

Prädiktion und Prävention  
Psychiatrischer Erkrankungen:  
Ethische Implikationen an Hand der  
Beispiele Morbus Alzheimer und  
Schizophrenie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Ueding, Helena

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Clausen

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Eschweiler

Danksagung:

Ich möchte mich ganz herzlich bei Professor Dr. Jens Clausen für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit und die Unterstützung in den letzten Jahren bedanken.

Besonderen Dank möchte ich aussprechen für seine ausgezeichnete Betreuung, seine Ratschläge und Hilfestellungen während den letzten Jahren.

Meiner Mutter Anna Ueding danke ich von Herzen für Ihre Unterstützung in den letzten Jahren, ohne die diese Arbeit nicht denkbar gewesen wäre.

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Anmerkung:

Werden Personenbezeichnungen aus Gründen der besseren Lesbarkeit lediglich in der weiblichen oder männlichen Form verwendet, so schließt dies das jeweils andere Geschlecht mit ein.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Definitionen Schizophrenie, M. Alzheimer, Prädiktion, Prävention</b>	<b>10</b>
2.1	Definition Schizophrenie . . . . .	10
2.2	Definition Alzheimer . . . . .	12
2.2.1	Definition Demenz allgemein . . . . .	12
2.2.2	Definition M. Alzheimer . . . . .	13
2.3	Definition Prädiktion und Prävention . . . . .	15
2.3.1	Definition Prädiktion . . . . .	15
2.3.2	Definition Prävention . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Bisherige ätiologische Erkenntnisse über M. Alzheimer</b>	<b>15</b>
3.1	Genetische Faktoren . . . . .	16
3.1.1	Presenilin 1 und 2, APO $\epsilon$ 4 und APP . . . . .	16
3.1.2	BNDF-Mutation . . . . .	16
3.1.3	Trisomie 21 . . . . .	17
3.1.4	SIRT1-Gen . . . . .	17
3.2	Oxidativer Stress . . . . .	17
3.3	Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung eines M. Alzheimer . .	18
3.4	Risikofaktor Ernährung . . . . .	18
3.5	Kardiovaskuläre Risikofaktoren . . . . .	19
3.6	Hormonersatztherapie . . . . .	19
3.7	Bildung . . . . .	20
3.8	Psychische und neuro-degenerative Erkrankungen . . . . .	21
3.9	Anaphylatoxine/Entzündungsmarker . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Möglichkeiten der Prädiktion sowie Präventionsansätze des M. Alzheimer</b>	<b>22</b>
4.1	Prädiktive Marker für die Detektion eines M. Alzheimer . . . . .	23
4.1.1	A $\beta$ -42/A $\beta$ -40-Ratio und Tau181/A $\beta$ -42-Ratio . . . . .	23

---

4.1.2	Mikrotubuli . . . . .	23
4.1.3	F2-Isopropane . . . . .	23
4.2	Detektion des M. Alzheimer in Frühstadien durch bildgebende Verfahren . . . . .	24
4.2.1	Pib-PET . . . . .	24
4.2.2	SPECT . . . . .	25
4.2.3	MRI . . . . .	25
4.3	Präventionsansätze . . . . .	26
4.3.1	Pharmakologische Prävention . . . . .	26
4.3.1.1	NSAID . . . . .	26
4.3.1.2	Bapineuzumab . . . . .	26
4.3.1.3	H3-Antagonisten . . . . .	27
4.3.1.4	Ginkgo Biloba . . . . .	27
4.3.1.5	Cholinesteraseinhibitoren . . . . .	28
4.3.1.6	Antioxidantien . . . . .	28
4.3.2	Weitere Präventionsmöglichkeiten . . . . .	29
4.3.2.1	Genetik . . . . .	29
4.3.2.2	Präventive Insulintherapie . . . . .	30
<b>5</b>	<b>Bisherige Forschungslage zur Ätiologie der Schizophrenie</b>	<b>30</b>
5.1	Biologische bzw. Genetische Faktoren . . . . .	31
5.1.1	Genetische Faktoren . . . . .	31
5.1.2	Chromosomale Besonderheiten bestimmter ethnischer Gruppen	31
5.1.3	Cerebrale Regionen . . . . .	32
5.1.4	Multimodale Konzepte: Gen-Umwelt-Interaktionsmodelle . . .	33
5.1.5	Molekulare Marker . . . . .	34
5.2	Umweltfaktor Urbanizität . . . . .	34
5.3	Nahrungsmittel . . . . .	35
5.3.1	Ungesättigte Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren bzw. Fischöle	36
5.3.2	Folsäure, Eisen und Vitamin D . . . . .	36
5.3.3	Homocystein . . . . .	37

---

5.4	Infektionskrankheiten . . . . .	37
5.5	Entzündungsmediatoren . . . . .	38
5.6	Multimodale Konzepte der Schizophrenieentstehung . . . . .	38
5.6.1	Kognitive Einschränkungen . . . . .	39
5.6.2	Umweltfaktoren . . . . .	39
5.6.3	Ökoepidemiologie . . . . .	39
<b>6</b>	<b>Möglichkeiten der Prädiktion der Schizophrenie sowie Präventionsansätze</b>	<b>41</b>
6.1	Möglichkeiten der Prädiktion . . . . .	41
6.1.1	Ultra High Risk Patienten . . . . .	41
6.1.2	Psychologische Interviews . . . . .	42
6.1.3	Migranten . . . . .	43
6.2	Präventionsansätze . . . . .	43
6.2.1	Vergleichende Studienlage . . . . .	44
6.2.2	Kognitiv-Behaviorale Verhaltenstherapie und Medikamente als Präventionsansatz der Schizophrenie . . . . .	44
6.2.3	Prävention einer Schizophrenie durch Vorbeugung von Infek- tionen . . . . .	45
6.2.4	Diätetische Maßnahmen zur Prävention einer Schizophrenie . .	45
6.2.5	Allgemeine Primär- und Sekundärpräventionsprogramme . . .	46
<b>7</b>	<b>Ethische Aspekte der klinischen Forschung und allgemeine Grundlagen der Präventionsethik</b>	<b>47</b>
7.1	Ethische Aspekte der klinischen Forschung . . . . .	48
7.2	Allgemeine Grundlagen der Präventionsethik . . . . .	56
<b>8</b>	<b>Ethische Kriterien für die Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten</b>	<b>60</b>
8.1	Validität, Spezifität und Sensitivität . . . . .	62
8.2	Sicherheit . . . . .	64
8.3	Autonomie . . . . .	69

---

8.4	Gesellschaftlicher Wert vs. Gesellschaftliches Risiko . . . . .	72
8.5	Gerechtigkeit . . . . .	75
8.6	Informed Consent . . . . .	77
8.7	Prädiktionsnutzen/ -folgen . . . . .	81
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfazit</b>	<b>87</b>
9.1	Forschungsfrage und ihre Relevanz . . . . .	87
9.2	Ergebnisse der einzelnen Kapitel . . . . .	88
9.2.1	Kenntnisstand in der Ätiologie des M. Alzheimer . . . . .	88
9.2.2	Kenntnisstand in der Ätiologie der Schizophrenie . . . . .	89
9.2.3	Ethik in der klinischen Forschung und Präventionsethik . . . . .	89
9.2.3.1	Ethische Aspekte der klinischen Forschung . . . . .	89
9.2.3.2	Grundlagen der Präventionsethik . . . . .	91
9.2.4	Ethische Kriterien für die Prädiktion und Prävention psych- iatrischer Krankheiten . . . . .	91
9.3	Praxisempfehlungen . . . . .	93
9.4	Limitationen der Arbeit . . . . .	94
9.5	Ausblick . . . . .	95
	<b>Literatur</b>	<b>97</b>
	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift:</b>	<b>110</b>



---

## Abkürzungsverzeichnis

---

Abkürzung	Beschreibung
Abk	Abkürzung
AD	Alzheimers Disease
ADAPT	Anti Inflammatory Prevention Trial
ANS	Animal Naming Test
APO $\epsilon$ 4	Apolipoprotein-E-4
APP	Amyloid Percursor Protein
APS	Attenuated Psychotic Symptoms
ARMS	At Risk Mental State
ASS	Acetylsalicylsäure
A $\beta$ -42	Amyloid- $\beta$ -42
BACE1	$\beta$ -Secretase-1
BDNF	Brain Derived Neurtrophic Factor
BLIPS	Brief Limited Psychotic Symptoms
BNT	Boston Naming Test
BRCA	Breast Cancer 1/2
BSABS	Bonn Scale of the Assesment of Basic Symptoms
Bzw.	Beziehungsweise
CAARMS	Comprehensive Assesment of At Risk Mental States
CACNA1C	Calcium Channel L-Type Alpha 1C
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CER	Cologne Early Recognition Scale
CNV	Copy Number Variations
COGDIS	Cognitive Disturbances
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPER	Cognitive Perceptive Basic Symptoms
COPS	Criteria for Prodromal Symptoms
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-Reaktives Protein

---

Abkürzung	Beschreibung
DAOA	D-Amino-Acid-Oxidase-Activator
DIAN	Dominantly Inheritant Alzheimer Network
DISC1	Disrupted In Schizophrenia 1
DSM IV/V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Number Number Four/Five
DST	Digit Symbol Test
EIS	Early Intervention in Psychosis Services
EPOS	European Prediction of Psychosis
etc.	Et cetera
EU	European Union
EU-GEI	European Union Genetic Environment Interaction
FEPSY	Basel Früherkennung von Psychosen
GABA	Gamma-Aminobutyric-Acid
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GSK-3 $\beta$	Glykogensynthase-Kinase-3 $\beta$
H3-(Rezeptor-) Antagonist	Histamin3-(Rezeptor-) Antagonist
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD10	International Classification of Diseases Number Ten
IL 2/6/8/10/16	Interleukin 2/6/8/10/16
IN-STEP	Integrative Neuroimaging Studies for Schizophrenia Targeting Early Intervention and Prevention
IQ	Intelligenz-Quotient
Jhd.	Jahrhundert
M.	Morbus
MAP-Kinase	Mitogen Activated Protein Kinase
MCI	Mild Cognitive Impairment
MRI	Magnet Resonance Imaging
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule
NEURAPRO	North America, Europe, Australia Prodrome

---

Abkürzung	Beschreibung
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
pACC	periangulärer anteriorer zingulärer Cortex
PAR	Population Attributable Risk
PCP	Phenyl-Cyclidin-Piperidin
PET	Positronen Emissions Tomographie
PGE2	Prostaglandin E2
Pib-PET	Pittsburgh Compound Positronen Emission Tomography
PPAR	Peroxisomen-Proliferations-Aktivierender-Rezeptor
PSEN-1	Presenelin-1
RAP	New York Hillside Recognition and Prevention Programme
ROCK1	Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1
ROS	Reactive Oxygen Species
SAM	S-Adenosyl-Methionin
SIDS	Structured Interview for Prodromal Symptoms
SIRT1	Sirtuin-1
SNP	Small Number Variations
SOPS	Scale for Prodromal Symptoms
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
SPI-A/CY	Schizophrenia Proneness Instrument Adult/Child and Youth
SRT	Selective Reminding Test
STIKO	Ständige Impfkommission
TAP-Proteine	Transporter associated with Antigen Processing Proteine
TCF4	Transcription Factor 4
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TSH	Thyreoidea Stimulierendes Hormon
UHR	Ultra High Risk
US	United States
USA	United States of America

---

Abkürzung	Beschreibung
Val	Valin
VCS	Velokardiales Syndrom
VITA	Vienna Transdanubien Aging
VRK2	Vaccinia Related Kinase 2
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised
WHO	World Health Organistation
WMS	Wechsler Memory Scale
WMS-VR	Wechsler Memory Scale- Visual Reproduction Substest
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

*„An ounce of prevention is worth a pound of cure.“*

Benjamin Franklin[16]

Im 18. Jhd hebt Benjamin Franklin mit diesem Satz die Bedeutung der Prävention hervor. Der US-Präsident bezieht sich hier nicht auf die Medizin, sondern auf Kriegsstrategien, doch lässt sich dieser Leitsatz auch auf medizinische Probleme übertragen: Wenn es gelingt, den Ausbruch einer Krankheit durch frühzeitiges Eingreifen zu verhindern, kann dies wichtiger als die potentielle Therapie sein. Diese Arbeit beleuchtet die ethischen Aspekte in der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten am Beispiel der Schizophrenie und des M. Alzheimer. Bereits in der Antike gab es Ansätze einer Prävention von Krankheit. Dazu schreibt Haffen 2001, dass im alten Griechenland die Vorstellung eines ganzheitlichen Gesundheitskonzepts vorherrschte. Diese band Bewegung und gesunde Ernährung in die Gesundheit mit ein.[71] Offiziell flossen Prädiktion und Prävention von Krankheiten allerdings erst im 20. Jhd. offiziell in die Grundsätze der Gesundheitspolitik mit ein: 1984 stellte die Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen, die WHO, als Folge einer europäischen Einigung auf Konzepte der Gesundheitsförderung erstmals das Programm „Gesundheit für alle“ auf. Das Programm beschäftigt sich mit dem bis dahin vernachlässigten Thema der Gesundheitsförderung und dem Ziel, dass „alle Menschen ihr bestmögliches Gesundheitspotential entfalten, um ein sozial, wirtschaftlich und geistig erfülltes Leben zu führen“.[187, S. 1] Zwei Jahre später fand die erste internationale Konferenz zur Gesundheitsförderung statt und brachte die Ottawa Charta hervor.[188] Diese benennt fünf grundlegende Arbeitsfelder der Gesundheitsförderung: die Bildung einer geeigneten Gesundheitspolitik, die Schaffung eines geeigneten Umfeldes für Gesundheit, die Stärkung der Gemeindearbeit für Gesundheit, den Ausbau persönlicher Fähigkeiten und die Reorientierung des Gesundheitswesens.

Neue Forschungserkenntnisse betonen den Einfluss präventiver Therapien. Die Bundesregierung hatte ein Präventionsgesetz geplant, welches die Eigenverantwortung der Bürger stärken und die einzelnen Organe in der Prävention vernetzen soll. Dies

ist kurz vor der Umsetzung 2013 gescheitert.[22] Der Präsident der deutschen Bundesärztekammer Frank Ulrich Montgomery forderte kürzlich aber erneut ein solches Gesetz.[21]

Krankheitsprävention- und -prädiktion sind also wichtige Säulen unseres Gesundheitssystems. Das Auftreten vieler potentiell tödlicher Erkrankungen wird zum Beispiel durch primärpräventive Standardimpfungen verhindert, so auch Tetanus und Meningokokken. Standardimpfungen werden mittlerweile durch die Ständige Impfkommission, die STIKO, für Bürger empfohlen.[86] Auch Ernährungskampagnen von Krankenkassen und Regierungen können als primärpräventive Maßnahmen angesehen werden, welche zur Vermeidung von Übergewicht und mit diesem assoziierten Krankheiten dienen sollen.

Prädiktion wird beispielsweise hinsichtlich der Früherkennung des individuellen Genstatus<sup>4</sup> bei Frauen aus Familien mit vermehrtem Vorkommen von mit BRCA1/2-Mutation einhergehenden Karzinomarten wie Brust- oder Ovarial-Karzinom praktiziert.[61, 109] Auf diese Weise kann man bereits vor Ausbruch der Krankheit das Erkrankungsrisiko abschätzen und präventiv – z.B. durch Ablatio Mammae – eingreifen.

Bisher gründen Prädiktions- und Präventionsprogramme auf Empfehlungen und sind nicht als Pflichtmaßnahmen eines Bürgers anzusehen. Die Krankenkassen versuchen mittels Prämienprogrammen in der Bevölkerung ein Gesundheitsbewusstsein hervorzurufen, welches eine aktive Eigenverantwortung beinhaltet.[149]

In Deutschland tragen Prädiktions- und Präventionsprogramme in vielen Bereichen der Medizin zur Gesundheitsförderung bei. Prädiktion und Prävention sind auch bei psychiarischen Erkrankungen möglich. Ein vorzeitiges Eingreifen mit dem Ziel der Gesundheitserhaltung könnte den Ausbruch von einigen psychiatrischen Erkrankungen hinauszögern oder verhindern. Die medizinische Forschung beschäftigt sich seit geraumer Zeit mit diesem Thema.

Hinsichtlich der Prädiktion und Prävention von Schizophrenie und M. Alzheimer gibt es in der Wissenschaft neue Ansätze, welche in Zukunft zu einer frühen Erkennung bzw. vorzeitigen Vermeidung eines Krankheitsausbruchs führen könnten. Es

gibt jedoch keinen direkten kausalen Zusammenhang einzelner Faktoren mit dem Ausbruch der Erkrankungen. Vielmehr begünstigt nach heutigem Stand der Wissenschaft das Zusammenspiel vieler Faktoren die Entstehung der Schizophrenie bzw. des M. Alzheimer.

Verschiedene extrinsische und intrinsische Faktoren begünstigen die Entstehung eines M. Alzheimer sowie einer Schizophrenie. Sowohl Genvarianten[162, 6], als auch Umwelt[169] - und psychosoziale Einflüsse wie Bildung[36] oder verschiedene Medikamente[138] tragen zum Ausbruch der Erkrankungen bei. Geeignete Präventionsmöglichkeiten könnten unter anderem Gen- und Insulintherapie, pharmakologische Interventionen, kognitive Verhaltenstherapie sowie verschiedene so genannte „Lifestyle Interventions“ bieten.[155, S. 1490][150, 97] [107, S. 272] Diese Arbeit beleuchtet die wichtigsten Erkenntnisse über Ätiologie sowie Prädiktions- und Präventionsmöglichkeiten von M. Alzheimer und Schizophrenie.

Sowohl die Schizophrenie als auch der M. Alzheimer sind mit vielen Ängsten in der Gesellschaft verbunden. Hier wiegt der Wunsch nach präventiver Therapie und damit nach Verhinderung eines Ausbruchs besonders hoch.

M. Alzheimer ist oft mit der Vorstellung behaftet, dass der Erkrankte keine Erinnerung mehr an seine Familie und sein Selbst habe. Diese Vorstellung stammt aus einer Zeit, in der M. Alzheimer als eigenständiges Krankheitsbild neu entdeckt worden und somit ein pharmakologisches Eingreifen noch nicht denkbar war. Auguste D. beschrieb als erste Patientin Alois Alzheimers <sup>1</sup>, sie als Betroffene „verliere [...] sich“.[192] Auch die Schizophrenie wurde, als es noch keine geeignete Therapie gab, in besonderem Maße gefürchtet, da die Erkrankten in ihrem oftmals vorherrschenden Wahn bedrohlich wirkten. Heutzutage kann man die Symptome der Schizophrenie pharmakologisch abschwächen und der Ausbruch des M. Alzheimer wird mittels pharmakologischen Ansatzes verzögert. Einen kurativen Ansatz für die beiden Krankheiten gibt es bisher jedoch nicht. M. Alzheimer ist noch immer eine irreversible, progressiv verlaufende neurodegenerative Erkrankung. Die Schizophrenie kann zwar symptomlindernd therapiert werden, eine floride Psychose als Erstma-

---

<sup>1</sup>Alois Alzheimer (geb. 14.06.1864): Neurologe, Psychiater und der Entdecker des M. Alzheimers

nifestation stellt jedoch in der Regel die Grundlage für die Diagnosestellung der Krankheit dar.

Seelische Krankheiten bringen Betroffene aus dem Gleichgewicht und wirken auf die Außenwelt eventuell beängstigend. Ein psychisch kranker Mensch in der Akutphase einer Schizophrenie ist in seinem Wesen oft nicht wieder zu erkennen. Wahnideen und –konstrukte bestimmen möglicherweise die Lebenswelt des Betroffenen, was für seine Angehörigen nur schwer nachvollziehbar ist. Im Rahmen der verzerrten Wahrnehmung, die der Betroffene in der floriden Psychose als Realität wahrnimmt, verfolgt z.B. die Mafia ihn und seine Familie, er ist vom Teufel besessen oder der neue Messias oder aber Mikroorganismen besetzen parasitär seinen Körper. Er ist in der Akutphase nicht von diesem Wahnerleben abzubringen, scheint dies auch noch so absurd für Außenstehende. Wenn sich der Betroffene verfolgt fühlt – so bei der paranoiden Schizophrenie (ICD 10: F.20.0 bzw. DSM-IV-TR: 295.30)[114] -, kann es zu Abwehrreaktionen gegenüber den Personen kommen, von denen er sich verfolgt fühlt und er wirkt unter Umständen sogar bedrohlich. Manchmal ist zu beobachten, dass ein an einer Schizophrenie Erkrankter in der floriden Phase der Krankheit weniger auf körperliche Hygiene achtet. Auch dies kann eine Belastung für Angehörige darstellen.

Bei M. Alzheimer ist eine Verhaltensänderungen bereits in einem frühen Stadium der Krankheit möglich, wenn der Erkrankte mit der eigenen Vergesslichkeit konfrontiert wird. Oft wird berichtet, Betroffene werden aggressiver, wenn sie merken, dass ihr Gedächtnis nachlässt, da ein Gefühl der Hilflosigkeit der eigenen Situation gegenüber eintritt. In späteren Phasen erkennen sie ihre Angehörigen nicht mehr. Es kann sehr belastend für die Angehörigen sein, wenn der eigene Vater oder der Bruder die ihm nahestehenden Personen nicht mehr als zu ihm gehörig wahrnimmt, sondern sie als Fremde bisweilen von sich weist. Für den Betroffenen selbst bedeutet eine solche Krankheit außerdem einen Verlust der Autonomie, da bei Fortschreiten der Krankheit auch Alltagsaufgaben nicht mehr adäquat erledigt werden können. Er benötigt Hilfe bei der Körperpflege und Unterstützung in der Haushaltsführung, und ist in der Terminalphase des M. Alzheimer oft vollständig pflegebedürftig.

Sowohl M. Alzheimer als auch Schizophrenie können mit einem – temporären oder



dauerhaft-progressiven – Verlust der geistigen Fähigkeiten bzw. der Veränderung der geistigen Wahrnehmung einhergehen. Der an einer floriden Schizophrenie Leidende ist nicht mehr in der Lage, Wahrgenommenes zu filtern und kann Realität nicht von Wahn unterscheiden. Beim M. Alzheimer wird der Betroffene mit immer größer werdenden Gedächtnislücken konfrontiert, bis schließlich auch Familienmitglieder unbekannt erscheinen. Diese Manifestationen psychischer Krankheiten erwecken den Eindruck, dass der Betroffene seinem Leiden hilflos ausgesetzt ist.

Die Bevölkerung sieht die beschriebenen Akut- bzw. Spätphasen der angeführten Krankheiten sinnbildlich für die Krankheitsbilder an sich. Dies ruft Misstrauen und Angst in der Gesellschaft vor M. Alzheimer und Schizophrenie hervor. Laut einer forsa-Umfrage für die Deutsche Angestellten Krankenkasse 2013 hat jeder zweite Deutsche Angst, an M. Alzheimer zu erkranken.[4] An einer Schizophrenie Erkrankte leiden laut Thornicroft et al 2011 unter Diskriminierung und Selbststigmatisierung.[171] Die fehlende Aussicht auf Heilung verstärkt dazu vermutlich das negative Bild über den M. Alzheimer sowie die Schizophrenie.

Die Auseinandersetzung mit psychiatrischen Erkrankungen wie dem M. Alzheimer sowie der Schizophrenie ist nicht nur von individueller sondern auch von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Die Gesamtprävalenz psychischer Störungen ist hoch. Sie liegt in der EU bei 38%.[189] Nahezu jeder Zweite wird im Laufe seines Lebens an einer psychischen Erkrankung leiden. Im Speziellen liegt die Prävalenz des M. Alzheimer im 65. Lebensjahr bei 2% und verdoppelt sich alle 5 Jahre auf bis zu 50% im hohen Alter.[151, S. 173] Die Prävalenz für Schizophrenie ist mit 0,5-1% angegeben.[115, S. 154] Im Vergleich dazu liegt die Gesamtprävalenz der Volkskrankheiten Diabetes Mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie in etwa bei 7-8%[134, S. 20] bzw. bei 32% unter den 18-79 Jährigen.[123, S. 797] Im Einzelnen sind die Prävalenzen für den Diabetes mellitus sowie die arterielle Hypertonie höher als jene für M. Alzheimer sowie Schizophrenie. Aber das Gesamtvorkommen psychiatrischer Krankheiten ist so hoch, dass man ihnen einen hohen Stellenwert zuordnen muss. Sie können damit als Volkskrankheiten betrachtet werden. Die Definition einer Volkskrankheit schreibt keine klaren Zahlen vor. Sie lautet im Duden wie folgt: „*Krankheit von dauernder*

*starker Verbreitung und Auswirkung in der gesamten Bevölkerung“.[48]*

Zu beachten ist auch, dass die Lebenserwartung in Deutschland immer weiter ansteigt – sie lag 2010 für Frauen bei 84,9 und für Männer bei 81,2 Jahren.[20] Wenn man also von einer steigenden Prävalenz des M. Alzheimer im Alter ausgeht, wird diese Erkrankung vor allem in der Zukunft immer mehr an Gewicht gewinnen.

Sowohl für M. Alzheimer als auch für Schizophrenie ist der Zeitpunkt der Diagnostikstellung von Bedeutung. Bei M. Alzheimer ist der Verlust des Hirnparenchyms irreversibel – wenn die Erkrankung zu spät entdeckt wird, sind bereits wichtige Hirnstrukturen untergegangen. Auch die Therapie der Schizophrenie hat mehr Aussicht auf Erfolg, wenn sie in einer frühen Phase der Erkrankung begonnen wird.[33] Neben der Entwicklung einer kurativen Therapie wäre es sinnvoll, die Krankheiten frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können.

Wie andere Disziplinen der Medizin erfordern auch Prädiktion und Prävention eine ethische Betrachtungsweise, welche das Wohl des Einzelnen und der Gesellschaft berücksichtigt. In meiner Arbeit werde ich die ethischen Aspekte in der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten am Beispiel der Schizophrenie und des M. Alzheimers erläutern. Dies erfordert neben möglichen Chancen auch die Beleuchtung negativer Aspekte der Vorhersage psychiatrischer Krankheiten.

Im letzten Jahrhundert haben ethische Fragen auch in der medizinischen Diskussion an Bedeutung gewonnen. Das Ende des zweiten Weltkrieges und auch die Nürnberger Prozesse von 1946/47 stellen hier einen wichtigen Wendepunkt dar. Die Verbrechen, wie sie deutsche Ärzte im dritten Reich an Menschen begingen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu erlangen, sollten in Zukunft verhindert werden. Es sind offizielle Richtlinien aufgestellt worden, an die sich klinische Forscher aus aller Welt halten sollen, um ein ethisch korrektes Arbeiten mit Menschen zu gewährleisten. 1953 wurde in London die World Medical Association ins Leben gerufen,[130] welche schließlich 1964 die erste Fassung der Deklaration von Helsinki verabschiedete.[83] Hier sollte der Grundstein für eine ethische Betrachtungsweise gelegt werden. Seitdem beschäftigt sich die Medizinethik unter anderem mit den ethischen Grundlagen klinischer Forschung. Die Deklaration erfuhr bisher sieben Revisionen und zwei

Klarstellungen und wurde so an die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst. Neue Erkenntnisse bedingen noch nie dagewesene ethischen Probleme. Deutlich wird dies z.B. in der Krebs- sowie in der Transplantationsforschung bzw. im Bereich der Intensivmedizin: Durch Fortschritte in der Intensivmedizin können heute beinahe sämtliche Organe für eine gewisse Zeit künstlich ersetzt werden. Diese Möglichkeiten gehen nun mit der Frage einher, wie lang ein Leben lebenswert ist, wenn ein Mensch künstlich in seinen vitalen Funktionen unterstützt wird, ohne die Chance auf Besserung zu haben. Die Transplantationsmedizin muss festlegen, welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit ein Mensch das Recht auf ein neues Organ hat – die ethische Frage des Lebenswertes stellt sich auch hier.

Die hier behandelten psychiatrischen Krankheiten bedingen unterschiedliche ethische Fragestellungen. So ist es für eine frühe Diagnose der Schizophrenie wichtig, die Anfänge der Krankheit zu detektieren und bereits bei Prodromalsymptomen einzugreifen. Das Pädilektionsalter der Schizophrenie liegt für Männer bei 21 Jahren, für Frauen bei 26 Jahren,[114, S. 140] Prodromalsymptome treten vermutlich bereits in der Jugend auf. Es stellt sich hier die ethische Frage der Forschung an nicht einwilligungsfähigen, minderjährigen Probanden.

Ein grundlegender Aspekt klinischer und präventiver Forschung ist, dass die Vorhersage der potentiellen Wahrscheinlichkeit, mit der der Proband als Individuum später von der Krankheit betroffen sein wird, nicht zugleich eine Aussicht auf Heilung gibt. Der Betroffene sieht sich also eventuell einer schweren psychiatrischen Erkrankung gegenüber, welche irreversibel und progressiv verlaufen wird. Der Nutzen einer solchen Forschung für den einzelnen Betroffenen ist also fraglich. Dieser und weitere ethische Aspekte klinischer und präventiver Forschung sollten in der klinischen Forschung berücksichtigt werden.

Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten, insbesondere jene des M. Alzheimer sowie der Schizophrenie, sind bisher ein hypothetisches Konstrukt. Wie oben aufgezeigt, wird es jedoch potentiell in Zukunft möglich sein, diese Krankheiten tatsächlich vorherzusagen und früher eingreifen zu können. Hinsichtlich der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten treten diverse ethische Bedenken bzw. Fragen auf:

- Wenn man eine infauste Erkrankung wie M. Alzheimer früh vorhersagen, aber den Ausbruch letztlich nicht verhindern kann, bedeutet dies lediglich einen längeren - da früher beginnenden - psychischen Leidensprozess für Betroffene und Angehörige? Oder wird das Leiden verringert, weil der Betroffene und seine Angehörigen sich frühzeitig mit der Krankheit und ihren Folgen beschäftigen und sich darauf vorbereiten können?
- Wer sollte sich testen lassen dürfen? Sollte der Test ein allgemein zugänglicher Test sein? Oder sollten ihn nur spezielle Risikogruppen machen dürfen?
- Ist der Mensch in seiner Lebensplanung eingeschränkt, wenn er frühzeitig die Diagnose einer Schizophrenie erfährt?
- Sollten bereits risikobehaftete Minderjährige auf eine später eventuell auftretende Schizophrenieerkrankung getestet werden? Kann dies der Vormund entscheiden?
- Sind präventive pharmakologische Interventionen zu rechtfertigen?
- Ruft man nicht vorzeitig die Bildung von Stigmata hervor, wenn man noch gesunde Menschen bereits als später psychisch krank deklariert?
- Wer hat das Recht, das Ergebnis eines prädiktiven Tests zu erfahren?
- Ist es die Pflicht eines risikobehafteten Bürgers, sich testen zu lassen, oder bleibt es eine Empfehlung?
- Wie groß bleibt die Gefahr der De Novo Entwicklung einer psychiatrischen Krankheit trotz negativen Testergebnisses?
- Welche Form der Prävention eignet sich für M. Alzheimer/Schizophrenie?

Auf keine dieser Fragen gibt es eine klare Antwort. Ähnlich der klinischen Forschung können aber ethische Richtlinien helfen, eine Entscheidung für oder wider der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten, speziell des M. Alzheimer bzw. der Schizophrenie, zu treffen. Es ist von großer Bedeutung, hier ethische Maßstäbe

anzuwenden, welche den Anforderungen an Forschung und spätere Anwendung gerecht werden.

In meiner Arbeit werde ich die ethischen Konflikte beleuchten, welche sich bei klinischer Forschung zeigen. Dabei halte ich mich in erster Linie an die biomedizinisch-ethischen Grundsätze von Beauchamp und Childress[9] sowie die Richtlinie für ethisch korrekte klinische Forschung von Emanuel et al.[52] Diese wende ich auf die ethische Betrachtungsweise psychiatrischer Prädiktion und Prävention an.

Die Arbeit erfasst die grundlegenden Aspekte der Prädiktions- bzw. Präventionsethik und stellt sie in den Zusammenhang mit psychiatrischen Krankheiten. Es werden ethische Richtlinien aufgezeigt, welche als Leitfaden für die Prädiktion und Prävention des M. Alzheimer sowie der Schizophrenie dienen könnten. Diese Arbeit soll Wege einer ethischen Überprüfung aufzeigen, um neue Erkenntnisse in der psychiatrischen Forschung und die Möglichkeiten für eine frühe Voraussage psychiatrischer Erkrankungen besser abwägen zu können. Ziel ist es, das Wohl des Einzelnen und der Gesellschaft bei der Forschung nicht außer Acht zu lassen.

Formal werde ich im zweiten Kapitel dieser Arbeit die Begriffe Schizophrenie und M. Alzheimer sowie Prädiktion und Prävention definieren. In Kapitel drei und vier gehe zunächst auf die ätiologischen Erkenntnisse über den M. Alzheimer sowie auf die Prädiktions- und Präventionsmöglichkeiten ein, um danach in Kapitel fünf und sechs jene der Schizophrenie ausführlich darzustellen. Es folgt Kapitel sieben zu den ethischen Aspekten klinischer Forschung und allgemeinen Grundlagen. In Kapitel acht biete ich eine Antwortmöglichkeit auf die eingangs erwähnte Fragestellung. Ich nenne Richtlinien für die ethisch korrekte Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten und überprüfe diese anhand der gewählten Beispiele der Schizophrenie und des M. Alzheimer. In Kapitel neun fasse ich die gewonnenen Erkenntnisse zusammen. Die Arbeit endet mit einem Schlussfazit.

