

## „Stellungnahme zum Umgang mit prädiktiven Tests auf das Risiko für die Alzheimer Krankheit“

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 19.01.2018 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats diese Stellungnahme beraten und beschlossen.

### Vorwort

Die Alzheimersche Krankheit (AK; auch Morbus Alzheimer, Alzheimer-Demenz oder Demenz vom Alzheimer-Typ) ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung des Gehirns. Diese führt zu einer langsam fortschreitenden Zerstörung von Nervenzellen im Gehirn und behindert den Informationsaustausch zwischen intakten Zellen. Zum Krankheitsbild gehören Gedächtnis- und Orientierungsstörungen, Sprachstörungen, Störungen des Denk- und Urteilsvermögens sowie Veränderungen der Persönlichkeit. Diese Symptome sind bei den Betroffenen unterschiedlich stark ausgeprägt und nehmen im Verlauf der Erkrankung zu. Sie erschweren mehr und mehr die Bewältigung des normalen Alltagslebens. Die jeweiligen Anforderungen an Betreuung, Pflege, Therapie und ärztliche Behandlung sind dabei sehr unterschiedlich. Denn an AK Erkrankte sind keine einheitliche Gruppe, sondern Individuen mit ganz unterschiedlichen Lebensläufen, Kompetenzen und Defiziten, die in unterschiedlichen sozialen und wirtschaftlichen Situationen leben. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer AK steigt mit dem Lebensalter. Trotz intensiver Forschung ist die AK derzeit nicht heilbar.

Nicht zuletzt die erheblichen Implikationen für die Lebensführung und -planung der Erkrankten, aber auch ihres Umfeldes, machen den Wunsch nach einer möglichst frühzeitigen Vorhersage des individuellen Risikos, an einer AK zu erkranken, verständlich. Das zunehmende Interesse der Bevölkerung und den Umstand würdigend, dass in den letzten Jahren verschiedene Möglichkeiten der Frühdiagnostik, u. a. durch Testanbieter (direct-to-consumer-testing) im Internet, beworben werden, hat der Vorstand der Bundesärztekammer seinen Wissenschaftlichen Beirat mit der Erarbeitung einer Stellungnahme beauftragt, welche in erster Linie Ärztinnen und Ärzte sowie Interessierte sachlich und kompakt über die Validität und Aussagekraft prädiktiver Tests bezüglich des Risikos einer AK informiert. Im Fokus sollen dabei verschiedene diagnostische Verfahren, Behandlungsperspektiven und Präventionsmöglichkeiten sowie ethische Abwägungen stehen.

Um dem Thema in seiner Komplexität und Vielschichtigkeit gerecht zu werden, wurde der im Januar 2016 eingerichtete Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirats interdisziplinär mit Vertretern aus verschiedenen Bereichen besetzt. Für die konstruktiven Beiträge und Diskussionen ebenso wie für ihr ehrenamtliches Engagement sei allen Beteiligten an dieser Stelle ausdrücklich gedankt.



**Prof. Dr. med. F. U. Montgomery**  
Präsident der Bundesärztekammer  
und des Deutschen Ärztetages



**Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. C. Scriba**  
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der  
Bundesärztekammer



**Prof. Dr. phil. Robert Jütte**  
Federführender des Arbeitskreises  
„Alzheimer-Risikodiagnostik“



**Prof. Dr. med. Stefan Meuer**  
stellv. Federführende des Arbeitskreises  
„Alzheimer-Risikodiagnostik“

### Einleitung

Mit steigendem Alter erhöht sich auch die Inzidenz der Demenzerkrankungen: für die Altersgruppe 65 – 69 Jahre beträgt sie ca. 0,53 %, steigt kontinuierlich an und beträgt je nach Studie zwischen 5,7 % und 32 % für Menschen über 85 Jahre. Die Prävalenz der Demenzerkrankungen wird in Deutschland auf ca. 1,2 Millionen Betroffene geschätzt.

Angesichts der Dimension einer schweren neurodegenerativen Erkrankung für die davon Betroffenen sowie für deren Umfeld ist

das Bedürfnis grundsätzlich nachvollziehbar, mittels prädiktiver Verfahren frühzeitig eine präzise Vorhersage des Risikos einer Demenzerkrankung vornehmen zu können, um wirksame präventive Maßnahmen und schützende Therapien zu ergreifen.

