Myers et al. 1996	Population-based cohort	3.7 (1.9–7.5)	30.06 (10.7–84.4)	68 AD, 962 CON
Farrer et al. 1997	Meta-analysis (population-based)	2.7 (2.2–3.2)	12.5 (8.8–17.7)	4858 (total)
Bickeboller et al. 1997	Population-based case-control	2.2 (1.5–3.5)	11.2 (4.0–31.6)	417 AD, 1030 CON
Slioter et al. 1998	Population-based cohort	1.8 (1.0–3.1)	6.2 (1.4–28.2)	97 AD, 997 CON
Tang et al. 1998	Population-based cohort	2.5 (1.1–6.4) *		23 AD, 214 CON
Breitner et al. 1999	Population-based case-control	4.77 (2.71–8.40)**	8.52 (3.24–22.39)	230 AD, 698 CON

APOEε3/ε4 and -ε4/ε4 odds ratios (OR) im Vergleich zu APOEε3/ε3 Genotyp, außer:

\* Personen mit einem oder mehr APOEε4-Allel vs. APOEε3/ε3

\*\* Personen mit einem APOEε4-Allel vs. APOEε3/ε3

Tabelle T.1: Übersicht zu Studien zur Assoziation zwischen APOE-Genotyp und Alzheimer-Demenz

<sup>30</sup> Odds Ratio(OR): Faktor, um den sich die Chance (odds), an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, bei einem bestimmten Genotyp (hier APOE-ε3/ε4 bzw. APOEε4/ε4) im Vergleich zu einem anderen Genotyp (hier APOE-ε3/ε3) erhöht.

Die Studien zeigen einheitlich eine Korrelation zwischen dem APOE-Genotyp und der Inzidenz der Alzheimer-Demenz. So fanden beispielsweise Myers et al. in einer prospektiven Studie in der (vornehmlich kaukasischen) Framingham-Kohorte, dass 55% der Teilnehmer mit APOE $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4-Genotyp (hier n=16) bis zum 80. Lebensjahr eine Alzheimer-Demenz entwickelten. Im Vergleich hierzu erkrankten 27% aus der APOE $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4-Gruppe sowie 9% der APOE $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3-Gruppe an Alzheimer.

Insgesamt entwickelten nur 10% der Studienteilnehmer, die eine oder zwei Kopien des  $\epsilon$ 4-Allels trugen, eine Demenz. Der positive prädiktive Wert liegt also bei 0,1, mit einer Spezifität von 0,81 und einer Sensitivität von 0,49 und ist damit nicht zur alleinigen Diagnostik der Alzheimer-Demenz geeignet (Ertekin-Taner 2007).

Zusammenfassend stellt das APOE $\epsilon$ 4-Allel einen wichtigen Risikofaktor dar, ist aber weder notwendig noch ausreichend, um zu einer Alzheimer-Demenz zu führen: Homozygote APOE $\epsilon$ 4-Allel-Träger erkranken nicht zwangsläufig an AD, und auch Personen, die kein APOE $\epsilon$ 4-Allel tragen, können betroffen sein. Wie der APOE-Genotyp zur Pathogenese der Alzheimer-Demenz beiträgt, ist noch nicht endgültig geklärt (Selkoe und Podlisny 2002). Es konnte gezeigt werden, dass Träger des  $\epsilon$ 4-Allels mehr A $\beta$ -Plaques als Menschen ohne dieses Allel bilden. Diese Beobachtung konnte durch Mausmodelle bestätigt werden (Gandy 2005). Außerdem konnte im Gehirn von Personen mit  $\epsilon$ 4-Genotyp, die auch im hohen Alter nicht an Demenz erkrankt waren, eine erhöhte Menge an A $\beta$ -Plaques festgestellt werden (Gandy 2005). Auch die A $\beta$ -Ablagerungen in den meningealen Gefäßen sind beim APOE $\epsilon$ 4-Genotyp deutlich erhöht - auch wenn keine AD vorliegt (Selkoe und Podlisny 2002). Es konnte gezeigt werden, dass ein APOE $\epsilon$ 4-Genotyp nicht etwa zu einer verstärkten A $\beta$ -Produktion, sondern eher zu einem erhöhten Vorliegen von A $\beta$  im Gehirn aus anderen Gründen führt: Einerseits geschieht dies vermutlich sowohl durch eine Erhöhung des fibrillenbildenden Potentials von A $\beta$  (verstärkte Aggregation), als auch durch verminderten Abtransport bzw. Abbau von A $\beta$  im Extrazellularraum. Es gilt noch zu klären, ob der APOE $\epsilon$ 4-Genotyp das Vorliegen von A $\beta$  im Gehirn dadurch erhöht, dass er (a) die Aggregation von A $\beta$  wenig effektiv hemmt, (b) die Wiederaufnahme von A $\beta$  in Zellen hemmt oder (c) den proteolytischen Abbau oder andere Mechanismen der Clearance beeinflusst (Selkoe und Podlisny 2002). Eine andere These geht davon aus, dass der APOE $\epsilon$ 4-Genotyp direkt Einfluss auf die Nervenzellen nimmt. Neurone, die die  $\epsilon$ 4-Isoform des Apolipoproteins exprimieren, entwickeln weniger Nervenzellfortsätze und sind schlechter in der Lage, diese zu erhalten, als andere Neurone. Eine etablierte These besagt, dass die  $\epsilon$ 4-Isoform dazu führt, dass A $\beta$  im cerebralen Cortex und in den Mikrogefäßen vermehrt aggregiert oder der Abbau/Abtransport gestört wird (Selkoe und Podlisny 2002).

## 5.2 „Neue“ Suszeptibilitäts-Loci

Die Identifikation des APOE-Gens als Risikofaktor der Alzheimer-Demenz wurde als spektakulärer Erfolg bewertet, und es wurden hohe Erwartungen in die Identifikation weiterer genetischer Risikofaktoren gesetzt (Hardy et al. 2004). Die Suche nach weiteren genetischen Risikofaktoren ist nach wie vor Gegenstand der Forschung (Van Cauwenberghe et al. 2016). Dies gründet auf der Hoffnung, dass die Identifikation weiterer Suszeptibilitäts-Loci neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Alzheimer-Demenz offenbart und sich neue Ansatzpunkte für die Prävention und Therapie der Erkrankung ableiten lassen (Bertram und Tanzi 2001). Schätzungen gingen beispielsweise von mindestens vier weiteren Risikogenen mit ähnlich hohem Einfluss wie APOE aus (Daw et al. 2000). Doch trotz intensiver Bemühungen und technologischer Fortschritte konnte bisher kein weiterer genetischer Risikofaktor von der Bedeutung des APOE-Gens bestätigt werden (Van Cauwenberghe et al. 2016). Bei der Suche nach weiteren relevanten Suszeptibilitätsgenen kommt erschwerend hinzu, dass genetische Risikofaktoren von anderen Variablen, wie Umwelteinflüssen und ethnischer Herkunft, abgegrenzt werden müssen (Hardy et al. 2004).

Um komplexe, genetisch heterogene Erkrankungen, wie die Alzheimer-Demenz, zu untersuchen, werden häufig sogenannte genomweite Assoziationsstudien<sup>31</sup> angewandt (Ziegler 2002). Der große Vorteil dieser Studien ist, dass so auch Genvarianten, die nur sehr kleine Effekte ausüben, identifiziert werden können. Um valide Assoziationsstudien durchführen zu können, wird eine hohe Anzahl Probanden bzw. genetischen Materials benötigt. Zu diesem Zweck wurde 1990 das „National Cell Repository for Alzheimer’s Disease“, eine vom amerikanischen National Institute of Health (NIH) eigens für die Alzheimerforschung erstellte DNA-Datenbank, gegründet. Die hier gesammelten DNA-Proben und zugehörigen klinischen Informationen sind autorisierten Wissenschaftlern zugänglich. Dies ermöglicht es, sich für genetische Studien auf Populationen in einer Größenordnung von bis zu 10.000 Personen zu beziehen. Das NIH unterstützt zwei solcher groß angelegten Studien („Alzheimer’s Disease Genetics Study“<sup>32</sup> und „Alzheimer’s Disease Genetics Consortium“<sup>33</sup>) (siehe: National Institute on Aging 2011). Seit den 90er Jahren konnten in über 1000 genomweiten Assoziationsstudien ca. 600 Kandidatengene, d.h. Gene, die möglicherweise Einfluss auf die Pathogenese der AD nehmen, identifiziert werden. All diese „verdächtigen“ Gene sind in einer speziellen online-Datenbank („AlzGene“) aufgeführt. Diese Datenbank ermöglicht eine Überprüfung der Primärstudien

---

<sup>31</sup> In genomweiten Assoziationsstudien wird untersucht, ob bestimmte Genvariationen bei Personen mit einer bestimmten Erkrankung häufiger oder seltener vorkommen als bei Kontrollgruppen. Wenn ein DNA-Polymorphismus in der untersuchten Population häufiger vorkommt als in einer gesunden Kontrollgruppe, liegt eine Assoziation vor. Man spricht dann von „Kandidatengenen“, also Genen, die verdächtigt werden, an der Entstehung der Erkrankung beteiligt zu sein.

<sup>32</sup> In der Alzheimer’s Disease Genetics Study sollen mehr als 1.000 US-amerikanische Familien, in denen zwei oder mehr Personen an late-onset AD erkrankt sind, auf genetische und andere Merkmale hin untersucht werden.

<sup>33</sup> Das Alzheimer’s Disease Genetics Consortium entsteht in internationaler Zusammenarbeit und bezieht weltweit gesammelte Daten mit ein.

durch Metaanalysen und die Klärung der Frage, welchen Einfluss die jeweiligen Gene tatsächlich auf das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, nehmen (Ertekin-Taner 2010). Durch genomweite Assoziationsstudien konnten mindestens 20 Risiko-Gene<sup>34</sup> identifiziert werden, die vermutlich deutlichen Einfluss auf die Pathogenese der AD nehmen (Van Cauwenberghe et al. 2016). Beispiel hierfür ist das SORL1-Gen (Sortilin-related receptor) (Rogaeva et al. 2007). Variationen in diesem Gen schießen in ersten Studien mit einem erhöhten Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, assoziiert zu sein. Diese Ergebnisse konnten durch weitere Follow-up-Studien bestätigt werden (Ertekin-Taner 2010). Dennoch sind bei AlzGene auch Studien aufgeführt, die diesen Ergebnissen widersprechen und eine schwächere oder gar keine Assoziation zwischen diesen Genen und der Alzheimer-Demenz feststellen. Anders als im Fall von APOE konnten Ergebnisse, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem Genotyp und einem Risiko dargestellt hatten, nur in Ausnahmefällen reproduziert werden.

---

<sup>34</sup> siehe für Übersicht Van Cauwenberghe et al. 2016, S. 423.

### **III. Darstellung und Analyse bisheriger ethischer und rechtlicher Regulationsansätze**

#### **1. Überblick zu Positionen, Stellungnahmen und Empfehlungen bezüglich der APOE-Testung**

Wie das folgende Kapitel aufzeigt, wird die genetische Suszeptibilitätstestung der Alzheimer-Demenz sowohl von deutschen als auch amerikanischen Fachgesellschaften nicht empfohlen. Ziel dieses Kapitels ist es, zu klären, welche Akteure und welche Argumente den Diskurs zur präsymptomatischen Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz beeinflusst und geprägt sowie letztlich die bis heute geltende Zurückhaltung bezüglich der genetischen Suszeptibilitätstestung herbeigeführt haben.

Im folgenden Kapitel wird zunächst in einem ersten deskriptiven Abschnitt der wissenschaftliche Diskurs bezüglich der APOE-Testung überblicksartig dargestellt. Im zweiten Abschnitt erfolgt eine Analyse der Argumente des wissenschaftlichen Diskurses.

##### **1.1 Überblick über den wissenschaftlichen Diskurs**

Kurz nachdem Anfang der neunziger Jahre das APOE $\epsilon$ 4-Allel als genetischer Risikofaktor der Alzheimer-Demenz identifiziert worden war, begannen fachliche Diskussionen zur klinischen Bedeutung des APOE-Genotyps und zum Umgang mit der Möglichkeit der genom-basierten Suszeptibilitätstestung. Zur Klärung der Frage, welche Bedeutung der Assoziation zwischen dem Apolipoprotein E und der Alzheimer-Demenz zukomme und ob eine genetische Testung in die klinische Diagnostik zu integrieren sei, wurden in den USA verschiedene Expertenkonferenzen, sogenannte wissenschaftliche Konsensus-Konferenzen, abgehalten (American College of Medical Genetics und American Society of Human Genetics 1995, Brodaty et al. 1995, Relkin et al. 1996a, Relkin et al. 1996b, Post et al. 1997, Alzheimer's Association and National Institute on Aging 1998, McConnell et al. 1999).

Die große Mehrheit der Konferenz-Teilnehmer waren Wissenschaftler auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung sowie klinisch tätige Ärzte. Andere Personengruppen, wie etwa Patientenvertreter, Sozialwissenschaftler, Juristen und Ethiker, waren stets nur in kleiner Minderheit vertreten. Selbst in der Konsensus-Konferenz im Rahmen des Stanford Program in Genomics, Ethics, and Society (McConnell et al. 1999), die sich im Schwerpunkt ethischen Fragestellungen widmete, waren 21 der insgesamt 38 Mitglieder Alzheimer-Forscher und Ärzte. Neben zwei Patientenvertretern stammten die übrigen Teilnehmer aus den Bereichen Ethik (7), Sozialwissenschaft (4), Rechtswissenschaften (3) und Gesundheitswesen (1).

## 1.2 US-amerikanische Stellungnahmen und Positionen

Es folgt eine Übersicht über die Positionen der fünf Konsensus-Konferenzen, die zwischen 1995 und 1998 abgehalten wurden und deren Ergebnisse bis heute den wissenschaftlichen Diskurs zur genom-basierten Suszeptibilitätstestung für die Alzheimer-Demenz prägen.

Jahr	Institution	Publikation
1995	American College of Medical Genetics. American Society of Human Genetics.	American College of Medical Genetics und American Society of Human Genetics 1995.
1995	Medical and Scientific Advisory Committee. Alzheimer's Disease International.	Brody et al. 1995.
1996	National Institute On Aging. Alzheimer's Association.	Relkin et al. 1996a. Relkin et al. 1996b.
1997	National Human Genome Research Institute. NIH.	Post et al. 1997.
1998	The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group.	Alzheimer's Association und National Institute on Aging 1998.
1999	Stanford Program in Genomics, Ethics and Society.	McConnell et al. 1999.

Tabelle T.2: Übersicht zu Konsensus-Konferenzen 1995-1998

Die ersten publizierten Empfehlungen bezüglich der APOE-Diagnostik sprachen sich zunächst primär aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität gegen die Testung aus (American College of Medical Genetics und American Society of Human Genetics Working Group 1995; Brodaty et al. 1995):

*„There are significant limitations to the diagnostic and predictive nature of the genetic data currently available with regard to specificity and sensitivity. [...] ...the time for presymptomatic predictive testing for AD in general has not yet arrived“* (Brodaty et al., S. 185-186).

Diese Stellungnahmen wurden allerdings noch unter Vorbehalt ausgesprochen, da verlässliche Daten zur Spezifität und Sensitivität der APOE-Testung fehlten. Als schließlich valide Daten zu Spezifität und Sensitivität vorlagen, folgten weitere Stellungnahmen, in denen sich die Ablehnung der Testung zu

prädiktiven und zum Teil auch zu diagnostischen Zwecken bei asymptomatischen Patienten durchsetzte. In Ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 1996 spricht sich eine Arbeitsgruppe des NIA und der Alzheimer's Association von 1996 eindeutig gegen die genetische Suszeptibilitätstestung zu prädiktiven Zwecken bei asymptomatischen Personen aus:

*“Since genotyping cannot provide certainty about the presence or absence of AD, it should not be used as the sole diagnostic test”* (Relkin et al. 1996a, S. 156).

*“APOE is a susceptibility locus for AD, not a deterministic genetic mutation. Consequently, APOE genotyping in isolation can never be expected to provide predictive certainty. Consequently, the NIA/AlzA Working Group unanimously recommended against the current use of APOE genotyping for predicting AD in asymptomatic individuals.”* (Relkin et al. 1996a, S. 155).

Kontroverser wurde in der Arbeitsgruppe hingegen diskutiert, ob die Testung bei symptomatischen Personen zur Unterstützung anderer Diagnosekriterien ergänzend eingesetzt werden sollte. In der genannten Stellungnahme wird anerkannt, dass die Ermittlung des APOE-Genotyps zu diagnostischen Zwecken prinzipiell von Nutzen sein könne:

*„Patients with AD are more likely to have an APOE-E4 allele than are patients with other forms of dementia or individuals without dementia. Physicians may therefore choose to use APOE genotyping as an adjunct to other tests currently employed for AD diagnosis.”* (Relkin et al. 1996b, S. 1092)

*„Most of the practicing physicians in the working group acknowledge the potential benefits that genotyping could offer in increased diagnostic accuracy and/or permitted earlier diagnosis.“* (Relkin et al. 1996a, S. 159)

Als ein zentraler Angelpunkt der Bedenken wird hier der mangelnde klinische Nutzen der genetischen Diagnostik herausgestellt: Da bisher keine Präventions- und/oder Therapieoptionen der Alzheimer-Demenz bestehen, sei die geringe Verbesserung der diagnostischen Trennschärfe, die durch die APOE-Testung erzielt werden könne, derzeit nicht sinnvoll, und somit bestehe *„little reason for seeking increased diagnostic certainty in the absence of an effective treatment for AD“* (Relkin et al. 1996a, S. 159). Der klinische Nutzen wird hier als ein entscheidendes Kriterium betont: Sollte sich in Zukunft ein klinischer Nutzen aus der genetischen Diagnostik ergeben, wäre diese anders zu bewerten.

*“It should be noted that the NIA/AlzA recommendation does not preclude future predictive applications of APOE genotyping, particularly in the event that preventative or curative treatments for AD become available.”* (Relkin et al. 1996a, S. 155)

Weiter wird von der Arbeitsgruppe argumentiert, die Entscheidung für eine Testung zur differentialdiagnostischen Abklärung müsse stets gegen die möglichen psychosozialen Folgen abgewogen werden.



*“In deciding whether or not to carry out APOE genotyping for any purpose, physicians and patients should bear in mind that genotype disclosure can have adverse effects on insurability, employability, and the psychosocial status of patients and family members.” (Relkin et al. 1996b, S. 1091)*

Eine eindeutige Position zum Einsatz der APOE-Bestimmung zu diagnostischen Zwecken wird in der Stellungnahme des National Institute On Aging und der Alzheimer's Association allerdings noch nicht vertreten. Die Entscheidung wird dem behandelnden Arzt überlassen, mit dem Hinweis, die Vor- und Nachteile einer Testung gegeneinander abzuwägen:

*„In deciding whether to obtain an APOE genotype for adjunct diagnostic purposes, physicians were encouraged to weigh the potential benefits of testing, such as supplemental diagnostic certainty and earlier diagnosis, against the possibility of adverse consequences arising as a result of the disclosure of genotype results” (Relkin et al. 1996a, S. 159).*

Auch das National Human Genome Research Institute und das NIH warnen in ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 1997 vor der klinischen APOE-Diagnostik und möglichen negativen Folgen (Post et al. 1997). Noch sei jedoch die Datenlage nicht eindeutig genug, um den Test endgültig zu bewerten:

*“Use of APOE genetic testing as a diagnostic adjunct in patients already presenting with dementia may prove useful but it remains under investigation. The premature introduction of genetic testing and possible adverse consequences are to be avoided” (Post et al. 1997, S 832).*

Aus dem Jahr 1998 stammen die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe des Ronald and Nancy Reagan Research Institute der Alzheimer's Association und des National Institute on Aging, die sich mit möglichen Biomarkern der AD auseinandersetzt (Alzheimer's Association und National Institute on Aging 1998). Auch diese Arbeitsgruppe lehnt die APOE-Testung zur Suszeptibilitätstestung ab. Bei asymptomatischen Personen solle die APOE-Testung nicht angewandt werden. Allerdings heißt es in dieser Empfehlung, zu diagnostischen Zwecken könne die APOE-Testung ergänzend in der Alzheimer-Diagnostik angewandt werden, sofern eine angemessene genetische Beratung und Betreuung gesichert sei:

*“APOE genotyping may be used as an adjunct test in the diagnostic workup of an individual with suspected AD; finding an e4 allele adds a small percentage of confidence to the clinical diagnosis. [...] APOE genotyping should be linked to adequate pre- and post-test counseling, education, and support” (Alzheimer's Association und National Institute on Aging, S. 112).*

In dem Bericht des Stanford Program in Genomics, Ethics, and Society spricht man sich schließlich am deutlichsten gegen die APOE-Diagnostik aus (McConnell et al. 1999). Die Arbeitsgruppe erkennt an, dass die APOE-Diagnostik bei Patienten, bei denen der Verdacht auf AD besteht, die klinische Diagnostik verbessert. Dennoch müsse zwischen dem geringen klinischen Nutzen der Diagnostik und den

zu befürchtenden negativen psychosozialen Folgen sowie familiären Belastungen abgewogen werden:

*„The addition of genetic testing to the battery of existing AD diagnostic tests already performed should require a balance between the value of the additional information gained and the cost, including financial, social, and psychological costs, and possible disruption of family relationships“*  
(McConnell et al. 1999, S. 6).

Die APOE-Bestimmung solle daher weder zu prädiktiven noch zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden:

*“Neither predictive nor diagnostic genetic testing for susceptibility genes (such as APOE) should be encouraged. This includes the diagnostic use of APOE genotyping outside research settings“*  
(McConnell et al. 1999, S. 6).

Zusammenfassend sprechen sich alle abgehaltenen Konsensus-Konferenzen gegen die genetische Testung bei asymptomatischen Patienten aus. Gegen die Testung sprächen, so die Hauptargumente der Konsensus-Stellungnahmen, einerseits die niedrige Sensitivität und Spezifität des Tests und ein mangelnder klinischer Nutzen, andererseits die Befürchtung, die Testergebnisse könnten negative psychische Folgen für das Individuum sowie dessen Angehörige haben.

Zur Differentialdiagnostik bei symptomatischen Patienten eingesetzt, könne die diagnostische Trennschärfe durch eine APOE-Genotyp-Bestimmung verbessert werden. Doch müsse dies in Relation mit den zu befürchtenden psychischen und sozialen Belastungen gesetzt werden.

Der diagnostische Einsatz der APOE-Testung wurde bereits in den 1990er Jahren auch außerhalb der Konsensus-Konferenzen diskutiert. Unterschiedliche Publikationen aus einschlägigen Fachzeitschriften thematisieren die Problematik ebenfalls und offenbaren weitere Positionen. Der US-amerikanische Wissenschaftler Allen D. Roses, der wesentlich an der Entdeckung der Assoziation zwischen dem APOE-Gen und dem Risiko, an AD zu erkranken, mitgewirkt hat, sprach sich beispielsweise deutlich für den Einsatz der APOE-Testung zu differentialdiagnostischen Zwecken aus (Roses 1995, Roses und Sanders 1996): *„...can we justify not using a highly specific, relatively inexpensive, diagnostic adjunct that has useful positive predictive value for more than half the patients?“* (Roses und Saunders 1996, S. 1996).

Die Wissenschaftler Whitehouse und Geldmacher stimmen in diesem Punkt mit Roses überein, ihr Zweifel an der APOE-Testung bezieht sich jedoch auf den klinischen Nutzen (Whitehouse und Geldmacher 1996): Sie räumen ein, dass die Ermittlung des APOE-Genotyps die Aussagekraft der klinischen Diagnostik verbessern kann, doch sei unklar, inwiefern eine solche Routineuntersuchung nützlich sein könne:

*„Knowing the apolipoprotein E status does supply more information about the likelihood of certain diagnoses, but the usefulness of the information in the routine evaluation of patients with dementia is uncertain“ (Whitehouse und Geldmacher 1996, S. 1997-1998).*

Auch der niederländische Wissenschaftler Van Gool thematisiert den klinischen Nutzen der APOE-Diagnostik. Ausschlaggebend zur Bewertung des Tests sei, inwieweit das Ergebnis die Meinung des behandelnden Arztes hinsichtlich einer Therapie zu beeinflussen vermag. Weiter argumentiert Van Gool:

*“The operating characteristics of a test for AD based on  $\epsilon 4$  homozygosity suggest a substantial diagnostic gain in a minority of demented patients. However, the utility of this gain should be weighed against its potential disadvantages, for example, disclosure of genetic information that may cause unnecessary concern in children of  $\epsilon 4$ -homozygous AD patients“ (Van Gool 1996).*

Am Beispiel der American Geriatrics Society (AGS) lässt sich nachvollziehen, wie die Empfehlungen der Konsensus-Konferenzen zunächst von klinischen Fachgesellschaften aufgegriffen und umgesetzt wurden (American Geriatrics Society Ethics Committee 2001). Unter Bezug auf die Konsensus-Konferenzen spricht sich das Ethik-Komitee der Gesellschaft gegen die APOE-Genotypbestimmung im klinischen Setting aus.

*„The usefulness of APOE for prediction or diagnosis remains controversial. Therefore, use of these tests should not be included in routine clinical evaluations of patients with dementia.“ (American Geriatrics Society Ethics Committee 2001, S. 225)*

### **1.3 Debatte zur präsymptomatischen Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz in Deutschland**

In Deutschland lässt sich die Debatte zur APOE-Testung einzelner Fachgesellschaften nicht anhand von Publikationen en detail nachvollziehen. Vielmehr wird die Problematik vereinzelt als solche erwähnt, jedoch nicht im Einzelnen diskutiert. In den seltenen Fällen, in denen es zu einer intensiveren Auseinandersetzung mit der Thematik kommt, erfolgt eine Orientierung an den US-amerikanischen Konsensus-Stellungnahmen. In der Fachzeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik heißt es: *„ApoE Analysen zur prädiktiven Diagnostik sind kontraindiziert“ (Müller et al. 2004).*

Explizite Stellungnahmen deutscher Fachgesellschaften zur prädiktiven APOE-Diagnostik gibt es bislang nicht. Die aktuelle Demenz-Leitlinie bewertet den Stellenwert der APOE-Diagnostik im diagnostischen Setting, geht aber nicht explizit auf die Möglichkeit präsymptomatischer Testung ein (Leitlinie Demenzen 2016, S. 38). Wenn es zur Erwähnung der Thematik kommt, dann eher am Rande von Beiträgen zu verwandten Themen. In einem Beitrag des Referats *Psychiatrische Genetik* in der DGPPN in der Zeitschrift *Nervenarzt* zum Thema *„Individualisierte Medizin“* heißt es:

*„Am weitesten ist diese Entwicklung [Anm. d. Verf.: der individualisierten Medizin] bereits bei der Alzheimer-Erkrankung fortgeschritten, obwohl sich auch hier der Erkennungsfortschritt noch nicht soweit ausgebildet hat, dass mit genetischen Mitteln eine Individualdiagnostik und individuelle Therapievorhersage möglich geworden ist. Diskussionsbedarf ist vor allem in ethischer Hinsicht gegeben: Soll eine mäßiggradige Risikoerhöhung bei einer langfristig nicht erfolgreich behandelbaren Erkrankung aufgrund des Vorliegens eines Risikoallels den Betroffenen mitgeteilt werden? Das Referat beabsichtigt, in solchen ethischen Fragestellungen in Zusammenhang mit der klinischen Umsetzung genetischer Forschungsergebnisse in der DGPPN zu beraten“ (Maier 2002, S. 1013).*

Auch in der Durchsicht von Publikationen deutscher Patientenverbände lässt sich bislang allenfalls eine marginale Thematisierung der Problematik präsymptomatischer Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz feststellen. Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft äußert in ihren Leitsätzen zu ethischen Fragestellungen:

*„Gentests zur Feststellung einer Demenzerkrankung lehnt die Deutsche Alzheimer Gesellschaft ab, wenn sie zum Zweck durchgeführt werden, vermutete künftige Demenzkranke von Bereichen des Lebens auszuschließen oder wenn sie zu Nachteilen führen“ (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2002).*

In einem im Jahr 2016 online publizierten Informationsblatt zum Thema Genetik der Alzheimer-Krankheit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft heißt es:

*„[...] die Bestimmung der epsilon-4-Variante [Anm. d. Verf.: ist] – anders als Gentests bei den autosomal dominanten Formen [...] – nicht für prädiktive (eine Voraussage ermöglichende) Zwecke bei der Alzheimer-Krankheit geeignet. Neben dem ApoE-Gen gibt es noch zahlreiche weitere Genvarianten, die ebenfalls das Risiko der Alzheimer-Krankheit erhöhen, allerdings in sehr viel geringerem Maße. Genau wie für ApoE ist es derzeit nicht sinnvoll, Menschen auf das Vorliegen einer dieser Genvarianten zu testen, weil diese Informationen weder für Diagnose noch Vorhersage der Erkrankung verwendet werden können“ (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2016).*

In der Stellungnahme des Deutschen Ethikrats „Demenz und Selbstbestimmung“ findet die Thematik der präsymptomatischen Gendiagnostik keine Erwähnung (Deutscher Ethikrat 2012).<sup>35</sup>

#### **1.4 Analyse und Zusammenfassung bisheriger Regulationsansätze**

Der oben aufgeführte Überblick über die Konsensus-Berichte macht deutlich, dass die Ablehnung der klinischen Anwendung des APOE-Testes nicht allein auf technischen Argumenten, sondern letztendlich auf ethischen Bedenken beruht: Der vergleichsweise geringe Beitrag, den die APO-Genotyp-Bestimmung zur Diagnostik der AD beitragen könnte, müsse gegen die zu befürchtenden psychischen

---

<sup>35</sup> [www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-demenz-und-selbstbestimmung.pdf](http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-demenz-und-selbstbestimmung.pdf) [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

Belastungen für den Patienten und dessen Angehörige abgewogen werden. Außerdem seien die genetischen Daten nicht relevant, da sich hieraus keine therapeutischen Konsequenzen ergäben.

Es scheint, als habe nach Einführung der Testung die Befürchtung dominiert, diese neue Technologie möge mehr negative als positive Folgen haben. Die US-amerikanische Humangenetikerin Kimberly A. Quaid (Mitglied der Konsensus-Konferenz des NIH und des National Human Genome Research Institute) vergleicht die deutliche Tendenz zur Ablehnung der APOE-Diagnostik der Experten als „*Just Say No' approach*“ (Quaid 1998, S. 128) mit der anfänglichen Ablehnung gegen die genetische Testung bei Brustkrebs.

Auch deuten die Ergebnisse einer Interview-Studie (Hedgecoe 2006) darauf hin, dass die Ablehnung gegenüber der klinischen APOE-Testung in erster Linie auf moralischen Wertungen beruht. Interviews mit Experten aus entsprechenden Fachrichtungen zeigten, dass die Einwände keinesfalls gegen den Test per se bestehen. Die Experten sprachen sich gegen die Testung im klinischen Setting aus, während sie im Rahmen klinischer Forschung allerdings häufig angewandt werde. Hedgecoe analysiert den wissenschaftlichen Diskurs zur APOE-Testung und kommt zu der Schlussfolgerung: „*bien que cette opposition [Anm. d. Verf.: contre les testes cliniques de dépistage de l'APOE] soit formulée en termes techniques, il s'agit d'une prise de position éthique [...]*“ (Hedgecoe 2006, S. 57).

Bezogen auf die Konsensus-Statements führt Quaid weiter aus, dass die ethischen Bedenken vor allem auf der Annahme beruhen, Personen könnten die Testergebnisse falsch interpretieren. Die Risikoinformationen könnten als determinierende Faktoren wahrgenommen werden und unter Umständen schwerwiegende Entscheidungen nach sich ziehen.

*„This tendency to interpret genetic risk factors as deterministic underlies the concern of counselors that individuals will make life decisions based on information that the counselors believe is not truly relevant.“* (Quaid 1998, S. 126)

Die Ablehnung der APOE-Testung entspreche also einer ärztlichen Fürsorge, den Patienten vor befürchtetem Schaden zu schützen. Dies ist als Eingriff in die Patientenautonomie zu werten. Die Ablehnung der Experten diene dazu, das Wohl des Patienten auch gegen dessen Willen zu schützen, und sei daher paternalistisch.

Quaid selbst bezeichnet diese Einstellung als „*Justified Paternalism*“ (Quaid 1998, S. 126). Genetische Suszeptibilitätstestung sei, so Quaid, ein neues Feld, und die psychosozialen Folgen seien noch nicht bekannt. Daher sei es angezeigt, vorerst den Zugriff auf die APOE-Testung einzuschränken, um die Patienten vor zu befürchtenden Schäden zu schützen:

*“Is this paternalism? I suppose it is, but I feel that it is justified paternalism. Widespread genetic screening for susceptibility to disease is a new enterprise, and the issue of how to respect individ-*

*ual autonomy while fulfilling one's professional role in helping clients identify what is in their overall best interest still needs to be worked out" (Quaid 1998, S. 126).*

In der Auseinandersetzung mit der oben aufgeführten Argumentation um einen „*Justified Paternalism*“ fällt auf, dass eine empirische Grundlage der entsprechenden Annahmen fehlt. Wie in Kapitel IV., *Psychische und soziale Implikationen präsymptomatischer Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz*, im Einzelnen aufgeführt wird, liegen mittlerweile jedoch erste empirische Kenntnisse zur Wahrnehmung und zum Umgang mit der APOE-Testung vor. Die Ergebnisse legen zusammenfassend nahe, dass zunächst befürchtete schwerwiegende psychosoziale Folgen des Wissens um den eigenen APOE-Status ausbleiben. Basierend auf diesen Erkenntnissen lässt sich ein langsamer Paradigmenwechsel im Umgang mit der genetischen Suszeptibilitätstestung beobachten. Auch wenn in aktuelleren Stellungnahmen weiterhin von einer präsymptomatischen APOE-Testung abgeraten wird, wird das Recht auf Wissen zunehmend betont.

In den aktuellen Guidelines der National Society of Genetic Counselors und des American College of Medical Genetics wird Bezug auf die Ergebnisse der empirischen Untersuchungen zu den psychosozialen Implikationen der APOE-Testung (REVEAL-Studienkomplex) genommen (Goldman et al. 2011). Auch in diesen Guidelines wird die APOE-Testung nicht empfohlen. Die hier vorgebrachten Argumente beziehen sich auf die geringe Sensitivität und Spezifität sowie den mangelnden klinischen Nutzen. Doch wird die Ablehnung weniger grundsätzlich formuliert als zuvor: Es wird explizit darauf hingewiesen, dass Personen, die über ihr Risiko, an AD zu erkranken, besorgt sind, eine genetische Suszeptibilitätstestung anstreben könnten. Wie Forschungsergebnisse gezeigt haben, könne diese trotz des geringen klinischen Nutzens unter Umständen „wertvoll und sicher“ sein:

*„Despite its limited utility, patients express concern over their risk and, in some instances, request testing. Furthermore, research has demonstrated that testing individuals for apolipoprotein E can be valuable and safe in certain contexts“ (Goldman et al. 2011, S. 597).*

In der Konsequenz heißt es weiter: Wenn Patienten eine APOE-Genotyp-Bestimmung trotz genetischer Beratung und gegenteiliger Empfehlung wünschen, sollte diese nach dem Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden. *“If a patient wishes to pursue testing despite genetic counseling and recommendations to the contrary, testing may be considered at the clinician's discretion” (Goldman et al. 2011, S. 601).* Im Falle einer präsymptomatischen APOE-Testung wird empfohlen, den Guidelines für die genetische Huntington-Diagnostik zu folgen (siehe Kapitel IV.1). Im Falle einer APOE-Testung symptomatischer Patienten solle man sich an den Wünschen der betroffenen Person orientieren. Typischerweise werde die Testung erkrankter Personen von Angehörigen gewünscht, die über ihr eigenes Erkrankungsrisiko besorgt seien. Die Testung sei dann abzulehnen, wenn die zu testende Person oder andere Angehörige sich dagegen aussprechen. Wenn Uneinigkeit in der Familie bezüg-

lich der Testung besteht, wird ein Familientreffen empfohlen, um die Belange zu diskutieren. Direct-to-Consumer-Genests werden kategorisch abgelehnt, da diese keine genetische Beratung vorsehen. Auch im Umgang der Fachgesellschaften kündigt sich ein Paradigmenwechsel in der Einstellung zur APOE-Testung an. Im *American Journal of Psychiatry*, der Fachzeitschrift der *American Psychiatric Association*, heißt es:

*“Previously, clinicians believed that patients who tested positive for the APOE gene linked to late-onset Alzheimer’s disease would be harmed by this knowledge to a greater extent than those who did not know they had the gene. Thus, clinicians were strongly recommending to patients that they not have this testing”* (Howe 2010, S. 49).

Die aktuellen Erkenntnisse der REVEAL-Studie zu den psychosozialen Implikationen seien Anlass, diese Einstellung der Fachgemeinschaft zu überdenken: *„The finding of the [Anm. d. Verf.: REVEAL] study may be sufficient to warrant that psychiatrists should consider changing their behavior [...]“* (Howe 2010, S. 49). Der Autor schlägt vor, dass der Arzt bei der Beratung des Patienten bezüglich einer genetischen APOE-Diagnostik zukünftig eine neutrale Rolle übernehmen solle, anstatt, wie bisher empfohlen, Position zu beziehen und von dem Test abzuraten. Es sei nachvollziehbar, wenn Personen mit einer positiven Familienanamnese erfahren möchten, ob sie Träger eines Allels sind, das die Erkrankung wahrscheinlicher macht. Die heutige Datenlage könne Grund genug sein, die paternalistische Einstellung zu verwerfen und die Autonomie des Patienten zu stärken: *„This finding may be enough to ‚tip the balance‘ to now favor supporting patients to make their own choices without benefit of a psychiatrist recommendation“* (Howe 2010, S. 49).

Nach wie vor herrscht unter Experten weitgehend Konsens darüber, dass eine präsymptomatische APOE-Diagnostik klinisch nicht zum Einsatz kommen sollte. Gegen die genetische Testung spricht zunächst aus medizinisch-technischer Sicht, dass Sensitivität und Spezifität zu gering sind, als dass der Test alleine zur Prädiktion oder Diagnostik der AD eingesetzt werden könnte. Bei symptomatischen Personen kann die APOE-Genotyp-Bestimmung als zusätzliches diagnostisches Kriterium eingesetzt und die Spezifität der Diagnostik so leicht verbessert werden.

US-amerikanische Expertenkommissionen aus den 90er Jahren haben den Diskurs zur APOE-Testung nachhaltig geprägt. Wie gezeigt wurde, war der derzeitige Mangel an klinischem Nutzen der APOE-Diagnostik aus Sicht der Experten ein zentrales Argument, sich gegen die Testung auszusprechen: Da bisher keine Kenntnis zu wirksamen Präventionsmaßnahmen gegen Alzheimer-Demenz besteht, wird der klinische Nutzen der Suszeptibilitätstestung in der Regel als gering bewertet.

Dieses Argument bezieht sich wiederum auf zwei grundlegende Annahmen, dass:

1. ohne klinischen Nutzen auch kein anderer Nutzen bestehe und

2. die Risikoinformation mit starken psychosozialen Belastungen verbunden sein könne, vor denen Patienten zu schützen seien, die gegen den Wunsch des Patienten nach einer Risikoeinschätzung abgewogen werden müsse (vgl. Schicktanz und Kogel 2013, S. 204). Ein weiterer Einwand gegen die genom-basierte Suszeptibilitätstestung bezieht sich auf die Schwierigkeit, probabilistische Informationen zu vermitteln.

Die frühen Positionen zur APOE-Genotyp-Bestimmung sind von Bedenken in Hinblick auf mögliche psychosoziale Konsequenzen geprägt. Beruhend auf der paternalistischen Annahme, Patienten seien vor den Gefahren der genom-basierten Suszeptibilitätstestung auch gegen ihren Willen zu schützen, entwickelte sich ein restriktiver Umgang mit der APOE-Diagnostik. Seitdem jedoch erste Daten zu den psychosozialen Implikationen der APOE-Diagnostik vorliegen, die nahelegen, dass die Folgen weniger gravierend sind als befürchtet, zeichnet sich ein Paradigmenwechsel ab. In den aktuellen Guidelines der amerikanischen Fachgesellschaft humangenetischer Berater wird die Debatte hin zu einer Betonung der Patientenautonomie geöffnet.

## **2. Prädiktive Gendiagnostik - Rechtliche Hintergründe**

Seit 2010 gilt in Deutschland mit dem Gendiagnostikgesetz erstmals eine bindende rechtliche Regelung im Umgang mit genetischen Daten. Bereits zuvor hatten unterschiedliche Institutionen Richtlinien und Stellungnahmen für den Umgang mit prädiktiven genetischen Untersuchungen und damit verbundener Risiken erarbeitet.

Eine umfassende standesrechtliche Richtlinie der Bundesärztekammer wurde bereits 2003 veröffentlicht. In den „Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik der Bundesärztekammer“ werden mögliche Risiken genetischer Diagnostik (z.B. in Form sozialer Diskriminierung) benannt, und es wird u.a. festgelegt, dass eine angemessene Aufklärung, Beratung und Einwilligung vor einer genetischen Untersuchung erfolgt sein muss (Bundesärztekammer 2003).

Der Deutsche Ethikrat hat sich in unterschiedlicher Form mit prädiktiver genetischer Diagnostik auseinandergesetzt. 2007 wurde diesbezüglich die „Stellungnahme Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen“ herausgegeben. Eine weitere Stellungnahme stammt aus dem April 2013. In der Veröffentlichung „Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung“ werden aktuelle Aspekte genetischer Diagnostik und über das Gendiagnostikgesetz hinausreichender Regulationsbedarf diskutiert und empfohlen (Deutscher Ethikrat 2013).

Die Enquetekommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ sprach sich bereits 2002 für eine gesetzliche Regelung im Umgang mit genetischen Daten aus<sup>36</sup>. Nach wiederholten politischen Initiati-

---

<sup>36</sup> Als erste nationale Initiative war in Deutschland bereits in den 1980er Jahren eine Kommission der Bundesregierung (sog. Benda-Kommission) mit der Auseinandersetzung mit Chancen und Risiken gendiagnostischer



ven für ein Gendiagnostikgesetz und langen Auseinandersetzungen zwischen Politik und Experten wurde schließlich im Jahr 2009 das Gendiagnostikgesetz vom deutschen Bundestag beschlossen.

## **2.1 Das Deutsche Gendiagnostikgesetz**

Das in Deutschland im Februar 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz berücksichtigt Chancen und Risiken der prädiktiven Gendiagnostik. Wie im folgenden Abschnitt dargestellt wird, bietet das Gesetz den als besonders sensibel geltenden genetischen Daten breiten Schutz. Dennoch offenbaren sich weiterhin Regelungslücken im Umgang mit genetischer Information, die im Kontext der Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz von Bedeutung sind.

Zentrales Ziel des Gesetzes ist es, Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften zu verhindern. Da genetische Daten die Gefahr einer potentiellen Diskriminierung bergen, war das Ziel des Gesetzgebers, besondere Schutzstandards festzulegen. Das Gesetz soll Voraussetzungen für eine gute genetische Untersuchungspraxis schaffen und so die individuellen Chancen genetischer Diagnostik wahren (§1 GenDG). Es lassen sich Leitprinzipien identifizieren, die im Folgenden vorgestellt werden sollen (vgl. hierzu auch Vossenkuhl 2013).

Zentraler Zweck des Gendiagnostikgesetzes ist es, den Bürger zu befähigen, im Bereich genetischer Diagnostik Gebrauch vom Recht auf informationelle Selbstbestimmung machen zu können (§1 GenDG). Das im Grundgesetz verankerte Recht auf informationelle Selbstbestimmung befugt den Einzelnen selbst, über Preisgabe und Verwendung seiner persönlichen Daten zu bestimmen. Explizit regelt das GenDG nicht nur die Gewinnung, sondern auch den „Umgang“ mit genetischen Daten (§2 GenDG). Ein guter Umgang mit genetischen Daten soll gemäß GenDG durch Einwilligung, Aufklärung und Beratung der betreffenden Person gelingen (§8-10 GenDG). Generell besteht laut Gesetz bei genetischen Untersuchungen ein Beratungsangebot; bei prädiktiven genetischen Untersuchungen besteht gar eine Beratungspflicht. Die Beratung soll ergebnisoffen „*mögliche medizinische, psychische und soziale Fragen*“ im Zusammenhang mit der genetischen Untersuchung erörtern (§10 Absatz 3 GenDG).

Ein weiteres leitendes Prinzip ist es, Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften zu verhindern. Eine Diskriminierung aufgrund genetischer Eigenschaften wird umfassend abgelehnt. Daher regelt das Gendiagnostikgesetz auch die Verwendung genetischer Informationen im Versicherungsbereich (§18 GenDG) sowie im Arbeitsleben (§19 GenDG). Weder aus einer Entscheidung für oder

---

Verfahren beauftragt worden. Im weiteren eingesetzte Enquetekommissionen der Bundesregierung trieben die Auseinandersetzung mit der Thematik voran und sprachen erste Empfehlungen aus (Spickhoff 2011).

wider eine genetische Untersuchung noch aus der erhaltenen genetischen Information selber soll für die betreffende Person (z.B. beim Abschluss einer Versicherung) ein Nachteil entstehen.<sup>37</sup>

Ein weiterer Regelungsgedanke bezieht sich auf den sogenannten Arztvorbehalt: Zur Qualitätssicherung genetischer Beratung und Diagnostik schreibt das GenDG vor, dass genetische Untersuchungen ausschließlich von befugten Ärzten „*angemessen und kompetent*“ durchzuführen sind (§7 GenDG). Ziel des Arztvorbehaltes ist es zudem, „*die Entstehung eines ‚freien Marktes‘ für genetische Untersuchungen, auf dem Diagnoseleistungen nach rein kommerziellen Gesichtspunkten angeboten werden*“, weitestgehend zu verhindern (Deutscher Bundestag 2008, S. 25).

## **2.2 Direct-to-Consumer-Gentests – Regulationsansätze**

Rechtlich ist der Umgang mit genetischen Daten in Form des Gendiagnostikgesetzes definiert. Ziel der Gesetzgebung ist der Schutz vor potentiellen Gefahren genetischer Testung, wie z.B. Diskriminierung zu verhindern (§1 GenDG). Das Gendiagnostikgesetz berücksichtigt allerdings bisher nicht jene Untersuchungen, die gesundheitsbezogene, medizinisch relevante Ergebnisse ergeben, ohne dabei einen medizinischen Zweck zu erfüllen, wie sie von sogenannten Direct-to-Consumer-Unternehmen (wie z.B. das weiter oben genannte Unternehmen 23andMe) kommerziell vertrieben werden. Meist handelt es sich bei den angebotenen Untersuchungen um gesundheitsassoziierte Informationen; es werden auch Untersuchungen bezüglich der ethnischen Abstammung angeboten. Ziel der gesundheitsbezogenen Diagnostik soll die Ermittlung eines individuellen Erkrankungsrisikos des Kunden anhand personenbezogener genetischer Faktoren sein. Beworben werden die DTC-Gentests, wie oben aufgeführt, mit dem Versprechen, durch die Kenntnis um ein erhöhtes Risiko ließe sich gezielt Prävention betreiben<sup>38</sup>. Die Testergebnisse erhält der Kunde schriftlich, jedoch ohne dabei persönlich direkten ärztlichen Kontakt und eine genetische Beratung zu erhalten.