## 2 Definitionen Schizophrenie, M. Alzheimer, Prädiktion, Prävention

### 2.1 Definition Schizophrenie

Die Schizophrenie ist Teil der Obergruppe F2 „Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen“ im ICD-10 und lässt sich laut Cooper in G1 und G2 Kriterien einteilen.[32, S. 94-118] Im Vordergrund stehen dabei Störungen im Bereich des Denkens und Wahrnehmens sowie eine Affektverflachung oder andere –veränderung.

Das ICD-10 schreibt vor, dass mindestens ein „Hauptsymptom“ oder mindestens zwei „Nebensymptome“ über eine Dauer von mindestens vier Wochen anhalten müssen, um die Diagnose Schizophrenie zu stellen.

Als Hauptsymptome gelten laut Cooper im ICD-10

1. Ich-Störungen: Gedankenlautwerden, -einkerbung, -entzug, -ausbreitung,
2. Inhaltliche Denkstörungen: Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten mit deutlichem körperlichen Bezug,
3. Akustische Halluzinationen: Dialogisierende oder kommentierende Stimmen, Thema meist der Patient selbst; Stimmen aus eigenen Körperteilen,
4. Wahn anderer Art als oben beschrieben: Unrealistisch, bizarr, unangemessen (z.B. Patient glaubt, mit Ausserirdischen in Kontakt treten zu können).

Die Nebensymptome sind charakterisiert durch

1. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität tgl. über die Dauer eines Monats; dabei überwertiges Ich oder Wahngedanken von affektivem Inhalt,
2. Formale Denkstörungen: Gedankenfluss, -einschiebungen, Neologismen, Gedankenzerfahrenheit,
3. Katatonismus: Wächserne Biegsamkeit,
4. Negativsymptome: Anhedonie, Alogie, Apathie, Affektverflachung, Asozialität, Aufmerksamkeitsstörungen.

Vor Diagnosestellung muss ausgeschlossen werden, dass der Patient an einer im ICD-10 durch F.00-09 charakterisierten hirnorganischen Störung leidet. Auch die Diagnosen einer toxischen Störung (F1.x.0), eines Abhängigkeitssyndroms (F.x.2), sowie eines Entzugssyndroms (F1x.3, F1x.4) schließen die Diagnose der Schizophrenie aus. Wenn der Patient die Kriterien für eine manische (F30) oder depressive (F32) Episode erfüllt, müssen die eine Schizophrenie kennzeichnenden Kriterien bereits vor dem Auftreten der genannten psychischen Krankheit vorgelegen haben. Das ICD-10 unterteilt den für eine Schizophrenie typisch-variablen Verlauf in acht verschiedene Untergruppen. Es werden ein kontinuierlicher Verlauf (F20.x.0) von einem episodischen Verlauf mit zunehmenden (F20.x.1), stabilen (F20.x.2) oder remittierenden (F20.x.3) Residuen, eine unvollständige (F20.x.4) oder vollständige (F20.x.5) Remission, sonstige Verlaufsformen (F20.x.8) sowie ein unsicherer Verlauf von zu kurzer Dauer (F20.x.9) unterschieden. Weiterhin wird die Schizophrenie durch das ICD-10 in verschiedene Subtypen eingeteilt, welche hier kurz aufgelistet werden sollen.

#### 1. **F20.1 Hebephrene Schizophrenie**

Hier stehen neben den affektiven Störungen formale Denkstörungen und sozialer Rückzug im Vordergrund. Es können leichte Formen von Wahn oder Halluzinationen auftreten.

#### 2. **F20.2 Katatone Schizophrenie**

Die allgemeinen Kriterien einer Schizophrenie sind erfüllt. Daneben findet sich für mindestens 2 Wochen mindestens eines der folgenden Symptome: Mutismus, Stupor, Erregung; Haltungstereotypen; Negativismus; kataleptische Starre; wächserne Biagsamkeit; Befehlsautomatismen.

#### 3. **F20.3 Undifferenzierte Schizophrenie**

Diese Kategorie beschreibt Patienten, welche die allgemeinen Kriterien für eine Schizophrenie erfüllen, jedoch keiner der Subgruppen zugeordnet werden können.

#### 4. **F20.4 Postschizophrene Depression**

Wenn in den letzten 12 Monaten die allgemeinen Kriterien einer Schizophrenie nach ICD-10 erfüllt waren, die Diagnose zum jetzigen Zeitpunkt aber nicht

mehr zu stellen ist und die Kriterien einer mindestens leichten depressiven Episode (F32.0) nachzuweisen sind, spricht man von dieser Form der Schizophrenie. Es muss außerdem mindestens eins der Nebensymptome oder der Kriterien unter F20.1-3 vorhanden sein.

#### 5. **F20.5 Schizophrenes Residuum**

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch eine chronische Verschlechterung der Symptome im Gegensatz zu früheren oder späteren Stadien. Im Vordergrund stehen hier Negativsymptome, welche teils reversibel sind. Die allgemeinen Kriterien für eine Schizophrenie werden nicht erfüllt, es liegen aber mindestens vier der folgenden Symptome für eine Dauer von mindestens 12 Monaten vor: Affektverflachung, psychomotorische Verlangsamung, Passivität/Initiativemangel, Mutismus/Sprachverarmung, Kommunikationsarmut, Verlust sozialer Leistungsfähigkeit, Vernachlässigung der Körperpflege.

#### 6. **F20.6 Schizophrenia Simplex**

Dieser Subtyp verlangt das Vorliegen verschiedener Symptome wie Persönlichkeitsveränderungen, sozialem Rückzug, Antriebsverlust, Verstärkung von Negativsymptomen, Abnahme der beruflichen Leistungsfähigkeit sowie andersartiges soziales Verhalten für die Dauer mindestens eines Jahres. Gleichzeitig dürfen die oben genannten Hauptsymptome nicht vorhanden sein. Hirnorganische Störungen nach F.00-09 müssen ausgeschlossen sein.

#### 7. **F20.8 zönanästhetische Schizophrenie**, nicht näher bezeichnete schizophreniforme Störung, nicht näher bezeichnete Psychose

#### 8. **F20.9 Nicht näher bezeichnete Schizophrenie**

## 2.2 Definition Alzheimer

### 2.2.1 Definition Demenz allgemein

Die Demenz im Allgemeinen ist eine chronisch-progressive, neurodegenerative Erkrankung und geht mit der Beeinträchtigung höherer kognitiver Funktionen wie der



Orientierung, dem Gedächtnis und Denken und der Lernfähigkeit einher.[32, S. 21-31]

Die Demenz umfasst mehrere Kriterien, welche ausnahmslos erfüllt sein müssen, um die Diagnose „Demenz“ stellen zu können.

Es muss eine Gedächtnisverschlechterung vor allem bezogen auf neue Lerninhalte vorliegen. Verifiziert wird diese mittels Fremdanamnese und neuropsychologischer Testung. Die Verschlechterung kann leichter Art sein – der Betroffene ist nicht in seiner Autonomie eingeschränkt - mittlerer Art und schwerer Art sein – der Betroffene kann sich nur an „Fragmente von früher Gelerntem“ erinnern.

Das Urteils- und Denkvermögen als Teil der kognitiven Leistungsfähigkeit muss ebenso beeinträchtigt und diese Einschränkung fremdanamnestisch sowie mittels neuropsychologischer Tests bestätigt sein. Die Beeinträchtigung kann leicht bis schwer sein.

Der Schweregrad der Demenz wird durch den Schweregrad der Einzelkriterien bestimmt und im Diagnoseschlüssel des ICD-10 an sechster Stelle festgehalten (z.B. F00.xx.2.5). In jedem Fall muss der Symptomkomplex den Betroffenen in seinen Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken und für mindestens sechs Monate bestehen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung muss gewährleistet sein, dass der Betroffene seine Umgebung adäquat wahrnehmen kann, da die Durchführung neuropsychologischer Tests zur Diagnosesicherung dies verlangt.

Die Abweichungen in Affekt und Sozialverhalten sollten für eine korrekte Diagnosestellung einem der folgenden Kriterien entsprechen: Reizbarkeit, emotionale Labilität, Apathie oder Verschlechterung sozialer Leistungsfähigkeit.

Durch eine fünfte Stelle im ICD-10-Diagnosesystem werden zusätzlich vorhandene Symptome mit eingeschlossen.

### **2.2.2 Definition M. Alzheimer**

Die Alzheimer-Demenz erfüllt die unter 2.2.1 aufgeführten Kriterien für die Diagnose einer Demenz vollständig und entwickelt sich über Jahre. M. Alzheimer ist bis zum postmortalen Nachweis von Amyloid- $\beta$ -Plaques und neurofibrillären Tangles eine Ausschlußdiagnose. Weder eine andere Form der Demenz, noch eine die Symptome

erklärende Systemerkrankung oder rezidivierender Substanzmißbrauch dürfen vorliegen, um die Krankheit zu diagnostizieren.

Fakultative Symptome der Alzheimer-Demenz sind Aphasie, Agnosie und Apraxie sowie Antriebsarmut und in fortgeschrittenen Stadien parkinsonähnliche Symptome. Die wichtigsten charakteristischen Marker sind laut ICD-10 das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Geschwindigkeit der Progredienz vor allem von Temporal-, Parietal- und Frontallappensymptomen sowie neuropathologische und biochemische Normabweichungen.

Die Unterteilung des M. Alzheimer in Subgruppen erfolgt je nach Erkrankungsalter und individuellem Symptomkomplex. Folgende Untergruppen werden unterschieden:

1. **F00.0 Alzheimer-Demenz mit frühem Beginn**

Diese Form des M. Alzheimer beginnt sehr plötzlich bereits vor dem 65. Lebensjahr und ist rasch progredient. Zahlreiche kortikale Störungen vor allem der kognitiven Fähigkeiten mit Beteiligung des Temporal-, Parietal- und Frontallappens sind nachzuweisen.

2. **F00.1 Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn**

Diese Form der Alzheimer-Demenz geht mit einem Beginn nach dem 65. Lebensjahr einher und ist durch einen schleichenden Beginn, langsame Progredienz sowie die Dominanz der Gedächtnisstörungen vor der Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen gekennzeichnet.

3. **F00.2 Demenz bei Alzheimer-Krankheit von atypischer /gemischter Form**

Diese Unterform beschreibt eine Art der Alzheimer-Demenz, welche entweder die Kriterien unter F00.1 erfüllt, aber vor dem 65. Lebensjahr auftritt, oder nach dem 65. Lebensjahr auftritt, aber den Kriterien nach eher F00.0 entspricht.

4. **F00.9 Nicht näher bezeichnete Alzheimer-Krankheit**

## 2.3 Definition Prädiktion und Prävention

### 2.3.1 Definition Prädiktion

Laut Duden ist die Prädiktion eine Vorher-, Voraussage durch wissenschaftliche Verallgemeinerung. Das Wort stammt vom lateinischen „praedictio, zu: praedicere = vorausbestimmen“ und ist aus: prae = vor(her) und dicere= sagen zusammengesetzt. [47]

### 2.3.2 Definition Prävention

Eine Prävention wird durch den Pschyrembel als „Gesamtheit aller Maßnahmen, die eine gesundheitliche Schädigung gezielt verhindern, weniger wahrscheinlich machen oder ihren Eintritt verzögern“ definiert.[35, S. 1725] Es wird weiterhin unterteilt zwischen dem Zeitpunkt der Entwicklung einer Gesundheitsstörung (Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention) sowie den Handlungs- und Zielebenen (medizinische, Verhaltens- und Verhältnisprävention). Das Wort stammt von dem Lateinischen *prevenire* (zuvorkommen).

## 3 Bisherige ätiologische Erkenntnisse über M. Alzheimer

Die Ätiologie des M. Alzheimer ist bisher nicht geklärt. In der Diskussion stehen genetische, umweltbezogene und weitere Faktoren, welche eine Entstehung der Krankheit begünstigen bzw. verursachen könnten. Die Forschung konzentriert sich auf die Detektion von Risikofaktoren, welche für die Entwicklung eines M-. Alzheimer verantwortlich sind.

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines M. Alzheimer sind multifaktoriell. Neben zahlreichen Genvarianten, welche prädisponierend für diese Erkrankung sind, nehmen verschiedene Umweltfaktoren Einfluss auf die Entwicklung des M. Alzheimer. Im Folgenden sollen die relevanten Risikofaktoren näher erläutert werden.

### 3.1 Genetische Faktoren

Viel diskutiert sind die bei der hereditären Form des M. Alzheimer auftretenden genetischen Faktoren, welche die Entwicklung der Krankheit bewirken.

#### 3.1.1 Presenilin 1 und 2, APO $\epsilon$ 4 und APP

Snider 2005 hebt die Gene Presenilin 1 und 2 und APO $\epsilon$ 4 sowie einen zu hohen Wert an APP (Amyloid Precursor Protein) als prädiktische Marker für die M. Alzheimer-Entwicklung hervor.[162, S. 1821] Diese Gene codieren bestimmte Proteine im Hirn und führen meist bereits in der dritten Lebensdekade dazu, dass Amyloidablagerungen und neurofibrilläre Tangles im Hirn zu finden sind und sich der M. Alzheimer klinisch manifestiert.[162, S. 1823] Diese Art des M. Alzheimer ist hereditär und für 5% der Alzheimer-Erkrankungen verantwortlich.

Laut Callaway 2012 codieren Presenilin 1 und 2 für die Intermembran-Aspartyl-Protease bzw. die Unterform der BACE1 ( $\beta$ -Secretase-1), ein Enzym, welches das APP in kleinere Amyloidteile spaltet.[26, S. 153] Somit nehmen sie indirekt Einfluss auf die im Hirn vorhandene Menge des APP.

In Miserez et al 2001 wird angegeben, dass APO $\epsilon$ 4 die Cholesterolfreisetzung im ZNS steuert und so wichtig für die synaptische Plastizität und die Neuronenreparatur ist.[113, S. 1298]

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass eine Mutation in diesen Genen definitiv prädiktiv für eine spätere Alzheimer-Erkrankung ist.

#### 3.1.2 BDNF-Mutation

In diesem Zusammenhang ist auch die in Voineskos et al 2011 beschriebene Expression von APP, Presenilin und Tau bei einer BDNF-Mutation anzuführen.[181, 202ff.] BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ist für die Entwicklung des Hippocampus und des Cortex und damit für Lern- und Gedächtnisprozesse von Bedeutung. Er ist laut Voineskos bei Alzheimerpatienten reduziert, wobei v.a. der Val/Val-Genotyp mit dem M. Alzheimer assoziiert wird. Hier stehen verringerte Hippocampusvolumina und Störungen des episodischen Gedächtnisses im Vordergrund.

### 3.1.3 Trisomie 21

Schließlich weisen laut Sperling et al 2011 Menschen mit Trisomie 21 ein höheres Risiko auf, an einem M. Alzheimer zu erkranken, als ein gesunder Mensch.[163, S. 5] Das Risiko variiert und ist nach Angaben von Scalco et al 2006 im Alter höher als in jungen Jahren.[148, S. 202]

### 3.1.4 SIRT1-Gen

Über eine Regelung der Stressentwicklung stellt laut Qin et al 2006 das SIRT1-Gen einen Einflussfaktor für die Entstehung des M. Alzheimer dar. Das SIRT1-Gen kann zusammen mit Kalorienrestriktion einen positiven Effekt auf die Verzögerung des Krankheitsausbruchs haben,[135, S. 21752] indem es über die Expression des ROCK1-Genes auf die APP-Prozession und damit auf die A $\beta$ -Peptid-Generation einwirkt. Eine Aktivierung dieses Genabschnitts führt u.a. zu vermehrter Stressresistenz.[135, S. 21745]

## 3.2 Oxidativer Stress

Als eine mögliche Ursache der Entwicklung eines M. Alzheimer wird oxidativer Stress in Bonda et al 2010 beschrieben.[14, S. 290] Oxidativer Stress kann laut Bonda eine A $\beta$ -Deformierung, neurofibrilläre Tangles, metabolische Dysfunktionen und kognitive Defizite verursachen - also solche Hirnveränderungen, welche für den M. Alzheimer charakteristisch sind.

Es gibt so genannte ROS (reaktive Sauerstoffspezies), welche oxidativen Stress im Körper und schließlich auch oxidative Schäden verursachen.[14, S. 290] Bei der post mortem Autopsie von Patienten, welche an einem MCI leiden, wurden Lipidperoxidase und Nukleinsäureoxidantien, eine geringere Menge an Antioxidantien sowie ein erhöhtes Level an Isoprostanen gefunden.[14, S. 291] Dies deutet darauf hin, dass oxidative Schäden hier eine Rolle spielen.

In Bonda et al 2010 wird weiter beschrieben, dass A $\beta$ -42 als einer der bedeutendsten Marker des M. Alzheimer bei oxidativem Stress abgelagert wird und als eine Art Schutzfunktion des Körpers gegen reaktive Sauerstoffspezies dienen könnte. In der

Folge entwickeln sich neurofibrilläre Tangles, welche zum hirnorganischen Vollbild des M. Alzheimer führen. Die durch den oxidativen Schaden im Hirn aktivierten Mikroglia produzieren Nitrate und Peroxidase und lassen auf diese Weise noch mehr reaktive Sauerstoffspezies entstehen, welche das Hirn weiter schädigen und mitochondriale Dysfunktionen verursachen können.

Das höhere Alter als Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Alzheimer wird an dieser Stelle mit der mit zunehmendem Alter geringeren Menge an Antioxidantien im Körper erklärt. Der alternde Körper kann der Entwicklung neurofibrillärer Tangles nicht mehr in dem Maße entgegenwirken, wie er es in jüngeren Jahren konnte.

### **3.3 Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung eines M. Alzheimer**

Als allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung eines M. Alzheimer werden auch von Burns et al 2008 Alter und weibliches Geschlecht angesehen, wobei v.a. das Alter – zusammen mit dem oben genannten APO $\epsilon$ 4-Gen - entscheidend ist.[24, S. 1531]

### **3.4 Risikofaktor Ernährung**

Verschiedene Nahrungsmittel bzw. –bestandteile werden u.a. in Coley et al 2008 als Risikofaktoren für die Entwicklung eines M. Alzheimer diskutiert.[31, S. 37/44] So werden die übermäßige Einnahme von Homocystein-verbundenen Vitamine und Fettsäuren ebenso wie Folsäure- und Vitain-B12-Mangel mit M. Alzheimer in Verbindung gebracht.[31, S. 36]

Nach Angaben von Scalco 2006 erhöhen auch Adipositas und die damit verbundenen Komorbiditäten erhöhen außerdem das Risiko, an M. Alzheimer zu erkranken.[148, S. 204]

Laut Geldmacher et al 2010 ist der Diabetes Mellitus, vor allem wegen der Entwicklung von radikalen Sauerstoffspezies, als Risikofaktor für die Entstehung eines M. Alzheimer anzusehen.[62, S. 697] Die mit einem Diabetes mellitus oft einhergehende Insulinresistenz verursacht laut Schioth et al 2012 oxidativen Stress und ist mit ei-

nem kleineren Hirnvolumen und kognitiven Einschränkungen verbunden.[150, S. 6] Ebenso assoziiert mit einer Insulinresistenz wird ein reduzierter Glukosestoffwechsel im frontalen und parietotemporalen Lappen sowie der zingulären Region.[150, S. 5]

Insulin überwindet die Blut-Hirn-Schranke über rezeptorvermittelten Transport und gelangt so zu verschiedenen Hirnregionen. In Reitz et al 2010 wird beschrieben, dass Insulinrezeptoren zahlreich im Hirn zu finden sind, so auch in Teilen des limbischen Systems wie dem Hippocampus.[138, S. 839] Nach Schioth et al 2012 beeinflusst Insulin über diese Wege den Glukosehaushalt im Hirn und nimmt so indirekten Einfluss auf die Hirnfunktionen, da Glukose die Hauptenergiequelle des menschlichen Gehirns darstellt. [150, S. 5]

### 3.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Weiterhin stehen kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entwicklung eines M. Alzheimer: Eine manifeste Hypertension beeinflusst laut Reitz u.a. die Blut-Hirn-Schranke und wirkt auf die Funktionen im Hirn.[138, S. 839] Reitz führt an, dass zerebral-vaskuläre Schäden die Entstehung einer  $\beta$ -Amyloidose begünstigen können. Ebenso hat Tabakrauchen über eine Hochregulierung nikotinerger und cholinergere Rezeptoren im ZNS sowie eine ungünstige Waist-To-Hip-Ratio von über 1,0 bei Männern und über 0,85 bei Frauen einen negativen Einfluss auf die Alzheimer-Entstehung.[138, S. 835]

Scalco legt dar, dass körperliche Aktivität als Schutzfaktor für die Entwicklung eines M. Alzheimer gilt.[148, S. 204]

### 3.6 Hormonersatztherapie

Umstritten ist laut Geldmacher et al 2010 der Einfluss einer Östrogen-basierten Hormon Replacement Therapy auf die Entwicklung eines M. Alzheimer.[62, S. 700] Sowohl ein schädlicher Effekt des Hormons auf das Gehirn als auch ein neuroprotektiver Effekt[148, S. 204] werden von auch von Scalco et al 2006 diskutiert, Studien brachten jedoch laut Geldmacher bisher keine eindeutigen Ergebnisse.[62, S. 699]

Scalco gibt an, dass es wahrscheinlich sinnvoll ist, die Hormon Replacement Therapy in der menopausalen Phase einzusetzen. In diesem Zeitraum das Risiko steigt das Risiko eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln nicht signifikant. Eine spätere Gabe birgt ein zu großes Risiko anderer, kardiovaskulärer Erkrankungen und erhöht auf diesem Weg indirekt auch das Risiko für einen M. Alzheimer.[148, S. 205]

### 3.7 Bildung

Ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Alzheimer ist die persönliche Bildung. Studien[36] haben nach Angaben De Ronchis et al gezeigt, dass es ohne jegliche Form der schulischen Bildung 11x wahrscheinlicher ist, an einem M. Alzheimer zu erkranken, als mit 3jähriger schulischer Ausbildung. Das entspricht laut Slioter et al 1998 in etwa der Risikoerhöhung durch eine APO $\epsilon$ 4-Mutation.[160, S. 964]

Das zeigt, wie wichtig die Förderung der Gedächtnisleistung für die Vorbeugung der Erkrankung sein kann. Ein höheres Bildungslevel bzw. der Genuss einer schulischen Ausbildung ist gleichbedeutend mit einer kontinuierlichen Stimulation kognitiver Funktionen. Vermutlich wird auf diesem Weg ein neuronales Netzwerk aufgebaut, sodass demenzielle Symptome, welche aus der Zerstörung desselben resultieren, verzögert auftreten als ohne den Aufbau solcher neuronaler Strukturen. Der Beginn des M. Alzheimer könnte also hinausgezögert werden, wenn bereits in jungen Jahren eine gewisse Ausbildung vorausgesetzt werden könnte.

Für diese Hypothese spricht auch die Untersuchung neuropsychologischer Testverfahren durch Jungwirth et al. 2009 als mögliche Instrumente einer präklinischen Prädiktion des M. Alzheimer. Im Vordergrund steht die VITA (Vienna Transdanubien Aging)-Studie,[89, S. 1514] welche durch eine große Kohorte und ein einheitlich gewähltes Alter von 75 bzw. 76 Jahren überzeugt. Die Tests untersuchen in der Regel motorische Schnelligkeit und episodische Gedächtnisleistungen in Kombination mit subjektiven Gedächtnisbeschwerden.[89, S. 1518] In Verbindung mit einer Prädisposition für die Krankheit durch eine APO $\epsilon$ 4- Mutation brachte die Prädiktion laut Jungwirth durch neuropsychologische Tests signifikant spezifische und sensible Ergebnisse. Die entscheidenden Faktoren, welche zusammengenommen die Ent-



wicklung des M. Alzheimer präklinisch voraussagen könnten, sind die Exekutivfunktionen, verbaler Fluss, das Namen-Nennen und/oder konstruktive Fähigkeiten.[89, S. 1519] Dabei nennt Tabert 2006 verschiedene Tests, welche auf geeignete Weise diese kognitiven Funktionen erfassen – die wichtigsten sind der Buschke Selective Reminding Test (SRT), der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), das Animal Naming Testing (ANT), die Wechsler Memory Scale (MS), der Visual Reproduction Subtest (WMS-VR), der Digit Symbol Test (DST) und das Confrontational Naming on the Boston Naming Test (BNT).[168, S. 916]

Die Anwendung neuropsychologischer Tests könnte laut Tabert bereits vor Auftreten eines Mild Cognitive Impairment auf eine spätere Alzheimer-Entwicklung hinweisen. Außerdem gehen 4-31% der Patienten mit einem MCI in ein M. Alzheimer über und besonders ein bereits vorher bestehendes multiples kognitives Defizit gilt als prädiktiv für diesen Übergang.[168, S. 919]

Sperling beschreibt diesen Status als Stadium 3 vor der Alzheimer-Demenz-Erkrankung.[163, S. 9] Vor diesem Stadium sei die Bildgebung das entscheidende Instrument zur Prädiktion des M. Alzheimer. Es stellt sich die Frage, welches Instrument am besten zur präklinischen Erfassung eines M. Alzheimer geeignet ist. Laut Tabert kann man durch Bildgebung verschiedene Marker wie ein erhöhtes Amyloid- $\beta$  oder hyperphosphoryliertes Tau detektieren, bevor neuro-kognitive Defizite auftreten. Diese können mit den oben genannten Tests erkannt werden.[168, S. 918] Das Zusammenspiel beider Testverfahren ist in der Prädiktion des M. Alzheimer wünschenswert.

### 3.8 Psychische und neuro-degenerative Erkrankungen

Verschiedene psychische sowie weitere neuro-degenerative Erkrankungen spielen in der Entwicklung eines M. Alzheimer eine Rolle. So steigt nach Angaben von Scalco das Risiko eines Parkinson-Patienten, an einem M. Alzheimer zu erkranken, um das dreifache im Gegensatz zu einem Gesunden an; schreitet der M. Parkinson sehr schnell fort, sogar um das Achtfache.[148, S. 202] Auch eine Depression kann laut Sperling die Krankheitsentstehung begünstigen.[163, S. 7]

Als weitere bedeutende, dem M. Alzheimer oft vorausgehende Erkrankungen sind

eine von Scalco beschriebene, im Rahmen eines Apoplex auftretende hirnorganische Veränderung bzw. vaskuläre Störung sowie von der Norm abweichende TSH-Spiegel zu nennen.[148, S. 202]

### **3.9 Anaphylatoxine/Entzündungsmarker**

Simonsen et al 2007 beleuchten Entzündungsmarker im Zusammenhang mit der Entwicklung eines M. Alzheimer. Die Anaphylatoxine c3a und c4a, welche bei der Konversion vom Mild Cognitive Impairment zu einem manifesten M. Alzheimer erhöht sind, könnten einen weiteren ätiologischen Ansatz des M. Alzheimer bieten.[159, S. 368] Amyloidablagerungen können laut Simonsen über verschiedene Entzündungsmediatoren eine Kaskade in Gang setzen, welche die Toxine aktiviert.[159, S. 369] Weitere Entzündungsmarker, welche im Falle eines M Alzheimer eine signifikante Änderung erfahren, sind nach Angaben von Simonsen das Ubiquitin sowie das Osteopontin.[159, S. 368] Osteopontin ist ein pleiotropisches, proteinbindendes Protein. Als proinflammatorisches Zytokin ist es an Entzündungsreaktionen, Gewebereparaturvorgängen und Zellüberleben beteiligt und nimmt so laut Simonsen Einfluss auf den Immunitätsstatus eines Individuums. Über die oben genannten Entzündungsmediatoren könnte so eine indirekte Wirkung auf die Entwicklung des M. Alzheimer erzielt werden.

In Geldmacher et al 2010 wird beschrieben, dass eine Entzündungsreaktion durch Mikrogliazellen denselben, Neuronen-schädigenden Effekt haben und durch PPAR (Peroxisomen-Prolifara-tions-aktivierter Rezeptor) – Agonisten therapiert werden kann. [62, S. 699]

## **4 Möglichkeiten der Prädiktion sowie Präventionsansätze des M. Alzheimer**

Bisher ist es lediglich Post Mortem möglich, die Alzheimer Erkrankung definitiv zu diagnostizieren. Im Folgenden sollen vielversprechende Marker beschrieben werden,

welche eine Diagnosestellung bzw. Prädiktion des M. Alzheimer bereits zu Lebzeiten ermöglichen könnten.

## **4.1 Prädiktive Marker für die Detektion eines M. Alzheimer**

### **4.1.1 A $\beta$ -42/A $\beta$ -40-Ratio und Tau181/A $\beta$ -42-Ratio**

Die A $\beta$ -42/A $\beta$ -40-Ratio wird in Fagan et al 2007 als prädiktiver Wert für den M. Alzheimer untersucht.[55, S. 345] Je größer der Wert, desto mehr zerebrale A $\beta$ -42-Ablagerungen finden sich. Umgekehrt weist laut Ringman 2008 eine niedrige A $\beta$ -42/A $\beta$ -40 Ratio auf ein nicht von M. Alzheimer betroffenes Gehirn hin.[141, S. 90] In Quinn 2008 wird festgehalten, dass mit Fortschreiten der Krankheit das A $\beta$ -42-Niveau wieder sinken kann, dies jedoch erst, wenn die klinische Diagnosestellung bereits möglich ist.[136, S. 78] Daneben wird die Tau181/A $\beta$ -42-Ratio hinzugezogen, um den M. Alzheimer zu detektieren.[55, S. 345] Auch hier besteht laut Fagan eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Ratio und der Wahrscheinlichkeit eines M. Alzheimer.

### **4.1.2 Mikrotubuli**

Das hyperphosphorylierte Tau-Protein schädigt laut einer Studie von Iqbal et al 2008 die Mikrotubuli und wird in erster Linie durch das Enzym GSK3 $\beta$  und durch verschiedene MAP-Kinasen getriggert.[87, S. 47] Ein pharmakologischer Therapieansatz ist laut Iqbal der Einsatz von Tau-Phosphatasen und Isopeptidaseinhibitoren, welche die Tau-Clearance verbessern sollen.[87, S. 47]

### **4.1.3 F2-Isopropane**

Nach Ringman et al 2008 ist bei der Alzheimer-Demenz auch das Lipidperoxidationsprodukt F2-Isopropane signifikant höher als bei nicht Betroffenen[141, S. 86] und kann somit einen Marker für die Krankheit darstellen. In Sperling et al 2011 werden verschiedene laufende Studien erwähnt. Die für das Thema der Arbeit wichtigsten Studien sind Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Australien Imaging und Biomarkers and Lifestyle Flagship of Aging.[163, S. 6] Diese beschäftigen sich

mit der Erforschung bereits bekannter und neuer Biomarker, um deren Eignung zur präklinischen Detektion eines M. Alzheimer festzustellen.

## 4.2 Detektion des M. Alzheimer in Frühstadien durch bildgebende Verfahren

Auch die verschiedenen Möglichkeiten der präklinischen Detektion sind für die Prädiktion des M. Alzheimer interessant und können die Grundlage für eine präventive Therapie bilden. Dabei bringen die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), die MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) und die SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography) gute prädiktive Ergebnisse.

### 4.2.1 Pib-PET

Das Pib-PET (Pib = Pittsburgh Compound B, ein fluoreszierendes Analogon zu Thioflavin T[2, S. 301]), ist ein fluoreszierender Marker, welcher nach Burns et al 2012 erstmals 2004 zerebrale Amyloidablagerungen bei noch Gesunden feststellen konnte.[24, S. 1530] In Bateman et al 2007 wird festgehalten, dass dies ein guter prädiktiver Test für die Detektion von Ultra High Risk Patienten sein kann.[7, S. 482] Auch die Unterschiede zwischen einem Mild Cognitive Impairment und einem M. Alzheimer lassen sich nach Klunk et al 2011 mit Hilfe des Pib-PET gut darstellen.[98, S. 25] Zwar sind eine Detektion des MCI selbst mittels Pib-PET und eine direkte Messung der kognitiven Funktionen nur schwer möglich, aber der Übergang von MCI in ein M. Alzheimer ist hier erkennbar. Patienten mit MCI, welche ein hohes Level an Pib-Markern im Gehirn, also viele Amyloid- $\beta$ -Plaques, aufweisen, haben laut Morris et al 2009 ein hohes Risiko, später einen M. Alzheimer zu entwickeln.[119, S. 1474] Auch eine für Alzheimer prädiktive APO $\epsilon$ 4-Mutation ist nach Angaben von Visser et al 2009 mit einer erhöhten Pib-Aufnahme assoziiert.[178, S. 744] Die Vorteile des Markers Pib sind nach Mintun et al 2006 außerdem, dass er schnell die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und hochaffin eine starke Bindung zu Amyloid- $\beta$  eingeht. Er ist also relativ sensitiv für diese für den M. Alzheimer typischen Ablagerungen.[112, S. 446] In einer von Yuan et al beschriebenen Studie von 2009[190, S. 407] wurden

89% der Menschen mit einem MCI im Pib-PET als positiv getestet und 85% der Gesunden als solche erkannt.