Ca. 2/3 der klinisch symptomatischen Demenzerkrankungen werden als Alzheimersche Krankheit (AK) beschrieben. Ein weiteres Drittel lässt sich auf andere Faktoren (s. u.) zurückführen und durch evidenzbasierte Diagnostik von der AK abgrenzen. 99 % der Fälle von AK werden als „sporadisch“ bezeichnet, 1 % der

Fälle hat eine monokausale Ursache und wird autosomal dominant vererbt.

Diese Stellungnahme informiert über den aktuellen Stand der Möglichkeiten zu prädiktiven Tests auf das Risiko für eine AK. Diese unterscheidet sich von der präsymptomatischen Diagnostik, die eine bereits bestehende Erkrankung im Frühstadium, d. h. vor der Manifestation klinischer Symptome, feststellt. Die Stellungnahme nimmt gleichzeitig Abstand davon, Perspektiven der enormen, weltweiten Aktivitäten zur Diagnostik- und Therapieentwicklung für die AK darzustellen oder gar zu beurteilen, weil sich diese noch im experimentellen Stadium befinden.

Die vorliegende Stellungnahme zum Umgang mit prädiktiven Tests auf das Risiko für eine AK bezieht sich auf folgende drei Personengruppen ohne objektive kognitive Defizite:

- ohne Symptome und ohne familiäre Belastung,
- ohne Symptome, aber mit familiärer Belastung oder mit Hinweis auf das Vorliegen einer autosomal dominant vererbten Form der AK,
- mit subjektiven Beschwerden.

Nicht von dieser Stellungnahme erfasst werden hingegen Personen mit objektivierbaren kognitiven Einschränkungen (sog. „Mild Cognitive Impairment“ (MCI)), bei denen kein prädiktiver Test auf das Risiko für eine AK, sondern eine präsymptomatische Diagnostik durchgeführt wird (siehe auch *Abbildung 1*).

### Von der Stellungnahme erfasste Gruppen

#### 1) Personen ohne Symptome und ohne familiäre Belastung

Bei Personen ohne Symptome und ohne familiäre Belastung ist der wichtigste Risikofaktor das Lebensalter. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Apolipoprotein E in der Genvariante E4 (*APOE4*). Andere Risikofaktoren, die nicht nur für vaskuläre Erkrankungen, sondern auch für die Entwicklung von Demenzen Bedeutung haben, sind z. B. Diabetes Mellitus Typ II, Schädel-Hirn-Traumata, Rauchen, hoher Cholesterinspiegel, Übergewicht und Bewegungsmangel.

#### 2) Personen ohne Symptome, aber mit familiärer Belastung oder mit Hinweis auf das Vorliegen einer autosomal dominant vererbten Form der AK

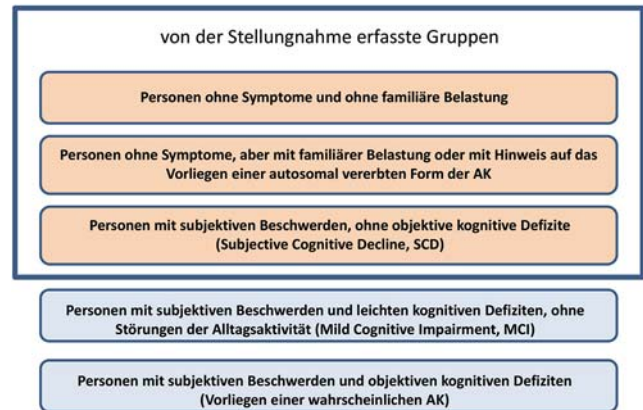
Eine Alzheimer-Erkrankung bei einem erstgradig Verwandten<sup>1</sup> stellt ein kombiniertes Risiko aus bekannten und unbekanntem genetischen Faktoren und vermutlich auch weiteren nicht-genetischen Risikofaktoren, denen Familienangehörige in ähnlicher Weise ausgesetzt sind, dar.

Davon abzugrenzen sind die seltenen Formen der autosomal dominanten AK (unter 1 % der AK), die in der Regel vor dem 65. Lebensjahr einsetzen, häufig in der fünften und sechsten Lebensdekade („Autosomal Dominant Alzheimer Disease“, ADAD).

#### 3) Personen mit subjektiven Beschwerden (Subjective Cognitive Decline, SCD)

Auch wenn Morbus Alzheimer die häufigste Ursache für kognitive Störungen ist, so gibt es für SCD eine Vielzahl alternativer, differentialdiagnostisch abzugrenzender Erklärungsmöglichkeiten (z. B. Depression, Diabetes, vaskuläre zerebrale Erkrankungen).