Bei den übermittelten Informationen handelt es sich in der Regel abermals nicht um Diagnosen, sondern um Risikoabschätzungen von begrenzter Aussagekraft. Die erworbenen Informationen sind in der Regel für die medizinische Praxis wenig verwertbar. Die mit prädiktiven genetischen Informationen verbundenen Gefahren wie zum Beispiel die Fehlinterpretation durch den Kunden, insbesondere bei komplexerer genetischer Information, führte zu staatlichen Regulationsversuchen. Auf Druck der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) durften zunächst seit Ende des Jahres 2011 gesundheitsbezogene genetische Informationen nicht mehr über in den USA ansässige DTC-Unternehmen vertrieben werden, da die entsprechenden Angebote als Medizinprodukte eingestuft

---

<sup>37</sup> Versicherungen dürfen zu keinem Zeitpunkt von Versicherten die Herausgabe genetischer Informationen verlangen. Eine Ausnahmeregelung besteht hier jedoch für Versicherungen mit hohen vereinbarten Leistungen >300.000 Euro.

<sup>38</sup> „*Our genes are a part of who we are, so naturally they impact our health. By knowing more about your DNA, you may be able to take steps towards living a healthier life.*“ <http://dna-screen.com/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

wurden, die zunächst einer Zulassung vor dem Vertrieb bedürfen (FDA 2011). In einer ersten Reaktion verlagerte das in den USA ansässige Unternehmen 23andMe daraufhin Firmensitze in Staaten ohne entsprechende Regularien. So werden beispielsweise über die kanadische oder auch britische Homepage des Unternehmens<sup>39</sup> weiterhin genetische Untersuchungen von über 100 verschiedenen Krankheitsrisiken beziehungsweise genetischen Dispositionen angeboten. Hierzu zählt weiterhin auch die APOE-Bestimmung bezüglich der Alzheimer-Demenz. Auch im deutschsprachigen Raum findet sich - durch entsprechende Unternehmen wie zum Beispiel easyDNA<sup>40</sup> vertrieben - ein ähnliches Angebot. De facto sind die Hürden für den Zugang zu gesundheitsbezogenen genetischen Informationen bei breiter Verfügbarkeit über das Internet und sinkenden Kosten<sup>41</sup> damit aktuell weiterhin niedrig.

Im Februar 2015 sind die Zulassungsbedingungen für bestimmte DTC-Gentests in den USA durch die FDA weiter definiert worden (FDA 2015). Als ersten kommerziell verfügbaren Gentest hat die FDA die Testung zum Nachweis eines Konduktoren-Status auf ein seltenes rezessives Erbleiden (Bloom-Syndrom) zugelassen. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde vergleicht DTC-Gentests zum Nachweis eines Konduktoren-Status mit anderen kommerziell verfügbaren „over-the-counter“-Medizinprodukten wie einem Schwangerschafts- oder HIV-Selbsttest. Die Gentests gelten damit als Medizinprodukte der Klasse II und sind somit von einer klinischen Prüfung vor der Markteinführung befreit. Die Regularien sehen vor, dass der Anbieter, um öffentliche Einwände zu ermöglichen, das entsprechende Produkt 30 Tage vor Markteinführung öffentlich ankündigen muss. Bei Testkauf sei ein direkter Arztkontakt bzw. eine persönliche genetische Beratung nach Einschätzung der FDA nicht notwendig. Eine Produktinformation wie bei anderen frei zugänglichen Medizinprodukten sei ausreichend.

Hinsichtlich der Situation in Deutschland, lehnt die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) DTC-Gentests aktuell weiterhin generell ab:

*"Gentests ohne bzw. ohne validierte gesundheitliche Relevanz lehnt die GfH unter Verweis auf internationale Standards ab. Die vom Gesetzgeber im GenDG geforderten Mindestanforderungen an Aufklärung, Einwilligung und Beratung, den Umgang mit den Untersuchungsmaterialien sowie den daraus gewonnenen genetischen Informationen gelten nicht nur für diagnostisch tätige Ärzte und von diesen beauftragte Einrichtungen und Personen, sondern für jeden, der als Arzt oder Dienstleister genetische Analysen anbietet und/oder durchführt. Die GfH fordert die verantwortlichen Institutionen auf, für die Einhaltung des GenDG Sorge zu tragen."* (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 2011)

---

<sup>39</sup> <https://www.23andme.com/en-gb/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

<sup>40</sup> [www.easy-dna.de](http://www.easy-dna.de) und [www.easydna.ch](http://www.easydna.ch) [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

<sup>41</sup> <http://dna-screen.com/>: "Testkits" ab 50 Britische Pfund, <https://www.23andme.com/en-gb/>: 149 Britische Pfund [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

### 2.3 Regulationslücken

Dem Gendiagnostikgesetz und auch standesrechtlichen Stellungnahmen kommt eine zentrale Bedeutung im Umgang bzw. der Steuerung potentieller Risiken genetischer Diagnostik zu. Das Gendiagnostikgesetz berücksichtigt, wie oben aufgeführt, zentrale Aspekte zum Schutz des Patienten und seines Rechts auf Selbstbestimmung. Angesichts neuer Entwicklungen und Trends genetischer Diagnostik ergeben sich jedoch stets auch neue ethische Herausforderungen, denen Regulationen angepasst werden müssen. In der Stellungnahme des deutschen Ethikrates aus dem Jahr 2013 „Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung“ werden nach einer detaillierten Auseinandersetzung mit neuen Entwicklungen im Bereich der Gendiagnostik Felder weiteren rechtlichen und gesellschaftlichen Handlungsbedarfs benannt (Deutscher Ethikrat 2013, S. 171).

Angesichts des im Rahmen dieser Arbeit behandelten Problembereichs der genetischen Suszeptibilitätstestung der Alzheimer-Demenz werden insbesondere zwei auch vom Deutschen Ethikrat benannte Regulierungslücken augenscheinlich:

Wenn auch ein offizieller Zugang zu genetischer Suszeptibilitätstestung in Deutschland beschränkt ist, so sind entsprechende Angebote über das Internet breit verfügbar. Über kommerzielle Direct-to-Consumer-Genests können Kunden verhältnismäßig schnell, kostengünstig und unbürokratisch genetische Daten ermitteln lassen. Deutsche Kunden können ihre Proben an international agierende Unternehmen zur genetischen Testung einsenden. Die im Gendiagnostikgesetz geforderten Standards sind bei der Inanspruchnahme eines Direct-to-Consumer-Genests jedoch nicht sichergestellt: In der Regel finden weder Aufklärung noch Beratung direkt durch einen Arzt statt. Ebenso wenig kann geprüft werden, ob Einwilligungsfähigkeit vorliegt und ob die eingesandte Probe auch tatsächlich vom Auftraggeber selber stammt. Auch ist die Qualität der angebotenen Untersuchung für den Kunden nicht objektivierbar.

Die genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz hat im klinischen Alltag keinen klassischen medizinischen Nutzen<sup>42</sup>, offenbart aber dennoch medizinisch relevante Informationen. Nach Analyse des Deutschen Ethikrates sind genetische Untersuchungen dieser Art durch das GenDG bisher rechtlich nicht eindeutig geregelt. In dem beschriebenen Fall muss „nach derzeitiger Rechtslage nicht zwingend eine ärztliche Aufklärung und Beratung erfolgen“ (Deutscher Ethikrat 2013, S. 176).

In der Stellungnahme des Deutschen Ethikrates wird empfohlen, neu aufgetretenen Regulierungslücken konsequent zu begegnen: Angesichts neuer Entwicklungen in der prädiktiven Gendiagnostik soll das Schutzkonzept des Gendiagnostikgesetzes weiter angepasst werden. Genetische Untersuchungen sollten stets einer Qualitätssicherung unterliegen sowie an eine Aufklärung und Beratung gebunden

---

<sup>42</sup> Zur Begriffsbestimmung *klinischer Nutzen* siehe V.3.1.1.

sein. Alternativ zur ärztlichen Beratung wird in diesem Zusammenhang auch das Konzept eines genetischen Beraters diskutiert.<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup> „Erfahrungen anderer Staaten mit dem Berufsbild des genetischen Beraters sollten ausgewertet werden, um zu prüfen, ob ein entsprechender Beruf auch in Deutschland eingeführt werden sollte und welche Aufgabenbereiche die genetischen Berater übernehmen könnten.“ (Deutscher Ethikrat 2013, S. 173)

## **IV. Psychische und soziale Implikationen präsymptomatischer Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz**

Die deutschen und amerikanischen Fachgesellschaften empfehlen gendiagnostische Verfahren zur Prädiktion der Alzheimer-Demenz derzeit nicht bzw. nur unter Vorbehalt (siehe Kapitel III.1). Wie oben aufgeführt, besteht die Befürchtung, dass eine Bestimmung des genetischen Risikos schwerwiegende negative psychosoziale Folgen sowohl für die getestete Person als auch deren Angehörige haben könnte<sup>44</sup>. Diese allgemeinen, aber auch von Experten in frühen Stellungnahmen geäußerten Bedenken hinsichtlich psychosozialer Konsequenzen bedürfen, um argumentativ Gültigkeit zu beweisen, einer kontextbezogenen empirischen Prüfung. Zudem müssen empirische Erkenntnisse zu individuellen, psychosozialen Aspekten präsymptomatischer genetischer Diagnostik berücksichtigt werden, um im Rahmen der vorliegenden Arbeit zentrale ethische Konflikte und eventuellen regulatorischen Handlungsbedarf identifizieren zu können.

Erste sozialempirische Forschungen zu psychosozialen Aspekten präsymptomatischer Gendiagnostik beschäftigten sich zunächst mit einer anderen neurodegenerativen Erkrankung: Morbus Huntington. Die ethischen und psychosozialen Besonderheiten der prädiktiven Gendiagnostik des M. Huntington sind bereits seit den 1980er Jahren intensiv von Wissenschaftlern und Laien diskutiert worden (siehe Kapitel IV.1). Auf der Grundlage dieses Diskurses und der Ergebnisse empirischer Forschung entstanden internationale Richtlinien, die klinisch weitgehend adaptiert wurden. Der Diskurs zu den ethischen Aspekten prädiktiver Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz ist hingegen jünger. Es liegen bis heute verhältnismäßig wenig empirische Forschungsergebnisse zu den psychosozialen Implikationen der genetischen Suszeptibilitätstestung der Alzheimer-Demenz vor. Im Umgang mit der APOE-Testung wird daher in der Regel auf die Huntington-Richtlinien verwiesen. Dies ist aufgrund der Ähnlichkeiten dieser neurodegenerativen Erkrankungen naheliegend.

Gemäß der Frage, was wir im Umgang mit der APOE-Diagnostik von M. Huntington lernen können, widmet sich der erste Abschnitt dieses Kapitels den bisherigen sozialempirischen Erkenntnissen zu psychosozialen Implikationen der prädiktiven Gendiagnostik dieser Erkrankung.

---

<sup>44</sup> Zu den allgemein befürchteten Risiken präsymptomatischer Gendiagnostik zählen psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen durch einen positiven Testbefund. Zudem wird allgemein die Auslösung intrafamiliärer Konflikte befürchtet, da stets auch Informationen über genetische Risiken von Familienangehörigen gewonnen werden, die hiervon unter Umständen keine Kenntnis haben möchten. Weiter könne einer Testung Stigmatisierung und Diskriminierung folgen, z.B. Nachteile beim Abschluss von Versicherungen oder im Berufsleben. Auch könne es zu einer Überforderung durch genetische Daten kommen, und es drohe die Gefahr der „Genetisierung“ der Lebenswelt (Green 2002).

Anschließend wird der derzeitige Stand der Forschung zu den psychosozialen Folgen der APOE-Testung dargestellt.

## **1. Was wir von M. Huntington lernen können – Implikationen präsymptomatischer genetischer Diagnostik**

### **1.1 Chorea Huntington und präsymptomatische Gendiagnostik**

Chorea Huntington ist eine schwerwiegende, neurodegenerative Erkrankung, die sich erst im Erwachsenenalter manifestiert. In der Bevölkerung kommt sie mit einer Häufigkeit von 1/10.000 vor (Hacke 2010). Ursächlich für die Erkrankung ist eine Genmutation, die zu einer erhöhten Anzahl von Trinukleotid-Wiederholungen (CAG – Cytosin, Adenin, Guanin) im Huntington-Gen führt. Bei Gesunden enthält das Gen 10-30 CAG-Blöcke, bei Chorea-Huntington-Patienten 40 bis 100 Wiederholungen. Diese Region kodiert für das Protein Huntingtin. Die Länge des Trinukleotid-Blocks beeinflusst den Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs (Buselmaier und Tariversian 2006). Klinisch manifestiert sich die chronisch progressive Erkrankung zunächst durch psychische Veränderungen. Es kommt zu Persönlichkeitsveränderungen wie affektiver Enthemmung und Aggressivität. Im Verlauf entwickeln die Patienten eine Demenz. Typisch sind zudem motorische Störungen. Die Patienten können nicht mehr selbstständig gehen, und die unwillkürlichen choreatischen Bewegungen machen auch Kau- und Schluckbewegungen fast unmöglich (Hacke 2010). Die Erkrankung tritt meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. In einzelnen Fällen können Patienten aber auch schon im Kindesalter Symptome entwickeln (Hacke 2010). Es ist bisher keine Therapie verfügbar; so führt M. Huntington meist 12-15 Jahre nach Krankheitsausbruch zum Tode (Hacke 2010).

Chorea Huntington ist autosomal dominant erblich und hat eine vollständige Penetranz. Somit haben Kinder von Betroffenen eine Wahrscheinlichkeit von 50%, Träger der Mutation zu sein. Liegt eine Mutation vor, bricht die Erkrankung in nahezu 100% der Fälle aus (Buselmaier und Tariversian 2006). Der Entdeckung des entsprechenden Genortes auf Chromosom 4 im Jahr 1993 folgte rasch die Entwicklung direkter genetischer Diagnostikmöglichkeiten: Neben der postnatalen präsymptomatischen Diagnostik für M. Huntington sind auch pränatale diagnostische Verfahren möglich (Buselmaier und Tariversian 2006).

Mittels heutiger genetischer Diagnostik lässt sich bis auf wenige Einschränkungen die Erkrankung mit einer hohen Sensitivität und Spezifität von annähernd 100% vorhersagen. In Fällen mit nur wenigen CAG Wiederholungen (36-40) ist das Testergebnis allerdings nicht vollkommen eindeutig. Eine weitere Einschränkung des Testverfahrens besteht darin, dass sich weder der Erkrankungszeitpunkt noch individuelle Schwere und Verlauf der Erkrankung vorhersagen lassen (Meincke et al. 2003).

Im Fall des M. Huntington sind seit 1993 der direkte Nachweis der entsprechenden Mutation und somit erstmals die Vorhersage einer spätmanifesten, zudem gravierenden Erkrankung möglich. Prädiktive Gendiagnostik wird für M. Huntington damit länger als für jede andere Erkrankung durchgeführt (Meincke et al. 2003).

Aus der empirischen Forschung haben wir heute Kenntnis über persönliche Motivationen, eine genetische Testung für M. Huntington in Anspruch zu nehmen. So wissen wir beispielsweise, dass sich viele Personen zunächst in der Hoffnung auf ein negatives Testergebnis für die genetische Prädiktion entscheiden. Es besteht der Wunsch, das Ergebnis in die familiäre Zukunfts- und Berufsplanung zu integrieren (Bloch et al. 1989). Ebenso kann auch ein positives Testergebnis dazu dienen, sich auf die künftige Erkrankung vorzubereiten. Die Möglichkeit zur prädiktiven Testung kann damit – so die positive Lesart - einen Beitrag zur Lebensplanung, der persönlichen Entfaltung und damit zur Selbstbestimmung der Risikopersonen leisten (Meincke et al. 2003).

Die prädiktive Diagnostik wurde allerdings von Beginn an auch von erheblichen ethischen Bedenken begleitet. Ein positives Testergebnis könne auf individueller Ebene schwerwiegende psychische Folgen hervorrufen. So wird die Befürchtung geäußert, dass Mutations-Träger Zukunftsängste und Depressionen bis zu suizidalen Absichten entwickeln könnten. Weiter drohe bei einem positiven Testergebnis unter Umständen Diskriminierung und Stigmatisierung in Familie, im Beruf sowie hinsichtlich versicherungsrelevanter Aspekte. Für Schlagzeilen sorgte zum Beispiel der Fall einer jungen deutschen Lehrerin, der die Verbeamtung zunächst versagt wurde, da in der Familie Fälle von M. Huntington bekannt waren (Burgemeister 2003).

Um den allgemeinen Bedenken Rechnung zu tragen, wurden international Richtlinien zur genetischen Beratung und Betreuung vor und nach einer Testung entwickelt. Auch wurden zahlreiche Studien zu psychischen Folgen der genetischen Testung für M. Huntington durchgeführt. Im Folgenden werden die Richtlinien in ihren Grundzügen dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse empirischer Forschung zu den psychosozialen Folgen der Testung aufgezeigt.

## **1.2 Regulationsansätze präsymptomatischer Gendiagnostik bei M. Huntington**

Der Entwicklung eines direkten Gentests folgten sehr bald Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für Chorea Huntington zum Umgang mit dieser problematischen Technologie (HDSA 1994). Aus der Auseinandersetzung von Wissenschaftlern und Patientenvertretern entstanden auf internationaler Ebene Richtlinien (IHA und WFN 1994), die als beispielgebend für die Zusammenarbeit von Forschern und Betroffenen gelten. Diese geben bis heute in angepasster Form den Standard der humangenetischen Prädiktion und Beratung vor. Die Inhalte dieser Richtlinien unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von denen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V. 2000) und den



2003 verabschiedeten Richtlinien der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer 2003). Im Folgenden werden die grundlegenden Inhalte der Leitlinien in einer Zusammenfassung von Kreuz aufgeführt (Kreuz 2009, S. 57-58):

*„- Genetische Prädiktivdiagnostik muss im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen, in der das neueste Wissen über die Huntington-Krankheit und die genetische Diagnostik zu vermitteln sind.*

*- Der Entschluss zur Inanspruchnahme der Prädiktivdiagnostik muss die alleinige Entscheidung des Betroffenen sein, der diese Entscheidung auf der Grundlage der erhaltenen Information (informed consent) und autonom treffen soll.*

*- Die zu untersuchende Person soll eine Person ihres Vertrauens suchen, die sie in allen Phasen der Diagnostik begleitet und ihr zur Seite steht.*

*- Der zu untersuchenden Person sollten die Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen und die Inanspruchnahme einer psychotherapeutischen Begleitung angeboten werden.*

*- Im humangenetischen Beratungsgespräch sollten auch Informationen über alle Konsequenzen der Prädiktivdiagnostik (psychosoziale Auswirkungen, ethische Aspekte, versicherungs- und arbeitsrechtliche Aspekte) und über alternative Möglichkeiten (klinisch präsymptomatische Diagnostik, Zurückstellung der Untersuchung, lediglich Blut- bzw. DNA-Asservierung ohne Untersuchung) gegeben werden.*

*- Der zu untersuchenden Person sollte nach der ersten Information über die Huntington-Krankheit mindestens ein Monat Bedenkzeit für oder gegen die Entscheidung zur Prädiktivdiagnostik eingeräumt werden.*

*- Der zu untersuchenden Person sollten während der ganzen Phase der Diagnostik und vor allem auch nach der Ergebnismitteilung zusätzliche Gesprächsangebote offeriert werden.*

*- Die zu untersuchende Person hat jederzeit das Recht, auf die Ergebnismitteilung zu verzichten und den Vorgang der Prädiktivdiagnostik abzubrechen.“*

Die Richtlinien tragen den Bedenken bezüglich negativer Folgen der Testung Rechnung und betonen gleichzeitig ausdrücklich die Autonomie des Patienten sowie die Bedeutung des *informed consent*. Dennoch gilt die eingehende Informierung des Patienten alleine nicht als hinreichend zur Durchführung der prädiktiven Gendiagnostik für M. Huntington (Meincke et al. 2003). Dem Wunsch des Patienten nach einer Testung sind laut Richtlinien in bestimmten Fällen Grenzen gesetzt (Meincke et al. 2003): Wenn nach Ansicht des Arztes ein hohes Suizidrisiko zu befürchten ist, sollte die Testung zurückgestellt werden. Der Wunsch nach einer Testung darf übergangen werden, wenn sich hierdurch ein schwerwiegender Schaden für den Patienten vermeiden lässt. Somit ist die Autonomie des Patienten hinsichtlich der Entscheidung zu einer präsymptomatischen Testung paternalistisch eingeschränkt.

### **1.3 Sozialempirische Untersuchungsergebnisse zu präsymptomatischer Gendiagnostik bei M. Huntington**

Die gegenwärtigen Erkenntnisse sprechen dafür, dass die Gendiagnostik für M. Huntington deutlich seltener tatsächlich in Anspruch genommen wird, als erste Umfragen erahnen ließen. Meisner und

Dunn zeigen in ihrer Übersichtsarbeit, dass das theoretische Interesse an der Verfügbarkeit eines Gentests für M. Huntington durchaus hoch war. Je nach Studie gaben zwischen 40%-79% der Risikopersonen an, eine genetische Testung durchführen lassen zu wollen, sofern die Möglichkeit bestünde (Meiser und Dunn 2000). Die heutige Studienlage zeigt allerdings, dass der Test tatsächlich eher selten, nämlich nur von etwa 10%-20% der Risikopersonen in Anspruch genommen wird. Frauen und Personen mit hohem Bildungsstand sind in dieser Gruppe überrepräsentiert (Meiser und Dunn 2000). Überraschend erscheint, dass pränatale Gentests für M. Huntington deutlich seltener in Anspruch genommen wurden als erwartet. Beispielsweise zeigen Daten aus Kanada, dass dort zwischen 1990 und 1995 insgesamt weniger als zehn pränatale Tests für M. Huntington durchgeführt wurden (Hayden 2000). Hayden resümiert, dass der Test in der Familienplanung eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint und vielmehr der eigenen Lebens- und Karriereplanung diene. Hierfür spreche auch, dass der Test durchaus häufig noch im höheren Lebensalter (>60 Jahre) durchgeführt werde (Hayden 2000).

Psychische Folgen der Gendiagnostik für M. Huntington wurden in mehreren prospektiven Studien untersucht. Die Studien weisen allgemein darauf hin, dass Mutationsträger in einem kurzen Zeitintervall nach der Testung eine stärkere Stressreaktion zeigten als Personen mit negativem Testergebnis. Im Langzeitvergleich ließ sich zwischen den zwei Gruppen hingegen kaum ein Unterschied bezogen auf die psychische Belastung ausmachen. In einer großen Studie wurde allerdings im Langzeitvergleich bei den Personen mit positivem Testergebnis ein erhöhter Messwert für Hoffnungslosigkeit gemessen (Codori et al. 1997). Dies ist insofern von Bedeutung, da dieses Item mit einem erhöhten Suizidrisiko einhergeht (Meiser und Dunn 2000).

Eine Übersichtsarbeit zeigte aber auch, dass ca. 1% von 4527 weltweit auf M. Huntington getesteten Personen schwerwiegende psychische Reaktionen auf die Testung zeigten; hierzu zählen stationäre psychiatrische Behandlung, Suizidversuch und Suizid (Almqvist et al. 1999). Eine Studie aus dem Jahr 1999 ergab, dass 0,28% der Probanden mit einem positiven Testergebnis tatsächlich einen Suizid verübten (Bird 1999). Diese Suizidrate ist etwa 10mal so hoch wie beispielsweise der US-amerikanische Durchschnitt (Meincke et al. 2003).

Insgesamt scheint die psychische Verarbeitung der Testergebnisse eher von der psychischen Grundkonstitution der Person abzuhängen als von dem Testergebnis (Meiser und Dunn 2000): Die größten Einflusswerte auf die Stressreaktionen nach der Testung waren das zugrundeliegende Depressions- und Hoffnungslosigkeitsniveau. Studien zeigten, dass Personen, die einer genetischen Testung für M. Huntington positiv gegenüberstehen, in psychologischen Messungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geringe Angst- und Depressionswerte erzielen. Personen, die einen Test ablehnen, waren signifikant pessimistischer und depressiver als diejenigen, die einen Test durchführen ließen (Meiser und Dunn 2000).

Eine kanadische Studie offenbarte ein weiteres überraschendes Ergebnis: Auch ein negatives Testergebnis muss nicht in jedem Fall entlastenden Charakter haben. Einige Studienteilnehmer, deren genetische Testung auf die Mutation negativ ausfiel, hatten Schwierigkeiten, mit diesem Ergebnis umzugehen (Huggins et al. 1992). Anschließende Untersuchungen zeigten, dass sie im Glauben, an M. Huntington zu erkranken, unwiederbringliche Lebensentscheidungen getroffen hatten und Schuldgefühle gegenüber anderen an M. Huntington erkrankten Familienmitgliedern entwickelten<sup>45</sup>.

Eine zusammenfassende Studie zeigt, dass empirische Untersuchungen zur Gendiagnostik bei M. Huntington die ursprünglichen Bedenken bezüglich schwerwiegender negativer psychischer Folgen zum Teil bestätigt, insgesamt aber vor allem relativiert haben (Hayden 2000).

## **2. Psychosoziale Implikationen prädiktiver Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz - Zusammenfassung des Forschungsstandes**

Wie in der Auseinandersetzung mit Empfehlungen und Stellungnahmen zum Umgang mit der prädiktiven Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz deutlich wurde, entbehrten die in ersten Stellungnahmen geäußerten ethischen Bedenken weitestgehend empirischer Grundlagen. Eine fundierte Analyse medizinethischer Probleme der genetischen Suszeptibilitätstestung der Alzheimer-Demenz kann nur unter empirischer Kenntnis psychosozialer Aspekte gelingen.

Soweit als möglich ist im Folgenden zu klären, ob und warum bzw. warum nicht ein individuelles Interesse an genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz besteht. Eine zentrale Frage ist zudem, ob aus dem Wissen um den individuellen APOE-Status - wie allgemein befürchtet - tatsächlich schwerwiegende psychische Belastungen folgen können. Und hat die Kenntnis um ein erhöhtes genetisches Risiko Einfluss auf das persönliche Verhalten? Erste sozialwissenschaftliche Studien gewähren Einblicke in diese Bereiche. Im folgenden Kapitel werden die bisherigen Kenntnisse zu psychosozialen Implikationen der APOE-Testung dargestellt.

Der größte und wichtigste Studienkomplex in diesem Bereich ist die vom NIH finanzierte „Risk Evaluation and Education for Alzheimer’s Disease Study“ (REVEAL). Es handelt sich hierbei um multizentrische, randomisierte kontrollierte klinische Studien, mit denen die Auswirkungen der präsymptomatischen genetischen Testung auf AD untersucht wurden. Der Schwerpunkt der Untersuchungen liegt auf den individuellen psychischen und sozialen Folgen der Risikobestimmung und Risikokommunikation anhand genetischer Informationen. Seit 1999 werden im Rahmen dieses Projekts an vier Standorten in den USA die Implikationen einer APOE-Testung untersucht<sup>46</sup>. Es konnten bereits drei Teilstu-

---

<sup>45</sup> In der Literatur wird dieses Phänomen als „survivor’s guilt“, die Schuld des Verschonten, beschrieben (Huggins et al. 1992).

<sup>46</sup> Eine Übersicht über die REVEAL-Teilstudien findet sich unter: <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/finding-clinical-trial>, [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

dien abgeschlossen werden. Die aktuelle Studie (REVEAL IV) untersucht die Folgen der genetischen Risikoeermittlung bei Personen mit Mild Cognitive Impairment (MCI)<sup>47</sup>.

Der REVEAL-Studien-Komplex widmet sich explizit den psychosozialen Implikationen der Gendiagnostik für Alzheimer-Demenz und liefert somit hierzu die meisten empirischen Erkenntnisse. Dennoch finden sich vereinzelt weitere empirische Studien, welche die Thematik aus unterschiedlichen Blickwinkeln berühren und im folgenden Kapitel berücksichtigt werden. Bei den meisten handelt es sich um quantitative Erhebungen, zum Teil aber auch um qualitative Forschung. Berücksichtigt werden neben englischsprachiger Literatur auch deutschsprachige Publikationen. Bei der wichtigsten deutschen Studie aus dem Jahr 2008 handelt es sich um eine repräsentative Erhebung von Einstellungen und Risikowahrnehmung unter anderem in Bezug auf einen Gentest bei Alzheimer-Demenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung (Illes et al. 2006).

Die ersten Untersuchungen zum Interesse an genetischer Testung für das AD-Risiko beruhen auf Befragungen anhand hypothetischer Szenarien. Angehörige oder auch Personen aus der Allgemeinbevölkerung wurden in diesen Fällen befragt, ob und unter welchen Bedingungen sie einen Test durchführen lassen würden. Auf diese Weise konnten allerdings nur Intentionen gemessen werden. Wie die intensive Forschung zur Gendiagnostik von M. Huntington gezeigt hat (siehe Kapitel IV.1), sind solche Szenarien eher ungeeignet, um festzustellen, welche Personengruppen tatsächlich einen Test durchführen lassen würden. Von besonderem Interesse sind daher die aktuelleren Studien, deren Teilnehmer eine genetische Testung durchführen ließen.

Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse empirischer Forschung zu den psychischen und sozialen Implikationen prädiktiver Gendiagnostik für die Alzheimer-Demenz zusammengefasst.

Die Ergebnisse der verfügbaren empirischen Studien werden der Übersichtlichkeit halber in Teilfragen gegliedert und die Ergebnisse in Tabellen aufgeführt<sup>48</sup>:

1. Interesse an Testung und soziodemographische Einflussfaktoren
2. Argumente für und wider eine Testung
3. Psychosoziale Folgen der Testung
4. Individuelle Risikowahrnehmung
5. Einfluss auf Verhalten
6. Bedeutung genetischer Beratung

---

<sup>47</sup> <http://hbhegenetics.sph.umich.edu/research-project/risk-evaluation-and-education-alzheimers-disease-study>, [zuletzt geprüft am 26.02.2017].

<sup>48</sup> Hierbei werden einzelne Studien ggf. in den unterschiedlichen Teilabschnitten mehrfach genannt.

## **2.1 Interesse an Testung und soziodemographische Einflussfaktoren**

Mehrere Studien widmeten sich der Frage, welche Personengruppen hypothetisch Interesse an gendiagnostischen Untersuchungen für Alzheimer-Demenz angeben und wie hoch die tatsächliche Bereitschaft ist, eine Suszeptibilitätstestung durchführen zu lassen. Die Erkenntnisse werden im Folgenden zusammengefasst und diskutiert.

Im Rahmen des REVEAL-Studienkomplexes wurden zunächst Befragungen zum theoretischen Interesse an genetischer Testung für Alzheimer-Demenz untersucht. In einer ersten Studie wurden 203 Angehörige von Alzheimer-Patienten anhand verschiedener Szenarien zu ihrer Einstellung zu präsymptomatischer genetischer Testung für AD befragt (Roberts 2000). Wurde im Speziellen nach dem Interesse an einer Suszeptibilitätstestung im Sinne der derzeit verfügbaren APOE-Diagnostik gefragt, gaben 49,5% der Befragten an, sie würden theoretisch einen solchen Test in Anspruch nehmen.

Eine ähnliche Studie stammt von Cutler und Hodgson (2003). Probanden wurden hier ebenfalls zu ihrem Interesse an einer genetischen Testung für AD befragt. Für die Studie wurde ein hypothetisches Szenario entworfen, in dem ein Gentest mit 100% Sicherheit vorhersagen könnte, ob die getestete Person an AD erkranken werde. Es wurden 108 Angehörige von Patienten mit AD und 150 Probanden ohne Angehörige mit AD gefragt, ob sie einen solchen Test durchführen lassen würden (Cutler und Hodgson 2003). 68% der Befragten, die an AD erkrankte Angehörige hatten, und 62% der Teilnehmer der Kontrollgruppe gaben an, den Test durchführen lassen zu wollen. Die Studie verzeichnet zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Interesse an einem Gentest. Neumann et al. fanden in ihrer Studie ein noch höheres Interesse an einem prädiktiven genetischen Test mit hoher prädiktiver Aussagekraft. In Telefoninterviews (N = 314) gaben 79% der befragten Personen aus der amerikanischen Allgemeinbevölkerung an, einen prädiktiven Gentest für AD durchführen zu lassen, sofern dieser mit absoluter Sicherheit die Erkrankung vorhersagen könne. Einen Test, der in einem von zehn Fällen ein falsches Ergebnis anzeigen würde, würden hingegen nur 45% durchführen lassen. Die Teilnehmer der Studie gaben an, im Durchschnitt bereit zu sein, 324 US-Dollar für einen prädiktiven Gentest auszugeben (Neumann et al. 2001).

Frost et al. untersuchten, welche Faktoren das Interesse an einem Gentest für AD beeinflussen. 449 Studenten wurden zu ihrem Interesse an Gendiagnostik für AD befragt. Für die Befragung wurden verschiedene Szenarien entwickelt, in denen ein bestimmtes genetisches Merkmal mit einem 50%- bzw. 90%-Risiko an AD zu erkranken, einhergeht (Frost et al. 2001). Nur 13% der befragten jungen Menschen gaben an, wahrscheinlich oder definitiv (2%) einen solchen Gentest durchführen lassen zu wollen. 19% gaben an, in keinem Fall einen Test machen zu wollen. Das Geschlecht der Befragten schien die Entscheidung nicht zu beeinflussen. Die Autoren stellten einen Zusammenhang der Entscheidung und folgender Faktoren fest: Einstellung zu Gentests für Krebserkrankungen; Anzahl der an AD erkrankten Personen im persönlichen Umfeld; antizipiertes Bedauern, falls der Test positiv aus-

fällt. Eine positive Lebenseinstellung konnte als stärkster Prädiktor für das Interesse an der genetischen Suszeptibilitätstestung gemessen werden.

In einer anderen Studie wurden US-amerikanische Ärzte zu ihren klinischen Erfahrungen bezüglich genetischer Suszeptibilitätstestung befragt. In der Studie mit 426 amerikanischen Ärzten aus dem Jahr 2002 gaben 15,5% an, von asymptomatischen Patienten nach einer APOE-Testung gefragt worden zu sein. 5,3% der Ärzte berichteten, bereits mindestens einmal einen APOE-Test bei einer asymptomatischen Person durchgeführt zu haben (Chase et al. 2002).

Vergleichbare Daten aus Deutschland sind selten. In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2000 wurden 72 Angehörige von AD-Patienten nach ihrer Einstellung zu einer Frühdiagnose der AD befragt (Cohrs und Meins 2000). Die Studie bezieht sich nicht explizit auf Gendiagnostik. Zwei Drittel der befragten Angehörigen sprachen sich für eine möglichst frühe, präsymptomatische Diagnose aus.

Aus den Jahren 2003/2004 stammen die ersten Untersuchungen der REVEAL-Studien, die das tatsächliche Test-Uptake gemessen haben (Roberts et al. 2004a; Roberts et al. 2003). Ziel dieser Studie war es, eine konkrete Einschätzung über das Interesse an einem Gentest für AD sowie die tatsächliche Entscheidung zur Inanspruchnahme eines solchen zu erlangen. Außerdem sollten demographische Faktoren ermittelt werden, die mit der Teilnahme an einer Testung korrelieren. Hierzu wurde erwachsenen Kindern von AD-Patienten ein Gentest angeboten. Für die Studie wurden Probanden systematisch anhand von Forschungsregistern kontaktiert, andere meldeten sich von selbst. Bei den 162 Probanden lag die Uptake-Rate des Tests nach einem genetischen Beratungsgespräch bei über 80%. Die Untersuchung deutet darauf hin, dass Frauen, Personen unter 60 Jahren und Personen mit einem höheren Bildungsabschluss<sup>49</sup> besonderes Interesse an einem Gentest für AD haben könnten. Die Entscheidung für einen Test korrelierte am stärksten mit dem Grund, Familienmitglieder auf die Erkrankung vorbereiten zu können.

Eine weitere Studie untersucht kulturelle Unterschiede in der Einstellung zu Gentests für AD bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen (Hipps et al. 2003). Afro-Amerikaner waren signifikant weniger an einem Gentest für AD interessiert. Sie gaben weniger Gründe für einen Test an, sahen aber auch weniger negative Konsequenzen in einem positiven Testergebnis als weiße Amerikaner.

In der einzigen deutschen Studie dieser Art untersuchten Illes et al. die prinzipielle Einstellung zur prädiktiven Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz in der Allgemeinbevölkerung, bei Angehörigen von AD-Patienten und bei Ärzten. Es wurden Probanden in einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung (n=2001) per Telefoninterview zu ihrem Interesse an einem prädiktiven Gentest für AD befragt. Ebenfalls wurden Angehörige von Patienten mit Alzheimer-Demenz (n=101) und Ärzte (n=43) in einer explorativen Stichprobe befragt, ob sie die heute verfügbare genetische Testung für AD (mit einer nur geringen prädiktiven Aussagekraft) bei sich durchführen lassen wollten.

---

<sup>49</sup> in dieser Studie: College-Abschluss.

Gleichzeitig wurden die Wahrnehmung und Interpretation von Risikoinformationen der Probanden untersucht (Illes et al. 2006). Laut der Studie besteht in der deutschen Allgemeinbevölkerung Interesse an der Durchführung eines präsymptomatischen genetischen Tests für Alzheimer-Demenz im Allgemeinen. 47% der Befragten würden laut Umfrage auch bei der geringfügigen prädiktiven Aussagekraft, die derzeit besteht, einen Gentest durchführen lassen. Ärzte sind prädiktiven genetischen Tests gegenüber kritischer eingestellt als Angehörige oder die Allgemeinbevölkerung. In der Allgemeinbevölkerung korrelierte eine hohe persönliche Risikowahrnehmung mit einer positiven Einstellung zu der genetischen Testung. Für pränatale Gentests sprachen sich lediglich 11% der Befragten aus.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl in den USA als auch in Deutschland durchaus ein Interesse an präsymptomatischer genetischer Diagnostik für Alzheimer-Demenz besteht. Die meisten Erkenntnisse hierzu resultieren aus hypothetischen Befragungen zum Teil kleiner Stichproben und sollten daher zunächst nur als erste Indizien gewertet werden. Als repräsentativ für die deutsche Allgemeinbevölkerung kann hingegen die Befragung von Illes et al. (2006) gewertet werden, in der annähernd 50% der Befragten Interesse an der Durchführung einer Suszeptibilitätstestung zeigten. Im Allgemeinen scheint jedoch das Interesse an einem hypothetischen Test mit hoher prädiktiver Wertigkeit am größten zu sein. Ergebnisse der REVEAL-Studie zeigen allerdings, dass die große Mehrheit der Angehörigen von AD-Patienten, denen eine genetische Suszeptibilitätstestung (mit entsprechend geringer prädiktiver Wertigkeit) angeboten wurde, diese auch in Anspruch nahm. Als Einflussfaktoren auf das Interesse an der Suszeptibilitätstestung konnten neben Alter und Bildungsstand auch Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit gefunden werden (Vergleiche hierzu Tabelle T.3).

<b>Ergebnisse</b>	<b>Studien</b>
Theoretische Inanspruchnahme präsymptomatischer genetischer Suszeptibilitätstestung (USA/Deutschland)	Roberts 2000; Illes et al 2006, Cutler und Hodgson 2003, Neumann et al. 2001, Frost et al. 2001, Cohrs und Meins 2000, Chase et al. 2002
Interesse an präsymptomatischer genetischer Testung mit hoher prädiktiver Aussagekraft am höchsten	Cutler und Hodgson 2003; Neumann et al. 2001
Hohe Testinanspruchnahme bei Angehörigen von AD-Patienten	Roberts et al. 2004a; Roberts et al. 2003b
Soziodemographische Einflussfaktoren auf Interesse: Geschlecht, Ethnischer Hintergrund, Alter, Bildungsstand	Hipps et al. 2003; Roberts et al. 2004a; Roberts et al. 2003b; Frost et al. 2001

Tabelle T.3: Übersicht zu Interesse an Gendiagnostik

## **2.2 Argumente für bzw. wider Testung**

Im Folgenden werden die bisherigen Erkenntnisse aus empirischen Studien zu den allgemein angeführten Begründungen für bzw. wider die genetische Alzheimer-Diagnostik zusammengefasst.

In verschiedenen Studien wurden Gründe für und wider einen Gentest angegeben und erhoben. Auch hier gibt es bisher nur wenig Erkenntnis zur Motivation von Personen, die tatsächlich eine APO-E-Testung durchführen ließen. Die Mehrzahl der Untersuchungen hierzu sind nach wie vor theoretische Befragungen.

Roberts (2000) befragte Angehörige 1. Grades von AD-Patienten zu deren genereller Einstellung zu einer genetischen Testung für AD. Die Teilnehmer schätzten den Nutzen eines Gentests in jedem Fall höher ein als die Risiken und Gefahren. Als gewichtigster Grund für eine Testung wurde angegeben, besser für die Zukunft im Allgemeinen und Pflege im Speziellen planen zu können. Außerdem sahen die Befragten in einer Testung eine zusätzliche Motivation, sich gegebenenfalls mit neuen Behandlungsmöglichkeiten auseinanderzusetzen. Der insgesamt am häufigsten genannte Grund gegen eine Testung war die Befürchtung, nahestehende Personen mit einem positiven Ergebnis emotional zu belasten (Roberts 2000).

Hipps et al. befragten in ihrer Studie 452 Personen aus der amerikanischen Allgemeinbevölkerung, von denen ca. ein Drittel einen Angehörigen mit Alzheimer-Demenz hatte (Hipps et al. 2003). Die Studie zeigte ein allgemeines Interesse an prädiktiver Gendiagnostik der Alzheimer-Demenz, die insgesamt positiv eingeschätzt wurde und laut Teilnehmern ohne große Restriktionen angeboten werden sollte. Als Gründe gegen eine genetische Testung wurden in dieser Studie die Befürchtung angegeben, dass das Wissen um ein erhöhtes Krankheitsrisiko Depressionen auslösen könne, sowie Bedenken, sich im Falle eines positiven Ergebnisses der eigenen Vergesslichkeit bewusst zu werden. Die Studie unterscheidet zwischen der Einstellung von Afro-Amerikanern und weißen Amerikanern. Eine erhebliche Anzahl der Befragten gab an, bei einem positiven Testergebnis ernsthaft einen Suizid in Betracht zu ziehen. 6% der befragten Afro-Amerikaner und 18% der weißen Amerikaner äußerten Suizidgedanken. Für eine Testung spräche nach Angaben der Befragten, gegebenenfalls eine Langzeitpflegeversicherung abzuschließen, persönliche Angelegenheiten zu klären und die Familie (Ehepartner und Kinder) auf die Krankheit vorzubereiten (Hipps et al. 2003).

In einer weiteren Befragung von Personen aus der amerikanischen Allgemeinbevölkerung gab die Mehrheit ähnliche Gründe für die Durchführung einer genetischen Testung an. Als Motiv wurde genannt, bei positivem Ergebnis eine Patientenverfügung zu erstellen, mehr Zeit mit der Familie zu verbringen, die finanzielle Situation zu klären oder eine Langzeitpflegeversicherung abzuschließen (Neumann et al. 2001).



Cutler und Hodgson führten in ihrer Studie ebenfalls Befragungen zum Interesse an einer genetischen Testung für AD durch (Cutler und Hodgson 2003). In der in IV.2.1. angeführten Studie von Cutler und Hodgson gaben die Probanden als Begründungen für die Durchführung einer genetischen Testung an, besser für die Zukunft zu planen, die beste Behandlung in Anspruch nehmen zu können und das eigene Risiko kennen zu wollen. Die Angehörigen der AD-Patienten gaben gegenüber der Kontrollgruppe häufiger an, das eigene Risiko kennen zu wollen. Gegen die Testung sprach laut Teilnehmern der Studie das Fehlen von Therapieoptionen, Sorge darüber, aus der Krankenversicherung ausgeschlossen zu werden, Angst vor möglicher Diskriminierung durch den Arbeitgeber, fehlerhaftes Testergebnis sowie die Angst vor starker emotionaler Reaktion.

Eine der wenigen Studien hierzu aus dem europäischen Raum stammt aus Belgien: Eine Befragung von Medizin- und Psychologiestudenten zu ihrem hypothetischen Interesse an einem Gentest für AD ergab, dass 78% definitiv bzw. wahrscheinlich keinen Gentest durchführen lassen würden (Welkenhuysen et al. 1997). Begründet wurde diese Einstellung mit dem Fehlen von Therapiemöglichkeiten und dem Entstehen von möglichen psychologischen Belastungen bei einem positiven Testergebnis. Als Gründe für eine Testung wurden bessere Zukunftsplanung und Krankheitsvorbereitung genannt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien gab hier nur die Minderheit der Studenten an, die Vorteile eines Gentests höher einzuschätzen als die Nachteile.

Im Rahmen der REVEAL-Studie wurden im Jahr 2003 erstmals Personen, die wirklich eine genetische Testung durchführen ließen, zu ihrer Motivation befragt (n=162) (Roberts et al. 2003). Laut dieser Studie interessieren sich erwachsene Kinder von AD-Patienten aus einer Vielzahl von Gründen für eine genetische Suszeptibilitätstestung, auch wenn sich hieraus im strengeren Sinn keine medizinischen Konsequenzen für eine Therapie oder Präventionsmaßnahmen ergeben. Als Gründe für die Entscheidung zugunsten einer Testung wurden familiäre, finanzielle, pragmatische, emotionale und altruistische Motive angegeben. 70% der Teilnehmer der Studie entschlossen sich nach genetischer Beratung für eine APOE-Testung. Am häufigsten von über 90% der Befragten wurde als Grund für die genetische Testung angegeben, im Rahmen der Studie etwas zur Forschung beitragen zu wollen. Als Motivation für eine Testung wurde von über 80% der Studienteilnehmer angegeben, die genetische Information nutzen zu wollen, um persönliche Dinge rechtzeitig zu regeln, sowie die Hoffnung, dass effektive Behandlungsoptionen entwickelt werden, um frühzeitig eine Therapie in Anspruch nehmen zu können. Als weitere Motivation wurde genannt, gegebenenfalls Langzeit-Pflegeversicherungsmaßnahmen zu planen, die Familie unter Umständen auf die zukünftige Erkrankung vorzubereiten und persönliche Angelegenheiten frühzeitig zu regeln. Eine kleine, aber signifikante Anzahl (3,4%) der Probanden gab als Grund an, im Falle eines hohen Risikos einen Suizid planen zu können.

Eine Studie aus dem Jahr 2015 von Caselli et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Teilnehmer der Studie wurden mittels eines theoretischen Szenarios nach ihren Reaktionen befragt, wenn sie in Folge genetischer Informationen oder anderer Biomarker von einem erhöhten Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, erfahren würden. 19 von 287 Personen (6,6%) gaben per Fragebogen an, bei Kenntnis um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko einen Suizid ernsthaft in Erwägung zu ziehen (Caselli et al. 2015).