#### 4.2.2 SPECT

In Devanand et al 2010 wird die SPECT als vorteilhafter gegenüber der Pib-PET beschrieben. Sie ist finanziell günstiger und schneller verfügbar als die PET allgemein.[41, S. 960] Eine Anwendung der SPECT ist im Rahmen der prädiktiven Messung einer Alzheimer-Erkrankung vor allem dann sinnvoll, wenn nicht bereits andere Faktoren wie abnehmende Hippocampus- und Kortexvolumina, ein eingeschränktes verbales Gedächtnis, bestimmte Genmutationen oder olfaktorische Defizite vorliegen.[41, S. 960] Die SPECT ist sehr spezifisch, jedoch im Gegensatz zu anderen Faktoren weniger sensitiv und nicht signifikant besser. Somit eignet sich laut McEvoy et al 2009 trotz der hohen Kosten im Vergleich eher das Pib-PET für die präklinische Detektion eines M. Alzheimer.[106, S. 196]

#### 4.2.3 MRI

Das MRI des Hippocampus und des entorhinalen Cortex kann nach McEvoy et al 2009 regionale Atrophien sensitiv und spezifisch erfassen.[106, S. 196] Der Mediallappen atrophiert laut Devanand et al 2007 sehr früh bei der Krankheit und im entorhinalen Cortex können mittels MRI bereits neurofibrilläre Tangles nachgewiesen werden, bevor diese im Hippocampus sichtbar sind.[40, S. 835] Allerdings zeigt sich auch hier, dass eine Untersuchung mittels Pib-PET in Hinblick auf die Prädiktion eines M. Alzheimer besser ist als eine solche mittels MRI.[40, S. 834] Andere Risikofaktoren wie das Alter oder Genmutationen spielen laut Devanand eine größere prädiktive Rolle als die beginnende Atrophie in Hippocampus und entorhinalen Cortex.[40, S. 836]

Bisher werden all diese Maßnahmen eher theoretisch diskutiert. Es gibt jedoch zahlreiche jüngere Studien, welche sich mit der Erforschung von Prädiktions- und Präventionsmöglichkeiten des M. Alzheimer beschäftigen. Diese versprechen in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse.

### 4.3 Präventionsansätze

Die Studien, die sich mit der Prävention des M. Alzheimer befassen, zielen neben direkter Prävention der Krankheit v.a. auf die Erforschung protektiver Faktoren ab. Diese können nicht nur der Entwicklung des M. Alzheimer entgegenwirken, sondern sind auch allgemein gesundheitsfördernd. Sie werden im Folgenden näher erläutert.

#### 4.3.1 Pharmakologische Prävention

##### 4.3.1.1 NSAID

Verschiedene Medikamente werden in ihrer protektiven Wirkung gegen die Alzheimer-Demenz diskutiert. Non steroidal anti inflammatory Drugs (NSAID) senken laut Geldmacher et al 2010 bei dauerhafter Einnahme das Risiko, an einem M. Alzheimer zu erkranken, um ca. 45-60%. [62, 698f.] In Green et al 2006 werden verschiedene Studien wie die ADAPT (Anti Inflammatory Prevention Trial) erwähnt. Hier wird ihr positiver Effekt auf die Alzheimer-Entwicklung beschrieben. [67, S. 2] Andere, wie Scalco et al 2006 sowie Patterson et al 2008, sehen dagegen keinen Zusammenhang zwischen NSAID-Einnahme und Alzheimer-Entwicklung. [148, S. 205][127, S. 550] Es sind nach Coley et al 2008 weitere Studien notwendig, um zu evaluieren, ob die NSAID im Zusammenhang mit bestimmter Genmutation wie der APO $\epsilon$ 4 Mutation einen besonderen Nutzen bringen und welche Art von NSAID vorwiegend angewandt werden könnte. [31, S. 50] Dazu kommt laut Coley das erhebliche Nebenwirkungsspektrum der NSAID. Dies schließt eine dauerhafte Einnahme ohne die Sicherheit, den Ausbruch des M. Alzheimer durch die Einnahme zu verhindern, aus. Es ist fraglich, ob ein Nutzen aus diesem neuen Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Prävention des M. Alzheimer gezogen werden kann oder ob das Wissen eher dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dient.

##### 4.3.1.2 Bapineuzumab

Ebenso in Diskussion befindet sich bei Geldmacher et al 2010 der Antikörper Bapineuzumab, welcher Amyloid aus dem Gehirn entfernt. [62, S. 690] Bisher zeigte der Einsatz dieses Medikamentes jedoch noch keine signifikanten Ergebnisse.

#### 4.3.1.3 H3-Antagonisten

Vielversprechend in der Therapie des M. Alzheimer sind nach Vohora et al 2012 H3 – Antagonisten.[180] Sie wirken auf verschiedene Stoffwechselwege u.a. im Hippocampus. Über eine Förderung der Acetylcholinfreisetzung sowie durch die Beeinflussung des GABAergen Weges könnte laut Vohora eine deutliche Verbesserung der Klinik erreicht werden.[180, S. 78] Besonders in Bezug auf kognitive Funktionen, Wachheit, Aufmerksamkeit, nicht-motorische Funktionen und Gedächtnis könnten durch die Anwendung von H3-Antagonisten Fortschritte erzielt werden.

#### 4.3.1.4 Ginkgo Biloba

Sehr umstritten bleibt hingegen die Anwendung von Ginkgo-Biloba-Präparaten in der präventiven Intervention bei bestehendem Risiko eines M. Alzheimer. In erster Linie wird das Medikament EGb761 untersucht.[173] Ginkgo-Biloba sorgt laut Touchon et al 2006 über seine antioxidative Wirkung[173, S. 1] dafür, dass freie Sauerstoffradikale abgefangen werden und verzögert auf diese Weise den Verlust von Vitamin E und  $\beta$ -Caroten; es könnte sogar die Aggregation von A $\beta$ -42 verhindern. Auch könnten laut den von Vellas et al 2006 beschriebenen Studien die neuronalen Mitochondrien geschützt, der Blutfluss verbessert und Apoptose vorgebeugt werden.[177, S. 7] Auf der anderen Seite besagen Studien wie in Hirsch et al 2013, dass Ginkgo-Biloba keinen Nutzen in der Prävention oder Therapie des M. Alzheimer bringt.[81] Die Studienlage ist bisher nicht eindeutig; vielmehr wurde nach Kastenholz et al 2009 bisher kein positiver Effekt des Ginkgo-Biloba bei jüngeren Alzheimer-Patienten in einem präklinischen Stadium nachgewiesen.[92, 62ff.] Einige Studien wie Parsons et al 2009 besagen, dass durch die Einnahme von Ginkgo-Biloba ein Verlust der Gedächtnisfunktion nicht verhindert oder verzögert werden kann.[126] Auch auf Kognition oder Lebensqualität habe Ginkgo Biloba laut Biggs et al 2010 keinen Einfluss.[12, S. 1] Auch die Ginkgo Evaluation Of Memory Studie mit der Wirksamkeit des Präparats auf die Entwicklung eines M. Alzheimer[12] kam laut DeKosky et al 2008 zu einem ähnlichen Ergebnis.[39] Chan et al 2011 heben hervor, dass die Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden sollten, die eine dauerhafte Einnahme von Ginkgo-Biloba bewirken kann.[29]

Die Einnahme kann durch seine blutverdünnende Wirkung in Verbindung mit anderen Antikoagulantien zu Blutungen führen und sollte nicht mit diesen komediziert werden. Andere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel sind zu vernachlässigen. Es ist also fraglich, ob Ginkgo-Biloba einen Nutzen in der Behandlung eines M. Alzheimer bringt. Sicher scheint, dass es weniger in der Prävention Anwendung finden sollte, sondern zur Therapie eines bestehenden M. Alzheimer nützlich sein kann.

#### **4.3.1.5 Cholinesteraseinhibitoren**

In der Therapie von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz können laut Doody et al 2001 Cholinesteraseinhibitoren von Nutzen sein.[44, S. 1160] Sie wirken vor allem auf die kognitive Leistung des Betroffenen. Allerdings muss das weite Spektrum an cholinergen Nebenwirkungen beachtet werden, welches die Lebensqualität des Einzelnen einschränken kann, wie es in Boudreau et al 2011 beschrieben wird.[15, S. 2073] So kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhö und Emesis kommen. Nach Gabe von Cholinesterasehemmern wurden Gewichtsverlust und Bradykardie sowie vereinzelt Verwirrtheit und Muskelkrämpfe beobachtet. Auch bei Statinen, Amantadin, Memantine und Selegilin wurden von Doody et al 2001 positive Ergebnisse in der Alzheimer-Therapie festgehalten.[44, S. 1161] Bei diesen Medikamenten steht ebenso die Therapie eines bestehenden M. Alzheimer im Vordergrund. Ein präventives Eingreifen in ein präklinisches Stadium ist durch die Anwendung der genannten Pharmakotherapeutika nicht möglich.

#### **4.3.1.6 Antioxidantien**

Antioxidantien in Form von Vitamin C und E und  $\beta$ -Carotenen können laut Scalco et al 2006 freie Radikale wie die oben genannten radikalen Sauerstoffspezies auffangen[148, S. 203] und auf diesem Wege vor dem Ausbruch der Krankheit schützen. Auch eine an mehrfach ungesättigten Fettsäuren reiche Ernährung soll der Minimierung des Risikos, an einem M. Alzheimer zu erkranken, zuträglich sein.

Als Lösungsansatz findet sich in diesem Zusammenhang z.B. die Gabe von Antioxidantien, welche speziell auf die Mitochondrien wirken. Mitochondrien-Schäden können laut Geldmacher et al 2010 zur Apoptose und zur zerebralen Plaque- und



Tangle-Bildung führen.[62, S. 132] Abdul et al 2007 zeigen, dass Acetyl-L-Carnitin und R- $\alpha$ -Lopinsäure einen positiven Einfluss auf die Mitochondrien im Hippocampus haben, welcher als ein sehr wichtiger Bereich für Gedächtnisleistungen gilt.[1]

### 4.3.2 Weitere Präventionsmöglichkeiten

Am vielversprechendsten in der Prävention des M. Alzheimer erscheinen neben der Reduktion von allgemeinen Risikofaktoren Interventionen auf genetischer Ebene sowie die im folgenden erläuterte Insulintherapie.

#### 4.3.2.1 Genetik

Die momentane Alzheimerforschung beschäftigt sich damit, inwiefern diese pathologischen Genvarianten beeinflussbar sind. Ein möglicher Weg ist die Gabe von A $\beta$ -reduzierenden Medikamenten bereits Jahre vor Krankheitsmanifestation. Dies wird derzeit u.a. von Selkoe et al 2012 erforscht.[155, S. 1490] Ebenso diskutieren Patterson et al 2008, ob es sinnvoll ist, Menschen mit positiver Familienanamnese hinsichtlich der Alzheimer-Erkrankung bereits vor Auftreten von Symptomen genetisch testen zu lassen, um ihr eigenes Risiko für diese Krankheit zu evaluieren.[127, S. 550]

Bei Menschen mit einem durch Mutationen hervorgerufenem hohem Risiko, an einem M. Alzheimer zu erkranken, ist der Zeitpunkt des Eingreifens von entscheidender Bedeutung. Bisher ist nicht erfasst, welches Zeitfenster dafür am sinnvollsten ist. Laut Callaway et al 2012 beschäftigen sich verschiedene Studien mit dieser Frage.[25, S. 14] So untersucht die Alzheimer's Prevention Initiative die frühzeitige Crenezumab-Gabe bei von einer PSEN1- Mutation Betroffenen. Das DIAN (Dominantly Inheritant Alzheimer Network) testet bei Menschen mit einer PSEN1/2 oder einer APP-Mutation drei verschiedene Medikamente im asymptomatischen Stadium. Und die Anti-Amyloid Treatment in asymptomatic Alzheimer's Disease Studie befasst sich mit der präklinischen Behandlung von Menschen mit hohem Amyloidlevel und solchen mit für den M. Alzheimer typischen Genmutationen.

#### 4.3.2.2 Präventive Insulintherapie

In mehreren Studien[94] wurde laut Kern et al 2001 gezeigt, dass bei jungen Männern mit euglykoter Stoffwechsellage eine höhere Insulinkonzentration in Plasma und Liquor, wie sie postprandial auftritt, zu einer verbesserten verbalen Merkfähigkeit führen kann. Über eine Regulierung der Glykogenkinase-Synthase  $\beta$  kann demnach eine Hemmung der Tau-phosphorylierung erreicht und so die Manifestation des M. Alzheimer verzögert werden.

In diesem Zusammenhang diskutieren Schioth et al 2011 über eine Art Insulintherapie des M. Alzheimer.[150] Dabei könne Insulin direkt zerebral aufgenommen werden, indem es intranasal appliziert wird. Über den Nervus olfactorius wird die Blut-Hirnschranke umgangen, was eine schnelle und genauere Applikation ermöglicht. Aus den Studien ist ersichtlich, dass dieser Weg helfen könnte, die Merkfähigkeit von Patienten mit M. Alzheimer zu verbessern bzw. Synapsen im ZNS zu schützen.

## 5 Bisherige Forschungslage zur Ätiologie der Schizophrenie

Die Inzidenz der Schizophrenie könnte reduziert werden, wenn primärpräventive Maßnahmen Anwendung fänden. Um bereits vor Manifestation der Erkrankung eingreifen zu können, ist es essentiell, die Ätiologie zu kennen. Bisher ist noch nicht endgültig geklärt, welche Faktoren für die Entstehung einer Schizophrenie verantwortlich sind. Man geht von einem multimodalen Krankheitskonzept aus, in dem genetische, soziale und Umweltfaktoren im Zusammenspiel für die Manifestation der Erkrankung sorgen. Die einzelnen Faktoren sind aber noch nicht ausreichend erforscht, um definitive Aussagen über ihre Bedeutung in der Ätiologie der Schizophrenie machen zu können. Die Forschung zielt darauf ab, diese genetischen, sozialen und Umweltfaktoren zu detektieren und ihre Rolle in der Schizophrenieentstehung zuzuordnen.

## 5.1 Biologische bzw. Genetische Faktoren

Bisher werden eine Reihe von Genen mitverantwortlich für die Entstehung einer Schizophrenie gemacht. Einige Gene sind dabei als primär relevant für die Krankheit anzusehen.

Ebenso sollen im Folgenden biologische Faktoren wie Hirnveränderungen sowie abweichende Prozesse auf molekularer Ebene beschrieben werden, welche mit einer Schizophrenieentwicklung im Zusammenhang stehen.

### 5.1.1 Genetische Faktoren

Laut einer Studie von Ayalew et al 2012[6, S. 895] ist das DISC1-Gen in Blutzellen bei an einer Schizophrenie Erkrankten erhöht. Das TCF4-Gen wird laut Navarette et al 2013 als potentieller Marker für halluzinatorische Symptome diskutiert[121, S. 10] und durch NCAM[6, S. 896] wird die Konnektivität und Zelladhäsion beeinflusst, was letztlich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Schizophrenie vergrößern könnte.

Gurling et al stellen die Bedeutung des Genes Epsin4 auf dem Chromosom 5 der Betroffenen heraus.[69, S. 357] Andere Gene, welche die Entstehung der Schizophrenie beeinflussen könnten, sind laut Klosterkötter et al Dysbindin, Neuregulin-1, Loci G72 und DAOA.[97, S. 165] Von Li et al wird Notch4 neben VRK2 als ein möglicher Genmarker für die Schizophrenie erwähnt.[101, S. 200,203]

Ihre genauen Aufgaben bzw. ein direkt kausaler Zusammenhang von einem einzelnen Gendefekt und der Entstehung einer Schizophrenie findet sich nicht. Man geht vielmehr von einem polygenen Konzept aus. Viele der genannten Gene beeinflussen glutamaterge und G-Protein Signalwege.[6, S. 887]

### 5.1.2 Chromosomale Besonderheiten bestimmter ethnischer Gruppen

Je nach ethnischer Gruppe sind außerdem verschiedene Chromosomenkonstellationen bzw. Genbezirke ausgemacht worden, welche für die Entstehung einer Schizophrenie von Bedeutung sind.

Laut Guan et al 2012 ist bei der Gruppe der Han-Chinesen die chromosomale Region

10q24.32-33 wichtig.[68, S. 67] Bei Asiaten scheinen laut Liu et al 2011 allgemein bestimmte SNP-Varianten zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu führen, eine Schizophrenie zu entwickeln.[102]

### 5.1.3 Cerebrale Regionen

Koike nimmt an, dass die Dysfunktion und ein vermindertes Volumen bestimmter Hirnareale eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentstehung der Schizophrenie spielen.[100, S. 121] Keri hat in einer Studie 2011 die Größe des Hippocampus untersucht.[93] Dabei liegt bei vielen an Schizophrenie Erkrankten eine geringere Größe vor. Falkai erwähnt, dass eine Volumenabnahme um 6-7% beobachtet wurde.[56] Diese wird laut Zierhut et al 2010 mit einer geringeren Lernfähigkeit assoziiert.[193] Auch der Präfrontalkortex sowie das visuelle Hirnareal spielen laut Dorph-Pertersen et al 2007 eine wichtige Rolle.[45] Die Lernfähigkeit über die magnozellige visuelle Leitungsbahn ist – mehr als jene der parvozellulären visuellen Leitungsbahn – bei Schizophreniekranken herabgesetzt.[93, S. 3197] Gleichzeitig findet sich eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der Fehlerhaftigkeit der magnozellige Leitungsbahn und dem dadurch verursachten Gedächtnisleiden und dem Hippocampusvolumen.[93, S. 3193]

Auch das dorsale und ventrale visuelle Areal sind neben Präfrontalcortex und Hippocampus hypoaktiv.

Es wird laut Hasenkamp angenommen, dass eine Hyperaktivität des dorsalen Aufmerksamkeitssystems und des somatosensorischen Systems sowie eine Hypoaktivierung des Exekutivsystems für die Schizophrenie kennzeichnend sind.[76, 171f.] Verschiedene Regionen der motorischen und somatosensorischen Kortices sind hyper- bzw. hypoaktiviert.

Laut Smiley et al 2012 und Cobia et al 2012 wurde bei langer Krankheitsdauer ein Verlust von grauer Substanz in Parietal-, Frontal- und Temporallappen sowie dem Kleinhirn beobachtet.[161, S. 136][30, S. 139] Ein Verlust der weißen Substanz im anterioren Thalamus und dem Kortikospinaltrakt liegt dann ebenso vor. Die Verbindungen zwischen Kortikospinaltrakt, motorischem Cortex und Parietallappen bei schizophrenen Menschen weisen laut Sui et al 2012 Differenzen im Gegensatz zu

jenen bei Gesunden auf.[167, S. 125]

#### 5.1.4 Multimodale Konzepte: Gen-Umwelt-Interaktionsmodelle

Koike berichtet von neuen Studien in der Schizophrenieforschung wie der „Integrative Neuroimaging Studies for Schizophrenia Targeting Early Intervention and Prevention (IN-STEP)“.[100] Diese untersuchen die Pathophysiologie von Psychoseentstehung mit dem Ziel der Detektion von Biomarkern und der Entwicklung eines fundierten Gen-Umwelt-Interaktionsmodells. Die Biomarker sollen das klinische Outcome sowie die Therapiewahl verbessern und eine frühe Detektion und Prävention im klinischen Setting möglich machen. Der Fokus wird hier auf die hirnstrukturellen Veränderungen gelegt, welche bei einer Schizophrenie zu beobachten sind. So ist laut Koike der Frontalgyrus von Bedeutung, der u.a. das Spiegelneuronensystem reguliert. Die Frontalgyrusgröße weist bei schizophrenen Patienten im Vergleich mit der von Gesunden Unterschiede auf, was auf eine Veränderung der Hirnfunktionalisierung bezogen auf verbale Manipulation und das Spiegelneuronensystem im inferioren frontalen Gyrus schließen lässt.[100, S. 121] Bei chronisch an einer Schizophrenie erkrankten Menschen wurde laut Iwakiri et al 2009 eine Reduktion des Pars opercularis und des Pars triangularis beobachtet, während bei Ultra High Risk Patienten und Ersterkrankten nur eine Pars triangularis-Reduktion zu finden ist.[88, S. 137] Dies spricht für die Bedeutung dieser Hirnteile in der Schizophrenieentstehung bzw. -manifestation.

Für ein multimodales Konzept der genetischen Faktoren sprechen gemäß eines Vortrages von Maier auf dem 18. Weissenauer Schizophreniesymposium im Dezember 2012 auch die SNP's (Variationen einzelner Basenpaare in der DNA). Diese führen in Kombination zur Erkrankung.[104] Auch die CNV (Copy number variations, Abweichungen der Anzahl der Kopien eines bestimmten DNA-Abschnittes innerhalb eines Genoms) bestätigen diese Hypothese.

Etwa Zweidrittel der Ätiologie sind vermutlich auf die genetischen und biologischen Veränderungen zurückzuführen, Eindrittel machen der Faktor Umwelt sowie das soziale Umfeld aus.[104]

### 5.1.5 Molekulare Marker

Schwarz et al versuchen, Moleküle zu identifizieren, die die Schwere der Symptome bei neu erkrankten und bisher unbehandelten Patienten bestimmen.[152, S. 82] In diesem Rahmen wurde festgestellt, dass die Spiegel von bestimmten Akute Phase Proteinen (Ferritin, Myoglobin, IL-16, CRP) bei an einer Schizophrenie Erkrankten höher sind als bei gesunden Vergleichspersonen; der Prolaktinspiegel ist dagegen niedriger. Auch bei dem C-Peptid, Proinsulin und Insulin sowie Leptin liegen laut Schwarz gewisse Veränderungen in der Konzentration vor.

Rao et al untersuchen die Einflüsse verschiedener Stressoren auf die Schizophrenieentwicklung.[137, S. 854] So scheint z.B. die Ausschüttung von IL-6 in Zusammenhang mit dem Ausbruch der Schizophrenie zu stehen.

Eine weitere Hypothese, welche auf dem bereits erwähnten Weißenauer Schizophreniesymposium von Ruhrmann zur Sprache kam, ist, dass PCP und Ketamin positive und negative Symptome induzieren können.[147]

## 5.2 Umweltfaktor Urbanizität

Eine Hypothese von Tandon et al besagt, dass Urbanizität als Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie gelten kann.[169, S. 849] Haddad gibt an, dass in größeren Städten die Prävalenz der Schizophrenie höher sei; ein Aufwachsen in der Stadt verdopple in den ersten 15 Lebensjahren die Wahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken, im Gegensatz zu einem Aufwachsen auf dem Land.[70, S. 2] Es besteht laut Haddad sogar ein linearer Zusammenhang zwischen Wohnortgröße und Erkrankungsrisiko.

In diesem Zusammenhang lässt sich beobachten, dass von der Erkrankung vor allem die unteren sozialen Schichten sowie Migranten betroffen sind.[70, S. 2] Dies kann verschiedene Gründe haben. Haddad et al 2012 heben hervor, dass sich Migranten oft Vorurteilen und Diskriminierungen gegenüber sehen, welche zu sozialer Ausgrenzung führen. Derartige Stressoren können sich begünstigend auf die Entwicklung einer Schizophrenie auswirken. Untere soziale Schichten könnten aus verschiedenen Gründen vermehrt betroffen sein. Als eine mögliche Ursache ist der oft zu beobachtende

soziale Abstieg zu nennen, wenn der Betroffene an einer Schizophrenie erkrankt.[70, S. 2] Durch den sozialen Drift steigt in den unteren Schichten die Prävalenz für die Entwicklung einer Schizophrenie. Des Weiteren ist ein sozialer Aufstieg bei an einer Schizophrenie leidenden Menschen sehr unwahrscheinlich. Vielmehr können laut Wittchen et al 2011 nur 20-30% der Erkrankten für ihr eigenes Leben[189] sorgen und die Wenigsten schaffen es dabei, eine akademische Laufbahn einzuschlagen. Allgemein ist die Arbeitslosenquote in den Stadtstaaten tendenziell höher als in den Flächenländern West und Ost. Wenn man davon ausgeht, dass unter den an einer Schizophrenie Erkrankten Menschen viele nicht mehr arbeitsfähig sind, lässt sich schlussfolgern, dass hier auch mehr an einer Schizophrenie Erkrankte anzutreffen sind.[165]

Auf hirnorganischer Ebene ist zu beobachten, dass bei Städtern der perigenuale anteriore zinguläre Cortex (pACC) stärker aktiviert ist, wobei bei an Schizophrenie Erkrankten dieser eher einen Verlust der grauen Substanz erfährt.[70, 3f.] Der pACC steht laut Haddad et al mit den sympathischen Nervenfasern sowie der Hypophysen-Hypothalamusachse in direktem Kontakt, beeinflusst also Erregungszustände und so genannte „Fight or Flight“ – Situationen. Das CACNAIC-Gen spielt dabei ebenso eine Rolle.[70, 4f.] Es codiert den Kalziumeinstrom in eine Zelle, und wirkt auf die Neuroplastizität von bestimmten Hirnregionen wie dem Hippocampus; damit ist es mit neuronaler Emotionsverarbeitung assoziiert. Es birgt laut Haddad die Gefahr der psycho-sozialen Dysfunktion bei Mutation.

Schlussfolgernd kann man eher von epigenetischen Faktoren ausgehen, die dazu führen, dass Urbanizität als eine Ursache von Schizophrenie angesehen werden kann. Haddad geht von einem Vulnerabilitäts-Stress-Modell aus: Durch soziale Stressoren verändern sich auch die Aktivitäten der Hypophysen-Hypothalamus-Achse und des mesolimbischen Systems, sodass es zu Dysfunktionen und damit letztlich zur Manifestation einer Schizophrenie kommen kann.[70, S. 5]

### 5.3 Nahrungsmittel

In eine andere Richtung gehen verschiedene Studien,[3, 169, 17] welche ihren Fokus auf die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Nahrungsmitteln

und der Schizophrenieentwicklung gelegt haben.

### 5.3.1 Ungesättigte Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren bzw. Fischöle

Einige Studien erforschen, inwiefern Fischöle und ungesättigte Fettsäuren einen Einfluss auf die Schizophrenie haben.[3, S. 132][169, S. 351] So wurden laut Akter et al reduzierte Werte von Omega-3 und anderen ungesättigten Fettsäuren bei an einer Schizophrenie erkrankten Menschen gefunden.[3, S. 133] In seiner Literaturarbeit schreibt Akter, dass Omega-3 als ungesättigte Fettsäure Einfluss auf den Serotonin- und den Acetylcholinstoffwechsel hat; außerdem erhöht sich die Arachnoidonsäureproduktion, wenn weniger Omega-3 im Körper vorhanden ist. Akter nimmt aus diesem Grund an, dass mediterrane Ernährung als protektiver Faktor in der Entwicklung einer Psychose gelten könnte. Auch die Verschlimmerung noch milder M. Alzheimer-Ausprägungen könnte durch den Konsum von mehrfach ungesättigten Fettsäuren verzögert werden, indem diese über Nitrit Oxid Generation, die Unterdrückung proinflammatorischer Zytokinproduktion und höhere Acetylcholinlevel auf die Erhaltung von Hirnmasse einen positiven Einfluss nehmen.[3, 136f.] In Zukunft könnte hier mit Hilfe von spezifischen Medikamenten eingegriffen werden.

### 5.3.2 Folsäure, Eisen und Vitamin D

Der Folsäure-, Eisen- und Vitamin D- Gehalt im Körper stehen im Mittelpunkt der Forschung als weitere diätetische Risikofaktoren.[43] Hier werden laut Brown et al 2001 auch pränatale Risikofaktoren mit einbezogen.[107, S. 284] So ist eine mit Schizophrenie assoziierte Hypovitaminose vor allem bei dunkelhäutigen Migranten in großen Städten, bei im Winter Geborenen sowie bei Menschen, welche in größeren Höhen leben, zu beobachten.[107, S. 286]

Eisenmangel begünstigt laut McGrath bei Dysfunktion eine Schizophrenie-Entwicklung.[107] Es ist ein Koenzym der Dopaminsynthese, ein Kofaktor für den Cholesteroll- bzw. Lipid-Stoffwechsel und nimmt auf diese Weise Einfluss auf die Myelinisation. McGrath hält fest, dass bei an einer Schizophrenie erkrankten Menschen Veränderungen bei den Oligodendrozyten sowie den Myelinscheiden gefunden wurden; außerdem beeinflusst Eisen den Zeitpunkt und die Expression von Genen, die für den



Hippocampus codieren.[107, S. 274] Ein manifester Eisenmangel in der Schwangerschaft kann laut McGrath später motorische, kognitive und Verhaltensauffälligkeiten bedeuten, welche jenen bei Schizophrenie ähnlich sind. Das Erkrankungsrisiko steigt um das 4fache.[107, S. 274]

### 5.3.3 Homocystein

Ein weiterer möglicher Biomarker für das Schizophrenierisiko ist der Homocystein-gehalt im Körper.[107, S. 274] Homocystein ist laut McGrath bei niedrigeren Folsäurespiegeln erhöht und spielt als NMDA-Rezeptor-Antagonist möglicherweise hinsichtlich der Regulierung der Glycinproduktion eine Rolle und kann damit Einfluss auf die hirnorganische Entwicklung nehmen. Homocystein kann, so schreibt er weiter, im Zusammenhang mit dem Methyl-donor SAM (s-Adenosyl-Methionin) zu einer Neurodysregulation in der Hirnentwicklung führen, wenn dies dysfunktional arbeitet. Insgesamt benennt McGrath das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken als etwa 2mal höher, wenn Homocystein im 3. Trimenon der Schwangerschaft erhöht ist.

## 5.4 Infektionskrankheiten

Mit dem Zusammenhang verschiedener Infektionskrankheiten in der Schwangerschaft und der Schizophrenieentwicklung im späteren Leben des Kindes beschäftigt sich u.a. die Studie von Brown et al[18], welche durch Tandon et al bestätigt wird.[169] Dabei liegt der Fokus bei Brown vor allem auf einer Infektion mit Toxoplasma gondii, Influenzaviren und genitalen Infektionen.[18, S. 284] Auch Rubellaviren werden wegen ihres Einflusses auf das Psychoserisiko bei jungen Menschen (es stieg um das fünffache) genannt. 20% der an einer Schizophrenie erkrankten Menschen mittleren Alters waren in Utero mit Rubella infiziert.[19, S. 480] An dieser Stelle nennen Brown et al auch die Influenzainfektion. Sie erhöhe im ersten Trimenon der Schwangerschaft das Psychoserisiko im späteren Leben des Ungeborenen um das siebenfache, im 2. und 3. Trimenon um das zweifache. Auch durch respiratorische Infekte und Toxoplasmose scheint es laut Brown et al ein doppelt so hohes Risiko zu geben, später an einer Psychose zu erkranken, wenn die Mutter bereits in der

Schwangerschaft unter diesen Infektionen gelitten hat.

Es gibt laut Brown et al allerdings nur relativ geringe Fallzahlen für eine solche Art von Studien, da ausgeheilte Infektionen oft nicht weiter verfolgt und viele in der Schwangerschaft harmlose Infektionen gar nicht erst erfasst werden. Man geht anhand der vorliegenden Studienlage laut Paul-Samojedny et al 2013 davon aus, dass bestimmte Marker wie IL-2, IL-6 und  $\text{TNF}\alpha$  eine Rolle bei der Erhöhung des Risikos spielen.[128, S. 79] Insgesamt könnte eine erfolgreiche präventive Vermeidung der genannten Infektionskrankheiten das allgemeine Risiko, an einer Psychose zu erkranken um bis zu ein Drittel senken.[18, S. 286]

## 5.5 Entzündungsmediatoren

Ein weiterer Ansatz geht von Schizophrenie als entzündliche Erkrankung aus.[120] IL-8 als proinflammatorischer Marker für Infektionen erhöht laut Müller das Erkrankungsrisiko des Kindes, wenn es im 2. Trimenon der Schwangerschaft erhöht sei. Wenn IL-8 ansteige, erfolge eine Volumenabnahme der Stirn des Ungeborenen, welche später schizophrene Symptome erleiden. Dabei sei es irrelevant, ob die Infektion bakteriell und viral bedingt ist.

Das Chromosom 6p 22.1 codiert nach Angaben von Müller für HLA, Histone und TAP-Proteine und beeinflusst so die Antigenprozessierung und -präsentation. Es wird ein Zusammenhang zwischen Schizophrenie und Monozytenkonzentration bzw. IL-6 angenommen.

Ein neuer Ansatz geht davon aus, dass IL-1 über Zytokinaktivierung und Mikroglia bei dauerhafter Erregung zu einer Sensitivierung des Gedächtnisses führt.

Eine COX-2-Hemmung, z.B. über ASS, wird laut Müller ebenso diskutiert. COX2 wirkt über die PGE2 und IL-10 auf Hippocampus und Amygdala.

## 5.6 Multimodale Konzepte der Schizophrenieentstehung

Umfassende Studien beschreiben insgesamt ein multimodales Konzept der Schizophrenieentstehung.[27, 96, 97, 169, 156] Diese empfehlen, neben der Familienanamnese kognitive, klinische und biologische Marker in die Erforschung der Schizophre-

nientstehung mit einzubeziehen. Der Fokus liegt hier auf Interaktionen zwischen familiären, sozialen, umweltbedingten, kognitiven, klinischen und neurobiologischen Markern bei jungen Individuen mit einem familiären Psychoserisiko.