<sup>1</sup>Soweit im Folgenden Berufs-, Gruppen- und/oder Personenbezeichnungen Verwendung finden, ist stets auch die weibliche Form erfasst. Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.



**Abbildung 1:** Grafische Darstellung zur Spezifizierung der von der Stellungnahme erfassten Gruppen. Zu Personen mit präklinischer oder wahrscheinlicher AK werden hier keine Aussagen gemacht.

## 1 Verfahren zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit

### 1.1 Neuropsychologische Tests

Validierte neuropsychologische Tests sind bei Patienten mit subjektiven Beschwerden (z. B. differential-diagnostische Abgrenzung zur Depression) das empfohlene Untersuchungsverfahren, um anhand der Ausprägung von Defiziten zwischen SCD und MCI zu differenzieren.

### 1.2 Apparative und labormedizinische Verfahren

Die im Folgenden dargestellten Testverfahren haben in der Früh- und Differentialdiagnostik eine große Bedeutung. Für die Prädiktion (Vorhersage) der AK können alle diese Verfahren nach heutigem Kenntnisstand nicht empfohlen werden.

#### 1.2.1 Neurophysiologische Tests (EEG)

Bei visueller und der heutzutage dominierenden quantitativen Analyse des Elektroenzephalogramms (EEG) ist eine Verlangsamung der Alpha-Grundaktivität und eine Zunahme der Theta- und Delta-Aktivität ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer hirnganischen Funktionsstörung. Diese Veränderungen haben jedoch eine geringe Sensitivität und sind für eine AK nicht spezifisch. Zu komplexen EEG-Parametern liegen keine systematischen Studien über ihre Rolle in der prädiktiven Diagnostik der AK vor.

#### 1.2.2 Labortests (Liquordiagnostik)

Untersuchungen des Nervenwassers (Liquor) sind bei Personen ohne objektivierbare kognitive Beschwerden zurzeit noch Gegenstand intensiver Forschung. Dagegen spielt die Liquordiagnostik eine wichtige Rolle in der klinischen Diagnostik der manifesten AK. Jedoch ist diese Form der Diagnostik für die von der Stellungnahme erfassten Gruppen noch nicht etabliert.

#### 1.2.3 Bildgebung (MRT, PET)

Für primär neurodegenerative Erkrankungen sind sowohl die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als auch die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) essentielle Bestandteile der klinischen, bildgebenden Diagnostik. Beide Techniken – allein oder in Kombination – dienen sowohl der Abgrenzung der AK von anderen neurodegenerativen oder sonstigen Pathologien des Hirns als auch der Diagnose und der Verlaufsbeobachtung der Erkrankung.

### 1.2.3.1 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die MRT bietet Möglichkeiten morphologischer und funktioneller Darstellung, die insbesondere typische Muster der Atrophie spezifischer Hirnanteile erfasst und den Ausschluss sekundärer Ursachen von kognitiven Einschränkungen wie Infarkte, Raumforderungen, Traumafolgen, Hydrozephalus u. a. erlaubt.

Überschneidungen der Ausprägung hippocampaler Atrophie, die üblicherweise als klinischer Marker der Stadien einer AK eingesetzt wird, mit MCI anderer Ursache bei älteren Menschen oder auch bei gesunden Probanden bedingen eine geringe Spezifität für die Diagnose einer AK, insbesondere bei Frühformen.

### 1.2.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET mit dem Glukose-Analogen F-18 FDG ist seit Jahren in der Demenzdiagnostik etabliert und kann als Surrogatmarker der neuronalen Aktivität zuverlässig das Ausmaß und die Progression der neuronalen Dysfunktion bei manifest dementen Patienten, aber auch im Stadium des MCI, erfassen. Eine unauffällige Untersuchung des Gehirnstoffwechsels im FDG-PET macht eine zeitnahe Konversion zu einer AK unwahrscheinlich, eignet sich aber nicht zur prädiktiven Risikodiagnostik.

Auch wenn der bildgebende Nachweis eines Amyloid-Loads im Gehirn mit einem höheren Risiko korreliert, eine manifeste AK zu entwickeln, gelingt im Stadium ohne objektivierbare Symptome (SCD) jedoch eine zuverlässige Abschätzung der Zeit bis zu einer Konversion anhand der Amyloid-Bildgebung nicht.

Für das Tau-Protein, die andere der beiden Hauptkomponenten der Alzheimer-Pathologie, wurden erste erfolgreiche Radiopharmaka zur PET-Bildgebung entwickelt und am Menschen angewandt. Diese Radiopharmaka sind noch reine Forschungssubstanzen und nicht für die klinische Routineanwendung verfügbar.