Gooding befragte in einer qualitativen Studie 60 Teilnehmer der REVEAL-Studie (erwachsene Kinder von an AD erkrankten Eltern) zu ihren Erfahrungen mit einem APOE-Gentest (Gooding et al. 2006). Die im Einzelnen genannten Gründe für einen Test waren die allgemeine Sorge, eines Tages eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, der Wunsch, sich über gesundheitliche Bedrohungen zu informieren und Kontrolle über die eigene Gesundheit gewinnen zu können. Der Gentest wurde als ein Mittel zur Bewältigung des wahrgenommenen eigenen Risikos (aufgrund einer positiven Familienanamnese) interpretiert. Die meisten Teilnehmer äußerten sich in den durchgeführten Interviews rückblickend positiv und sahen den APOE-Gentest als hilfreich an. Es wurde u.a. angegeben, dass die neu gewonnenen Informationen z.B. bei zukünftigen Entscheidungen über Pflegeversorgung hilfreich seien.

Im Rahmen des REVEAL-Projekts wurde im Jahr 2011 erstmals untersucht, ob sich die Wahrnehmung von Risiken und Chancen nach einer genetischen Testung für AD verändert (Christensen et al. 2011). 293 Angehörige von Alzheimer-Patienten bewerteten Nutzen und Risiken eines Gentests vor und 12 Monate nach der Mitteilung ihres eigenen APOE-Status. Der Nutzen wurde zu beiden Zeitpunkten gewichtiger als die Risiken bewertet. Als wichtigster Grund gegen eine Testung wurde von den Studienteilnehmern potentielle Diskriminierung im Arbeitsleben sowie bei Versicherungsabschlüssen angegeben. Als weiterer wichtiger Einwand gegen die genetische Suszeptibilitätstestung wurde die geringe prädiktive Wertigkeit des Tests genannt. Darüber hinaus angegebene Gründe bezogen sich auf mangelnde Präventions- und Therapieoptionen sowie psychosoziale Belastungen. Insgesamt nahmen die Bedenken gegen einen Test nach der Testinanspruchnahme tendenziell zu. Der Mangel an Präventions- und Behandlungsmaßnahmen als Grund gegen eine Testung wurde 12 Monate nach dem Test bedeutsamer eingestuft als zuvor. Die Gründe für einen Test wurden nach 12 Monaten insgesamt als weniger bedeutsam bewertet als zuvor. Dies betrifft vor allem die Aussage: *„Um sich über präventive Möglichkeiten zu informieren“* und *„das eigene Risiko kennen, für den Fall, dass es bessere Behandlungsoptionen geben wird“*.

Zusammenfassend findet sich in der Literatur eine Reihe unterschiedlicher Studien mit Argumenten für und wider genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. In der Zusammenschau lässt sich feststellen, dass die Teilnehmer beinahe aller vorliegenden Studien die genetische Suszeptibili-

tätstestung insgesamt positiv einschätzen. Auch wenn in der REVEAL-Studie gezeigt wurde, dass die Bedenken gegen einen Test nach Testinanspruchnahme zunahmen, wurde der Nutzen dennoch auch retrospektiv höher als die negativen Folgen bewertet. Es werden unterschiedlichste Gründe für eine genetische Risikobestimmung angegeben. Häufig wird die Option genannt, die genetische Risikoinformation bei der individuellen gesundheitlichen Zukunftsplanung mit berücksichtigen zu wollen. Die bezieht sich laut oben genannter Studien auf Planungen zur Pflegevorsorge, Versicherungsabschlüsse, eine Patientenverfügung - oder in vereinzelt Fällen - gar auf die Planung eines Suizides. Als gesundheitsbezogene Begründung für eine Testung wird der Wunsch, sich ggf. frühzeitig mit Behandlungsmöglichkeiten auseinandersetzen und so die beste Behandlung in Anspruch nehmen zu können, geäußert. In einem nicht-gesundheitsbezogenen Kontext wird argumentiert, die genetische Risikoinformation in einem persönlichen bzw. einer zwischenmenschlichen Ebene nutzen zu wollen, um die Familie vorzubereiten, persönliche Dinge rechtzeitig zu regeln oder auch die eigene finanzielle Situation zu klären. Außerdem findet sich schlicht der Wunsch, das eigene Risiko kennen zu wollen. Die qualitative Forschung gibt ähnliche Hinweise zu möglichen Gründen: Die Kenntnis des genetischen Risikos wird als Hilfe bei der Bewältigung eines bereits (aufgrund einer positiven Familienanamnese) wahrgenommenen Risikos empfunden. Ein weiterer Grund ist altruistischer Natur und trägt dem Design der Studien Rechnung: Die Personen, die an der REVEAL-Studie teilgenommen hatten und eine APOE-Testung erhalten hatten, waren zum großen Teil aus einem Forschungsregister rekrutiert worden und gaben folglich als Grund für die Testung an, zur Forschung beitragen zu wollen (vgl. Tabelle T.4).

Argumente PRO Testung	Studien
zu Forschung beitragen	Welkenhuysen et al. 1997, Roberts 2000, Neumann et al. 2001, Cutler und Hodgson
individuelle gesundheitliche Planung für die Zukunft (Pflege, Versicherungen, Patientenverfügung)	2003, Roberts et al. 2003b, Gooding et al. 2006, Caselli et al. 2015.
Planung eines Suizids	
Persönliche Angelegenheiten/finanzielle Situation klären	
Hoffnung auf Behandlungsoptionen/ggf. frühe Behandlung	
Angehörige vorbereiten	
Neugierde (eigenes Risiko kennen wollen)	
Auseinandersetzung mit wahrgenommenem Risiko	

Tabelle T.4: Argumente für genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz

In den oben genannten Studien wurden jedoch auch Bedenken gegenüber der Suszeptibilitätstestung geäußert. Hierzu gehört die Befürchtung, nahestehende Personen mit einem positiven Ergebnis zu belasten, aber auch die Angst vor eigener psychischer Belastung und Diskriminierung. Als weiterer Grund gegen eine Testung wurde der Mangel an Therapieoptionen angegeben – dieser Grund wird im Nachhinein wichtiger als noch vor der Testung wahrgenommen (vgl. Tabelle T.5).

Argumente CONTRA Testung	Studien
Potentielle Belastung von Angehörigen	Welkenhuysen et al.1997, Roberts 2000, Neumann et al. 2001, Cutler und Hodgson 2003, Christensen et al. 2011, Lineweaver et al. 2014, Caselli et al. 2015.
Potentielle psychische Belastung (Ängste, Depressionen)	
Fehlen von Therapieoptionen	
Potentielle Diskriminierung (Arbeitsplatz, Abschluss von Versicherungen, privates Umfeld)	
Geringe prädiktive Wertigkeit/ Potentiell fehlerhaftes Testergebnis	

Tabelle T.5: Argumente wider genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz

### 2.3 Psychische Folgen der APOE-Testung

Im Rahmen des REVEAL-Projekts wurden erstmals die psychischen Konsequenzen der genetischen Suszeptibilitätstestung für AD untersucht. In der kontrolliert randomisierten Studie wurde nach einer ausführlichen Aufklärung eine genetische Testung durchgeführt. Die APOE-Gendiagnostik wurde bei allen Probanden vorgenommen, allerdings wurde der Befund nur einem Drittel der Probanden eröffnet. Die übrigen Teilnehmer dienten als Vergleichsgruppe. Sie wurden entweder über das Risiko in der Allgemeinbevölkerung, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, aufgeklärt oder erhielten eine Risiko einschätzung anhand von Familienanamnese, Geschlecht und Alter. Bei allen Teilnehmern wurden vor der Testung und nach sechs Wochen, sechs Monaten und 12 Monaten Angst (Beck Anxiety Inventory), Depressionen (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) oder Stressreaktionen (Impact of Event Scale) gemessen.

Bereits in der ersten Studie dieser Art aus dem Jahr 2002 konnten keine signifikanten psychischen Folgen einer Testung gemessen werden (Brown et al. 2002). Brown et al. befragten 136 Probanden sechs Wochen nach der Mitteilung ihres APOE-Status bzw. des ermittelten statistischen Risikos, an AD zu erkranken. APOE $\epsilon$ 4-negative Probanden (n=50) empfanden die Folgen der Testung allgemein positiver als APOE $\epsilon$ 4-positive Probanden (n=46) sowie die Kontrollgruppe (n=40), die keine Kenntnis

ihres Genotyps hatte. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Messwerte Angst (Beck Anxiety Inventory), Depressionen (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D) oder Stressreaktionen (Impact of Event Scale, IES) gegenüber der Vergleichsgruppe gemessen werden. Laut Studie würden 82% der Probanden die Risikobestimmung an Freunde und Familie weiterempfehlen und 95% aller Teilnehmer würden sich wieder für eine Testung entscheiden. Dies gilt auch für die APOE $\epsilon$ 4-positiv getesteten Personen: 96% dieser Teilnehmer würden sich wieder für die Testung entscheiden. Die meisten Probanden zeigten sich zufrieden und schienen durch die Kenntnis ihres genetischen Risikos keinen Schaden genommen zu haben (Brown et al. 2002).

Roberts et al. untersuchten, wie genetische Testung die Angst, an AD zu erkranken, beeinflusst (Roberts et al. 2004b). Hierzu wurden Interviews mit 56 Personen, die im Rahmen der REVEAL-Studien eine genetische Testung auf APOE erhalten hatten, geführt. Auf alle Probanden (APOE $\epsilon$ 4-negativ, APOE $\epsilon$ 4-positiv und Kontrollgruppe) bezogen, empfanden nach der Testung beinahe 90% die gleiche bzw. weniger Sorge, zu erkranken. Von den Personen mit negativem Testergebnis gaben über 70% an, nach der Testung weniger Angst vor AD zu haben als vor Kenntnis ihres Risikos. 23% der Probanden mit APOE $\epsilon$ 4-positivem Genotyp gaben nach der Testung eine verstärkte Angst an.

Ashida et al. befragten ebenfalls im Rahmen des REVEAL-Projektes Personen zu ihren Erfahrungen im Umgang mit einer genetischen Testung auf APOE (Ashida et al. 2009). Die 271 Teilnehmer dieser Studie wurden sechs Wochen nach der Mitteilung ihres APOE-Status und des daraus ermittelten Risikos, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, zu ihrem persönlichen Umgang mit den Ergebnissen befragt. Die Befragung zeigte, dass die Testergebnisse vor allem Angehörigen und Freunden mitgeteilt werden: 82% der Probanden teilten ihr Wissen über den eigenen APOE-Genotyp mit einer anderen Person, 64% mit einem Familienmitglied. Die Hälfte der Personen besprach das Ergebnis mit dem (Ehe-) Partner, ca. ein Drittel mit Freunden, und lediglich 12% der Befragten teilten die Information medizinischen Fachkräften mit.

Cassidy et al. verglichen erstmals die psychischen Auswirkungen einer genetischen Testung für eine dominante Mutation, die determinierend für eine spätere Demenzerkrankung ist, mit denen einer genetischen Suszeptibilitätstestung (APOE-Test) (Cassidy et al. 2008). In der Studie zeigten diese beiden Gruppen ähnliche Stressreaktionen. Weder die Mehrheit der Probanden, bei denen eine determinierende Mutation nachgewiesen wurde, noch die Probanden mit risikoerhöhendem APOE-Genotyp (APOE $\epsilon$ 4-positiv) zeigten nach einem Jahr klinisch relevante Stressreaktionen (Impact of Event Scale). Die Studie ist allerdings dadurch limitiert, dass nur 22 Probanden auf dominante Mutationen (für familiäre Alzheimer-Demenz und fronto-temporale Demenz) getestet wurden.

Romero et al. untersuchten in einer longitudinalen Kohortenstudie (n=76) die psychischen Auswirkungen der Ergebnisse eines APOE-Genotyps (Romero et al. 2005). Gemessen wurden emotionale Reaktionen (Depression, Besorgnis, Erleichterung) von asymptomatischen Personen (Kinder von AD-

Patienten, über 50 Jahre alt). Die Probanden wurden im Voraus psychologisch beurteilt, erhielten eine genetische Beratung und wurden in den zehn Monaten nach der Testung drei weitere Male psychologisch untersucht. In den Fällen, in denen emotionale Reaktionen gemessen wurden, manifestierten sich diese direkt (d.h. innerhalb eines Monats nach der Testung) und veränderten sich im Folgenden nicht mehr signifikant. Die Studie zeigte, dass emotional stabile Personen auf ein positives Testergebnis weder mit Depressionen noch Besorgnis reagierten. Personen, die ein negatives Testergebnis erhielten, waren erleichtert. Zehn Monate nach der Testung gab die große Mehrheit (74%) der Probanden mit einem positiven Ergebnis an, froh zu sein, den Test gemacht zu haben. Von den Probanden mit negativem Ergebnis waren sogar 100% mit der Entscheidung zufrieden.

2005 wurden die ersten Erkenntnisse der REVEAL-Studie bezüglich der psychischen Konsequenzen einer APOE-Testung zusammengefasst (Roberts et al. 2005): Die Studienergebnisse zeigten keine signifikanten Veränderungen bezogen auf Depressions- und Angstsymptome nach der Genotyp-Testung (sechs Wochen, sechs Monate und ein Jahr nach der Risikoaufklärung). Einige wenige Teilnehmer berichteten von vermehrten Depressions- und Angstsymptomen. Anschließende Interviews ließen allerdings vermuten, dass diese mit anderweitigen negativen persönlichen Erlebnissen, wie dem Tod eines nahen Angehörigen, in Zusammenhang standen.

Green et al. untersuchten die Auswirkungen der Kenntnis des eigenen APOE-Genotyp-Befundes bei 301 Angehörigen von AD-Patienten (Green et al. 2009). Personen mit einem positiven APOE $\epsilon$ 4-Ergebnis im Gentest zeigten nach sechs Wochen, sechs Monaten und 12 Monaten keine vermehrten psychologischen Belastungen gegenüber der Vergleichsgruppe (Beck Anxiety Inventory, Center for Epidemiological Studies Depression Scale, Impact of Event Scale). Die Kenntnis eines positiven Ergebnisses hatte demnach keine dauerhaft negativen psychischen Auswirkungen. Einzig nach sechs Wochen konnte eine signifikant erhöhte psychische Belastung bei den  $\epsilon$ 4-positive-Probanden vorübergehend gemessen werden. Diese Stressreaktion wurde allerdings als nicht klinisch-relevant eingestuft (Green et al. 2009).

Linewaever et al. fanden in einer Studie aus dem Jahr 2014, dass Probanden, die um ihren  $\epsilon$ 4-Genotyp und somit um ein erhöhtes genetisches Risiko wussten, ihre kognitive Leistungsfähigkeit schlechter einschätzten und auch tatsächlich schlechter in Tests abschnitten als Personen, denen ihr erhöhtes genetisches Risiko nicht mitgeteilt worden war (Linewaever et al. 2014).

<b>Psychosoziale Folgen der APOE-Testung</b>	<b>Studien</b>
APOE-Testung ohne signifikante psychische Folgen	Brown et al. 2002, Cassidy et al. 2008, Roberts et al. 2005
Wissen um erhöhtes genetisches Risiko führt nicht zu Depression/erhöhten Ängsten, an AD zu erkranken	Roberts et al. 2004, Romero et al. 2005, Green et al. 2009

---

---

Genet. Wissen wird Angehörigen/Freunden mitgeteilt

Ashida et al. 2009

---

Wissen um erhöhtes genetisches Risiko führt zu schlechterer  
Einschätzung der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit

Linewaever et al. 2014

---

Tabelle T.6: Psychosoziale Folgen genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz

## 2.4 Verständnis und Wahrnehmung der genetischen Information

Mehrere Studien gehen der Frage nach, ob im Falle der APOE-Suszeptibilitätstestung die genetischen Informationen korrekt verstanden bzw. interpretiert werden. Zudem wurde im Rahmen der REVEAL-Studien untersucht, ob ein Unterschied in der individuellen Risikowahrnehmung bei Kenntnis des eigenen APOE-Status im Vergleich zu anderer Risikoeinschätzung, z.B. anhand der Familienanamnese, besteht. Robert und Connell befragten Verwandte ersten Grades von AD-Patienten zu deren Krankheitskonzept und persönlicher Risikowahrnehmung, an AD zu erkranken (Roberts und Connell 2000). Die Bedeutung genetischer Faktoren wurde hierbei allerdings überschätzt. Über 40% gingen davon aus, dass die Mehrheit der AD-Fälle genetisch bedingt sei. Über die Hälfte der Befragten, insbesondere junge Probanden und Frauen, äußerten sich sehr besorgt darüber, im Laufe des Lebens an AD zu erkranken.

Hiraki et al. untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem individuell wahrgenommen Risiko, an AD zu erkranken, besteht (Hiraki et al. 2009). Die Ergebnisse zeigen, dass Personen mit mehr als einem an AD erkrankten Familienangehörigen ihr Risiko höher einschätzten als Probanden mit nur einem an AD Erkrankten in der Familie. Außerdem schätzten die Teilnehmer mit einer stärkeren familiären Belastung die Bedeutung genetischer Faktoren der AD im Vergleich höher ein.

Konkrete empirische Aufschlüsse hierzu lieferten abermals Ergebnisse des REVEAL-Projekts (LaRusse et al. 2005; Marteau et al. 2005). Ziel dieser Teilstudien war es, zu untersuchen, in welchem Ausmaß die Suszeptibilitätstestung anhand eines APOE-Status die individuelle Risikowahrnehmung der getesteten Person beeinflusst. Hierzu wurde das Erkrankungsrisiko von 149 erwachsenen Kindern von AD-Patienten bestimmt. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt und jeweils zu ihrer Risikowahrnehmung befragt. Alle Patienten erhielten eine genetische Beratung und Testung. Das Risiko der Interventionsgruppe wurde aus Informationen über Alter, Geschlecht, Familienanamnese und dem hierzu ermittelten APOE-Status bestimmt. Das Risiko der Kontrollgruppe wurde ohne Berücksichtigung des APOE-Status allein anamnestisch ermittelt; diese Probanden wurden nicht über ihren APOE-Status aufgeklärt. Sechs Wochen nach der Mitteilung des individuellen Risikos wurden die Patienten zu ihrer Risikowahrnehmung befragt. Die Untersuchung zeigte, dass diejenigen Teilnehmer, denen ein APO-

$\epsilon\epsilon 4$ -positiver Befund mitgeteilt wurde, ihr Krankheitsrisiko nicht anders wahrnahmen als die Probanden ohne Kenntnis ihres APOE-Status. Interessant ist, dass allerdings die Personen mit negativem APOE $\epsilon\epsilon 4$ -Status ihr Erkrankungsrisiko im Vergleich zur Kontroll-Gruppe niedriger einschätzten. Dies könnte darauf hindeuten, dass Patienten - so die Autoren - mit APOE $\epsilon\epsilon 4$ -negativem Genotyp ihr Risiko fälschlich unterschätzen.

Ebenfalls im Rahmen des REVEAL-Projekts untersuchten Eckert et al., wie gut Teilnehmer der Studie die ihnen mitgeteilten Ergebnisse nach einjährigem Intervall erinnerten (Eckert et al. 2006). Erfragt wurde die Erinnerung an den jeweiligen APOE-Genotyp sowie das ermittelte numerische Risiko, an AD zu erkranken. Die Teilnehmer der Studie (n=104) erinnerten sich besser an ihren Genotyp (insbesondere an das Vorhandensein eines APOE $\epsilon\epsilon 4$ -Allels) als an das ermittelte numerische Risiko. Getestete Personen scheinen sich also eher an konkrete, vereinheitlichte Informationen als an probabilistische Angaben zu erinnern.

Genotyp-spezifische Informationen wurden in der Teilstudie des REVEAL-Komplexes von Besser et al. (2015) von über 80% der Studienteilnehmer langfristig korrekt erinnert. Allerdings erinnerten nur etwa die Hälfte der Teilnehmer - insbesondere diejenigen mit niedrigerem Bildungsniveau - ihr hieraus ermitteltes Lebenszeitrisiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, richtig.

Linnenbringer et al. untersuchten im Rahmen der REVEAL-Studie die Risikowahrnehmung von 246 Probanden, die sechs Wochen zuvor über ihren APOE-Genotyp aufgeklärt wurden (Linnenbringer et al. 2010). Rund 60% der Teilnehmer konnten sich korrekt an ihren Genotyp erinnern. Annähernd die Hälfte dieser Probanden schätzte ihr Risiko dennoch falsch ein. Ca. 70% dieser Probanden schätzten ihr Risiko höher ein, als es tatsächlich war. Linnenbringer et al. konnten außerdem zeigen, dass diese Gruppe bereits vor Beginn der Testung ihr Risiko überdurchschnittlich hoch einschätzte.

Lock et al. führten im Rahmen der REVEAL-Studie qualitative Untersuchungen zu den Implikationen genetischer Testung durch (Lock et al. 2007). In semistrukturierten Interviews wurden in Montreal, Kanada, 40 Personen, die mindestens einen an AD erkrankten Angehörigen hatten, zu ihrem Wissen über AD befragt. Die gleichen Interviews wurden in den USA mit 79 Teilnehmern der REVEAL-Studie, die an einer genetischen Testung teilgenommen hatten und über ihren APOE-Genotyp aufgeklärt worden waren, durchgeführt. Der Fokus der Untersuchung lag auf der Einschätzung der Teilnehmer zur Bedeutung genetischer Faktoren bei der Entstehung der AD. Die Mehrheit der Studienteilnehmer in Kanada hatte kein spezifisches Wissen zur Genetik der AD und nur etwa die Hälfte (53%) der Befragten nahm an, dass genetische Faktoren bzw. Erbllichkeit eine Rolle bei der Entstehung der AD spiele. Die Mehrheit nahm korrekterweise an, dass die Alzheimer-Demenz nicht allein durch genetische Faktoren determiniert ist, sondern ihr vielmehr eine komplexe Pathogenese zugrunde liegt.



Im Gegensatz zu den Teilnehmern aus Kanada hatten die REVEAL-Teilnehmer im Rahmen der Studie in den Aufklärungs- und Beratungsgesprächen ausführliche Informationen zur Genetik der AD erhalten. Etwa 80% dieser Probanden wussten, dass genetische Faktoren das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Beinahe alle diese Personen nahmen richtig an, dass genetische Faktoren nur einen von verschiedenen möglichen Einflussfaktoren darstellen. In den Interviews zeigte sich, dass im Vergleich zu den übrigen quantitativen REVEAL-Ergebnissen deutlich weniger, nämlich nur 27%, ihren genauen Genotyp bzw. das anhand dessen ermittelte Risiko korrekt wiedergeben konnten. 50% der Befragten konnten allerdings die erhaltenen Informationen in verallgemeinerter, vereinfachter Form wiedergeben. Ähnliche Ergebnisse fanden Besser et al. bei der Auswertung weiterer REVEAL-Daten: Sechs Wochen nach der Mitteilung des APOE-Genotyps erinnerten 83% der 246 Studienteilnehmer die Anzahl ihrer Risikoallele (APOE $\epsilon$ 4-Allel). Das hieraus berechnete Lebenszeitrisiko erinnerten hingegen nur 51% der Teilnehmer korrekt (Besser et al. 2015).

<b>Verständnis der genetischen Information</b>	<b>Studien</b>
Bedeutung genetischer Faktoren wird überschätzt	Roberts und Connell 2000, LaRusse et al. 2005, Marteau et al. 2005.
Familienanamnese ist wichtiger Faktor der persönlichen Risikowahrnehmung	Hiraki et al. 2009
Genetische Informationen und deren Interpretation werden ungenau erinnert	Eckert et al. 2006, Lock et al. 2007, Linnebringer et al. 2010, Besser et al. 2015

Tabelle T.7: Verständnis und Erinnerung der genetischen Information

## **2.5 Einfluss der genetischen Suszeptibilitätstestung auf das Verhalten**

Einige wenige Studien gehen der Fragestellung nach, inwiefern die Kenntnis um den eigenen APOE-Genotyp Einfluss auf das persönliche Verhalten, insbesondere das Gesundheitsverhalten und die Zukunftsplanung (wie zum Beispiel durch den Abschluss von Versicherungen) nimmt.

Chao et al. untersuchten anhand von REVEAL-Daten, ob sich das Gesundheitsverhalten bei Kenntnis des eigenen APOE-Genotyps bzw. des eigenen numerischen Risikos bei asymptomatischen Personen verändert (Chao et al. 2008). Obwohl die Studienteilnehmer explizit darüber aufgeklärt wurden, dass keine Präventionsmöglichkeiten für AD nachgewiesen werden konnten, veränderten sie ihr Gesundheitsverhalten. APOE $\epsilon$ 4-positive Probanden änderten im auf die Testung folgenden Jahr eher ihr Gesundheitsverhalten als APOE $\epsilon$ 4-negative Probanden. Auch bei Personen, deren Risiko ohne Einbeziehung des Genotyps ermittelt wurde, kam es zu einer signifikanten Veränderung des Gesundheits-

verhaltens. Die Studie ist allerdings dadurch limitiert, dass die Teilnehmer lediglich unspezifisch zu Veränderungen ihres Gesundheitsverhaltens befragt wurden, anstatt dieses direkt zu messen.

Veranelli et al. zeigten, dass 16% von 272 auf ihren APOE-Genotyp getesteten Personen (REVEAL) nach der APOE-Testung ihre Ernährungsgewohnheiten änderten. 70% dieser Personen sind Träger mindestens eines  $\epsilon 4$ -Allels (Veranelli et al. 2010). In erster Linie betrafen diese Veränderungen den zusätzlichen Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln. Am häufigsten wurden Vitamin E und C, aber auch andere Produkte wie Ginko oder Grüner Tee eingenommen. Die Hälfte der Probanden gab an, schon vor Teilnahme an der Studie Nahrungsergänzungsmittel zur vermeintlichen Alzheimer-Prävention angewandt zu haben. APOE $\epsilon 4$ -positiv getestete Personen bedienten sich dabei eher Nahrungsergänzungsmitteln als Personen mit einem niedrigeren genetischen Risiko.

Auswertungen der REVEAL-Daten ergaben weiter, dass Personen mit APOE $\epsilon 4$ -positivem Genotyp in den 12 Monaten nach der Testung deutlich häufiger Pflegeversicherungen abschlossen als APOE $\epsilon 4$ -negative Personen (17% zu 2%) (Zick et al. 2005).

Bei Personen, die aktiv aus eigenem Interesse an einer APOE-Testung an der REVEAL-Studie teilnahmen, ließen sich nach der Testung eher gesundheitsbezogene Verhaltensänderungen dokumentieren als bei Personen, die für die Studie eigens angeworben wurden (Christensen et al. 2015).

Verhaltensänderung nach APOE-Testung	Studien
Kenntnis genetischer Information verändert Gesundheits-/Ernährungsverhalten	Chao et al. 2008, Veranelli et al. 2010, Christensen et al. 2015
Kenntnis des APOE-Status hat Einfluss auf Abschluss einer Pflegeversicherung	Zick et al. 2005

Tabelle T.8: Einfluss der APOE-Testung auf das individuelle Verhalten

## 2.6 Genetische Beratung und APOE-Testung

Aus der aktuellen Studienlage ergeben sich erste Hinweise auf die Bedeutung einer genetischen Beratung im Rahmen der APOE-Testung. Illes et al. untersuchten in Deutschland den Einfluss einer genetischen Beratung auf die Einstellung zu einem präsymptomatischen AD-Genetest. 234 Personen wurden direkt vor und vier Wochen nach einem ausführlichen genetischen Beratungsgespräch zu ihrem Interesse an der genetischen Testung befragt (Illes et al. 2006). Vor der Beratung äußerten sich 47% der Teilnehmer interessiert an der Durchführung eines Tests, danach sank der Anteil auf 38%. Auch die persönliche Risikoeinschätzung, an AD zu erkranken, wurde durch das Beratungsgespräch beeinflusst. Vor dem Gespräch schätzten die Teilnehmer ihr Risiko, an AD zu erkranken, deutlich zu

hoch ein - auf im Mittel 21%. Nach dem Beratungsgespräch sank die Einschätzung signifikant auf ein geschätztes Risiko von im Mittel 15%. Auch Interviews mit 59 Teilnehmern der REVEAL-Studie zeigten, dass die genetische Beratung von den Teilnehmern insgesamt positiv bewertet wurde und deren Angst, an AD zu erkranken, senkte (Roberts et al. 2004b).

Genetische Beratung und APOE-Testung	Studien
Aufklärung hat Einfluss auf Interesse an Testung/Bewertung des eigenen Risikos	Roberts et al. 2005b, Illes et al. 2006.

Tabelle T.9: Bedeutung der genetischen Beratung bei APOE-Testung

## 2.7 Zusammenfassung

Die vorliegende Empirie gibt entscheidende Hinweise zu psychosozialen Implikationen genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Ergebnisse insbesondere des US-amerikanischen REVEAL-Studien-Komplexes sowie vereinzelt auch aus dem deutschsprachigen Raum zeigen, dass insbesondere bei Angehörigen von Alzheimer-Patienten das Interesse an der APOE-Testung hoch ist. Dies bestätigt sich trotz expliziter Aufklärung über den geringen medizinischen Nutzen der Testung. Individuell scheint eine persönliche „Nützlichkeit“ der APOE-Testung über einen medizinischen Nutzen hinaus wahrgenommen zu werden. Weiter ergeben sich aus der aktuellen Sozialempirie Hinweise darauf, dass, anders als befürchtet, mit der APOE-Testung in der Regel keine schwerwiegenden individuellen psychischen Belastungen einhergehen. Überraschenderweise scheint dabei die genetische Risikoinformation nicht als „besonders“ wahrgenommen zu werden.

In der Konsequenz stellt diese Erkenntnis die derzeitige Regulationspraxis und ihre Fürsorge-Argumentation in Frage. Es offenbart sich die Notwendigkeit einer kontextspezifischen Auseinandersetzung mit dem Recht auf Selbstbestimmung angesichts der Möglichkeit der APOE-Testung. Hierbei muss untersucht werden, ob ein Recht auf Wissen genetischer Risikoinformationen bezüglich der Alzheimer-Demenz besteht und ob, beziehungsweise in welcher Form, die aktuelle paternalistische Regulationspraxis ethisch vertretbar ist.

Des Weiteren kann empirisch eine Verhaltensänderung nach APOE-Testung dokumentiert werden. Am Beispiel des Abschlusses von Versicherungen kann eine gesundheitsbezogene Verantwortungsübernahme beobachtet werden. Durch die Möglichkeit, um das eigene genetisches Risikoprofil „zu wissen“, entstehen somit neue Verantwortungsbereiche und möglicherweise auch Pflichten. Hierbei gilt es im Folgenden entsprechende Akteure zu identifizieren und scheinbare Verantwortungszuschreibungen zu prüfen.

Dies wird Aufgabe des folgenden Abschnittes, der medizinethischen Diskussion genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz, sein.

## **V. Ethische Aspekte genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Analyse und Bewertung**

Das folgende Kapitel V. untersucht die zentralen ethischen Problembereiche präsymptomatischer Gendiagnostik für Alzheimer-Demenz. Entscheidender Ausgangspunkt hierbei ist der Respekt vor der Selbstbestimmung des Einzelnen, der mit scheinbar neuen Verantwortungsbereichen konfliktieren kann. Angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung muss daher untersucht werden, wie das Recht auf Selbstbestimmung des Einzelnen sinnvoll ausgeübt werden kann. Es gilt zu prüfen, ob und wenn ja in welcher Form sich aus der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung neue Verantwortungsbereiche, beispielsweise im Sinne einer Pflicht zum Gesundheitsmanagement ableiten lassen. Bevor eine kontextspezifische medizinethische Analyse erfolgen kann, wird zunächst der theoretische und philosophische Rahmen, in dessen Spannungsfeld sich der Diskurs bewegt, näher umschrieben. Hierzu erfolgt zunächst eine theoretische Einführung in das Prinzip des Respekts vor der Selbstbestimmung im Kontext genetischer Diagnostik. Im Anschluss wird in den Begriff der Verantwortung, insbesondere im Kontext moderner Biomedizin, eingeführt. Auf dieser Basis kann im Anschluss eine kontextspezifische Analyse und Bewertung der zentralen medizinethischen Konflikte präsymptomatischer Gendiagnostik für Alzheimer-Demenz erfolgen.

### **Autonomie und Verantwortung im Kontext genetischer Suszeptibilitätstestung**

Der Respekt vor der Patientenautonomie als ethische Leitidee spielt in der modernen Medizinethik eine zentrale Rolle. Verstanden als das Recht eines jeden selbstbestimmungsfähigen Menschen, selber über das eigene Leben und den eigenen Körper zu entscheiden, ist der Respekt vor der Patientenautonomie in liberalen demokratischen Gesellschaften<sup>50</sup> als moralisches Prinzip unumstritten (Wiesemann 2013). Doch gerade in komplexen Lebenssituationen, wie sie auch angesichts der Möglichkeiten moderner Medizin immer häufiger auftreten, stößt der Anspruch auf Respekt vor der Autonomie des Einzelnen auf Grenzen (Bielefeldt 2002). Angesichts der Komplexität gesellschaftlicher Systeme stellt sich die Frage, wie das moralische Prinzip der Selbstbestimmung respektiert oder gar gefördert werden kann. Gleichzeitig ist Autonomie nicht alleine von sich aus als Anspruchsrecht zu verstehen. In ethisch schwierigen Situationen oder auch angesichts von medizinisch nicht indizierten Maßnahmen ist zu diskutieren, wie weit das Selbstbestimmungsrecht legitimerweise gehen kann (Schöne-Seifert 2007).

---

<sup>50</sup> Das deutsche Grundgesetz garantiert das individuelle Recht eines jeden Menschen „auf die freie Entfaltung seiner Persönlichkeit, soweit er nicht die Rechte anderer verletzt und nicht gegen die verfassungsmäßige Ordnung oder das Sittengesetz verstößt“ (§2 Absatz 1 GG).

In der Medizinethik kommt im Umgang mit dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten dem noch näher zu erläuternden Konzept des *informed consent*<sup>51</sup> eine besondere Bedeutung zu (Hildt 2008) (vgl. V.1.2). Diese rechtliche Umsetzung des Prinzips des Respekts vor der Selbstbestimmung des Patienten findet in alltäglichen und „normalen“ medizinischen Situationen Anwendung (vgl. Hildt 2006). Die sich hier offenbarende Stärkung der Patientenautonomie steht dabei für „das Ende einer langen Tradition ärztlicher Bevormundung“ (Feuerstein 2013, S. 244), bei der der Arzt paternalistisch für den Patienten nach dessen (mutmaßlich) bestem Interesse entschied (vgl. V.1.4). Wie kann der Respekt vor der Patientenautonomie angesichts moderner Biomedizin im Allgemeinen sowie konkret im Kontext präsymptomatischer Gendiagnostik gesichert werden?

Im Falle prädiktiver genetischer Diagnostik ist der Umgang mit Patientenautonomie komplex. Dies verdeutlichen zum Beispiel Überlegungen zur präsymptomatischen Gendiagnostik von Morbus Huntington (vgl. Kapitel IV.1.). Prädiktive Informationen können belastend für die getestete Person sein oder mit schwerwiegenden Konsequenzen einhergehen. Es geht hierbei um sensible Daten, die nicht nur den Entscheidungsträger, sondern auch Familienangehörige direkt betreffen können. Wird beispielsweise bei einem Enkel eines an Chorea Huntington erkrankten Menschen die entsprechende Genveränderung festgestellt, muss der jeweilige Elternteil ebenfalls Träger der Trinukleotid-Wiederholung sein. Das Recht auf Wissen des getesteten Enkels kann in diesem Fall mit dem Recht auf Nichtwissen des entsprechenden Elternteils kollidieren. Zudem sind genetische Daten unter Umständen schwer zu verstehen und zu interpretieren. Den hier angesprochenen Herausforderungen soll durch eine nicht-direktive genetische Beratung Rechnung getragen werden (Zoll 2009, S. 87) (vgl. Kapitel III.3).

Im Kontext genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz ergeben sich folgende zu klärenden Spannungsfelder:

Erstens bleibt es fraglich, wie das Prinzip der Autonomie angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für spätmanifeste Erkrankungen sinnvoll ausgeübt werden kann. Wie kann ganz konkret das Recht auf Selbstbestimmung angesichts der Möglichkeit der APOE-Testung respektiert werden? Beziehungsweise darf es unter bestimmten Umständen beschränkt werden? Hierbei geht es einerseits um die Frage, ob das Recht auf Wissen um die eigene genetische Konstitution beschränkt werden darf. Die Beantwortung dieser Frage ist vielschichtig, zumal der Wunsch einer Person auf Testung ihrer genetischen Suszeptibilität aus medizinischer Sicht irrational erscheinen mag, da sich kein klinischer Nutzen im Sinne von Präventions- oder Therapieoptionen ergibt.

Lässt sich angesichts der Möglichkeit der APOE-Testung ebenso wie das Recht auf Wissen auch das Recht auf Nichtwissen um die eigene genetische Konstitution ethisch begründen? Oder ergibt sich

---

<sup>51</sup> „Informed consent“: Einwilligung nach Aufklärung, freiwillige Zustimmung nach vollständiger Aufklärung, informierte Einwilligung, häufig englischer Begriff auch im Deutschen angewandt (vgl. V.1.2).

aus dem möglichen Zugang zu genetischer Information bezüglich der Alzheimer-Demenz gar – wie im Diskurs um Public Health Genetics proklamiert – eine Pflicht zum Wissen abgeleitet aus einer Pflicht zum Gesundheitsmanagement im Sinne einer genetischen (Eigen-)Verantwortung? Hierin offenbart der Diskurs genetischer Suszeptibilitätstestung für spätmanifeste Erkrankungen ein weiteres zu klärendes Problemfeld: Ergeben sich aus dem möglichen Zugang zu genetischer Information bezüglich spätmanifeste Erkrankungen neue Verantwortungsbereiche, beziehungsweise sind diese ethisch begründbar?

Zur Klärung dieser offenen Frage ist es im Folgenden notwendig, zunächst den theoretischen und philosophischen Rahmen, in dem sich die genannte Problematik bewegt, näher zu umschreiben.

Daher erfolgt zunächst eine Betrachtung verschiedener Definitionen der Autonomie als ethisches Prinzip der Moderne. Anschließend werde ich eine kontextspezifische Differenzierung verschiedener Gesichtspunkte dieses Schlüsselbegriffs der Medizinethik vornehmen.

Entscheidender Bezugspunkt der Debatte um die Wahrung der Autonomie des Einzelnen in der Humangenetik ist das Recht auf Wissen beziehungsweise das Recht auf Nichtwissen, das näher betrachtet werden soll. Bei der Klärung der Frage hinsichtlich der Zulässigkeit der Beschränkung dieses Rechts auf Wissen spielt das Konzept des medizinischen Paternalismus eine zentrale Rolle, auf die näher eingegangen wird: Dem Recht auf Wissen wird unter bestimmten Bedingungen eine paternalistisch begründete Pflicht zum Nichtwissen gegenübergestellt. Zunächst erfolgt eine begriffliche Einordnung des *Rechts auf Wissen* und einer *Pflicht zum Nichtwissen* einerseits sowie des *Rechts auf Nichtwissen* und einer *Pflicht zum Wissen* andererseits.

Wie die Auseinandersetzung mit Public Health-Überlegungen im Sinne einer neopaternalistischen Pflicht zum Wissen verdeutlichen wird, ist im Anschluss der Begriff der Verantwortung im Kontext genetischer Suszeptibilitätstestung zu klären (V.2). Daher erfolgt zunächst eine systematische Darstellung verschiedener Dimensionen des Verantwortungsbegriffes sowie eine soziokulturelle Verortung des Begriffes, insbesondere im Kontext moderner Biomedizin mit Fokus auf das Konzept genetischer Verantwortung.

Dieser konzeptionelle Rahmen erlaubt schließlich unter Kenntnis aktueller Regulationsansätze und bisheriger empirischer Untersuchungsergebnisse zu psychosozialen Implikationen der APOE-Testung das Verhältnis von Autonomie und Verantwortung kontextbezogen zu analysieren und zu bewerten (V.3). Dies geschieht in zwei Schritten:

In einem ersten Schritt widmet sich der Abschnitt V.3.1 der Frage, ob und wenn ja, unter welchen Bedingungen ein Recht auf Wissen angesichts der Möglichkeit genetischer Risikobestimmung für Alzheimer-Demenz besteht beziehungsweise, ob und wenn ja, auf Basis welcher Argumente sich eine Beschränkung eines solchen Rechts auf Wissen im vorliegenden Kontext ethisch rechtfertigen lässt.

Hierzu erfolgt eine polarisierende Gegenüberstellung des im Respekt vor der Selbstbestimmung des Einzelnen begründeten Rechts auf Wissen und einer paternalistisch begründeten Pflicht zum Nichtwissen. Diese ermöglichen eine strukturierte Analyse der im medizinethischen Diskurs vorgebrachten Argumente und schließlich unter V.3.1.3 eine medizinethische Bewertung des Konfliktes.

In einem zweiten Schritt wird in Abschnitt V.3.2 untersucht, ob sich aus der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz neue Verantwortungsbereiche ableiten lassen. Hierzu erfolgt eine Gegenüberstellung der Prinzipien des Rechts auf Nichtwissen und einer Pflicht zum Wissen, die zentrale Argumente des Diskurses offenbart. Zur Analyse und schließlich Bewertung einer im Sinne genetischer (Eigen-)Verantwortung proklamierten Pflicht zum Wissen erfolgt in Abschnitt V.2.3 eine systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes. Methodisch wird hierbei der Begriff der Verantwortung als analytisches „Werkzeug“ genutzt, das nicht nur zur Klärung offener Fragen beiträgt, sondern auch weitere Leerstellen des bisherigen Diskurses offen legen wird.

Die gewonnenen Erkenntnisse werden in einem Fazit in V.3.3 abschließend zusammengefasst.

## **1. Autonomie in der modernen Medizinethik**

### **1.1 Begriffsklärung und Einführung in die gegenwärtige Debatte**

Der Begriff der Autonomie stammt aus dem Griechischen (αὐτός, *autos*=„selbst“ und νόμος bzw. *nomos*=„Gesetz“), in dessen ursprünglichem Verständnis er im Sinne von politischer Selbstverwaltung der Polis verwendet wurde. Seither hat der Begriff der Autonomie in verschiedenen Gegenstandsbereichen unterschiedliche deskriptive und normative Bedeutung erfahren (Bielefeldt 2002). In liberalen Demokratien gilt er heute als Leitidee der Gesellschaften und ist seit der Aufklärung ein zentraler Begriff der Ethik.

Immanuel Kant hat Autonomie erstmals präzise als moralisches Prinzip ausgearbeitet (Rössler 2011). Kant versteht Autonomie als Eigenschaft eines vernunftgeleiteten guten Willens. Dem guten Willen sind keine Gesetze vorgegeben, sondern das Gesetz wird erst durch den guten Willen selbst und autonom konstruiert (Bielefeldt 2002). Gesetze und Werte sind demnach „dem Willen nicht vorgegeben, sondern seiner Autonomie aufgegeben“ (Bielefeldt 2002, S. 306). Autonomie ist nach Kant eine moralische Verpflichtung, ein Appell an den Ausgang des Menschen aus seiner selbstverschuldeten Unmündigkeit.

In der praktischen Philosophie beziehen sich die Debatten heutzutage allerdings nicht wie bei Kant auf moralische Autonomie, sondern vielmehr auf die personale Konzeption des Begriffs (Rössler 2011). Dabei bemühte sich die Ethik der vergangenen Jahrzehnte um eine Ausdifferenzierung des Begriffs „personale Autonomie“. Die genaue Bedeutung personaler Autonomie, was es also *heißt, sich selbst zu bestimmen*, ist weiterhin umstritten (Beauchamp und Childress 2009, S. 99). Dabei stellt



sich die Frage, was überhaupt als selbstbestimmt gelten darf und welche Bedingungen erfüllt sein müssen, damit eine Person bzw. eine Handlung als autonom gelten kann (Rössler 2011).

Bei der Annäherung an diese Frage ist es für die folgende Arbeit zunächst wichtig zu unterscheiden, ob man Autonomie prozedural oder substantiell versteht (Rössler 2011). Die prozedurale Definition von Autonomie, wie sie Harry Frankfurt und Gerald Dworkin vertreten (vgl. Wiesemann 2013), folgt einem hierarchischen Modell. Autonomie wird hier inhaltsneutral über das Verfahren (Procedere) der Entscheidungsfindung definiert. Nach dem Modell Frankfurts ist eine Person dann als bezogen auf ein bestimmtes Handeln autonom zu verstehen, wenn sie einen hierarchischen Prozess der Entscheidungsfindung durchlaufen hat (Frankfurt 2001). Auf einer ersten Ebene stehen dabei die Wünsche einer Person, die auf einer zweiten reflektierten Ebene geprüft werden, um zu entscheiden, mit welchen Wünschen wir uns wirklich identifizieren und welche demnach auch „*handlungswirksam*“ werden sollen (Rössler 2011). Eine Person ist nach der prozeduralen Definition also dann autonom, wenn ihre Wünsche ihre eigenen sind, sie sich also mit ihnen identifiziert. Der Ursprung, Inhalt oder auch die Begründbarkeit der Wünsche spielen demnach keine Rolle. In der Anwendung auf die Frage nach Selbstbestimmung in konkreten Entscheidungssituationen überzeugt das Modell nach Frankfurt zunächst, da Selbstbestimmung nicht „*überfrachtet*“ wird „*mit Ansprüchen an Vernünftigkeit und Schlüssigkeit*“ (Wiesemann 2013, S. 16). Hier setzt jedoch auch die Kritik am prozeduralen Modell an: Eine Person würde demnach bei richtiger Reflexionsstruktur auch dann noch als autonom gelten, wenn ihre Wünsche auf einer „*manipulativen Basis*“ entstanden sind (Rössler 2011, S. 94). Auch stellt sich die Frage, wie angesichts komplexer Lebensumstände (wie im Falle einer schwerwiegenden Erkrankung) sich verschiebende Wünsche zu bewerten sind (Wiesemann 2013). In solchen Fällen stößt die prozedurale Definition von Autonomie an ihre Grenzen.

Antworten liefert hier auf den ersten Blick das substantielle Modell, indem es verlangt, dass für jegliches Handeln stets nachvollziehbare Gründe angegeben werden. Autonomie ist hiernach also abhängig vom Inhalt der Wünsche (Rössler 2011). Das substantielle Verständnis von Autonomie lässt sich durch das Beispiel der Selbsttötung illustrieren: Trotz der allgemeinen Dominanz des Prinzips der Autonomie gilt der Wunsch, dem eigenen Leben willentlich ein Ende zu setzen, nach dem Urteil der überwiegenden Mehrheit der deutschen Bevölkerung als unmoralisch (vgl. Nationaler Ethikrat 2006, S. 9). Der Wunsch nach dem Tod gilt in modernen Gesellschaften gemeinhin als irrational und somit auch nicht als Akt *legitimer* Selbstbestimmung: Der Autonomie sind im Falle der Selbsttötung *substantiell* moralisch Grenzen gesetzt, die mit bestimmten Pflichten wie der „*moralischen Pflicht*“ vor dem „*Respekt vor dem eigenen Leben*“ einhergehen (Nationaler Ethikrat 2006, S. 20-21). Problematisch ist diese substantielle Herangehensweise an das Prinzip der Autonomie insofern, als sie von intersubjektiv geteilten Werten in einer homogenen Gesellschaft ausgeht. Von eben dieser Voraus-

setzung kann jedoch insbesondere angesichts neuer Grenzsituationen in der Medizin sowie der Pluralität in einer liberalen Gesellschaft nicht immer ausgegangen werden.