### 5.6.1 Kognitive Einschränkungen

Eine Studie von Cannon et al besagt, dass ein familiäres Risiko zusammen mit kognitiv-funktionellen Einschränkungen wie Gedankengängen und generellem Zweifel bis hin zur Paranoia zu Psychosen führen können.[27]

### 5.6.2 Umweltfaktoren

Shah nennt in seiner Studie[156] zunächst den direkten Einfluss auf die Psychoseentwicklung durch eine größere Neigung zu psychoseähnlichen Symptomen, Anhedonie und nicht näher bezeichnete Empfindungsabweichungen.[156, S. 191] Als indirekt prädiktive Faktoren bezeichnet Shah früh zu beobachtende Risikofaktoren wie ein familiäres Risiko, peri- und pränatale Komplikationen, Cannabismissbrauch und –abhängigkeit, die Notwendigkeit institutioneller Familienhilfe in der Kindheit und eine mindestens sechsmonatige Trennung vom Elternhaus. Ebenso sind kognitive Dysfunktionen indirekt prädiktive Faktoren. Dazu zählen vor allem der IQ, die Exekutivfunktionen sowie der Sprachfluss.[156, S. 192] Dabei besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und dem Risiko, an einer Psychose zu erkranken.[156, S. 191]

Um eine präventive Intervention sinnvoll nutzen zu können, sollten sich die Tests laut Shah vor allem an Hochrisikoindividuen richten oder zur Bestätigung anderer sensitiver Testverfahren verwendet werden.[156, S. 192] Es ist sinnvoll, klinische, biologische und kognitive Daten im Zusammenhang mit früher individueller und sozioökonomischer Anamnese zu nutzen.

### 5.6.3 Ökoepidemiologie

Kirkbride prägt das Stichwort der Ökoepidemiologie:[96, S. 263] Diese betrachtet ein Netzwerk aus familiären, sozialen, genetischen, epigenetischen, individuellen und

gesellschaftlichen Faktoren. Grundsätzlich stellt sich hier die Frage nach anlagebedingten und umweltbedingten Faktoren („nature or nurture“).[96, S. 261] Es gibt neben bestimmten Umweltfaktoren (Migranten, niedriger sozioökonomischer Status, Minderheiten, städtisches Aufwachsen, negative Lebensereignisse) ebenso Anlagefaktoren, (VCS, velokardiales Syndrom, geht mit einer Deletion auf Chromosom 22 und einem 30%igem Schizophrenierisiko einher), die ein gesichertes höheres Risiko bedeuten.[96, S. 263] Kirkbride nennt auch die Verbindung einer bestimmten Mutation des für COMT codierenden Gens und Cannabiskonsum, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Manifestation der Erkrankung führt.

Diskutiert werden in der ökoepidemiologischen Betrachtung der Schizophrenieentstehung nach Kirkbride auch die oben genannten peri- und pränatale Stressoren, Minderheiten und Migration, Vitamin-D-Hypovitaminose und soziale Benachteiligungen.[96, S. 264] Bezogen auf das Leben in der Stadt scheinen soziale Isolation, Trennungen und untere soziale Schichten sowie Infektionen, Mangelernährung und Vitamin-D-Mangel ursächlich für das erhöhte Schizophrenierisiko zu sein.[96, S. 264] Kirkbride spricht hier von einem sozio-umweltbezogenen Nachteil: Ein Angriff auf die individuelle soziale, ökonomische und gesundheitliche Situation (Mobbing, Diskriminierung, soziale Isolation, Familienprobleme, Substanzmissbrauch, Erziehung, Arbeit, Einkommen, Bildung, Mangelernährung, Influenza während der Schwangerschaft), führt zu einem erhöhten Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken.

Unter die oben genannten negativen Lebensereignissen kann laut Kirkbride z.B. eine längere Trennung von den Eltern in der Kindheit oder ein Kindheitstrauma gefasst werden.

Kirkbridge benennt in seinem Text außerdem die Hypothese der ethnischen Dichte. Diese besagt, dass je dichter eine bestimmte ethnische Gruppe beieinander lebt, desto geringer ist das Schizophrenierisiko. Das spricht dafür, dass die Stressoren, die auf Migranten einwirken, für das höhere Risiko verantwortlich sind und weniger die Ethnie an sich.

## 6 Möglichkeiten der Prädiktion der Schizophrenie sowie Präventionsansätze

### 6.1 Möglichkeiten der Prädiktion

Im Folgenden sollen die bisherigen Forschungsergebnisse bezüglich einer Prädiktion über die Detektion von Ultra High Risk Patienten näher erläutert werden.

#### 6.1.1 Ultra High Risk Patienten

Tandon spricht in seiner Arbeit von 2012[169] von der neu entstehenden Kategorie des Ultra High Risk Patienten im DSM-V und von den vorhandenen Möglichkeiten, diese herauszufiltern. Dieses Psychoserisiko-Syndrom beschreibt eine für die Schizophrenie charakteristische Kombination aus positiven, negativen, dysfunktionalen und motorischen Symptomen, welche jedoch zu mild bzw. kurzweilig sind, um die Kriterien für eine Schizophrenie nach DSM-V oder ICD-10 zu erfüllen.[169, S. 346] Verschiedene Fragebögen befassen sich mit der Detektion solcher Patienten: Der BSABS (Bonn Scale of the Assessment of Basic Symptoms) erfasst eine Periode von fünf Jahren vor der Erkrankung, wohingegen SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) und CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) die ein bis zwei Jahre vor Krankheitsmanifestation erfassen.[169, S. 347] Dabei richten CAARMS und SIPS laut Tandon ihr Augenmerk auf multiple Risikofaktoren und unterscheiden drei verschiedene Risikogruppen: BLIPS (Brief Limited Psychotic Symptoms), also Menschen mit kurzen psychotischen Episoden, APS (Attenuated Psychotic Symptoms), also solche mit gerade manifestierten milden Symptomen und Menschen mit einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung, oder mit einem Verwandten ersten Grades mit einer manifesten Psychose oder bereits vorhandenem funktionellem Defizit. Danach werden die Patienten dann in Ultra High Risk, Clinical High Risk, Prodrome, At-Risk Mental State und Psychosis-Risk-Syndrom eingeteilt.

Tandon betont jedoch, dass der Nutzen dieser Interviews kritisch zu hinterfragen ist. Zwar ist das Risiko bei Detektion einer Person durch einen dieser Tests einhun-

dertmal höher als bei der Normalbevölkerung, die wenigsten Menschen jedoch entwickeln tatsächlich eine Psychose; 22% der UHR-Patienten werden innerhalb eines Jahres an einer Schizophrenie erkranken, 29% innerhalb von zwei Jahren und 26% innerhalb der nächsten drei Jahre.[169, S. 348] Auch sind nicht alle Menschen, die an der Krankheit leiden, vorher in die genannten Risikokategorien einzuordnen und auch der BSABS sagt laut Tandon nur mit 70%iger Wahrscheinlichkeit voraus, dass damit erfasste Personen später erkranken werden. Die Tests sind also im Hinblick auf die Zukunft vielversprechend, stehen jedoch noch am Anfang der Entwicklung.

### 6.1.2 Psychologische Interviews

In Klosterkötter et al 2011 werden die verschiedenen Interview-Konzepte aufgeführt, welche möglichst früh Hochrisikopatienten erfassen sollen.[97] Neben den oben erwähnten BSABS, CAARMS, SIPS und APS wurden über 15 Studien und Interviews entwickelt, welche sich auch die Detektion dieser Patienten spezialisieren.[97, S. 169] So erfasst der SPI-A/CY (Schizophrenia Proneness Instrument- Adult/Child and Youth) die Symptome der letzten drei Monate. Auch die SOPS (Scale for Prodromal Symptoms), COPS (Criteria for Prodromal Symptoms), RAP (New York Hillside Recognition and Prevention Program), das FEPSY (Basel Früherkennung von Psychosen) können früh Risikopatienten erfassen.

Ein vom Deutschen Forschungsnetzwerk der Schizophrenie entwickeltes Modell geht nach Klosterkötters Angaben davon aus, dass vor der ersten manifesten Psychose ein Weg von unspezifischen Prodromalsymptomen zu Basissymptomen und dann zu APS, BLIPS, und schließlich zur vollen Symptomatik fortschreitet.[97, 168f.] Auch er nennt also die oben von Tandon beschriebenen[169, S. 347] Einteilungen in APS, BLIPS und Mischformen.

Die CER (Cologne Early Recognition Study) teilt die ermittelten Symptome des SPI-A/CY in COPER (Cognitive Perceptive Basic Symptoms), welches durch mindestens zwei Items mit einem SPI-A/CY-Score von  $\geq 3$  in den letzten drei Monaten definiert ist und in CODGIS (Cognitive Disturbances), welches das Auftreten von mindestens zwei Items einschließt und dabei nur die Prädiktivsten berücksichtigt.[97,

S. 167]

Klosterkötter fordert, weitere Risikofaktoren, vor allem biologische, mit in die Forschung einzubeziehen.[97, S. 171] So beschäftige sich u.a. die EU-GEI-Studie (European Union- Genetic Environment Interaction) mit der Detektion von Biomarkern und Hirndysfunktionen bei der Schizophrenie in frühen Stadien. Es ist zu beachten, dass die zu untersuchenden Personen über sehr lange Zeit betreut werden müssen, um auch spät manifestierende Erkrankungen zu erfassen.

Eine stärkere Individualisierung durch Stratifizierung sei neben einer Fokussierung auf subpsychotische Symptome von großer Bedeutung. Die EPOS (European Prediction of Psychosis) hat in diesem Rahmen spezielle Kriterien individuell definiert, welche sechs verschiedene Symptom-Variablen erfasst und so ein individuelles Risikoprofil ergeben soll.[97, S. 171]

### **6.1.3 Migranten**

In Kirkbride 2011 wird angeführt, dass das Risiko bei Migranten um bis zu 20% gesenkt werden könnte, wenn alle mit einem höheren Risiko einhergehenden Faktoren beseitigt würden.[96, S. 267] Allerdings seien bevölkerungsweite Maßnahmen übertrieben und angesichts der niedrigen Prävalenz einer Schizophrenie nicht kosteneffizient, sodass Subpopulationen für eine gezielte Prävention herausgegriffen werden sollten.[96, S. 266] In diesem Zusammenhang werden Erfassungssysteme wie EIS (Early Intervention in Psychosis Services) und ARMS (At Risk Mental State), welche über Fragebögen Risikopatienten detektieren, als zukunftsweisend betont.

## **6.2 Präventionsansätze**

Es gibt zahlreiche Studienansätze über die Prävention der Schizophrenie, welche sich mit der Minimierung allgemeiner Risikofaktoren, sowie mit der Vermeidung spezieller Risikofaktoren für die Schizophrenieentstehung beschäftigen. Diese sollen nun näher betrachtet werden.

### 6.2.1 Vergleichende Studienlage

Einen Vergleich verschiedener Präventionsmaßnahmen stellt laut Brown et al 2011 das Global Burden of Disease Project zusammen.[17, S. 258] Auch hier steht das oben erwähnte, von Kirkbride beschriebene Konzept der Öko-Epidemiologie im Vordergrund. Die Schwierigkeit einer Evidenzüberprüfung verschiedener Maßnahmen in der Prävention der Schizophrenie liegt laut Brown und McGrath einerseits darin, dass eine bevölkerungsweite Testung nur schwer möglich ist und dazu die Menschen, bei denen keine manifeste Erkrankung auftritt, ebenso schwer erfassbar sind.[17, S. 258] Des Weiteren liegt eine relativ lange Latenzphase zwischen ersten Prodromalsymptomen und tatsächlichem Krankheitsausbruch, sodass präventiv behandelte Individuen über einen sehr langen Zeitraum verfolgt werden müssten.[17, S. 259] Die Autoren halten fest, dass eine Kombination aus neuen Studien und bereits bekannten Langzeit-Studien-Ergebnissen notwendig ist. Brown und McGrath gehen davon aus, dass das PAR<sup>2</sup> um bis zu 10% bei über 30-jährigen Gebärenden sinken würde, wenn sämtliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie ausgeschaltet werden könnten.[17, S. 259]

Allerdings sind viele Studien auf diesem Gebiet sehr spezifisch und weniger sensitiv. Sie eignen sich laut Shah et al 2012 also eher für die oben beschriebenen vorausgewählten Hochrisikopatienten als für die Detektion neu Erkrankender. [156, S. 190]

### 6.2.2 Kognitiv-Behaviorale Verhaltenstherapie und Medikamente als Präventionsansatz der Schizophrenie

Einen vielversprechenden Ansatz bietet die PREVENT Studie, welche einerseits die Cognitive Behavioral Therapy (CBT) als wichtigen Therapieansatz in frühen Stadien der Schizophrenie sieht und andererseits gerade die Rolle der präventiven Gabe von Aripiprazol als Maßnahme zur Verhinderung der Verschlimmerung von Prodromalsymptomen untersucht. Auch andere Studien beschäftigen sich mit der Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung im Rahmen der CBT, Familientherapie,

---

<sup>2</sup>Population Attributable Risk: Anzahl an Fällen, die durch eine Maßnahme verhindert werden, wenn diese Maßnahme erstens direkt mit dem Outcome zusammenhängt und zweitens die anderen Risiken nicht beeinflusst werden



Medikamente und Psychoedukation bezogen auf das spätere Outcome der erfassten Hochrisikopatienten.[156, S. 171]

Laut Tandon sei die Verbindung von niedrig dosierten Antidepressiva und CBT erfolgsversprechend im Hinblick auf die Schizophrenieprävention.[169, S. 349]

### **6.2.3 Prävention einer Schizophrenie durch Vorbeugung von Infektionen**

Eine Prävention zielt hier vor allem auf Impfungen ab.[18, S. 287] Allgemein sind Impfstoffe ein billiger, praktikabler und einfacher Weg, das Schizophrenierisiko zu senken und bewirken auch bezogen auf die allgemeine körperliche Gesundheit in der Bevölkerung eine Verbesserung.[18, S. 288]

Dabei geben Brown et al zu bedenken, dass eine Influenzaimpfung in der Schwangerschaft nur bei klarem Risikoprofil der Mutter sinnvoll erscheint, da nur wenige Langzeitdaten bekannt sind und eventuell auch der Impfstoff selbst durch die hervorgerufene Abwehrreaktion des Körpers das Schizophrenierisiko erhöhen könnte. Sie führen auch an, dass es bei der Toxoplasmose fraglich ist, wie oft der Erreger tatsächlich erst in der Schwangerschaft erworben wird.

### **6.2.4 Diätetische Maßnahmen zur Prävention einer Schizophrenie**

Die Rolle der diätetischen Maßnahmen in der Prävention der Schizophrenie ist unter verschiedenen Aspekten zu betrachten: Es muss geprüft werden, welche Nährstoffe einer Manifestation der Krankheit vorbeugen können und wie die genaue Evidenzlage für jeden Nährstoff ist.[107, S. 275] Die Zufuhr eines bestimmten Nährstoffes ist eventuell mit höheren Kosten verbunden. Deshalb ist es notwendig zu evaluieren, welchen tatsächlichen Nutzen die Zufuhr für den Einzelnen bringen kann. In diesem Rahmen ergibt sich für die Vitamin-D-Zufuhr als präventive Maßnahme ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis.[107, S. 276] Es ist laut McGrath preiswert, einfach und nicht gefährlich, Vitamin D zuzuführen. Eisen dagegen ist relativ teuer und so nur im Rahmen von Hilfsprogrammen o.dgl. als präventive Maßnahme der Bevölkerung anzubieten.[107, S. 277] Folsäure steht im Verdacht, das Krebsrisiko zu erhöhen und ist in seinem Nutzen laut der bisherigen Studien umstritten. Wenn diese Bedenken jedoch in folgenden Studien ausgeräumt werden könnten, so wäre Folsäuresubsti-

tution eine weitere sinnvolle und relativ preisgünstige Maßnahme, auf diätetischer Ebene präventiv auf die Entstehung einer Schizophrenie einzuwirken.

NEURAPRO als Studie in Europa, Australien und Nordamerika und andere Studien weisen laut Klosterkötter 2011[97] immer neue Erkenntnisse auf, so z.B. in Hinblick auf die Rolle von Glycin, Omega-3-Fettsäuren, Lithium und Hippocampus. Sie bieten die Chance, in Zukunft präventiv in die Entwicklung der Schizophrenie einzugreifen und so oftmals die Manifestation zu verhindern.[107, S. 272]

### **6.2.5 Allgemeine Primär- und Sekundärpräventionsprogramme**

Universell-präventiv wären laut Kirkbride Maßnahmen wie Schwangerschaftsvorsorgen sinnvoll, welche die Risikofaktoren minimieren sollen und so die Prävalenz der Schizophrenie weiter senken könnten.[96, S. 266] Auch die Minimierung der Inzidenz von Adipositas in der Bevölkerung wäre eine geeignete Allgemeinmaßnahme, welche das Risiko der Schizophrenieentstehung im Allgemeinen senken könnte.

Laut Tandon zielt eine Primärprävention darauf ab, Risikofaktoren in der Bevölkerung zu minimieren. Natürlich seien solche Maßnahmen, wie z.B. die Verbesserung der Ernährungssituation in der Schwangerschaft oder die Verhinderung von Kindheitstraumata und Cannabiskonsum in der Kindheit/ frühen Jugend, mit einem hohem Aufwand und Kosten verbunden. Sie würden jedoch dazu beitragen, das allgemeine Risiko für verschiedenste Krankheiten in der Bevölkerung zu senken.[169, S. 350] An dieser Stelle hält er auch fest, dass er eine Sekundärprävention für Ultra High Risk Patienten für sinnvoll erachtet, die Progression des Risikostatus zu einer manifesten Psychose zu verhindern. Dies könnte sowohl durch familiäre Unterstützung, als auch durch pharmakologische und psychotherapeutische Maßnahmen erreicht werden.

Das Ziel einer guten Prävention ist laut Klosterkötter eine Verringerung der Last von Prodromalsymptomen und demnach eine Verminderung des Handicaps durch eine manifeste Psychose.[97, S. 169]

Es gilt, die Ätiologie weiter zu erforschen, um darauf aufbauend geeignete Präventionsstrategien entwickeln zu können. Dafür wäre es gut, sowohl klinische als auch demographische Kriterien miteinzubeziehen. Neurobiologische, neurokognitive, soziobiographische und Umweltvariablen gilt es zu definieren, um alle Aspekte der Entstehung der Schizophrenie zu berücksichtigen.

## 7 Ethische Aspekte der klinischen Forschung und allgemeine Grundlagen der Präventionsethik

Nähern wir uns nun dem Kernthema der Dissertation - Prädiktion und Prävention Psychiatrischer Erkrankungen: Ethische Implikationen anhand der Beispiele Morbus Alzheimer und Schizophrenie - an. Zunächst werden die wichtigsten ethischen Aspekte klinischer Forschung allgemein beleuchtet. Daraufhin wird die Forschung an Nicht-Einwilligungsfähigen aus ethischer Sicht beleuchtet und schließlich die für dieses Thema wichtigen Aspekte der Präventionsethik zusammengefasst.

Eine ethisch vertretbare Vorgehensweise sollte oberstes Prinzip jeder medizinischen Intervention sein. In der klinischen Forschung und so auch in der Forschung mit psychisch kranken Patienten gilt es, klar definierte Regeln zu beachten, um diese ethisch wertvoll zu gestalten. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden mit dem Nürnberger Kodex erstmals Richtlinien aufgestellt, welche die Forschung an Menschen aus ethischer Sicht definierten und einen Weg vorgeben sollten, der eine medizinisch korrekte Handlungsweise ermöglicht.

Es gibt dabei verschiedene Regelwerke ethisch korrekter Handlungsweisen: Seit dem Nürnberger Kodex[124, S. 1691] wurden diese wiederholt überarbeitet. Die WHO befasst sich in ihrer Schrift mit der Testung pharmazeutischer Produkte am Menschen,[85] der Europäische Rat, sowie das European Forum for Good Clinical Practice legen Prinzipien im Umgang mit der Menschenwürde und Menschenrechten in der Medizin fest und beleuchtet ethische Gesichtspunkte der klinischen Praxis[54, 65] und verschiedene Länder wie Uganda,[154] Kanada,[66] England[108] und Australien[133] haben eigene ethische Grundprinzipien der Forschung am Menschen aufgestellt.

Beauchamp und Childress haben 1979 mit ihrem Buch „Principles of Biomedical Ethics“ [9] eine Analyse medizinethischer Konfliktsituationen erstellt.

Emanuel und Kollegen definieren 2000 in ihrer Abhandlung [52] Grundregeln klinischer Forschung und zeigen so eine Möglichkeit ihrer ethischen Überprüfung auf.

## 7.1 Ethische Aspekte der klinischen Forschung

Klinische und speziell genetische Forschung wird laut Knoppers et al 2005 in der Bevölkerung skeptisch betrachtet. [99, S. 1172] Klinische Forschung wird in den Vorstellungen vieler mit Methoden des Dritten Reiches verbunden. Vor dem historischen Hintergrund des Dritten Reiches und der begangenen medizinischen Verbrechen wurden 1963 in der Deklaration von Helsinki [5] ethische Richtlinien entwickelt, um ethisch nicht korrekte Forschung am Menschen zu vermeiden und um eine ethisch verantwortbare Forschung zu gewährleisten. Diese wurden kontinuierlich überarbeitet und der modernen Welt angepasst. Sowohl die ethischen Interessen des Individuums als auch jene der Gesellschaft sollten Berücksichtigung finden. Eine für die Gesundheit des Individuums vollkommen ungefährliche klinische Forschung ist und bleibt eine Utopie. Es gilt jedoch, die Risiken zu minimieren, die für den Teilnehmer entstehen. Im Folgenden sollen die Eckpunkte ethisch korrekter klinischer Forschung näher erläutert werden.

Roberts 1998 [143, S. 101] zählt verschiedene Punkte auf, die als Richtlinien für ethisch korrekte Forschung dienen können. Sie legt ihren Fokus auf das Individuum. Eine Studie soll fundierte wissenschaftliche Grundlagen haben und noch vor Beginn der klinischen Phase einer gründlichen Prüfung unterzogen worden sein, damit keine unnötigen Sicherheitsrisiken für den Teilnehmer entstehen. Die Forscher selbst sollen kompetent genug sein, um ein einwandfreies Arbeiten zu gewährleisten – auch dies dient der Risikominimierung für den Teilnehmer. Die Ressourcen der Forschungsinstitution müssen ausreichend sein, um ein Fortkommen der Studie zu gewährleisten. Der Abbruch einer Studie würde die bereits erlittenen Bürden der Teilnehmer sinnlos werden lassen. Ein Informiertes Einverständnis ist von ausnahmslos jedem Teilnehmer rechtzeitig vor Beginn einer Studie einzuholen. Vor allem soll dabei Augenmerk

auf Menschen mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit gelegt werden. Der Anreiz, an einer Studie teilzunehmen, soll adäquat sein, aber nicht als Zwangsmittel dienen und die Teilnehmer sollten, wenn möglich, direkten Nutzen aus den möglichen Studienergebnissen ziehen können.

Auch Emanuel et al 2000[52] nennen in ihrem Text verschiedene Punkte, nach denen klinische Forschung hinsichtlich ihrer ethischen Korrektheit bewertet werden kann. Sie beziehen sich sowohl auf das Individuum als auch auf die klinischen Forschungsinstitutionen. Klinische Forschung soll einen sozialen oder wissenschaftlichen Wert haben, d.h. das Wohlbefinden des Einzelnen oder einer Gruppe von Menschen soll durch neue Erkenntnisse aus der Studie vergrößert werden können oder es soll ein wissenschaftlicher Zweck erkennbar sein. Weiterhin müssen laut Emanuel et al die Forschungsmethoden wissenschaftlich valide sein und die Teilnehmer sollen möglichst gerecht ausgewählt werden. Das Risiko jedes einzelnen Teilnehmers an einer Studie soll stets sorgfältig gegenüber dem Nutzen des Einzelnen abgewogen werden, welchen er aus einer Teilnahme an klinischen Studien ziehen kann. Niemals soll zu Gunsten des Schadens entschieden werden. Eine vor Studienbeginn angewandte ethische Bewertung soll von unabhängigen, d.h. nicht von wirtschaftlichen oder wissenschaftlichen Interessen beeinflussten, Prüfern vollzogen werden. Es muss ein Informiertes Einverständnis deutlich werden und der Teilnehmer muss sich darüber im Klaren sein, jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurücktreten zu dürfen.

Die laut Roberts und Emanuel et al wichtigsten Richtlinien in der Forschungsethik sind also:

1. Schutz/Risikominimierung für den einzelnen Teilnehmer einer Studie
2. Wenn möglich, direkter Nutzen für den einzelnen Teilnehmer einer Studie
3. Informiertes Einverständnis jedes Teilnehmers einer Studie
4. Wissenschaftliche Kompetenz und finanzielle Sicherheit der Forschungsinstitution

5. Garantie des wissenschaftlichen Zwecks der Forschung

6. Unabhängige Prüfung der ethisch korrekten Forschung durch Experten

Zentraler Punkt der Medizinethik ist das genannte informierte Einverständnis[145, 890f.][95] jedes Teilnehmers einer Studie. Helmchen beschreibt 2010[78, 143f.] ebenso wie Dickens 1981[42] die wichtigsten Punkte, welche das Informierte Einverständnis insbesondere im Kontext psychiatrischer Forschung definieren. So muss der Patient bzw. Teilnehmer ausführlich über die Ziele der Studie, die angewandten Methoden, die zu erwartenden Risiken und den potentiellen Nutzen der Studie für ihn selbst und für die Gesellschaft aufgeklärt werden. Dabei soll auf die kognitiven Hintergründe des Einzelnen Rücksicht genommen werden. Ein medizinisch nicht vorgebildeter Mensch benötigt die Wahl verständlicher Worte ohne medizinischen Fachjargon. Ein Arzt oder ein anderweitig medizinisch Vorgebildeter möchte eventuell Tiefergehendes über die medizinischen Details einer Studie erfahren und fordert eben dieses Fachjargon ein.

Weiterhin soll dem potentiellen Teilnehmer genug Zeit zur Reflexion und Entscheidung gegeben werden und auch Verständnisfragen sollen auch zu einem späteren Zeitpunkt noch möglich sein.[78, S. 143] Dunn schreibt 2009, dass das Verständnis einer Forschungsfrage oft Zeit erfordert.[50, S. 396] Eine Forschungshypothese muss von dem potentiellen Teilnehmer zunächst in Verbindung mit dem eigenen Leiden gebracht und die Entscheidung dann möglichst rational getroffen werden.

Der Teilnehmer soll, wenn das Risiko von Langzeitschäden durch die Teilnahme an einer klinischen Studie vorhanden ist, längerfristig begleitet werden und seine Gesundheit laut Carpenter et al 1999 soll hinsichtlich spät auftretender Schäden beurteilt werden.[28, S. 223] Dies impliziert laut Burgees et al 1998 auch die Kontaktaufnahme der Forschungseinrichtung zum Teilnehmer nach Beendigung der Studie.[23, S. 1312] Laut Dunn 2005[49, S. 48] ist es wichtig, das Informierte Einverständnis eines Teilnehmers bei länger dauernden Studien wiederholt zu reevaluieren, da sich die Entscheidung zur Teilnahme auch nach Studienbeginn revidieren lässt.

Dem Teilnehmer muss laut Shore et al 2006[158, S. 26] bewusst gemacht werden, dass

jederzeit die Möglichkeit vorhanden ist, die Teilnahme unverzüglich zu beenden. Er muss insbesondere darüber informiert sein, wenn im Rahmen einer Studie eine Verschlechterung seines Zustands, z.B. im Rahmen einer Placebogabe, auftreten kann und wie hoch das Risiko bei Teilnahme an einer Studie ist, einen längerfristigen gesundheitlichen Nachteil davonzutragen. Der potentielle Teilnehmer soll wissen, wer in diesem Fall seine Kontaktperson wäre. Des Weiteren muss laut Hyman 1999[84, S. 258] eine Notfalltherapie vorhanden sein, um den Teilnehmer bei Zwischenfällen adäquat behandeln zu können.

Ein wichtiger Grundsatz des Informierten Einverständnisses ist, dass es sich stets um ein auf das jeweilige Projekt bzw. die jeweilige Studie begrenztes Einverständnis handelt, nicht aber um eine generelle Zustimmung zur Teilnahme an medizinischer Forschung.[78, S. 144] Für jede neue Studie muss folglich das Informierte Einverständnis erneut eingeholt werden.

Die mediale Form der Studienaufklärung sollte an den Teilnehmer angepasst sein. So kann laut Harmell et al 2012 neben einem persönlichen Gespräch zwischen potentielltem Teilnehmer und einem Experten der jeweiligen Studie auch das Internet im Rahmen von Web-Fragebögen als Informationsgrundlage über eine Studie dem Teilnehmer dienen.[75, 248f.] Internetbasierte Fragebögen bieten dabei laut Van Hooren 2007[175, S. 254] den Vorteil, stets abrufbar zu sein. Ebenso könnten DVDs Anwendung finden.[75, S. 248] Je zahlreicher die verschiedenen Medien sind, welche für die Informationsweitergabe genutzt werden, desto eher gelingt es, jeden potentiellen Teilnehmer umfassend und ausreichend aufzuklären.

Miller 2002[110, 1821f] betont, dass im Rahmen der Aufklärung über Studieninhalte der Patient auch darüber informiert werden soll, welchen Nutzen er selbst aus der betreffenden Studie ziehen könnte und welche Erkenntnisse vorrangig der Allgemeinheit dienen, ihm persönlich aber nicht von Vorteil sein werden. Denn ein Problem, welches sich wiederkehrend bei Betrachtung klinischer Studien darstellt, ist der therapeutische Irrtum („Therapeutic Misconception“)[49, S. 50] : Der potentielle Teilnehmer einer Studie geht dabei fälschlicherweise davon aus, dass diese einen

direkten therapeutischen Nutzen für ihn bringt[158, S. 27] oder, dass der Nutzen, welchen er aus dem Ergebnis einer Studie ziehen könnte, viel höher ist, als tatsächlich möglich.[111, S. 40] Klinische Studien werden vom Teilnehmer mit medizinischer Behandlung gleichgesetzt – wissenschaftliche Studien der Grundlagenforschung werden außer Acht gelassen. Auf diese Weise lässt sich der Teilnehmer von falschen Erwartungen und Hoffnungen leiten. Eine Studie kann beispielsweise der Grundlagenforschung dienen und so keinerlei zeitnahe Auswirkungen auf die Therapie einer Krankheit haben. Rodriguez 2012[146, S. 261] führt an, dass eventuell vollkommen unbekannte Informationen über eine Krankheit gewonnen werden. Eine Therapie muss basierend auf diesen Erkenntnissen dann beispielsweise erst entwickelt werden, ohne dass die Studienteilnehmer selbst von diesen profitieren.

Es soll im Aufklärungsgespräch mit dem potentiellen Teilnehmer an einer klinischen Studie erwähnt werden, dass die Entscheidung gegen eine Teilnahme keine medizinischen Nachteile mit sich bringt. Wenn er beispielsweise in der Klinik, welche die Studie durchführt, Patient ist, so kann ihm dadurch die Angst genommen werden, seine Pflicht gegenüber dem Krankenhaus bei Nicht-Teilnahme zu verletzen. Das informierte Einverständnis setzt die Autonomie des potentiellen Studienteilnehmers voraus. Diese kann eingeschränkt sein, wenn der Betreffende in einer Form anhängig vom Studienergebnis ist. Seine Familie kann ihn in der Hoffnung auf Genesung zur Teilnahme drängen und auch Geld oder Prestige können den Betroffenen zu Entscheidungen leiten, welche er ohne diese äußeren Einflüsse in der Form nicht getroffen hätte.[37, S. 82] Altruistische Motive sind ebenso möglich wie der Glaube, den behandelnden Arzt bei Ablehnung einer Teilnahme zu enttäuschen.[49, S. 57]

Helmchen 2012[77, S. 441] sieht in erster Linie zwei Anforderungen an die klinische Forschung: Das Informierte Einverständnis und ein ausgewogenes Nutzen-Schaden-Verhältnis für den Teilnehmer. Was bedeutet ein ausgewogenes Nutzen-Schaden-Verhältnis? Laut Helmchen muss der Nutzen einer Maßnahme den potentiellen Schaden überwiegen. Der potentielle Schaden darf für sich genommen nicht gravierend sein, so sind z.B. dauerhafte körperliche Schäden, welche eine direkte Folge der Teil-



nahme an einer Studie sind, nicht zu tolerieren.

Placebokontrollierte Studien stellen eine besondere ethische Herausforderung dar. Duval 2004[51, 3f.] befasst sich in seinem Text mit den möglichen Auswirkungen des plötzlichen Absetzens eines Medikamentes. Er nennt diese Effekte Challenge und Washout. Challenge bedeutet die Exazerbation einer Krankheit, Washout ist definiert durch einen positiven Effekt – durch eine Medikamentenpause können überflüssig gewordene Mittel detektiert und dauerhaft abgesetzt werden. In dieser Art von Studie werden Medikamente, welche ein Patient bereits regelmäßig erhält, teilweise kontrolliert durch ein Placebo ersetzt.