## 2 Genetische Aspekte

Ein sehr kleiner Prozentsatz der Fälle von AK hat eine monokausale Ursache und wird autosomal dominant vererbt. Autosomal dominante Formen der AK setzen in der Regel vor dem 65. Lebensjahr, häufig in der fünften bis sechsten Lebensdekade, ein. Für Kinder und Geschwister eines an AK erkrankten Mutations-trägers besteht ein 50%iges Risiko, ebenfalls die Mutation zu tragen und damit zu erkranken. Bisher sind für „Autosomal Dominant Alzheimer Disease“ (ADAD) drei Gene bekannt, die im mutierten Zustand zu einer autosomal dominant vererbten Form der AK führen können. Es handelt sich um die Gene Presenilin 1 (*PSEN1*), Presenilin 2 (*PSEN2*) und Amyloid Vorläuferprotein (*APP*). *PSEN1* und *PSEN2* kodieren für Presenilin 1 und 2, wichtige Bestandteile der das „Amyloid-Precursor-Protein“ (*APP*) spaltenden  $\gamma$ -Sekretase. *APP* kodiert für das APP. Mutationen in den drei Genen führen zu einer vermehrten Bildung von Amyloid  $\beta$ 42 und damit zu verstärkter Amyloid-Präzipitation im Gehirn. Zusammen mit „neurofibrillären Bündeln“ stellen Amyloid-Plaques das wichtigste neuropathologische Charakteristikum der AK dar. Hierbei beträgt das Risiko für Verwandte 1. Grades (Kinder und Geschwister eines Betroffenen), die mutierte Variante des Gens zu tragen und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erkranken, 50 %. Träger einer pathogenen Variante in einem der drei Gene *PSEN1*, *PSEN2* und *APP* haben ein bis zu 100%iges Risiko, im Laufe des Lebens zu erkranken. Dieses lässt sich mit genetischen Tests sicher feststellen.

Prädiktive Tests sind nur bei autosomal dominanten Formen der Erkrankung möglich. Findet sich eine früh beginnende AK in mehreren Generationen einer Familie, so ist das Vorliegen einer autosomal dominanten Form der AK nicht unwahrscheinlich.

Bei Personen ohne Symptome und ohne familiäre Belastung ist eine genetische Risikoabschätzung nur durch Bestimmung der *APOE*-Varianten möglich. Das *APOE* existiert in drei Allelen:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3, und  $\epsilon$ 4, welche zu etwa 8 %, 78 % und 14 % in der weißen Bevölkerung vorkommen. Untersuchungen zur Verteilung in der US-Population zeigen, dass die Kombination  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2 mit 0,5 % vertreten ist,  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3 mit 11 %,  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4 mit 2 %,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 mit 61 %,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 mit 23 % und  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 mit 2 %. Diese Werte schwanken je nach Studienregion und sind in verschiedenen ethnischen Gruppen sehr unterschiedlich. Umgekehrt wurde beobachtet, dass 50 bis 70 % der Personen mit AK mindestens ein  $\epsilon$ 4-Allel tragen.

Es wird aber auch angegeben, dass  $\epsilon$ 4 nicht das Risiko als solches, sondern den Zeitpunkt des Beginns der Krankheit beeinflusst. Von daher sind alle Ergebnisse sehr von der Altersverteilung der jeweiligen Population abhängig.

Bisher sind wenige Studien in der Literatur zu finden, in denen die Risiken von Personen mit einem oder zwei  $\epsilon$ 4-Allelen dargestellt werden. In einer Studie wurde ein Lebenszeitrisko für AK für alle Personen von 15 % berichtet, für Personen mit mindestens einem  $\epsilon$ 4-Allel von 29 % und falls kein  $\epsilon$ 4-Allel vorhanden ist von 9 %. In einigen wenigen Studien wird auch das Lebenszeitrisko in Abhängigkeit von Allelen  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 und  $\epsilon$ 4 angegeben, allerdings ist in diesen Studien nicht immer klar, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die eine familiäre Vorgeschichte haben.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf das Lebenszeitrisko, zwischen dem 65. und 85. Lebensjahr zu erkranken. Für Personen ohne ein Allel  $\epsilon$ 4 werden Werte zwischen 6 % und 9 % angegeben, während für Personen mit einem  $\epsilon$ 4 diese Werte zwischen 15 % und 30 % schwanken und für solche mit  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4-Homozygoten sogar Werte bis zu 40 % berichtet werden. Ausgehend von der Annahme, dass etwa 6 Personen von 100 in der Normalbevölkerung betroffen sind, erkranken 24 Personen bis zum 90. Lebensjahr an einer AK bei Vorhandensein eines *APOE4*-Allels (heterozygoter Zustand) bzw. bis zu 60 Personen, wenn bei ihnen der homozygote Zustand vorhanden ist.