Nach der Darstellung philosophischer Definitionen von Autonomie und Autonomiefähigkeit stellt sich die Frage, wie Autonomiefähigkeit nun im Kontext konkreter medizinischer Handlungen diskutiert werden kann. Claudia Wiesemann (2013) weist darauf hin, dass „*Autorität in Fragen des eigenen Lebens [...] möglichst vielen, auf jeden Fall allen selbstbestimmungsfähigen Patienten zustehen*“ sollte (S. 14). Daher sollten die Kriterien für Selbstbestimmungsfähigkeit gerade in der Medizin „*nicht zu anspruchsvoll*“ definiert sein: „*Wer von einer selbstbestimmten Person fordert, sie müsse jederzeit vernünftige Gründe für ihr Handeln angeben können, fordert in den allermeisten Fällen zu viel*“ (Wiesemann 2013, S. 14). Das heißt, dass in *normalen* Situationen, angesichts *normaler* Entscheidungen das prozedurale Modell ausreichend wäre (vgl. V.1.2). Hier genügen dann, dem prozeduralen Modell folgend, wenige Kriterien, um von Selbstbestimmungsfähigkeit zu sprechen. In komplexeren Situationen, z.B. angesichts vielschichtiger Probleme im Bereich der Medizin, sollten jedoch „*Sinn und Bedeutung*“ der Entscheidung hinterfragt werden (Wiesemann 2013, S. 24). Dies soll keinesfalls die individuelle Entscheidung abwerten, sondern vielmehr helfen, einen deliberativen Entscheidungsprozess einzuleiten. Zentral ist also angesichts komplexer Entscheidungssituationen die Frage, welche Wünsche den Patienten bewegen, beziehungsweise ihn in Entscheidungsprozessen mit der Frage, „*was ihm wichtig ist und warum*“, zu unterstützen (Wiesemann 2013, S. 24).

In diesem Kontext stellt sich die Frage, wie der zentralen ethischen Idee der Patientenautonomie im Alltag der Medizin konkret Rechnung getragen werden kann. In der modernen Medizinethik hat hierbei das Konzept des informed consent, auf dessen theoretische Hintergründe im Weiteren näher eingegangen werden soll, eine zentrale Bedeutung.

## **1.2 Patientenautonomie: Die liberale Standardauffassung und der informed consent**

Eine praxisnahe Herangehensweise an den Umgang mit Patientenautonomie im angewandten Kontext der Medizin wurde von Beauchamp und Faden (1986) in Form des *informed consent* ausgearbeitet und findet sich in den *Principles of Biomedical Ethics* wieder (Beauchamp und Childress 2009; Faden und Beauchamp 1986). Das ethische Prinzip des Respekts vor der Autonomie<sup>52</sup> von Patienten gilt neben Schadensvermeidung, Fürsorge und Gerechtigkeit als eines der zentralen Prinzipien des kohärentistischen Ansatzes von Beauchamp und Childress (2009) (Siehe auch Kapitel I.3.1).

In den *Principles* wird die philosophische Definition von Autonomie hintangestellt und Selbstbestimmung an den alltäglichen Handlungen eines *normal choosers* orientiert (Beauchamp und Childress 2009, S. 101, vgl. Wiesemann 2013, S. 17). Dieser Ansatz stellt relativ geringe Anforderungen an die Personen, die als autonom respektiert werden sollen. In medizinischen Entscheidungssituationen

---

<sup>52</sup> *respect for autonomy*, siehe Beauchamp und Childress 2009, S. 99-148.

sollten laut liberaler Auffassung keine strengeren Kriterien für Selbstbestimmungsfähigkeit gelten, als dies im Alltag einer Person, beziehungsweise eines „*normal choosers*“, der Fall ist<sup>53</sup>: Ist jemand in der Lage, in alltäglichen Situationen eine Entscheidung zu treffen<sup>54</sup>, wird dieser Mensch auch in einer konkreten medizinischen Situation in der Lage sein, zu entscheiden.

Diese Auffassung von Patientenautonomie gilt in der Medizinethik heute als Standard. Gemeint ist Autonomie im Sinne von Handlungsautonomie des Patienten bezogen auf einzelne, situationsbezogene Handlungen (Beauchamp und Childress 2009, S. 99-148, vgl. auch Schöne-Seifert 2007, S. 39-50, Steinfath und Pindur 2013). Die Standardauffassung wählt also einen lokalen (auf bestimmte Handlungen bezogenen) und prozeduralen Autonomiebegriff (ohne substantielle Vorgaben) (vgl. Ach und Schöne-Seifert 2013).

Entsprechend der liberalen Standardauffassung haben Patienten ein ethisches (und juristisches) Recht darauf, selbst über sich und ihren Körper zu entscheiden. Dieses Recht ist als individuelles Abwehrrecht, also als Recht, ärztlichen Empfehlungen zuzustimmen oder diese abzulehnen, zu verstehen (Steinfath und Pindur 2013). Ein Anspruchsrecht – auf Interventionen ohne medizinische Indikation oder im Falle strittiger Finanzierung – lässt sich in der Regel nicht aus dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten ableiten.

Den Patienten steht eine individuelle Entscheidungsautorität in Fragen persönlicher Belange zu. Diese Autonomie des Patienten gilt es zu respektieren. *Respect for autonomy* beinhaltet im angewandten Kontext der Medizin also die Verpflichtung, die Fähigkeit von Personen zu autonomen Entscheidungen anzuerkennen und zu fördern. Entscheidungen selbstbestimmungsfähiger Personen dürfen nicht nur nicht übergangen werden, sondern Personen müssen auch in die Lage versetzt werden, selbstbestimmt handeln zu können (Beauchamp und Childress 2009, S. 103). Hieraus wurden verschiedene *prima facie*-Pflichten abgeleitet. Einerseits gebietet der Respekt vor der Autonomie Vertraulichkeit und Aufrichtigkeit des Arztes (Quante und Vieth 2003). Andererseits gewinnt die Beratung des Patienten an besonderer Bedeutung, um nämlich den Patienten in die Lage zu versetzen, auf einer soliden Basis für sich vernünftige Entscheidungen zu treffen.

Im medizinischen Alltag ist das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten rechtlich-praktisch im Konzept der informierten Zustimmung bzw. des *informed consent* umgesetzt.<sup>55</sup> Gemeint ist hiermit, dass diagnostische und therapeutische Interventionen nur statthaft sind, wenn der Patient vorher über diese aufgeklärt wurde und zugestimmt hat. Das Konzept des *informed consent* hat in den vergangenen Jahrzehnten in der Arzt-Patienten-Beziehung immer mehr an Bedeutung gewon-

---

<sup>53</sup> „An appropriate test of adequacy of any theory of autonomy is whether it coheres with the moral requirements that we respect the ways in which we govern our lives[...]“ (Beauchamp und Childress 2009, S. 101).

<sup>54</sup> wie z.B. ein Haus zu kaufen oder eine Universität zu besuchen (vgl. Beauchamp und Childress 2009, S. 102).

<sup>55</sup> Siehe auch Beauchamp und Childress (2009): „*we hold that respect for autonomy does provide the primary justification of rules, policies, and practices of informed consent*“ (S. 118).

nen und ist heute allgemein anerkannter Standard im medizinischen Alltag. Es ist heute unumstrittener Bestandteil aller entscheidenden Erklärungen bioethischer Grundsätze, Richtlinien und Codes wie beispielsweise der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association 2013, siehe auch Beauchamp und Childress 2009). Der informed consent bildet quasi eine Gegenposition zum früher in der Arzt-Patienten-Beziehung vorherrschenden Paternalismus: Entscheidungen bezüglich des Patienten wurden zuvor durch den Arzt „zum Wohle des Patienten“ getroffen. Heute hingegen muss jede medizinische Maßnahme durch das ausdrückliche Einverständnis des Patienten legitimiert werden (Rauprich 2005).

Faden und Beauchamp unterscheiden zwischen zwei Bedeutungen des informed consent (1986). Informed consent steht in der ersten Bedeutung für die selbstbestimmte Autorisierung einer bestimmten Maßnahme durch den Patienten. Diese erfordert mehr als nur die Einwilligung des Patienten zum Vorschlag des Arztes. Die Autorisierung ist nur dann selbstbestimmt, wenn sie frei von äußerem Zwang und aufgrund eines umfassenden Verständnisses erfolgt.

Die zweite Bedeutung des informed consent bezieht sich auf juristische oder institutionelle Regelungen zu Aufklärung und Einwilligung. Sie hängt vom sozialen und institutionellen Kontext ab, in dem die Zustimmung gültig wird und muss nicht in einer selbstbestimmten Autorisierung bestehen. Diese grundsätzlichen Auffassungen vom informed consent sind insofern gegensätzlich, als dass nach der ersten Bedeutung das Einverständnis des Patienten besteht, aber nicht nach der zweiten (und umgekehrt). Zum Beispiel kann eine minderjährige Person durchaus im Sinne der ersten Lesart selbstbestimmt ihr Einverständnis geben, während dieses nach der zweiten Lesart unter gesetzlichen Bedingungen ungültig bleibt (Beauchamp und Faden 2000, S. 98).<sup>56</sup>

Der Vorgang der Aufklärung durch den Arzt und das Erteilen des Behandlungsauftrages durch den Patienten muss (wie bereits erwähnt) bestimmten Kriterien genügen, um als informed consent gemäß der Definition von Beauchamp und Faden gelten zu können.<sup>57</sup> Laut Letzteren sind sieben Elemente Bestandteile des informed consent:

- I. Voraussetzungen
  1. Fähigkeit des Patienten (zu verstehen und zu entscheiden)
  2. Freiwilligkeit des Entscheidens des Patienten
- II. Aufklärung
  3. Erläuterung des Arztes (der relevanten Information)
  4. Empfehlung des Arztes (einer Vorgehensweise)
  5. Verständnis des Patienten (der Elemente 3 und 4)

---

<sup>56</sup> Im Weiteren beziehe ich mich auf die erste Lesart des informed consent.

<sup>57</sup> Beauchamp und Childress setzen in ihrem Autonomiekapitel etwas andere Akzente, teilen jedoch die Position von Beauchamp und Faden.

### III. Einverständnis

6. Entscheidung des Patienten (für eine Vorgehensweise)
7. Erteilung des Behandlungsauftrages an den Arzt

(Aufzählung angelehnt an Beauchamp und Faden 2000, S. 96.)

Der informed consent stellt also formale Anforderungen bzw. bestimmte Grundvoraussetzungen an das Zustandekommen der selbstbestimmten Patientenentscheidung. Diese Kriterien, die eine Entscheidung erfüllen muss, um als autonom zu gelten, müssen individuell und situationsabhängig geprüft werden. Als eine Art Nadelöhrbedingung der informierten Zustimmung gilt Entscheidungsfähigkeit bzw. -kompetenz (Schöne-Seifert 2007). Der Patient muss dazu in der Lage sein, verstehen, bewerten und abwägen zu können, um zu einer Entscheidung kommen zu können. Bei Bewusstlosen, aber auch bei Kindern oder an Demenz erkrankten Personen kann die Entscheidungsfähigkeit eingeschränkt sein. Im Wesentlichen beziehen sich die Autonomieüberlegungen weiter auf zwei wesentliche Gesichtspunkte<sup>58</sup>: Einerseits ist das Vorhandensein ausreichender Informationen essentiell. Der Patient muss so informiert sein, dass er versteht, worum es geht. Andererseits muss der Ausschluss äußerer Einflüsse, welche die selbstbestimmte Entscheidung beeinträchtigen könnten, gewährleistet sein. Der Patient muss seine Entscheidungen also ohne steuernde Einflussnahme durch Andere fällen können.

#### **1.3 Kritik an der Standardauffassung von Patientenautonomie und Konzepte relationaler Autonomie**

Das Prinzip des Respekts vor der Patientenautonomie findet im Alltag der Medizin also Anwendung in Form des informed consent. Diese Entwicklung mit der Absicht zur Stärkung der Patientenautonomie ist grundsätzlich zu begrüßen, kann allerdings bei einer allzu engen Fokussierung auf dieses Konzept auch problematisch sein. In der liberalen Standardauffassung von Patientenautonomie kommt wie gesagt ein „enges“, prozedurales und lokales Verständnis der Patientenautonomie zur Anwendung. Ein breiteres Spektrum des Autonomiekonzeptes, wie es das substantielle Modell sowie die Berücksichtigung gesellschaftlicher und relationaler Einflussfaktoren auf die individuelle Selbstbestimmung liefern, findet jedoch keine Verwendung (Hildt 2006, vgl. dort Abschnitt CI3).

Das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten und der informed consent beziehen sich in der Regel auf einen klassischen medizinisch-therapeutischen Kontext. Unklarheiten entstehen jedoch dann, wenn sich die Autonomieüberlegungen nicht nur auf einzelne, konkrete medizinische Handlungssituationen beziehen, sondern auf die langfristige Lebensgestaltung der Person. Im „normalen“ medizinisch-therapeutischen Kontext geht es um den aktuellen Gesundheitszustand einer Person, und der Respekt vor der Autonomie des Patienten bezieht sich auf die Selbstbestimmung

---

<sup>58</sup> Siehe hierzu Hildt 2006, S. 134-154.

bezüglich einer Therapieentscheidung, also bezüglich einer konkreten Handlung. Für die Autonomiekonzeption steht hier prozedural die Betonung des informed consent im Vordergrund, ob die jeweilige Entscheidung des Patienten bezüglich einer konkreten medizinischen Maßnahme durch umfassende Information und freie Entscheidung erfolgt ist. Ein Beispiel aus der alltäglichen Praxis ist die Aufklärung vor einem therapeutischen oder diagnostischen Eingriff durch den Arzt und die nach entsprechender Bedenkzeit gegebenenfalls erfolgte informierte Einwilligung eines Patienten. Beispielsweise werden vor einer Magenspiegelung dem Patienten die Indikation und das praktische Vorgehen erläutert. Nach einer ausführlichen Aufklärung über mögliche Risiken, wie etwa Blutungen, Arzneimittelunverträglichkeit und Perforationsgefahr, ist der Patient idealerweise in der Lage, eine Entscheidung für oder wider den Eingriff zu treffen und gegebenenfalls einen Behandlungsauftrag zu erteilen. In einer solchen „normalen“ und konkreten medizinischen Situation sind die Folgen der Entscheidung in der Regel gut abzuschätzen, wodurch die Selbstbestimmung des Patienten durch die Praxis des informed consent adäquat geschützt scheint.

Im nicht-therapeutischen Kontext, also auch angesichts genetischer Risikobestimmung, kann der Autonomiekonzeption allerdings nicht alleine durch die prozedurale Herangehensweise des informed consent Rechnung getragen werden, da nicht nur die konkrete, durch Information erfolgte Einwilligung selbstbestimmt getroffen werden soll, sondern auch die langfristig selbstbestimmte Lebensgestaltung einzubeziehen ist. Eine Entscheidung zu prädiktiver genetischer Diagnostik bezieht anders als „normale“ medizinisch-therapeutische Situationen (wie zum Beispiel die Entscheidung für eine Magenspiegelung) nicht nur Besonderheiten auf einer individuellen Ebene mit ein, sondern impliziert stets auch Wechselwirkungen mit gesellschaftlichen und familiären Faktoren.

Auf einer individuellen Ebene liegt eine Besonderheit darin, dass prädiktive genetische Informationen unter Umständen weit in die Zukunft gerichtet sind; die betreffende Person muss im Verlauf ihres weiteren Lebens und somit auch angesichts neuer, nicht immer zu antizipierender Lebenssituationen mit der genetischen Information umgehen (vgl. Hildt 2006, S. 474). Genetische Risikoinformationen implizieren hierbei stets auch die Möglichkeit einer nie gänzlich ausschließbaren genetischen Diskriminierung. Überlegungen zu genetischer Frühdiagnostik offenbaren zudem einen weiteren, ausgesprochen wichtigen Aspekt der Komplexität von Autonomie angesichts genetischer Diagnostik, nämlich den der Entscheidungsfreiheit (vgl. Hildt 2006, S. 476). So macht Hildt am Beispiel der Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik deutlich, dass die Entscheidung eines Paares zur Inanspruchnahme genetischer Frühdiagnostik durch gesellschaftliche Rahmenbedingungen mit beeinflusst wird:

*„Gerade für Mitglieder von Familien mit erhöhtem Risiko für das Auftreten schwerer genetisch bedingter Erkrankungen besitzt das gesellschaftliche Umfeld und die in innerhalb der Gesellschaft vorhandenen Einstellungen und Haltungen gegenüber Kranken und Behinderten zentrale Bedeutung, da sie nicht nur beständig mit der krankheitsbezogenen Problematik und entsprechender*

*Diskriminierungs- und Stigmatisierungsgefahr konfrontiert sind, sondern auch ihre Familienplanungsentscheidungen vor dem gesellschaftlichen Hintergrund treffen“ (Hildt 2006, S. 428).*

Am selben Beispiel lässt sich auch erkennen, dass aus der Möglichkeit zur prädiktiven genetischen Diagnostik auch neue Verantwortungsbereiche abgeleitet werden:

*„Für Frauen [...]weitert sich durch die Verfügbarkeit genetischer Frühdiagnostik der Verantwortungsbereich aus, was für viele eine Verstärkung des Verpflichtungsgefühls nach sich zieht, alles Verfügbare tun zu müssen, um ein gesundes Kind zur Welt zu bringen“ (Hildt 2006, S. 419).*

Die Inanspruchnahme prädiktiver genetischer Diagnostik kann damit einerseits durch familiäre Faktoren, aber auch von gesellschaftlichen Rahmenbedingungen beeinflusst sein, andererseits jedoch auch Effekte auf gesellschaftlicher Ebene haben (siehe Kapitel V.2).

Die Inanspruchnahme prädiktiver genetischer Diagnostik im Speziellen kann zudem, wie das Beispiel einer prädiktiven Testung auf M. Huntington durch den Enkel eines Betroffenen aufzeigt (siehe IV.1.2), auch Angehörige der Nutzer dieser Technologie und deren Recht auf Autonomie betreffen. Wie Elisabeth Hildt zeigt, kann das Konzept des informed consent aus diesem Grund nicht ohne weiteres auf nicht-therapeutische Zusammenhänge wie das Gebiet der prädiktiven genetischen Diagnostik übertragen werden (Hildt 2006, siehe auch Hildt 2008).

Hildt plädiert daher angesichts prädiktiver genetischer Diagnostik für die Verwendung einer

*„weiten Autonomiekonzeption [...], mithilfe derer die Auswirkungen prädiktiver genetischer Analysen auf individueller, familiärer und gesellschaftlicher Ebene in umfassender Weise berücksichtigt und in entsprechende Handlungsempfehlungen umgesetzt werden können.“ (Hildt 2006, S. 477)*

Die oben angeführte Kritik spricht hiermit neben der prozeduralen auch die individualistische Seite der Standardauffassung an. Der liberalen Auffassung von Patientenautonomie wird häufig ein übersteigter Individualismus vorgeworfen (vgl. Steinfath und Pindur 2013). Da Individuen immer sozial eingebettet sind, müssten soziale Beziehungen im Autonomiekonzept stärker Berücksichtigung finden. Beziehungen zu anderen Personen, aber auch zu Institutionen können die Autonomie einer Person bzw. eines Patienten fördern, aber auch beschränken. Diesen Überlegungen tragen „relationale“ Konzepte der Autonomie Rechnung. Mackenzie und Stoljar definieren relationale Autonomie als einen Sammelbegriff, der verschiedene Konzepte von Autonomie beinhaltet (Mackenzie und Stoljar 2000). Unter „*relationaler Autonomie*“ werden, wie Ach und Schöne-Seifert (2013) in ihrer kleinen *Typologie relationaler Autonomie* zeigen „*höchst unterschiedliche Vorstellungen und Behauptungen*“ (S.56) versammelt. Diese sind, wie die Autoren zeigen, zum Teil mit der liberalen Standardauffassung

vereinbar, zum Teil revisionistisch zu verstehen (Ach und Schöne-Seifert 2013, S. 56).<sup>59</sup> Gemeinsamer Ausgangspunkt der Konzepte einer relationalen Autonomie ist die *social embeddedness* (soziale Eingebettetheit), also die Tatsache, dass Menschen in sozialen Beziehungen leben, die bei der Ausformung von Autonomie eine wichtige Rolle spielen (Mackenzie und Stoljar 2000). Laut den Vertretern relationaler Konzepte von Autonomie wird dieser Tatsache im Standardverständnis nicht genügend Rechnung getragen. Insbesondere werden relationale Autonomiekonzeptionen von feministischen und kommunitaristischen Autoren vertreten und durchaus als theoretische Alternative zum Standardverständnis diskutiert (Ach und Schöne-Seifert 2013). Auch finden relationale Konzepte bereits Anwendung in speziellen medizinischen Kontexten.<sup>60</sup> Die deliberative Arzt-Patienten-Beziehung kann beispielsweise als eine schwache Form der Relationalität begriffen werden: Selbstbestimmung stellt hier den Prozess eines zunächst ergebnisoffenen Dialogs zwischen Arzt und Patient dar, an dessen Ende die Behandlungsziele definiert werden können (Wiesemann 2013). Beziehungen können wie in diesem Fall die Selbstbestimmung fördern, aber ebenso auch beschränken: Einflussnahme durch Andere und Fremdbestimmung droht umso deutlicher, wenn autonome Entscheidungen in einem relationalen Konzept als gemeinsame Entscheidungen von Patient und Arzt bzw. Angehörigen definiert werden (Steinfath und Pindur 2013). Auch wenn sich das Prinzip der Patientenautonomie „auf den ersten Blick als ein [...] höchst zustimmungsfähiges Ideal [erweist]“, deuten die oben angeführten Überlegungen doch bereits darauf hin, dass individuelle, gesellschaftliche, familiäre und damit auch relationale Faktoren Einfluss auf die Autonomie des Einzelnen nehmen (Feuerstein 2013, S. 247). Mit Günter Feuerstein stellt sich dabei die Frage, ob „bei genauerem Hinsehen [...] das Prinzip [Anm. d. Verf.: des Respekts vor der Patientenautonomie] tatsächlich einlöst, was es verspricht“ (Feuerstein 2013, S. 247)?

#### **1.4 Begrenzung der Patientenautonomie: Paternalismus und Neopaternalismus**

Das Ideal der Patientenautonomie, so zustimmungsfähig es heute erscheinen mag, blickt keinesfalls auf eine lange Tradition zurück. Vielmehr galt das Prinzip des Wohltuns über Jahrhunderte als vorrangiges Prinzip der Medizin, während das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten keine vordergründige Rolle spielte (Simon und Nauck 2013, S. 161). Der Arzt entschied aufgrund seiner medizinischen Kenntnisse, was gut für den Patienten war. Ein klassisches Beispiel stellt hier die „barmherzige Prognoselüge“ gegenüber Patienten mit schlechter Prognose dar: Um dem Patienten

---

<sup>59</sup> Für Ausführungen der verschiedenen Lesarten des Begriffs der relationalen Autonomie siehe Ach und Schöne-Seifert 2013, S. 49-56.

<sup>60</sup> Vgl. beispielsweise die Stellungnahme des deutschen Ethikrates zu „Demenz und Selbstbestimmung“. Zur Selbstbestimmung des Patienten heißt es dort: „Es wäre jedoch ein Missverständnis, wollte man die Selbstbestimmung auf die isolierte Selbsterkenntnis des Einzelnen gründen. [...] Vom „Selbst“ eines Menschen kann sinnvoll somit nur in abgrenzender Relation auf das Selbst anderer Menschen die Rede sein“ (Deutscher Ethikrat 2012, S. 47).



die Hoffnung nicht zu nehmen, und so auch therapeutisch günstig Einfluss zu nehmen, wird dem Patienten explizit paternalistisch die Wahrheit über die eigene Prognose vorenthalten. Die „*Beruhigung*“ des Patienten wird dabei moralisch wichtiger bewertet als der Respekt vor der Autonomie, hier also dem „*selbstbestimmten und ausdrücklichen Wissenwollen*“ (Schöne-Seifert 2007, S. 52).

Unter Paternalismus versteht man Maßnahmen, die bewusst in die Freiheit beziehungsweise die Autonomie einer Person eingreifen mit dem Ziel, diese vor Schaden zu bewahren oder ihr Wohlergehen zu fördern. Durch das paternalistische Eingreifen einer anderen Person oder Institution soll die betreffende Person entgegen ihrer gegenwärtigen Wünsche daran gehindert werden, etwas zu tun, was als für sie schädlich betrachtet wird (Dworkin 2010). Es geht also um einen Konflikt zwischen Autonomie und dem Anspruch auf Fürsorge. Paternalistische Maßnahmen finden in ganz alltäglichen Situationen Anwendung und sind zum Teil rechtlich legitimiert. Eine Motorradfahrerin, die persönlich das Gefühl von Wind in den Haaren höher bewertet als die Sicherheit, die das Tragen eines Helmes verspricht, ist dennoch – und auch gegen ihren Willen - gesetzlich verpflichtet, einen Helm zu tragen. In der Medizin hat Paternalismus „*als Ignorieren oder Durchkreuzen autonomer Patientenwünsche*“ eine lange Tradition (Schöne-Seifert 2009, S. 112). Medizinischer Paternalismus war dabei bis in die frühen 1970er Jahre durchaus nicht negativ besetzt. Einhergehend mit dem langen Vormarsch westlicher Selbstbestimmungskultur wurde er zunehmend, wenn auch mit unterschiedlicher lokal-kultureller Ausprägung, Gegenstand ethischer Kritik (Schöne-Seifert 2009, S. 108). Im angelsächsischen Raum sowie hieran anknüpfend auch in der deutschen Medizinethik lässt sich in den vergangenen 40 Jahren eine „*zunehmend antipaternalistische Haltung*“ beobachten (Feuerstein 2013, S. 244). Explizit paternalistische Positionen wie die barmherzige Prognoselüge werden heute wohl nur noch von einer verschwindenden Minderheit von Ärzten in Kulturen westlicher Prägung vertreten, und auch rechtlich wird Unehrllichkeit bei Aufklärungsgesprächen in liberalen Demokratien längst geahndet (Schöne-Seifert 2007, S. 52). So scheinen klassisch paternalistische Positionen in unserer heutigen Medizin weitgehend überwunden.

Wie Feuerstein aufzeigt, lassen sich jedoch in aktuellen bioethischen Diskursen neue paternalistische Überlegungen und „*subtile Einflüsse auf das individuelle Entscheidungsverhalten*“ beobachten (Feuerstein 2013, S. 251):

*„Der überwunden geglaubte Paternalismus hat lediglich einen Formenwandel durchlaufen. Neopaternalismus bezeichnet daher einen Paternalismus, der hinter ärztlicher Informationspolitik verborgen ist, die neben dem Wohl von Patientinnen und Patienten durchaus auch anderen Motiven folgen kann.“* (Feuerstein und Kuhlmann 1999, S. 12)

Dieser *Neopaternalismus* bezieht sich nicht mehr ausschließlich auf das Patientenwohl, sondern unterliegt „*insbesondere gesundheitsökonomischen Kalkülen und biopolitischen Programmatiken*“ (Feuerstein 2013, S.251). Am Beispiel der Möglichkeit prädiktiver genetischer Testung wird sich im Ver-

lauf dieser Arbeit der von Feuerstein beschriebene „*Aufbau subtiler Einflüsse auf das individuelle Entscheidungsverhalten*“ (Feuerstein 2013, S. 252) nachvollziehen lassen (vgl. V.3.2.2). Das „*sozial Gesollte*“, so die These Feuersteins, wird auf diesem Weg als das „*selbst Gewollte*“ empfunden (Feuerstein 2013, S. 251). Der Neopaternalismus entsteht dabei in einem Wechselspiel „*zwischen Patientenwohl, Gemeinwohl und den Interessen Dritter*“.

Die Berechtigung zum Paternalismus wird unter Bezugnahme auf das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Einzelnen häufig bestritten (Quante 2009). Und in der Tat erscheint es höchst problematisch, wenn Ärzte aus professioneller Selbstgefälligkeit gegen den expliziten Willen der Patienten handeln. Nach liberaler, anti-paternalistischer Grundeinstellung sind paternalistische Eingriffe in das Leben und Handeln von Personen stets begründungsbedürftig. Über diese zweifellos berechnete Forderung hinaus schließen weitergehende anti-paternalistische Haltungen auch die Annahme mit ein, dass paternalistisches Handeln immer und unter allen Umständen ethisch inakzeptabel sei (vgl. Quante 2009). Dies widerspricht jedoch alltäglichen Intuitionen, nach denen es unter bestimmten Umständen durchaus ethisch vertretbar ist, in Entscheidungen von Anderen einzugreifen, um diese vor Schaden zu bewahren. Im medizinischen Kontext kann die Vorstellung, dass Ärzte nach einer gänzlich anti-paternalistischen Grundeinstellung handeln, durchaus als problematisch betrachtet werden, da sie so den Fokus auf das Fürsorge-Prinzip verlieren könnten. Ohne Frage besteht in bestimmten medizinischen Situationen ein Bedarf des Patienten an ärztlichem Schutz, nämlich dort, wo selbstbestimmte Entscheidungen schwerwiegende gesundheitliche, psychische oder soziale Folgen haben können. Ferner besteht zwischen Arzt und Patient in der Regel ein Gefälle in der fachlichen Kompetenz (Feuerstein 2013, S. 245). Dieser Wissens- und Erfahrungsvorsprung lässt sich angesichts komplexer Situationen durch informationelle Aufklärung nicht immer gänzlich aufheben. Diesen Tatsachen muss das Vertrauensverhältnis der Arzt-Patientenbeziehung standhalten können. Dieses Vertrauensverhältnis basiert dabei auf mehr als dem Respekt des Arztes vor der Autonomie des Patienten, nämlich im Wesentlichen auf der normativen Bindung des Arztes an das Prinzip des Wohltuns und Nichtschadens: Der Patient vertraut darauf, dass der Arzt „*das Beste*“ für ihn will (Feuerstein 2013, S. 245).

Bei der Frage, ob und, wenn ja, wann, Paternalismus in der Medizin vertretbar ist, ist eine Differenzierung des Begriffs sehr hilfreich:

Der US-amerikanische Philosoph Joel Feinberg (1971) unterscheidet zwischen *starkem Paternalismus* (hard paternalism) und *schwachem Paternalismus* (soft paternalism). Starker Paternalismus, von Feinberg auch als wirklicher Paternalismus bezeichnet, meint das Hinwegsetzen über Wünsche und Entscheidungen einer autonomen, entscheidungsfähigen Person. Starker Paternalismus stelle einen erheblichen Eingriff in die Selbstbestimmung des Patienten dar und sei ethisch problematisch. Nach

der Auffassung einiger Autoren ist starker Paternalismus in Einzelfällen dennoch gerechtfertigt.<sup>61</sup> Voraussetzung ist in diesem Fall, dass das durch die paternalistische Maßnahme erzielte Patientenwohl eindeutig und groß ist, die Autonomieverletzung hingegen nur gering. Diese Position wird beispielsweise von Beauchamp und Childress vertreten. Ein prominentes Beispiel aus den *Principles of Biomedical Ethics* bezieht sich auf das Anbringen eines vor einem Sturz schützenden Bettgitters entgegen dem präoperativen Wunsch des Patienten (Beauchamp und Childress 2009, S. 217, vgl. Schöne-Seifert 2009). Andere Positionen hingegen halten starken Paternalismus in keinem Fall für ethisch zulässig. Sie betonen die Bedeutung des „*allgemeinen Vertrauens in lückenlos respektierte Patienten-Selbstbestimmung innerhalb des medizinischen Versorgungssystems*“ (Schöne-Seifert 2009, S. 112-113). Diese Position geht von einem „*intrinsic Eigenwert*“ der Autonomie aus (Schöne-Seifert 2007, S. 51): Wenn das Prinzip des bedingungslosen Respekts vor der Autonomie eines entscheidungsfähigen Patienten in harmlosen Einzelfällen übergangen werde, habe jeder Patient Grund, dem System zu misstrauen, so Schöne-Seifert (2009).

Schwacher Paternalismus besteht dann, wenn die Wünsche der betreffenden Person fraglich erscheinen, beziehungsweise als nicht hinreichend autonom betrachtet werden (Feinberg 1971). Ein Beispiel aus der medizinischen Praxis wäre eine akute psychotische Episode, in welcher der Patient keine Krankheitseinsicht, und vorübergehend die Fähigkeit selbstbestimmt und selbstständig seine Interessen wahrzunehmen, verloren hat. Eine Zwangseinweisung dieses akut erkrankten Menschen stellt eine Form des schwachen Paternalismus dar und wird in aller Regel als ethisch zulässig betrachtet (Hildt 2005). Die Rechtfertigung des schwachen Paternalismus bezieht sich auf die Tatsache, dass es bestimmter kognitiver Voraussetzungen sowie eines ausreichenden Verstehens dessen, worum es geht, bedarf, um Selbstbestimmung ausüben zu können. Unter bestimmten Umständen kann es demnach gegen die ethischen Fürsorgepflichten des Arztes verstoßen, nicht schwach-paternalistisch zu handeln (Schöne-Seifert 2009).

Bezogen auf die paternalistische Maßnahme selbst kann ebenfalls eine begriffliche Unterscheidung vorgenommen werden (Patzig 1989). *Harter Paternalismus* meint in diesem Zusammenhang eine substantielle Einschränkung der Autonomie durch Maßnahmen wie gesetzliche Verbote oder physischen Zwang (Patzig 1989). Eine Entscheidung kann demnach frei und informiert erfolgt sein, wird aber dennoch paternalistisch beschränkt, da sie normativ nicht anerkannt wird (Vieth 2004).

Maßnahmen, die indirekt, also beispielsweise durch Aufklärung über Risiken, Beratung oder auch Erhöhung der Unkosten Einfluss auf die Entscheidung des Patienten nehmen, werden als *milder Paternalismus*<sup>62</sup> bezeichnet (Patzig 1989). Eine Entscheidung kann demnach zwar einer Beratungspflicht

---

<sup>61</sup> Vgl. Schöne-Seifert 2009, S. 112; vgl. auch Beauchamp und Childress 2009, S. 216f.

<sup>62</sup> Die Nomenklatur ist nicht einheitlich. Vieth verwendet in diesem Zusammenhang den Begriff des „schwachen“ Paternalismus. Um Verwechslungen vorzubeugen, wird in dieser Arbeit in diesem Zusammenhang der Begriff des „milden“ Paternalismus verwendet.

unterliegen, die informierte Entscheidung zur tatsächlichen Umsetzung eines Wunsches ist dann der entsprechenden Person frei überlassen (Vieth 2004).

### **1.5 Recht auf Wissen und Pflicht zum Nichtwissen – Recht auf Nichtwissen und Pflicht zum Wissen**

Der Diskurs um den Respekt vor der Patientenautonomie ist, wie im Folgenden dargestellt wird, im Kontext genetischer Diagnostik untrennbar mit den Begriffen des Rechts auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen verbunden.

Im Folgenden wird daher zunächst die Debatte um das Recht auf Wissen und Nichtwissen dargestellt und für den Kontext genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz fruchtbar gemacht.

Nach Aristoteles streben alle Menschen von Natur aus nach Wissen<sup>63</sup>. Aber wollen tatsächlich alle Menschen *wissen*? Und vor allem: Um welches Wissen geht es? Haben Menschen ein Recht, zu wissen oder gar ein Recht, nicht zu wissen?

Die medizinethische Debatte um das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen entstand in den 1990er Jahren einhergehend mit dem erweiterten Zugang zu genetischer Diagnostik. Am intensivsten wurde diese Debatte dann auch bezogen auf genetische Diagnostik geführt, wengleich dem Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen selbstverständlich auch in anderen medizinischen Bereichen Bedeutung zukommt<sup>64</sup>.

Angesichts der Möglichkeit prädiktiver Diagnostik stellt sich ganz konkret die Frage nach einem Recht auf Wissen und einem Recht auf Nichtwissen über den eigenen genetischen Status.

Am Beispiel der genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz wird die zentrale Bedeutung dieser Begriffe deutlich. Wie verhält es sich im Falle einer Person, die aus persönlichen Gründen um ihr genetisches Risiko, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, zu wissen wünscht? Laut derzeitigen Empfehlungen hätte sie derzeit in Deutschland wohl keinen Zugang zur APOE-Testung über einen Arzt (vgl. III.1.3), müsste also auf ein kommerzielles Angebot fraglicher Güte zurückgreifen. Diese Restriktion wird mit möglichen negativen psychosozialen Folgen und einem mangelnden klinischen Nutzen begründet. Ist diese Position ethisch vertretbar, oder besteht in diesem Falle ein Recht auf Wissen, dem trotz der genannten Bedenken stattgegeben werden muss?

Im Diskurs um prädiktive genetische Diagnostik finden sich auch Stimmen, die sich für eine Pflicht zum Wissen, also für eine Pflicht des Einzelnen aussprechen, Kenntnis über die eigene genetische Konstitution zu erlangen (vgl. Sass 2003). Dementsprechend könnte es als verantwortungsvoll ausgelegt werden, anhand genetischer Risikoinformationen, vorausschauendes Gesundheitsmanagement

---

<sup>63</sup> Metaphysik I 21, 980a (Aristoteles 1989).

<sup>64</sup> Beispielsweise spielt das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen bei der Frage, ob Personen über ihren HIV-Status aufgeklärt werden sollten, eine zentrale Rolle (vgl. Takala 2012).

zu betreiben oder entsprechend fürs Alter zu planen (vgl. V.3.2.2). Aber was ist dann mit Menschen, die nicht um ihr genetisches Risiko, an Alzheimer zu erkranken, wissen wollen – beispielsweise aus Angst vor einem belastenden Ergebnis? Wie verhält es sich mit direkten Angehörigen von Personen, die ihren genetischen Status kennen? Gibt es ein Recht auf Nichtwissen um den eigenen genetischen Status?

Um sich der Beantwortung dieser Fragen zu nähern, erfolgt daher zunächst eine theoretische Einordnung der Begriffe: Recht auf Wissen, Pflicht zum Nichtwissen, Recht auf Nichtwissen sowie der Pflicht zum Wissen.

### *Recht auf Wissen*

In liberalen Gesellschaften, in denen das Recht auf Selbstbestimmung allgemeine Anerkennung gefunden hat, ist auch das Recht auf Wissen zunächst unumstritten<sup>65</sup> (Chadwick 1997; Graumann 2011). Das Recht auf Kenntnis der eigenen genetischen Konstitution hat seinen Ursprung im Prinzip der Selbstbestimmung und ist im Deutschen Grundgesetz verankert (Enquete-Kommission 2002). Bezogen auf genetische Diagnostik ergibt sich ein Recht auf Wissen aus dem Recht auf informationelle Selbstbestimmung. Das Recht auf Wissen wird als Recht auf die Weitergabe genetischer Informationen verstanden, welche die eigene Person betreffen. Das Recht auf Wissen ist dabei nicht per se als ein Anspruchsrecht auf eine Testdurchführung zu verstehen. Dies liegt unter anderem in Gerechtigkeitsprinzipien begründet: *„In the context of public services, where resources are limited, this [right to know] does not, however, mean that people can expect to get whatever they want.“* (Takala 2012, S. 829). Konsequenterweise dürfte es jedoch dort, wo ein Recht auf die Kenntnis genetischer Daten anerkannt ist, auch ein *„Recht auf Datenerzeugung geben, sofern dieses auf eigene Initiative und eigene Rechnung geschieht“* (Vossenkuhl 2013, S. 33).

Welche Bedeutung kommt dem Recht auf Wissen klassischerweise in der klinischen Praxis zu? Weitgehend unumstritten ist das Recht auf Wissen in Situationen, in denen der genetischen Diagnostik konkrete medizinische Handlungsoptionen im Sinne von Therapie und/oder Prävention folgen, beziehungsweise wenn sich hieraus Folgen für die Familienplanung ergeben. Wenn beispielsweise ein Patient durch eine genetische Diagnostik von einem stark erhöhten Risiko, an familiärem Darmkrebs zu erkranken erfährt, kann er dank dieser Kenntnis schon frühzeitig Darmspiegelungen und andere Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch nehmen und so sein Erkrankungsrisiko deutlich verringern. In diesem Kontext ist das Recht auf Wissen unbestreitbar und *„besonders zentral“* (Hildt 2009, S. 230). Ethisch lässt sich das Recht auf Wissen in diesem Fall nicht nur aus dem Respekt vor der Autonomie

---

<sup>65</sup> *“This claim [the right to know one’s own genetic constitution] I do not propose to discuss in great detail, because it is the least different from other areas of medicine and raises similar issues to claim the right to knowledge about one’s medical condition, based on principles of autonomy and self-determination.”* (Chadwick 1997, S. 14)

des Patienten, sondern - da Dank der Kenntnis der genetischen Information ernsten Gesundheitsrisiken begegnet werden kann - auch aus Fürsorge-Aspekten begründen.

### *Pflicht zum Nichtwissen*

Unter Bezugnahme auf das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Einzelnen gibt es Stimmen, die sich für ein allgemeingültiges Recht auf Wissen aussprechen. Andere sind diesbezüglich skeptisch und fordern in bestimmten Fällen eine Beschränkung des Rechts auf Wissen. Eine solche Beschränkung des Rechts auf Selbstbestimmung wird angesichts genetischer Diagnostik häufig aus Fürsorge beziehungsweise ärztlicherseits aus dem Nicht-Schadens-Prinzip begründet. Die Annahme vorausgesetzt, dass von genetischem Wissen Gefahren im Sinne von psychischen und sozialen Belastungen ausgehen können, gilt es unter Umständen, die betreffenden Personen hiervor zu schützen (Propping et al. 2006, S. 131).

Besonderheiten prädiktiver Gendiagnostik bestehen darin, dass diese unter Umständen Aussagen über lange Zeiträume hinweg treffen. Zwischen Testung auf eine Krankheitsdisposition und der tatsächlichen Erkrankung liegen mitunter Jahrzehnte. Psychische und soziale Implikationen sind somit unter Umständen unklar. Insbesondere wenn keine Therapie- und Präventionsmaßnahmen zur Verfügung stehen, sei die „Wartezeit bis zum Ausbruch der Krankheit mit erheblichen psychischen Problemen und daraus resultierenden körperlichen Belastungen verbunden“ (Taupitz 2001, S. 265). Da genetische Testergebnisse oftmals probabilistischer Natur sind, seien diese zudem schwer zu interpretieren. Personen liefen daher in besonderem Maße Gefahr, überstürzte oder unbegründete Entscheidungen basierend auf einer genetischen Information zu fällen (Taupitz 2001, S. 267). Aus diesen Bedenken wurden in der Praxis Regulierungsansätze genetischer Diagnostik abgeleitet (siehe Kapitel III.1).

Das Recht auf Wissen wird demnach in denjenigen Fällen beschränkt, in denen dieses Wissen nach Einschätzung vieler Ärzte und Bioethiker gefährlich wäre (Hildt 2005; Takala 2012). Die Beschränkung des Rechts auf Wissen beziehungsweise eine Pflicht zum Nichtwissen wird somit in der Regel „klassisch“ paternalistisch begründet: Die Pflicht zum Nichtwissen ergibt sich dabei aus der Güterabwägung zwischen dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie und dem Nicht-Schadens-Prinzip, wobei dem Nicht-Schadens-Prinzip angesichts der Komplexität genetischer Informationen Vorrang gewährt wird.

### *Recht auf Nichtwissen*

Das Recht auf Nichtwissen schützt den Einzelnen vor der Kenntnis über seine gesundheitliche Situation bzw. über seine genetische Konstitution in denjenigen Fällen, in denen er diese Kenntnis nicht zu erlangen wünscht. Im Sinne des Persönlichkeitsrechtes soll dies dem Schutz der betroffenen Person

und seiner Lebenssphäre dienen (Enquete-Kommission 2002). Besondere Bedeutung kommt dem Recht auf Nichtwissen bezogen auf prädiktive Diagnostik zu. In Deutschland schützt das Gendiagnostikgesetz das Recht der betroffenen Person, genetische Untersuchungsergebnisse nicht zur Kenntnis nehmen zu wollen. Dies beruht auf der Grundannahme, dass die Kenntnis präsymptomatischer oder probabilistischer Informationen sich auf das Selbstverständnis und die Lebensplanung der entsprechenden Person auswirken kann. Außerdem kann die genetische Information unter Umständen mit starker psychischer Belastung einhergehen (Propping et al. 2006); insbesondere in Fällen, in denen bezogen auf die entsprechende Erkrankung keine therapeutischen und/oder präventiven Handlungsoptionen bestehen (Hildt 2009). Aber auch im gegenteiligen Fall besteht das Recht auf Nichtwissen: Personen sollen die Möglichkeit haben, ihr Leben ohne Einfluss von Ergebnissen prädiktiver Gendiagnostik zu führen, auch wenn sich hieraus möglicherweise persönliche gesundheitliche Nachteile ergeben (indem z.B. Vorsorgeuntersuchungen nicht rechtzeitig in Anspruch genommen werden) (Enquete-Kommission 2002). Da genetische Informationen potentiell auch Familienangehörige betreffen, kann die Wahrung des Rechts auf Nichtwissen dann angesichts genetischer Testergebnisse problematisch werden, wenn dieses mit dem Recht auf Wissen eines Angehörigen kollidiert<sup>66</sup>.

#### *Pflicht zum Wissen*

Im medizinethischen Diskurs um Wissen und Nichtwissen finden sich auch Stimmen, die eine Pflicht zum Wissen diskutieren:

*„Gesundheitsethisch gibt es eine Pflicht zum Wissen um Risikofaktoren dort, wo durch verantwortungsvollen Umgang mit diesem Wissen Gesundheit erhalten oder Risikofaktoren gemildert werden können.“ (Sass 2003, S. 51)*

Hintergrund solcher Aussagen ist die Annahme, dass durch ein auf genetischen Informationen beruhendes Risikobewusstsein ein vorausschauendes Risikomanagement betrieben werden könne. Die Proklamation einer Pflicht zum Wissen wird demnach aus der grundsätzlichen Vorstellung einer individuellen Gesundheitsverantwortung abgeleitet (vgl. Kollek und Lemke 2008, S. 223-287).

Dem scheint wiederum ein Wandel des Verständnisses von Gesundheitsversorgung zugrunde zu liegen: Anstatt Gesundheit als eine kollektive Aufgabe zu begreifen, wird diese vielmehr individualisiert wahrgenommen: Die „Lebensstile-These“ (Kollek und Lemke 2008, S. 223) geht davon aus, dass der Einzelne sich durch ein richtiges Leben, also gesundheitsbewusstes Verhalten, vor Erkrankungen schützen könne. Bezogen auf genetische Diagnostik bedeutet dies, dass sich individuelle Gesundheit durch die Kenntnis genetischer Risiken und entsprechendes Verhalten kontrollieren ließen.

---

<sup>66</sup> Siehe hierzu das in Kapitel IV.1 illustrierte Beispiel prädiktiver genetischer Testung in einer Familie mit an M. Huntington erkrankten Personen.

Hieraus folgend wird in der Literatur eine Pflicht zum Wissen im Sinne eine Verantwortung gegenüber Anderen diskutiert. So wird Public Health-Überlegungen folgend die Pflicht, um (genetische) Risikofaktoren zu wissen, mit der Verantwortung des Einzelnen gegenüber der Allgemeinheit begründet. In diesem Sinne könnte der Einzelne als der Solidargemeinschaft gegenüber zum Risikomanagement verpflichtet angesehen werden:

*„Individuen, die in einem Gemeinwesen leben, dessen Gesundheitssystem durch ökonomische Zwänge bedroht wird, gefährden durch Risikoverhalten nicht nur sich selbst, sondern auch das System, in dem sie versorgt werden und damit andere Mitglieder der Gesellschaft.“ (Buyx 2010, S.136)*

Die Möglichkeit einer genetischen Risikobestimmung scheint durch soziale und gesellschaftliche Prozesse beeinflusst zu werden und diese reziprok zu beeinflussen: Durch erweiterte Optionen „zu wissen“ werden, wie zum Beispiel Forderungen der Public Health Genetics zeigen, neue Erwartungen, Pflichten und Verantwortungsbereiche definiert.

Hierbei stellt sich die Frage, ob sich - wie manche Autoren behaupten - durch den Zugang zu neuen Bereichen genetischen Wissens tatsächlich eine Pflicht im Sinne neuer Verantwortungsbereiche in Form einer genetischen (Eigen-)Verantwortung ableiten lassen, beziehungsweise, ob diese ethisch haltbar sind.

Der Begriff der „Verantwortung“ impliziert dabei, wie später gezeigt wird, vielfältige Aspekte. Der Verantwortungsbegriff geht der Frage nach, wer wem gegenüber wofür vor welchem Hintergrund verantwortlich ist. Bestimmten Akteuren werden also vor einem bestimmten Wertehintergrund bestimmte moralische Pflichten gegenüber bestimmten Objekten zugewiesen (Neuhäuser 2011, S. 120).

Der Begriff der Verantwortung vereint somit vielfältige soziale und normative Determinanten, die in bioethischen Analysen mit individualistischem Blickwinkel auf die Autonomie des Einzelnen nicht berücksichtigt werden.

Um die bioethischen Aspekte genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz über Gesichtspunkte individueller Autonomie hinaus zu untersuchen, erweist es sich in diesem Zusammenhang als ausgesprochen hilfreich, eine systematische Untersuchung des Verantwortungsbegriffes vorzunehmen. Diese folgt im nächsten Kapitel.



## 2. Verantwortung im Kontext genetischer Suszeptibilitätstestung

*„[...] without denying the importance of personal autonomy for bioethics and clinical practice, however, responsibility can help to complement the bioethical debate by highlighting the normative points of view of actors, social groups, and society as a whole.“* (Schicktanz und Schweda 2012, S. 143)

Um den bioethischen Blickwinkel auf die Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz über Aspekte individueller Autonomie zu erweitern, folgt nun eine systematische Untersuchung des Verantwortungsbegriffes. In diese wird neben dem empirischen Verständnis darüber, weshalb und in welcher Form Verantwortung übernommen wird, auch die Berücksichtigung des soziokulturellen Hintergrundes des Verantwortungsbegriffes bezogen auf Gesundheit und Krankheit miteinfließen<sup>67</sup>.

Bisher wird „Verantwortung“ angesichts prädiktiver genetischer Risikotestung vor allem im Sinne von „Pflichten“, als eine „Pflicht zum Wissen“ beziehungsweise „Pflicht zum eigenverantwortlichen Gesundheitsmanagement“ diskutiert (vgl. V.3.2). Gleichzeitig zeigen empirische Untersuchungsergebnisse, dass Individuen die APOE-Testung in Anspruch nehmen, um Verantwortung zu übernehmen, indem sie für die Zukunft planen und auch Familienangehörige auf diese vorbereiten (vgl. Kapitel IV). In der Debatte um prädiktives genetisches Wissen taucht der Begriff der Verantwortung somit regelmäßig auf, bleibt aber in seiner genauen Bedeutung unklar. In der Debatte um eine Pflicht zum Wissen ist „Verantwortung“ zentraler Bezugspunkt: Hierbei geht es um Pflichten gegenüber der Solidargemeinschaft, die eine gewisse Schuldhaftigkeit impliziert. Die Empirie deutet jedoch darauf hin, dass Verantwortung im Sinne von Zukunfts- beziehungsweise Altersplanung von Nutzern der Suszeptibilitätstestung auch unabhängig von gesellschaftlicher Verpflichtung und Schuldhaftigkeit wahrgenommen wird.

Die Frage, wer angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz aufgrund welcher Überlegungen eigentlich wem verpflichtet beziehungsweise verantwortlich ist, und was diese Verantwortung impliziert, ist bisher nur schemenhaft beantwortet.

Die folgende Analyse wird dabei helfen, moralische Akteure und zugrundeliegende Normen der Debatte zu identifizieren. So können einerseits die proklamierten Pflichten kritisch hinterfragt werden und gleichzeitig bisher vernachlässigte Leerstellen des Diskurses um genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz identifiziert werden.

---

<sup>67</sup> Die folgende Auseinandersetzung mit dem Verantwortungsbegriff basiert auf der Analyse des Verantwortungsbegriffes von Schicktanz und Schweda (2012). Die Auswahl der dort verwendeten Literatur bildet die Grundlage des folgenden Abschnittes. Vergleiche zudem zum Themenkomplex Verantwortung, Prädiktion und Altern Schicktanz und Kogel (2013).

Die folgende Analyse wird somit ermöglichen, der Frage nachzugehen, ob sich (wie manche Autoren behaupten) durch den Zugang zu neuen Bereichen genetischen Wissens auch neue Verantwortungsbereiche im Sinne einer genetischen (Eigen-)Verantwortung ableiten lassen. Welchen Einfluss könnte diese neue Verantwortungsübertragung auf die Selbstbestimmung Einzelner haben? Lässt sich, wie manche Autoren fordern, aus Verantwortungsgründen eine „Pflicht zum Wissen“, gar eine „Pflicht zum Gesundheitsmanagement“ begründen?

Andererseits werden durch die systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes Leerstellen des bioethischen Diskurses offenbar: Ist Verantwortung, wie der aktuelle Diskurs es annehmen lässt, tatsächlich immer als „Pflicht“ beziehungsweise „Schuldhaftigkeit“ zu verstehen? Und lassen sich angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz neben der Diskussion um gesundheitliche Eigenverantwortung weitere Verantwortungsbereiche und –akteure ausmachen?

Schicktanz und Schweda schlagen ein Modell vor, das es ermöglicht, eine systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes im Kontext der Bioethik durchzuführen (Schicktanz und Schweda 2012). In der Analyse bioethischer Probleme kann nach diesem Ansatz der Verantwortungsbegriff als „Werkzeug“ („tool“) eingesetzt eine analytische Funktion übernehmen (Schicktanz und Schweda 2012, S. 139). Die Analyse erlaubt auf diese Weise die Identifikation von Problemfeldern, Leerstellen und konfligierenden Perspektiven. In V.3.2.3 führe ich zunächst theoretisch in das Modell ein, um es schließlich bezogen auf die genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz anzuwenden.

Bevor der Verantwortungsbegriff zur Analyse der Möglichkeit der genetischen Risikobestimmung für Alzheimer-Demenz Anwendung findet, ist jedoch zunächst eine detaillierte Begriffsklärung erforderlich (V.2.1). Um später die zugrundeliegenden normativen Determinanten identifizieren zu können, muss die philosophisch-theoretische Annäherung an den Verantwortungsbegriff um eine soziokulturelle Verortung des Begriffs ergänzt werden: Die Analyse des Begriffs kann im vorliegenden Zusammenhang unmöglich von soziokulturellen und politischen Rahmenbedingungen losgelöst erfolgen. Daher muss, zumindest schemenhaft, untersucht werden, welche Rolle der Verantwortungsbegriff bezogen auf Gesundheit und Krankheit heute in gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Debatten insbesondere angesichts des demographischen Wandels einnimmt (siehe hierzu folgend V.2.2). (Eine ausführliche Behandlung dieser Fragestellungen würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit freilich sprengen.) Des Weiteren ist der Frage nachzugehen, welche Rolle „Verantwortung“ angesichts prädiktiver Gendiagnostik in bioethischen Debatten einnimmt (siehe V.2.2.2).

## **2.1 Begriffsklärung und relationale Analyse des Verantwortungsbegriffes**

Wie nicht zuletzt der Diskurs um eine Pflicht zum Wissen zeigt, berührt die Medizinethik häufig den Begriff der Verantwortung. Hierbei lautet die zentrale Frage, welche Akteure welche Pflichten haben

beziehungsweise wer wofür verantwortlich ist. Bezogen auf Gesundheit und Krankheit kann diese Frage unterschiedliche Bereiche betreffen. Unter dem Begriff der Verantwortung wird beispielsweise das Verhältnis von Verantwortung der Solidargemeinschaft zur Eigenverantwortung des Bürgers diskutiert. In einem anderen Kontext wird Ärzten im Sinne einer „*Rollenverantwortung*“ eine besondere, sorgende Verantwortung gegenüber Patienten zugewiesen (Neuhäuser 2011, S.124). Die Verwendung des Begriffes ist somit im Gesundheitssektor vielfältig. Auch wenn der Kontext sich unterscheiden mag, ist dem Verantwortungsbegriff jedoch eines inhärent: abstrakte moralische Pflichten werden konkreten Akteuren zugewiesen. Verantwortung stellt somit einen zentralen Grundbegriff der angewandten Ethik dar: Er weist bestimmte moralische Pflichten bestimmten Akteuren zu und beschreibt damit deren moralischen Status (Neuhäuser 2011, S. 120).

Diese Überlegungen machen deutlich, dass der Verantwortungsbegriff verschiedene Elemente zueinander in Beziehung setzt. Hierbei handelt es sich um mindestens drei Elemente, die beschreiben, wer wofür wem gegenüber verantwortlich ist. Es handelt sich also um einen mehrstelligen Relationsbegriff, in den Subjekt der Verantwortung, Objekt der Verantwortung und System von Bewertungsmaßstäben/Normen eingehen (Bayertz 1995, S. 15-16; Neuhäuser 2011, S. 121). Da „*Handlungen [...] keine bloßen Naturereignisse [sind], sondern [...] immer eine moralische Dimension [besitzen]*“, hat Verantwortung stets einen normativen Bezugspunkt (Bayertz 1995, S. 15). Eine Person (Subjekt) ist demnach verantwortlich für jemanden/etwas (Objekt) auf der Basis bestimmter Wertemaßstäbe (Norm).

Die etymologische Betrachtung des Wortes offenbart ein weiteres wichtiges Element: Verantwortung leitet sich aus „Antwort geben“ ab (Englisch: responsibility; Französisch: responsabilité; Latein: respondere = antworten); Antwort geben ist Teil einer kommunikativen Auseinandersetzung, eines Dialogs zwischen verschiedenen Akteuren: Einer Antwort ist die Frage eines anderen vorweggegangen. Verantwortung besteht also gegenüber anderen Personen beziehungsweise Instanzen (Neuhäuser 2011, S. 121); oder wie Kurt Bayertz es ausdrückt: „*Verantwortlich kann man nicht sein, sondern wird man (von anderen) gemacht*“ (Bayertz 1995, S. 16). Verantwortung oder vielmehr das Sich-Verantworten ermöglicht es, sich zu rechtfertigen, ist „*Verhandlungssache*“ (Bayertz 1995, S. 16).

Nach diesen Ausführungen ist der Verantwortungsbegriff also bereits als vierstellige Relation zu verstehen: Ein *Subjekt* ist für ein *Objekt* auf der Basis von *Normen* vor oder gegenüber jemandem (*normative Instanz*) verantwortlich. Es gibt analytische Ansätze, die noch weitere Elemente des Verantwortungsbegriffes identifizieren (Werner 2002, S. 522). Das später verwendete analytische Modell von Schicktanz und Schweda berücksichtigt insgesamt sieben relationale Elemente, die neben den bereits genannten Elementen auch zeitliche Aspekte und Konsequenzen berücksichtigen (Schicktanz und Schweda 2012, S. 133):

Jemand (*Subjekt*) ist hiernach in einem bestimmten Zeitrahmen (*Zeit*) retrospektiv/prospektiv (*Zeitrichtung*) für jemanden/etwas (*Objekt*) auf der Basis bestimmter Wertemaßstäbe (*Norm*) gegenüber jemandem (*normative Instanz*) gefolgt von Sanktionen oder Entlohnungen (*Konsequenz*) verantwortlich.

Auf das hier in den Verantwortungsbegriff integrierte Element der Zeit beziehungsweise Zeitrichtung soll nun näher eingegangen werden: Der „klassische“ Verantwortungsbegriff wurde *retrospektiv*, also im Sinne einer Zurechnungsverantwortung oder auch Rechenschaftsverantwortung verwendet (Bayertz 1995, S.45). Die wohl klassischste Verwendung des Verantwortungsbegriffes findet sich in der Rechtsprechung, wo der Begriff retrospektiv verstanden wird: Eine Person (P) ist für ein Objekt (O) verantwortlich, bedeutet in diesem Kontext, dass die P O verursacht hat. O kann also P zugerechnet werden, und P muss für O Rechenschaft ablegen.

In einer „modernen“ Bedeutung wird Verantwortung hingegen prospektiv verstanden (Bayertz 1995, S.45). Akteure werden nach diesem Verständnis nicht mehr für bereits Erfolftes, sondern für Zukünftiges verantwortlich gemacht.<sup>68</sup> Prospektive Verantwortung wird auch als Zuständigkeitsverantwortung oder Aufgabenverantwortung bezeichnet (Werner 2002, S.521). P hat nach diesem Verständnis bestimmte Verpflichtungen gegenüber O. Prospektive Verantwortung nimmt somit die traditionelle Position des Pflichtbegriffes ein: Aussagen, die prospektive Verantwortung zuschreiben, sind normative Aussagen (Werner 2002, S. 521).

Auf das Gesundheitsverhalten des Einzelnen bezogen kann prospektive Verantwortung beispielsweise so ausgelegt werden, dass eine Person als für den Erhalt ihrer Gesundheit zuständig verstanden wird. Prospektive Verantwortung kann somit zunächst als eine Pflicht zur Gesundheit, die eine Person sich selbst und der Solidargemeinschaft gegenüber hat, ausgelegt werden. Eine Person kann dieser Form der Verantwortung durch gesundheitsförderliches Verhalten (wie zum Beispiel durch den Verzicht auf Rauchen) nachkommen. Auf ebendieses Beispiel bezogen würde retrospektive (bzw. Zurechnungs-)Verantwortung vorliegen, wenn eine Person für eine Erkrankung ursächlich verantwortlich gemacht wird. In einem solchen Fall könnte gefordert werden, dass die betreffende Person die Kosten einer Erkrankung übernehmen muss, deren Entstehen ihr ursächlich zugerechnet werden kann. Diese Beispiele verdeutlichen, dass die Begriffe prospektive und retrospektive Verantwortung

---

<sup>68</sup> Ein typisches Beispiel für dieses prospektive Verständnis ist der Bereich der ökologischen Verantwortung. Hans Jonas entwickelt in seinem Ende der 1970er Jahre erschiene Werk „Das Prinzip Verantwortung“ das prospektive Verständnis von Verantwortung: eine „*Verantwortung für Zu-Tuendes*“ (Jonas S. 174). Jonas stützt sich auf eine angesichts technologischer Entwicklungsprozesse zu beobachtende veränderte Reichweite menschlicher Handlungen: „*Man nehme zum Beispiel, als die erste größere Veränderung [...]die kritische Verletzlichkeit der Natur durch technische Interventionen des Menschen*“ (Jonas 2003, S. 26). Aus der „*veränderten Natur menschlichen Handelns*“ (Jonas 2003, S. 15) entwickelt Jonas Pflichten gegenüber der Natur und gegenüber Angehörigen zukünftiger Generationen, die er in Form seines „*Kategorischen Imperativs*“ einer Verantwortung zusammenfasst: „*Handle so, dass die Wirkungen deiner Handlung verträglich sind mit der Permanenz echten menschlichen Leben*“ (Jonas 2003, S. 36).

miteinander in Verbindung stehen. Nur weil prospektiv Verantwortungen beziehungsweise Pflichten bestehen, kann ein Akteur retrospektiv verantwortlich gemacht werden (Werner 2002). Auf unser Beispiel bezogen könnte beispielsweise gefordert werden, dass jemand sich prospektiv „angemessen“ verhält, zum Beispiel, indem er an Präventionsmaßnahmen teilnimmt. Kommt die Person dem nicht nach, könnte sie retrospektiv dafür zur Verantwortung gezogen werden.

Dieses Beispiel mag zunächst plausibel klingen, weist aber auf den zweiten Blick auf ein maßgebliches Problem hin: Wird sowohl im prospektiven als auch im retrospektiven Sinne von Verantwortung gesprochen, wird gleichzeitig ein Kausalzusammenhang vorausgesetzt. Schließlich kann niemand für etwas verantwortlich gemacht werden beziehungsweise als schuldig für etwas erachtet werden, auf das er keinen kausalen Einfluss hat/hatte: Die Folgen einer Handlung können also nur auf der Basis von Kausalität zugeschrieben werden (Bayertz 1995, S. 6).

### **2.1.1 Dimensionen des Verantwortungsbegriffes: Kausale und moralische Verantwortung - Individuelle und kollektive Verantwortung**

Kausale Verantwortung wird im allgemeinen Sprachgebrauch einer Vielzahl von Dingen zugeschrieben: So werden zum Beispiel Bakterien als für eine Infektion „verantwortlich“ bezeichnet, wenn sie diese kausal bedingt haben. Wird jedoch eine Person als verantwortlich im Sinne von schuldig für eine Erkrankung erachtet, handelt es sich um eine andere Art der Verantwortung: Schuldigkeit ist moralisch zu verstehen und damit auf mehr als einen kausalen Zusammenhang zurückzuführen. Zudem kann Schuld beziehungsweise moralische Verantwortung, anders als eine ausschließlich kausal verstandene Verantwortung, nur moralischen Subjekten zugewiesen werden (Yoder 2002, S. 24). Diese Überlegung verdeutlicht eine wesentliche weitere Implikation des Verantwortungsbegriffes: Menschliches, moralisches Handeln ist mehr als ein kausales Geschehen. Wollen wir die Folgen einer Handlung einer Person zuschreiben, müssen wir zusätzlich „Randbedingungen“ beachten: Entscheidend ist die „*Intention des Handelnden*“ sowie die „*Möglichkeit der Voraussicht*“ der Folgen (Bayertz 1995, S 8; vgl. auch Young 2013, S. 97-98). Dies wird deutlich bei der Zuweisung von Schuld: Moralisch betrachtet macht es einen Unterschied, ob ein Akteur eine Handlung absichtlich oder aus Versehen vollzogen hat sowie, ob er die Folgen seiner Handlung kannte, oder von diesen überrascht wurde (vgl. Yoder 2002, S. 28).<sup>69</sup>

*„Nur weil das Subjekt die Handlung gewollt hat, ist es für sie verantwortlich. Der Wille des Handlungssubjekts ist es, der die Handlung zu seiner Handlung macht und über den Status eines bloßen Naturgeschehens hinaushebt.“* (Bayertz 1995, S. 10)

---

<sup>69</sup> „[...] a claim that a person is blameworthy is based on a prior judgment that the person acted voluntarily.“ (Yoder 2002, S. 28)

Eine entscheidende Voraussetzung, um moralische Verantwortung zuweisen zu können, stellt damit letztlich Autonomie im Sinne einer Entscheidungsautonomie dar. Dabei muss die Freiheit des Willens und des Handelns unterstellt werden (vgl. Bayertz 1995, S. 9-11). Bezogen auf das oben genannte Beispiel der Zuschreibung einer gesundheitlichen Eigenverantwortung bedeutet dies: Sollte das Verhalten des Patienten tatsächlich in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, gälte es noch zu klären, ob das gesundheitsschädliche Verhalten auf einer autonomen Entscheidung beruht.

Wird Verantwortung moralisch verstanden, ist ein kausaler Zusammenhang also notwendig, aber nicht ausreichend, um Verantwortung zuzusprechen (Bayertz 1995, S. 8). Nach dieser Lesart ist die *„Zuschreibung von [moralischer] Verantwortung nur möglich, wenn freie Entscheidungen autonomer Personen in der Außenwelt kausal determinierend wirken können, ohne ihrerseits determiniert zu sein“* (Werner 2002, S. 525).

Bezogen auf die Zuschreibung von moralischer Verantwortung ist es umstritten, ob nur Einzelpersonen oder auch kollektiven Akteuren Verantwortung zugewiesen werden kann (vgl. Neuhäuser 2011, S. 122-123; Schicktanz und Schweda 2012, S. 135-136; Werner 2002, S. 525). Kollektive oder korporative Akteure sind Gruppen, wie der Staat, Kirchen, politische Verbände oder Wirtschaftsunternehmen. Auf den ersten Blick erscheint es schwierig, Gruppen kollektive Verantwortung zuzuweisen: die eben genannten Bedingungen moralischer Verantwortung, wie etwa autonomer Willens- und Handlungsfreiheit, einer Gruppe zuzuschreiben erscheint schwierig (vgl. Neuhäuser 2011, S 122-13). Hannah Arendt spricht sich hingegen aus einem weniger theoretischen Grund gegen kollektive Verantwortung aus. Sie befürchtet, dass die Proklamation einer kollektiven Verantwortung einzelne Akteure in der Gruppe aus ihrer individuellen Verantwortung entlassen könnte: *„Where all are guilty, nobody is guilty“* (zitiert in Schicktanz und Schweda 2012, S. 135). Es lässt sich aber auch argumentieren, dass *„die Verantwortung von individuellen und kollektiven bzw. korporativen Akteuren gleichzeitig bestehen und sich überlappen kann“* (Neuhäuser 2011, S. 123). Hinzu kommt, dass wir in der Praxis kollektive Akteure bereits dann verantwortlich machen, wenn der Verantwortung nicht nachgekommen wurde, beispielsweise indem wir Gruppen juristisch eine Haftung zusprechen und Wiedergutmachungen fordern. Wie Schicktanz und Schweda zeigen, erscheint eine kollektive Verantwortung insbesondere dann plausibel, wenn Verantwortung angesichts komplexer Ereignisse, wie zum Beispiel der BP Deepwater Horizon-Katastrophe, nicht mehr Einzelpersonen zugeordnet werden kann, sondern viele Akteure in einem komplexen System beteiligt waren. Wo Akteure kollektiv, quasi *„in gemeinsamer Sache“* auftreten, besteht demnach auch kollektive Verantwortung.

Wie die Philosophin Iris Marion Young darlegt, impliziert das gängige Konzept moralischer Verantwortung häufig die Idee einer Schuldhaftigkeit beziehungsweise von Schuldzuweisung:

*„Conceptions of moral responsibility, both among scholars of ethics and in ordinary language, most often assume a liability model of responsibility. [...] To say that an agent is responsible means that they are blameworthy for an act or its outcome“ (Young 2013, S. 97).*

Insbesondere angesichts von gesundheitlichen Risiken wird moralische Verantwortung prospektiv als Pflicht beziehungsweise retrospektiv als Schuld ausgelegt (vgl. Yoder 2002).<sup>70</sup> Scot D. Yoder illustriert am Beispiel einer Raucherin die verbreitete Praxis, gesundheitliche Verantwortung als Schuldhaftigkeit auszulegen:

*“[...] regardless of whether she actually suffers from a smoking related illness, we might hold a smoker morally blameworthy because smoking carries with it a known and avoidable risk of illness“ (Yoder 2002, S. 25).*

Dieses Konzept von Verantwortung bezeichnet Young als *“liability model“* (zu Deutsch etwa: Pflicht-Modell) (Young 2013, S. 97). Hiernach impliziert *„verantwortlich sein“*, schuldig zu sein beziehungsweise Schuld an einem Schaden zu tragen, ohne eine gültige Entschuldigung vorbringen zu können (Young 2013, S. 104). Verantwortung im Sinne von Schuld dient laut Young dazu, Schuldige zu identifizieren und gleichzeitig Andere durch Abgrenzung aus der Verantwortung zu entlassen. Diese Art der Verantwortungszuschreibung im Sinne von Pflichten beziehungsweise von Schuldhaftigkeit ist etablierte Praxis in der Rechtsprechung und anderen sozialen Bereichen: Ein für einen Diebstahl verantwortlicher Täter wird rechtlich und moralisch als *schuldig* erachtet. Young zweifelt die Notwendigkeit dieses Konzepts von Verantwortung nicht an, sieht aber gleichzeitig soziale Praktiken, in denen das auf Schuldhaftigkeit fokussierte *„liability-Modell“* nicht auszureichen scheint: Angesichts komplexer Lebenssituationen, sozialer Interaktionen und vielfältiger Determinanten sei es nicht möglich, immer *„den Schuldigen“* zu finden. Das Pflicht-Verständnis von Verantwortung sollte nur dort angewandt werden, wo der Verursacher eines Schadens identifiziert werden könne: *„Responsibility in that liability sense should be reserved for persons who can be specifically identified as causing harm, usually knowing what they are doing“* (Young 2013, S. 104).

Das auf Pflicht und Schuld fokussierte Modell von Verantwortung vernachlässige nach Young vor allem einen wesentlichen Aspekt, nämlich denjenigen, dass Personen in soziale Gefüge integriert sind. Young schlägt daher ein weiteres Modell von Verantwortung vor, das die Idee von Schuld und Pflicht vernachlässigt und die soziale Einbettung von Individuen stärker berücksichtigt.

---

<sup>70</sup> *„In the context of personal responsibility for health this means that we blame people for actual illnesses and for actions or lifestyle choices that carry the risk of injury or illness even if no injury or illness actually occurs.“* (Yoder 2002, S. 25)

*“Our responsibility derives from belonging together with others in a system of independent processes of cooperation and competition through which we seek benefits and aim to realize projects.” (S.105)*

Personen haben soziale Rollen inne (Mutter, Vater, Kind, Bürger...), aus denen Verantwortungen erwachsen, die aber nicht mit Schuldhaftigkeit einhergehen. Laut Young geht es hierbei vielmehr darum, mit bestimmten Zielen vor Augen moralisch angemessen zu handeln (Young 2013, S. 104). Anders als im liability-Modell werden durch die Zuschreibung individueller sozialer Verantwortung andere explizit nicht aus der Verantwortung entlassen. Ein soziale Interaktionen berücksichtigendes Modell von Verantwortung geht von einer „geteilten“ Verantwortung (shared responsibility, S. 109) aus:

*“a shared responsibility is a responsibility I personally bear, but I do not bear it alone. I bear it in the awareness that others bear it with me“ (Young 2013, S.109-110).*

Das von Young vorgeschlagene Modell berücksichtigt dabei insbesondere das Problem der Kausalitätszuschreibung.

*“Each is personally responsible for the outcome in a partial way, since he or she alone does not produce the outcomes; the specific part that each plays in producing the outcome cannot be isolated and identified, however, and thus the responsibility is essentially shared.” (S.110)*

## **2.2 Soziokulturelle Verortung des Verantwortungsbegriffes**

Wie die oben genannte Empirie zeigt, wird das Streben nach Kenntnis um die eigene genetische Suszeptibilität für Alzheimer-Demenz durch den Wunsch nach Verantwortungsübernahme für sich selbst und auch für die eigene Familie begründet: Aus der neuen Möglichkeit (scheinbares) Wissen zu erlangen, werden erweiterte Bereiche möglicher Verantwortung abgeleitet. Diese betreffen Verantwortung im Sinne von gesundheitlicher Eigenverantwortung in Form eines vorausschauenden Gesundheits- und Krankheitsmanagements, der Vorbereitung von Angehörigen und einer verantwortungsvollen Lebens- beziehungsweise Altersplanung (beispielsweise durch Abschluss einer Lebensversicherung).

Die hier beobachtete Tendenz entspricht einer prominenten These der Soziologen Carlos Novas und Nikolas Rose (Novas und Rose 2000). Diese beobachten einhergehend mit der Möglichkeit genetischer Diagnostik Veränderungen des individuellen Selbstverständnisses. Die Autoren sprechen in diesem Zusammenhang von einer „*creation of the person genetically at risk*“, der Entstehung einer „*genetischen Risikoperson*“ (Novas und Rose 2000, S. 485). Individuen übernehmen (Eigen-) Verant-



wortung nicht nur bezogen auf die eigene Gesundheit, Verpflichtungen gegenüber Verwandten und für die eigene Zukunftsplanung (Novas und Rose 2000, S.507).<sup>71</sup>

Wie bereits erörtert, wird die Verantwortung dieser „Risikopersonen“ insbesondere aus kommunitaristischer Perspektive mitunter nicht nur als Verantwortung sich selbst gegenüber, sondern auch als anderen gegenüber bestehende Verpflichtung interpretiert. Aus dem Wissen um eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, zu erkranken ergebe sich nicht zuletzt der Solidargemeinschaft gegenüber eine Verpflichtung zum verantwortungsvollen Risikomanagement (vgl. auch Kapitel V.3.2; Buyx 2010, S. 136-138). Die Möglichkeit, genetisches Wissen über Erkrankungsrisiken zu erhalten, gehe „gesundheitsethisch“ mit einer „Pflicht zu Wissen“ einher (Sass 2003, S. 519). Eine Pflicht zum Wissen konfliktiert jedoch in elementarer Weise mit dem Respekt vor der Autonomie des Einzelnen und ist, wie gezeigt wurde, abgesehen von speziellen Einzelfällen ethisch nicht zu rechtfertigen. Dennoch ist der Konflikt zwischen Autonomie und Verantwortungszuschreibungen immanent:

*„Während die Sicherstellung der Souveränität des Individuums es gebietet, dass Patienten und Probanden die vollständige Kontrolle über ihre genetische Information und entsprechende DNA-Proben haben, erfordert das Interesse der Solidargemeinschaft ein risikoadaptiertes Verhalten, mithin die indirekte Offenlegung individueller Prädispositionen und Suszeptibilitäten.“ (Paul 2010, S. 198)*

Auch wenn das Gendiagnostik-Gesetz das Selbstbestimmungsrecht (konkret: das Recht auf Nichtwissen) schützt, ist es dennoch denkbar, dass Zuschreibungen von Verantwortungen auf einer sozialen Ebene Druck (wissen zu sollen) ausüben.

Hier wird das Wechselspiel zwischen Autonomie und Verantwortung deutlich: Die vermeintlich autonome Entscheidung zum Wissen kann in der lebensweltlichen Praxis durch abstrakte Verantwortungszuschreibungen im Sinne des Allgemeinwohls subtil beeinflusst werden.

Im Folgenden soll nun zunächst der Begriff der (Eigen-)Verantwortung im Kontext der Medizin allgemein, aber auch speziell bezogen auf die Alzheimer-Demenz als paradigmatische Erkrankung einer alternden Gesellschaft verortet werden. Dazu erfolgt zunächst eine Annäherung an die Frage, welche Rolle das Konzept der Eigenverantwortung in der heutigen Medizin und Gesundheitspolitik spielt.

### **2.2.1 Gesundheitliche Eigenverantwortung im Kontext moderner Biomedizin. Einordnung in den gesundheitspolitischen Diskurs**

Das Konzept der Eigenverantwortung hat im gesundheitspolitischen und –ökonomischen Diskurs der vergangenen Jahre Konjunktur wie kaum ein anderes (Marckmann et al. 2004, S. 715). Dies ent-

---

<sup>71</sup> „Individuals and their families have taken upon themselves the responsibility for the government of their risky genes, in relation not merely to a secular norm of immediate health, but an obligation to one’s kin, to those one loves, and to the future.“ (Novas und Rose 2000, S. 507)

spricht der etablierten Vorstellung, dass Krankheit nicht nur kurativ-therapeutisch begegnet werden sollte, sondern präventive Maßnahmen eine zunehmend bedeutende Rolle in medizinischer Gesundheitssicherung und Public Health spielen müssen (Buyx 2010, S. 136). Eigenverantwortung im Sinne eines gesundheitsbewussten Lebens ist dabei kein neues Konzept der Gesundheitsversorgung: So beruht das Konzept der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) neben Solidarität eben auch auf Eigenverantwortung:

*„Die Versicherten sind für ihre Gesundheit mitverantwortlich; sie sollen durch eine gesundheitsbewusste Lebensführung, durch frühzeitige Beteiligung an gesundheitlichen Vorsorgemaßnahmen sowie durch aktive Mitwirkung an der Krankenbehandlung und Rehabilitation dazu beitragen, den Eintritt von Krankheit und Behinderung zu vermeiden oder ihre Folgen zu überwinden.“ (§1, BGBl I 1988, 2477, vgl. Marckmann et al. 2004, S. 715).*

Solidarisch finanzierte Gesundheitssysteme stehen angesichts des demographischen Wandels unter einem erheblichen Kosten- und Veränderungsdruck. Über die richtigen Mittel, Lösungen und Reformkonzepte wird in Deutschland seit längerem gestritten (Böckmann 2009). Dabei wird in der Politik angesichts der knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitssektor eine Stärkung des Konzeptes der gesundheitlichen Eigenverantwortung heraufbeschworen (vgl. auch Marckmann 2005, S. 715).<sup>72</sup> Auch in den Medien findet sich die Vorstellung wieder, dass durch Eigenverantwortung, sprich *„durch mehr Bewusstsein für gesundes Leben [...] die Kosten für die Gesundheitsversorgung [...] eingedämmt werden [könnten]“* (Poschardt 2010).

Als *„eines der augenscheinlichsten Argumente“* für mehr Eigenverantwortung in Medizin und Public Health wird angeführt, *„dass eigenverantwortliches und gesundheitsförderliches Verhalten die primären Ziele der Gesundheitsversorgung – Krankheit vermeiden, heilen und lindern – zu erreichen hilft“* (Buyx 2010, S. 130).

Hierbei hat der Aspekt des „Vermeidens von Krankheit“ in der heutigen Medizin einen hohen Stellenwert. Es lässt sich feststellen, *„dass zwischen Medizin und Gesellschaft verhandelte Konzepte von Gesundheit in immer stärkerem Maße auf zukünftige Gesundheit ausgerichtet sind, mithin einen immer präventiveren Charakter aufweisen“* (Paul 2010, S. 191).

In der Tat gehören präventive Maßnahmen wie beispielsweise Gesundheits-Check-Ups beim Hausarzt längst zu unserem medizinischen Alltag. Prävention, also die Verhinderung beziehungsweise Verzögerung von Krankheit und Pflegebedürftigkeit, zielt dabei in ihrer Wirkung auf den Erhalt der

---

<sup>72</sup> Dies illustrieren beispielsweise die Wahlprogramme der CDU/CSU und FDP zur Bundestagswahl 2013: *„In einer älter werdenden Gesellschaft gewinnen Gesundheitsförderung, Eigenverantwortung und Vorsorge weiter an Bedeutung.“* (CDU/CSU 2013, S. 76); *„Wir stehen für ein freiheitliches Gesundheitssystem, das Solidarität und Eigenverantwortung verbindet.“* (FDP 2013, S. 36).

individuellen Gesundheit und Lebensqualität des Einzelnen und der Bevölkerung (Hirschberg und Strech 2010, S. 28).

Zum Konzept einer präventiven Medizin zählt auch das „*Ideal einer vorhersagenden Medizin*“ (Paul 2010, S. 192). Die zugrunde liegende Motivation ist es, mit Hilfe von Biomarkern bereits vor Ausbrechen der Erkrankung diese zu erkennen und medizinische Interventionen einzuleiten. In diesem Zusammenhang kommt der prädiktiven Gendiagnostik eine zentrale Rolle zu. Hoffnungen wie beispielsweise durch Ansätze der Public Health Genetics (siehe auch V.3.2.2) konzentrieren sich dabei auf das individuelle Gesundheitsverhalten und eine individuelle Gesundheitsverantwortung: Bürger sollen auf der Basis genetischer Informationen ein Risikobewusstsein entwickeln und ein „*vorausschauendes Risikomanagement*“ betreiben (Kollek und Lemke 2008, S. 224). Gesundheitsversorgung wird hiernach nicht mehr vornehmlich als kollektive Aufgabe beziehungsweise Verantwortung betrachtet, sondern verstärkt individualisiert. Dieser „*prädiktiv-präventiven Transition der Medizin*“ (Paul 2010, S. 196) liegen verschiedene Entwicklungen zugrunde. Kollek und Lemke sehen diese in einem Paradigmenwechsel der Gesundheitspolitik begründet: Erstens habe ein genereller Wandel des Verständnisses von Gesundheitsversorgung stattgefunden. Während Mittel der Förderung von Gesundheit und Verhütung von Krankheit traditionell der Kontrolle von Umwelt- und Hygienebedingungen galten, steht heute die „*Lebensstil-These*“ im Vordergrund. Ausgehend von der Annahme, man könne sich durch gesundheitsbewusstes, „*richtiges*“ Verhalten vor Erkrankungen schützen, soll durch entsprechende Maßnahmen einem ungesunden, „*falschen*“ Leben begegnet werden. Zweitens gehe der beschriebene Wandel zu mehr gesundheitlicher Eigenverantwortung mit einem generellen Umbau sozialer Sicherungssysteme im Wohlfahrtsstaat einher (vgl. Kollek und Lemke 2008, S. 223-224).

Der sozialpolitische Diskurs um den Wohlfahrtsstaat war historisch von der Idee einer kollektiven Verantwortung geprägt. Diese basierte auf der Grundannahme, dass angesichts komplexer sozialer und ökonomischer Prozesse die in diese eingebundenen Individuen sowie deren soziale Situation in unvorhersehbarer Weise beeinflusst werden können und dass daher die Bürger untereinander solidarisch zur Hilfe verpflichtet sind (Young 2013, S. 9).

In den vergangenen zwanzig Jahren wurde die Idee der kollektiven Haftung von der einer individuellen Verantwortung, wie Young zusammenfasst, geschwächt oder gar zerstört: „*The last twenty years have seen the triumph of a more individualist understanding of social relations that weakens or even destroys this idea of collective responsibility*“ (Young 2013, S. 9).

Durch die Zuschreibung individueller Verantwortung sei es möglich und auch beabsichtigt, so Young, andere von kollektiver Verantwortung freizusprechen: „*One feature of this conception of responsibility is that its purpose is to pin responsibility on one agent in order to absolve others*“ (Young 2013, S. 11).

Implikationen einer Stärkung der Eigenverantwortung bestünden einerseits in der Tatsache, dass andere keine verpflichtende Verantwortung haben, dem Einzelnen oder seiner Familie zu helfen. Andererseits trage auch die Einzelperson keine Verantwortung anderen gegenüber.<sup>73</sup>

Young sieht die Idee der Eigenverantwortung als zentrales Element der Veränderung des Wohlfahrtsstaates der vergangenen Jahrzehnte. Dabei ist der Aspekt der Schuld im Diskurs um Eigenverantwortung, wie Young aufzeigt, leitend: Individuelle Verantwortung ist dabei eine Frage der persönlichen Schuldhaftigkeit. (*“The idea of personal responsibility as it has been mobilized in welfare policy discourse assumes what I will later discuss as the “blame” or “fault” model of responsibility most typical of legal discourse and present in much moral discourse”.*)

Der Soziologe Stephan Lessenich beschreibt die Entwicklungen auf Ebene des Wohlfahrtsstaates wie folgt:

*“Im Zentrum des neuen Regierungsmodus steht der tendenzielle Übergang von der öffentlichen zur privaten Sicherheit, vom kollektiven zum individuellen Risikomanagement, von der Sozialversicherung zur Eigenverantwortung, von der Staatsversorgung zur Selbstsorge. Ziel dieser veränderten Programmatik ist die sozialpolitische Konstruktion doppelt verantwortungsbewusster, und das bedeutet: sich selbst wie auch der Gesellschaft gegenüber verantwortlicher Subjekte”* (Lessenich 2008, S. 82).

Insbesondere angesichts des demographischen Wandels, also einem wachsenden Anteil älterer Menschen bei sinkenden Geburtenraten, lasse sich eine Übertragung von *„Verantwortung nicht nur für die positive Gestaltung [des] eigenen Alterns, sondern auch für die Zukunft der alternden Gesellschaft“* nachvollziehen (Lessenich 2009, S.292).

Das gesellschaftliche Ideal des verantwortungsvollen Alterns im heutigen Sozialstaat entspreche, so Lessenich, dem

*„Bild eines betriebsamen Alters und Alterns: länger arbeiten, länger gesund bleiben, länger lernen, länger engagieren, länger beteiligen [...] letztlich also länger leben – soweit das Leben aus Arbeit, Gesundheit, Lernen, Engagement und Beteiligung besteht“* (Lessenich 2009, S. 290).

## **2.2.2 Eigenverantwortung und Prädiktive Gendiagnostik: Das Konzept der genetischen Verantwortung**

In diesen soziokulturellen Hintergrund passt sich nun auch die Debatte um prädiktive Gendiagnostik beispielsweise in Form von Forderungen nach einer Pflicht zum Wissen ein (vgl. V.3.2): Der Prävention von Krankheit wird, wie zum Beispiel das im Jahr 2015 in Deutschland neu in Kraft getretene Prä-

---

<sup>73</sup> *“others do not have any obligatory responsibility for helping us, and we have none toward them [...] I believe that this absolving function of the discourse is one reason for its popularity.”* (Young 2013, S. 11)

ventionsgesetz<sup>74</sup> deutlich macht, in der heutigen Gesundheitsversorgung eine zentrale Bedeutung zugemessen. Dabei muss die „*prädiktive Risikodiagnostik auf der Basis humangenetischer Untersuchungen als ein wesentliches Element der prädiktiv-präventiven Transition der Medizin insgesamt angesehen werden*“ (Paul 2010, S. 196). In einem Klima, in dem sich die Forderung nach Eigenverantwortung von Gesundheit und Krankheit bis hin zum Alter auf vielfältige Lebensbereiche erstreckt, kommt der Möglichkeit der Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz eine besondere Bedeutung zu: Wo es die Möglichkeit gibt, um genetische Risiken für eine schwerwiegende alterskorrelierte Erkrankung zu wissen, kann es als „verantwortungslos“ ausgelegt werden, nicht wissen zu wollen sowie nicht „eigenverantwortlich“ mit genetischen Risiken umgehen zu wollen. Gleichzeitig ist denkbar, dass die Möglichkeit einer solchen Testung die beschriebene Tendenz der Entsolidarisierung weiter vorantreibt (vgl. Graumann 2011)

So gibt Norbert W. Paul zu bedenken, dass der

*„Umstand, dass prädiktive Verfahren im Rahmen von „Public Health Genetics“ Wissen über Prädispositionen und Suszeptibilitäten für Krankheiten nicht nur in Bezug auf (Risiko-)Populationen sondern auch für einzelne Individuen generieren [...] dazu [führt], dass die Balance zwischen öffentlicher und individueller Gesundheitsverantwortung sich hin zum Individuum verschiebt“* (Paul 2010, S. 197).

Lemke fasst dieses Dilemma wie folgt zusammen:

*„Wo staatliche Gesundheitspolitik und -aufklärung [...] sich für die Diagnose genetischer Risiken interessieren, dürfte dieses prinzipielle Recht immer mehr einer faktischen Verpflichtung weichen. Solange das moralische Urteil vorherrscht, es sei „verantwortlicher“, die gendiagnostische Option zu nutzen, bedarf jede Entscheidung zum Nicht-Wissen plausibler Rechtfertigungsgründe. Im Rahmen eines weiteren Abbaus wohlfahrtsstaatlicher Sicherungssysteme und der institutionellen Einforderung von Eigenverantwortung und Selbstsorge ist zu erwarten, dass das Recht auf Nicht-Wissen mehr und mehr einem „Ethos der Pflicht“ weicht“* (Lemke 2004, S. 91).

Von dem Ruf nach einer Stärkung der gesundheitlichen Eigenverantwortung ist es, wie das Beispiel des Diskurses um die Pflicht zum Wissen demonstriert, nur ein kleiner Schritt zu einer Pflicht zum Management genetischer beziehungsweise gesundheitlicher Risiken. Dies verdeutlicht auch die ausführliche Studie von Kollek und Lemke (Kollek und Lemke 2008). In ihrer Studie analysieren Kollek und Lemke den Begriff der Eigenverantwortung im Kontext prädiktiver Gendiagnostik als „*widersprüchlich und spannungsvoll*“ (S. 261). Er zeuge vom Willen des Einzelnen, „*initiativ, aktiv, unabhän-*

---

<sup>74</sup> Das Gesetz fördert Prävention durch gesetzliche Maßnahmen und sieht die Weiterentwicklung von Früherkennungsmaßnahmen vor: „*Künftig soll ein stärkeres Augenmerk auf individuelle Belastungen und auf Risikofaktoren für das Entstehen von Krankheiten gelegt werden*“ (Bundesgesundheitsministerium 2015).

*gig und selbstbestimmt zu handeln“*, impliziere aber gleichzeitig eine *„Rechenschaftspflicht gegenüber Dritten“* (Kollek und Lemke 2008, S. 261). Einerseits könnte hiernach ein Nicht-Wissen-Wollen als Mangel an Eigenverantwortung ausgelegt und damit als Unfähigkeit des Einzelnen interpretiert werden, von seiner Autonomie Gebrauch zu machen. Andererseits schließt dies auch die Weigerung mit ein, gesellschaftlichen Bedürfnissen gerecht zu werden. Die normative Instanz ist bei einer so formulierten Verantwortung einerseits das „Selbst“, andererseits die „Solidargemeinschaft“. Ob eine solche Verantwortungszuschreibung im Sinne einer „Pflicht zum Management genetischer Risiken“ (Kollek und Lemke 2008, S. 261) ethisch haltbar ist, erscheint fragwürdig und wird im Verlauf untersucht werden. Interessant ist an dieser Stelle zunächst, dass nach diesem Verständnis genetische Verantwortung moralisch als „Pflicht“ beziehungsweise *„Imperativ zur Kontrolle und Überwachung der genetischen Risiken“* verstanden wird und somit *Schuldhaftigkeit* impliziert. Verfechter einer Pflicht zum Wissen und Vertreter der Public Health Genetics beziehen sich dabei auf Eigenverantwortung. Dieser Fokus auf individuelle Verantwortung ist paradigmatisch für ethische Debatten um Verantwortung im Kontext genetischer Testung (vgl. Raz und Schicktanz 2009, S. 440). Unter dem Begriff „genetische Verantwortung“ sind traditionell jedoch auch andere Dimensionen von Verantwortung diskutiert worden. Das Konzept einer genetischen Eigenverantwortung ist dabei verhältnismäßig jung. Im Folgenden soll kurz auf das Konzept der genetischen (Eigen-)Verantwortung eingegangen werden.

Eine aufschlussreiche Übersicht zu diesem Begriff liefert Lemke in seiner *„kurzen Geschichte der genetischen Verantwortung“* (Lemke 2006). Grundsätzlich lässt sich auch der Begriff der genetischen Verantwortung in einer kausalen<sup>75</sup> und einer moralischen Bedeutung unterscheiden (Lemke 2006, S. 84). Moralisch wird dem Individuum Verantwortung für den Umgang mit genetischen Informationen zugeschrieben. Das genetische Wissen stellt demnach einen Ausgangspunkt für moralische Pflichten dar: *„individuals should deal with genetic information in a certain way; namely, they should deal with that information in accordance with moral values and social norms“* (Lemke 2006, S. 84). Lemke zeigt auf, dass das Konzept der genetischen Verantwortung im Laufe der vergangenen Jahrzehnte einen Wandel durchlaufen hat. Grundsätzlich lassen sich nach Lemke drei „Dimensionen“ genetischer Verantwortung unterscheiden (vgl. auch Kollek und Lemke 2008, S. 227, sowie Lemke 2007). In den 1970er Jahren habe sich die Debatte um eine genetische Verantwortung zunächst auf die Verhinderung der Weitergabe genetischer Risiken bezogen. *Reproduktionsverantwortung* beruhe auf der Sorge um die Weitergabe von „disease genes“ und werde als moralische Pflicht (*„moral duty for risk prevention“*) verstanden (Lemke 2006, S. 85). Weiter spricht Lemke von einer *Informationsverantwortung*, also der Verantwortung zur Kommunikation genetischer Risiken. Gemeint ist hiermit die

---

<sup>75</sup> Kausal, im Sinne einer Genotyp-Phänotyp-Beziehung: Ein bestimmtes Gen ist „verantwortlich“ für ein bestimmtes Merkmal, eine Erkrankung etc.

diskutierte Pflicht, Angehörige über genetische Risiken aufzuklären beziehungsweise zu warnen, damit diese anhand der Information wiederum verantwortliche Entscheidungen treffen können. Genetische *Eigenverantwortung* meint schließlich eine Verantwortung, die sich nicht auf Sorge um andere, sondern explizit auf das Gesundheitsverhalten des Einzelnen bezieht. Gemeint ist eine Verantwortung zur Kontrolle genetischer Risiken. Die Kenntnis individueller genetischer Risiken dient hiernach als Voraussetzung für eine verantwortliche Lebensweise und ist prospektiv zu verstehen.

Besinnt man sich auf den anfänglich eingeführten Begriff der Verantwortung, so wird deutlich, dass dieser Fokus zu eng gefasst ist und Gefahr läuft, andere Akteure und somit Problemfelder zu übersehen. Um einerseits zu prüfen, ob und wo sich Leerstellen im Diskurs um Verantwortung befinden, soll der Begriff im Kontext der genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz nun näher untersucht werden. Die Analyse wird auch erlauben zu prüfen, ob die Proklamation einer genetischen Eigenverantwortung im Sinne einer Pflicht zum Risikomanagement zu rechtfertigen ist.

### **3. Kontextspezifische Differenzierung: Zum Verhältnis von Autonomie und Verantwortung angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Analyse und Bewertung medizinethischer Probleme.**

Im Internet besteht über international agierende DTC-Unternehmen de facto ein unbegrenzter Zugang zu genetischen Untersuchungen (siehe III.2.2). Wer aus welchen Gründen auch immer Kenntnis über seinen persönlichen APOE-Status wünscht, kann diesen bei verschiedensten Anbietern kommerziell ermitteln lassen. Ein offizieller Zugang zu genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz ist jedoch (wie in Kapitel III.1 dargestellt) aktuell äußerst beschränkt. Alle derzeitigen Stellungnahmen von Fachgesellschaften und weitere Experten sprechen sich gegen die genetische Testung bei asymptomatischen Patienten aus. Gegen die Testung spreche, so die Hauptargumente, neben der niedrigen Sensitivität und Spezifität, die einen Einsatz des Tests zu diagnostischen Zwecken ausschließen, einerseits der mangelnde klinische Nutzen sowie andererseits die Befürchtung, die Testergebnisse könnten negative psychische Folgen für das Individuum sowie dessen Angehörige haben. Die Ablehnung der APOE-Testung geschieht also aus ärztlicher Fürsorge mit dem Ziel, den Patienten vor befürchtetem Schaden zu schützen. Zugleich stellt diese einen Eingriff in die Patientenautonomie dar. Empirische Untersuchungen zeigen hingegen, dass insbesondere bei Angehörigen von an Alzheimer-Demenz erkrankten Menschen der Wunsch nach genetischer Suszeptibilitätstestung besteht (siehe IV.2). Des Weiteren zeigten die bisherigen Studien, dass die genetische Risikoinformation nicht wie befürchtet mit dauerhaften, klinisch-relevanten psychischen Stressreaktionen einhergehen (siehe IV.2.3). Die APOE-Testung wurde von der großen Mehrheit der Probanden als positive Erfahrung und nützlich bewertet. Die betreffenden Personen gaben beispielsweise an, die genetische Risikoinformation zur Zukunftsplanung verwenden zu wollen. Außerdem wurde die Kenntnis des APOE-Status als hilfreich bei der Bewältigung eines aufgrund einer positiven Familienanamnese individuell wahrgenommenen eigenen Risikos bewertet. Dennoch zeigte sich, dass die Studienteilnehmer Verständnisschwierigkeiten im Umgang mit probabilistischen Informationen hatten und vereinfachte Informationen besser erinnerten.

Die Diskrepanz zwischen dem aktuell restriktiven Zugang zur APOE-Testung auf der einen Seite und dem Interesse und persönlich empfundenen Nutzen dieses Wissens auf der anderen Seite ist offensichtlich. Unter Berücksichtigung bisheriger empirischer Erkenntnisse muss daher der Frage nachgegangen werden, ob und wenn ja, unter welchen Bedingungen ein Recht auf Wissen angesichts der Möglichkeit genetischer Risikobestimmung für Alzheimer-Demenz doch bestehen kann. Ferner ist zu



klären, ob und wenn ja, auf Basis welcher Argumente sich eine Beschränkung eines solchen Rechts auf Wissen ethisch rechtfertigen lässt. Zur Klärung dieser Fragen erfolgt zunächst eine polarisierende Gegenüberstellung des im Respekt vor der Selbstbestimmung des Einzelnen begründeten Rechts auf Wissen und einer paternalistisch begründeten „Pflicht zum Nichtwissen“. Hierzu werden die zentralen Argumente des medizinethischen Diskurses gesammelt und analysiert (V3.1.1 und V3.1.2) und anschließend in Abschnitt V3.1.3 auf der Basis der in dieser Arbeit gesammelten Erkenntnisse bewertet.

Der zweite Abschnitt dieses Kapitels widmet sich der Klärung der Frage, ob sich aus der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz neue Verantwortungsbereiche ableiten lassen. Zur Beantwortung dieser Frage erfolgt daher unter Abschnitt V.3.2 ebenfalls eine Gegenüberstellung des Rechts auf Nichtwissen und einer Pflicht zum Wissen. In Abschnitt V.3.2.1 und V.3.2.2 werden die im medizinethischen Diskurs um Gendiagnostik spätmanifestierender Erkrankungen diskutierten Argumente gesammelt. Zur Analyse und schließlich Bewertung einer im Sinne genetischer (Eigen-) Verantwortung proklamierten Pflicht zum Wissen erfolgt in Abschnitt V.3.2.3 eine systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes, die nicht nur zur Klärung offener Fragen beiträgt, sondern auch weitere Leerstellen des bisherigen Diskurses offenbart.

### **3.1 Recht auf Wissen versus Pflicht zum Nichtwissen. Analyse und Bewertung.**

Das genannte Spannungsverhältnis zwischen Autonomie und ihrer paternalistisch begründeten Beschränkung wird sich im Folgenden nicht gänzlich aufheben lassen. Hierbei bewegt sich der Konflikt zwischen zwei Extremen: Auf der einen Seite steht die absolute Beschränkung des Zugangs zur APOE-Testung aus paternalistischen Gründen, auf der anderen Seite ein absolut liberaler Zugang zur genetischen Information.

Für die Auseinandersetzung mit dieser Problematik ist, wie sich zeigen soll, eine polarisierende Gegenüberstellung von Paternalismus und Autonomie hilfreich. Daher werden im Folgenden bezogen auf prädiktive genetische Diagnostik im Allgemeinen Argumente einerseits für eine paternalistisch begründete Beschränkung des Rechts auf Wissen sowie andererseits für einen sehr liberalen, d.h. nicht regulierten Zugang gesammelt und jeweils in Kürze dargestellt. Hierbei konzentriere ich mich auf Argumente, die im Verlauf dieser Arbeit als Kernaspekte des Diskurses identifiziert wurden. Meine Analyse der Stellungnahmen bezüglich der APOE-Diagnostik sowie empirischer Ergebnisse und deren Rezeption bilden neben den theoretischen Überlegungen aus den ersten beiden Abschnitten dieses Kapitels den Hintergrund. Anschließend werde ich die Argumente bezogen auf die APOE-Diagnostik überprüfen und diskutieren. Dies erlaubt schließlich eine Positionierung und eröffnet den Blick auf weitere Aspekte der Debatte um genetische Risikobestimmung für Alzheimer-Demenz.

### 3.1.1 Pflicht zum Nichtwissen. Argumente des medizinethischen Diskurses.

#### *Psychosoziales Gefahrenpotenzial*

In der medizinethischen Literatur wird seit langem das allgemeine Gefahrenpotential prädiktiver genetischer Diagnostik diskutiert (siehe I. und IV.). Wichtige Bezugspunkte dieser Diskussion sind potentielle Gefahren auf einer individuellen sowie der psychosozialen Ebene. Diese betreffen die Sorge um etwaige Verletzungen des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung oder auch Gefahren der genetischen Diskriminierung. Diese und andere Bedenken begründen aus ethischer Sicht den Regelungsbedarf prädiktiver genetischer Diagnostik<sup>76</sup> (vgl. III.). Das Gendiagnostikgesetz schreibt in diesem Sinne eine genetische Beratung im Vorfeld prädiktiver Diagnostik vor und schützt den Nutzer vor Diskriminierung durch Arbeitgeber und Versicherungsunternehmen.

Unter dem kritischen Begriff der *Genetisierung* wird häufig eine weitere Sorge im Zusammenhang mit prädiktiver genetischer Diagnostik geäußert (vgl. Kollek und Lemke 2008, S. 126-131). Durch „*unangemessene Übertragung von humangenetischen Erkenntnissen in die Medizin und die Lebenswelt*“ werde das individuelle Selbstbild genetifiziert (Vieth 2004, S. 110). Mit prädiktivem genetischem Wissen käme es also auch auf einer persönlichen Ebene zu einschneidenden Veränderungen des Gesundheits- und Krankheitsempfindens: Es entstehe der Typus des *kranken Gesunden*. Die genetische Risikoinformation könne fälschlicherweise als deterministisch wahrgenommen werden, hierdurch falsche, fatalistische Kontrollvorstellungen bewirken und somit schwerwiegende emotionale Auswirkungen haben (Vieth 2004, S. 110-116). In der Begründung von Regelungsansätzen genetischer Diagnostik ist das Argument individueller psychosozialer Belastungen besonders zentral: Die Bedenken beziehen sich dabei auf potentielle psychische Belastungen durch positive Testbefunde. Die allgemeine Annahme ist dabei, dass prädiktive genetische Untersuchungen auf schwerwiegende Erkrankungen mit erheblichen psychischen Belastungen einhergehen können. Von der Kenntnis, ein erhöhtes Risiko für eine spätmanifeste Erkrankung zu tragen, gehe insbesondere in Abwesenheit von Therapie- und Präventionsoptionen ein starkes Angstpotential aus. Dies beinhaltet indirekt auch die Befürchtung, Personen, die sich für einen prädiktiven Gentest entschieden haben, könnten durch die Komplexität der genetischen Daten überfordert sein. Insbesondere im Fall probabilistischer Informationen ist demnach eine korrekte Interpretation der Daten durch Laien in der Regel kaum möglich. Hierbei bestünde insbesondere die Gefahr einer Überinterpretation: Die betroffenen Personen könnten unter Umständen aufgrund der Informationen schwerwiegende Lebensentscheidungen treffen, die angesichts der unsicheren Natur der prädiktiven genetischen Daten nicht angemessen erscheinen (vgl. Propping et al. 2006, S. 130-132, Taupitz 2001, S. 265-270, Vieth 2004, S. 102-149). Im Umgang mit prädiktiven genetischen Daten werden hinlänglich ganz spezifische und individuelle psychische

---

<sup>76</sup> So ist es insbesondere Zweck des Gendiagnostikgesetzes, das Recht auf informationelle Selbstbestimmung zu sichern und Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften zu verhindern. (Artikel 1, Gesetz über genetische Untersuchung beim Menschen).

Probleme befürchtet wie die Entwicklung von Depressionen, Schuld- oder auch Schamgefühlen bis hin zur Sorge, Ergebnisse prädiktiver genetischer Diagnostik könnten zum Anlass der Selbsttötung genommen werden.

#### *Fehlender klinischer Nutzen als Kriterium der Verweigerung des Zugangs zu genetischer Information*

Bereits mehrfach angesprochen wurde ein weiteres Argument, das sich ebenfalls in den Stellungnahmen der Konsensus-Konferenzen ausmachen lässt (siehe III.1.4) und sich auf den mangelnden klinischen Nutzen der Diagnostik bezieht: Da bisher keine Präventions- beziehungsweise Therapieoptionen der Alzheimer-Demenz bestehen, sei die APOE-Diagnostik derzeit klinisch nicht sinnvoll. Da sich kein klinischer Nutzen ausmachen lasse, gäbe es also auch wenig Anlass dazu, die APOE-Diagnostik anzustreben.<sup>77</sup> Dies entspricht der weitgehend etablierten Praxis, die Qualität eines Gentests neben Anforderungen an analytische und klinische Validität anhand des klinischen Nutzens zu bestimmen (Holtzman und Watson 1997; Schmidtke 2008). So überrascht es auch nicht, dass auch in anderen Fachbeiträgen um die Einführung der APOE-Testung mit dem Mangel an klinischem Nutzen gegen einen weiten Zugang zur Testung argumentiert wird. Ausschlaggebend zur Bewertung des Tests sei, so beispielsweise der niederländische Neurologe van Gool, der klinische Nutzen, also die Beantwortung der Frage, inwieweit das Ergebnis die Meinung des behandelnden Arztes hinsichtlich einer Therapie zu beeinflussen vermag.<sup>78</sup> Dies entspricht weitgehend der bereits dargestellten Position, dass ein Recht auf Wissen stets an therapeutischen oder präventiven Nutzen geknüpft ist (vgl. V.1.2.5). Die APOE-Testung zieht aus klinischer Sicht demnach keinen unmittelbaren Nutzen nach sich. Wo kein medizinischer Nutzen besteht, sei auch keine ärztliche Verpflichtung zur Fürsorge auszumachen, und die Ärzteschaft demnach auch nicht zur Durchführung der Testung verpflichtet. Begründet ist diese Sichtweise, wie Hildt ausführt, letztlich in einem engen Gesundheitsverständnis (Hildt 2006, S. 234-244). Ärzte sind demnach ohne Frage dem Fürsorgeprinzip verpflichtet, während eine Förderung der Autonomie des Einzelnen abseits von medizinischer Handlungsrelevanz fraglich ist. Konkret bedeutet dies: Ärztliches Handeln (und somit in diesem Fall das Bereitstellen genetischer Risikobestimmung) bezieht sich auf die Förderung des gesundheitlichen Wohlbefindens der Patienten. Der Zugang zur APOE-Testung ist aber, zumindest unmittelbar betrachtet, ohne gesundheitliche Handlungsrelevanz. Eine Verpflichtung der Ärzteschaft zur Bereitstellung der APOE-Testung, also eines nicht unmittelbar gesundheitsbezogenen zusätzlichen Bereiches der Lebensgestaltung, besteht

---

<sup>77</sup> „[...] little reason for seeking increased diagnostic certainty in the absence of an effective treatment for AD.“ (Relkin et al. 1996a, S. 159)

<sup>78</sup> „Diagnostic tests should be judged on the basis of their potential to change the opinion of the clinician regarding what should be done for the patient! Usually the most important point to decide is whether or not to start treatment. Unfortunately, there are no options other than symptomatic treatment in AD, which can be started independent of the final diagnosis“ (Van Gool 1996, S. 84-85). Siehe ähnliche Argumentation auch bei Whitehouse und Geldmacher (1996).

demnach nicht. In ebendiesem Sinne spricht sich beispielsweise auch die AOK<sup>79</sup> gegen einen breiten Einsatz genetischer Suszeptibilitätstestung und damit einer Diagnostik ohne klinischen Nutzen aus (AOK 2006): Gentests müssten „*konsequent auf Gebiete beschränkt [sein], die den Patienten eindeutig nützen*“ (S. 147). Demnach dürfen „*nur solche genetisch gestützten medizinischen Verfahren [...], die sich als wirksam, notwendig, zweckmäßig und wirtschaftlich erwiesen haben*“, in den Leistungskatalog der Krankenkasse aufgenommen werden (AOK 2006, S.150). Ähnlich begründet auch Andreas Vieth die Notwendigkeit einer paternalistischen Einschränkung des Rechts auf prädiktives Wissen. Laut Vieth liefert nur eine „*rationale Motivation*“ eine berechtigte Begründung zur Durchführung einer Testung. Die „*Vernünftigkeit*“ des Wunsches stellt damit eine normative Voraussetzung dar (Vieth 2004, S. 119). Aus medizinisch-therapeutischer Sicht sei der Wunsch auf Wissen irrational und dürfe damit aus Fürsorgegründen übergangen werden.

#### *Gerechtigkeitsaspekte angesichts knapper gesundheitlicher Ressourcen*

In diesem Zusammenhang ist es interessant, sich einem weiteren Argument zur Begrenzung des Rechts auf Wissen zuzuwenden. Einige Autoren begründen die Beschränkung des Zugangs zu prädiktiver Diagnostik auch mit Gerechtigkeitsprinzipien (Árnason 2013; Kollek und Lemke 2008). Interessanterweise sind diese Überlegungen zur Gerechtigkeit in ihren Ursprüngen mit den eben genannten Argumenten zum klinischen Nutzen verwandt: Es geht darum, dass das genetische Wissen um ein erhöhtes Risiko anders, als Public Health-Überlegungen zum Teil suggerieren, es in der Regel nicht ermöglicht, größere Kontrolle über die eigene Gesundheit zu erlangen (vgl. V.3.2). Prädiktive gendiagnostische Verfahren werden häufig mit der Hoffnung auf Einsparungen im Gesundheitssektor verbunden (vgl. Kollek und Lemke, S. 307). Ohne die Möglichkeit, gezielte prädiktive Maßnahmen in Anspruch zu nehmen, lässt sich das genetische Wissen nicht zur Risikoreduktion nutzen. Anders als die personalisierte Medizin es auf den ersten Blick zu versprechen scheint, ist durch genetische Suszeptibilitätstestung in den meisten Fällen keine Erniedrigung der Morbidität zu erreichen. Anstatt erhoffter positiver Auswirkungen auf das Gesundheitssystem seien vielmehr höhere Belastungen zu erwarten. Kollek und Lemke gehen davon aus, dass „*besonders prädiktive, probabilistische Analysen, die den Hauptteil prädiktiver Tests ausmachen, eine Fülle von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen*<sup>80</sup> *produzieren*“ (Kollek und Lemke 2008, S. 310). Falsch negative Tests könnten als eine Art gesundheitliche Entwarnung interpretiert werden und zu einem insgesamt weniger gesundheitsbewussten Verhalten führen. Ein falsch positives Testergebnis könnte hingegen zu übertriebener

---

<sup>79</sup> Allgemeine Ortskrankenkasse.

<sup>80</sup> Der falsch positive Wert eines diagnostischen Tests ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiven Test keine Erkrankung vorliegt. Der falsch negative Wert die Wahrscheinlichkeit, dass eine Erkrankung vorliegt und der diagnostische Test negativ ist.

Sorge, zu erkranken führen (Konrad 2005).<sup>81</sup> Selbst wenn die unmittelbaren Kosten für eine genetische Risikobestimmung von den Nutzern selbst bezahlt würden, kämen vermutlich durch anschließende Nachfragen und Folgeuntersuchungen im öffentlichen Sektor vermehrte Belastungen auf das solidarisch finanzierte Gesundheitssystem zu.

*„Im Kontext eines öffentlich finanzierten Gesundheitssystems könnte das die Belastungen der sozialmedizinischen Dienste erhöhen und sich auf deren Bereitstellung auswirken. [...] Diesem Gedankengang folgend könnte man argumentieren, dass das Projekt einer Personalisierung der Medizin das öffentliche Gesundheitssystem beschädigt, dessen Aufgabe es ist, alle Bürger mit grundlegenden Primärgütern zu versorgen und es ihnen zu ermöglichen, ihre Lebenspläne zu verwirklichen.“* (Árnason 2013, S. 275-276)

---

**Pflicht zum Nichtwissen:**

**Paternalistische Beschränkung des Rechts auf Wissen**

---

1. Psychosoziales Gefahrenpotenzial	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Potentielle Verletzung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung.</li> <li>b) Genetisierung/Typus des kranken Gesunden.</li> <li>c) Individuelles psychosoziales Gefahrenpotential (Depression, Scham, Schuld etc.)</li> </ul>
2. Fehlender klinischer Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Fehlender therapeutischer Nutzen der genetischen Information.</li> <li>b) Zurverfügungstellen eines Tests keine ärztliche Aufgabe/Verpflichtung bei fehlendem klinischen Nutzen .</li> <li>c) Irrationalität des Wunsches aus medizinischer Sicht (Rationalität als normatives Kriterium).</li> </ul>
3. Gerechtigkeitsaspekte/ Ressourcenverteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Zugang zu Testung mit hohen personellen und finanziellen Belastungen für Gesundheitssystem verbunden (bei generell knappen Gesundheitsressourcen).</li> <li>b) Genetisches Wissen ohne präventiven Nutzen. (Erhoffte Einsparungen im Gesundheitssektor nicht zu erwarten.)</li> <li>c) Hohe Folgekosten und langfristig Beschädigung des öffentlichen Gesundheitssystems zu erwarten.</li> </ul>

---

Tabelle T.10: Übersicht zu Argumenten pro einer Pflicht zum Nichtwissen

<sup>81</sup> *„With false negatives, genetic misinformation may cultivate a false sense of reassurance in the tested person whose sense of “genetic untouchability” may lead to less healthy or unhealthy lifestyle pursuits [...] False positives, on the other hand, may lead to an unnecessary sense of worry in the testee who may fear he or she is at risk of developing an illness.“* (Konrad 2005, S. 148)

### **3.1.2 Recht auf Wissen. Argumente des medizinethischen Diskurses.**

In der medizinethischen Debatte um genetische Diagnostik wird das Recht auf Wissen zunächst damit begründet, dass das Recht über die Verfügung von Informationen bezüglich der eigenen Person ebendieser Person unterliegt. Unter Berücksichtigung des Respekts vor der Autonomie sollte die betreffende Person, sofern genetische Informationen verfügbar sind, das Recht haben, diese Information zu erlangen (Takala 2012).

Unbestreitbar hat hierbei eine Person das Recht, Kenntnis über die eigene genetischen Konstitution zu erlangen, wenn sich hieraus konkrete Präventions- beziehungsweise Therapieoptionen ergeben, also eine Erkrankung hinausgezögert oder gar verhindert werden kann. In einem solchen Fall gebietet es nicht nur der Respekt vor der Autonomie des Einzelnen, sondern auch ein Fürsorge-Argument, das Recht auf Wissen zu sichern.

So eindeutig sich im Falle konkreter Handlungsrelevanz infolge genetischer Information das Recht auf Kenntnis dieser Informationen verteidigen lässt, umso strittiger wird ein Recht auf Wissen in Situationen, in denen sich aus dem genetischen Wissen kein klinischer Nutzen, also weder Therapie noch Präventionsoptionen ableiten lassen. In solchen Fällen lässt sich ein Recht auf Wissen nicht mehr unmittelbar mit Fürsorge-Argumenten begründen. Die Begründung des Rechts auf Wissen fußt hier nun in erster Linie auf dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Einzelnen.

Angesichts der Frage, ob ein Recht auf Wissen nur dann besteht, wenn aus dem Wissen auch therapeutische oder präventive Maßnahmen beziehungsweise Folgen für die Familienplanung abzuleiten sind, lassen sich unterschiedliche Positionen ausmachen:

Eine eng gefasste Auslegung des Rechts auf Wissen verknüpft ein Recht auf Wissen untrennbar mit einem klinischen Nutzen einer genetischen Untersuchung (AOK 2006 ; Kollek und Lemke 2008) (siehe hierzu ausführlich die Diskussion zum Begriff des klinischen Nutzens unter V3.1.1).

Demgegenüber stehen andere Positionen, laut denen ein Recht auf Wissen *eo ipso* grundsätzlich besteht, demnach also auch „*bei nicht vermeidbaren und nicht behandelbaren Krankheiten*“ (Hildt 2009, S. 230). Dies basiert zum einen auf der Grundannahme, dass auch jenseits von medizinischen Behandlungsmöglichkeiten die Kenntnis um die eigene genetische Konstitution wichtige Entscheidungsaspekte hinsichtlich der Lebensplanung eröffnen kann. Damit wäre das Wissen an sich eine Voraussetzung von Autonomie; das genetische Wissen also Bedingung für eine selbstbestimmte Lebensführung.

Ein weiteres Argument für ein allgemeingültiges Recht auf Wissen wird ebenfalls durch das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Einzelnen begründet – jedoch aus einem anderen Blickwinkel: Hierbei geht es um Autonomie im Sinne einer lokalen Handlungsautonomie, also dem Recht auf selbstbestimmte Handlungsentscheidungen, in diesem Fall als Entscheidung für die Kenntnisnahme des genetischen Wissens. Wenn persönliche Informationen verfügbar sind und die betreffende Per-

son diese zu erhalten wünscht, dann habe sie auch das Recht dazu.<sup>82</sup> Prozedural betrachtet, kann diese Entscheidung bzw. der Wunsch nach Wissen unter bestimmten Bedingungen als selbstbestimmt gelten. In dieser Herangehensweise wäre der Autonomiebegriff also nicht mit Ansprüchen an Vernünftigkeit überfrachtet (siehe V.1.1). Die Entscheidung, etwas wissen zu wollen, wäre als selbstbestimmt zu respektieren, auch wenn sie aus medizinischer Sicht vollkommen irrational sein mag. Aber auch eine substantielle Herangehensweise erlaubt es unter Umständen, von einer autonomen Handlung auszugehen.

Grundsätzlich sind verschiedene nicht-medizinische Gründe denkbar, weshalb jemand Kenntnis über seine genetische Konstitution zu erhalten sucht, ohne dass eine medizinische Handlungsrelevanz, also ein klinischer Nutzen besteht. Stellen wir uns vor, dass eine Person aufgrund ihrer eigenen Familiengeschichte besorgt ist, ein erhöhtes Risiko für eine bestimmte Erkrankung zu haben: In diesem Fall könnte eine genetische Testung aus reiner Neugier angestrebt werden, oder auch in konkreten Fällen, um die Lebens- oder die Familienplanung an die jeweilige Information anzupassen (vgl. Takala 2012).

Einer weiter gefassten Auslegung des Rechts auf Wissen zufolge kann die Bereitstellung genetischer Informationen auch ohne klinischen Nutzen durchaus *„als Ziel benefizienten Handelns im nicht-therapeutischen Kontext gesehen werden“* (Hildt 2006, S. 239). Aus dieser Sicht wird Gesundheitsförderung nicht mehr nur als medizinisch-therapeutische Wiederherstellung beziehungsweise als Erhalt des Wohlbefindens verstanden. Hildt zufolge ist Gesundheit in dieser Lesart als Voraussetzung für das Erreichen wesentlicher Lebensziele zu verstehen. Da ein Umgang mit prädiktiver Gendiagnostik Fragen der selbstbestimmten Lebensgestaltung miteinbeziehe, bestehe ein Recht auf Wissen auch ohne medizinisch-therapeutische Relevanz der entsprechenden Informationen (Hildt 2006, S. 240). Der Nutzen genetischer Diagnostik muss demnach nicht zwangsläufig in direktem Zusammenhang mit der individuellen Gesundheitsförderung (im Sinne von medizinisch-therapeutischen Maßnahmen) stehen. Genetische Information könne auch auf einer persönlichen Ebene wertvoll sein (Foster et al. 2009). Deutlich wird diese Position in der Diskussion um das Konzept des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik (clinical utility).

Nach verbreiteter Auffassung umfasst der Begriff des klinischen Nutzens die *„Fähigkeit eines Tests, eine ungünstige genetische Entwicklung durch effektive Behandlung zu verhindern oder zu verbessern“* (Kollek und Lemke 2008, S. 303). Kritiker des Begriffs der clinical utility fordern hingegen, dass der Begriff um den Bereich des persönlichen Nutzens erweitert werden müsse, um der Tatsache gerecht zu werden, dass genetische Informationen auch abseits medizinisch-therapeutischer Handlungsoptionen als wertvoll wahrgenommen werden (Foster et al. 2009; Grosse und Khoury 2006). Die

---

<sup>82</sup> *„If there is information available about an individual, she should be allowed to get that information if she so chooses.“* (Takala 2012, S. 829)

weiter gefasste Auslegung dieses Begriffs berücksichtigt in diesem Sinn, abseits von unmittelbarer medizinischer Relevanz, auch persönliche Auswirkungen: „*any outcomes considered important to individuals and families (e.g. reproductive decisions and psychological support)*“ (Grosse und Houry 2006, S. 448). Der Begriff der clinical utility wird von den Autoren um den einer *personal utility* beziehungsweise *social utility* ergänzt. Dennoch bleibt der Begriff der clinical utility auch in dieser Auslegung zumindest indirekt mit Gesundheitsaspekten verknüpft: Auch wenn von einer personal utility gesprochen wird, bezieht sich diese zumindest indirekt auf Gesundheitsaspekte (zum Beispiel auf psychisches Wohlbefinden) (vgl. Vayena et al. 2012). Prainsack und Readon argumentieren hier weiter, der „Nutzen“ genetischer Information sei jedoch unter Umständen gar nicht auf Gesundheit bezogen: „*a genome scan reveals information that is medical, genealogical and recreational*“ (Prainsack und Readon 2008, S.34). Aus ersten empirischen Untersuchungen geht in der Tat hervor, dass *personal utility* gänzlich unabhängig von Gesundheitsaspekten verstanden werden kann. Teilnehmer einer qualitativen Studie<sup>83</sup> zu Einstellung, Motivation und individuellen Konsequenzen von DTC-Genests nannten persönliche Neugierde und Spaß als häufigste Begründungen für eine Testdurchführung. Diese Erfahrung wurde von allen Teilnehmern als positiv bewertet. Die Möglichkeit, die Informationen zu Gesundheitszwecken zu nutzen, wurde hierbei als weniger wichtig bewertet (Vayena et al. 2012). Die genetische Diagnostik wurde von den Studienteilnehmern also unabhängig von medizinisch-therapeutischen oder allgemein gesundheitsbezogenen Aspekten als nützlich erachtet. Hieraus ergebe sich die Frage, so die Autoren, mit welcher Begründung man den individuellen Wunsch nach genetischer Diagnostik übergehen dürfe, wenn diese doch von Personen als individuell nützlich erachtet werde (Vayena et al. 2012, S. 360-361). Auch Prainsack und Reardon halten beschränkende Regulierungen prädiktiver Gendiagnostik aufgrund unklaren oder mangelnden klinischen Nutzens für voreilig. Entscheidend sei, welche Bedeutung der genetischen Testung von den Nutzern zugewiesen werde (Prainsack und Reardon 2008).

---

**Argumente pro einem Recht auf Wissen:**

- 
- |                           |  |
|---------------------------|--|
| 1. Stärkung der Autonomie | a) Recht auf informationelle Selbstbestimmung                                  |
|                           | b) Wissen als Bedingung eines selbstbestimmten Handelns                        |
|                           | c) Recht auf selbstbestimmte Handlungsentscheidungen (prozedural/substantiell) |
- 

<sup>83</sup> „*Experience of Early Users of Direct-to-Consumer Genomics in Switzerland: An Exploratory Study*“. Interview-Studie zu Einstellung, Motivation und individuellen Konsequenzen von DTC-Genests mit Geisteswissenschaftlern in der Schweiz (n=20) (Vayena et al. 2012).



2. Medizinische Fürsorge	a) Prävention/Therapie von Erkrankungen
3. Personal/Social Utility	a) Nutzen ohne medizinisch-therapeutische Handlungsoptionen (Reproduktion, Psyche) b) Nutzen ohne gesundheitlichen Bezug („genealogical“, „recreational“)

Tabelle T.11: Übersicht zu Argumenten pro einem Recht auf Wissen

### 3.1.3 Das Recht auf Wissen und dessen Beschränkung angesichts der Möglichkeit genetischer Suzeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Medizinethische Analyse und Bewertung.

Alle derzeitigen Leitlinien sprechen sich gegen einen Zugang zu genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz aus (vgl. III.1). Wie gezeigt wurde ist die Begründung für diese Begrenzung paternalistischer Natur. Sie entspricht dem angesichts prädiktiver genetischer Diagnostik weit verbreiteten Fürsorge-Prinzip. Diese gebiete es, Personen vor einer individuellen Gefahr, dem „Angstpotential“ der Informationen zu schützen (Taupitz 2001, S. 266). Des Weiteren ist die Beschränkung des Zugangs zur APOE-Testung im Mangel an medizinisch-therapeutischem Nutzen begründet. Es handelt sich hierbei nach der Definition von Feinberg um eine starke Form des Paternalismus: Zum Schutz vor potentiell Schaden (psychische Belastungen etc.) ist der Wunsch autonomer, selbstbestimmungsfähiger Personen zu Wissen substantiell eingeschränkt. Die paternalistische Beschränkung des Rechts zu Wissen ist, wie oben beschrieben, im praktischen Umgang mit prädiktiv-probabilistischer Gendiagnostik verbreitet. Starker Paternalismus kann, wie in Abschnitt V.1.4 gezeigt, in der Medizin durchaus ethisch begründbar, unter Umständen gar geboten sein. Angesichts der dargestellten Ergebnisse quantitativer sowie qualitativer sozialwissenschaftlicher Studien (siehe IV.2) stellt sich jedoch die Frage, ob das Paternalismus-Konzept zur Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung als ethisch angemessen gelten kann. Ist es aus Fürsorge, das heißt in diesem Fall aus Sorge vor einer Fehlinterpretation der Ergebnisse durch den Nutzer, vertretbar, einen individuell begründeten Wunsch nach Kenntnis eines genetischen Risikofaktors zu übergehen? Muss die Motivation für eine Testdurchführung aus medizinischer Sicht rational sein, um normativ anerkannt zu werden?

Ohne Frage handelt es sich bei der Alzheimer-Demenz um eine gravierende Erkrankung, die für viele Menschen aus gut nachvollziehbaren Gründen mit Angst verbunden ist (Alzheimer Europe 2011); bis heute konnten keine dauerhaft effektiven Therapie- oder Präventionsmöglichkeiten der Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden (vgl. II.4.3). Genetische Diagnostik erlaubt es derzeit allenfalls zu ermitteln, ob eine Erhöhung oder Erniedrigung des statistischen Risikos, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, vorliegt, und ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Das APOEε4-Allel stellt zwar einen wichtigen Risikofaktor dar, ist aber weder notwendig noch ausreichend, um zu einer Alzheimer-

Demenz zu führen: Homozygote APOEε4-Allel-Träger erkranken nicht zwangsläufig an AD; darüber hinaus können auch Personen, die kein APOEε4-Allel tragen, betroffen sein (vgl. II.5.1). Die Kombination dieser Faktoren legt durchaus nahe, dass die APOE-Diagnostik mit vielfältigen individuellen Gefahren einhergehen kann.

Diesen Bedenken tragen die Stellungnahmen der US-amerikanischen Expertenkommissionen aus den 90er Jahren (Konsensus-Konferenzen) Rechnung (vgl. III.1): Bezüglich der Beurteilung der APOE-Testung wird die Sorge vor potentiellen psychischen Belastungen als ein zentrales Argument gegen den freien Zugang zur APOE-Diagnostik angeführt (American College of Medical Genetics und American Society of Human Genetics 1995, Brodaty et al. 1995, Relkin et al. 1996a, Relkin et al. 1996b, Post et al. 1997, Alzheimer's Association and National Institute on Aging 1998, McConnell et al. 1999). Experten gehen in ihren Stellungnahmen davon aus, dass die genetische Risikoinformation mit individuellen Gefahren, insbesondere mit starken psychosozialen Belastungen verbunden sein könnten, vor denen Patienten zu schützen seien beziehungsweise die gegen den Wunsch des Patienten nach einer Risikoeinschätzung abgewogen werden müssen.<sup>84</sup> Die Beschränkung des Zugangs zur APOE-Diagnostik wird somit durch Fürsorge-Argumente begründet. Da sich für den Patienten kein klinischer Nutzen aus einer APOE-Testung ergibt und gleichzeitig psychische und auch soziale Belastungen zumindest zu befürchten sind, gebietet es das ärztliche Fürsorge-Prinzip, so die Argumentation der Experten, die Testung zurückzuhalten. Die Argumentation ist klassisch paternalistisch: Das Recht auf Wissen wird zu Gunsten ärztlicher Fürsorge-Prinzipien zurückgestellt. Gerade da in den 1990er Jahren Erfahrungen im Umgang mit dieser Technologie fehlen, seien Risiken und Nutzen der APOE-Testung zu unsicher, um den Zugang hierzu zu eröffnen.

*"Is this paternalism? I suppose it is, but I feel that it is justified paternalism. Widespread genetic screening for susceptibility to disease is a new enterprise, and the issue of how to respect individual autonomy while fulfilling one's professional role in helping clients identify what is in their overall best interest still needs to be worked out. To my mind, the benefit of learning one's own genetic makeup are not clear cut. The scientific and clinical significance of much of this information is ambiguous, the medical implications undefined, and the social and psychological consequences unknown. Our society has a long tradition of limiting access to untested medical drugs, devices, and procedures, and medical professionals have long accepted a responsibility not to promote services of unknown benefit and harm." (Quaid 1998, S. 126)*

---

<sup>84</sup> *"In deciding whether or not to carry out APOE genotyping for any purpose, physicians and patients should bear in mind that genotype disclosure can have adverse effects on insurability, employability, and the psychosocial status of patients and family members." (Relkin et al. 1996b, S. 1091)*

*„The addition of genetic testing to the battery of existing AD diagnostic tests already performed should require a balance between the value of the additional information gained and the cost, including financial, social, and psychological costs, and possible disruption of family relationships. [...] Neither predictive nor diagnostic genetic testing for susceptibility genes (such as APOE) should be encouraged. This includes the diagnostic use of APOE genotyping outside research settings." (McConnell et al. 1999, S. 6)*

Die bisherigen Hinweise aus empirischen Untersuchungen zu Implikationen der APOE-Testung widersprechen jedoch den oben genannten Befürchtungen in Hinblick auf psychosoziale Konsequenzen. Die befürchteten schwerwiegenden Belastungen wie Depressionen, Ängste und Veränderungen der Identität (siehe VI.2) konnten im Rahmen der durchgeführten Studien nicht festgestellt werden. Insbesondere Ergebnisse der REVEAL-Studie zeigen, dass die APOE-Genotyp-Testung zu keinen signifikanten Veränderungen bezogen auf Depressions- und Angstsymptome zu führen scheint. Auch Personen mit einem APOE $\epsilon$ 4-Genotyp zeigten in der Studie unter professioneller humangenetischer Beratung keine dauerhaften klinisch-relevanten psychischen Stressreaktionen (Green et al. 2009; Roberts et al. 2005). Zudem nahmen Personen, die darüber aufgeklärt wurden, APOE $\epsilon$ 4-Träger zu sein, ihr Risiko nicht anders wahr als Personen, deren Risiko anhand anamnestischer Faktoren ermittelt wurde (Roberts et al. 2005). Fraglich ist bezogen auf die genetische Risikobestimmung für Alzheimer-Demenz demnach auch, inwiefern das Konzept des Genetischen Exzeptionalismus beziehungsweise das Motiv der „genetischen Risikoperson“ zutreffend ist: Bisherige sozialwissenschaftliche Untersuchungen lassen bezweifeln, dass es durch das Wissen um ein erhöhtes genetisches Risiko für eine so komplexe Erkrankung wie die Alzheimer-Demenz zu radikalen Veränderungen des Selbst kommt. Margaret Locks qualitative Forschung zeigte, dass Angehörige von Alzheimer-Patienten differenziert mit den Ergebnissen der genetischen Suszeptibilitätstestung umgehen (Lock et al. 2007). Die genetische Risikoinformation führte zu wenigen bis keinen Veränderungen in der Selbstwahrnehmung der getesteten Personen. Die Familiengeschichte sowie andere persönliche Erfahrungen wurden weiterhin als wichtigeres Merkmal zur Einschätzung der eigenen Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, wahrgenommen. Auch Genetisierungstendenzen konnte die Forschergruppe um Lock bezogen auf die Alzheimer-Demenz nicht feststellen (Lock et al. 2007). Dem weithin befürchteten Diskriminierungspotential durch genetische Daten ist mittels Gesetzgebung entgegengetreten worden; Benachteiligungen beim Abschluss von Versicherungen sind in Deutschland nicht zulässig (vgl. III.2). Einschränkend muss beim Umgang mit der vorliegenden Sozialempirie hinzugefügt werden, dass die Mehrzahl der genannten empirischen Erkenntnisse aus dem nordamerikanischen Raum stammt. Diese erlauben allenfalls eine Annäherung an den soziokulturellen Raum Deutschland. Eine Übertragung der empirischen Erkenntnisse auf Deutschland ist aktuell nicht ohne Weiteres möglich (vgl. Kapitel IV.2).

Unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden empirischen Erkenntnisse ist eine Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung aus der Sorge um Belastungen der getesteten Person auf einer individuellen Ebene fragwürdig. Eine paternalistische Begrenzung des Rechts auf Wissen, die sich alleine auf potentielle Gefahren auf einer individuellen Ebene stützt - die zudem unter Umständen empirisch nicht haltbar sind - , scheint hier ethisch äußerst problematisch. Das Übergehen des Rechts auf genetisches Wissen aus Fürsorge-Überlegungen ist nur dann angemessen, wenn das Wissen mit großem

Schaden für die betreffende Person verbunden wäre. Demnach sind theoretisch Situationen denkbar, in denen aus Fürsorge-Überlegungen eine Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung ethisch vertretbar oder sogar geboten wäre. Stellt man sich ein extremes Szenario vor, in dem die betreffende Person als Grund für die Testung angibt, im Falle einer APOEε4-Trägerschaft unter der Vorstellung deterministischer Zusammenhänge einen Suizid planen zu wollen, und wäre diese Person zum Beispiel aufgrund kognitiver Defizite der genetischen Beratung gänzlich unzugänglich, wäre ein paternalistisches Vorgehen ethisch zu fordern. In dem beschriebenen Fall mangelt es an kognitiven Voraussetzungen sowie einem ausreichenden Verstehen dessen, worum es geht. Die Person hat nicht die Fähigkeit, selbstbestimmt und selbstständig ihre Interessen wahrzunehmen. In einem solchen Fall gebieten die ethischen Fürsorgepflichten des Arztes, den Patienten vor einem schwerwiegenden Schaden zu schützen und schwach-paternalistisch zu handeln.

Bisherige Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Kenntnis des eigenen APOE-Status zumindest auf einer individuellen Ebene – vorausgesetzt eine adäquate genetische Beratung hat stattgefunden – keinen schwerwiegenden Schaden verursacht. Paternalistisches Handeln bezieht sich definitionsgemäß immer darauf, jemanden vor Handlungen zu schützen, die ihn selbst schädigen (Hildt 2006, S. 470). Das Gegenteil ist hier jedoch der Fall: In den vorliegenden Studien wurde von den Probanden die Testung als positive Erfahrung<sup>85</sup> wahrgenommen (Christensen et al. 2011; Gooding et al. 2006; Hipps et al. 2003; Roberts 2000) (vgl. IV.2).

Das Paternalismus-Modell ist angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz daher in seiner derzeit angewandten Form ethisch nicht zu rechtfertigen und als Regulierungskriterium daher ungeeignet.

Ein weiteres gewichtiges Argument bei der Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung ist der Mangel an klinischem Nutzen. Grundsätzliche Überlegungen und auch konkrete empirische Untersuchungen zeigen, dass auch nicht-medizinisch-therapeutische Gründe für eine prädiktiv-probabilistische Gendiagnostik in Frage kommen. Wie Befragungen zeigten, besteht trotz Aufklärung über den mangelnden klinischen Nutzen ein Interesse an der genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz (Illes et al. 2006; Roberts 2000) (vgl. Kapitel IV.2). Studien, welche die Motivation für eine APOE-Testung näher untersucht haben, kommen zu dem Schluss, dass in erster Linie Gründe für die Testanspruchnahme angegeben wurden, die eben nicht unmittelbar medizinischer Natur (im Sinne von Präventions- oder Therapiehoffnungen) waren. Es muss also die Frage beantwortet werden, ob im vorliegenden Kontext auch ohne unmittelbaren klinischen Nutzen von einem Recht auf Wissen um den eigenen APOE-Status ausgegangen werden kann.

---

<sup>85</sup> Die genetische Information wurde zum Beispiel als nützlich in der individuellen Auseinandersetzung mit einem bereits im Vorfeld wahrgenommenen Risiko, zur individuellen Zukunftsplanung oder schlicht zur Befriedigung der Neugierde wahrgenommen.

Aus der Empirie kennen wir eine Vielzahl von Gründen, die für eine Testinanspruchnahme vorgebracht werden. So wurde von Teilnehmern der REVEAL-Studie am häufigsten die Vorstellung geäußert, mit Hilfe der Testergebnisse allgemein besser für die Zukunft planen zu können (Cutler und Hodgson 2003). Das Wissen um ein erhöhtes genetisches Risiko könne zum Anlass genommen werden, persönliche Angelegenheiten und die finanzielle Situation zu klären (Hipps et al. 2003, Neumann et al. 2001). Im Speziellen könnten die Ergebnisse dabei helfen, sich auf die Erkrankung vorzubereiten (Welkenhuysen et al. 1997). Hierzu wird genannt: das Verfassen einer Patientenverfügung (Neumann et al. 2001), Vorkehrungen für die später evtl. benötigte Pflege zu treffen und ggf. eine Langzeitpflegeversicherung abzuschließen (Hipps et al. 2003, Neumann et al. 2001). Abermals gilt es zu berücksichtigen, dass die Erkenntnisse zu den individuellen Gründen für eine Testinanspruchnahme aus dem US-amerikanischen Raum stammen. Die genetische Information bei der Planung der eigenen späteren Gesundheitsversorgung mit berücksichtigen zu wollen, mag unter Umständen dem dortigen Gesundheitssystem geschuldet sein, das von einem wettbewerbsorientierten, privaten Sektor dominiert wird und einen starken Fokus auf eigenverantwortliche Gesundheitsvorsorge und Altersplanung setzt.

Weiter findet sich in der Empirie der Wunsch wieder, Angehörige auf die Erkrankung vorzubereiten (Hipps et al. 2003). Insbesondere Angehörige von an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten äußerten den Wunsch, das eigene Risiko kennen zu wollen (Cutler und Hodgson 2003). Ergebnisse der REVEAL-Studie deuten darauf hin, dass Personen die APOE-Testung zur Bewältigung eines aufgrund der Familiengeschichte bereits empfundenen eigenen erhöhten Risikos durchführen ließen (Gooding et al. 2006). Die Autoren der genannten Studie vermuten, dass die genetische Testung in solchen Fällen als eine Art Bewältigungsstrategie im Sinne des Copings angestrebt wird.

Ob zur psychologischen Unterstützung oder Altersplanung, die genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz wird also abseits einer Verringerung von Morbidität und Mortalität von den Betroffenen als nützlich eingeschätzt. Eine alleinige Bezugnahme auf die *clinical utility* (im Sinne eines medizinisch-therapeutischer Nutzens) zur Beurteilung der APOE-Testung greift daher offensichtlich zu kurz. Dies deckt sich mit der liberalen Auffassung von Grosse und Khoury, dass:

*„the term clinical utility may be too restrictive; we suggest that psychological, ethical, legal and social issues be considered as source of social utility because they contribute to the net balance between benefit and harm of genetic testing for tested individuals, their families, and the population at large“* (Grosse und Khoury 2006, S. 450).

Diese Überlegungen lassen das Konzept der *clinical utility* zur Regulierung des Zugangs zur APOE-Testung fragwürdig erscheinen. Die Behauptung, das Recht auf Wissen bestehe nur dann, wenn rationale Gründe (hier also im Sinne von klinisch rationalen Gründen) vorgebracht werden können, lässt sich bezogen auf die genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz nicht halten.

Zu bedenken ist, dass ein so verstandenes Recht auf Wissen ohne medizinische Handlungsrelevanz sich nicht mehr offenkundig bloß auf das gesundheitliche Wohlbefinden der betreffenden Person, sondern vielmehr auf zusätzliche Handlungs- und Entscheidungsspielräume bei der Lebensgestaltung bezieht (vgl. Hildt 2006, S.234-244). Diese Definition des Rechts auf Wissen wirft, wie Hildt zeigt, im klassischen medizinisch-therapeutischen Kontext weitere Probleme auf. Ärztliches Handeln steht immer im Zusammenhang mit medizinisch-therapeutischen und/oder präventiven Maßnahmen. Allein aus Ressourcen Gründen lässt es sich nicht auf alle Lebensbereiche wie z.B. die Lebensplanung ausdehnen (vgl. Hildt 2006, S. 239). Die Ärzteschaft sieht sich unbestreitbar dem Fürsorgeprinzip, also der Förderung des gesundheitlichen Wohlbefindens des Patienten, verpflichtet.

*„Inwieweit eine [Anm. d. Verf.: ärztliche] Verpflichtung besteht, unabhängig von solchen, aufgrund gesundheitlicher Beeinträchtigung direkt anstehenden Entscheidungen die Autonomie Einzelner zu fördern durch Bereitstellen zusätzlicher Handlungs- und Entscheidungsspielräume bei der jeweiligen Lebensgestaltung“ (Hildt 2006, S. 239),*

steht in einem anderen Zusammenhang. Auch wenn also von einem allgemeinen Recht auf Wissen unabhängig von therapeutischer oder präventiver Handlungsrelevanz ausgegangen wird, ist offen, welche Bedeutung dem im Rahmen der Arzt-Patienten-Beziehung zukommt. Es ist zu bezweifeln, dass sich hieraus Verpflichtungen *für die Ärzteschaft*, dem Wunsch nach einer Testung nachzukommen, oder auch Verpflichtungen für ein solidarisch finanziertes Gesundheitssystem zur Kostenübernahme ableiten lassen. Bezogen auf Gerechtigkeitsaspekte bedeutet dies auch, dass aktuell nicht zu erwarten ist, dass das genetische Wissen um eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, im Sinne der Health Literacy von präventivem Nutzen sein kann. Das mitunter proklamierte Potential für Einsparungen im Gesundheitssektor ist nicht nachvollziehbar.

Somit bleibt es offen, wie rational das Wissen-Wollen aus nicht-medizinischen Gründen ist. Die genetische Information ist probabilistischer Natur. Aufgrund der mit dieser verbundenen Unsicherheit taugt die genetische Information alleine kaum, um zum Beispiel bezogen auf die Zukunftsplanung tatsächlich eine größere Kontrolle zu erlangen. In der Regel wissen Personen nach der Testung wenig. In den von Margaret Lock geführten Interviews heißt es beispielsweise<sup>86</sup>: *„Well, I know where I stand, and my children know where they stand—maybe get it, maybe not“* (Lock et al. 2007, S.267). Dennoch wird die Information als nützlich empfunden: *“I think [APOE testing] provides useful information. . . . Just don’t ask me how I would use it. . . . I honestly don’t know“* (Lock et al. 2007, S.267). Bei allen Zweifeln an dem rationalen Nutzen der Testung im Sinne einer erweiterten Handlungsmacht ist trotzdem nicht abzustreiten, dass die genetische Information einen Zugewinn an Wissen schaffen

---

<sup>86</sup> Hier Interview mit Personen mit APOEε3/3-Genotyp und einem an Alzheimer-Demenz erkrankten Angehörigen.

kann: Auch wenn homozygote Träger des APOEε4-Allels nicht in jedem Fall erkranken, so haben sie doch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Demenz. Während das Risiko bei der Allgemeinbevölkerung bei etwa 20 Prozent liegt, erhöht es sich bei Homozygotie für das ε4-Allel unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Geschlecht und Ethnie auf bis zu 70 Prozent (siehe II.5.1).

### **3.2 Recht auf Nichtwissen versus Pflicht zum Wissen. Analyse und Bewertung.**

#### **3.2.1 Recht auf Nichtwissen. Argumente des medizinethischen Diskurses.**

Das Recht auf Nicht-Wissen ist begründet im Respekt vor der Selbstbestimmung des Patienten. In Deutschland ist dieses rechtlich im Gendiagnostikgesetz gesichert:

Der Gesetzestext besagt, dass

*„eine genetische Untersuchung oder Analyse nur vorgenommen und eine dafür erforderliche genetische Probe nur gewonnen werden [Anm. d. Verf.: darf], wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person eingewilligt hat“ (§ 8 Abs.1 GenDG).*

Explizit besagt das Gendiagnostikgesetz, dass

*„jede Person das Recht auf Nichtwissen einschließlich des Rechts [hat], das Untersuchungsergebnis oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen, sondern vernichten zu lassen“ (§9 Abs. 2 GenDG).*

Wie detailliert in Kapitel IV.1 am Beispiel der Gendiagnostik bei M. Huntington beschrieben, ist das Recht auf Nichtwissen zentraler Bestandteil in Richtlinien zur präsymptomatischen Gendiagnostik medizinischer Fachgesellschaften (vgl. IHA und WFN 1994, Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V. 2000, Bundesärztekammer 2003, Kreuz 2009)

Die als paradigmatisch geltenden Empfehlungen und Richtlinien zur Gendiagnostik bei M. Huntington tragen den Bedenken zu negativen psychosozialen Folgen der Testung Rechnung. Das Recht auf Nichtwissen soll einen Schutz vor möglicher Diskriminierung bieten. Zudem wird die Bedeutung des informed consent zur Sicherung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung in Form des Rechts auf Nichtwissen betont (vgl. IV.1).

---

#### **Argumente pro einem Recht auf Nichtwissen:**

---

1. Stärkung der Autonomie

a) Recht auf informationelle Selbstbestimmung

Tabelle T.12: Übersicht zu Argumenten pro eine Recht auf Nichtwissen

### 3.2.2 Pflicht zum Wissen. Argumente des medizinethischen Diskurses.

Verfechter personalisierter Medizin gehen davon aus, prädiktive genetische Diagnostik könne für die öffentliche Gesundheitsversorgung von Nutzen sein (Brand und Brand 2011, Sass 2003)<sup>87</sup>: Es sei wünschenswert, genetische Informationen zur Förderung gesundheitlicher Eigenverantwortung einzusetzen und so zur Linderung von Krankheit und Leid beizutragen (Paul et al. 2010). Grundlage dieser Argumentation ist die Annahme, dass genetisches Wissen einen größeren Spielraum für autonome Lebensentscheidungen schaffe: Genetisches Wissen ermöglicht es nach dieser Lesart, eigene Entscheidungen bezüglich Gesundheit und Lebensplanung zu treffen. Aus dem Umfeld der Public Health Genetics<sup>88</sup> fordern Stimmen vor diesem Hintergrund einen absolut unbeschränkten Zugang zu genetischer Information (Brand und Brand 2011).<sup>89</sup> Dabei geht es erstens um die Proklamation einer individuellen Gesundheitsverantwortung aus Gerechtigkeitsgründen. Hiernach wäre das Mitglied der Solidargemeinschaft

*„konfrontiert mit seinem persönlichen [genetischen] Risikoprofil [...] aufgefordert, sich künftig risikoadaptiert zu verhalten oder, konsequenterweise, bei Fortführen einer für das Risikoprofil unangemessenen Lebensweise, mit Sanktionen wie etwa dem Selbstbehalt der ggf. entstehenden Behandlungskosten zu rechnen“* (Paul et al. 2010, S.72, siehe auch Sass 2003).

Aus dieser Sichtweise ist der Einzelne aus Gerechtigkeitsgründen der Solidargemeinschaft gegenüber zu genetischem Wissen und entsprechendem Verhalten verpflichtet (vgl. V.1.5). Zweitens beziehen sich die Forderungen nach einer Pflicht zum Wissen auch auf Autonomieaspekte: Das Wissen um genetische Risikofaktoren ermögliche die Realisierung einer *„Mündigkeitsgesellschaft im Umgang mit genetischen Risikofaktoren“* (Sass 2003, S. 53). Das genetische Wissen stellt in Anlehnung an Kant den *Ausgang aus der selbstverschuldeten Unmündigkeit* dar. Sass fordert daher vom *„Bürger und Patienten“*: *„Entwickle Verantwortung und Mündigkeit für deine Gesundheit und die Kriterien der Qualität deines Lebens“* (Sass 2003, S. 54). Auch Brand und Brand sehen *„Health Literacy“* im Sinne von genetischem Wissen als Grundvoraussetzung eines eigenverantwortlichen *„citoyens“*, der gemäß dem Ideal der Autonomie Kants selbstbestimmt Gesundheits- und Lebensentscheidungen trifft

<sup>87</sup> (vgl. Kollek und Lemke 2008, S. 269-274).

<sup>88</sup> Public Health Genetics (auch: Genomics) als relativ neue Public Health Fachdisziplin hat das Ziel, die Ergebnisse genetischer Forschung neben klassischen Strategien der Verhaltens- und Verhältnisprävention in die öffentliche Gesundheitsvorsorge zu integrieren. (vgl. Paul et al. 2010, S. 71).

<sup>89</sup> Brand und Brand fordern einen *„free direct access to genome-based information“* (Brand und Brand 2011, S. 194).



(Brand und Brand 2011, S. 193): Erst der unbeschränkte Zugang zu genetischer Testung ermögliche es dem Bürger, als aktiver Citizen statt als passiver Konsument aufzutreten. Hierin begründet sich ihr Anti-Paternalismus und die Forderung nach einem „free direct access to genome-based information“ (Brand und Brand 2011, S. 194). Regulierungen des Zugangs zu genetischer Diagnostik durch den Staat seien eine Bevormundung und abzulehnen.

---

**Argumente pro einer Pflicht zu Wissen:**

**Liberaler Zugang zu prädiktiver genetischer Diagnostik**

---

- |   |  |
|---|--|
| 1. Public Health Genetics - Prädiktive Gendiagnostik von Nutzen für die öffentliche Gesundheitsversorgung | a) Förderung gesundheitlicher Eigenverantwortung durch genetische Information<br>b) Verpflichtung des Einzelnen zum Wissen gegenüber der Solidargemeinschaft (Gerechtigkeit) |
| 2. Stärkung der Autonomie   | a) Health Literacy als Voraussetzung des eigenverantwortlichen Citizen (Wissen als Grundvoraussetzung der Selbstbestimmung)  |
- 

Tabelle T.13: Übersicht zu Argumenten pro einer Pflicht zu Wissen

**3.2.3 Pflicht zum Wissen oder genetische Eigenverantwortung angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz. Medizinethische Analyse und Bewertung.**

Im Folgenden soll nun der Konflikt zwischen dem Recht auf Nichtwissen und der Forderung einer Pflicht zum Wissen beleuchtet werden. Hierzu ist ein alleiniger Fokus auf den Respekt vor der Selbstbestimmung als dem Recht auf Wissen zugrunde liegende Norm unzureichend. Wie gezeigt wurde, impliziert die Proklamation einer Pflicht zum Wissen neue (genetische) Verantwortungsbereiche. Im Folgenden soll geklärt werden, ob eine Pflicht zum Wissen im Sinne neuer Verantwortungsbereiche angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz ethisch haltbar ist. Hierzu bedarf es einer systematischen Auseinandersetzung mit dem Verantwortungsbegriff zur Klärung der Frage, wer wem auf der Basis welcher Normen verpflichtet sei. Hierzu kommt ein von Schicktanz und Schweda vorgeschlagenes Modell zur Anwendung (Schicktanz und Schweda 2012, S. 139). Dieses nutzt den Verantwortungsbegriff bei der Analyse bioethischer Probleme als *tool*. So eingesetzt übernimmt der Verantwortungsbegriff eine analytische Funktion. Diese Analyseform erlaubt die Identifikation von Problemfeldern, Leerstellen und sich entgegenstehender Perspektiven.

**Verantwortung angesichts genetischer Suszeptibilitätstestung: Explikation und Pluralisation**

Schicktanz und Schweda schlagen hierfür ein zweistufiges Procedere aus „Explikation“ und „Pluralisation“ vor (vgl. Schicktanz und Schweda, S. 139-143). Unter *Explikation* ist die Spezifizierung der in

„Verantwortung“ implizierten normativen Instanzen zu verstehen. Wie Schicktanz und Schweda zeigen, basiert die Zuweisung von Verantwortung häufig auf nicht unmittelbar benannten und zum Teil konfligierenden Normen sowie moralischen Prinzipien. Des Weiteren bezieht sich der Verantwortungsbegriff häufig auf verschiedene Instanzen, denen gegenüber Verantwortung besteht. Während die zugrundeliegenden Normen und Instanzen mit der *Explikation* identifiziert werden, dient die *Pluralisation* dazu, den Blickwinkel auf weitere Akteure zu richten. Selten trägt bezogen auf eine Problematik nur eine Person eine Verantwortung. Durch den analytischen Schritt der *Pluralisation* kann berücksichtigt werden, dass in moralischen Konfliktsituationen verschiedene Akteure mit vielfältigen sozialen Rollen und Verantwortungen auftreten.

### **Explikation**

Bezogen auf den Diskurs um genetische Eigenverantwortung und damit einhergehend um eine Pflicht zum Wissen sowie eine Pflicht zum Management gesundheitlicher Risikofaktoren soll nun durch Explikation der Frage nachgegangen werden, welche Instanzen und Normen hierdurch angesprochen sind. Deskriptiv-analytisch betrachtet bedeutet die Zuschreibung „genetischer Eigenverantwortung“, dass der potentielle Nutzer (*Subjekt*) gegenüber jemandem (*Instanz*) auf der Basis bestimmter Wertemaßstäbe beziehungsweise ethischer Prinzipien (*Norm*) verantwortlich ist für sich selbst beziehungsweise für seine Gesundheit respektive sein Alter(n) (*Objekt*). Als Instanzen kommen hierbei angesichts der genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz, wie im Folgenden gezeigt wird, das Selbst, die Familie und die (Solidar-)Gemeinschaft sowie korrespondierende Normen in Betracht (vgl. Tabelle T.14).

### *Die (Solidar-)Gemeinschaft als normative Instanz*

Wie die Darstellung des Diskurses um genetische Eigenverantwortung beziehungsweise die Pflicht zum Wissen oben zeigt, wird vornehmlich an die Verantwortung potentieller Gentest-Nutzer *gegenüber der Solidargemeinschaft* appelliert. Unter der Grundannahme, prädiktive genetische Information könne sinnvoll zu Präventionszwecken eingesetzt werden, wird eine Verantwortung (bzw. Pflicht) zu Wissen abgeleitet (vgl. V.3.2.2). Individuen gefährdeten nach dieser Ansicht durch Risikoverhalten nicht nur sich selbst, sondern auch die Gemeinschaft. Insbesondere angesichts „ökonomischer Zwänge“ bestehe Verantwortung zur „Kontrolle und Überwachung genetischer Risiken“ (Buyx 2010, S. 136; vgl. Kollek und Lemke 2008, S. 286). Laut Brand et al. müsse „[...]eine glaubwürdige Gesundheitspolitik [...] daher immer auch durch die Leitbilder der Verantwortung und der bürgerlichen Mündigkeit ergänzt werden. [...] Der Einzelne [müsse] lernen, mit der Gesellschaft solidarisch zu sein, und rechtfertigen, warum er ihr die Kosten seiner Risiken aufbürden kann“ (Brand et al. 2004, S. 51). Eine gesundheitliche Eigenverantwortung könne in diesem Zusammenhang jedoch schon allein aus logi-

schen Gründen nicht ausgemacht werden. Erstens müsste ein kausaler Zusammenhang zwischen individuellem Verhalten und Krankheitsentstehung nachgewiesen sein. Bezogen auf die Alzheimer-Demenz wie auch auf viele andere Erkrankungen ist dies jedoch nicht der Fall (vgl. Yoder 2002). In der Regel besteht allenfalls Kenntnis über Korrelationen, nicht aber über Kausalzusammenhänge zwischen Verhalten und Krankheitsentstehung. Um moralische Verantwortung zuschreiben zu können, müsste das individuelle Verhalten jedoch kausal determinierend wirken. Hinzu kommt die Frage, wie „autonom“ und auch wie „freiwillig“ beziehungsweise „vorsätzlich“ gesundheitsbezogene Entscheidungen sind.<sup>90</sup> Verantwortungszuschreibungen setzen Intentionalität und Freiwilligkeit voraus. Pflicht- und auch Schuldzuweisungen betreffen somit letztlich die Frage des freien Willens: *„The social practice of blaming is expressive – it shapes our notion of free will. What we consider a free action depends to a large extent on what we are willing to hold people responsible for”* (Yoder 2002, S. 28). Somit sind der Nachweis von Intentionalität und damit auch die Zuweisung moralischer Verantwortung für das eigene Gesundheitsverhalten äußerst problematisch.

Eine Pflicht zum risikoadaptierten Gesundheitsverhalten, wie sie im Rahmen von Individualisierungstendenzen sozialer Verantwortung häufig proklamiert wird, ist angesichts komplexer, häufig ungeklärter Determinanten der Krankheitsentstehung und des Mangels an Präventionsoptionen eindeutig abzulehnen (Yoder 2002).

#### *Das Selbst als normative Instanz*

Mit der Explikation fortfahrend wird deutlich, dass sich eine gesundheitliche Eigenverantwortung und eine Pflicht zum Wissen gegenüber *„sich selbst“* formulieren lässt. Dies entspricht der oben dargestellten Position einiger Autoren, nach der jeder als verantwortungslos verstanden wird, der nicht willens ist, genetische Diagnostik im Sinne einer „Gesundheitsmündigkeit“ in Anspruch zu nehmen (vgl. Sass 2003, S. 46, sowie V.3.2.2). Wie in V.2 ausführlich erörtert wurde, ist auch diese Zuweisung von individueller Verantwortung als unlogisch abzulehnen: Probabilistische genetische Informationen, wie diejenigen bezüglich der Alzheimer-Demenz, sind schlicht mit zu vielen Unsicherheiten verbunden, als dass sie den Bürger zu stärkerer Handlungsautonomie ermächtigen könnten.

#### *Die Familie als normative Instanz*

Wie die Empirie zeigt, wird von Nutzern der APOE-Diagnostik der Wunsch geäußert, durch die Testanspruchnahme verstärkt Verantwortung *gegenüber der Familie* zu übernehmen. Verantwortung wird in diesem Kontext mit „Planung“ in Verbindung gebracht. Nutzer der APOE-Diagnostik sehen

---

<sup>90</sup> *“[...] a claim that a person is blameworthy is based on a prior judgment that the person acted voluntarily. Thus if there is to be an independent fact regarding moral responsibility, then there must be an independent fact regarding voluntary behavior. But independent facts regarding voluntary behavior have proved illusive.”* (Yoder 2002, S. 28)

auch trotz der probabilistischen Natur der Information ihren Wert in der Möglichkeit, die genetische Risikoinformation in ihre Lebens- beziehungsweise Altersplanung zu integrieren. Planung schließt neben Abschluss von Patientenverfügungen und Überlegungen zur Pflegesicherung im Alter (beispielsweise durch Abschluss von Versicherungen) auch den Wunsch mit ein, Angehörige auf Eventualitäten vorzubereiten, um gemeinsam fürs Alter planen zu können. In diesem Kontext kann Verantwortung in Abgrenzung zu den eben erörterten Auslegungen unabhängig von Pflicht und Schuldhaftigkeit verstanden werden. Es geht vielmehr um eine prospektive soziale Verantwortung, die Individuen aus Fürsorge und Liebe für Angehörige übernehmen möchten, indem sie gemeinsam planen und aus diesem Grund Kenntnis über genetische Suszeptibilität wünschen. Dies entspricht dem von Young eingeführten Verständnis einer gemeinsamen sozialen Verantwortung, deren Ziel es eben nicht ist, Pflichten und Schuldige zu identifizieren.

Während Eigenverantwortung als *Pflichtzuschreibung* „gegenüber sich selbst“ beziehungsweise „gegenüber der Solidargemeinschaft“ aufgrund fehlender Kausalitäten abzulehnen ist, scheint Eigenverantwortung im Sinne einer sozialen Verantwortung nach dem Verständnis von Young praktiziert zu werden und legitimiert zu sein: Wenn wir nicht von Pflichten sprechen, sondern von einer „sozialen Verantwortung“ nach Young, stellt ein fehlender Kausalzusammenhang kein Problem dar, sondern ist quasi Grundlage einer „geteilten“ sozialen Verantwortung (vgl. Young 2013, S. 110): Dementsprechend ist einerseits jeder in gewissen Maßen, andererseits eben auch niemand alleine für seine Gesundheit und sein Alter(n) verantwortlich. Da genaue Zusammenhänge und Kausalitäten zwischen verschiedenen Einflussfaktoren und Krankheitsentstehung nicht zu identifizieren sind, trägt auch niemand alleine Verantwortung und erst recht keine Schuld. „Soziale“ Verantwortung wird geteilt. In dieser geteilten Verantwortung kann genetische Eigenverantwortung ein Element von vielen darstellen. Eigenverantwortung im Sinne von Schuldhaftigkeiten und Pflichten (wie eben auch die Pflicht zum Wissen) bleiben dabei gleichzeitig abzulehnen (vgl. Young 2013, S. 104).

<b>Subjekt</b>	<b>Instanz</b>	<b>Norm</b>
Nutzer	Selbst	Autonomie
Nutzer	Familie	Wunsch zu planen (Liebe)
Nutzer	(Solidar-)Gemeinschaft	Gerechtigkeit (Kommunitarismus)

Tabelle T.14: Explikation

## **Pluralisation**

Gemäß der Analyse des Verantwortungsbegriffes lassen sich weitere Akteure im Diskurs um genetische Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz identifizieren (vgl. Tabelle T.15).

### *Der Nutzer als Subjekt*

Zunächst kann, wie in den eben genannten Beispielen, *der Nutzer* eines Genetests als verantwortlich gelten. Hier lassen sich verschiedene Objekte der Verantwortung differenzieren: einerseits kann der Nutzer, wie wir gesehen haben, als für sich selbst (eigen-)verantwortlich gelten. Andererseits ist allein unter Berücksichtigung des Verantwortungsbegriffes deskriptiv denkbar, dass der Nutzer eines Genetests auch als für andere verantwortlich gelten kann. Studien der Soziologen Arribas-Ayllon et al. zeigen, dass angesichts genetischer Information die Verantwortung des Nutzers insbesondere für die Familie bestehen kann (Arribas-Ayllon et al. 2011; Arribas-Ayllon et al. 2008) (vgl. auch Schicktanz und Schweda 2012). Die Autoren beziehen sich bei ihrer Konzeption von genetischer Verantwortung auf die Informationsverantwortung gegenüber Familienangehörigen. So wird es in der Literatur einerseits häufig als „verantwortungsvoll“ ausgelegt, wenn der Nutzer des Genetests die von ihm eingeholten genetischen Informationen an Familienangehörige weitergibt:

*„Family members have ‘a right to know’ and ought to be informed of their risk in the earliest opportunity, especially if genetic disorders are preventable, treatable or have reproductive implications“ (Arribas-Ayllon et al. 2011, S.6).*

Dies wird normativ mit dem Recht auf Wissen begründet, kann aber auch Pflichten zum Gesundheitsmanagement gegenüber der Solidargemeinschaft implizieren. Gleichzeitig zeigen die qualitativen Untersuchungen der Soziologen um Michael Arribas-Ayllon, dass dieser vermeintlichen Informationsverantwortung in der Praxis häufig nicht nachgekommen zu werden scheint.<sup>91</sup> Als Gründe gegen die Weitergabe der genetischen Informationen wurde das Bedürfnis genannt, die Angehörigen vor der Information schützen zu wollen (vgl. Schicktanz und Schweda 2012, S. 141). Angehörige sollen so vor psychosozialen Belastungen geschützt werden. Genetische (Informations-)Verantwortung bedeutet in dieser Sichtweise also das Zurückhalten der Information. Der Nutzer des Genetests ist in diesem Fall gegenüber seiner Familie aufgrund anderer Normen wie Fürsorge und des Rechts auf Nichtwissen verpflichtet. Die Pluralisation erlaubt uns, anhand dieses Beispiels, die Komplexität der angesichts genetischer Testung widerstreitenden Normen sichtbar zu machen.

---

<sup>91</sup> So beobachteten Arribas-Ayllon et al. in Familien „a surprisingly high incidence of non-disclosure of risk“ (Arribas-Ayllon et al. 2011).

### *Die Ärzteschaft als Subjekt*

Außerdem vergegenwärtigt uns die Analyse des Verantwortungsbegriffes weitere Akteure. Besondere Verantwortung kommt angesichts genetischer Diagnostik traditionell der Ärzteschaft zu. Diese Rollenverantwortung wird in Form der informierten Zustimmung und nondirektiven Beratung in der Humangenetik offenbar (vgl. Schicktanz und Schweda 2012, S. 142). Exemplarisch versucht diese Praxis, zwei zugrundeliegenden Normen gerecht zu werden. Einerseits soll der Respekt vor der Autonomie des Einzelnen gewahrt werden. Hierin ist das Recht auf Wissen und damit letztlich das Recht auf eine gesundheitsrelevante genetische Information begründet. Andererseits gilt die Ärzteschaft aus Fürsorge als verantwortlich dafür, Schaden vom Patienten abzuwenden. Dies äußert sich nicht zuletzt in Form der Beratungspflicht vor einer Testinanspruchnahme.

Diese Überlegungen offenbaren in Bezug auf das Beispiel der APOE-Testung abermals ein essentielles Problem: Da es sich bei der genetischen Risikoinformation um eine Information ohne klinischen Nutzen handelt, ist es fraglich, ob hier eine *Verantwortung der Ärzteschaft* besteht, dem Wunsch nach einer APOE-Testung nachzukommen. Traditionell besteht ärztliches Handeln im *medizinischen Kontext gegenüber Patienten*. Heute ist einhergehend mit der Medikalisierung jedoch nicht mehr eindeutig zu erkennen, bei wem es sich um einen Patienten oder um einen Konsumenten handelt, bzw. wobei es sich um eine medizinische Intervention oder Lifestyle handelt: „*die traditionellen Grenzen [...] zwischen gesund und krank, zwischen Therapie und Enhancement, zwischen Norm und Abweichung*“ verschwimmen (Feuerstein 2013, S. 246). Diese Entwicklung äußert sich anschaulich in der Transformation des Begriffs des *Patienten* zum „*consumer or customer*“ (Hartzband und Groopman 2011, S. 1372) oder auch „*prosumer*“ (Brand und Brand 2011, S. 194). Die hier beobachtete Umdeutung hin zu einer aus der Marktwirtschaft entliehenen Terminologie ist reduktionistisch und in vielerlei Hinsicht problematisch.<sup>92</sup> Aus analytischer Sicht ist sie hier allerdings hilfreich: Mit der Veränderung der Begriffe der Arzt-Patienten-Beziehung verschwimmen auch die Grenzen, die „*feste Bezugspunkte medizinethischer Normbildung waren*“ (Feuerstein 2013, S. 246). Die Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung abseits eines klinischen Nutzens eröffnet einen neuen Bereich der Medizin und verändert so die Dimensionen der Arzt-Patienten-Beziehung. Abseits der klassischen Arzt-Patienten-Beziehung ist fraglich, welche Verantwortungen insbesondere auf der Basis welcher Normen noch gelten. Die Ärzteschaft ist im klassisch-medizinischen Kontext der Förderung der Autonomie des Patienten und der Fürsorge verpflichtet. Doch bestehen solche Verpflichtungen beziehungsweise Verantwortungen auch angesichts einer genetischen Suszeptibilitätstestung ohne medizinischen Nutzen? An diese Frage sind weitere Implikationen geknüpft. So wird beispielsweise die berechtigt erscheinende Sorge geäußert, angesichts solcher neu eröffneten „*Handlungsfelder*“ in der

---

<sup>92</sup> „The words „consumer“ and „provider“ [...] ignore the essential psychological, spiritual, and humanistic dimensions of the relationship – the aspects that traditionally made medicine a “calling” in which altruism overshadowed personal gain” (Hartzband und Groopman 2011, S. 1372).

Medizin laufe „die medizinische Profession [...] Gefahr, Teil einer vielschichtigen Dienstleistungsindustrie zu werden – und der einzelne Arzt bloß zum Serviceanbieter, zu einer Art „Gesundheitsingenieur“ (Feuerstein 2013, S. 245) (vgl. auch Feuerstein 2011a). Durch auf diese Weise veränderte Verantwortungsrelationen und zugrundeliegende Normen ist auch ärztliches „paternalistisches Verhalten nur noch schwer begründbar“ (Feuerstein 2013, S. 246).

#### *Die (Solidar-)Gemeinschaft als Subjekt*

Angesichts genetischer Suszeptibilitätstestung ohne klinischen Nutzen sind ärztliche Verantwortungsbereiche unscharf geworden. Unklar hieran ist, ob die Regulierung des Zugangs zur Testung der Ärzteschaft unterliegt. Dennoch ist in V.1 (siehe insbesondere V.1.3) deutlich geworden, dass ein unregulierter Zugang zu genetischer Information ethisch problematisch ist. Angesichts der Komplexität der Information darf der potentielle Nutzer nicht alleine gelassen werden. Hier wird die Bedeutung eines weiteren Akteurs deutlich: So kann die Sicherstellung einer adäquaten Beratung etc. und letztlich der Zugang zur Gendiagnostik als staatliche Aufgabe, ja als *Verantwortung der Gemeinschaft* verstanden werden. Der Wunsch, um ein erhöhtes Risiko für AD zu wissen, kann wie bereits erörtert, durch viele soziale Determinanten beeinflusst sein. Faktoren wie die Verlässlichkeit einer solidarischen Kranken- und Pflegeversicherung oder auch die Einbindung in soziale Gefüge, ob Familie oder Gesellschaft, beeinflussen den Wunsch, für das Alter zu planen. Hierbei ist denkbar, dass dies - insbesondere einhergehend mit dem gesundheitspolitischen Diskurs um eine Stärkung der gesundheitlichen Eigenverantwortung und gesellschaftlichen Entsolidarisierungstendenzen - das Wissen um die eigene Suszeptibilität für AD gar als eine Pflicht oder ein Zwang zu Wissen wahrgenommen werden könnte. Hierin liegt wohl die größte kollektive Verantwortung, die als „geteilte Verantwortung“ (Young) verstanden werden muss. Nur wo der Staat, die Gemeinschaft und jeder Einzelne Verantwortung auch für andere trägt, kann Gerechtigkeit herrschen und auch Eigenverantwortung im Sinne einer „sozialen“ Verantwortung sinnvoll eingebracht werden (vgl. Young 2011).

<b>Subjekte</b>	<b>Objekt</b>	<b>Norm</b>
Nutzer	Selbst Familie	Autonomie Recht auf Wissen/Nichtwissen Fürsorge
Arzt	Patient	Respekt vor Autonomie Fürsorge
(Solidar-)Gemeinschaft	Bürger	Fürsorge Gerechtigkeit

Tabelle T.15: Pluralisation

### **3.3 Fazit: Respekt vor der Autonomie des Einzelnen und Verantwortungsdimensionen angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz**

Zur abschließenden Beantwortung der Frage, auf welche Weise das Prinzip der Autonomie angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für die Alzheimer-Demenz im Konkreten sinnvoll ausgeübt werden kann, ist es hilfreich, sich auf die unterschiedlichen Konzepte des Autonomie-Prinzips zu besinnen. Das Versprechen der Public Health Genetics, genetisches Wissen ermögliche es im Sinne Kants, einen größeren Spielraum für autonome Lebensentscheidung zu schaffen, ist zumindest bezogen auf die APOE-Diagnostik nicht zutreffend. Das genetische Wissen ermöglicht es schon alleine deshalb nicht, selbstbestimmter und auch verantwortungsvoller mit der eigenen Gesundheit umzugehen, da die Wirksamkeit präventiver Maßnahmen bisher schlichtweg unklar ist. Ein Zugewinn an Mündigkeit, also die Ermächtigung des *Citoyen*, durch genetische Information sein Leben selbstbestimmter zu führen (vgl. Brand und Brand 2011, Sass 2003), wäre wünschenswert, ist jedoch derzeit zu bezweifeln. So sieht auch der Bioethiker Árnason „*keinen Grund zu glauben, dass die betreffende [genetische] Information Patienten ermächtigen, indem sie diesen etwa größere Kontrolle über die Wahl zwischen unterschiedlichen Behandlungen gestatten*“ (Árnason 2013, S. 275). Árnason bezieht sich in seiner Argumentation auf DTC-Genests und die Art der genetischen Information: „*Zu den Bedingungen freien Handelns gehört es, dass ein solches Handeln auf einem verlässlichen Wissen von den verfügbaren Optionen beruht*“. Die probabilistische genetische Information bezüglich der multifaktoriell bedingten Alzheimer-Demenz ist hingegen mit zu vielen Unsicherheiten verbunden, um tatsächlich die Autonomie des Betroffenen im Sinne Kants zu steigern.

Auch wenn das Wissen um den APOE-Status nicht zur Steigerung der Autonomie des Bürgers taugen mag, stellt sich dennoch die Frage, wie die Autonomie des Einzelnen angesichts der Möglichkeit der APOE-Testung angemessen respektiert werden kann.

Der Wunsch nach Kenntnis des eigenen APOE-Status sollte dann respektiert werden, wenn dieser autonom entstanden ist. Die Entscheidung, wissen zu wollen, kann unter bestimmten Bedingungen als selbstbestimmt gelten. Nach der prozeduralen Definition kann der Wunsch zu wissen auch dann als selbstbestimmt verstanden werden, wenn er „unvernünftig“, beziehungsweise aus medizinischer Sicht nicht nachvollziehbar ist. Aus der Kenntnis des eigenen APOE-Status ergibt sich kein unmittelbarer medizinisch-therapeutischer Nutzen; auch zu Präventionszwecken ist die Information „unnützlich“. Die Entscheidung für eine genetische Suszeptibilitätstestung wäre jedoch trotz der „Unvernünftigkeit“ des Wunsches – also auch wenn sie nach Maßstäben eines klinischen Nutzens irrational erscheint – prozedural als selbstbestimmt zu respektieren. Auch eine substantielle Prüfung erlaubt es unter Umständen, von einer autonomen Entscheidung auszugehen. Wie oben aufgeführt, werden in erster Linie aus medizinischer Sicht irrationale, aber dennoch persönlich begründbare Motive für die



Inanspruchnahme einer APOE-Testung angegeben. Unabhängig davon, welchen Autonomiebegriff man in diesem Fall wählt: Eine vollständige Begrenzung des Rechts auf Wissen aufgrund eines mangelnden klinischen Nutzens muss aus dieser Sicht als Eingriff in die selbstbestimmte Lebensgestaltung interpretiert werden und stellt eine nicht zu rechtfertigende Form des medizinischen Paternalismus dar.

Dies bedeutet jedoch wiederum nicht, dass jegliche Formen des paternalistischen Handelns bezogen auf die APOE-Testung abzulehnen sind. Die Hintergründe der Erkrankung sowie das Verständnis und die Interpretation der genetischen Ergebnisse sind derart komplex, dass der Zugang zu einer Testung freilich nicht, wie von ultra-liberalen Stimmen gefordert, völlig ohne Beschränkungen zugelassen werden darf.

Für die ultra-liberale Position steht auch die Politik der DTC-Genestbieter, denen zufolge ein jeder das individuelle Recht haben sollte, sich frei für eine genetische Testung zu entscheiden. Regulierungen durch den Staat wären nach dieser Argumentation als bevormundend abzulehnen.

Unter individuellen Autonomiegesichtspunkten wäre es ohne Frage begrüßenswert, wenn Formen der Bevormundung abgelöst würden durch eine Situation, in der Individuen als „Experten“ und aktive Verwalter ihrer genetischen Informationen auftreten könnten. Prainsack und Reardon gehen hingegen zu Recht zu bedenken, dass die Selbstbestimmung auf einem völlig unregulierten Markt nicht gesichert werden kann: *„it is questionable how free and independent individual choice in this context is: [...] those who sell products are seldom the best educators of their potential customers“*. Daher kritisieren diese die ultra-liberalen „Fantasien“ eines unbeschränkten Zugangs zur Gendiagnostik<sup>93</sup>: *„the close relationship between modes of producing knowledge and producing economic value are too obvious.“* (Prainsack und Reardon 2008, S. 34)

Dies macht abermals deutlich, dass nur eine neutrale und verlässliche Beratung von professioneller Seite eine selbstbestimmte Entscheidung für genetisches Wissen sicherzustellen vermag. Insbesondere bezogen auf genetische Information bezüglich einer emotional und sozial aufgeladenen Erkrankung wie der Alzheimer-Demenz ist ein umsichtiger Umgang mit genetischen Daten zu fordern. Die Selbstbestimmung des Nutzers muss im Sinne des informed consent durch verlässliche und neutrale Beratung sowie Qualitätskontrollen der Testung gesichert sein. Eine milde Form des starken Paternalismus in Form einer Beratungspflicht vor Inanspruchnahme der Testung ist demnach ethisch nicht nur zulässig, sondern geboten! Eine neutrale, professionelle Beratung ist angesichts der Komplexität der genetischen Suszeptibilitätstestung und ihrer möglichen psychosozialen Implikationen notwendige Voraussetzung einer selbstbestimmten Entscheidung. Diese muss im Zweifel in Form einer Beratungspflicht sichergestellt werden.

---

<sup>93</sup> *“fantasies about ‘empowered’ individuals making free, informed choices in an unregulated genomic marketplace.”* (Prainsack und Reardon 2008, S. 34)

Letztlich sollte es unter Autonomiegesichtspunkten *ausreichend informierten* Personen freistehen, ob sie eine genetische Risikobestimmung in Anspruch nehmen wollen. Konzentriert man sich bei der Beurteilung der genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz jedoch zu sehr auf das individualistische Konzept von Selbstbestimmung, läuft man Gefahr, wichtige Faktoren, unter denen die Entscheidung für Wissen getroffen wird, zu vernachlässigen. Laut Árnason reicht „*es nicht aus, die möglichen Auswirkungen des Einsatzes der Gentechnologie auf die Risikosituation privater Individuen zu betrachten*“ (Árnason 2013, S. 227). Auch angesichts der Gendiagnostik für Alzheimer-Demenz muss berücksichtigt werden, dass Personen sozial eingebettet sind. Die genetischen Daten selbst betreffen in der Regel unmittelbar Angehörige, ebenso wie die psychosozialen Implikationen des Wissens um genetische Prädispositionen Auswirkungen auf Beziehungen zu Familie und Freunden haben können. Fragen der Autonomie können somit im Grunde nicht sinnvoll von dem sie umgebenden sozialen Kontext isoliert werden. Dies verdeutlicht bezogen auf die Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz die bereits dargestellte Diskussion um die *social utility*: Die Entscheidung zur Inanspruchnahme der APOE-Testung unterliegt vielfältigen Beeinflussungen sozialer und gesellschaftlicher Natur. Demnach wird genetische Diagnostik nicht nur im gesundheitlichen Kontext als nützlich interpretiert, sondern hat auch vielfältige soziale Implikationen. Während häufig versucht wird, aus dem potentiellen klinischen Nutzen der Gendiagnostik eine gesundheitliche Eigenverantwortung im Sinne eines vorausschauenden Gesundheitsverhaltens abzuleiten, scheint auch eine soziale Verantwortung angesichts genetischer Risiken wahrgenommen zu werden. Dies machen Erkenntnisse der Empirie deutlich: Als gewichtiger Grund für eine APOE-Testung wurde der Wunsch genannt, mit Hilfe der Testergebnisse allgemein besser für die Zukunft planen zu können und Familienmitglieder vorzubereiten, wie auch diese Interview-Passagen verdeutlichen (Cutler und Hodgson 2003; Hurley et al. 2005):

*“Roberta: When they wanted to know if I wanted to do the program, I go, sure, I want to see where I’m at. Because I can make some decisions in my life that I could take care of everything before and not to have everybody else stress about it. I figured I needed to know because what if I get it? Who’s going to take care of me?”*

[...]

*Olaf: I think probably for the future of my family and my kids because I know I’ve had to play a big part in my mother’s care, so I’d like to be prepared and really have all the ducks in a row and know what is going to happen. That’s why I was interested“* (Hurley et al. 2005, S. 379).

Eine zufriedenstellende Auseinandersetzung mit dieser Thematik ist nur dann möglich, wenn der bioethische Fokus über die individuelle Perspektive auf die APOE-Testung hinaus erweitert wird. Der Wunsch nach Wissen wird ohne Frage von sozialen Bedingungen beeinflusst: Individuen sind in Form bestimmter Rollen, ob als Vater, Mutter, Kind oder auch als Bürger, in Familie und Gesellschaft sozial eingebettet. Die soziale Rolle (und die mit ihr an das Individuum gestellten Erwartungen) sind hierbei

durch soziale Interaktionen mit anderen Akteuren und durch bestimmte moralische Normen determiniert (siehe Schicktanz und Kogel 2013). All diese Determinanten müssen berücksichtigt werden, um Problemfelder genetischer Suszeptibilitätstestung zu identifizieren.

## VI. Zusammenfassung und Ausblick

Die Möglichkeiten einer genetischen Suszeptibilitätstestung der spätmanifesten, multifaktoriell bedingten Alzheimer-Demenz stellen die Gesellschaft vor neue Herausforderungen. Über Direct-to-Consumer-Unternehmen sind präsymptomatische Genuntersuchungen über das Internet verfügbar. Zudem wird voraussichtlich in Zukunft individuellen genetischen Risikofaktoren im Zusammenspiel mit anderen Biomarkern auch im medizinischen Alltag eine wichtige Rolle in der Diagnostik präsymptomatischer Formen der Alzheimer-Demenz zukommen. Angesichts der Möglichkeit einer präsymptomatischen Gendiagnostik für Alzheimer-Demenz besteht Regulationsbedarf. Um zu klären, was ein umfassendes Regulationsmodell aus ethischer Sicht leisten muss, müssen zunächst zentrale ethische Konflikte identifiziert und anwendungsbezogen betrachtet werden. Ziel ist eine Annäherung an die Frage, wie angesichts der Möglichkeit genetischer Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz das Recht auf Selbstbestimmung respektiert werden kann. Die Analyse erlaubt es, gesammelte Thesen zum Umgang mit der Möglichkeit einer genetischen Suszeptibilitätstestung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Dimensionen von Verantwortung für Alzheimer-Demenz zu formulieren. Die systematische Untersuchung des Verantwortungsbegriffes erlaubt es, weitere Problemfelder und Konfliktstellen zu identifizieren, die der bioethischen Analyse mit individualistischem Blick auf die Autonomie des Einzelnen entgehen.

Die Analyse der bisherigen Regulationsansätze offenbart ethische Bedenken, die der Begrenzung des Zugangs zur Testung zugrunde liegen. Auch wenn sich ein langsamer Paradigmenwechsel im Umgang mit der APOE-Testung ankündigt, herrscht unter Experten Konsens darüber, dass eine präsymptomatische APOE-Diagnostik nicht zum klinischen Einsatz kommen sollte. Gemäß derzeit gültiger Richtlinien hätte eine Person, die aus persönlichen Gründen um ihr genetisches Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, zu wissen wünscht, keinen regulären Zugang zur APOE-Testung über einen Arzt. Stattdessen müsste diese Person auf ein kommerzielles Angebot unklarer Güte zurückgreifen.

Diese Restriktion wird neben biomedizinisch-technischen Gründen wie der prädiktiven Wertigkeit der APOE-Testung mit dem fraglichen klinischen Nutzen der Testung als auch der Sorge vor negativen psychosozialen Folgen begründet. Die Beschränkung des Zugangs zur APOE-Testung ist somit paternalistisch begründet: Sie bezieht sich auf das Prinzip der ärztlichen Fürsorge mit dem Ziel, die betreffende Person vor befürchtetem Schaden zu schützen. Damit stellt diese Position einen Eingriff in die Selbstbestimmung dar. Anhand der vorliegenden Empirie muss diese Argumentation kontextbezogen hinterfragt werden. Ergebnisse sozialempririscher Untersuchungen zeigen auf, dass insbesondere Angehörige von Alzheimer-Patienten Interesse an Kenntnis der eigenen genetischen Suszeptibilität,

an AD zu erkranken, haben. Zudem weisen bisherige Studien zu psychosozialen Implikationen der APOE-Testung darauf hin, dass – anders als gemeinhin befürchtet – die genetische Risikoinformation nicht mit dauerhaften, relevanten psychischen Belastungen einherging. Im Gegenteil wurde die APOE-Testung im Allgemeinen als positive Erfahrung und trotz des Wissens um deren mangelnden klinischen Nutzen als nützlich bewertet. Es scheint somit ein persönlicher Nutzen abseits von medizinisch-klinischem Nutzen zu bestehen.

*These 1: Es besteht ein Recht auf Wissen um die eigene genetische Suszeptibilität für Alzheimer-Demenz.*

Grundsätzlich ist es ethisch geboten, den Wunsch nach Kenntnis des eigenen APOE-Status zu respektieren, sofern dieser autonom entstanden ist. Damit die Entscheidung zur Testung als prozedural selbstbestimmt gelten kann, müssen Grundvoraussetzungen im Sinne eines informed consent vorausgegangen und sein, die eine neutrale und verlässliche Beratung beinhalten müssen. Zudem muss die Qualität und Nachprüfbarkeit der Testung gesichert sein. Einer ausreichend informierten Person sollte es freistehen, ob sie eine genetische Suszeptibilitätstestung in Anspruch nimmt.

In der oben dargestellten Diskrepanz zwischen der aktuellen Restriktion des Zugangs zur Testung und dem aus persönlichen - nicht aus medizinischen Gründen - bestehenden Wunsch nach Wissen offenbart sich der Konflikt zwischen dem ärztlichen Anspruch auf Fürsorge einerseits und dem Respekts vor der Autonomie des Einzelnen andererseits als ein zentrales medizinethisches Problem der Debatte. Unter der Berücksichtigung der empirischen Erkenntnisse erscheint die Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung allein aus Sorge um individuelle Belastungen der betreffenden Person ethisch unzulässig. Ein dem Wunsch zum Wissen entgegenstehender „Schutz“ des Einzelnen ist nur in konstruierten Einzelsituationen ethisch haltbar.

*These 2: Die aktuelle paternalistische Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung muss somit in ihrer derzeit angewandten Form im Sinne eines starken Paternalismus problematisiert werden.*

Auch wenn „klassische“ paternalistische Positionen in der Medizin generell als überholt gelten, kommt, wie die vorliegende Arbeit zeigt, im praktischen Umgang mit prädiktiver Gendiagnostik dem Fürsorgeprinzip auch weiterhin eine wichtige Rolle zu. Angesichts der Komplexität und den weitreichenden Implikationen der APOE-Testung ist die adäquate Aufklärung und Beratung verpflichtend zu fordern, da nur durch einen deliberativen Entscheidungsprozess eine als selbstbestimmt geltende Entscheidung eingeleitet werden kann

*These 3: Ein unbeschränkter Zugang zur genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz über kommerzielle Unternehmen ist ethisch problematisch. Eine Beratungspflicht vor Inanspruchnahme einer Testung ist zu fordern.*

Im Umgang mit genetischer Suszeptibilitätstestung kann Selbstbestimmung nur durch verlässliche und neutrale Beratung sowie Qualitätskontrollen gesichert werden. Ich plädiere daher im Umgang mit genetischer Suszeptibilitätstestung für AD für eine milde Form des starken Paternalismus im Sinne einer Beratungspflicht vor Inanspruchnahme einer APOE-Testung. Denn eine adäquate Aufklärung und Beratung ist notwendige Voraussetzung für eine selbstbestimmte Entscheidung. Dies gilt umso mehr angesichts der komplexen Gegebenheiten der APOE-Diagnostik und ihrer möglichen Konsequenzen. Die aktuelle Praxis eines unkontrollierten Zugangs zur APOE-Testung über kommerzielle online-Unternehmen bedarf daher einer entsprechenden rechtlich bindenden Regulation.

Die kontextbezogene Selbstbestimmungsfähigkeit kann nur durch eine professionelle Beratung, im Zweifel in Form einer Beratungspflicht, gewährleistet werden. Diese muss durch neutrale Berater erfolgen. Anbieter kommerzieller Testverfahren kommen hiermit nicht als Berater in Frage. Gleichzeitig lässt sich jedoch aus dem Recht auf Wissen ohne therapeutische oder präventive Relevanz nicht zwangsläufig eine Verpflichtung der Ärzteschaft ableiten, einer Beratung sowie einer entsprechenden Testung nachzukommen. Auch aus Ressourcegründen ist zu hinterfragen, ob sich die ärztliche Fürsorgepflicht auch auf eine sich abseits des klassischen medizinischen Kontextes bewegende genetische Diagnostik bezieht. Da dennoch unzweifelhaft die Notwendigkeit einer verlässlichen und neutralen genetischen Beratung besteht, wird in Zukunft zu klären sein, ob dies ggf. durch eine andere Berufsgruppe im Sinne eines genetischen Beraters gewährleistet werden könnte.

*These 4: Auch ohne unmittelbaren klinischen Nutzen besteht ein Recht auf Wissen um die eigenen genetische Suszeptibilität für Alzheimer-Demenz.*

Bei mangelnden Präventions- und Therapieoptionen sowie aufgrund der probabilistischen Natur der APOE-Diagnostik bleibt die genetische Information in der Regel medizinisch ohne Konsequenz. Aus der APOE-Testung ergibt sich zum aktuellen Zeitpunkt aus medizinisch-klinischer Sicht kein unmittelbarer Nutzen. Wie Empirie und theoretische Überlegungen zeigen, lässt sich jedoch auch abseits des klinischen Nutzens ein persönlicher, sozialer Nutzen identifizieren. So wird angegeben, die genetische Information zum Beispiel zur Altersplanung oder zur Vorbereitung von Angehörigen verwenden zu wollen. Die Nutzenzuschreibung mit alleiniger Bezugnahme auf eine *clinical utility* greift somit in der vorliegenden Debatte zu kurz. Hier und vermutlich auch in einer weiterführenden Auseinandersetzung mit prädiktiver genetischer Diagnostik ist daher der Begriff einer *personal utility* hilfreich.

Der Wunsch nach Wissen um den eigenen APOE-Status mag für den einen irrational erscheinen, für den anderen als nützlich empfunden werden; zusammenfassend gilt im Fall der genetischen Suszeptibilitätstestung für Alzheimer-Demenz: Vorausgesetzt, bestimmte Kriterien sind erfüllt, muss sowohl aus prozeduraler, als auch zum Teil aus substantieller Sicht die Entscheidung, wissen zu wollen, als selbstbestimmt gelten.

Die vollständige Begrenzung des Zugangs zur APOE-Testung aufgrund des mangelnden klinischen Nutzens ist somit als Eingriff in die Autonomie des Einzelnen zu werten und als nicht zu rechtfertigende Form des Paternalismus abzulehnen.

Gleichzeitig zeigt die Auseinandersetzung mit den psychosozialen Implikationen der APOE-Testung, dass die individuelle Entscheidung für und wider eine Testung unterschiedlichen sozialen Faktoren unterliegt bzw. diese beeinflusst. Um mögliche Auswirkungen genetischer Suszeptibilitätstestung für AD aus ethischer Perspektive zu beurteilen, muss der Blickwinkel über die individualistische Perspektive hinaus erweitert werden, um alle Determinanten identifizieren zu können, die das Thema betreffen. Im Sinne einer social utility wird der Wunsch des Wissenwollens um das eigene genetische Risikoprofil durch vielfältige soziale Bedingungen beeinflusst. So wird die genetische Information beispielsweise im familiären Kontext als nützlich empfunden, um verantwortlich zu handeln und für die gemeinsame Zukunft planen zu können.

Zudem gilt es zu bedenken, dass nicht nur soziale und gesellschaftliche Erwartungen Einfluss auf vermeintlich selbstbestimmte Entscheidungen nehmen. Im Sinne eines „Neopaternalismus“ nach Feuerstein lassen sich im vorliegenden Kontext auch gesundheitsökonomische und biopolitische Einflüsse auf das „Wissenwollen“ und Entscheidungsverhalten identifizieren.

Einhergehend mit zu beobachtenden gesellschaftlichen Entsolidarisierungsprozessen, wie zum Beispiel im gesundheitspolitischen Diskurs um eine Stärkung der genetischen Eigenverantwortung (siehe auch Public Health Genetics), werden anhand der Möglichkeit der APOE-Testung neue Erwartungen und Pflichten an Individuen formuliert. Hierdurch wird das vorliegende Spannungsfeld zwischen Autonomie und Verantwortung deutlich:

*These 5: Die vermeintlich autonome Entscheidung für Wissen kann in der lebensweltlichen Praxis durch abstrakte Verantwortungszuschreibungen im Sinne des Allgemeinwohls subtil beeinflusst werden.* Nicht nur soziale und gesellschaftliche Erwartungen nehmen Einfluss auf die Patientenautonomie. Wie gezeigt wurde, müssen heute insbesondere gesundheitsökonomische und biopolitische Einflüsse auf das individuelle Wollen und Entscheidungsverhalten berücksichtigt werden. Angesichts dieser neopaternalistischen Einflüsse wird die Bedeutung der ärztlichen Bindung an weitere ethische Prinzipien ärztlichen Handelns neben dem Respekt vor der Autonomie des Einzelnen deutlich, nämlich die des Wohltuns und Nichtschadens.

Wie die systematische Analyse des Verantwortungsbegriffes zeigt, lässt sich aus der Möglichkeit der APOE-Testung keinesfalls eine Pflicht zum Wissen ableiten. Anders als unter anderem DTC-Unternehmen suggerieren, ermächtigt die Kenntnis um die eigene genetische Suszeptibilität für Alzheimer-Demenz Individuen aktuell nicht, größere Kontrolle über die eigene Gesundheit zu erlangen. Hierzu fehlt es schlichtweg an Präventions- und Therapieoptionen.

Allein aus Kausalitätsgründen besteht somit keine Pflicht zum risikoadaptierten Gesundheitsverhalten.

*These 6: Eine Zuweisung von individueller Verantwortung im Sinne von Schuldhaftigkeit ist im vorliegenden Kontext eindeutig abzulehnen. Bezogen auf die genetische Suszeptibilität für Alzheimer-Demenz ist eine Pflicht zum Wissen ethisch nicht zu rechtfertigen.*

Vielmehr wird offenbar, dass im Falle der genetischen Suszeptibilität für Alzheimer-Demenz dort, wo genaue Zusammenhänge und Kausalitäten zwischen verschiedenen Einflussfaktoren und der Krankheitsentstehung nicht zu identifizieren sind, die Zuweisung der alleinigen Verantwortung im Sinne von Pflicht oder Schuldhaftigkeit abzulehnen ist. Im vorliegenden Kontext, also bezogen auf Gesundheit und Altern, ist Verantwortung nach Young als „sozial“ zu verstehen. In dieser geteilten Verantwortung kann genetische Eigenverantwortung ein Element von vielen darstellen. Fernab von Schuldhaftigkeit kann eine genetische Eigenverantwortung im Sinne einer sozialen Verantwortung praktiziert werden und legitimiert sein. Jeder ist in gewissen Maßen, zugleich jedoch niemand alleine für seine Gesundheit und sein Alter(n) verantwortlich.



## VII. Literaturverzeichnis

- 23andMe (2013): Take a more active role in managing your health.  
<https://www.23andme.com/health> [zuletzt geprüft am 16.05.2013]
- 23andMe (2017): Learn how your DNA may affect your health.  
<https://www.23andme.com/en-gb/health/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Ach JS, Schöne-Seifert B: "Relationale Autonomie". Eine kritische Analyse. In:  
Wiesemann C, Simon A (Hrsg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen -  
Praktische Anwendungen. Mentis, Münster 2013, 42-60
- Aguzzi A, Glatzel M, Tolnay M, Hans V, Wiestler OD: Morbus Alzheimer. In: Böcker W,  
Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrsg.): Pathologie. Elsevier, Urban & Fischer,  
München, Jena 2008, 246
- Aisen PS (2009): Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward.  
*Alzheimers Res Ther* 1(2), 1-6
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman  
DM, Jagust WJ, Petersen RC (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* 7(3), 270-279
- Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR (1999): A worldwide  
assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric  
hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet*  
64(5), 1293-1304
- Alzheimer A (1907): Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine  
Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 64, 146-148
- Alzheimer Europe: The value of knowing. o.Verl.,Luxembourg 2011
- Alzheimer's Association (2011): Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers  
Dement* 7(2), 208-244
- Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2009. o.Verl., London 2009
- American College of Medical Genetics, American Society of Human Genetics Working  
Group (1995): Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer  
disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human  
Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. *JAMA* 274(20), 1627-  
1629
- American Geriatrics Society Ethics Committee (2001): Genetic testing for late-onset  
Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 49(2), 225-226
- AOK: Prädiktive Gentests in der Medizin. Vom richtigen Umgang mit Wissen und  
Nichtwissen. o.Verl., Berlin 2006
- APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR. Text Revision.  
American Psychiatric Association, o.Verl., Washington 2000
- Aristoteles: Aristoteles' Metaphysik. Bücher I (A)-VI (E). Meiner, Hamburg 1989
- Árnason V: Patientenautonomie, Humangenetik und Biopolitik. In: Wiesemann C, Simon  
A (Hrsg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen - Praktische  
Anwendungen. Mentis, Münster 2013, 275-285

- Arribas-Ayllon M, Sarangi S, Clark A (2008): Managing self-responsibility through other-oriented blame: Family accounts of genetic testing. *Soc Sci Med* 66 (7), 1521-1532
- Arribas-Ayllon M, Featherstone K, Atkinson P (2011): The practical ethics of genetic responsibility: Non-disclosure and the autonomy of affect. *Soc Theor Health* 9 (1), 3-23
- Ashida S, Koehly LM, Roberts JS, Chen CA, Hiraki S, Green RC (2009): Disclosing the disclosure: factors associated with communicating the results of genetic susceptibility testing for Alzheimer's disease. *J Health Commun* 14 (8), 768-784
- Alzheimer's Association, National Institute on Aging (1998): Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol Aging* 19 (2), 109-116
- Bayertz K: Eine kurze Geschichte der Herkunft der Verantwortung. In: Bayertz K (Hrsg.): Verantwortung. Prinzip oder Problem? Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt 1995, 3-71
- Beauchamp TL, Faden RR: Bedeutung und Elemente des Informierten Einverständnisses. In: Wiesing U (Hrsg.): Ethik in der Medizin. Ein Reader. Reclam, Stuttgart 2000, 96-98
- Beauchamp TL, Childress JF: Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, New York 2009
- Bertram L, Tanzi RE (2001): Dancing in the dark? The status of late-onset Alzheimer's disease genetics. *J Mol Neurosci* 17 (2), 127-136
- Bertram L, Tanzi RE (2008): Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 9 (10), 768-778
- 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 Genomi* 18 (2), 78-86
- Bickeboller H, Campion D, Brice A, Amouyel P, Hannequin D, Didierjean O, Penet C, Martin C, Pérez-Tur J, Michon A (1997): Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 60 (2), 439-446
- Bickel H (2000): Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 62 (4), 211-218
- Bickel H (2010): Die Epidemiologie der Demenz.  
[http://www.deutschealzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01\\_10.pdf](http://www.deutschealzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01_10.pdf) [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Bielefeldt H: Autonomie. In: Düwell M, Hübenthal C, Werner MH (Hrsg.): Handbuch Ethik. Verlag J. B. Metzler, Stuttgart 2002, 305-308
- Bird TD (1999): Outrageous fortune: the risk of suicide in genetic testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 64 (5), 1289-1292
- Bloch M, Fahy M, Fox S, Hayden MR (1989): Predictive testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *Am J Med Genet* 32 (2), 217-224
- Böckmann R: Gesundheitsversorgung zwischen Solidarität und Wettbewerb. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden 2009
- Brand A, Brand H (2011): Health Literacy and Public Health Genomics: Innovation Management by Citizens. *Public Health Genomi* 14 (4-5), 193-194
- Brand A, Dabrock P, Paul N, Schröder P: Gesundheitssicherung im Zeitalter der Genomforschung. Diskussion, Aktivität und Institutionalisierung von Public

- Health Genetics in Deutschland. Gutachten im Auftrag der Friederich-Ebert-Stiftung, o.Verl., Berlin 2004
- Breitner J, Wyse B, Anthony J (1999): APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology* 53 (2), 321-331
- Brody H, Conneally M, Gauthier S, Jennings C, Lennox A, Lovestone S (1995): Consensus statement on predictive testing for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 9(4), 182-187
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998): Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 88 (9), 1337-1342
- Brown T, Roberts JS, LaRusse SA, Barber M, Relkin N, Whitehouse P, Post S, Sadovnick AD, Quaid K, Ravdin L (2002): Impact of genetic risk assessment for Alzheimer's disease. *J Genet Couns* 11 (6), 446-447
- Bundesärztekammer (2003): Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch Arztebl* 100 (19), A538
- Bundesgesundheitsministerium (2015): Präventionsgesetz. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/praeventionsgesetz.html> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Burgemeister J (2003): Teacher was refused job because relatives have Huntington's disease. *BMJ* 327 (7419), 827
- Buselmaier W, Tariversian G: Humangenetik. Springer, Heidelberg 2006
- Buyx A: Eigenverantwortung als Kriterium der Prioritätensetzung in Medizinsystem und Public Health. In: Strech D und Marckmann G (Hrsg.): *Public Health Ethik*. Lit Verlag, Berlin 2010, 129-153
- Caselli RJ, Marchant GE, Hunt KS, Henslin BR, Kosiosek HE, Langbaum J, Robert JS, Dueck AC (2015): Predictive Testing for Alzheimer's Disease: Suicidal Ideation in Healthy Participants. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 29 (3), 252-254
- Cassidy MR, Roberts JS, Bird TD, Steinbart EJ, Cupples LA, Chen CA, Linnenbringer E, Green RC (2008): Comparing test-specific distress of susceptibility versus deterministic genetic testing for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 4 (6), 406-413
- CDU (2013): Regierungsprogramm 2013. <https://www.cdu.de/sites/default/files/media/dokumente/regierungsprogramm-2013-2017-langfassung-20130911.pdf> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Chadwick R: The philosophy of the right to know and the right not to know. In: Chadwick R, Levitt M, Shickle D (Hrsg.): *The Right to Know and the Right not to Know*. Ashgate, Aldershot 1997, 13-22
- Chao S, Roberts JS, Marteau TM, Silliman R, Cupples LA, Green RC (2008): Health behavior changes after genetic risk assessment for Alzheimer disease: The REVEAL Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22 (1), 94-97
- Chase GA, Geller G, Havstad SL, Holtzman NA, Bassett SS (2002): Physicians' propensity to offer genetic testing for Alzheimer's disease: results from a survey. *Genet Med* 4 (4), 297-303
- Cohrs M, Meins W (2000): Die Einstellung von Angehörigen zur Frühdiagnose der Alzheimerschen Krankheit. *GeroPsych* 13, 125-129
- Christensen KD, Roberts JS, Uhlmann WR, Green RC (2011): Changes to perceptions of the pros and cons of genetic susceptibility testing after APOE genotyping for Alzheimer disease risk. *Genet Med* 13 (5), 409-414

- 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 (1), 10
- Clausen J: Zur Bedeutung des Reflexionsgleichgewichts für Spezifizierung allgemeiner Prinzipien zu prima facie gültigen moralischen Regeln. In: Rauprich O, Steger F (Hrsg.): *Prinzipienethik in der Biomedizin. Moralphilosophie und medizinische Praxis*. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2005, 378-396
- Clouser KD und Gert B (1990): A Critique of Principlism. *J Med Philos* 15 (2), 219-236
- Codori AM, Slavney PR, Young C, Miglioretti DL, Brandt J (1997): Predictors of psychological adjustment to genetic testing for Huntington's disease. *Health Psychol* 16 (1), 36-50
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 (5123), 921-923
- Cutler SJ und Hodgson LG (2003): To test or not to test: interest in genetic testing for Alzheimer's disease among middle-aged adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 18 (1), 9-20
- Dahlbäck B (2003): The discovery of activated protein C resistance. *J. Thromb Haemost* 1 (1), 3-9
- Daniels N: *Justice and Justification. Reflective Equilibrium in Theory and Practice*. Cambridge University Press, Cambridge 1996
- Daniels N: Das weite Überlegungsgleichgewicht in der Praxis. In: Rauprich O, Steger F (Hrsg.): *Prinzipienethik in der Biomedizin. Moralphilosophie und medizinische Praxis*. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2005, 340-365
- Daw EW, Payami H, Nemens EJ, Nochlin D, Bird TD, Schellenberg GD, Wijsman EM (2000): The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 66 (1), 196-204
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften, acatec, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2012): Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. Stellungnahme. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*. 16 (1), 313-378
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2002): Leitsätze zu ethischen Fragestellungen. [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/leitsaetze\\_ethik\\_dalzg.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/leitsaetze_ethik_dalzg.pdf) [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2016): Die Genetik der Alzheimer-Krankheit. [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt4\\_genetik\\_dalzg.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt4_genetik_dalzg.pdf) [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Deutscher Bundestag (2008): Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). Bundestagsdrucksache 16/10532. 2008
- Deutscher Ethikrat: *Demenz und Selbstbestimmung - Stellungnahme*. o.Verl., Berlin 2012
- Deutscher Ethikrat: *Stellungnahme deutscher Ethikrat: Die Zukunft der genetischen Diagnostik - von der Forschung in die klinische Anwendung*. o. Verl., Berlin 2013

- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) zu „Direct-to-Consumer“ (DTC)-Gentests. o. Verl., München 2011
- DGPPN und DGN: Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Springer, Berlin 2010
- DGPPN und DGN S3-Leitlinie "Demenzen". o. Verl., Bonn 2016
- Dvoskin R, Kaufman D (2011): Tables of Direct-to-Consumer Genetic Testing Companies and Conditions Tested - August 2011. Genetics and Public Policy Center. o.Verl., Washington 2011
- Dworkin G (2010): Paternalism. The Stanford Encyclopedia of Philosophy. <http://plato.stanford.edu/archives/sum2010/entries/paternalism/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Eckert SL, Katzen H, Roberts JS, Barber M, Ravdin LD, Relkin NR, Whitehouse PJ, Green RC (2006): Recall of disclosed apolipoprotein E genotype and lifetime risk estimate for Alzheimer's disease: the REVEAL Study. *Genet Med* 8(12), 746-751
- Enquete-Kommission "Recht und Ethik der modernen Medizin" (2002): Schlussbericht. Deutscher Bundestag. 14. Wahlperiode. Bundestagsdrucksache 14/9020. 2002
- Ertekin-Taner N (2007): Genetics of Alzheimer's Disease: A Centennial Review. *Neurol Clin* 25(3), 611-667
- Ertekin-Taner N (2010): Genetics of Alzheimer disease in the pre- and post-GWAS era. *Alzheimer Res Ther* 2(3), 1-12
- Faden RR, Beauchamp TL: A History and Theory of Informed Consent. Oxford University Press, Oxford 1986
- Farrer L, Cupples L, Haines J, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997): Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278(16), 1349-1356
- FDA - Food and Drug Administration (2013): Warning Letter. <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm376296.htm> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- FDA - Food and Drug Administration (2015): News Release: FDA permits marketing of first direct-to-consumer genetic carrier test for Bloom syndrome. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm435003.htm> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- FDP (2013): Bürgerprogramm 2013. [http://www.fdp.de/files/408/B\\_rgerprogramm\\_A5\\_Online\\_2013-07-23.pdf](http://www.fdp.de/files/408/B_rgerprogramm_A5_Online_2013-07-23.pdf) [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Feinberg J (1971): Legal Paternalism. *Can J Philos* 1(1), 105-124
- Ferri C, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y (2005): Global prevalence of dementia. A Delphi consensus study. *Lancet* 366(9503), 2112-2117
- Feuerstein G: Biopolitische Paradoxien der Patientenautonomie. In: Wiesemann C, Simon A (Hrsg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. Mentis, Münster 2013, 250-262
- Feuerstein G, Kuhlmann E: Neopaternalistische Medizin: Der Mythos der Selbstbestimmung im Arzt-Patient-Verhältnis. Huber, Bern 1999
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): Mini-Mental State. A practical method for grading the state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12, 189-198.

- Foster MW, Mulvihill JJ, Sharp RR (2009): Evaluating the utility of personal genomic information. *Genet Med* 11 (8), 570-574
- Frankfurt HG: Freiheit und Selbstbestimmung. Akademie Verlag, Berlin 2001
- Frost S, Myers LB, Newman SP (2001): Genetic screening for Alzheimer's disease: what factors predict intentions to take a test? *Behav Med* 27 (3), 101-109
- Gandy S (2005): The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 115 (5), 1121-1129
- Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL (2006): Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 63 (2), 168-174
- Gleixner C, Müller M, Wirth S-B: Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis 2011/12. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach am Rhein 2011
- Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, Strecker MN, Roberts JS, Burke W, Mayeux R (2011): Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 13 (6), 597-605
- Gooding HC, Linnenbringer EL, Burack J, Roberts JS, Green RC, Biesecker BB (2006): Genetic susceptibility testing for Alzheimer disease: motivation to obtain information and control as precursors to coping with increased risk. *Patient Educ Couns* 64 (1-3), 259-267
- Gorelick PB (2004): Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 35 (11 Suppl 1), 2620-2622
- Graumann SG: Genetische Diagnostik und Eugenik: Genforschung, genetische Diagnostik und Eugenik. In: Stoecker R, Neuhäuser C, Raters M-L (Hrsg.): Handbuch Angewandte Ethik. Metzler, Stuttgart 2011, 432-436
- Green RC (2002): Risk Assessment for Alzheimer's Disease with Genetic Susceptibility Testing: Has the Moment Arrived? *Alzheimers Care Q* 3 (3), 208-214
- Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, Eckert SL, Butson M, Sadovnick AD, Quaid KA (2009): Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 361 (3), 245-254
- Grosse S, Houry M (2006): What is the clinical utility of genetic testing? *Genet Med* 8 (7), 448-450
- Hacke W: Neurologie. Springer, Heidelberg 2010
- Hardy J, Allsop D (1991): Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacol Sci* 12 (10), 383-388
- Hardy J, Selkoe DJ (2002): The amyloid hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297 (5580), 353-356
- Hardy J, Myers A, Wavrant-De Vrieze F (2004): Problems and solutions in the genetic analysis of late-onset Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 1 (4-5), 213-217
- Hartzband P, Groopman J (2011): The New Language of Medicine. *N Engl J Med* 365 (15), 1372-1373
- Häussinger D, Fromm M, Tauber R: Proteinstoffwechsel. In: Siegenthaler W, Blum HE (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. Thieme Verlag, Stuttgart 2006, 108-128
- Hayden MR (2000): Predictive testing for Huntington's disease: the calm after the storm. *Lancet* 356 (9246), 1944-1945
- HDSA: Guidelines for Genetic Testing for Huntington's Disease. The Huntington's Disease Society of America. o. Verl., New York 1994

- Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA (2001): Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol* 153 (2), 132-136
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA (2003): Alzheimer's disease in the U.S. population: Prevalence estimates using the 2000 Census. *Arch Neurol* 60 (8), 1119-1122
- Hedgecoe A (2006): La maladie d'Alzheimer, les spécialistes et les débats éthiques sur les tests génétiques. *Sci Soc Sante* 24 (1), 57-82
- Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y (2008): Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology* 71 (19), 1489-95
- Hildt E: Vom Miteinander und Gegeneinander der Beauchamp-Childress-Prinzipien. In: Rauprich O und Steger F (Hrsg.): *Prinzipienethik in der Biomedizin. Moralphilosophie und medizinische Praxis*. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2005, 315-338
- Hildt E: *Autonomie in der biomedizinischen Ethik. Genetische Diagnostik und selbstbestimmte Lebensgestaltung*. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2006
- Hildt E: Prädiktive Medizin und Patientenautonomie im Wandel. In: Schäfer D, Frewer A, Schockenhoff E, Wetzstein V (Hrsg.): *Gesundheitskonzepte im Wandel. Geschichte, Ethik und Gesellschaft. Geschichte und Philosophie der Medizin*. Band 6. Franz Steiner Verlag, Stuttgart 2008, 277-291
- Hildt E: Prädiktive genetische Diagnostik und das Recht auf Nichtwissen. In: Hirschberg I, Griebler E, Littig B, Frewer A (Hrsg.): *Ethische Fragen genetischer Beratung. Klinische Erfahrungen, Forschungsstudien und soziale Perspektiven*. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main 2009, 225-240
- Hipps YG, Roberts JS, Farrer LA, Green RC (2003): Differences between African Americans and Whites in their attitudes toward genetic testing for Alzheimer's disease. *Genet Test* 7 (1), 39-44
- 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 (2), 130-136
- Hirschberg I, Strech D: *Public Health: Eine Einführung zur Theorie und Praxis der Disziplin*. In: Strech D, Marckmann G (Hrsg.): *Public Health Ethik*. Lit Verlag, Berlin 2010, 15-42
- Holtzman NA, Watson MS: *Promoting Safe and Effective Genetic testing in the United States. Final report of the Task Force on Genetic Testing*. o. Verl., o. O. 1997
- Honnefelder L : *Anwendung in der Ethik und angewandte Ethik*. In: Honnefelder L, Streffer C (Hrsg.): *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*. Band 4.; De Gruyter, Berlin 1999, 273-282.
- Howe E (2010): What Psychiatrists Should Know about Genes and Alzheimer's Disease. *Psychiatry (Edgmont)* 7 (10), 45-51
- Huggins M, Bloch M, Wiggins S, Adam S, Suchowersky O, Trew M, Klimek M, Greenberg CR, Eleff M, Thompson LP (1992): Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet* 42 (4), 508-515
- Hurley AC, Harvey FR, 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 Other Dement* 20 (6), 374-381
- IHA, WFN (1994): *Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease*. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of

- Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology* 44(8), 1533-1536
- Illes F, Bernhardt T, Prell K, Rietz C, Rudinger G, Froelich L, Maier W, Rietschel M (2006): Einstellung zu genetischen Untersuchungen auf Alzheimer-Demenz. *Z Gerontol Geriatr* 39(3), 233-239
- IQWiG: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. o. Verl., Köln 2007
- Jonas H: Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation. Suhrkamp, Frankfurt am Main 2003
- Karobi M: A Journey Through Genetics. Part II. Morgan & Claypool Life Science, San Rafael 2014
- Khachaturian ZS (1985): Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 42(11), 1097-1105
- Kollek R, Lemke T: Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen prädiktiver Gentests. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2008
- Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V. (2000): Stellungnahme zur postnatalen prädiktiven genetischen Diagnostik. *medgen* 12, 376-377
- Konrad M: Narrating the new predictive genetics: ethics, ethnography and science. Cambridge University Press, Cambridge 2005
- Kreuz FR: Psychosoziale und ethische Aspekte genetischer Diagnostik: Das Beispiel Huntingtonsche Krankheit. In: Hirschberg I, Griesler E, Littig B, Frewer A (Hrsg.): Ethische Fragen genetischer Beratung. Klinische Erfahrungen, Forschungsstudien und soziale Perspektiven. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main 2009, 51-83
- Kristof ND: Staying Alive, Staying Human. *The New York Times*, New York 11.02.2003 <http://www.nytimes.com/2003/02/11/opinion/staying-alive-staying-human.html> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Kurz A: Demenzerkrankungen – Ursachen, Symptome und Verlauf. In: Hallauer JF, Kurz A (Hrsg.): Weißbuch Demenz. Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland. Thieme, Stuttgart 2002, 10-14
- Lanzerath D (2001): Genetisches Wissen und Nicht-Wissen. Das menschliche Selbstverständnis und die Erschließung des Humangenoms. *Polit Mein* 384, 19-25
- LaRusse S, Roberts JS, Marteau TM, Katzen H, Linnenbringer EL, Barber M, Whitehouse P, Quaid K, Brown T, Green RC (2005): Genetic susceptibility testing versus family history-based risk assessment: Impact on perceived risk of Alzheimer disease. *Genet Med* 7(1), 48-53
- Leitlinie Demenzen 2016 s. DGPPN und DGN S-3 Leitlinie "Demenzen" 2016
- Lemke T: Veranlagung und Verantwortung. Transcript Verlag, Bielefeld 2004
- Lemke T: Genetic Responsibility and Neo-Liberal Governmentality: Medical Diagnosis as Moral Technology. In: Beaulieu A, Gabbard D (Hrsg.): Michel Foucault and power today. International multidisciplinary studies in the history of the present. Lexington Books, Oxford 2006, 83-91
- Lemke T: Susceptible individuals and risky rights. Dimensions of genetic responsibility. In: Burri RV, Dumit J (Hrsg.): Biomedicine as Culture. Instrumental Practices, Technoscientific Knowledge, and New Modes of Life. Routledge, New York 2007, 151-165
- Lessenich S: Die Neuerfindung des Sozialen: der Sozialstaat im flexiblen Kapitalismus. Transcript-Verlag, Bielefeld 2008



- Lessenich, S: Lohn und Leistung, Schuld und Verantwortung. Das Alter in der Aktivgesellschaft. In: Dyk S, Lessenich S (Hrsg.): Die jungen Alten. Analysen einer neuen Sozialfigur. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2009, 279-295
- Lineweaver TT, Bondi MW, Galasko D, Salmon DP (2014): Effect of Knowledge of APOE Genotype on Subjective and Objective Memory Performance in Healthy Older Adults. *Am J Psychiatry*. 171(2), 201-208.
- Linnenbringer E, Roberts JS, Hiraki S, Cupples LA, Green RC (2010): "I know what you told me, but this is what I think:" perceived risk of Alzheimer disease among individuals who accurately recall their genetics-based risk estimate. *Genet Med* 12 (4), 219-227
- Lock M, Freeman J, Chilibeck G, Beveridge B, Padolsky M (2007): Susceptibility genes and the question of embodied identity. *Med Anthropol Q* 21(3), 256-276
- Mackenzie C, Stoljar N: Relational autonomy: feminist perspectives on autonomy, agency, and the social self. Oxford University Press, New York 2000
- Maier W (2002): Mitteilung Referat Psychiatrische Genetik in der DGPPN. 73(10), 1013
- 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
- Marckmann G, Möhrle M, Blum A (2004): Gesundheitliche Eigenverantwortung. Möglichkeiten und Grenzen am Beispiel des malignen Melanoms. *Hautarzt* 55 (8), 715-720
- Marteau TM, Roberts S, LaRusse S, Green RC (2005): Predictive genetic testing for Alzheimer's disease: impact upon risk perception. *Risk Anal* 25 (2), 397-404
- Mayeux R, Sano M, Chen J, Tatemichi T, Stern Y (1991): Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders. *Arch Neurol* 48 (3), 269-273
- Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, Hyman BT, Crain B, Tang MX, Phelps CH (1998): Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 338 (8), 506-511
- McConnell LM, Koenig BA, Greely HT, Raffin TA (1999): Genetic testing and Alzheimer disease: recommendations of the Stanford Program in Genomics, Ethics, and Society. *Genet Test* 3(1), 3-12
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 (7), 939-944
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R (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. *Alzheimer's Dement* 7(3), 263-269
- Meincke U, Kosinski C, Zerres K, Maio G (2003): Psychiatrische und ethische Aspekte genetischer Diagnostik am Beispiel der Chorea Huntington. *Nervenarzt* 74 (5), 413-419
- Meiser B, Dunn S (2000): Psychological impact of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 (5), 574-578

- Mieth D: Der Umgang mit dem genetischen Wissen - Der moralische Status des Nicht-Wissens. In: Honnefelder L, Propping P (Hrsg.): Was wissen wir, wenn wir das menschliche Genom kennen? DuMont, Köln 2001, 263-264
- Mirra S, Heyman A, McKeel D, Sumi S, Crain B, Brownlee L, Vogel F, Hughes J, van Belle G, Berg L (1991): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41(4), 479-486
- Müller U, Riemenschneider M, Kurz A (2004): Alzheimer Krankheit: Molekulare Diagnostik und genetische Beratung. *medgen* 16, 316-320
- Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, Au R, White RF, Knoefel JE, Cobb JL (1996): Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology* 46(3), 673-677
- National Institute on Aging (2011): Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet. <http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/geneticsfs.htm> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Nationaler Ethikrat: Selbstbestimmung und Fürsorge am Lebensende. Stellungnahme. o. Verl., Berlin 2006
- Neuhäuser C: Verantwortung. In: Stoecker R, Neuhäuser C, Raters M-L (Hrsg.): Handbuch Angewandte Ethik. Metzler, Stuttgart 2011, 120-125
- Neumann PJ, Hammitt JK, Mueller C, Fillit HM, Hill J, Tetteh NA, Kosik KS (2001): Public attitudes about genetic testing for Alzheimer's disease. *Health Aff (Millwood)* 20(5), 252-264
- Novas C, Rose N (2000): Genetic risk and the birth of the somatic individual. *Econ Soc* 29(4), 485-513
- Patzig G (1989): Gibt es eine Gesundheitspflicht? *Ethik Med* 1(1), 3-12
- Paul NW (2010): Medizinische Prädiktion, Prävention und Gerechtigkeit: Anmerkungen zu ethischen Dimensionen eines biomedizinischen Ideals. *Ethik Med* 22(3), 191-205
- Paul NW, Mitzkat A, Zober A: Public Health und das biomedizinische Ideal der Prädiktion. In: Strech D, Marckmann G (Hrsg.): Public Health Ethik. Lit Verlag, Berlin 2010, 67-76
- Petersen R, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E (1999): Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3), 303-308
- Polidori MC, Nelles G, Pientka L (2010): Prevention of dementia: focus on lifestyle. *Int J Alzheimers Dis* 29, 1-10
- Poschardt U: Gesundheit ist die Pflicht eines jeden Bürgers. Die Welt, Berlin 17.07.2010 <https://www.welt.de/debatte/kommentare/article8508523/Gesundheit-ist-die-Pflicht-eines-jeden-Buergers.html> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, Fleck LM, Gaines AD, Juengst ET, Karlinsky H (1997): The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. An ethical perspective. *JAMA* 277(10), 832-836
- Prainsack B, Reardon J (2008): Misdirected precaution. *Nature* 456(6), 34-35
- Propping P, Aretz S, Schumacher J, Taupitz J, Guttman J, Heinrichs B: Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Verlag Karl Alber, Freiburg 2006
- Quaid KA: A counselor's quandary: Risks and benefits. In: Post SG, Whitehouse PJ (Hrsg.): Genetic testing for Alzheimer Disease. Ethical and Clinical Issues. The John Hopkins University Press, Baltimore 1998, 118-139

- Quante M: Reichweite und Grenzen des Anti-Paternalismus. In: Honnefelder L, Sturma D (Hrsg.): Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik in der Medizin. Band 14. De Gruyter, Berlin 2009, 73-76
- Quante M, Vieth A: Welche Prinzipien braucht die Medizinethik? In: Düwel M, Steigleder K (Hrsg.): Bioethik. Suhrkamp, Frankfurt am Main 2003, 136-151
- Rauprich O: Prinzipienethik in der Biomedizin - Zur Einführung. In: Rauprich O, Steger F (Hrsg.): Prinzipienethik in der Biomedizin. Moralphilosophie und medizinische Praxis. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2005, 11-45
- Rawls J: A Theory of Justice. Harvard University Press, Cambridge 1971
- Raz A, Schicktanz S (2009): Diversity and uniformity in genetic responsibility: moral attitudes of patients, relatives and lay people in Germany and Israel. *Med Health Care Philos* 12 (4), 433-442
- Relkin NR, Kwon YJ, Tsai J, Gandy S (1996a): Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging and Alzheimer's Association Working Group. *Lancet* 347 (9008), 1091-1095
- Relkin NR, Kwon YJ, Tsai J, Gandy S (1996b): The National Institute on Aging and Alzheimer's Association recommendations on the application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 802, 149-176
- Roberts JS (2000): Anticipating response to predictive genetic testing for Alzheimer's disease: a survey of first-degree relatives. *Gerontologist* 40 (1), 43-52
- Roberts JS, Connell CM (2000): Illness representations among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 (3), 129-136
- Roberts JS, LaRusse SA, Katzen H, Whitehouse PJ, Barber M, Post SG, Relkin N, Quaid K, Pietrzak RH, Cupples LA (2003): Reasons for seeking genetic susceptibility testing among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17 (2), 86-93
- Roberts JS, Barber M, Brown TM, Cupples LA, Farrer LA, LaRusse SA, Post SG, Quaid KA, Ravdin LD, Relkin N (2004a): Who seeks genetic susceptibility testing for Alzheimer's disease? Findings from a multisite, randomized clinical trial. *Genet Med* 6 (4), 197-203
- Roberts S, Lock M, Prest J, Barber M, Whitehouse P, LaRusse SA, Relkin N, Brown T, Green R (2004b): How does genetic testing affect anxiety about developing AD? Findings from a randomized clinical trial. *Neurobiol Aging* 25 (suppl 2), 509-510
- Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Green RC (2005): Genetic risk assessment for adult children of people with Alzheimer's disease: the Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease (REVEAL) study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18 (4), 250-255
- Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H (2007): The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 39 (2), 168-177
- Romero LJ, Garry PJ, Schuyler M, Bennahum DA, Qualls C, Ballinger L, Kelly V, Schmitt C, Skipper B, Ortiz IE (2005): Emotional responses to APO E genotype disclosure for Alzheimer disease. *J Genet Couns* 14 (2), 141-150
- Roses AD (1995): Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 (1), 6-14
- Roses AD, Saunders AM (1996): Evaluation of suspected dementia. *N Engl J Med* 335 (26), 1996
- Rössler B: Autonomie. In: Stoecker R, Neuhäuser C, Raters M-L (Hrsg.): Handbuch Angewandte Ethik. Verlag J.B. Metzler, Stuttgart 2011, 93-99

- Sass H-M: Patienten- und Bürgeraufklärung über genetische Risikofaktoren. In: Sass H-M, Schröder P (Hrsg.): Patientenaufklärung bei genetischem Risiko. Lit Verlag, Münster 2003, 41-53
- Saunders AM (2000): Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses. *J Neuropathol Exp Neurol* 59 (9), 751-758
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ (1993): Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43 (8), 1467-1472
- Schaub RT, Freyberg HT: Diagnostik und Klassifikation von Demenzen. In: Wallesch CW, Förstl H (Hrsg.): Demenzen. Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 59-81
- Schicktanz S (2009): Zum Stellenwert von Betroffenheit, Öffentlichkeit und Deliberation im empirical turn der Medizinethik. *Ethik Med* 21 (3), 223-234
- Schicktanz S, Schweda M (2012): The Diversity of Responsibility: The Value of Explication and Pluralization. *Med Stud* 3 (3), 131-145
- Schicktanz S, Kogel F: Genetic Responsibility Revisited: Moral and Cultural Implications of Genetic Prediction of Alzheimer's Disease. In: Prainsack B, Schicktanz S, Werner-Felmayer G (Hrsg.): Genetics as Social Practice. Ashgate, Farnham 2013, 199-218
- Schmidtke J (2008): Gentests: Auf dem Prüfstand der Genetiker. *Dtsch Arztebl* 105 (36), 1830-1834
- Schöne-Seifert B: Grundlagen der Medizinethik. Kröner-Verlag, Stuttgart 2007
- Schöne-Seifert B: Paternalismus. Zu seiner ethischen Rechtfertigung in Medizin und Psychiatrie. In: Honnefelder L, Sturma D (Hrsg.): Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik in der Medizin. Band 14. De Gruyter, Berlin 2009, 107-127
- Selkoe DJ, Podlisny MB (2002): Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 3, 67-99
- Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zucchero CA (1993): Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 8, 487-496
- Simon A und Nauck F: Patientenautonomie in der klinischen Praxis. In: Wiesemann C, Simon A (Hrsg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. Mentis, Münster 2013, 167-179
- Slooter A, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, van Duijn CM (1998): Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 55 (7), 964-968
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ (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* 7 (3), 280-292
- Spickhoff A: Medizinrecht. Beck, München 2011
- Steinfath H, Pindur A-M: Patientenautonomie im Spannungsfeld philosophischer Konzeptionen von Autonomie. In: Wiesemann C, Simon A (Hrsg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. Mentis, Münster 2013, 27-41
- Takala T: Right to Know and Right Not to Know. In: Chadwick R (Hrsg.): Encyclopedia of Applied Ethics, 3. Elsevier, London 2012, 829-835

- Tang MX, Stern Y, Marder K, Bell K, Gurland B, Lantigua R, Andrews H, Feng L, Tycko B, Mayeux R (1998): The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA* 279 (10), 751-755
- Taupitz J: Humangenetische Diagnostik zwischen Freiheit und Verantwortung: Gentests unter Arztvorbehalt. In: Honnefelder L, Propping P (Hrsg.): Was wissen wir, wenn wir das menschliche Genom kennen? DuMont, Köln 2001, 265-288
- Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K (2016): The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med* 18 (5), 421-430
- Van Gool WA (1996): The use of apolipoprotein E genotyping as a diagnostic test in suspected Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 802, 79-91
- Vayena E, Gourna E, Streuli J, Hafen E, Prainsack B (2012): Experience of Early Users of Direct-to-Consumer Genomics in Switzerland: An Exploratory Study. *Public Health Genomics* 15 (6), 352-362
- 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 (5), 1402-1407
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA (2001): Review: The Sequence of the Human Genome. *Science* 291 (5507), 1303-1351
- Vieth A: Gesundheitszwecke und Humangenetik. Medizinethische Argumente für eine Bindung der Anwendung prädiktiver Gentests an Gesundheitszwecke. Mentis-Verlag, Paderborn 2004
- Vossenkuhl C: Der Schutz genetischer Daten. Unter besonderer Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes. Springer, Berlin 2013
- Welkenhuysen M, Evers-Kiebooms G, Van den Berghe H (1997): Attitudes toward predictive testing for Alzheimer's disease in a student population. *Psychiatr Genet* 7 (3), 121-126
- Werner MH: Verantwortung. In: Düwell M, Hübenthal C, Werner MH (Hrsg.): Handbuch Ethik. Verlag J. B. Metzler, Stuttgart 2002, 521-527
- Whitehouse PJ, Geldmacher DS (1996): Letter. *N Engl J Med* 335 (26), 1997-1998
- WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization. o. Verl., Genf 1992
- WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern 2010
- WHO und Alzheimer's Disease International: Dementia: a public health priority. World Health Organization. o. Verl., Genf 2012
- Wiesemann C: Die Autonomie des Patienten in der modernen Medizin. In: Wiesemann C, Simon A (Hrsg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen. Mentis, Münster 2013, 13-26
- Wiesing U: Individual rights and genetics: the historical perspective. A comment on Ruth Chadwick's paper. In: Chadwick R, Levitt M, Shickle D (Hrsg.): The Right to Know and the Right not to Know. Ashgate, Aldershot 1997, 23-36
- Wirhns O, Bayer TA (2009): Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz. *Neuroforum* 3, 76-83
- Wirhns O, Erck C, Martens H, Harmeier A, Geumann C, Jawhar S, Kumar S, Multhaup G, Walter J, Ingelsson M (2010): Identification of low molecular weight pyroglutamate A{beta} oligomers in Alzheimer disease: a novel tool for therapy and diagnosis. *J Biol Chem* 285 (53), 41517-41524

- World Medical Association (1995): WMA proposal on predictive medicine. Bull Med Ethics Nov, 5-6
- World Medical Association (2013): Declaration of Helsinki.  
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> [zuletzt geprüft am 26.02.2017]
- Yoder SD (2002): Individual responsibility for health. Decision, not discovery. Hastings Cent Rep 32 (2), 22-31
- Young IM: Responsibility for Justice. Oxford University Press, New York 2011
- Zick CD, Mathews CJ, Roberts JS, Cook-Deegan R, Pokorski RJ, Green RC (2005): Genetic testing for Alzheimer's disease and its impact on insurance purchasing behavior. Health Aff (Millwood) 24 (2), 483-490
- Ziegler A (2002): Genetische Epidemiologie – Gegenwart und Zukunft. Dtsch Arztebl 99 (36), 2342–2346
- Zoll B: Autonomie, Entscheidungsfindung und Nicht-Direktivität in der genetischen Beratung - eine ethische Betrachtung. In: Hirschberg I, Grießler E, Littig B, Frewer A (Hrsg.): Ethische Fragen genetischer Beratung. Klinische Erfahrungen, Forschungsstudien und soziale Perspektiven. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main 2009, 85-102