Vitiello 1999[179, S. 1045] greift die mögliche Verschlimmerung einer Krankheit bzw. ihrer Symptome auf. Vor allem psychiatrisch erkrankte Menschen sehen sich oft Stigmata ausgesetzt, welche von den typischen Symptomen der Krankheit – so z.B. Wahngedanken und Halluzinationen in einer floriden Psychose – herrühren. Diese können durch ein Wiederausbrechen bzw. deutlicheres Hervortreten der Symptome durch das Weglassen eines Medikamentes gefestigt werden.[182, S. 570]

Auf der anderen Seite kann es laut Volavka et al 1996 mithilfe einer placebokontrollierten Studie möglich sein, dauerhaft eingenommene, aber nicht mehr benötigte Medikamente, herauszufiltern und dann eventuell endgültig abzusetzen. Auf diesem Weg können dauerhafte Nebenwirkungen minimiert und das Wohlbefinden des Patienten vergrößert werden. [182, S. 573]

Grundsätzlich soll laut Roberts 1999[142, S. 1107] jede Art von klinischer Forschung durch eine sinnvolle, zeitgemäße und signifikante Fragestellung mit potentielltem Nutzen für die Gesellschaft oder Teile der Gesellschaft charakterisiert sein. Für die Studienteilnehmer darf keine übermäßige bzw. unnötige Gefahr entstehen und die Forscher sollen ethisch bewandert sein.[142, S. 1108] Während der Auswahl der Probanden soll laut Roberts ein besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, Diskriminierungen und latente Abhängigkeiten auszuschließen.

Sowohl Roberts 1999[142, S. 1107-09] als auch De Grazia 2001[37, S. 83] sprechen die Rolle des Wissenschaftlers in der ethisch korrekten klinischen Forschung an. De

Grazia formuliert drei Fragen, die sich jeder Wissenschaftler stellen soll, bevor eine Studie tatsächlich durchgeführt wird:

1. Ist die Studie im Interesse des Teilnehmers?
2. Würde ich meine liebsten Familienangehörigen unter ähnlichen Bedingungen an dieser Studie teilnehmen lassen?
3. Könnte ich es vertreten, dass diese Studie morgen als Titelseite der Washington Post erscheint?

Die erste Frage soll dem Studiendesigner helfen, sich in die Teilnehmer hineinzuversetzen und ihre emotionale Betroffenheit zu fühlen. Die zweite Frage kann einen potentiellen Schaden für die Teilnehmer detektieren. Schließlich können letzte Ungereimtheiten einer Studie mit Hilfe der dritten Frage aufgedeckt werden. Nur eine wissenschaftliche und ethisch einwandfreie Studie würde in den eigenen Augen der Öffentlichkeit präsentiert werden.

Laut Haire 2013[74, S. 231] ist der Arzt, wenn er im Rahmen der Forschung eine klinische Studie leitet, in einem stetigen Konflikt zwischen seiner Rolle als Arzt, welcher einzig um das Wohlergehen seines Patienten bedacht ist, und seiner Rolle als Forscher, welcher in erster Linie gute Forschungsergebnisse erzielen möchte. Diesen Rollenkonflikt gilt es zu überwinden, wenn ethisch korrekte klinische Forschung geleistet werden soll.

### **Ethische Aspekte klinischer Forschung mit Nicht-Einwilligungsfähigen**

Im Fokus der Medizinethik stehen vor allem Studien mit Probanden, welche nicht einwilligungsfähig sind. Hierbei handelt es sich um Menschen, welche die volle Entscheidungsfähigkeit noch nicht besitzen, nie besessen oder wieder verloren haben, denkbar z.B. im fortgeschrittenen Stadium des M. Alzheimer. Weiterhin können Menschen temporär als nicht-einwilligungsfähig gelten.[144, S. 1031] Wenn ein Mensch beispielsweise an einer floriden Psychose leidet, kann in dieser Zeit seine Urteilskraft eingeschränkt sein. Wird die Psychose jedoch erfolgreich behandelt, gewinnt er diese wieder.[28, S. 221] Insbesondere die Beurteilung der Entscheidungsfähigkeit demenzkranker Menschen gestaltet sich oft schwer, da der Übergang von der Fähigkeit zum

autonomen Denken zur fehlenden Einwilligungsfähigkeit fließend ist.[50, S. 397] Speziell psychiatrisch Erkrankte sind wegen ihrer Vulnerabilität und des temporären Fehlens ihrer Entscheidungsfähigkeit besonders zu schützen.[42, S. 271] In dieser Arbeit beschäftige ich mich mit an Schizophrenie oder an M. Alzheimer erkrankten Menschen, bzw. an solchen, welche ein erhöhtes Risiko für eine dieser Krankheiten in sich tragen. Da Kinder Gegenstand präventiver Forschung und Maßnahmen zur Verhinderung dieser Krankheiten sein könnten, werden auch sie in dieser Arbeit berücksichtigt. Die ethischen Aspekte der Forschung mit Nicht-Einwilligungsfähigen müssen hier Berücksichtigung finden.

Bereits Stanley et al 1981[164, S. 423] befassen sich in ihrem Text mit den besonderen Anforderungen der Forschung mit psychiatrisch kranken Menschen und schreibt, dass sie im floriden Stadium ihrer Krankheit nicht immer entscheidungsfähig sind. Auch Dickens führt 1981[42, S. 289] an, dass psychiatrisch Erkrankte nur Gegenstand und Teilnehmer von Studien sein sollten, wenn ein Forschen mit Ihnen als unvermeidbar gilt, um die zu gewinnenden Erkenntnisse zu erlangen. Klinische Forschung mit Nicht-Einwilligungsfähigen soll nur durchgeführt werden, wenn der physische oder psychische Zustand eines Patienten in der vorliegenden Form erforderlich ist, um einen Erfolg der Studie zu ermöglichen.[77, S. 442] Laut Helmchen haben die Patienten aber ebenso ein Recht auf weitere Forschung, da durch die Krankenkasse die Kosten nur für evidenzbasierte Therapien übernommen werden. Nicht-Einwilligungsfähige sollen in erster Linie ihr eigenes Interesse vertreten dürfen, was laut De Grazia 2001 oft eine große Herausforderung darstellt.[37, S. 79] Ist das eigene Interesse des Betroffenen ethisch vertretbar, so hat er das Recht, an einer Studie teilzunehmen. Eigenes Interesse bedeutet, dass die betreffende Studie dem Teilnehmer direkten Nutzen bringen muss. Hier kann der Vorteil z.B. darin liegen, durch die Teilnahme ein neues Medikament zu erhalten, das die bestehenden Krankheitssymptome lindert. Besteht jedoch bei Teilnahme an einer Studie die immense Gefahr des eigenen Schadens, so ist dies nicht zu rechtfertigen und der Betroffene sollte nicht in die Studie mitaufgenommen werden.

Hinzu kommt, dass sich die eigenen Interessen wandeln können. Würde z.B. ein

Mensch in einer bestimmten Phase seines Lebens an einer Studie über neuartige Medikamente teilnehmen, wenn er unter einer unheilbaren Krankheit leidet, so impliziert dies nicht, dass er dies immer und unter allen Umständen tun würde. Wenn er also auf Grund dieser Krankheit in einer späteren Lebensphase nicht mehr einwilligungsfähig ist, so kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Teilnahme sein mutmaßliches Interesse widerspiegelt.

Bei Kindern wurde laut Dunn 2009 beobachtet, dass sie sich selbst, wenn sie von einer schweren Krankheit betroffen sind, eher für eine Studienteilnahme entscheiden, die potentiellen Nutzen für sie oder für die Allgemeinheit bringen könnte, als ihre Eltern dies an ihrer Stelle tun würden.[50, S. 401] Man muss hier individuell abwägen, inwiefern das Kind die Tragweite seiner Entscheidung überblicken kann.

De Grazia beschäftigt sich 2001[37, S. 79] mit der Frage, ob Kinder an klinischen Studien, welche der Früherkennung bestimmter Krankheiten dienen könnten, überhaupt teilnehmen sollten. Ein Kind gilt als nicht-einwilligungsfähig, da es die Tragweiten seiner Entscheidungen noch nicht erfassen kann. Deshalb ist es schwer, es in einer Studie miteinzubeziehen. Eine gelungene Prävention setzt jedoch oft ein frühes Erkennen einer Krankheit voraus. Der einzig akzeptable Grund, Kinder in eine klinische Studie miteinzubeziehen, besteht, wenn nur ein Kind die spezifischen Voraussetzungen mitbringt, um neue Erkenntnisse über die Therapie oder Prävention einer Krankheit im Kindesalter gewinnen zu können. Nur unter diesen Umständen kann die klinische Forschung mit Kindern nach ausführlicher ethischer positiver Beurteilung gebilligt werden. Laut De Grazia muss bei der Forschung mit Minderjährigen das Risiko, durch die Teilnahme an einer Studie einen Schaden zu erlangen, möglichst minimal – das heißt nicht viel höher als im „normalen“ Leben – gehalten werden.[37, S. 77]

## 7.2 Allgemeine Grundlagen der Präventionsethik

Die Vorsorge ist eine wichtige Aufgabe des Gesundheitswesens. So schreibt Horton 1998,[82, S. 252] dass die Risikominimierung einer bestimmten Krankheit auch bei noch nicht abgeschlossener Forschungslage mit Hilfe einer präventiven Maßnahme durchzuführen ist, wenn ihr potentieller Nutzen die entstehenden Kosten überwiegt.

Weed 2004 greift diesen Gedanken auf und führt an „The challenge is to find the level of evidence that provides an appropriate balance between what we know and our desire to act to benefit others“.[186, S. 317] Das heißt, es gilt abzuwägen, ob der Nutzen einer präventiven Maßnahme trotz eventuell fehlender Evidenz ihre Durchführung rechtfertigt, wenn der potentielle Nutzen für den Teilnehmer größer ist als ein möglicher Schaden. Weiterhin schreibt Weed[186, S. 320], dass keine hundertprozentige Evidenz notwendig ist, um präventiv einzugreifen, da die meisten Studien zur Untersuchung der Validität einer präventiven Maßnahme epidemiologischer Art sind und in der Regel keine absoluten Beweise für den Erfolg einer Maßnahme bieten könnten. Ein Beispiel für dieses Problem bietet die Entwicklung von Studien über die Prävention von Leiden gebrechlicher, alter Personen, welches von Ferruci et al 2004[59] angesprochen wird. Die Population der alten, fragilen Menschen ist so gering, dass eine Studie, welche nur diese spezielle Personengruppe betrachtet, kaum als evidenzbasiert gelten kann. Dennoch ist es sinnvoll und notwendig, Präventionsmaßnahmen zu entwickeln, um den funktionellen Verfall dieser Menschen aufzuhalten, bzw. zu verzögern.

Ein weiteres Beispiel ist die Prävention der Schizophrenie. Diese kann späteres Leiden verringern. Laut Corcoran et al 2005[33, 173f.] ist das Outcome einer Psychose schlechter, wenn diese länger nicht behandelt wird: Die kognitiven Defizite seien größer, die Negativsymptome stärker, das Rezidivrisiko nach Therapie höher, eine Therapieresistenz öfter zu beobachten und psychosoziale Funktionen eingeschränkt. Das heißt, eine frühe Erkennung der Psychose kann später zu einem besseren Outcome führen. Corcoran betont jedoch, dass dazu eine geeignete Selektion von „Ultra High Risk“ Patienten notwendig ist, um die Anzahl der falsch positiv Detektierten möglichst gering zu halten.[33, S. 174] Aber auch in diesem Fall ist die Kohorte der zu Untersuchenden Erkrankten zu gering, als dass präventive Maßnahmen evidenzbasiert geprüft werden könnten.

Peterson 2000[132] betont auch, dass nicht nur der Patient selbst, sondern auch seine Familie von Präventionsprogrammen profitiert. Denn auch die Familie leide unter der späteren Krankheit und kann durch geeignete Prävention und Aufklärung besser auf die sich später manifestierenden Symptome vorbereitet werden.

Trickett schreibt 1992[174, S. 94], dass jede Art von Prävention in sich gesellschaftliche Normen und Werte verkörpert. Präventionsmaßnahmen sind zudem wie alle Arzt-Patienten-Beziehungen durch ein gewisses Hierarchiegefüge charakterisiert, da der Arzt die Empfehlungen ausspricht, welchen der Patient zur Erhaltung seiner Gesundheit folgen sollte. Der Arzt bestimmt also das Handeln des Patienten.

Ähnlich sieht dies Marshall 1996[105, S. 378], welcher betont, dass man sich des Einflusses bewusst sein soll, welchen der behandelnde Arzt auf den Patienten hat. Der Patient vertraut seiner Meinung und die Teilnahme an einem Screeningprogramm hängt oft vom Zuspruch des Arztes ab. Screeningprogramme sollen von jedem Arzt zunächst hinterfragt werden, bevor einem Patienten oder der Bevölkerung dazu geraten wird und auch der potentielle Schaden – wie beispielsweise die später näher erläuterte frühzeitige Stigmatisierung - muss bedacht werden. Informiertes Einverständnis bedeutet laut Marshall,[105, S. 380] dass alle Informationen über Vor- und Nachteile eines Screenings, sowie die Informationsweitergabe über die verschiedenen möglichen Screeningsprogramme, unabhängig vom Urteil des Arztes selbst, weitergegeben werden.

Auch Sharp 2014[157, S. 307] schreibt, dass die Autonomie des Patienten gestärkt wird, wenn dieser – in für ihn verständlicher Weise - alle relevanten Informationen über präventive Maßnahmen erhält.

Felsen sieht in seinem Text 2012[58, S. 11] sowohl die Ärzte in der Pflicht, sich hinsichtlich verschiedener Screeningsprogramme zu informieren und diese Informationen weiterzugeben, als auch den Patienten dafür verantwortlich, seine Gesundheit durch Präventionsmaßnahmen zu erhalten.

Die Frage, wen man präventiv behandeln soll und wer die Informationen über eine später mögliche Krankheit erhalten soll, ist vor allem im Zeitalter der genetischen Untersuchungen von Bedeutung.[174, S. 97] Diese Frage wird hier erläutert. Es ist in erster Linie wichtig, eine funktionierende Beziehung zwischen den Anbietern von Präventionsmaßnahmen und ihren Konsumenten zu schaffen, um produktiv präventiv eingreifen zu können. Nur in einer auf Vertrauen basierten Gemeinschaft kann

der Bürger den Experten glauben schenken, dass die angebotenen Maßnahmen die besten und verträglichsten für ihn persönlich sind.

Wie wichtig das Informierte Einverständnis auch in der Prävention ist, betont Marshall 1996.[105, S. 378] Oft würden zu Untersuchende das Risiko, an einer Krankheit zu erkranken, welche gescreent werden kann, sowie den Nutzen des Screenings zu hoch einschätzen und sich nach einem Screening in falscher Sicherheit wiegen. Diese Fehlannahmen können durch geeignete Informationen ausgeräumt werden.

Es gibt verschiedene Prinzipien, welche erfüllt sein müssen, um eine Prävention als ethisch korrekt bezeichnen zu können:

Die Prävention soll laut Bloom 1993[13] ihrer medizinischen Definition folgen und den Schutz der Gesundheit sowie die Vorbeugung von gesundheitlichen Problemen beinhalten, ohne anderweitigen Schaden für den Einzelnen zu verursachen. Eine Maßnahme darf nicht die Bedürfnisse anderer beeinträchtigen.[13, S. 177] Auch für den Teilnehmer einer klinischen Studie selbst soll kein allzu großer Schaden entstehen. Eine Nutzen-Schaden-Analyse der präventiven Maßnahmen soll auch laut Gillon 1990[64] individuell getroffen werden. Es soll laut Bloom wie in der allgemeinen Forschungsethik eine Nutzen-Schaden-Analyse stattfinden, bevor eine präventive Maßnahme Anwendung findet. Für den Betroffenen ist stets das für den Betreffenden weniger einschneidende, invasive, aber auch das weniger kostenintensive Präventionsprogramm zu bevorzugen.[64, S. 181] Diesen Aspekt greift auch Herman 1996 auf,[79] indem er herausstellt, dass jeder Mensch den gleichen Wert hat, die vorhandenen finanziellen Mittel im Gesundheitswesen also fair verteilt werden sollen.

Die Mitglieder einer Gesellschaft sollen in die Entwicklung von Präventionsprogrammen involviert werden. Auch in der Prävention ist das in Kapitel 7.1 näher erläuterte Informierte Einverständnis wichtig.[13, 179f.] Es ist zwar oft schwierig zu erfüllen, das Leben des Einzelnen soll jedoch so wenig wie möglich beeinflusst werden.

## 8 Ethische Kriterien für die Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten

Die vorangegangenen Kapitel befassen sich mit den Möglichkeiten der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten sowie mit den ethischen Aspekten von Prädiktion und Prävention in klinischer Forschung. Nun soll im Speziellen die potentiell zukünftig etablierte Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten aus ethischer Sicht bewertet werden. Die heutigen Möglichkeiten der Prädiktion psychiatrischer Krankheiten stellen uns vor neue Herausforderungen in der medizinethischen Betrachtungsweise. Zwar ist es aus heutiger Sicht u.a. laut Klosterkötter et al 2011 und laut Peters et al 2013 noch nicht möglich, eine definitive Aussage über den Ausbruch einer Schizophrenie oder eines M. Alzheimer zu machen, bevor sich die Krankheiten klinisch manifestiert haben.[97, 131] Die Forschung in Hinblick auf eine definitive Prädiktion scheint jedoch zu versprechen, dass dies zukünftig möglich sein kann.

Eine medizinethische Betrachtung ist hier notwendig, um ein ethisch vertretbares Vorgehen zu gewährleisten, bevor prädiktive Maßnahmen bei psychiatrischen Krankheiten in unserer Gesellschaft Usus werden.

Die Prädiktion psychiatrischer Krankheiten erfordert die gesonderte Betrachtung medizinethischer Kriterien. Diese müssen beachtet und überprüft werden, wenn ethisch vertretbar gehandelt werden soll. Nicht nur die Durchführung der klinischen Forschung ist hier zu berücksichtigen, sondern auch die Folgen, welche eine Prädiktion psychiatrischer Krankheiten mit sich bringt. Neben den spezifischen Bedürfnissen des an einer psychiatrischen Krankheit leidenden Individuums muss ein Regelwerk hier die Rahmenbedingungen berücksichtigen, unter denen eine ethisch vertretbare Prädiktion stattfinden soll. Ebenso müssen die gesellschaftlichen Normen beachtet werden, damit die Prädiktion psychiatrischer Krankheiten auch in einem breiteren Kontext Akzeptanz erfährt.

In Anlehnung an die Richtlinien Beauchamps und Childress 1979[9] sowie Emanuels et al 2000[52] habe ich verschiedene Kriterien als Leitlinie für die Überprüfung nach ethisch vertretbarem Handeln in der Prädiktion und Prävention psychiatri-



<b>Leitprinzip</b>	<b>Ethische Fragestellung</b>	<b>Ethisches Grundprinzip [10]</b>
Validität, Spezifität und Sensitivität	Wie hoch ist die Anzahl an falsch Positiven und falsch Negativen Testergebnissen? Welche Bedeutung hat dies für den Einzelnen? Was macht den Test valide?	Nutzen/Nicht-Schaden
Sicherheit	Wie hoch sind die Risiken der Maßnahme (durch Medikamentennebenwirkungen etc.)? Ist die Privatsphäre des Einzelnen gewahrt?	Nutzen/Nicht-Schaden
Autonomie	Ist die Autonomie mit dem Wissen einer späteren Krankheit eingeschränkt (Lebensplanung, Familienplanung, Beruf)? Oder vergrößert sich die Autonomie durch die Möglichkeit der Ergreifung von Gegenmaßnahmen? Liegt es in der Eigenverantwortung, sich screenen zu lassen oder sollte es vorgeschrieben sein?	Autonomie
Gesellschaftlicher Wert vs. gesellschaftliches Risiko	Welche gesellschaftlichen und sozialen Vorteile hat ein Screening? Wie hoch wäre die Akzeptanz der Bevölkerung eines Screening und dessen Folgen?	Nutzen und Nicht-Schaden
Informed Consent	Ist der Patient hinreichend aufgeklärt, weiß er um die Risiken und den Nutzen der Prädiktion/Prävention? Ist er Einwilligungsfähig?	Autonomie
Gerechtigkeit	Wer sollte gescreent werden? Wer sollte über das Ergebnis informiert werden (Angehörige? Arbeitgeber)?	Gerechtigkeit
Prädiktionsnutzen/-folgen	Welche Folgen hat eine Prädiktion für den Einzelnen? Gibt es dann auch Therapie- bzw. Präventionsmöglichkeiten? Inwiefern wird er dann betreut?	Nutzen

scher Krankheiten erarbeitet. Sie können als Grundlage für die Entwicklung eines Regelwerkes dienen, nach dem Prävention und Prädiktion zukünftig gestaltet werden sollten.

In Tabelle 1 sind diese aufgelistet und in direkten Bezug zu den Richtlinien Childress‘

und Beauchamps gestellt. Sie werden im Folgenden hinsichtlich der ethisch korrekten Vorgehensweise in der Prädiktion und Prävention speziell der Schizophrenie und des M. Alzheimer geprüft.

## 8.1 Validität, Spezifität und Sensitivität

Die Validität ist ein Maß für die Eignung eines Testverfahrens für die „Abbildung eines zu messenden Sachverhalts“.[34] Auch in der Prädiktion psychiatrischer Krankheiten sollte laut Faravelli et al 2012 dieses Kriterium gelten.[57]

Misst ein Test nicht die Wahrscheinlichkeit, an einem psychiatrischen Leiden zu erkranken, wird aber als solcher gehandhabt, resultieren viele falsch positiv und falsch negativ getestete Individuen. Durch eine geringe Spezifität und Sensitivität – und damit eine geringe Validität - würde die Rate an falsch Positiven und falsch Negativen erhöht werden.[53]

Ein fehlerhaft als nicht risikobehaftet Charakterisierter könnte sich in falscher Sicherheit wiegen. Käme es dann später dennoch zum Ausbruch der Krankheit, wäre der Leidensdruck vermutlich größer als bei einem Menschen, welcher sich nicht vorher mit dem eigenen Risiko, zu erkranken, befasst hat. Unerwartet müsste sich der Erkrankte mit der Krankheit und ihren Folgen auseinandersetzen. Gleichzeitig stünde die Enttäuschung über das falsche Testergebnis im Vordergrund. Das könnte bis hin zum Vertrauensverlust in die Medizin führen.

Ein fehlerhaft als krank diagnostizierter Mensch würde mit der Erwartung einer psychiatrischen Krankheit leben müssen. Jedem kleinen Anzeichen emotionaler Instabilität könnte eine übermäßige Bedeutung zugeschrieben werden. Dies könnte schließlich gar zu einer Self Fullfilling Prophecy, also dem Auftreten der psychiatrischen Erkrankung in Erwartung dieser, führen. Der Mensch wäre fälschlich eingeschränkt in seiner Lebensweise und müsste sich mit den hier genannten ethischen Fragen auseinandersetzen; er wäre so einem enormen Leidensdruck ausgesetzt.

Was also macht einen Test für die Prädiktion einer psychiatrischen Krankheit valide? Die Prävalenz für psychiatrische Krankheiten variiert je nach Krankheit, ist aber im Durchschnitt bei 1-2%.[172] Es ist folglich eine relativ kleine Anzahl an Personen, welche eine psychiatrische Krankheit entwickelt. Diese Personen sind meist

bestimmten Risikofaktoren ausgesetzt, welche die Manifestation der Erkrankung begünstigen. Eine erfolgreiche Prädiktion mit wenigen falsch Positiven und falsch Negativen beinhaltet auch eine genaue Detektion dieser Risikopersonen. So haben, wie oben genannt, beispielsweise die Verwandten einer an einer psychiatrisch erkrankten Person selbst ein höheres Erkrankungsrisiko. Ebenso begünstigen das Aufwachsen in einer Großstadt, bestimmte Genvarianten, oder einschneidende Lebensereignisse die Entstehung einer psychiatrischen Krankheit.

Mithilfe bestimmter Testverfahren müsste man bereits vor der Anwendung prädiktiver Tests eine Kohorte herausfiltern, welche diesen Faktoren ausgesetzt ist und so zu einer Risikogruppe gehört. Die Kriterien, welche eine solche Gruppe definieren, müssten für jede Krankheit individuell festgelegt werden.

Im Falle der Schizophrenie wurde im Kapitel sechs die Kategorie des Ultra High Risk Patienten beschrieben.[169] Bereits in der Diskussion um das 2015 neu erschienene DSM-V stand die Aufnahme einer „Ultra High Risk“ Kategorie im Raum, wurde aber wegen der bisher fehlenden Evidenz wieder verworfen. Es erscheint mir sinnvoll, diese Kohorte nicht in das Diagnosehandbuch direkt mit aufzunehmen. Das Risiko, zu erkranken, ist nicht gleichzusetzen mit der tatsächlichen Manifestation einer Schizophrenie. Ein Betroffener würde sich unnötig krank sehen.

Vielmehr sollte die Festlegung einer solchen Kategorie eine Richtlinie für die Auswahl bestimmter Gruppen für ein Screening auf das Risiko sein, an einer Schizophrenie zu erkranken.

In der Prädiktion einer Schizophrenie sind psychologische Testverfahren vielversprechend, welche die Krankheit vor ihrer Manifestation erkennen sollen. Es gibt zahlreiche variable Tests, welche anhand verschiedener Fragen das Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie relativ genau bestimmen können. Die Spezifität der Maßnahmen ist nicht genau definiert, es deutet aber viel darauf hin, dass die Spezifität hoch ist. Diese Maßnahme ist somit als valide anzusehen.

Menschen mit einem Mild Cognitive Impairment (MCI) stellen eine Risikogruppe dar, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit an einem M. Alzheimer erkranken wird. Sie können so u.a. laut Klosterkötter et al 2011 für eine Prädiktion dieser Krankheit

herangezogen werden.[97]

Mithilfe bildgebender Verfahren könnten – wie in Kapitel vier beschrieben – biologische und metabolische Hirnveränderungen der Diagnose des MCI dienen und auf eine spätere Alzheimermanifestation hindeuten. Es stellt sich dabei die Frage nach der Spezifität und Sensitivität der bildgebenden Verfahren. So wurde das Pib-PET laut Bateman et al 2007 als valide Maßnahme zur Früherkennung von strukturellen Hirnveränderungen, welche später zur Manifestation eines M. Alzheimer führen könnten, gewertet.[7, S. 482] Zuverlässig werden laut Burns 1998 mit dieser Methode Amyloid- $\beta$ -Einlagerungen im Gehirn detektiert, bevor klinisch eine Veränderung zu beobachten ist.[24, S. 1530] Ebenso ist laut Yuan et al 2009 die Abgrenzung des MCI vom AD mit Hilfe des Pib-PET möglich.[190, S. 407]

Sowohl für die Schizophrenie als auch für den M. Alzheimer könnten sich also zukünftig valide Testverfahren finden lassen, welche Personen erkennen könnten, die ein besonders hohes Risiko haben, an einer der beiden Leiden zu erkranken, und somit präventiv behandelt werden sollte.

Es bleibt jedoch das Risiko der falsch positiven oder falsch negativen Diagnose. Sowohl die oben erwähnte falsche Sicherheit als auch das fälschliche Krankheitsgefühl führen bei dem Betroffenen vermutlich zu unnötigem Leiden. Es gilt, abzuwägen, inwiefern dieses Leiden des Einzelnen den Nutzen einer Prädiktion vieler Menschen aufwiegt.

## 8.2 Sicherheit

Screeningmaßnahmen in der Prädiktion psychiatrischer Krankheiten können verschiedene Risiken bergen. Je nach Messmethode kommen unterschiedliche Risiken zum Tragen:

Messungen mithilfe von bildgebenden Verfahren z.B. ziehen laut Schwarzmüller-Erber et al 2012 z.B. eine Strahlenbelastung im CT nach sich[153, 52f.] und es können allergische Reaktionen auf Kontrastmittel auftreten. Es gilt immer abzuwägen, ob das Risiko durch die Strahlenbelastung und eventuelle Allergien niedriger wiegt als die Notwendigkeit der Messung. Ein allgemeines Screening für einen Großteil der

Bevölkerung, ohne zuvor eine spezifische Risikogruppe auszuwählen, erscheint nicht sinnvoll. Außerdem sind bildgebende Verfahren wie das MRT nicht geeignet für Menschen mit starker Klaustrophobie, da die Untersuchung in einem eng begrenzten Raum stattfindet. Die an dieser Störung leidenden Menschen könnten also nur schwer erfasst werden, wenn ein bildgebendes Verfahren die einzig mögliche Screeningmethode darstellen würde.

Psychologische Tests zur Erfassung von Hochrisikopatienten sind laut Karnath et al 2006 weniger risikobehaftet, aber je nach Bildungsniveau bzw. Intelligenz des jeweiligen Individuums unterschiedlich zu bewerten.[90, S. 221] Erfüllt das Individuum ein gewisses Intelligenzniveau nicht, so könnte die Beantwortung einiger der im Test gestellten Fragen nicht möglich sein. Bezogen auf die Schizophrenie sind neuropsychologische Tests jedoch die einzige Möglichkeit, prädiktiv Aussagen über die Entstehung der Krankheit machen zu können und in Fragen der Sicherheit als positiv zu bewerten.

Altersspezifische Veränderungen müssen v.a. in Hinblick auf die Alzheimer-Demenz berücksichtigt werden, da das kognitive Funktionsniveau im Alter nachlässt. Insgesamt sind die neuropsychologischen Testverfahren in der Prädiktion laut Jungwirth et al 2009 vor allem als Verlaufsparemeter geeignet, da ein schneller Verfall der kognitiven Funktionen erfasst werden kann, die kognitive Ausgangssituation jedoch bei jedem Einzelnen sehr unterschiedlich sein kann.[89, S. 1513]

Ein wichtiger Aspekt in Fragen der Sicherheit präventiver Maßnahmen ist die Medikamentengabe als primär-präventive Maßnahme.

In der Schizophrenieforschung ist die Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie und der Gabe niederpotenter Neuroleptika wie Olanzapin oder Risperidon vielversprechend.[96, S. 267] Diese haben laut Kirkbride et al 2011 bei Betroffenen, welche nicht das klinische Vollbild einer Schizophrenie aufweisen, aber bereits an Prodromalsymptomen leiden, gute Erfolge erzielt.

Bezogen auf die Sicherheit präventiver Maßnahmen steht vor allem das Risiko der Nebenwirkung von Neuroleptika im Vordergrund. Unter der Einnahme von Olanza-

pin beobachten viele Patienten laut Karow et al 2012 eine Gewichtszunahme von bis zu 10-12 kg, was sehr belastend für den Patienten sein kann.[91, S. 1039] Bei dauerhafter Einnahme kann es sowohl durch Olanzapin als auch durch Risperidon zu Hyperlipidämien und erhöhten Blutzuckerspiegeln kommen.[91, S. 1039] Es stehen also v.a. körperliche Nebenwirkungen im Vordergrund.

Ein an einer akuten, im Rahmen der Schizophrenie auftretenden, Psychose leidender Mensch ist ungefilterter Wahrnehmung ausgesetzt. Neuroleptika schränken die Wahrnehmung gewissermaßen ein und filtern so das Erleben des Einzelnen. Da aber dieser Filter nicht selektiv ist, sind laut Moeller et al 2013 auch Emotionen wie Freude oder Trauer gedämpft.[114, S. 527] In der Regel haben Menschen, die an einer manifesten Schizophrenie mit psychotischen Symptomen leiden, auch mit einer Affektverflachung einhergehende Negativsymptome. Eine niedrige Dosierung der Neuroleptika kann im Rahmen dieses dämpfenden Effekts die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen verringern. Der Betroffene aber spürt sie dennoch, wenn auch in geringerem Ausmaß – eine Affektverflachung ist also vorhanden. Wenn nun ein Mensch nach erfolgter Prädiktion präventiv mit kognitiv-behavioraler Therapie und Neuroleptika in niedriger Dosierung behandelt werden soll, kann die beschriebene Affektverflachung auftreten, obschon der Mensch keine manifesten Symptome einer Schizophrenie hat. Ein vorher gesunder und nicht von Symptomen geplagter Mensch müsste sich mit dem Fehlen vorher vorhandener Emotionen auseinandersetzen. In dieser Hinsicht würde dem Betroffenen ein eindeutiger Schaden zugefügt. Ein weiterer Aspekt ist die Einnahmedauer. Gibt es beispielsweise einen festgelegten und begrenzten Zeitrahmen, in dem der Einzelne ein Neuroleptikum einnehmen soll, ist die Compliance wahrscheinlich höher.

Es ist abzuwägen, ob der Erfolg durch eine kombinierte kognitiv-behaviorale und medikamentöse präventive Behandlung die bei dauerhafter Einnahme auftretenden Nebenwirkungen aufwiegt, oder ob der Preis für eine später mildere Verlaufsform der Schizophrenie zu hoch ist. Der Betroffene läuft ohne die präventive Behandlung in Gefahr, im späteren Leben eine Schizophrenie zu entwickeln. Mit der Behandlung jedoch ist er eventuell als sonst körperlich gesunder Mensch Symptomen ausgesetzt, welche vergleichbar mit einer körperlichen Erkrankung sei können. Es gilt, den Be-

troffenen umfassend über die Folgen der Medikamenteneinnahme und auch über die Verweigerung dieser aufzuklären und ihn in seiner Entscheidung zu unterstützen.