In Anbetracht des Vorliegens eines *APOE*- $\epsilon$ 4-Allels bei 15 bis 30 % der Normalbevölkerung und bei ca. 40 % der Personen mit einem späten Krankheitsbeginn „Late Onset Alzheimer Disease“ (LOAD) ist eine eindeutige Aussage zur möglichen Entwicklung einer AK nicht möglich. Bisher erfolgt eine *APOE*-Typisierung nur zu wissenschaftlichen Zwecken.

Obwohl bei Vorliegen eines oder zweier  $\epsilon$ 4-Allele des Gens *APOE* das Risiko für eine AK erhöht ist, wird eine *APOE*-Typisierung zur individuellen Risikoeinschätzung nicht empfohlen.

## 3 Evidenzbasierte Behandlungsmöglichkeiten und Perspektiven sowie Prävention

Wirksame Maßnahmen, die der AK vorbeugen, ihren Verlauf verlangsamen oder die AK sogar heilen können, stehen bisher nicht zur Verfügung. Die Bilanz der klinischen Prüfungen mit potentiellen Wirksubstanzen gegen AK ist bislang ernüchternd. Ebenso wenig gibt es validierte AK-spezifische Empfehlungen zur Primärprävention. Immerhin wurden Korrelationen zwischen Parametern des individuellen Lebensstils (z. B. Stress, Diabetes, Ernährung, Bewegung, geistige Aktivität, Rauchen etc.) oder bestimmten Grundkrankheiten und der Entwicklung von AK beobachtet. Es er-

geben sich derzeit keine therapeutischen oder primärpräventiven Konsequenzen aus einer prädiktiven Diagnostik.

#### 4 Ethische Abwägungen

Obwohl es keine primärpräventiven oder therapeutischen Konsequenzen gibt, wächst die Bereitschaft, sich diagnostischen und genetischen Tests für die AK zu unterziehen, selbst wenn keine familiäre Belastung vorliegt und auch keine leichten kognitiven Beeinträchtigungen bestehen. Wie empirische Studien gezeigt haben, treten bei einer Reihe von Betroffenen Schwierigkeiten auf, eine angemessene Risikoabschätzung nach den ihnen übermittelten prädiktiven Informationen selbst vorzunehmen. Zudem ist das Wissen um die weiterhin zu beachtende begrenzte Aussagekraft solcher Tests in der Bevölkerung, aber auch in Teilen der Ärzteschaft, kaum verbreitet.

Der Wunsch nach einer Risikoabschätzung durch prädiktive Tests hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu gehören neben konkreter Erfahrung mit der Krankheit durch Angehörige auch Geschlecht (Frauen überwiegen) und Bildungsgrad (je höher, desto größer ist die Bereitschaft).

In der Literatur werden verschiedene Gründe genannt, die trotz der weiterhin bestehenden Unsicherheit für die Durchführung prädiktiver Tests sprechen. Hierzu gehören die Reduzierung von bestehenden Ängsten, eine bessere Zukunftsplanung, die Vermeidung krankheitsfördernden Verhaltens sowie die Möglichkeit, an klinischen Studien mit neuen Medikamenten gegen diese Krankheit teilzunehmen.

Als Gründe für die Ablehnung werden das Fehlen von Evidenz für die prädiktive Aussage der Tests und von Behandlungsmöglichkeiten, die emotionale Belastung sowie die ungünstige Beeinflussung der persönlichen Lebensführung durch ein positives Testresultat angeführt. Darüber hinaus ist zu beachten, dass ein Testergebnis Konsequenzen für Familienangehörige und Verwandte haben kann.