Auch hinsichtlich des M. Alzheimer ist eine präventive medikamentöse Therapie denkbar. Der Ausbruch eines M. Alzheimer kann vor klinischer Manifestation verzögert werden. Acetylcholinesterasehemmer und Ginkgo Biloba könnten dabei in der Prävention des M. Alzheimer neben intranasaler Insulingabe, H3-Antagonisten, Antioxidantien und Bapineuzumab an Bedeutung gewinnen.<sup>3</sup> Die präventive Therapie des M. Alzheimer kann vermutlich den Beginn der Krankheit nicht verhindern, sondern lediglich hinauszögern. Der Betroffene wird definitiv erkranken. Die „Primärprävention“ bedeutet in diesem Fall nicht, dass einer Krankheit vorgebeugt wird, sondern, dass ein Leben ohne Krankheit verlängert wird. Deshalb ist die ethische Frage des Nicht-Schadens und der Sicherheit hier besonders hoch zu bewerten. Die Aussicht auf Heilung ist nicht gegeben. Möglicherweise würde ein Patient ein größeres Risiko auf sich nehmen, um eine Chance auf eine Heilung der betreffenden Erkrankung zu haben. Wenn der größtmögliche Erfolg einer neuen Therapie eine Krankheitsverzögerung ist, könnte die Risikobereitschaft niedriger sein.

Ein Verzögern der Krankheitsmanifestation mit gleichzeitigem großem Leiden durch eine Prävention ist sicherlich medizinethisch abzuwägen. Sie bedeutet stets eine Umstellung und eventuelle Last für den Betroffenen. Er muss zu einer bestimmten Zeit die verordneten Medikamente einnehmen oder regelmäßige Termine bei einem Psychotherapeuten wahrnehmen, ist also zeitlich an die präventive Maßnahme gebunden. Bei der Medikamenteneinnahme der oben genannten üblichen Medikamente in der Prävention des M. Alzheimer sind vielfältige Nebenwirkungen zu beobachten: Gastrointestinale Beschwerden, erhöhte Blutungsneigung und Kopfschmerzen können u.a. bei den oben genannten potentiellen Mitteln zur präventiven Behandlung eines M. Alzheimer regelmäßig auftreten.[91, S. 974] Der Betroffene verspürt auch hier körperliche Symptome, obschon er ohne die Einnahme - zumindest vorerst - gesund wäre. Dazu kommt das Wissen, die Krankheit nicht verhindern zu können. Es gilt in diesem Fall, ähnlich wie bei der Schizophrenie- Vorbeugung, im Einzelfall zu ent-

---

<sup>3</sup>S. Kapitel „Prädiktion und Prävention des M. Alzheimer“

scheiden, ob eine Prävention sinnvoll ist.

Der Einsatz von Medikamenten könnte andererseits von Vorteil für den Betroffenen sein. Präventive Maßnahmen würden in einem jüngeren bis mittleren Lebensalter erfolgen, in dem der Betroffene sehr wahrscheinlich noch keine Komorbiditäten ausweist. Die Nebenwirkungen stellen sich altersabhängig mehr und mehr schwerwiegend dar. Ältere Personen sind in der Regel multimorbide, also durch andere Leiden geschwächt. Könnte nun die präventive Medikamentengabe ein Auftreten der Krankheit verzögern oder könnten durch diese Gabe die später notwendigen Dosierungen von Medikamenten, welche während einer manifesten Alzheimer-Erkrankung gegeben werden, niedriger gehalten werden, wäre die Schwere der Nebenwirkungen insgesamt gesenkt.

Medizinethisch betrachtet würde die Autonomie des Einzelnen im Falle einer Krankheitsverzögerung durch eine präventive Therapie des M. Alzheimer länger erhalten bleiben. M. Alzheimer geht mit einem Verlust des Gedächtnisses und kognitiver Fähigkeiten einher und ist in der Regel mit dem Einsatz eines gesetzlichen Betreuers in der späteren Krankheitsphase verbunden.[114, S. 223] Träten die Symptome erst später auf, so würden Gedächtnis und Kognition später beeinträchtigt und der Betroffene länger entscheidungsfähig bleiben.

Die Verabreichung von Medikamenten vor der Manifestation einer psychiatrischen Krankheit kann allgemein eine vorzeitige Stigmatisierung für den Einzelnen bedeuten. Sein Umfeld nimmt laut Remschmidt et al 2011 die körperlichen Veränderungen – so vor allem die Gewichtszunahme – und eventuelle extrapyramidale Nebenwirkungen[139, S. 219] bei der Neuroleptikagabe wahr. Diese zeichnen sich laut Volz et al 2008 durch ein parkinsonoides Gangbild, Akathisie und Frühdyskinesien aus.[183, S. 335] Sie sind also auf den ersten Blick erkennbar und können deshalb ein direktes „Abstempeln“ durch das Umfeld des Betroffenen verursachen. Die Einnahme von Medikamenten suggeriert dem Umfeld die Manifestation einer Krankheit.

Auch die Selbststigmatisierung des Betroffenen bei präventiver Therapie ist nicht zu vernachlässigen. Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme bei subjektiv empfundener Gesundheit – die Krankheit ist zum Zeitpunkt der Einnahme ja noch



nicht manifest – kann dazu führen, dass der Betroffene schließlich in das Gefühl des Krankseins gedrängt wird. Er spürt eventuell die Nebenwirkungen der Therapie, ohne dass diese einen direkten, unmittelbaren Nutzen bringt. Es gilt abzuwägen, ob die negativen Folgen vorzeitiger Medikamenteneinnahme gegenüber dem späteren Vorteil durch die Prävention überwiegen. Individuell wird der gegenwärtige Schaden schwerwiegender bewertet als der zukünftige Nutzen, oder aber der Nutzen so hoch angesehen, dass ein momentaner Schaden vertretbar erscheint.

### 8.3 Autonomie

Die Frage nach der Autonomie beschäftigt u.a. laut Walker 2008 und Varelius 2006 die Medizinethik besonders stark.[184, 176]

Autonomie ist u.a. laut Hagedorn et al 2005 ein grundlegendes Recht des Menschen.[73, S. 20] Jede Einschränkung der Autonomie des Einzelnen ist grundsätzlich ethisch zunächst begründungsbedürftig. Dennoch gibt es Situationen, in denen das Wohl des Einzelnen eine Einschränkung seiner Autonomie mit sich bringt. Wenn z.B. ein Mensch mit einer psychiatrischen Krankheit in ihrer akuten Phase in Gefahr läuft, sich oder andere zu verletzen und dies eine Gefängnisstrafe nach sich ziehen würde, wird man ihn gesetzlich auf der beschützenden Station in einer psychiatrischen Klinik unterbringen, bis der Betroffene wieder fähig ist, bewusst über sein Handeln zu entscheiden. Seine Freiheit wird also nur auf Dauer bewahrt, indem man den Betroffenen temporär in seiner körperlichen Freiheit begrenzt. Nur auf diesem Weg kann der Betroffene seine geistige Autonomie wiedergewinnen. Auf diese Weise ist der temporäre Freiheitsverlust zu rechtfertigen.

Indirekt ist mit der Autonomie des Menschen die Wahlfreiheit in diesem engeren Sinne verbunden. Diese wird wie folgt eingeschränkt:

Beginnend mit der Prädiktion einer später höchstwahrscheinlich auftretenden psychiatrischen Krankheit, kann diese zunächst einen Autonomiegewinn in dem Sinne bedeuten, dass der Betroffene mit dem Wissen seinen Lebensweg frei wählen und dabei eventuelle, zukünftige und krankheitsbedingte Hindernisse berücksichtigen kann. Allerdings kann dieses Wissen auch eine Einschränkung im Denken und Planen der Zukunft für den Einzelnen sein. Weiß der Betroffene vom späteren Auftreten einer

psychiatrischen Erkrankung, so strukturiert er eventuelle seine Lebens- und Berufspläne anders und wählt z.B. seinen Beruf so, dass ein Auftreten der Krankheit nicht getriggert wird. Stress ist ein wichtiger Faktor, welcher Einfluss auf die Manifestation einer psychiatrischen Erkrankung nehmen kann. Die Anzahl an Fehltagen aufgrund einer psychischen Erkrankung steigt stetig und lässt sich laut Stauder 2009 v.a. bei von Stress geprägten Berufen beobachten.[166] Der Betroffene wäre also in seiner Berufswahl eingeschränkt, wenn er den Ausbruch der psychiatrischen Krankheit möglichst verhindern möchte. Gleichzeitig kann kein Test eine hundertprozentige Sicherheit bezogen auf den späteren Ausbruch einer psychiatrischen Krankheit geben. Damit sind die Einschränkungen, die sich der Betroffene in der Berufswahl auferlegt, eventuell überflüssig.

Gleichzeitig rückt auch die eigene Familienplanung in ein anderes Bild. Kann der Betroffene es für sich verantworten, Kinder zu zeugen, wenn er später psychisch und in seinem Bewusstsein temporär oder dauerhaft eingeschränkt sein wird und in diesen Phasen die Verantwortung für seine Nachkommen nicht übernehmen kann? Ist sein Partner bereit, die Erziehungsaufgaben in dieser Zeit zu übernehmen? Diese Fragen wird sich der Betroffene vermutlich stellen, wenn die Prädiktion einer psychiatrischen Krankheit erfolgt ist. Die Entscheidung für einen bestimmten Beruf oder für bzw. gegen eine Familie ist in diesem Moment nicht mehr vollkommen frei, sondern bereits von den oben genannten Überlegungen beeinflusst.

Die Verabreichung von Medikamenten zu Präventionszwecken ist ein kritisches Thema, denn die Einnahme bestimmter Mittel kann einen Einschnitt in der Autonomie des Einzelnen mit sich bringen. Viele der psychiatrischen Pharmaka wirken laut Moeller et al 2007 auf das zentrale Nervensystem und somit auf den „Schalthebel“ autonomen Denkens.[118] Wird dieser beeinflusst, so ist im Einzelfall zu beurteilen, ob der Betroffene in seiner freien Entscheidung beeinträchtigt ist oder nicht.

Der oben beschriebene Schaden durch Affektverflachung bei Neuroleptikagabe bedeutet auch eine Einschränkung der Autonomie des Einzelnen. Der Mensch ist bei einer Entscheidung aus freiem Willen durch seine Gedanken und Emotionen geleitet. Sind die Emotionen abgeflacht, so fehlt ein Teil der Basis zur Entscheidungsfindung.

Auch aus einer präventiven Therapie resultieren Folgen. Der Betroffene muss z.B. regelmäßig Medikamente einnehmen oder sich in regelmäßigen Abständen in psychotherapeutische Behandlung begeben. Dadurch ist sein Tagesablauf von der präventiven Maßnahme beeinflusst – er ist nicht mehr frei gestaltbar. Ebenso sind Reisen in Gebiete ohne medizinische Infrastruktur nur eingeschränkt möglich, wenn eine kontinuierliche Einnahme notwendig ist. Das Leben verliert an Spontaneität, wenn der Betroffene seinen Tagesablauf mit dem Medikament gestalten muss.

Allerdings wird laut Tandon et al 2012 durch die Kombination von kognitiv-behavioraler Therapie und niedrigdosierter Neuroleptikagabe das Outcome der Schizophrenie verbessert.[169, S. 349] Ein milderer Verlauf bedeutet hier, dass die psychotischen Schübe nicht so oft bzw. nicht so stark auftreten. Somit werden auch Wahrnehmungsverzerrungen, Wahngedanken und Ideenflucht verringert. Der Betroffene ist zu einer freien Entscheidung weiter fähig, welche ihm temporär durch ein verschlimmertem Auftreten der Krankheitssymptome genommen würde.

Es ist also im Einzelfall zu entscheiden, was schwerer wiegt: Die Vergrößerung der Autonomie bei präventiver Neuroleptikagabe durch ein Aufhalten der manifesten Psychose oder der Verlust eines Teils der eigenen Autonomie durch fehlende Spontaneität und eine Abschwächung der Emotionswahrnehmung.

M. Alzheimer ist in dieser Diskussion um die Autonomie des Einzelnen kontrovers zu betrachten. Ein Verlust von Hirnmasse und somit von Gedächtnis und Kognition ist bei dieser neurodegenerativen Erkrankung unvermeidlich. Lediglich der Zeitpunkt der Manifestation kann durch präventive Maßnahmen verzögert werden. Der Autonomiegewinn wäre also zeitlich begrenzt. Es bleibt dem Individuum die freie Entscheidung, sich screenen zu lassen oder nicht.

Zwei allgemein-ethische Prinzipien in der Medizin sind nach Beauchamp und Childress das Recht auf Wissen und das Recht auf Nichtwissen.[8] Auch in der psychiatrisch-biomedizinischen Forschung sollten diese Grundprinzipien gelten.

Einerseits darf einem Menschen das Wissen um die eigene Krankheit – tritt sie nun

sogleich oder verspätet auf – nicht verwehrt werden. Die Entscheidung, ob der Betroffene an einem entsprechenden Screeningverfahren teilnehmen möchte, obliegt ihm selbst. Er sollte autonom über die Verwendung oder die Verwerfung der Ergebnisse entscheiden können.

Gleichzeitig muss der Betroffene jegliches Screeningverfahren mit seinen Ergebnissen und jede Präventionsmaßnahme gemäß Beauchamps und Childress' „Recht auf Nichtwissen“ [8] verweigern können.

Die endgültige Entscheidung für oder gegen ein Screening hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen sollte – auch bei Ultra High Risk Patienten – bei dem Betroffenen selbst liegen. Bisher sind in Deutschland Früherkennungsmaßnahmen auch bei anderen Krankheiten wie Brustkrebs oder Darmkrebs Empfehlungen und nicht als gesetzliche Pflicht für jeden Bürger verankert.[63] Auch in anderen Ländern wie den USA gibt es keine Pflicht vor dem Gesetz, sich screenen zu lassen, hier haben aber die Krankenkassen eine andere Bedeutung, da der US-Bürger sich meist privat versichert. Wenn der Betroffene nun durch ein Screening von einer späteren psychiatrischen Krankheit erfährt, könnte ihn die Krankenkasse ablehnen, bzw. hohe Beiträge fordern. Auch für die deutschen privaten Krankenversicherungen könnte dies gelten. Eine autonome Entscheidung für oder gegen ein Screening ist auch vor diesem Hintergrund von enormer Bedeutung.

#### **8.4 Gesellschaftlicher Wert vs. Gesellschaftliches Risiko**

Eine medizinethisch korrekte Betrachtung eines Sachverhalts erfordert nicht nur den Blick auf das Wohl des Einzelnen, sondern auch auf das Wohl der Gesellschaft. Entsprechend muss das Wohl der Gesellschaft den Überlegungen, ob eine Maßnahme ethisch vertretbar ist, Berücksichtigung finden.

Eine Maßnahme, welche dem Einzelnen nützt, der Gesellschaft bzw. vielen Menschen aber schadet, ist ethisch nicht zu rechtfertigen. Beispielsweise würde eine neuartige Therapie, welche bei einer seltenen Krankheit Nutzen bringt, aber so kostspielig ist, dass dafür eine Krankheit, die eine Vielzahl an Menschen betrifft, finanziell vernachlässigt werden muss, nicht ethisch vertretbar angewandt werden können.

Ebenso sollte ein Vorteil für die Gesellschaft nicht zum Schaden des Einzelnen werden. Wenn z.B. das Unterlassen einer Maßnahme das Leben eines chronisch Kranken verkürzen würde, so wäre dies ein finanzieller Vorteil für die Krankenkassen, würde aber dem Einzelnen massiv schaden und wäre ethisch in keiner Weise zu rechtfertigen.

Beides kann in Konflikt miteinander stehen. Welchen Nutzen zieht die Gesellschaft aus der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten?

Die Therapie psychiatrischer Krankheiten verschlingt jährlich einen größeren Teil des Budgets der Krankenkassen. So lag laut Deister 2010 im Jahr 2010 der Anteil der Psychiatrie und Psychotherapie an den Gesamtkosten medizinischer Versorgung bei etwa 11%.<sup>[38]</sup> Neuartige Neuroleptika sind kostspielig, und oft ist die stationäre Therapie im Gegensatz zu jener bei somatischen Krankheiten von wochenlanger Dauer. So ist die durchschnittliche Verweildauer eines an einer Schizophrenie Erkrankten zwar rückläufig, liegt aber laut Nemitz 2013 noch immer bei 32,5 Tagen (Durchschnittliche Verweildauer aller Diagnosefälle 7,7 Tage).<sup>[122]</sup> Es schließt sich oft eine Rehabilitationsbehandlung an.

Ökonomisch betrachtet werden also durch die Therapie einer klinisch manifesten psychiatrischen Erkrankung erheblich Kosten verursacht, für die die Gemeinschaft aufkommen muss. Es gilt nun abzuwägen, wie hoch im Gegensatz dazu die Kosten einer Prädiktion und folgenden Prävention wären. Prädiktionsmaßnahmen müssten zusätzlich zur späteren Diagnosestellung nach ICD-10 angerechnet werden. Der finanzielle Aufwand präventiver Maßnahmen ist individuell für jede Erkrankung zu beurteilen.

Dem Ausbruch einer Schizophrenie könnte laut Tandon et al 2012 durch eine Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und niederpotenten Neuroleptika vorgebeugt werden.<sup>[169, S. 349]</sup> Wenn durch diese Maßnahme die Manifestation oder eine Chronifizierung der Krankheit verhindert würde, so würde die Ersparnis der damit verbundenen Kosten die Präventionskosten aufheben. Eine Prädiktion könnte am Ehesten über umfassende psychologische Testverfahren erfolgen. Auch diese wären in ihrem finanziellen Ausmaß geringer als die ansonsten entstehenden Behandlungskosten.

Die Prädiktion des M. Alzheimer könnte durch bildgebende Verfahren erreicht werden, welche relativ kostspielig sind, wenn sie bei einem großen Teil der Bevölkerung angewandt werden. Ließen sich also bestimmte Risikogruppen detektieren, welche sich einer Testung unterziehen könnten, so würden sich auch die Kosten der Prädiktion minimieren. Präventive Maßnahmen zielen vor allem auf die Verzögerung einer Manifestation des M. Alzheimer mittels pharmakologischen Eingreifens ab.<sup>4</sup> Die Alzheimer-Erkrankung verursacht im Spätstadium hohe Kosten, da der Betroffene hochgradig pflegebedürftig wird. Im Durchschnitt führt M. Alzheimer laut Reuss 2011 nach 10 Jahren zum Tod.[140] Eine Verzögerung der Krankheitsmanifestation würde keine wirkliche Kostenersparnis bedeuten – die fernere Lebenserwartung eines 60 Jährigen in Deutschland lag 2010 bei ca. 21 Jahren für Männer und ca. 25 Jahren für Frauen und wird sich in den nächsten Jahrzehnten vermutlich um etwa 5 Jahre erhöhen; der Erkrankungsgipfel des M. Alzheimer lag laut statistischem Bundesamt zwischen dem 60. Und 80. Lebensjahr.[20] Die entstehenden Kosten würden also verschoben, aber nicht komplett aufgehoben werden können, solange der Ausbruch der Erkrankung nicht verhindert werden kann. Es könnten auf der anderen Seite Behandlungskosten sinken, wenn durch einen späten Ausbruch die Krankheitsdauer insgesamt verkürzt würde.

Psychiatrische Krankheiten bedeuten laut Machleidt et al 2004 in 1/4 bis 1/3 der Fälle eine Chronifizierung.[103, S. 318] Das damit verbundene Leiden schließt oft die Unfähigkeit, auf dem ersten Arbeitsmarkt Fuß zu fassen, mit ein. Laut einer von Häfner et al durchgeführten Langzeitstudie über den Verlauf der Schizophrenie waren nach zehn Jahren Beobachtung im Gegensatz zu 70% der Gesunden nur 27% der an einer Schizophrenie Leidenden Probanden erwerbstätig.[116, S. 19] Auch dies ist ein Aspekt, welcher die Gesellschaft direkt mit beeinflusst. Deutschland als Sozialstaat kommt finanziell für die Menschen in der Gesellschaft auf, welche ihren eigenen Lebensunterhalt nicht bestreiten können. Ist ein an einer Schizophrenie Erkrankter nicht mehr fähig, ganztags einer Beschäftigung nachzugehen, so benötigt er staatliche Unterstützung und damit auch die Unterstützung der Gesellschaft. Wenn

---

<sup>4</sup>Kapitel 4.3.1, Prädiktion und Prävention des M. Alzheimer

die Krankheit mittels geeigneter Präventionsmaßnahmen verhindert würde, hätten die Betroffenen dieselben Berufsaussichten auf dem ersten Arbeitsmarkt wie jene, welche nicht von der Krankheit betroffen sind. Es wäre also auch hier eine Kostenersparnis zu beobachten.

M. Alzheimer dagegen manifestiert sich, wie oben bereits erwähnt, durchschnittlich zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, der Großteil der an M. Alzheimer Erkrankten ist bereits in Rente. Die Frage nach der möglichen Erwerbstätigkeit ist hier nicht relevant.

Die Prävention psychiatrischer Krankheiten zielt im Falle der Schizophrenie und des M. Alzheimer neben den spezifischen Maßnahmen auch auf die Minimierung allgemeiner Risikofaktoren für verschiedene Krankheiten ab. Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen und Fehlernährung scheinen Risikofaktoren für psychiatrische Krankheiten zu sein.<sup>5</sup> Gelingt es, diese Faktoren zu bekämpfen, so würde nicht nur die Wahrscheinlichkeit sinken, an einem psychiatrischen Leiden zu erkranken, sondern auch das Risiko für eine Hypertonie, den Diabetes mellitus und andere „Volkskrankheiten“ minimiert. Der Gesellschaft brächte die Prävention psychiatrischer Krankheiten auf diesem Wege weiterreichende gesundheitliche Vorteile.

Beurteilt man also den Nutzen bzw. potentiellen Schaden der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten für die Gesellschaft, sind die einzelnen Erkrankungen differenziert zu betrachten. Eine Prädiktion bzw. Prävention der Schizophrenie scheint einen großen gesellschaftlichen Nutzen zu bringen. Eine solche des M. Alzheimer jedoch scheint mit den gegenwärtigen Möglichkeiten der Prädiktion und Prävention aus gesellschaftlicher Sicht weniger Nutzen zu bringen als dass sie Schaden könnte.

## 8.5 Gerechtigkeit

Wie bereits oben erläutert, erscheint es sinnvoll, vor der Durchführung einer Prädiktion geeignete Risikogruppen in der Bevölkerung zu bestimmen, welche die größte Wahrscheinlichkeit aufweisen, später an einer bestimmten psychiatrischen Krankheit

---

<sup>5</sup>S. Kapitel 3-6: Ätiologie sowie Prädiktion und Prävention des M. Alzheimer und der Schizophrenie

zu leiden.

Gerechtigkeit ist laut Definition des Dudens das „Prinzip eines staatlichen oder gesellschaftlichen Verhaltens, das jedem gleichermaßen sein Recht gewährt“.[46] Hinsichtlich der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten heißt das, dass jeder Mensch in der Gesellschaft theoretisch die Möglichkeit haben sollte, an einem Screeningverfahren teilzunehmen, wenn er sich in der Risikogruppe befindet und so jedes Gesellschaftsmitglied auch als Risikoperson identifiziert werden kann.

Schwieriger ist die Frage nach Gerechtigkeit bezogen auf die Angehörigen des Betroffenen. Sollten sie nicht auch umfassend informiert werden, wenn das Risiko, eine (möglicherweise fatale) psychiatrische Erkrankung zu erleiden, wegen eines betroffenen Verwandten ersten Grades um ein Vielfaches höher ist, als jenes der Allgemeinbevölkerung? Natürlich gilt juristisch gesehen stets die Schweigepflicht, d.h. die Weitergabe von Informationen über eine Person an Dritte nur mit Einwilligung dieser Person. Ethisch gesehen ist diese Frage kontrovers zu betrachten. Die Angehörigen eines Betroffenen könnten sich jederzeit freiwillig hinsichtlich einer psychiatrischen Krankheit screenen lassen, würden aber, wenn sie zu einer Risikogruppe zählen, direkt informiert und zu einem Screening ermuntert. Mit einem Angehörigen engeren Grades könnte dieser in das Raster des Ultra High Risk Patienten passen, ohne das Wissen um die potentielle Krankheit ihres Angehörigen jedoch vielleicht nicht.

Eine mögliche spätere psychiatrische Erkrankung des Getesteten kann sich auch direkt auf seine Angehörigen auswirken. Wie bereits oben beschrieben, kann die prädiktive Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung für den Betroffenen eine Einschränkung in seiner Autonomie und eine Beeinflussung seiner Lebensplanung bedeuten. Als Teil seiner Familie sind seine Angehörigen ebenso von diesen Entscheidungen betroffen. Wenn der Betroffene z.B. einen anderen Beruf als den bisher Ausgeübten wählt, weil dieser mit einem zu großen Maß an Stress verbunden ist, oder wenn er von der Großstadt in eine ländliche Gegend zieht, um möglichst viele Risikofaktoren zu vermeiden, so liegt diese Entscheidung nicht nur bei ihm, sondern muss von seiner Familie mitgetragen werden. Der Betroffene selbst sollte also nicht nur das eigene Wohl, sondern auch das seiner Familie berücksichtigen.

Weiterhin könnte ein Angehöriger oder eine Angehörige, dessen Partner/in mit hoher



Wahrscheinlichkeit von einer psychiatrischen Krankheit betroffen sein wird, private Vorsorgen treffen wollen, um im Falle eines Erkrankens des Betroffenen nicht von ihm abhängig zu sein.

Gerechtigkeit bezüglich der Angehörigen würde also bedeuten, auch sie informieren zu können. Das Recht des Betroffenen, sämtliche Informationen über die eigene Person unter Verschluss zu halten, ist jedoch gewichtiger. In diesem Sinne lässt sich der Gerechtigkeitsaspekt hinsichtlich des Betroffenen selbst erfüllen, hinsichtlich der Angehörigen geschieht dies nur eingeschränkt.

Auch hat der Angehörige eines psychiatrische Erkrankten Menschen oder einer Ultra High Risk Person das Recht des Nicht-Wissens. Es steht ihm frei, die Informationen über das eigene Krankheitsrisiko abzulehnen.

## 8.6 Informed Consent

Das Konzept des Informed Consent wurde in Kapitel 7 im Rahmen der Diskussion über die Ethik in der klinischen Forschung ausführlich erläutert und soll nun im Zusammenhang mit der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten Erwähnung finden. Es ist eines der Hauptmerkmale, welche der Ethik in der Forschung zugrunde liegen, und ist v.a. vor dem geschichtlichen Hintergrund bio-medizinischer Forschung im dritten Reich als unerlässlich anzusehen.

Informed Consent bedeutet laut Helmchen 2010 einerseits die Information des Patienten und sein Verständnis darüber und andererseits die Einwilligung in die Maßnahme, welche vorgestellt wird.[78, S. 143-44]

Im Falle der Prädiktion bedeutet Informed Consent zunächst ein Verständnis des Betroffenen über die durchzuführenden Tests. Ist ein Test mit einem gewissen Risiko verbunden, so muss der Betroffene über dieses informiert werden und selbständig abwägen können, ob er es auf sich nehmen möchte. Dabei gilt es, ihn objektiv und umfassend zu beraten. Der Arzt muss als Experte und Unterstützer bei der Entscheidungsfindung dienen und darf den Betroffenen nicht subjektiv beeinflussen.

Weiterhin sollte der Betroffene sich über das eventuelle Testergebnis im Klaren sein. Wie oben erwähnt, ist es notwendig, Stigmata vorzubeugen, indem bereits vor der

Durchführung eines prädiktiven Tests über die psychiatrische Erkrankung umfangreich aufgeklärt wird. Nur auf diese Weise kann der Patient eine Entscheidung für oder gegen ein Screening treffen.

Schließlich sind die Folgen, welche eine Prädiktion mit sich bringt, von Bedeutung für den Patienten. Es ist wichtig, Präventionsmöglichkeiten zu kennen, wenn eine psychiatrische Krankheit wahrscheinlich ist. Auch ein Leben mit der Krankheit sollte vorab besprochen werden.

Der Patient ist nur dann adäquat informiert, wenn ihm die Freiwilligkeit der Einwilligung oder des Ablehnens der prädiktiven Tests deutlich gemacht worden ist. Ist der Patient abhängig von seinem Gegenüber, so könnte er sich laut Dickens 1981 verpflichtet fühlen, an einem Test teilzunehmen, und seine eigenen Bedürfnisse zu vernachlässigen.[42, S. 280-82]

Neben der inhaltlichen Aufklärung des Patienten ist es wichtig, sein kognitives Funktionsniveau, also die momentane geistige Leistungsfähigkeit, zu berücksichtigen. Der Patient muss die Sprache und Wortwahl des aufklärenden Arztes verstehen, um den Inhalt des Gesagten erfassen zu können. Auch an dieser Stelle ist es für den Arzt wichtig, seine Worte mit Bedacht zu wählen, da Stichworte wie „psychisch krank“ stigmatisiertes Denken auslösen können und einer Erklärung bedürfen.

Qualitativ hochwertig ist ein Präventionsprogramm weiterhin nur, wenn jeder potentiell Betroffene um das Programm und seine Inhalte weiß und sie versteht. Ein Recht auf Wissen und Nichtwissen schließt die bewusste Entscheidung für oder gegen eine Maßnahme ein. Bewusst kann in diesem Zusammenhang nur entschieden werden, wenn die Hintergründe einer Maßnahme und ihre Folgen klar ersichtlich sind. Bei einem Risikoscreening für psychiatrische Krankheiten sollte zunächst klar definiert sein, wie sensibel und wie spezifisch der Test die Erkrankungswahrscheinlichkeit tatsächlich misst. Weiterhin muss klar sein, welche Folgen aus einem positiven Screening resultieren können. Psychiatrischen Krankheiten heften oft Stigmata an, welche die Erkrankten als beängstigend und gefährlich darstellen. Durch eine geeignete Aufklärung potentiell Betroffener können diese Stigmata vermieden werden und die Krankheit in all ihren Facetten dem Einzelnen nähergebracht werden. Dann ist auch die bewusste Entscheidung für oder gegen das Wissen oder Nichtwissen um

eine psychiatrische Erkrankung möglich.

Das eigene Einverständnis ist der andere Teil des Informed Consent. Das Individuum sollte in seiner Autonomie und Entscheidungsfähigkeit respektiert werden. Nur wenn vorher deutlich gemacht worden ist, dass auch eine Entscheidung gegen einen Screeningtest akzeptiert wird, kann der Betroffene frei entscheiden.

Der Betroffene darf nicht in psychisch labiler Verfassung sein und ein Einverständnis ist nur für den spezifischen prädiktiven Test gegeben. Weitere Maßnahmen müssen neu diskutiert und ein Einverständnis eingeholt werden. Wird z.B. in bildgebenden Verfahren ein zerebraler Herd entdeckt, welcher dem amyloidotischen Korrelat des M. Alzheimer ähnlich ist, es also wahrscheinlich macht, dass der Betroffene diese Krankheit entwickeln wird, so muss der Patient jeder Verlaufsuntersuchung erneut zustimmen. Ein Verweigern weiterführender Tests muss jederzeit möglich sein.

Der M. Alzheimer manifestiert sich laut Möller et al 2005 meist im Alter zwischen 60 und 80 Jahren, nur etwa 10% der Erkrankten sind jünger als 75 Jahre und weniger als 3% sind unter 65 Jahre alt.[117] Die ersten Hinweise auf eine später Entwicklung der Krankheit lassen sich laut Wallesch et al 2012 3-5 Jahre vor klinischer Manifestation finden.[185] Der Betroffene befindet sich also in einem Lebensabschnitt, in dem in der Regel der Lebensweg gefestigt ist und langfristige Zukunftspläne gemacht worden sind. Bevor eine Prädiktion dieser Erkrankung erfolgt, muss besonders hinsichtlich des M. Alzheimers eine Aufklärung über die Folgen und die Möglichkeiten der Prävention stattfinden. Die Alzheimer-Krankheit bleibt in absehbarer Zukunft eine fatale Erkrankung und bringt somit – wie oben bereits erläutert – Sorgen und Ängste mit sich. Der Betroffene könnte sich hilflos fühlen, wenn er erkennen muss, dass eine Progression verzögert werden kann, aber nicht aufzuhalten ist. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, vor dem Test auf diese Erkrankung darüber zu informieren, welche Anlauf- und Beratungsstellen es im Umkreis gibt, um dem Betroffenen direkte Unterstützung anzubieten und ihn nach der Diagnose geeignet aufzufangen.