In der ethischen Bewertung des Umgangs mit der prädiktiven Testung stehen die Interessen der Ratsuchenden im Mittelpunkt. Eine Haltung, die zum Schutz der Betroffenen die Durchführung von Tests grundsätzlich ablehnt oder verbietet, wird als paternalistisch betrachtet und unter dem Gesichtspunkt des individuellen Rechts auf Wissen mit Recht abgelehnt. Gerade wenn ein potentieller Nutzen einer effizienten Risikodiagnostik existiert, ist es für Entscheidungsfindungen mit Blick auf einen gleichen Zugang für alle ein zentrales Anliegen, dass die Möglichkeit zu angemessenen Tests allen Interessierten zur Verfügung stehen sollte. Allerdings sollten diese Angebote grundsätzlich nicht ohne qualifizierte ärztliche Begleitung wahrgenommen werden, um beispielsweise Unterstützung bei der Ergebnisinterpretation wie bei der Ableitung von Konsequenzen sicherzustellen.

Wegen des Schadenspotentials falsch positiver und/oder falsch negativer Befunde sowie wegen der schwer einzuordnenden Risikoabschätzung erscheint es auch überlegenswert, die Werbung für prädiktive Tests einer Kontrolle zu unterwerfen, wie sie z. B. bei der Werbung für Medikamente erfolgt. Eine Rechtfertigung hierfür ergibt sich aus verantwortungsethischen Überlegungen, die darauf zielen, Informationen zu rahmen und prädiktive Aussagen medizinisch zu erklären, um ihre Folgen für die Testsuchenden zu kontrollieren.

Sowohl das Risiko, durch ein positives Testergebnis gesundheitlich Schaden zu nehmen, als auch das Recht auf Nichtwissen müssen bei der Beratung von Personen, die solche Tests – aus

welchen Gründen auch immer – wünschen, angesprochen werden. Gemäß Gendiagnostik-Gesetz und Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission ist bei diesen prädiktiven Gentests angesichts des noch vorhandenen großen Unsicherheitsfaktors und möglicher Konsequenzen für die weitere Lebensführung eine umfassende und gründliche ärztliche Aufklärung vor einer Einwilligung erforderlich. Angesichts der weitreichenden ethischen, sozialen und nicht zuletzt differentialdiagnostischen Implikationen auch nicht-genetischer prädiktiver Tests auf AK ist entsprechend eine Aufklärung und Beratung durch einen qualifizierten Arzt zu fordern. Der Mehrwert eines Tests, wie zum Beispiel die Möglichkeit, frühzeitig eine Patientenverfügung oder eine Vorsorgevollmacht zu bedenken, wird durch eine solche Beratung zusätzlich unterstützt.

#### 5 Empfehlungen zur Anwendung prädiktiver Tests

##### 1) Personen ohne Symptome und ohne familiäre Belastung

Bei Personen ohne Symptome und ohne familiäre Belastung sind prädiktive Tests auf Risiken, an AK zu erkranken, aufgrund noch unzureichender valider Studien nicht zu empfehlen.

Hier bedarf es einer gründlichen ärztlichen Aufklärung derjenigen Personen, die dennoch den Wunsch haben, ihre individuelle Risiko-Konstellation durch genetische Tests, Liquoruntersuchungen und bildgebende Verfahren untersuchen zu lassen und dabei auch kommerzielle Angebote aus dem Internet nutzen.

##### 2) Personen ohne Symptome, aber mit familiärer Belastung oder mit Hinweis auf das Vorliegen einer autosomal dominant vererbten Form der AK

Bei einer hohen familiären Belastung und frühem Erkrankungsbeginn eines Verwandten ersten Grades besteht ein erhöhtes Risiko, dass eine „Autosomal Dominant Alzheimer Disease“ (ADAD) vorliegt. Angesichts der Aspekte, die für eine Klärung sprechen, wie die Reduzierung von bestehenden Ängsten, eine bessere Zukunftsplanung oder die Möglichkeit, an klinischen Studien mit neuen Medikamenten teilzunehmen, macht es bei dieser Disposition nach entsprechender ärztlicher Aufklärung durchaus Sinn, sich auf das Vorhandensein von Genmutationen, die auf eine autosomal dominante Alzheimer Krankheit hinweisen, untersuchen zu lassen. In diesen seltenen Fällen (unter 1 % der Fälle von AK) sind genetische prädiktive Testverfahren auf *PSEN1*, *PSEN2* und *APP* sinnvoll.

Bei einer familiären Belastung und spätem Erkrankungsbeginn besteht ein erhöhtes Risiko, dass eine „Late Onset Alzheimer Disease“ (LOAD) vorliegt. Wegen des nur eingeschränkten prädiktiven Werts der *APOE*-Diagnostik sowie fehlender primärpräventiver Maßnahmen sind prädiktive Tests auf Risiken, an Alzheimer zu erkranken, bei asymptomatischen Personen nicht zu empfehlen.