Für ein Schizophrenie-Screening gilt ebenso, dass nur durch umfassende Infor-

mation ein Informed Consent möglich ist. Die präventive Behandlung einer Schizophrenie wird die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens minimieren, eine Manifestation der Krankheit ist jedoch nie vollkommen ausgeschlossen. Auch eine De Novo Entwicklung einer Schizophrenie ist möglich, wenn zuvor in einem Screeningverfahren ein negatives Testergebnis das Auftreten der Krankheit fast ausgeschlossen hat. All dies gilt es für den Betroffenen zu beachten und in seine Entscheidung für oder gegen den Test mit einzubeziehen. Hinsichtlich der Schizophrenie taucht ein weiteres Problem des Informed Consent auf. Das durchschnittliche Manifestationsalter der Erkrankung liegt laut Theisen 2011 bei 15-25 Jahren für Männer und 15-30 Jahren für Frauen.[170] Die Prodromalphase der Schizophrenie umfasst laut Häfner 2012 mindestens 5 Jahre.[72] Der später von der Krankheit Betroffene wäre also zu Beginn der Prodromalphase meist erst 10-15 Jahre alt, also noch ein Kind. In der medizinischen Forschung gibt es laut DeGrazia 2001, wie oben bereits angeschnitten, besondere Richtlinien für Tests mit Kindern, da diese nicht voll entscheidungsfähig sind.[37] Der oberste Grundsatz dabei ist, dass ein Kind zu jedem Zeitpunkt einen prädiktiven Test verweigern darf. Der Wille des Kindes muss respektiert und seine kindlichen Bedürfnisse beachtet werden. Es ist für ein Kind vermutlich schwer zu verstehen, dass ein Test die Entwicklung einer Schizophrenie in 10-15 Jahren voraussagen soll, da das Zukunftsdenken laut Oesterdiekhoff 2012 noch nicht ausgeprägt ist.[125]

Muss ein Kind bereits in seiner Entwicklungsphase medikamentös oder psychotherapeutisch behandelt werden, kann dies von großer Bedeutung für die Prägung des Selbstbildes sein. Der Charakter eines Menschen wird laut Penthin 2005 entscheidend in der Pubertät beeinflusst, wenn sich ein Mensch selbst finden und definieren lernt.[129] Möglicherweise nimmt sich das Kind bzw. der Heranwachsende vorwiegend als krank wahr. Andererseits kann der Betroffene die Erfahrung machen, dass durch das eigene Handeln eine klinische Manifestation der Schizophrenie vermieden werden kann – der Glaube an die eigene Kompetenz könnte so gefestigt werden. Es kann auch von Vorteil sein, früh über eine mögliche spätere Schizophrenie zu erfahren. In der Jugend ist die spätere Berufswahl zumeist noch offen. Die oben bereits erläuterte Lebens- und Berufswahl kann an diesem frühen Punkt im Leben so

abgewandelt werden, dass eine Schizophrenieentwicklung nicht zusätzlich getriggert wird.

In jedem Fall aber ist es notwendig, das Kind und seine Erziehungsberechtigten umfassend und in einer für sie verständlichen Weise über die Durchführung, mögliche Ergebnisse und Folgen einer prädiktiven Testung auf das Risiko für eine spätere Schizophrenieentwicklung zu informieren.

## 8.7 Prädiktionsnutzen/ -folgen

Es ist ein wichtiger Grundsatz in der Ethik der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten, dass eine Prädiktion möglichst dann erfolgen sollte, wenn es geeignete Präventionsmaßnahmen gibt.

Das folgende Beispiel einer somatischen Krankheit macht deutlich, wie wichtig es ist, nach erfolgter Prädiktion der Entwicklung einer Krankheit entgegenwirken zu können: Leidet ein Patient z.B. an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung wie der Kolitis Ulcerosa, so ist das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln höher als das der Allgemeinbevölkerung.[80] Eine Präventionsmaßnahme ist die wiederholte kolorektale Untersuchung hinsichtlich des Neuauftretens suspekter Polypen und deren gleichzeitige Entfernung. Würde man die Polypen nicht entfernen, würden sie mit großer Wahrscheinlichkeit entarten. Hier greift also das Prinzip, zunächst eine Krankheit prädiktiv zu erkennen und dann präventiv eingreifen zu können.

Es gibt allerdings Krankheiten, bei denen die infauste Prognose bereits vor klinischer Manifestation gestellt wird: Chorea Huntington z.B. ist eine neurodegenerative, bisher nicht kurativ therapierbare Krankheit, welche durch Mutation des Chromosom 4p ausgelöst wird.[191] Tritt die Krankheit bei einem Familienmitglied auf, so lassen sich oftmals Verwandte engeren Grades auf die Mutation des Gens testen. Besteht diese Mutation auch bei einem Verwandten des Betroffenen, so ist die spätere Manifestation Chorea Huntingtons auch bei dem gesunden Getesteten gewiss.[11] Es ist die autonome Entscheidung eines Jeden, sich auf diese Erkrankung testen zu lassen, wenn die Wahrscheinlichkeit besteht, zu erkranken. Viele potentiell Betroffene entscheiden sich für einen solchen Gentest, wenn es um Familienplanung geht und sie wissen wollen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Kind erkranken würde.

Es ist die Frage, was eine solche Diagnose in einem Menschen auslösen kann. Einerseits wird die Unsicherheit überwunden, in der sich der Betroffene vor dem Test befand. Die Erkrankung eines nahen Verwandten bedeutet automatisch ein höheres Risiko für den Betroffenen selbst. Nach der Durchführung des Gentests wird das Risiko zur Gewissheit. Der Getestete hat dann die Möglichkeit, sich mental auf die neue Lebenssituation einzustellen, und langfristig mit der Krankheit zu planen.

Andererseits kann eine infauste Prognose den Betroffenen sich hilflos fühlen lassen. Er ist nicht in der Lage, selbst etwas an seiner Situation zu ändern. Eine solche Erfahrung kann ein Trauma für den Betroffenen bedeuten. Die Erfahrung von Hilflosigkeit gehört laut der Definition von Fischer et al 2003 zu einem Trauma.[60]

Auch M. Alzheimer ist eine infauste Erkrankung, welche man durch geeignete Therapie hinauszögern, aber nicht verhindern kann. Die Situation für den Betroffenen nach Prädiktion ist also in etwa vergleichbar mit der eines an Chorea Huntington Erkrankten vor klinischer Manifestation der Krankheit. Der Betroffene befindet sich in dem Wissen um ein späteres Leiden, kann dem jedoch nicht selbständig entgegenwirken. M. Alzheimer tritt dabei v.a. zwischen dem 60. Und 80. Lebensjahr auf und kann frühestmöglich in der fünften Lebensdekade diagnostiziert werden. Die Familienplanung ist zu diesem Zeitpunkt in der Regel bereits abgeschlossen. Es stellt sich in diesem Fall die Frage, ob eine Prädiktion sinnvoll ist, oder ob nicht die möglichen negativen Folgen durch eine eventuelle Traumatisierung dem Patienten zu sehr schaden könnten. Ein positiver Aspekt einer frühzeitigen Diagnose wäre die Möglichkeit, das eigene Leben mit der Krankheit bereits vor Ausbruch planen zu können. Der Betroffene könnte Vorkehrungen wie die Verfassung einer Patientenverfügung treffen, die ihm und seinen Angehörigen später, wenn er nicht mehr entscheidungsfähig ist, helfen könnten. Andererseits könnte der Betroffene durch die Erfahrung von Hilflosigkeit Leiden erfahren. Es erscheint sinnvoll, hier individuell abzuwägen, ob eine Entscheidung für oder gegen eine Prädiktion die Beste für den jeweiligen Menschen ist, wenn eine frühzeitige Behandlung nur auf die Verzögerung, nicht aber auf die Verhinderung der Krankheitsmanifestation abzielt.

Der Schizophrenie wird wohl zukünftig präventiv entgegengewirkt werden können.

Eine Prädiktion würde in sehr jungen Jahren – bei noch Heranwachsenden bzw. Kindern – erfolgen. Es sind verschiedene Möglichkeiten einer potentiellen Prävention vorhanden; am Vielversprechendsten erscheint dabei die Behandlung mittels kognitiv-behavioraler Verhaltenstherapie in Kombination mit niederpotenten Neuroleptika. Der Betroffene erfährt dabei ein Gefühl der Kompetenz und Eigenverantwortung. Er kann die Entwicklung der Schizophrenie durch sein eigenes Handeln verhindern bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsmanifestation minimieren.

Betrachtet man eine auf die Prädiktion folgende, erfolgversprechende Prävention als eine Voraussetzung für medizinethisch korrektes Handeln in der Prädiktion psychiatrischer Krankheiten, so ist diese im Falle der Schizophrenie erfüllt. Der Betroffene sollte vor einem möglichen Test über die Krankheit selbst und ihre Folgen aufgeklärt werden ebenso wie über die Möglichkeiten, einer klinischen Manifestation der Schizophrenie entgegenzuwirken. Der Nutzen durch das Wissen über die Krankheit überwiegt hier die negativen Folgen, welche eine Prädiktion auslösen kann. Die Prädiktion des M. Alzheimer erscheint jedoch nur in Maßen medizinethisch vertretbar, da hier die Möglichkeit einer darauffolgenden Prävention nicht ausreichend gegeben ist. Der Getestete könnte durch die Erfahrung seiner Hilflosigkeit gegenüber dem späteren Krankheitsausbruch traumatisiert werden. Ein eventueller Nutzen des Betroffenen durch die bessere Lebens-Planbarkeit könnte diesen Schaden aufwiegen. Es bleibt individuell zu entscheiden, was höher wiegt.

Die genannten ethischen Richtlinien, welche den Rahmen einer medizinethisch korrekten Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten bilden sollen, sollen in der folgenden Tabelle nochmals aufgeführt und zusammenfassend aufgezeigt werden, inwiefern sie im Falle der Schizophrenie und des M. Alzheimer erfüllt werden können.

<b>Leitprinzip</b>	<b>Schizophrenie</b>	<b>M. Alzheimer</b>
Validität	<p><b>Tests zur Prädiktion psychiatrischer Krankheiten sollten valide, d.h. spezifisch und sensibel sein</b></p> <p>Neuropsychologische Tests erfassen Hochrisikopatienten zuverlässig</p> <p><b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>ja</b></p>	<p>Pib-PET Verfahren erfasst strukturelle Hirnveränderungen, welche zur Entwicklung des M. Alzheimer führen zuverlässig</p> <p><b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>ja</b></p>
Sicherheit	<p><b>Vorzeitige Stigmatisierung und Gefühl des Krankseins</b></p> <p><b>Präventive medikamentöse Therapie birgt das Risiko somatischer Nebenwirkungen</b></p> <p>Neuropsychologische Tests sind wenig risikobehaftet</p> <p>Präventive Behandlung durch Kombination von kognitiv-behavioraler Verhaltenstherapie und niedrigpotenten Neuroleptika:</p> <p>Gefahr der Nebenwirkungen von Neuroleptika: Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Affektverflachung des Betroffenen möglich</p> <p>Erhaltung der Autonomie wg. Geringerem Krankheitsausmaß</p> <p><b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>teils</b></p>	<p>Bildgebende Verfahren gehen mit einer Strahlenbelastung einher und es besteht das Risiko einer Kontrastmittelallergie:</p> <p>Genaue Auswahl der zu Testenden Personen notwendig, um das allgemeine Risiko gering zu halten</p> <p>Klaustrophobiker schwer testbar: Entwicklung alternativer Test für diese Gruppe notwendig</p> <p>Präventive Medikamentengabe könnte die Morbidität insgesamt senken</p> <p><b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>teils</b></p>



<b>Leitprinzip</b>	<b>Schizophrenie</b>	<b>M. Alzheimer</b>
Autonomie	<p><b>Lebens- und Berufsplanung wird beeinflusst</b></p> <p><b>Therapie bedeutet zeitliche Einschränkung, der Tagesablauf wird durch sie bestimmt</b></p>	
	Affektverflachung und extrapyramidale Nebenwirkungen schränken Autonomie ein. Der Verlust der Entscheidungsfähigkeit durch die Krankheit wird unwahrscheinlich	Durch eine Verzögerung der klinischen Manifestation bei Prävention kann die Entscheidungsfähigkeit länger erhalten bleiben
	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>ja</b>	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>ja</b>
Gesellschaftlicher Wert	<b>KostenNutzen Analyse: die Kosten für prädiktive und präventive Maßnahmen sollten insgesamt nicht höher sein als jene für eine spätere Therapie, wenn der Nutzen für die Gesellschaft minimal ist</b>	
	Kosten/Nutzen Analyse: Kosten durch spätere Therapie höher als Präventionskosten	Kosten/Nutzen Analyse: Kosten durch die Therapie verringern sich nicht
	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>ja</b>	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> <b>nein</b>
Informed Consent	<p><b>Der Betroffene muss den Ablauf der Tests, seine Risiken und Folgen verstehen</b></p> <p><b>Der Betroffene muss um die Freiwilligkeit der Einwilligung und Ablehnung der Tests wissen</b></p> <p><b>Das kognitive Funktionsniveau des Betroffenen muss berücksichtigt werden</b></p> <p><b>Jede Maßnahme muss neu erläutert und das Einverständnis des Betroffenen eingeholt werden</b></p> <p><b>Der Betroffene sollte nicht in psychisch labiler Verfassung sein</b></p>	

<b>Leitprinzip</b>	<b>Schizophrenie</b>	<b>M. Alzheimer</b>
	<b>Ist der Betroffene Minderjährig, so gelten gesonderte Richtlinien</b>	
	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> ja	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> ja
<b>Gerechtigkeit</b>	<b>Recht auf Wissen und Nichtwissen muss gegeben sein</b>	
	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> ja	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> ja
<b>Folgen der Prädik- tion/ Möglichkei- ten der Präventi- on</b>	<b>Prädiktion sollte nur erfolgen, wenn geeignete Präventionsmaßnahmen folgen können oder der Betroffene selbst die Notwendigkeit einer Prädiktion sieht</b>	
	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> ja	<b>Erfüllung des Kriteriums insgesamt gegeben:</b> nein

## 9 Zusammenfassung und Schlussfazit

### 9.1 Forschungsfrage und ihre Relevanz

Diese Dissertation behandelt die Frage, welche ethischen Aspekte es in der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten zu berücksichtigen gilt am Beispiel der Schizophrenie und des M. Alzheimer.

Psychiatrische Krankheiten machen laut Wittchen 2011 mit einer Prävalenz von 38% einen bedeutenden Teil der Erkrankungen in der Gesellschaft aus.[189] Die medizinische Forschung befasst sich unter anderem mit neuen Wegen, welche es in Zukunft ermöglichen könnten, psychiatrische Erkrankungen früh zu erkennen und bereits vor Ausbruch einer Krankheit präventiv eingreifen zu können. Dabei bieten neue Forschungsansätze in der Prädiktion und Prävention von Schizophrenie und M. Alzheimer vielversprechende Erkenntnisse.

Die Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten erfordert eine spezielle ethische Betrachtung und ist bisher relativ wenig erforscht worden. Ein zum Zeitpunkt des Eingreifens noch gesunder Mensch wird auf eine später auftretende psychiatrische Erkrankung untersucht und eventuell dazu angehalten, sich frühzeitig auf verschiedene Maßnahmen einzulassen. Der potentielle Nutzen eines frühzeitigen Eingreifens muss dabei den potentiellen Schaden deutlich überwiegen, welche eine prädiktive oder präventive Maßnahme bringen könnte, beispielweise durch frühe Stigmatisierung. Auch ist das Informierte Einverständnis von großer Bedeutung. Die Prävention einer Krankheit sollte möglichst wenig invasiv und so günstig sein, dass sie möglichst vielen Menschen in der Gesellschaft ermöglicht werden kann. Die Erforschung neuer Prädiktions- und Präventionsmöglichkeiten bedeutet die Arbeit mit in einer floriden Krankheitsphase nicht voll entscheidungsfähigen Menschen, was eine weitere Herausforderung an ethisch korrektes Handeln darstellt.

Es besteht ein klarer Bedarf an fest definierten Richtlinien, um ein ethisch korrektes Handeln zu gewährleisten.

### **Hauptwerke, welche in dieser Arbeit der Orientierung dienen**

Ich orientiere mich in meiner Arbeit grundlegend an Beauchamp's und Childress' 1979 erstmals erschienenen Werk „Principles of Biomedical Ethics“ [10] sowie das 2000 von Emanuel et al erschienene „What makes Clinical Research Ethical?“. [52] Beauchamp und Childress nennen vier Grundprinzipien der Medizinethik: Autonomie, Gerechtigkeit, Nutzen und Nicht Schaden. Ich überprüfe in meiner Arbeit die erstellten Kriterien hinsichtlich dieser Grundprinzipien.

Emanuel et al befassen sich mit einer ethisch korrekten klinischen Forschung und entwickelt dafür in seinem Aufsatz Kriterien. Diese dienen in meiner Arbeit als Orientierung für eine ethisch korrekte Handlungsweise in der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten.

## **9.2 Ergebnisse der einzelnen Kapitel**

Nach der Klärung der Begriffe Prädiktion und Prävention folgt in Kapitel zwei in dieser Arbeit eine kurze Definition der Schizophrenie sowie des M. Alzheimer. Die folgenden Kapitel befassen sich nach einer ausführlichen Darstellung der bisherigen Erkenntnisse über die Ätiologie des M. Alzheimer und der Schizophrenie näher mit den heutigen Erkenntnissen in der Prädiktions- und Präventionsforschung, den ethischen Aspekten klinischer Forschung und den Grundlagen der Präventionsethik. Schließlich stelle ich ein selbst entworfenes Regelwerk vor, welches die ethischen Aspekte definiert, die in der Prädiktion und Prävention der Schizophrenie und des M. Alzheimer zu berücksichtigen sind. Folgende Kernergebnisse werden in dieser Arbeit aufgezeigt:

### **9.2.1 Kenntnisstand in der Ätiologie des M. Alzheimer**

Auch in der Erforschung des M. Alzheimer werden neue ätiologische Erkenntnisse gewonnen. Neben Genveränderungen [162, S. 1821] [26, S. 153] [113, S. 1298] [24, S. 1530] [181, 202ff.] [163, S. 5] [148, 202f.] [135, S. 21752] tragen oxidativer Stress, [14, 290ff.] Geschlecht und Alter einer Person, [24] bestimmte Fehlernährungsaspekte, [31, S. 37-44] ein kardiovaskuläres Hochrisikoprofil, [138, S. 839] ein geringes Maß an Bildung, [36] [160, S. 964] Hormonersatztherapie, [62, S. 697] andere neurodegenerati-

ve und psychiatrische Erkrankungen[163, S. 202] sowie Entzündungsmediatoren[159, S. 368] zur Entstehung der Erkrankung bei. Eine frühe Detektion der Krankheit bzw. des Risikos, zu erkranken, könnte über bestimmte Markerproteine[55, S. 345][141, S. 90][136, S. 87][87, S. 47][163, S. 6] und bildgebende Verfahren[7, S. 482][24, S. 1530][98, S. 25][119, S. 1474][178, S. 744][112, S. 446][190, S. 407][41][106, S. 196] möglich sein. Gen[155, S. 1490][127, S. 550] - und Insulintherapie[94][150] sowie pharmakologische Ansätze[67, S. 2][62][180][173][44][1] versprechen ein zukünftig mögliches präventives Eingreifen in die Entstehung des M. Alzheimer.

### 9.2.2 Kenntnisstand in der Ätiologie der Schizophrenie

Kapitel sieben befasst sich mit dem heutigen Kenntnisstand in der Ätiologie der Schizophrenie. Die Ätiologie der Schizophrenie ist multifaktoriell. Verschiedene Genvariablen[6, S. 895][121, S. 10][69, S. 357][97, S. 165][101, S. 200,203] erhöhen vermutlich die Prädisposition eines Individuums hinsichtlich dieser Erkrankung. Einen weiteren Hinweis auf die Anfälligkeit für den Ausbruch einer Schizophrenie bieten Veränderungen in bestimmten Hirnregionen wie dem Präfrontalcortex[45] oder dem Hippocampus.[56] Diskutiert werden außerdem multiple Einzelfaktoren, welche an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt sein könnten: Akute Phase Proteine, Prolaktin, Insulin,[152, S. 82] Ketamin,[147] Urbanizität,[169, S. 849] bestimmte Nahrungsmittel[3] und Infektionskrankheiten[18] tragen zur Entstehung einer Schizophrenie bei. Mit Hilfe von Assessment-Scores[169] könnte es in Zukunft möglich gemacht werden, die Erkrankung bzw. das Risiko zu erkranken, frühzeitig zu erkennen und in der Folge präventiv eingreifen zu können. Kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie,[156] frühzeitige Gabe von niedrigdosierten Neuroleptika,[169] diätetische Maßnahmen sowie Infektionsprävention[17] sind Möglichkeiten der Prävention.

### 9.2.3 Ethik in der klinischen Forschung und Präventionsethik

#### 9.2.3.1 Ethische Aspekte der klinischen Forschung

Kapitel sieben beschäftigt sich mit den ethischen Aspekten der klinischen Forschung sowie den Grundlagen der Präventionsethik.

Mit der Aufarbeitung der Gräueltaten des Dritten Reiches in der klinischen For-

sung durch die Nürnberger Prozesse und der nachfolgend erstellten Deklaration von Helsinki ist die Bedeutung ethischer Aspekte in der medizinischen bzw. klinischen Forschung erstmals verdeutlicht worden. Die Deklaration ist auch heute noch eine bedeutende Richtlinie, an die sich jeder Wissenschaftler halten sollte, um in der klinischen Forschung ethisch korrekt zu handeln. Der Schutz des Einzelnen bzw. das geringstmögliche Risiko für den einzelnen Teilnehmer einer Studie ist von Bedeutung, um die ethische Korrektheit einer Studie zu sichern. Es muss ein Informiertes Einverständnis des Teilnehmers vorliegen. Dadurch wird zusätzlich ein therapeutisches Missverständnis vermieden. Auch der soziale Wert einer Studie kann von Bedeutung sein. Außerdem sollten die wissenschaftliche Kompetenz und finanzielle Sicherheit der Forschungsinstitution Voraussetzung einer jeden Forschung sein. Auch sollte diese einem klar erkennbaren wissenschaftlichen Zweck dienen. Um die ethische Korrektheit einer Forschung zu gewährleisten, sollte eine Überprüfung durch unabhängige Experten stattfinden. Dem Teilnehmer muss die Möglichkeit bewusst sein, jederzeit und ohne Angabe von Gründen seine Teilnahme an einer Studie abubrechen. Um auch Spätschäden einer Studienteilnahme zu erkennen und zu berücksichtigen, sollte eine Langzeitbetreuung bei Eintritt eines Schadens möglich sein.

### **Nicht Einwilligungsfähige**

Die Forschung mit nicht Einwilligungsfähigen wie Kindern oder unmündigen Erwachsenen erfordert neben den soeben genannten Voraussetzungen für eine ethisch korrekte Forschung eine spezielle ethische Überprüfung. An dieser Gruppe von Individuen sollte nur geforscht werden, wenn ihre Teilnahme zwingend notwendig ist, um neue Erkenntnisse zu gewinnen. Es gilt, abzuwägen, ob der individuelle Nutzen einer Studienteilnahme höher wiegt als der potentielle Schaden. Ein potentieller Schaden sollte außerdem für sich genommen nicht dauerhaft und zu hoch sein, was ebenso individueller Beurteilung bedarf. Gleichzeitig hat aber auch diese Gruppe ein Recht auf klinische Forschung, um neue Erkenntnisse in der Ätiologie und Therapie von Krankheiten zu gewinnen.

### 9.2.3.2 Grundlagen der Präventionsethik

Die Frage nach der generellen Vertretbarkeit von Prädiktion und Prävention gewinnt mit der Erforschung neuer Möglichkeiten in der Vermeidung psychiatrischer Krankheiten an Brisanz. Zukünftig werden weitere Möglichkeiten aufgezeigt werden, diese früh zu erkennen und vor Ausbruch therapieren zu können.

Diese Dissertation hat folgende Aspekte herausgearbeitet, welche beachtet werden müssen, damit eine präventive Maßnahme als ethisch korrekt gilt:

Potentieller Schaden durch eine präventive Maßnahme sollte sowohl für die betroffene Person als auch für Dritte vermieden werden.[13] Dabei muss die Abwägung nach höher wiegendem Nutzen oder Schaden individuell erfolgen.[64] Die gewählte Maßnahme sollte stets die am wenigsten invasive einerseits und am wenigsten kostenintensive andererseits sein.[64, S. 181][79] Außerdem sollte wenn möglich die Gesellschaft in die Entwicklung neuer Präventionsprogramme eingebunden werden.[13, 179f.]

### 9.2.4 Ethische Kriterien für die Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten

Im Rahmen dieser Arbeit habe ich in Kapitel acht ein Regelwerk entwickelt, welches die Bedingungen darlegt, die ethisch korrektem Handeln in der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten zugrunde liegen sollten.

In diesem Rahmen betrachte ich drei Ebenen: Das Individuum, die Rahmenbedingungen der Forschung sowie die gesellschaftlichen Normen, welche unser Handeln bestimmen. Nur wenn die Akzeptanz des Individuums gewährleistet ist, kann eine präventive Maßnahme erfolgreich sein. Die Rahmenbedingungen für die Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten dürfen keine ethischen Mängel aufweisen. Schließlich gilt eine prädiktive bzw. präventive Maßnahme einer psychiatrischen Krankheit nur als ethisch vertretbar, wenn die vorgegebenen gesellschaftlichen Normen erfüllt sind. Um dies zu überprüfen, habe ich folgende Richtlinien aufgestellt:

1. Eine prädiktive bzw. präventive Maßnahme einer psychiatrischen Krankheit muss hinsichtlich ihrer Validität und Spezifität sowie Sensitivität geprüft werden. Es sollte

eine Kohorte an Risikopatienten detektiert werden, welche mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer psychiatrischen Krankheit erkranken. Auf diesem Weg können falsch positive und falsche negative Testungen vermieden bzw. das Risiko solcher minimiert werden.

2. Es muss die Sicherheit für den Einzelnen gewährleistet sein. Dabei ist zu beachten, dass eine präventive Medikamentengabe einerseits weniger Nebenwirkungen mit sich bringt, da die Betroffenen in der Regel an weniger Komorbiditäten leiden und die präventive Dosis geringer als die therapeutische ist. Andererseits muss mit der Medikamenteneinnahme begonnen werden, wenn die betreffende Krankheit noch nicht akut ist. Ob der Schaden oder der Nutzen durch die Einnahme überwiegt, ist individuell zu entscheiden.

3. Die Wahrung der Autonomie des Einzelnen muss geprüft werden. Die Prävention kann eine kurzfristige Einschränkung der Freiheit bedeuten, etwa durch strukturierte Untersuchungen und Medikamenteneinnahme oder Therapiesitzungen, welche die Tagesstruktur beeinflussen. Auch kann der Lebensplan eines Individuums mit dem Wissen um das Risiko einer Krankheit beeinflusst werden. Dauerhaft aber bedeutet die Prädiktion und Prävention einer psychiatrischen Krankheit vermutlich einen Autonomiegewinn für den Einzelnen, da die geistige Einschränkung durch eine psychiatrische Krankheit vermieden werden kann.

4. Der gesellschaftliche Wert einer prädiktiven bzw. präventiven Maßnahme muss hoch wiegen. Es sollten einerseits die Kosten für die Maßnahme die sonst anfallenden Therapiekosten einer Krankheit nicht übersteigen. Wenn der Betroffene durch die Prävention vor dem Ausbruch einer Krankheit geschützt werden kann, bedeutet dies, dass er weiterhin ein produktives Mitglied der Gesellschaft sein kann und beispielsweise auf dem ersten Arbeitsmarkt tätig sein kann. Ein gesellschaftlicher Wert ist also klar zu verzeichnen.

5. Die Maßnahme muss für alle Beteiligten gerecht sein. Ein Screening sollte für



alle Risikopatienten möglich sein. Die Angehörigen haben ein Recht, um ihr eigenes Risiko zu erfahren, wenn sie in die Kategorie des Risikopatienten fallen. Sie haben ebenso das Recht, die Information über das eigene Erkrankungsrisiko abzulehnen.

6. Das Informierte Einverständnis ist Grundvoraussetzung von Prädiktions- und Präventionsmaßnahmen. Der Betroffene muss ausreichend über die prädiktiven Tests, die Risiken, Ziele und folgen einer Prädiktion und Prävention informiert sein und sich darüber im Klaren sein, dass er jederzeit ohne nachteilige Folgen eine präventive Maßnahme abbrechen darf.

7. Die Folgen einer Prädiktions- und Präventionsmaßnahme müssen klar sein. Die Prädiktion einer psychiatrischen Krankheit ohne die Möglichkeit, präventiv eingreifen zu können, ist zwiespältig. Es ist wichtig, den Betroffenen ausreichend zu beraten und über die Krankheit aufzuklären. Eine weiterführende Betreuung sollte gewährleistet sein.

Wenn diese Aspekte erfüllt sind, kann eine prädiktive bzw. präventive Maßnahme als ethisch korrekt betrachtet werden. Das erstellte Regelwerk bietet eine Diskussionsgrundlage, welche es weiter zu entwickeln gilt und anhand derer individuell entschieden werden kann, ob die Prädiktion und Prävention einer psychiatrischen Krankheit ethisch korrekt ist.

### 9.3 Praxisempfehlungen

In Dänemark befasst sich ein neues Konzept mit der Früherkennung von Psychosen. Betroffene Risikopersonen werden frühzeitig in ein therapeutisches Setting eingebunden und individuell betreut. Auch Hausbesuche sind möglich, sodass die Betroffenen in ihrem Umfeld abgeholt werden können. Dies verbessert die Compliance für eine spätere Behandlung und den Umgang mit der Krankheit.

Die Kosten, welche durch eine solche individuelle Therapie entstehen, erscheinen immens. Wenn man aber das Langzeit-Outcome der Erkrankten mit einbezieht, könnten sich die Kosten für die Gesellschaft minimieren, da frühzeitig therapier-

te Betroffene in die Gesellschaft und das Arbeitsleben eingegliedert werden können. Als Steuerzahler auf dem ersten Arbeitsmarkt leisten sie einen wichtigen Beitrag für unsere Gesellschaft.

Von großer Wichtigkeit ist die Aufklärung der Gesellschaft über psychiatrische Erkrankungen im Allgemeinen. Stigmata von angeblich unzurechnungsfähigen und gefährlichen Kranken bestimmen noch immer das Bild der Gesellschaft über psychiatrisch Erkrankte. Diese Angst muss genommen werden, was mittels guter Aufklärung über die einzelnen psychiatrischen Krankheiten gelingen kann. Auf diesem Weg können Erkrankte nicht nur als Individuen am Rand der Gesellschaft, sondern als vollwertige Mitglieder dieser angenommen werden.

Wie bereits bei anderen Krankheiten wie Darm- oder Brustkrebs sollte eine Prävention, wenn sie technisch möglich ist, der Gesellschaft nicht vorenthalten werden. Die Autonomie des Einzelnen muss dabei bewahrt werden, d.h. die Entscheidung über die Teilnahme an einer prädiktiven oder präventiven Maßnahme sollte frei sein.

Einen Sonderfall stellen Minderjährige dar. Sie können einerseits in einer sehr frühen Phase der Erkrankung noch gut behandelt und das Outcome einer psychiatrischen Erkrankung dann verbessert werden, wenn früh therapiert wird. Andererseits sollten auch sie sich frei gegen eine Maßnahme entscheiden können. Es gilt, sie besonders zu schützen, da sie die Folgen ihres Handelns oft noch nicht überblicken können. Es gilt, Minderjährigen die erforderlichen bzw. möglichen Therapiemaßnahmen altersgerecht zu erklären. In diesem Rahmen ist es wichtig, unabhängig von den Eltern aufzutreten, da diese oft eine Vorbildfunktion für die oder den Minderjährigen haben und sie bzw. ihn in der Entscheidung für oder gegen eine präventive Therapie oder Diagnostik beeinflussen würden. Invasive Eingriffe sollten wenn möglich gänzlich vermieden und eine medikamentöse Therapie auf das Notwendige beschränkt werden.

## 9.4 Limitationen der Arbeit

Die hier vorgestellten ethischen Richtlinien sind für die hiesige, mitteleuropäische Gesellschaft erarbeitet worden und haben nur für diese Gültigkeit. Gegebenenfalls können sie auch für andere Kulturkreise angepasst werden.

Des Weiteren gehe ich in meiner Arbeit von M. Alzheimer als chronisch progressive, unheilbare Krankheit aus. Sollte in Zukunft eine kausale Therapie des M. Alzheimer gefunden werden, ändern sich Anforderungen an die ethischen Aspekte in der Prädiktion und Prävention dieser Krankheit und müssen neu überprüft und den geänderten Herausforderungen angepasst werden. In diesem Fall würde die Prädiktion und Prävention des M. Alzheimer vergleichbar mit anderen kurativ therapierbaren Erkrankungen sein.

## 9.5 Ausblick

Im Zuge neuer Erkenntnisse in der klinischen Forschung bedarf es einer wiederholten Reflexion der aufgestellten ethischen Richtlinien. Mit neuen Möglichkeiten der Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten geht stets die Verantwortung einher, diese ethisch korrekt zu gestalten. Die Richtlinien ethisch korrekter Handlung werden dann eventuell erweitert oder geändert werden müssen. Die Medizinethik befindet sich wie auch die klinische Forschung in einem ständigen Fluss. Mit neuen Erkenntnissen in der Forschung werden stets auch neue Anforderungen an die Medizinethik gestellt, welche ihrer Anpassung bedarf.

Gelingt es zukünftig schließlich, die Angst vor psychiatrischen Krankheiten in der Bevölkerung mittels geeigneter Aufklärung zu minimieren, so werden psychiatrisch Erkrankte als Teil der Gesellschaft wahrgenommen werden können. Auch die Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten könnte auf diesem Weg einfacher gestaltet sein. Wenn die Gesellschaft psychiatrischen Krankheiten offen gegenüberstünde, könnten Screening Programme flächendeckend in Anspruch genommen werden und so eine frühzeitige Therapie eher möglich gemacht werden können.

Es stellt sich die Frage, ob die Prävalenz einer Krankheit – sie liegt im Falle der Schizophrenie bei einem Prozent – durch geeignete Prävention gesenkt werden kann. Ich glaube nicht, dass eine dauerhafte Senkung der Prävalenz möglich sein wird. Das Outcome dieses einen Prozents aber könnte massiv verbessert werden. Wenn in einer frühen Krankheitsphase bzw. bereits präklinisch eingegriffen werden kann, wird sich eine psychiatrische Krankheit mit geringerer Wahrscheinlichkeit stark ausprägen und bei dem Betroffenen weniger wahrscheinlich zu einer Chronifizierung

führen. Deshalb ist die geregelte und flächendeckende Prädiktion und Prävention psychiatrischer Krankheiten durchaus gerechtfertigt.

## Literatur

- [1] H. M. Abdul und D. A. Butterfield. "Involvement of PI3K/PKG/ERK1/2 signaling pathways in cortical neurons to trigger protection by cotreatment of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid against HNE-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease". In: *Free Radic Biol Med* 42.3 (2007), S. 371–84.
- [2] M.T. Abou-Saleh, C.L.E. Katona und A. Kuma. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. Bd. 3. Oxford: John Wiley & Sons, 2011, S. 934.
- [3] K. Akter u. a. "A review of the possible role of the essential fatty acids and fish oils in the aetiology, prevention or pharmacotherapy of schizophrenia". In: *J Clin Pharm Ther* 37.2 (2012), S. 132–9.
- [4] forsa Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH. *Angst vor Krankheiten*. 2013. URL: [http://www.dak.de/dak/download/Forsa-Studie\\_Angst\\_vor\\_Krankheiten\\_2013-1332642.pdf](http://www.dak.de/dak/download/Forsa-Studie_Angst_vor_Krankheiten_2013-1332642.pdf)? (besucht am 10. 03. 2016).
- [5] World Medical Association u. a. *Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2004*. 64th. Fortaleza, Brazil, 2013.
- [6] M. Ayalew u. a. "Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction". In: *Mol Psychiatry* 17.9 (2012), S. 887–905.
- [7] R. J. Bateman und D. Eidelberg. "Testing a test for Alzheimer disease". In: *Neurology* 68.7 (2007), S. 482–3.
- [8] T L Beauchamp und J F Childress. "A Framework of Moral Principles". In: *Principles of Biomedical Ethics*. Hrsg. von T L Beauchamp und J F Childress. Oxford: Oxford University Press, 2001, S. 12.
- [9] T.L. Beauchamp und J.F. Childress. *Principles of Biomedical Ethics*. First. Oxford University Press, 1979, S. 314.
- [10] T.L. Beauchamp und J.F. Childress. *Principles of Biomedical Ethics*. Seventh. Oxford University Press, 2012, S. 480.
- [11] H. Bewermeyer, G.R. Fink und V. Limmroth. *Neurologische Differenzialdiagnostik: evidenzbasierte Entscheidungsprozesse und diagnostische Pfade*. Schattauer Verlag, 2011, S. 466.
- [12] M. L. Biggs u. a. "Ginkgo biloba and risk of cancer: secondary analysis of the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study". In: *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19.7 (2010), S. 694–8.
- [13] M. Bloom. "Toward a code of ethics for primary prevention". In: *J Prim Prev* 13.3 (1993), S. 173–82.
- [14] D. J. Bonda u. a. "Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention". In: *Neuropharmacology* 59.4-5 (2010), S. 290–4.

- [15] D. M. Boudreau u. a. "Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: prevalence and outcomes". In: *J Am Geriatr Soc* 59.11 (2011), S. 2069–76.
- [16] H.W. Brands. *The first American: The Life and Times of Benjamin Franklin*. New York: Anchor Books, 2000, S. 784.
- [17] A. S. Brown und J. J. McGrath. "The prevention of schizophrenia". In: *Schizophr Bull* 37.2 (2011), S. 257–61.
- [18] A. S. Brown und P. H. Patterson. "Maternal infection and schizophrenia: implications for prevention". In: *Schizophr Bull* 37.2 (2011), S. 284–90.
- [19] A. S. Brown u. a. "A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia". In: *Biol Psychiatry* 49.6 (2001), S. 473–86.
- [20] Statistisches Bundesamt. *10., 11. und 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2050, Bevölkerung Deutschlands bis 2060*. 2011. URL: [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (besucht am 14.07.2013).
- [21] Bundesärztekammer. *Montgomery: "Wir brauchen ein Präventionsgesetz"*. 2014. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/presse/pressemitteilungen/news-detail/montgomery-wir-brauchen-ein-praeventionsgesetz/> (besucht am 04.09.2014).
- [22] Deutscher Bundestag. *Drucksache 17/14791*. Techn. Ber. 2013.
- [23] Michael M. Burgees. "Bioethics for clinicians: 14. Ethics and genetics in medicine". In: *Canadian Medical Association* 158.10 (1998), S. 1309–1313.
- [24] J. M. Burns und W. E. Klunk. "Predicting positivity for a new era of Alzheimer disease prevention trials". In: *Neurology* 79.15 (2012), S. 1530–1.
- [25] E. Callaway. "Alzheimer's drugs take a new tack". In: *Nature* 489.7414 (2012), S. 13–4.
- [26] E. Callaway. "Gene mutation defends against Alzheimer's disease". In: *Nature* 487.7406 (2012), S. 153.
- [27] T. D. Cannon u. a. "Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America". In: *Arch Gen Psychiatry* 65.1 (2008), S. 28–37.
- [28] W. T. Carpenter und R. R. Conley. "Sense and nonsense: an essay on schizophrenia research ethics". In: *Schizophr Res* 35.3 (1999), 219–25; discussion 227–36.
- [29] A. L. Chan u. a. "Risk of hemorrhage associated with co-prescriptions for Ginkgo biloba and antiplatelet or anticoagulant drugs". In: *J Altern Complement Med* 17.6 (2011), S. 513–7.
- [30] D. J. Cobia u. a. "Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia". In: *Schizophr Res* 139.1-3 (2012), S. 1–6.
- [31] N. Coley u. a. "Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results". In: *Epidemiol Rev* 30.1 (2008), S. 35–66.

- [32] J.E. Cooper. *Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen nach dem Pocket Guide von J.E. Cooper*. Bd. 7. Dilling, H. Freyberger, H.J., 2014, S. 528.
- [33] C. Corcoran, D. Malaspina und L. Hercher. “Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being at risk”. In: *Schizophr Res* 73.2-3 (2005), S. 173–84.
- [34] Walter De Gruyter. *Pschyrembel klinisches Wörterbuch*. Bd. 259. Berlin: Walter De Gruyter, 2001, S. 1842.
- [35] Walter De Gruyter. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Bd. 266. De Gruyter, Walter, 2014.
- [36] D. De Ronchi u. a. “The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status”. In: *Neurology* 50.5 (1998), S. 1231–8.
- [37] D. DeGrazia. “Ethical issues in early-intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia”. In: *Schizophr Res* 51.1 (2001), S. 77–86.
- [38] A Deister. “Vom Fall zum Menschen: Ein Regionalbudget für die Psychiatrie”. In: *Das Gesundheitswesen* 72.03 (2010), A39.
- [39] S. T. DeKosky u. a. “Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial”. In: *JAMA* 300.19 (2008), S. 2253–62.
- [40] D. P. Devanand u. a. “Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease”. In: *Neurology* 68.11 (2007), S. 828–36.
- [41] D. P. Devanand u. a. “Pittsburgh compound B (11C-PIB) and fluorodeoxyglucose (18 F-FDG) PET in patients with Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and healthy controls”. In: *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23.3 (2010), S. 185–98.
- [42] B. M. Dickens. “Ethical issues in psychiatric research”. In: *Int J Law Psychiatry* 4.3-4 (1981), S. 271–92.
- [43] S. Dipasquale u. a. “The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review”. In: *J Psychiatr Res* 47.2 (2013), S. 197–207.
- [44] R. S. Doody u. a. “Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology”. In: *Neurology* 56.9 (2001), S. 1154–66.
- [45] K. A. Dorph-Petersen u. a. “Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia”. In: *J Comp Neurol* 501.2 (2007), S. 290–301.
- [46] Duden. *Gerechtigkeit*. 2013. URL: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Gerechtigkeit> (besucht am 26.10.2013).
- [47] Duden. *Praediktion*. 2016. URL: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Praediktion> (besucht am 26.01.2016).

- [48] Duden. *Volkskrankheit, die*. 2014. URL: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Volkskrankheit> (besucht am 04.09.2014).
- [49] L. B. Dunn, P. J. Candilis und L. W. Roberts. “Emerging empirical evidence on the ethics of schizophrenia research”. In: *Schizophr Bull* 32.1 (2006), S. 47–68.
- [50] L. B. Dunn und S. Misra. “Research ethics issues in geriatric psychiatry”. In: *Psychiatr Clin North Am* 32.2 (2009), S. 395–411.
- [51] G. DuVal. “Ethics in psychiatric research: study design issues”. In: *Can J Psychiatry* 49.1 (2004), S. 55–9.
- [52] E. J. Emanuel, D. Wendler und C. Grady. “What makes clinical research ethical?” In: *JAMA* 283.20 (2000), S. 2701–11.
- [53] E. Ernst und P. H. Canter. “Investigator bias and false positive findings in medical research”. In: *Trends Pharmacol Sci* 24.5 (2003), S. 219–21.
- [54] Council Of Europe. “Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine”. In: *J Med Philos* 25.2 (2000), S. 259–66.
- [55] A. M. Fagan u. a. “Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults”. In: *Arch Neurol* 64.3 (2007), S. 343–9.
- [56] P. Falkai. “Die Leitlinien Schizophrenie: Evidenzbasierung, Umsetzung, Erfolgskontrolle und Forderungen an die Versorgungsrealität”. In: Weissenauer Schizophrenie Symposium Köln 2015. 2012.
- [57] Carlo Faravelli u. a. “Are psychiatric diagnoses an obstacle for research and practice? Reliability, validity and the problem of psychiatric diagnoses. The case of GAD”. In: *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* 8.1 (2012), S. 12–5.
- [58] J. D. Felsen. “A tale of two patients—leadership in the art, science and ethics of prevention”. In: *W V Med J* 108.3 (2012), S. 10–3.
- [59] L. Ferrucci u. a. “Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report”. In: *J Am Geriatr Soc* 52.4 (2004), S. 625–34.
- [60] G. Fischer und P. Riedesser. *Lehrbuch der Psychotraumatologie*. Ernst Reinhardt Verlag, 2003, S. 383.
- [61] S. Fuller u. a. “Breast cancer prevention in BRCA1/2 mutation carriers: a qualitative review”. In: *Breast J* 14.6 (2008), S. 603–4.
- [62] D. S. Geldmacher. “Alzheimer disease prevention: focus on cardiovascular risk, not amyloid?” In: *Cleve Clin J Med* 77.10 (2010), S. 689–704.
- [63] Bundesministerium für Gesundheit. *Früherkennung und Vorsorge*. 2013. URL: <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/leistungen/frueherkennung-vorsorgeleistungen/> (besucht am 28.06.2013).



- [64] R. Gillon. "Ethics in health promotion and prevention of disease". In: *J Med Ethics* 16.4 (1990), S. 171–2.
- [65] European Forum for Good Clinical Practice. *Guidelines and recommendations for European ethics committees*. 1997. URL: <http://www.jirb.org.tw/DB/File/Download/efgcp-gidelinesandrecom.pdf> (besucht am 20.03.2016).
- [66] Public Works and Government. *Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. Tri-Council Policy Statement*. Techn. Ber. 1998.
- [67] R. C. Green und S. T. DeKosky. "Primary prevention trials in Alzheimer disease". In: *Neurology* 67.9 Suppl 3 (2006), S2–5.
- [68] F. Guan u. a. "Association study of a new schizophrenia susceptibility locus of 10q24.32-33 in a Han Chinese population". In: *Schizophr Res* 138.1 (2012), S. 63–8.
- [69] H. Gurling, J. Pimm und A. McQuillin. "Replication of genetic association studies between markers at the Epsin 4 gene locus and schizophrenia in two Han Chinese samples". In: *Schizophr Res* 89.1-3 (2007), S. 357–9.
- [70] L Haddad und A Meyer-Lindenberg. "[Social environmental risk factors and mental disorders: insights into underlying neural mechanisms drawing on the example of urbanicity]." In: *Der Nervenarzt* 83.11 (2012), S. 1403–1409.
- [71] Martin Hafen. "Die Geschichte von Prävention und Gesundheitsförderung. Teil 1: Frühe Konzepte". In: *SuchtMagazin* 2.01 (2001), S. 34–38.
- [72] H. Häfner u. a. *Psychosen - Früherkennung und Frühintervention: der Praxisleitfaden*. Schattauer Verlag, 2012, S. 104.
- [73] Hans-Bernd Hagedorn und Thomas Otten. "Autonomie". In: *Werkbuch Medizinethik*. Hrsg. von Regina Bannert. Bd. 1. München: LIT Verlag, 2005, S. 484.
- [74] B. G. Haire. "Ethics of medical care and clinical research: a qualitative study of principal investigators in biomedical HIV prevention research". In: *J Med Ethics* 39.4 (2013), S. 231–5.
- [75] A. L. Harmell, B. W. Palmer und D. V. Jeste. "Preliminary study of a web-based tool for enhancing the informed consent process in schizophrenia research". In: *Schizophr Res* 141.2-3 (2012), S. 247–50.
- [76] W. Hasenkamp u. a. "Altered engagement of attention and default networks during target detection in schizophrenia". In: *Schizophr Res* 125.2-3 (2011), S. 169–73.
- [77] H. Helmchen. "Ethics of clinical research with mentally ill persons". In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262.5 (2012), S. 441–52.
- [78] Hanfried Helmchen. "Ethical guidelines in psychiatric research". In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 260.2 (2010), S. 142–146.

- [79] J. Herman. "The ethics of prevention: old twists and new". In: *Br J Gen Pract* 46.410 (1996), S. 547–9.
- [80] G. und Mitarbeiter Herold. *Innere Medizin*. Herold, 2012, S. 960.
- [81] C. Hirsch. "ACP Journal Club. Ginkgo biloba extract did not reduce risk for Alzheimer disease in elderly patients with memory complaints". In: *Ann Intern Med* 158.2 (2013), JC7.
- [82] R. Horton. "The new new public health of risk and radical engagement". In: *Lancet* 352.9124 (1998), S. 251–2.
- [83] "Human Experimentation: Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki)". In: *Can Med Assoc J* 91.11 (1964), S. 619.
- [84] Steven E. Hyman. "Protecting Patients, Preserving Process: Ethics in Mental Health Illness Research". In: *Academic Medicine* 74.3 (1999), S. 258–259.
- [85] J. E. Idanpaan-Heikkila. "WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator". In: *Ann Med* 26.2 (1994), S. 89–94.
- [86] Robert Koch Institut. *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STI-KO) am RKI*. 2015. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34_15.pdf?__blob=publicationFile) (besucht am 26.08.2015).
- [87] K. Iqbal und I. Grundke-Iqbal. "Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention". In: *J Cell Mol Med* 12.1 (2008), S. 38–55.
- [88] M. Iwakiri u. a. "An immunohistochemical study of GABA A receptor gamma subunits in Alzheimer's disease hippocampus: relationship to neurofibrillary tangle progression". In: *Neuropathology* 29.3 (2009), S. 263–9.
- [89] S. Jungwirth u. a. "Prediction of Alzheimer dementia with short neuropsychological instruments". In: *J Neural Transm* 116.11 (2009), S. 1513–21.
- [90] H.-O. Karnath, W. Hartje und W. Ziegler. "Primär degenerative Demenzen". In: *Kognitive Neurologie*. Bd. 1. Stuttgart: Thieme Verlag, 2006. Kap. 221, S. 254.
- [91] T Karow und R. Lang-roth. "Arzneitherapie in der Psychiatrie". In: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Hrsg. von T. Karow. Bd. 21. Köln: Karow, T., 2012. Kap. 12, S. 1030–42.
- [92] B. Kastenhof u. a. "Plant metal chaperones: a novel perspective in dementia therapy". In: *Amyloid* 16.2 (2009), S. 81–3.
- [93] Szabolcs Keri u. a. "How does the hippocampal formation mediate memory for stimuli processed by the magnocellular and parvocellular visual pathways? Evidence from the comparison of schizophrenia and amnesic mild cognitive impairment (aMCI)". In: *Neuropsychologia* 50.14 (2012), S. 3193–3199.
- [94] W. Kern u. a. "Improving influence of insulin on cognitive functions in humans". In: *Neuroendocrinology* 74.4 (2001), S. 270–80.

- [95] S. Y. Kim. “When does decisional impairment become decisional incompetence? Ethical and methodological issues in capacity research in schizophrenia”. In: *Schizophr Bull* 32.1 (2006), S. 92–7.
- [96] James B Kirkbride und Peter B Jones. “The Prevention of Schizophrenia - What Can We Learn From Eco-Epidemiology?” In: *Schizophrenia Bulletin* 37.2 (2011), S. 262–271.
- [97] J. Klosterkötter u. a. “Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next?” In: *World Psychiatry* 10.3 (2011), S. 165–74.
- [98] William E Klunk. “Amyloid imaging as a biomarker for cerebral  $\beta$ -amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia”. In: *Neurobiology of aging* 32 (2011), S20–S36.
- [99] B. M. Knoppers u. a. “The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives”. In: *Eur J Hum Genet* 14.11 (2006), S. 1170–8.
- [100] Shinsuke Koike u. a. “A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project”. In: *Schizophrenia research* 143.1 (2013), S. 116–124.
- [101] Ming Li u. a. “Meta-analysis and brain imaging data support the involvement of VRK2 (rs2312147) in schizophrenia susceptibility”. In: *Schizophrenia research* 142.1 (2012), S. 200–205.
- [102] X. Y. Liu u. a. “Association of RELN SNP rs7341475 with schizophrenia in the Chinese population”. In: *Dongwuxue Yanjiu* 32.5 (2011), S. 499–503.
- [103] W Machleidt u. a. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004, S. 504.
- [104] W. Maier. “Gene und Umwelt: ihr Beitrag zur Identifikation des Erkrankungsrisikos”. In: Weissenauer Schizophrenie Symposium Köln 2015. 2012.
- [105] K. G. Marshall. “Prevention. How much harm? How much benefit? 4. The ethics of informed consent for preventive screening programs”. In: *CMAJ* 155.4 (1996), S. 377–83.
- [106] L. K. McEvoy u. a. “Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment”. In: *Radiology* 251.1 (2009), S. 195–205.
- [107] John McGrath, Alan Brown und David St Clair. “Prevention and schizophrenia—the role of dietary factors”. In: *Schizophrenia bulletin* (2010), sbq121.
- [108] UK MedicalResearch Council. *Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials*. 1998. URL: <https://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/good-clinical-practice-in-clinical-trials/> (besucht am 25.11.2015).
- [109] K. A. Metcalfe und S. A. Narod. “Breast cancer prevention in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation”. In: *Open Med* 1.3 (2007), e184–90.

- [110] F. G. Miller. “Ethical significance of ethics-related empirical research”. In: *J Natl Cancer Inst* 94.24 (2002), S. 1821–2.
- [111] F. G. Miller und D. Wendler. “The relevance of empirical research in bioethics”. In: *Schizophr Bull* 32.1 (2006), S. 37–41.
- [112] M. A. Mintun u. a. “[11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease”. In: *Neurology* 67.3 (2006), S. 446–52.
- [113] AR Miserez. “Die Alzheimer-Demenz—eine Lipoproteinstoffwechselstörung?” In: *Praxis* 90 (2001), S. 1297–1299.
- [114] H.-J. Moeller u. a. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Bd. 5. Stuttgart: Thieme Verlag, 2013, S. 660.
- [115] H.-J. Moeller u. a. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Bd. 5. Stuttgart: Thieme Verlag, 2013, S. 660.
- [116] H.-J. Möller und N. Müller. *Schizophrenie: Zukunftsperspektiven In Klinik Und Forschung*. Springer Verlag, 2010, S. 279.
- [117] Hans-Jürgen. Möller, Gerd Laux und Arno Deister. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Bd. 3. Heidelberg: Springer Verlag, 2005, S. 609.
- [118] Hans-Jürgen. Möller, Gerd Laux und Arno Deister. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Bd. 2. Heidelberg: Springer Verlag, 2007, S. 1890.
- [119] J. C. Morris u. a. “Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease”. In: *Arch Neurol* 66.12 (2009), S. 1469–75.
- [120] N Müller u. a. “Immunologische Behandlungsoptionen bei schizophrenen Störungen”. In: *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie* 82.04 (2014), S. 210–219.
- [121] K. Navarrete u. a. “TCF4 (e2-2; ITF2): a schizophrenia-associated gene with pleiotropic effects on human disease”. In: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162.1 (2013), S. 1–16.
- [122] S. Nemitz. *Diagnosedaten der Krankenh/äuser ab 2000 (Eckdaten der vollstation/ären Patienten und Patientinnen)*. 2013. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/\&p\\_aid=i\&p\\_aid=3015718\&nummer=550\&p\\_sprache=D\&p\\_indsp=99999999\&p\\_aid=57357526](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/\&p_aid=i\&p_aid=3015718\&nummer=550\&p_sprache=D\&p_indsp=99999999\&p_aid=57357526) (besucht am 11.07.2013).
- [123] H. Neuhauser, M. Thamm und U. Ellert. “Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)”. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56.5-6 (2013), S. 795–801.
- [124] Tribunal Nuremberg Military. “The Nuremberg Code”. In: *JAMA* 276.20 (1996), S. 1691.
- [125] G.W. Oesterdiekhoff. *Die Entwicklung Der Menschheit Von Der Kindheitsphase Zur Erwachsenenreife*. Stuttgart: Springer Verlag, 2012, S. 626.

- [126] G. Parsons. "Ginkgo biloba did not prevent dementia or Alzheimer disease in elderly people". In: *Evid Based Nurs* 12.2 (2009), S. 56.
- [127] C. Patterson u. a. "Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease". In: *CMAJ* 178.5 (2008), S. 548–56.
- [128] M. Paul-Samojedny u. a. "Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF-alpha (TNFalpha) gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population". In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 25.1 (2013), S. 72–82.
- [129] R. Penthin. *Pubertät: Konzepte und Arbeitsmaterialien zur pädagogischen Elternschulung*. Beltz Juventa, 2005, S. 148.
- [130] Jürgen Peter. *Der Nürnberger Ärzteprozess im Spiegel seiner Aufarbeitung anhand der Dokumentensammlungen und Alexander Mitscherlich und Fred Mielke*. Bd. 3. München: LIT Verlag, 1998, S. 385.
- [131] Kevin R Peters u. a. "A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease". In: *Progress in Neurobiology* 110 (2013), S. 114–123.
- [132] Dymphna Rees Peterson. "The ethics of research into schizophrenia prevention: a carer's perspective". In: *Australian and New Zealand journal of psychiatry* 34.2 suppl (2000), S201–S203.
- [133] Tracey Phelan u. a. "National Statement on Ethical Conduct in Research Involving Humans". In: *Chisholm Health Ethics Bulletin* 5.1 (1999), S. 1.
- [134] Andrea Prof. Dr. Dr. Icks und Regina Waldeyer. *Psychodiabetologie*. Bd. 1. Epidemiologie und Gesundheits/ökonomie des Diabetes mellitus. Springer Berlin Heidelberg, 2013, S. 358.
- [135] W. Qin u. a. "Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction". In: *J Biol Chem* 281.31 (2006), S. 21745–54.
- [136] J. Quinn und M. N. Sabbagh. "Detecting Alzheimer disease before it happens: The key to prevention?" In: *Neurology* 71.2 (2008), S. 78–9.
- [137] V. S. Rao u. a. "Mangiferin ameliorates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity and oxidative stress in ketamine model of schizophrenia". In: *Pharmacol Rep* 64.4 (2012), S. 848–56.
- [138] C. Reitz u. a. "A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons". In: *Arch Neurol* 67.7 (2010), S. 835–41.
- [139] H. Remschmidt, K. Quaschner und F. M. Theisen. "Schizophrene Störungen". In: *Kinder- und Jugendpsychiatrie - eine praktische Einföührung*. Bd. 6. Stuttgart: Thieme Verlag, 2011. Kap. 25, S. 552.
- [140] D. Reuss. *M. Alzheimer: Hippocampusformation*. 2011. URL: <http://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/neuro/273> (besucht am 14.07.2013).
- [141] J. M. Ringman u. a. "Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease". In: *Neurology* 71.2 (2008), S. 85–92.

- [142] L. W. Roberts. “Ethical dimensions of psychiatric research: a constructive, criterion-based approach to protocol preparation. The Research Protocol Ethics Assessment Tool (RePEAT)”. In: *Biol Psychiatry* 46.8 (1999), S. 1106–19.
- [143] L. W. Roberts. “The ethical basis of psychiatric research: conceptual issues and empirical findings”. In: *Compr Psychiatry* 39.3 (1998), S. 99–110.
- [144] L. W. Roberts und B. Roberts. “Psychiatric research ethics: an overview of evolving guidelines and current ethical dilemmas in the study of mental illness”. In: *Biol Psychiatry* 46.8 (1999), S. 1025–38.
- [145] L. W. Roberts u. a. “Placebos and paradoxes in psychiatric research: an ethics perspective”. In: *Biol Psychiatry* 49.11 (2001), S. 887–93.
- [146] M. V. Rodriguez. “The ethics of a genetic screening study for antisocial personality disorder with Mesoamericans: case study in the ethics of mental health research”. In: *J Nerv Ment Dis* 200.3 (2012), S. 260–4.
- [147] S. Ruhrmann. *Gutamaterge Neurotransmission als Ansatzpunkt innovativer Pharmakotherapie*. Weissenauer Schizophrenie Symposium Köln 2015, 2012.
- [148] Monica Zavaloni Scalco und Robert van Reekum. “Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence.” In: *Canadian family physician* 52.2 (2006), S. 200–207.
- [149] Viviane Scherenberg. *Preispolitik der gesetzlichen Krankenversicherung am Beispiel von Bonusprogrammen*. Bd. 1. Angewandtes Gesundheitsmarketing. Wiesbaden: Springer Gabler, 2012, S. 450.
- [150] H. B. Schioth u. a. “Brain insulin signaling and Alzheimer’s disease: current evidence and future directions”. In: *Mol Neurobiol* 46.1 (2012), S. 4–10.
- [151] Frank Schneider. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik & Psychotherapie*. Bd. 1. Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2008, S. 478.
- [152] Emanuel Schwarz u. a. “Identification of blood-based molecular signatures for prediction of response and relapse in schizophrenia patients”. In: *Translational psychiatry* 2.2 (2012), S. 82.
- [153] Gabriele Schwarzmüller-Erber und Eva Silberstein. *Angewandte Computertomographie*. Bd. 2. Wien: facultas.wuv, 2012, S. 396.
- [154] Uganda National Council of Science und UNCST Technology. “Guidelines for the Conduct of Health Research Involving Human Subjects in Uganda”. In: *UNCST* (1998).
- [155] Dennis J Selkoe u. a. “Preventing Alzheimer’s disease”. In: *Science* 337.6101 (2012), S. 1488–1492.
- [156] J. Shah u. a. “Multivariate prediction of emerging psychosis in adolescents at high risk for schizophrenia”. In: *Schizophr Res* 141.2-3 (2012), S. 189–96.
- [157] D. Sharp, T. Palmore und C. Grady. “The ethics of empowering patients as partners in healthcare-associated infection prevention”. In: *Infect Control Hosp Epidemiol* 35.3 (2014), S. 307–9.

- [158] D. Shore. “Ethical issues in schizophrenia research: a commentary on some current concerns”. In: *Schizophr Bull* 32.1 (2006), S. 26–9.
- [159] A. H. Simonsen u. a. “A novel panel of cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer’s disease versus normal aging and fronto-temporal dementia”. In: *Dement Geriatr Cogn Disord* 24.6 (2007), S. 434–40.
- [160] A. J. Slioter u. a. “Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study”. In: *Arch Neurol* 55.7 (1998), S. 964–8.
- [161] J. F. Smiley, K. Konnova und C. Bleiwas. “Cortical thickness, neuron density and size in the inferior parietal lobe in schizophrenia”. In: *Schizophr Res* 136.1-3 (2012), S. 43–50.
- [162] B. J. Snider u. a. “Novel presenilin 1 mutation (S170F) causing Alzheimer disease with Lewy bodies in the third decade of life”. In: *Arch Neurol* 62.12 (2005), S. 1821–30.
- [163] R. A. Sperling u. a. “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”. In: *Alzheimers Dement* 7.3 (2011), S. 280–92.
- [164] B. H. Stanley und M. Stanley. “Psychiatric patients in research: protecting their autonomy”. In: *Compr Psychiatry* 22.4 (1981), S. 420–7.
- [165] Statista. *Anteil der Hartz-IV-Empfänger an der Bevölkerung nach Bundesländern im April 2015*. 2015. URL: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/4275/umfrage/anteil-der-hartz-iv-empfaenger-an-der-deutschen-bevoelkerung/> (besucht am 20.03.2016).
- [166] C. Stauder. *Stress am Arbeitsplatz als Ursache für psychische Störungen und Suchterkrankungen*. Igel Verlag, 2009, S. 72.
- [167] J. Sui u. a. “Three-Way (N-way) fusion of brain imaging data based on mCCA+jICA and its application to discriminating schizophrenia”. In: *Neuroimage* 0 (2012), S. 119–32.
- [168] M. H. Tabert u. a. “Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment”. In: *Arch Gen Psychiatry* 63.8 (2006), S. 916–24.
- [169] N. Tandon u. a. “Attenuated psychosis and the schizophrenia prodrome: current status of risk identification and psychosis prevention”. In: *Neuropsychiatry (London)* 2.4 (2012), S. 345–353.
- [170] F. Theisen. *Schizophrenie*. Heidelberg: Springer Verlag, 2011, S. 250.
- [171] G. Thornicroft u. a. “Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey”. In: *Lancet* 373.9661 (2009), S. 408–15.
- [172] R. Tölleem und K. Windgassen. *Psychiatrie*. Bd. 16. Springer Verlag, 2012, S. 434.

- [173] J. Touchon, F. Portet und S. Gauthier. "Prevention trials in Alzheimer disease: one step forward?" In: *Neurology* 67.9 Suppl 3 (2006), S21–2.
- [174] E. J. Trickett. "Prevention ethics: explicating the context of prevention activities". In: *Ethics Behav* 2.2 (1992), S. 91–100.
- [175] R. H. Van Hooren u. a. "Ethics of prevention: an interactive computer-tailored program". In: *Scand J Public Health* 35.5 (2007), S. 503–9.
- [176] J. Varelius. "The value of autonomy in medical ethics". In: *Med Health Care Philos* 9.3 (2006), S. 377–88.
- [177] B. Vellas u. a. "The GuidAge study: methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint". In: *Neurology* 67.9 Suppl 3 (2006), S6–11.
- [178] P. J. Visser und D. S. Knopman. "Amyloid imaging in the prediction of Alzheimer-type dementia in subjects with amnesic MCI". In: *Neurology* 73.10 (2009), S. 744–5.
- [179] B. Vitiello, P. S. Jensen und K. Hoagwood. "Integrating science and ethics in child and adolescent psychiatry research". In: *Biol Psychiatry* 46.8 (1999), S. 1044–9.
- [180] D. Vohora und M. Bhowmik. "Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists on cognitive and motor processes: relevance to Alzheimer's disease, ADHD, schizophrenia, and drug abuse". In: *Front Syst Neurosci* 6 (2012), S. 72.
- [181] A. N. Voineskos u. a. "The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and prediction of neural risk for Alzheimer disease". In: *Arch Gen Psychiatry* 68.2 (2011), S. 198–206.
- [182] J. Volavka u. a. "Placebo washout in trials of antipsychotic drugs". In: *Schizophr Bull* 22.4 (1996), S. 567–76.
- [183] H.P. Volz und S. asper. *Psychiatrie und Psychotherapie compact: das gesamte Facharztwissen*. Bd. 2. Stuttgart: Thieme Verlag, 2008, S. 520.
- [184] R. L. Walker. "Medical ethics needs a new view of autonomy". In: *J Med Philos* 33.6 (2008), S. 594–608.
- [185] C.-W. Wallesch und H. Förstl. *Demenzen*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012, S. 416.
- [186] D. L. Weed. "Precaution, prevention, and public health ethics". In: *J Med Philos* 29.3 (2004), S. 313–32.
- [187] Margaret Whitehead. *Die Konzepte und Prinzipien von Chancengleichheit und Gesundheit*. 1991, S. 34.
- [188] World Health Organization (WHO) u. a. *The Ottawa Charter for Health Promotion - First International Conference on Health Promotion*. 1986.
- [189] H. U. Wittchen u. a. "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010". In: *Eur Neuropsychopharmacol* 21.9 (2011), S. 655–79.



- 
- [190] Y. Yuan, Z. X. Gu und W. S. Wei. “Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis”. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 30.2 (2009), S. 404–10.
- [191] K. Zeiler und W. Auff. *Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner, Band 2*. facultas.wuv/Maudrich, 2007, S. 606.
- [192] Andrej Zeyfang, Ulrich Hagg-Grün und Thorsten Nikolaus. *Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen*. Bd. 2. Springer Verlag, 2013, S. 350.
- [193] K. Zierhut u. a. “The role of hippocampus dysfunction in deficient memory encoding and positive symptoms in schizophrenia”. In: *Psychiatry Res* 183.3 (2010), S. 187–94.

## Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift:

Die Arbeit wurde am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Eberhard Karls Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. J. Clausen durchgeführt. Die Auswertung der in der Dissertation verwendeten Quellen erfolgte ausschließlich durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

---

Datum, Ort

---

Unterschrift