##### 3) Personen mit subjektiven Beschwerden (Subjective Cognitive Decline, SCD)

Prädiktive Gentests für diese Gruppe können nicht empfohlen werden. Bei den Betroffenen ist zunächst eine differenzierte Anamnese und ggf. eine differentialdiagnostische Untersuchung zum Ausschluss anderer Ursachen durchzuführen. Die subjektiven Beschwerden sollten zusätzlich durch neuropsychologische Testverfahren objektiviert werden. Die weiterführenden diagnostischen Maßnahmen richten sich nach den Untersuchungsergebnissen.

## Verzeichnis ausgewählter Literatur:

1. Alzheimer's Association: 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12(4).
2. Arribas-Ayllon M: The Ethics of Disclosing Genetic Diagnosis for Alzheimer's Disease: Do We Need a New Paradigm? *British Medical Bulletin* 2011;100:7–21.
3. Barnard ND et al.: Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2014;35:74–8.
4. Bartzsch O, Gertheiss J, Calabrese P: Wert und Akzeptanz einer Alzheimer-Risikodiagnostik. *Der Nervenarzt* 2015;86(12):1549–54.
5. Bateman RJ et al.: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2012;367(9):795–804.
6. Bird TD: Early-onset familial Alzheimer Disease (2012). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. editors. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993–2017.
7. Bird TD: Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genetics in Medicine* 2008;10: 231–9.
8. Berth H, Dinkel A, Balck F: Chancen und Risiken genetischer Diagnostik. Ergebnisse einer Umfrage in der Allgemeinbevölkerung und bei Medizinstudierenden. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 2003;12:177–85.
9. Buckley RF, Saling MM, Frommann I, Wolfsgruber S, Wagner M: Subjective Cognitive Decline from a Phenomenological Perspective: A Review of the Qualitative Literature. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015;48:125–40.
10. Cacace R, Slegers K, von Broeckhoven C: Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12:733–48.
11. Deutsche Alzheimer Gesellschaft: Häufigkeit von Demenzerkrankungen. 2017 ([https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1\\_haeufigkeit\\_demenzerkrankungen\\_dalzq.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzq.pdf), letzter Zugriff 19.06.2017).
12. Di Stefano F, Epelbaum S, Coley N, Cantet C, Ousset PJ, Hampel H et al.: Prediction of Alzheimer's Disease Dementia: Data from the GuidAge Prevention Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015;48(3):793–804.
13. Donix M, Small GW, Bookheimer SY: Family History and APOE-4 Genetic Risk in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology Review* 2012;22(3):298–309.
14. Drzezga A: Update Amyloid- und Tau-Bildgebung in der Diagnostik der Neurodegeneration. *Der Nuklearmediziner* 2016;39:259–68.
15. Dubois B, Hampel H, Feldman HH et al.: Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. *Preclinical Alzheimer's Disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria*. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12:292–323.
16. Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, Weiner MW: Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *Neuroimage clinical* 2013;4:45–52.
17. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al.: Effects of Age, Sex and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease – A Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 1997;278(16):1349–56.
18. Gendiagnostik-Gesetz (<http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>, letzter Zugriff 23.02.2017).
19. Hall B, Mak E, Cervenka S et al.: In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Research Review* 2017;36:50–63.
20. Hiraki S, Chen CA, Roberts JS, Cupples LA, Green RC: Perceptions of Familial Risk in those Seeking a Genetic Risk Assessment for Alzheimer's Disease. *Journal of Genetic Counseling* 2009;18(2):130–6.
21. Hipps YG, Roberts JS, Farrer LA, Green RC: Differences between African Americans and Whites in their attitudes toward genetic testing for Alzheimer's disease. *Genetic Testing* 2003;7:39–44.
22. Howe EG: Ethical Issues in Diagnosing and Treating Alzheimer Disease. *Psychiatry (Edgmont)* 2006;3:43–53.
23. Illes F: Einstellung zu und Risikowahrnehmung bei prädiktiven genetischen Tests bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen. *Medizinische Dissertation*. Bonn 2008.
24. Jessen F: Alzheimer-Krankheit: Neukonzeption vor dem Hintergrund aktueller Biomarkerforschung. *Deutsches Ärzteblatt* 2016;113:A1028–30.
25. Johnson KA, Minoshima S, Bohannon NI et al.: Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54:476–90.
26. Klöppel S, Boldt J, Sturma D, Schroeter ML: Frühdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen: Nur mit umfassender Beratung. *Deutsches Ärzteblatt* 2016;113:A1376–80.
27. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G: Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nature Reviews Neurology* 2013;9(2):106–18.
28. Luck T, Luppa M, Sieber J et al.: Attitudes of the German General Population toward Early Diagnosis of Dementia – Results of a Representative Telephone Survey. *PLoS ONE* 2012;7(11):e50792.
29. Mattsson N, Brax D, Zetterberg H: To Know or Not to Know: Ethical Issues Related to Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2010;4p.
30. McConnell LM, Koenig BA, Greely HT, Raffin TA: Genetic Testing and Alzheimer Disease: Recommendations of the Stanford Program in Genomics, Ethics, and Society. *Genetic Testing* 1999;3:3–12.
31. Molinuevo JL, Camí J, Carné X, Carrillo MC, Georges J, Isaac MB, Khachaturian Z, Kim SY, Morris JC, Pasquier F, Ritchie C, Sperling R, Karlawish J: Ethical challenges in preclinical Alzheimer's Disease observational studies and trials: Results of the Barcelona summit. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12(5):614–22.
32. Okello A, Koivunen J, Edison P et al.: Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009;73:754–60.
33. Paulsen JS et al.: A Review of Quality of Life after Predictive Testing for and Earlier Identification of Neurodegenerative Diseases. *Progress in Neurobiology* 2013;10:2–28.
34. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In der Fassung vom 01.07.2011, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011 ([http://edoc.rki.de/documents/rki\\_ab/remDy6LpYINE6/PDF/22vvaU3TzQ.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/remDy6LpYINE6/PDF/22vvaU3TzQ.pdf), letzter Zugriff 23.02.2017).
35. Roberts JS, Dunn LB, Rabinovici GD: Amyloid imaging, risk disclosure and Alzheimer's disease: ethical and practical issues. *Neurodegenerative Disease Management* 2013;3(3):219–29.
36. Roberts JS, Barber M, Brown TM et al.: Who seeks genetic susceptibility testing for Alzheimer's disease? Findings from a multisite, randomized clinical trial. *Genetic Medicine* 2004;6:197–203.
37. Sheffrin M, Stijacic Cenzer I, Steinman MA: Desire for predictive testing for Alzheimer's disease and impact on advance care planning: a cross-sectional study. *Alzheimer's Research & Therapy* 2016;8:55.
38. Shi F, Liu B, Zhou Y et al.: Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 2009;19:1055–64.
39. Suárez-Calvet M et al.: Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Science Translational Medicine* 2016;8:369ra178.
40. Vantallie TB: Preclinical sporadic Alzheimer's disease: target for personalized diagnosis and preventive intervention. *Metabolism – Clinical and Experimental* 2013;62:30–3.
41. Wang H, Tan L, Wang HF et al.: Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015;46:1049–70.
42. Welkenhuysen M, Evers-Kiebooms G, Van den Bergh H: Attitudes toward predictive testing for Alzheimer's disease in a student population. *Psychiatric Genetics* 1997;7(3):121–6.
43. Wroe AL, Salkovskis PM, Rimes KA: The prospect of predictive testing for personal risk: Attitudes and decision making. *Behaviour Research and Therapy* 1998;36:599–619.
44. Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GY et al.: Early-Onset Familial Alzheimer's Disease (EOFAD). *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2012;39:436–55.
45. Yu JT, Tan L, Hardy J: Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: An Update. *Annual Review of Neuroscience* 2014;37:79–100.
46. Ziegler U, Doblhammer G: Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Gesundheitswesen* 2009;71:281–90.

## Mitglieder des Arbeitskreises:

Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und Universitätsprofessor an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner

Direktorin des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Prof. Dr. med. Heiner Fangerau

Direktor des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig

Dr. med. Günther Jonitz  
Mitglied des Vorstands der Bundesärztekammer,  
Präsident der Ärztekammer Berlin

Prof. Dr. phil. Robert Jütte (*Federführender*)  
Leiter des Instituts für Geschichte der Medizin der Robert Bosch  
Stiftung, Stuttgart

Prof. Dr. med. Stefan Carl Wilhelm Meuer (*stellv. Federführender*)  
Direktor des Instituts für Immunologie am Universitätsklinikum  
Heidelberg

Prof. Dr. med. Ulrich Müller  
Direktor des Instituts für Humangenetik  
der Justus-Liebig-Universität, Gießen

Prof. Dr. med. Jens Ricke  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba  
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer,  
emeritierter Direktor der Medizinischen Klinik Innenstadt der  
Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Geschäftsführung:**

Bundesärztekammer  
Dezernat Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin