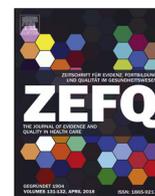




Contents lists available at ScienceDirect

Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/zefq>

Schwerpunktreihe / Special Section „IQWiG Herbstsymposium“

Kontroverse um die Alzheimer-Frühdagnostik – eine literaturbasierte Übersicht über die Vor- und Nachteile ^{☆,1}



The controversy over early diagnosis of Alzheimer's disease: A literature review of the advantages and disadvantages

Elmar Gräßel ^{a,b}, Natascha Lauer ^{a,*}

^aZentrum für Medizinische Versorgungsforschung, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

^bAlzheimer Gesellschaft Mittelfranken e.V., Nürnberg, Deutschland

ARTIKEL INFO

Artikel-Historie:

Eingegangen: 31. März 2023

Akzeptiert: 10. April 2023

Online gestellt: 30. Mai 2023

Schlüsselwörter:

Alzheimer-Krankheit

Demenz

Frühdagnostik

Biomarker

Ethische Fragen

Vor- und Nachteile

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's disease, AD) wird inzwischen als ein Kontinuum aufgefasst, bei dem vor dem Auftreten der klinisch manifesten (Alzheimer-)Demenz ein prodromales Vorstadium (objektivierbare leichte kognitive Beeinträchtigungen) und davor ein präklinisches Stadium (mit oder ohne subjektive Symptome) auftritt. Die verschiedenen Stadien der AD sind mit unterschiedlicher Häufigkeit mit neuropathologischen Korrelaten assoziiert. Ziel der Frühdagnostik, also einer Diagnostik vor dem Auftreten der Demenzsymptomatik, ist es, derartige Korrelate in den Vorstadien der Demenz festzustellen und daraus eine Vorhersage für eine spätere Alzheimer-Demenz abzuleiten. Hierbei spielt die Frage der Genauigkeit der Vorhersage eine wesentliche Rolle. Aus der Perspektive der Betroffenen, also der Menschen, die sich Sorgen machen, dass sie später einmal eine „Demenz bekommen“ könnten, oder die bereits mehr oder weniger deutlich ausgeprägte subjektive kognitive Einbußen bei sich wahrnehmen, stellen sich ganz andere Fragen, etwa: Was bedeutet diese Diagnose für mein Leben? Welche Präventions- bzw. Therapiemöglichkeiten gibt es? Auch wenn die Alzheimer-Demenz bei Weitem die häufigste Demenzform ist, lässt sich das Thema aus Betroffenenperspektive nicht auf die AD reduzieren. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es deshalb, einen literaturbasierten Überblick über die Vor- und Nachteile der Demenz-Frühdagnostik auch in Abgrenzung der AD von anderen Demenzformen zu geben. Darauf aufbauend sollen Handlungsempfehlungen für die Gewichtung der frühdagnostischen Vor- und Nachteile in der Beratungssituation der klinischen Praxis formuliert werden.

Methoden: Es wurden drei Datenbanken nach aktuellen Übersichtsarbeiten durchsucht, welche die Vor- und Nachteile sowie die ethischen Aspekte der AD-Frühdagnostik thematisieren. Die Suche wurde auf aktuelle deutsche oder englische Arbeiten im Publikationszeitraum zwischen dem 01.01.2018 und dem 30.11.2022 beschränkt. Die systematische Suchstrategie orientierte sich am PICO-Schema und inkludierte sowohl eine Boolesche als auch eine fokuserweiternde Stichwortsuche mithilfe zuvor festgelegter Suchbegriffe. Hinzu kam eine Recherche entsprechend dem Schneeballsystem. Die Aussagen zu den Vor- und Nachteilen wurden nach der Methode der zusammenfassenden Inhaltsanalyse nach Mayring analysiert. Nach Zusammenfassung inhaltsgleicher/ähnlicher Aussagen wurden die Argumente den Kategorien soziale, individuelle oder klinische Aspekte zugeordnet. Zum Zweck der Fokuserweiterung wurde zusätzlich eine Unterscheidung zwischen Argumenten vorgenommen, die spezifisch für die Frühdagnostik der AD sind, und solchen, die für die frühe Diagnostik aller Demenzformen gelten.

Ergebnisse: Insgesamt konnten sieben Reviews eingeschlossen werden. Soziale Argumente reichen vom Schutz des Betroffenen und der Gesellschaft bis hin zu einer möglichen Stigmatisierung nicht nur des Betroffenen, sondern auch der An- und Zugehörigen aufgrund der AD- oder Demenz-Diagnose. Individuelle Argumente erstrecken sich vom Recht auf einen „rationalen Suizid“ inklusive Abwendung

Abkürzungen: AD, Alzheimer's disease (Alzheimer-Krankheit); MCI, Mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung); SCD, Subjective cognitive decline (subjektives Nachlassen kognitiver Fähigkeiten); CD, Cognitive decline (Nachlassen kognitiver Fähigkeiten)

[☆] Non peer-reviewed.

¹ Der Beitrag beruht auf einem Vortrag anlässlich des IQWiG-Herbst-Symposiums 2022 (Köln, 25./26. November 2022).

* Korrespondenzadresse. Natascha Lauer, cand. M.Sc. Psychol. Psychiatrische Universitätsklinik Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland.

E-Mail: Natascha.Lauer@uk-erlangen.de (N. Lauer).

finanzieller und Versorgungsbelastungen für Familienmitglieder bis zum Anrecht, die Diagnose nicht wissen zu wollen („right not to know“). Klinische Argumente beginnen beim wissenschaftlichen Forschungskontext im Sinne der erleichterten Identifikation geeigneter Personen für klinische Studien und enden bei verschiedenartigen negativen Auswirkungen einer falsch positiven oder falsch negativen Frühdiagnose.

Schlussfolgerung: Die Frühdiagnostik der AD sowie anderer Demenzformen ist durch zahlreiche Vor- und Nachteile sozialer, individueller und klinischer Art gekennzeichnet. Die Entscheidung für oder gegen eine Demenz-Frühdiagnostik sollte immer auf der Grundlage des Abwägens gegenwärtiger Vor- und Nachteile im Einzelfall getroffen werden. Dabei sind insbesondere die Wünsche des Betroffenen, die Gültigkeit der verfügbaren Diagnoseverfahren und vor allem auch die Verfügbarkeit wirksamer Präventions- oder Therapieverfahren zu berücksichtigen.

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 31 March 2023

Accepted: 10 April 2023

Available online: 30 May 2023

Keywords:

Alzheimer's disease

Dementia

Early diagnosis

Biomarkers

Ethical issues

Advantages and disadvantages

ABSTRACT

Background: The continuum of Alzheimer's disease (AD) comprises three stages: the pre-clinical stage (with few to no subjective symptoms), the prodromal stage (measurable mild cognitive impairment) and the final stage of clinically manifest (AD) dementia. Neuropathological correlates in accordance with these stages have been found with varying frequency. The aim of early AD diagnosis is to determine such correlates in these preclinical and prodromal stages and to determine the probability of the manifestation of a later AD dementia. In this regard, the prognostic validity is of vital importance. From the perspective of those affected, the issue of early diagnosis cannot be reduced to AD, although Alzheimer's dementia is by far the most common form of dementia. The aim of this review is to provide a literature-based overview of the advantages and disadvantages of early AD diagnosis in contrast to other types of dementia. Based on this, recommendations will be formulated for the prioritisation of early diagnostic advantages and disadvantages in the patient counselling situation in clinical practice.

Methods: Three databases were searched for current reviews addressing the advantages, disadvantages and ethical aspects of early AD diagnosis. The search was limited to current German or English reviews published between January 1, 2018 and November 30, 2022. The systematic search strategy was based on the PICO model and included both a Boolean and a focus-expanding keyword search using previously defined search terms. In addition, snowballing was used as a search strategy. Qualitative synoptic content analysis in accordance with Mayring was used to analyse both advantages and disadvantages. Similar arguments were combined into single statements. The resulting statements were categorized into three main groups: social, individual or clinical aspects. To emphasize the aforementioned aims, arguments were additionally distinguished into "only valid for early AD diagnosis" and "valid for early diagnosis of all types of dementia".

Results: Overall, seven reviews with suitable content were included. Social aspects of early AD diagnosis comprise the protection of the affected person and the society as well as potential stigmatisation of the affected and their family members. Individual arguments range from the right to a "rational suicide", including the avoidance of financial and caregiving burdens on family members, to the right not to know the diagnosis. Clinical arguments include, for example, the scientific research context (facilitating the identification of suitable clinical trial participants) and various negative effects of a false positive or false negative early diagnosis.

Conclusion: Early diagnosis of AD as well as of other forms of dementia is characterised by numerous advantages and disadvantages of a social, individual and clinical nature. The decision for or against early diagnosis should always be made by weighing the current advantages against the disadvantages in a specific case. In particular, the desires of the person affected, the validity of the diagnostic procedures available and, above all, the availability of effective preventive or therapeutic measures must be taken into account.

Hintergrund

Die demenziellen Erkrankungen stellen eine der größten aktuellen und zukünftigen Herausforderungen für das öffentliche Gesundheitswesen, genauso wie für jeden einzelnen Betroffenen und sein Umfeld dar. Aktuell leben weltweit etwa 55 Millionen Menschen mit einer Demenzdiagnose [1]. Es wird prognostiziert, dass diese Zahl u. a. aufgrund des demographischen Wandels bis 2050 auf 115 Millionen ansteigen könnte, woraus ein erheblicher Handlungsdruck resultiert, wirksame Präventions- und Therapiemöglichkeiten zu erforschen [2]. Um diese, sofern vorhanden, gezielt anwenden zu können, ist eine möglichst frühzeitig gestellte, zutreffende Diagnose essentiell.

Aufgrund der hohen Anzahl an Betroffenen lag der Fokus der Frühdiagnostikforschung bisher insbesondere auf der Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's disease, AD). Erforscht wurden vor allem spezifische Biomarker, die mit der Alzheimerpathologie assoziiert

sind [3–6]. Dies führte dazu, dass die AD auf der Grundlage spezifischer Pathomechanismen (vgl. Kapitel „Biomarkerbasierte Methoden der AD-Frühdiagnostik“) [4,7,8] definiert wurde (vgl. Diagnoseleitlinien der National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) [7,9], der International Work Group (IWG) [10] oder der Food and Drug Administration (FDA) [11]). Aufgrund der Entdeckung der mit der Alzheimerpathologie assoziierten Biomarker wurde es überhaupt erst möglich, vor dem Auftreten klinischer Symptome – also im präklinischen Stadium – von einer AD sprechen zu können.

Neben dem Forschungskontext sind Ärzt*innen im klinischen Alltag einem hohen Erwartungsdruck ausgesetzt, und zwar sowohl in diagnostischer („Werde ich eine Demenz bekommen?“) als auch in therapeutischer („Wie kann mir geholfen werden?“) Hinsicht. Auch aus diesem Grund ist die Erforschung wirksamer Präventionsmethoden, exakter Diagnose- (vgl. Kapitel „Diagnostische Genauigkeit der biomarkerbasierten Methoden der

AD-Frühdagnostik“) sowie effektiver Therapieverfahren so wichtig. Existieren für die AD gegenwärtig (noch) keine wirksamen Therapieansätze, die die Progredienz der Erkrankung aufhalten können [12] (vgl. Kapitel „Diskussion und Konklusion“), so sind bei nicht degenerativen Demenzformen entsprechende Ansätze zumindest teilweise vorhanden [13]. Für das klinisch tätige Personal besteht somit die Herausforderung, die Beratung auf den Einzelfall fokussiert durchzuführen [6]. Dabei wird der Einsatz einer möglichst frühen Diagnostik gegenwärtig begleitet von einer ethischen Kontroverse über die Vor- und Nachteile für Betroffene und deren Angehörige. In Kapitel „Vor- und Nachteile der Demenz-Frühdagnostik“, dem Schwerpunkt dieses Beitrags, werden die Argumente für ein Pro und Contra der Frühdagnostik in Form eines Überblicks über die aktuelle Literatur gegenübergestellt. Da im klinischen Alltag die Patient*innenperspektive und folglich der mit der Angst vor Erkrankung oder einer frühen Symptomatik einhergehende Leidensdruck zentral ist, erweitern die Autor*innen hier den Blick auf die Frühdagnostik der kognitiven Beeinträchtigungen im Allgemeinen, also nicht nur auf die AD bezogen. Ein Fallbeispiel aus dem klinischen Alltag soll diesen Aspekt veranschaulichen.

Fallbeispiel (hier die Ausgangssituation; Fortsetzung in Kapitel „Diskussion und Konklusion“)

Ein 56-jähriger, erwerbstätiger Mann stellt sich in der Demenzsprechstunde vor. Sein Vater sei vor zwei Jahren im Alter von 79 Jahren mit den Symptomen einer schweren Demenz verstorben. Seine Mutter, jetzt 78 Jahre alt, lebe in einem Pflegeheim und sei ebenfalls an Demenz erkrankt. Er betont, dass er keine Symptome habe und sich geistig voll leistungsfähig fühle. „Ich mache mir Sorgen, ob ich auch eine Demenz bekomme. Was soll ich machen?“

Definition und Methoden der AD-Frühdagnostik

Einteilung der Demenzformen

Ausgehend von den zugrundeliegenden ätiologischen Bedingungen werden die demenziellen Erkrankungen unterteilt in primäre und sekundäre Demenzen [14]. Zu den primären Formen, bei denen eine unmittelbare Erkrankung bzw. Schädigung des Gehirns vorliegt [14], zählen insbesondere die des degenerativen Typs – am weitaus häufigsten tritt hier die Demenz vom Alzheimer-Typ auf, an der ca. zwei Drittel aller Demenzbetroffenen erkranken [1] sowie andere degenerative Demenzen, wie z. B. die Frontotemporale Demenz (FTD). Hiervon abzugrenzen sind die primären, nicht degenerativen Demenzformen, zu denen die vaskulären Demenzen zählen, sowie die Mischformen, die sich insbesondere aus Alzheimer- und vaskulären Anteilen zusammensetzen [15]. Die selteneren sekundären Demenzformen resultieren symptomatisch aus anderen, ggf. systemischen Erkrankungen bzw. Störungen, bei denen das Gehirn nicht unmittelbar, sondern sekundär betroffen ist. Eine Auswahl verursachender Faktoren sind: Vitamin-B12-Mangel, Hypothyreose, Infektionskrankheiten, Intoxikationen (durch Alkohol oder andere Substanzen) [1,13,15].

Definition der AD-Frühdagnostik

Die Frühdagnostik der AD ist von besonderem Interesse aufgrund der Häufigkeit ihrer klinischen Manifestation: Etwa 70 % aller Demenzformen lassen sich auf die AD zurückführen [1,16], wobei Mischformen (aus Alzheimer- und vaskulärer Demenz) mitberücksichtigt werden sollten [15]. Aus diesem Grund konzentriert sich dieser Beitrag auf die AD-Frühdagnostik.

Der Begriff der Frühdagnostik im Kontext der AD beschreibt allgemein eine möglichst frühe Erkennung der erkrankungsspezifischen pathophysiologischen Veränderungen, die die Prädiktion einer zukünftigen klinisch manifesten Alzheimer-Demenz

ermöglichen soll [16]. Der Begriff der Frühdagnostik lässt sich präziser vor dem Hintergrund der Stadieneinteilung der AD definieren (Abbildung 1). Aktuell wird von einem AD-Kontinuum ausgegangen, auf dem sich verschiedene Stadien differenzieren lassen [6]. Sie unterscheiden sich durch eine Verringerung der kognitiven Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf [6,9,16–19]. Prinzipiell wird unterschieden (Abbildung 1) zwischen einem präklinischen Stadium ohne objektivierbare kognitive Leistungseinbußen (Stufe 1 und 2) [17], einem Prodromalstadium (Stufe 3) mit leichter kognitiver Beeinträchtigung bei prinzipiell intakter Alltagskompetenz (leichte kognitive Beeinträchtigung, mild cognitive impairment, MCI [3]) sowie dem Stadium der klinisch manifesten Alzheimer-Demenz (Stufe 4), bei dem Kognition und alltagspraktische Fähigkeiten zunehmend nachlassen und das schließlich mit ausgeprägter Pflegebedürftigkeit einhergeht [6]. Das präklinische Stadium wird unterteilt in Stufe 1 (vollkommen symptomfrei) und Stufe 2 (subjektive kognitive Beeinträchtigungen ohne objektivierbare Beeinträchtigungen, subjective cognitive decline, SCD [17]).

Entsprechend der Annahmen der neuropathologisch fundierten NIA-AA-Leitlinien [9] wird davon ausgegangen, dass in allen Stadien bereits eine erkrankungstypische Pathologie vorliegt (Beta-Amyloid-Pathologie, Tau-Pathologie, Neurodegeneration). Die Frühdagnostik nutzt die allen Stadien zugrundeliegende AD-typische Pathologie, die durch bestimmte Biomarker erfasst werden kann. Diagnostik im präklinischen Stadium (Stufe 1 und 2) entspricht einer „frühen“ Frühdagnostik, im Prodromalstadium (Stufe 3) einer „späten“ Frühdagnostik [20].

Biomarkerbasierte Methoden der AD-Frühdagnostik

Historisch betrachtet war der Nachweis des Vorhandenseins der AD-spezifischen Pathologie lediglich durch eine Autopsie des Hirngewebes post mortem möglich, was einer „Spätdiagnostik“ entspricht. Die gegenwärtige Frühdagnostik, zu Lebzeiten des Betroffenen in einem möglichst frühen Stadium des AD-Kontinuums die AD-Pathologie nachzuweisen, beruht auf prognostischen Biomarkern [4,9,20]. Hierunter sind quantifizierbare Indikatoren zu verstehen, die über das individuelle Vorliegen pathogener Prozesse Auskunft geben [4,21]. Aufbauend auf den NIA-AA-Kriterien [9] können drei Gruppen von AD-spezifischen Biomarkern in vivo anhand der A/T/N-Klassifikation unterschieden werden (Tabelle 1): Indikatoren für eine individuell vorliegende Amyloid-Pathologie (A), Tau-Pathologie (T) oder Neurodegeneration (N) [22]. Die Grundannahme der AD-Frühdagnostik ist, dass die A/T/N-Biomarker bereits ab Stufe 1 nachweisbar sind und zudem eine prognostische Bedeutung (Vorhersagewert) besitzen [8,22]. Darüber hinaus existieren genetische Marker, insbesondere das ApoE4 [23]. Zu den Verfahren, die eingesetzt werden, um die Biomarker zu erfassen, zählen (I) bildgebende Verfahren und (II) Liquordiagnostik [3–6,9] und neuerdings auf (III) Blutplasma beruhende Verfahren [24–26].

Biomarker zum Nachweis der Amyloid-Pathologie (A). Die Amyloid-Pathologie ist ein Spezifikum der AD-Pathologie. Sie entwickelt sich in der Regel bereits Jahre vor dem Auftreten der Demenzsymptomatik [27] und ist in bestimmten Fällen bis zu zwei Jahrzehnte vor dem eigentlichen Demenzstadium nachweisbar [18,28]. Dies macht sie zu einem interessanten Target der Frühdagnostik. Es kommen biochemische (Liquoranalyse) und bildgebende (Positronenemissionstomographie, PET) Verfahren zum Einsatz (Tabelle 1). Im Liquor cerebrospinalis wird vor allem das Beta-Amyloid_{1–42} (A β _{1–42}) analysiert [5]. Dabei wird angenommen, dass es bei der AD zu einer Amyloid-Aggregation im Gehirn kommt, was wiederum zu einer Reduktion der A β _{1–42}-Konzentration im Liquor führt [5,18]. Die Verwendung von bestimmten Quotienten, etwa A β _{42/40}-Ratio, verspricht eine

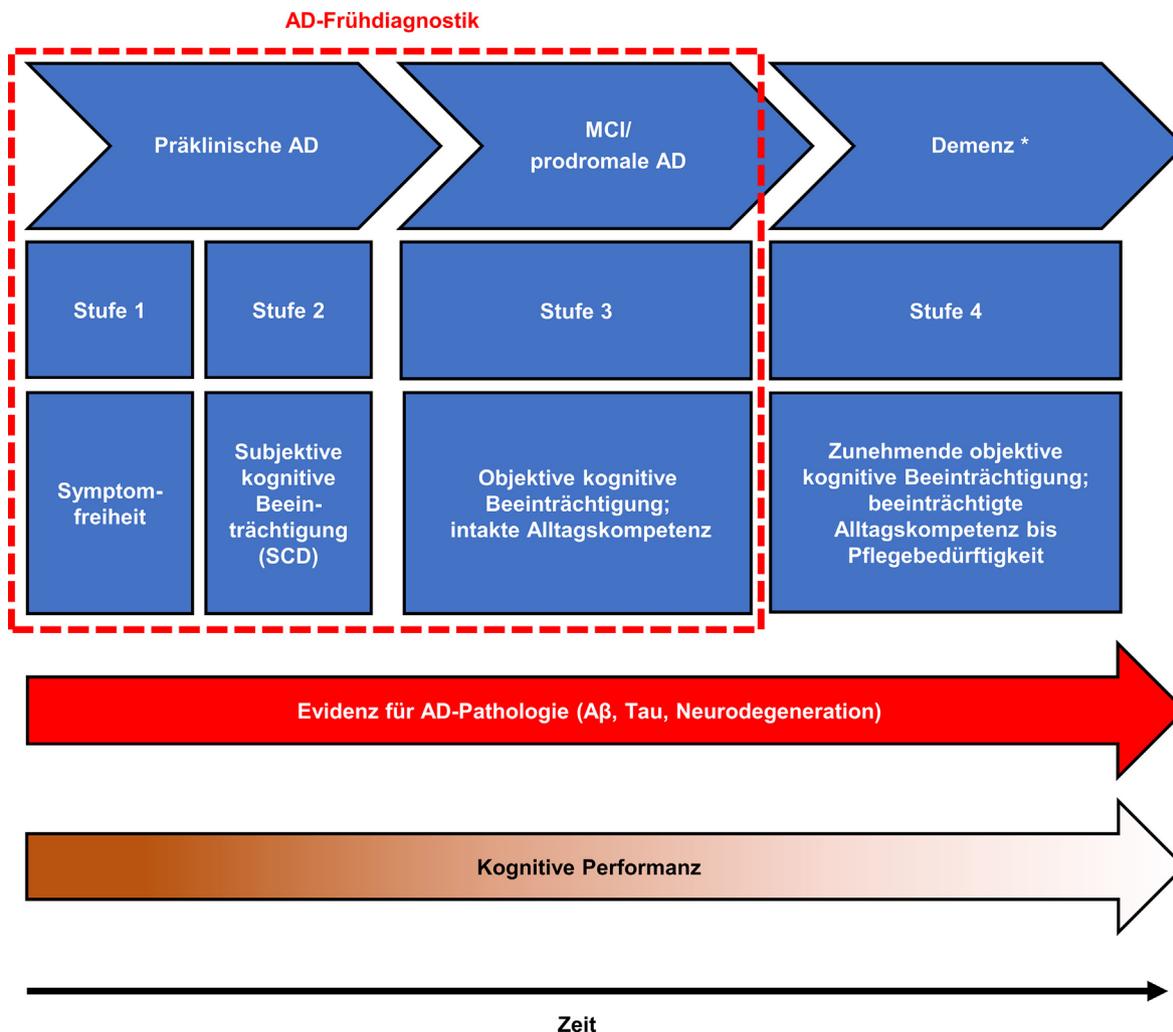


Abbildung 1. Definition der Alzheimer-Frühdagnostik basierend auf der Stadieneinteilung der Alzheimer-Krankheit. **Anmerkung:** Modifizierte Darstellung in Anlehnung an Jack et al. [9], Jessen et al. [17,18], Porsteinsson et al. [6], Rostamzadeh & Jessen [16], Stemmler & Kornhuber [19]. Abkürzungen: AD = Alzheimer-Krankheit; MCI = leichte kognitive Störung; SCD = subjektive kognitive Störung; A β = Beta-Amyloid; Tau = Tau-Protein; * klinisch manifeste Demenz mit der Unterteilung in „leichte Alzheimer-Demenz“, „moderate Alzheimer-Demenz“ und „schwere Alzheimer-Demenz“.

höhere diagnostische Genauigkeit [29,31]. Als bildgebendes Verfahren wird das Amyloid-PET genutzt, bei dem ein radioaktiv markierter Tracer A β in vivo sichtbar macht [4,5,18,26].

Biomarker zum Nachweis der Tau-Pathologie (T). Die Tau-Proteinopathie gilt als weiteres biochemisches Merkmal der Neurodegeneration [30]. Besondere Aufmerksamkeit erfährt das phosphorylierte Tau-Protein (p-Tau), das im Liquor cerebrospinalis erfasst werden kann und dessen Konzentration bei vorliegender AD-Pathologie im Liquor erhöht ist [5,6,27]. Bildgebende Verfahren zur Darstellung des Taus (Tabelle 1) werden erforscht [5,16].

Nachweis der Neurodegeneration (N). Zum Nachweis der Neurodegeneration existieren biochemische und bildgebende Verfahren (Tabelle 1). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese grundsätzlich unspezifisch auf Verletzungen bzw. Nervenzellverlust hinweisen und erst in Kombination mit den A- und T-Biomarkern AD-spezifische Aussagen ermöglichen [9]. Eine erhöhte Konzentration des Gesamt-Tau-Proteins (t-Tau) im Liquor cerebrospinalis wird als biochemisches Verfahren zum Nachweis einer Neurodegeneration eingesetzt [6,9].

Daneben gibt es zwei bildgebende Verfahren: (I) Die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), die eine Darstellung atrophierter Hirnareale ermöglicht – interessant im

Zusammenhang mit AD ist die mediale Temporallappenatrophie/Hippocampusatrophie [6]. (II) Mit der ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (¹⁸F-FDG-PET) kann Hypometabolismus nachgewiesen werden, der im medialen Parietallappen sowie in temporoparietalen bzw. frontalen Hirnarealen als AD-typisch gilt [31].

Einen Ländervergleich der in der klinischen Praxis angewandten biomarkerbasierten AD-Diagnoseverfahren gibt Tabelle 2 wieder. Er zeigt, dass es in Deutschland inzwischen eine umfassendere Kostenerstattung im Vergleich zu anderen westeuropäischen Ländern gibt.

Genetische Marker. Der derzeit etablierteste genetische Marker ist der Apolipoprotein E-Genotyp (ApoE). Dessen ϵ 4-Variante ist mit einem signifikant erhöhten Risiko (Prädisposition) für die spätere Entwicklung einer AD assoziiert [8,17,23,32].

Forschungsgegenstand „Plasmabiomarker“. Aufgrund der geringeren Invasivität im Vergleich zur Lumbalpunktion ist die Suche nach Biomarkern aus dem Blutplasma ein aktueller Forschungsgegenstand [24]. Es wird nach Plasmabestandteilen gesucht, die mit zerebralem Amyloid, Tau und neurodegenerativen Prozessen entsprechend der A/T/N-Klassifikation korreliert sind [25].

Tabelle 1
Übersicht über die im Kontext der Frühdiagnostik angewandten Verfahren.

Diagnostisches Verfahren	Art des Biomarkers	Pathologischer Nachweis *1
Liquordiagnostik	Aβ ₁₋₄₂ -Konzentration oder Aβ _{42/40} -Ratio ↓ p-Tau-Konzentration ↑ t-Tau-Konzentration ↑	Amyloid-Pathologie Tau-Pathologie Neurodegeneration
Amyloid-PET	Kortikale Amyloid-PET-Ligandenbindung	Amyloid-Pathologie
¹⁸F-FDG-PET	Hypometabolismus des medialen Parietallappens, temporoparietaler bzw. frontaler Hirnareale	Neurodegeneration
Tau-PET *2	Kortikale Tau-PET-Ligandenbindung	Tau-Pathologie
MRT	Atrophie im medialen Temporallappen/Hippocampusatrophie; Reduktion der kortikalen Dicke	Neurodegeneration

Anmerkung: Modifizierte Darstellung in Anlehnung an Rostamzadeh & Jessen [31]. Abkürzungen: *1 angelehnt an die NIA-AA-Klassifikation nach Jack et al. [9] und die A/T/N-Klassifikation nach Jack et al. [22]; *2 aktuell nur im Forschungskontext angewandt; Aβ₁₋₄₂ = Beta-Amyloid₁₋₄₂; Aβ_{42/40}-Ratio = β-Amyloid_{42/40}-Ratio; p-Tau = phosphoryliertes Tau-Protein; t-Tau = Gesamt-Tau; Amyloid-PET = Amyloid-Positronenemissionstomographie; ¹⁸F-FDG-PET = ¹⁸F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; Tau-PET = Tau-Protein-Positronenemissionstomographie; MRT = Magnetresonanztomographie.

Diagnostische Genauigkeit der biomarkerbasierten Methoden der AD-Frühdiagnostik

Das zentrale und entscheidende Kriterium für ein diagnostisches Verfahren zur Vorhersage einer späteren Erkrankung ist die Genauigkeit. Sie besitzt zwei Komponenten: (I) Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Vorhersage der (in unserem Fall) später auftretenden Alzheimer-Demenz (der Wert 1,0 bedeutet, dass in 100 % der Fälle die Vorhersage richtig-positiv ist). (II) Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Vorhersage, dass (in unserem Fall) später keine Alzheimer-Demenz auftritt (der Wert 1,0 bedeutet, dass in 100 % der Fälle die Vorhersage richtig-negativ ist). Im (theoretischen) Idealfall liegen Sensitivität und Spezifität bei 1,0; d. h., es gibt keine Fehldiagnose. Je weiter der Wert unterhalb von 1 liegt, desto mehr Fehldiagnosen – fälschlicherweise als krank eingestuft (falsch-positiv) bzw. fälschlicherweise als gesund eingestuft (falsch-negativ) – treten auf. Diese Interpretationsgrundlage gilt es bei allen nachfolgenden Werten zu den verschiedenen Verfahren der AD-Frühdiagnostik zu berücksichtigen.

Die gegenwärtig bestmögliche diagnostische Genauigkeit zur Detektion einer vorhandenen zerebralen AD-Pathologie liefert lediglich der histopathologische Befund post mortem, also retrospektiv [27]. Um jedoch Präventions- und Therapiemöglichkeiten sinnvoll einsetzen zu können, ist eine prospektive Diagnostik in einem möglichst frühen Stadium notwendig. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die aktuell verfügbaren Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der gängigen Verfahren zu AD-Frühdiagnostik auf der Grundlage von aktuellen Metaanalysen. Für die Liquordiagnostik gilt, dass 2 bis 3 von 10 AD-Frühdiagnosen („Sie haben eine AD“)

falsch(-positiv) sind (mittlere metaanalytische Sensitivitätswerte) und dass 3 bis 5 von 10 Diagnosen („Sie haben keine AD“) falsch (-negativ) sind (mittlere metaanalytische Spezifitätswerte). Für die anderen Frühdiagnostikverfahren liegt die diagnostische Genauigkeit in ähnlichen Bereichen (**Tabelle 3**).

Diese Ergebnisse sollten vor dem Hintergrund einer heterogenen und eingeschränkten Studienqualität interpretiert werden. Hauptkritikpunkt ist die vielfach fehlende Autopsievalidierung der lediglich auf klinischen Kriterien beruhenden Alzheimer-Demenz-Diagnose. Weitere Einschränkungen der Aussagefähigkeit ergeben sich u. a. durch eine hohe Heterogenität der Follow-Up-Intervalle bis zum Auftreten der manifesten Demenz, kleinen Stichproben sowie fehlender Einbeziehung anderer Demenzerkrankungen [33]. Außerdem gilt es zu berücksichtigen, dass biomarkerbasierte Testverfahren gegenwärtig noch keiner allgemein gültigen Standardisierung unterliegen und entsprechend unterschiedliche Cut Off-Werte zur (früh-)diagnostischen Einschätzung der AD-Pathologie Verwendung finden [34,35]. Aufgrund der u. a. eingeschränkten diagnostischen Genauigkeit [10] (**Tabelle 3**) – mit einem nicht zu vernachlässigenden Anteil falsch-positiver und falsch-negativer Diagnosen – gibt es eine Expert*innenempfehlung nur für eine „späte“ Frühdiagnostik ab dem Prodromalstadium (Stufe 3, MCI) [16,31,34,36].

Vor- und Nachteile der Demenz-Frühdiagnostik

Methode

Es wurden die Datenbanken PubMed, PsycINFO und Google Scholar genutzt und nach Arbeiten gesucht, die die Aspekte

Tabelle 2
Ländervergleich zur Kostenerstattung biomarkerbasierter AD-Diagnoseverfahren.

Land	MRT	FDG-PET	Amyloid-PET	Liquor
Deutschland	✓	✓	✓	✓
Frankreich	✓	✓	✗	✓
GB	(✓)	(✓)	✓*1	✓
Italien	(✓)*2	(✓)	✓*2	✓*1
Niederlande	(✓)	(✓)	✗	(✓)
Schweden	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Schweiz	✓	✓	✗	✓*2
Spanien	✓	(✓)	✓	✗

Anmerkung: Modifizierte Darstellung in Anlehnung an Frisoni et al. [5], erweitert mittels Informationen für Deutschland von Jessen [18] und Rostamzadeh & Jessen [16,31]. Abkürzungen: ✓ = Kostenerstattung im Kontext der Frühdiagnostik der AD möglich (ggf. individuelle Fallabklärung); (✓) = Kostenerstattung nur zu anderen diagnostischen Zwecken (Abklärung bei manifester Alzheimer-Demenz oder bei Hinweisen auf andere Demenzformen); ✗ = keine Kostenerstattung; GB = Großbritannien; MRT = Magnetresonanztomographie; ¹⁸F-FDG-PET = ¹⁸F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; Amyloid-PET = Amyloid-Positronenemissionstomographie; *1regionale Unterschiede; *2antilige Kostenerstattung.

Tabelle 3

Diagnostische Genauigkeit biomarkerbasierter Methoden der AD-Frühdagnostik zur Vorhersage des Übertritts von MCI zur Alzheimer-Demenz auf der Grundlage von Metaanalysen.

Methode/Biomarker	Diagnostische Genauigkeit						Referenzen	
	Sensitivität *1			Spezifität *1				
	Range (Einzelstudien)	Mittlere meta-analytische Schätzung	95% KI	Range (Einzelstudien)	Mittlere meta-analytische Schätzung	95% KI		
Liquordiagnostik	A β ₁₋₄₂	.36 - 1.00	.81	.72 - .87	.29 - .91	.64 *4	k. A. [37]	
	p-Tau	.40 - 1.00	.81	.64 - .91	.22 - .86	.48 *4	k. A. [38]	
	t-Tau	.51 - .90	.75	.67 - .85	.48 - .88	.72 *4	k. A. [38]	
¹⁸F (Amyloid)-PET	Ligandenbindung*5	k. A.	.89*2 .64*3	.52 - 1.00*2 .53 - .75*3	k. A.	.80*2 .69*3	.44 - .97*2 .60 - .76*3	[39]
		¹⁸F-FDG-PET	Ligandenbindung*5	.25 - 1.00	.76	.54 - .90	.15 - 1.00	.82*4
MRT	Hippocampus (Atrophie)	.28 - 1.00	.73	.64 - .80	.43 - .94	.71	.65 - .77	[41]
	Medialer Temporallappen (Atrophie)	.40 - .86	.64	.53 - .73	.44 - .85	.65	.51 - .76	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; *1 Als Referenzwerte einer ausreichend hohen diagnostischen Genauigkeit gelten für die AD: Sensitivität >.80 - .85; Spezifität >.80 [42,43]; *2 Follow-Up-Intervall = 2 Jahre; *3 Follow-Up-Intervall = 3 Jahre; *4 Aufgrund der Heterogenität der Testschwellenwerte der Einzelstudien war keine zusammenfassende Schätzung der Sensitivität und Spezifität laut Autor*innen möglich. Sensitivitätsschätzungen der dargestellten Metaanalysen (ROC-Analysen) beruhen auf festgesetzten Medianwerten der Spezifität der inkludierten Studien; *5 Sensitivitäts- und Spezifitätswerte variieren mit Art des Liganden, dargestellt sind ausgewählte Studienergebnisse ausschließlich für ¹⁸F.

„Vor- und Nachteile“ sowie „ethische Aspekte“ der AD-Frühdagnostik thematisieren. Die Suche wurde auf aktuelle Übersichtsarbeiten in deutscher und englischer Sprache im Publikationszeitraum 01.01.2018 bis 30.11.2022 beschränkt. Die systematische Suchstrategie orientierte sich an dem PICO-Schema und inkludierte sowohl eine Boolesche-Suche als auch eine fokuserweiternde Stichwortsuche mit Hilfe der zuvor festgelegten Suchbegriffe: „Alzheimer* disease“, „Alzheimer* dementia“, „dementia“, „mild cognitive impairment“, „prodromal Alzheimer* disease“, „subjective cognitive decline“, „predementia“, „asymptomatic“, „unimpaired“, „early diagnosis“, „early detection“, „diagnostic disclosure“, „biomarker based screening“, „biomarker*“, „ethic*“, „ethic* issues“, „advantage*“, „disadvantage*“, „drawback*“, kombiniert mit dem Publikationstyp „systematic review*“ und „review*“. Darauf aufbauend erfolgte zusätzlich eine Suche gemäß dem Schneeballsystem anhand der Referenzen der gefundenen Arbeiten. Die Artikel wurden anhand ihrer Titel und ihrer Abstracts gescreent. Artikel wurden exkludiert, wenn es sich bei diesen nicht um Übersichtsarbeiten handelte, sie in anderer als der deutschen oder englischen Sprache verfasst waren, es sich um inhaltliche Duplikate handelte, der Artikel als Volltext nicht verfügbar war oder wenn der inhaltliche Fokus nicht die Vor- und Nachteile der Frühdagnostik betraf. Auf diese Weise konnten insgesamt sieben Reviews in die Auswertung einbezogen werden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der zusammenfassenden Inhaltsanalyse nach Mayring [44] sind in Tabelle 4 kondensiert dargestellt, indem ähnlich formulierte, jedoch inhaltlich gleiche Argumente zu einer Aussage zusammengefasst wurden. Die Vor- und Nachteile der Demenz-Frühdagnostik wurden dabei nach drei Kategorien eingeteilt: soziale, individuelle oder klinische Aspekte. Soziale Argumente reichen von Schutz des Betroffenen und der Gesellschaft, z. B. durch frühzeitige Abgabe des Führerscheins bis zum Spillover-Stigma, d. h., auch pflegende Angehörige können von einer Stigmatisierung auf Grund der Demenzdiagnose betroffen sein. Individuelle Argumente erstrecken sich vom Recht auf einen „rationalen Suizid“ inklusive Abwendung finanzieller und Versorgungsbelastungen für Familienmitglieder bis zum Anrecht, die Diagnose nicht wissen zu wollen („right not to know“). Klinische

Argumente beginnen beim wissenschaftlichen Forschungskontext, d. h. der erleichterten Identifikation geeigneter Personen für klinische Studien und enden bei negativen Auswirkungen einer falsch-positiven Frühdagnostik: unnötige medikamentöse Behandlungen mit eventuell unerwünschten Wirkungen sowie unberechtigten Ängsten, Sorgen und sämtlichen Folgen einer unzutreffenden aber schwerwiegenden Diagnose.

Bei der Fülle der Argumente, und zwar sowohl auf der Seite der Vorteile als auch auf der Seite der Nachteile, stellt sich die Frage, wie im Einzelfall eine „sinnvolle“ Empfehlung in der Beratungssituation mit der betroffenen Person erarbeitet werden kann. Denn eines ist klar: Die einzelne Person kommt mit ihren Sorgen und Ängsten hinsichtlich einer möglichen, „ernsthaften“ Erkrankung und möchte einen Rat, was in ihrem Fall hilfreich ist. Für diese zentrale Frage sollen im folgenden Abschnitt „Diskussion und Konklusion“ Entscheidungskriterien entwickelt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bestimmte Argumente grundsätzlich, also für alle Ursachen der kognitiven Verschlechterung gelten, andere Vor- und Nachteile jedoch nur für die Frühdagnostik der AD zutreffen - in Tabelle 4 gesondert gekennzeichnet.

Diskussion und Konklusion

Einordnung der Demenz-Frühdagnostik in den klinisch-praktischen Kontext

Aus klinisch-praktischer, also aus ärztlicher Beratungsperspektive, lässt sich die Frühdagnostik nicht auf die AD beschränken, auch wenn sie mit ca. 70 % [1] zur überwiegenden Mehrheit der Demenzen beiträgt. Die AD macht eben nicht 100 % aus. Dadurch wird die Gewichtung der Vor- und Nachteile der Frühdagnostik deutlich komplexer. Hierbei sind drei Kriterien in der Zusammenschau zu berücksichtigen, die nachfolgend überblicksartig dargestellt werden:

- die Stadien des Nachlassens der kognitiven Fähigkeiten (cognitive decline, CD)
- die Ursache/n des CD
- die Behandlungsoption/en des CD

Die Stadien der Frühdagnostik (Abbildung 1) verlaufen von Symptombefreiheit (Stufe 1) über die ausschließlich subjektive

Tabelle 4

Vor- und Nachteile der Demenz-Frühdagnostik.

	Vorteile	Nachteile
Soziale Aspekte	<p>Schutz der Betroffenen und der Gesellschaft, z. B. durch frühzeitige Abgabe des Führerscheins oder des Rechts zu wählen [45,46]</p> <p>Zukünftige Kostenentlastung für das Gesundheitssystem durch den flächendeckenden Einsatz frühdiagnostischer Methoden und langfristige Reduktion des Pflegebedarfs und der Institutionalisierung [45,47–49]</p> <p>Erleichterungen für pflegende Angehörige, z. B. ausreichend Zeit, sich auf die Rolle als Pflegeperson einzustellen & Möglichkeit, frühzeitig Unterstützungsangebote in Anspruch zu nehmen [45,47,48,51]</p>	<p>Gesellschaftliche Stigmatisierung der Betroffenen [45–49]</p> <p>Gesellschaftliche Diskriminierung der Betroffenen, z. B. durch negative berufliche Auswirkungen/Verlust des Arbeitsplatzes, Frühdiagnose als Teil der Krankenakte und dadurch evtl. Veränderungen des Versicherungsschutzes, höhere Beiträge, etc. (je nach Landesrecht) [45–47,49]</p> <p>Gegenwärtige hohe Kostenbelastung für das Gesundheitssystem durch den Einsatz frühdiagnostischer Methoden (z. B. PET) [45,47,49,50]</p> <p>Spillover-Stigma, d. h. auch pflegende Angehörige können von Stigmatisierung betroffen sein [45]</p>
Individuelle Aspekte	<p>Recht auf einen „rationalen Suizid“ inkl. Abwendung finanzieller und Versorgungsbelastungen für Familienmitglieder [46]</p> <p>Erleichterung und Verbesserung der Copingmöglichkeiten durch frühes Wissen über die Ursache der Symptome [45–47,49]</p> <p>Planung & Selbstbestimmung: Möglichkeit, die Versorgung für die Zukunft frühestmöglich und noch eigenständig sowie selbstbestimmt zu regeln [46–49,51]</p> <p>„Right to know“: Anrecht auf eine zutreffende Diagnose [45,46,49]</p>	<p>Starke emotionale Belastung durch frühes Wissen & Unsicherheit bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes, ggf. Entwicklung suicidalen Verhaltens [45–47,49]</p> <p>Ängste im Zuge der frühdiagnostischen (ggf. invasiven) Untersuchungen [50]</p> <p>Frühzeitige Einschränkungen der Autonomie z. B. durch den Verlust des Führerscheins [46,47]</p> <p>„Right not to know“: Anrecht, die Diagnose nicht wissen zu wollen [45,46,49]</p>
Klinische Aspekte	<p>Wissenschaftlicher Forschungskontext: Erleichterte Identifikation geeigneter Personen für klinische Studien; höhere Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Entwicklung neuer Therapieansätze [48,49,51]</p> <p>Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung & Behandlung reversibler Ursachen [45,46,48,51]</p> <p>Ermütigung zu einem gesünderen Lebensstil [45–49]</p> <p>Komplexität der AD-Ätiologie*: Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit und Sicherheit durch den zusätzlichen Einsatz der biomarkerbasierten Frühdiagnostik [45,49]</p>	<p>Limitationen gegenwärtiger Studien*, mangelnde Validierung biomarkerbasierter Methoden in präklinischen Populationen und außerhalb des Forschungssettings [45,49]</p> <p>Fehlen kausaler krankheitsmodifizierender bzw. heilender Präventions- und Therapiemöglichkeiten* [45,46,48,49]</p> <p>Unklare Wirksamkeit unspezifischer Präventions-/Interventionsmaßnahmen, d. h. ein allgemeiner gesundheitsförderlicher Lebensstil ist auch ohne Diagnose indiziert [45,46]</p> <p>Eingeschränkte diagnostische Genauigkeit der frühdiagnostischen, biomarkerbasierten Methoden, v. a. im Vergleich zu histopathologischen Post mortem-Untersuchungen* [45,46,48,49]</p> <p>Individueller Verlauf/mangelnde prognostische Genauigkeit: Nicht alle Personen mit AD-Pathologie entwickeln eine manifeste Demenz* [45,46]</p> <p>Negative Auswirkungen einer falsch-negativen Frühdiagnose: keine Inanspruchnahme einer Behandlung [46,48]</p> <p>Negative Auswirkungen einer falsch-positiven Frühdiagnose: Stress/ Angst & Veränderung der Beziehungen bei Betroffenen & Angehörigen; unnötige (medikamentöse) Behandlungen mit eventuell unerwünschten Wirkungen [45,46,48,49]</p>

Anmerkungen: *spezifische, nur für die AD im Zuge der Frühdiagnostik geltenden Argumente; PET = Positronenemissionstomographie.

Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten (SCD, Stufe 2) hin zur objektivierbaren Verschlechterung (MCI, Stufe 3).

Die Ursachen des CD können sehr vielseitig sein. Grundsätzlich ist zwischen kognitiven Verschlechterungen ohne organisches Korrelat (z. B. Depression) und zwischen demenziellen Entwicklungen zu unterscheiden. Neben den degenerativen Demenzen (insbes. Alzheimer-Demenz, FTD, Lewy-Körper-Demenz), vaskulären Demenzen (insbes. subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie) und anderen primären Demenzen (z. B. Hirntumor, Hydrozephalus) sind sekundäre Demenzen (als Folge z. B. einer Hypothyreose, eines Vitamin-B12-Mangels, eines chronischen Alkoholabusus) zu berücksichtigen. Hierbei ist zu beachten, dass demenzielle Prozesse mit Ausnahme der degenerativen Demenzen

(!) zumindest prinzipiell einer ursächlichen Behandlung zugänglich sind.

Wegen ihres besonderen Stellenwertes aufgrund ihrer großen Häufigkeit soll die gegenwärtige Behandlungssituation der AD – auch im Hinblick auf deren Ursächlichkeit – gesondert betrachtet werden.

Zuerst soll die Frage der Ursächlichkeit beleuchtet werden. Dass ein Zusammenhang zwischen AD-Pathologie (insbes. die aus unlöslichem Beta-Amyloid bestehenden Alzheimer-Plaques) und der klinischen Symptomatik der kognitiven Verschlechterung nicht durchgängig festzustellen ist, ist bereits seit 20 Jahren bekannt. In der sog. “Nun study” [52] wurde von einer Nonne berichtet, die trotz erheblicher AD-Pathologie kognitiv

altersentsprechend normal war: „... an 85-year-old with well-preserved cognitive and physical function ... and an abundance of Alzheimer disease lesions (S. 450)“. Zusammenfassend kann festgestellt werden: **Das Vorhandensein einer AD-Pathologie ist nicht immer mit einem klinisch manifesten Demenzsyndrom verbunden.**

Entscheidend für die Beantwortung der Frage nach der Ursächlichkeit ist die Langzeitstudie von Nicoll et al. [53]. Die Arbeitsgruppe untersuchte, wie sich der klinische Verlauf der Patient*innen darstellte, die vor ca. 20 Jahren aktiv (!) gegen Beta-Amyloid geimpft worden waren. Diese Impf-Studie musste seinerzeit wegen gravierender Nebenwirkungen abgebrochen werden [54]. Bei den Überlebenden fanden Nicoll et al. [53] heraus, dass die Gehirne der aktiv geimpften Personen lebenslang (!) nahezu frei von Beta-Amyloid blieben, sich jedoch klinisch betrachtet in den meisten Fällen eine schwere Demenz entwickelte: „In conclusion, patients with Alzheimer’s disease actively immunized against amyloid- β can remain virtually plaque-free for 14 years ... Despite modification of Alzheimer’s pathology, most patients had progressed to severe dementia ... (S. 2113)“. Dieses Ergebnis besagt eindeutig, dass das „Freimachen“ des Gehirns von Beta-Amyloid nicht regelhaft verhindert, dass sich die AD bis zur schweren

Demenz weiterentwickelt. Zusammenfassend kann festgestellt werden: Wenn die anhaltende „Beseitigung“ von Beta-Amyloid aus dem Cortex nicht davor „schützt“, das klinische Bild einer schweren Demenz zu entwickeln, müssen im Hintergrund andere Pathomechanismen wirksam gewesen sein. **Unter diesen Bedingungen entfällt die AD-Pathologie als Ursache für die Entwicklung einer klinisch schweren Demenz.**

Fasst man die Aspekte hinsichtlich der Ursächlichkeit zusammen, so kann, aber muss ein früh entdecktes, auf der AD-Pathologie beruhendes präklinisches Stadium nicht zwangsläufig in einer klinisch manifesten Alzheimer-Demenz resultieren [18]. Die Anzahl derjenigen, die lediglich eine AD-typische Pathologie ohne Symptome oder mit SCD aufzeigen und in Folge eine klinisch manifeste Demenz entwickeln, ist zudem geringer als die Anzahl der Betroffenen mit MCI [55], sodass gegenwärtig nur die Empfehlung für eine „späte“ Frühdiagnostik ab Stadium drei (MCI) unter Einbezug der klinischen Symptomatik existiert [10,16,34,36].

Unter dieser Prämisse soll als nächstes die seit mehreren Jahren von verschiedenen Pharmafirmen erfolgte Strategie der Behandlung („passive Impfung“) der frühen AD mit monoklonalen Antikörpern gegen Beta-Amyloid, also zu deren Reduktion im Cortex, betrachtet werden. Zuerst ist festzuhalten, dass es auf

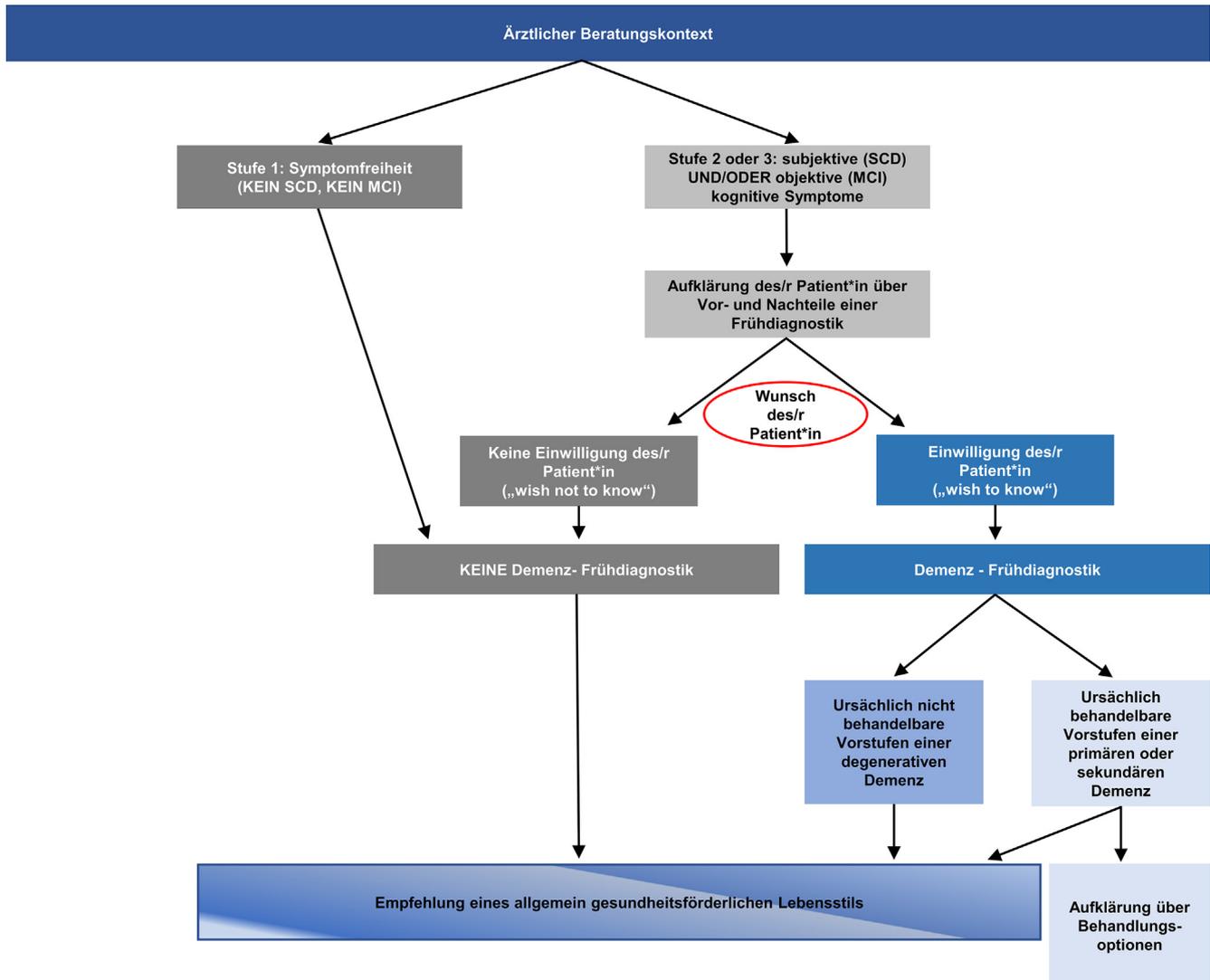


Abbildung 2. Entscheidungspfad für den Einsatz der Demenz-Frühdiagnostik im ärztlichen Beratungskontext. **Abkürzungen:** MCI = leichte kognitive Störung; SCD = subjektive kognitive Störung.

Grundlage der zuvor dargestellten Befunde höchst unwahrscheinlich ist, dass die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern eine kausale Behandlungsstrategie der AD ist. Die vor dem Jahr 2021 mit verschiedenen Antikörpern durchgeführten Phase-III-Studien zeigten keine Überlegenheit der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper, z. B. Solanezumab, im Vergleich zu Placebo [56]. Der Antikörper Aducanumab wurde von der European Medicines Agency wegen fehlender Wirksamkeit im Dezember 2021 nicht zur Behandlung der AD in Europa zugelassen [57]. Zuletzt wurde im Dezember 2022 in den USA der Antikörper Lecanemab zur Behandlung der frühen AD vorläufig zugelassen. Wie auch bei anderen Antikörpern zuvor gelang es mit Lecanemab die zerebrale „Amyloid-Last“ innerhalb von 18 Monaten signifikant zu reduzieren [58]. Wie sind nun die klinischen Wirkungen von Lecanemab zu bewerten? Hier muss zwischen signifikantem und klinisch relevantem Effekt unterschieden werden. Der Effekt-Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde nach 18 Monaten Behandlung bei einer sehr hohen Fallzahl (insg. 1734 Studienteilnehmer*innen) statistisch signifikant (Anmerkung: der *p*-Wert ist fallzahlabhängig!). Wie ist die klinische Relevanz zu beurteilen? Hierzu sind zwei Aspekte anzumerken: (I) Auch in der Lecanemab-Gruppe nahmen z. B. die kognitiven Fähigkeiten kontinuierlich weiter ab. Die Infusionen mit Lecanemab führten insgesamt nur zu einer Abschwächung der weiteren symptomatischen Verschlechterung [58]. Es ist somit weder eine Verbesserung, noch eine Stabilisierung der Symptome – also eine Verhinderung der weiteren klinischen Progression – unter der Behandlung mit Lecanemab im Vergleich zum Therapiebeginn festzustellen [58]. (II) Die Effektstärke, also der Vergleich zwischen Verum- und Placebo-Behandlung, liegt z. B. bei der Zielvariablen „Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SOB)-Score“ mit 0,45 (klinische Endpunktdifferenz des CDR-SOB-Scores zwischen Verum und Placebo) nicht im Bereich klinischer Relevanz, da erst Werte ab 0,5 als klinisch bedeutsam gelten [59,60]. Zudem sind die Effekte für die Betroffenen subjektiv kaum wahrnehmbar [61]. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass diese Behandlungsform invasiv (Infusionen) und nebenwirkungsbehaftet ist (z.B. traten zerebrale Mikroblutungen in der Behandlungsgruppe mit 14,0 % etwa doppelt zu häufig auf wie in der Placebogruppe mit 7,6 % [58]). Die Bilanz der aufgeführten Argumente – Nichtkausalität der Behandlungsoption, Abwägung zwischen Effektstärke und unerwünschten Wirkungen – spricht nicht für eine Behandlung mit Lecanemab in der Routineversorgung.

Auch unter Einbeziehung dieser neuen Studienergebnisse gilt die Empfehlung 92 der S3-Leitlinie „Demenzen“ weiterhin uneingeschränkt [15]: „Es gibt keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz.“ (Evidenzebene Ib).

Empfehlungen für die Praxis

Da das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Therapieoptionen einen wesentlichen Gesichtspunkt bei der Abwägung der Vor- und Nachteile der AD-Frühdagnostik darstellen, sollen im Folgenden Entscheidungsgrundlagen für eine evidenzbasierte Beratung formuliert werden – beruhend auf einem partnerschaftlichen Grundverständnis der ärztlichen Beziehung zu ratsuchenden Personen.

Die **Entscheidungsgrundlagen** für die Gewichtung der Vor- und Nachteile der CD-Frühdagnostik lassen sich in der Praxis eben nicht auf eine AD-Frühdagnostik begrenzen, da dies nicht einer realen Beratungssituation entspricht. Die Ratsuchenden wollen wissen, wie sich aus ärztlicher Sicht ihre individuelle Situation darstellt und zwar völlig unabhängig von der ja noch nicht bekannten Ursache der CD. Die Grundlagen berücksichtigen im Wesentlichen zwei Aspekte:

- In welche Richtung geht der Wunsch des/r Patient*in? Gibt es eine Tendenz für die Dominanz bestimmter Vor- oder Nachteile der Frühdagnostik (z. B. eher in Richtung „wish to know“ oder „wish not to know“)?
- In welcher Stufe der Frühdagnostik befindet sich die/der Ratsuchende voraussichtlich – symptomlos, SCD, MCI?

Das Autor*innenteam empfiehlt folgenden **evidenzbasierten Entscheidungspfad**, der in **Abbildung 2** dargestellt ist:

- Liegen weder subjektive noch objektive kognitive Einbußen vor – also weder SCD noch MCI (Stufe 1) – besteht nach derzeitigem Stand kein Handlungsbedarf, da – falls AD nach umfangreicher Diagnostik wahrscheinlich wäre – keine evidenzbasierte Präventionsmöglichkeit der möglichen Progression (Übergang in die nächste Stufe) existiert.
- Liegen entweder subjektive und/oder objektive kognitive Einbußen vor – also SCD (Stufe 2) oder MCI (Stufe 3) – sollte berücksichtigt werden, dass durch eine systematische Suche nach der/den Ursache/n eine reale Chance besteht, die zwar seltenen, jedoch existierenden Fälle prinzipiell behandelbarer primärer oder sekundärer Demenzursachen zu entdecken und einem Behandlungsversuch zuzuführen (z. B. Hirntumor, Schilddrüsenfunktionsstörung); jedoch nur, falls der Patient*innenwille nicht dagegenspricht („right not to know“).

Fortsetzung des Fallbeispiels

Abschließend wird das eingangs skizzierte **Fallbeispiel** aufgegriffen und in einer Beratungssituation gemäß des vorgeschlagenen Entscheidungspfades (**Abbildung 2**) zum Abschluss gebracht. Ausgangspunkt war ein 56-jähriger Mann, der sich subjektiv bezüglich seiner Kognition unbeeinträchtigt fühlt: „Sie haben zwar ein erhöhtes Risiko, ebenfalls im Verlauf Ihres Lebens an einer Demenz zu erkranken, aber es gibt Fälle, in denen beide Eltern an Demenz erkrankt waren, und deren Kind nie an einer Demenz erkrankte; ebenso gibt es Fälle, bei denen beide Eltern nie an einer Demenz erkrankt waren, und deren Kind später an einer Demenz erkrankte. Außerdem sind die Tests, mit denen eine Alzheimer-Demenz, die häufigste Demenzform, vorhergesagt werden kann, nicht so genau, dass im Einzelfall ein wirklich verlässliches Ergebnis erzielt werden kann. Dennoch gibt es Maßnahmen, mit denen jeder sein Demenzrisiko zumindest verringern kann. Zu empfehlen ist ein gesunder Lebensstil. Die einzelnen Ratschläge sind wissenschaftlich abgesichert und beruhen auf einer Überblicksarbeit [62]: Zu empfehlen ist, Blutdruck, Blutzucker und Cholesterin im Blut zu beobachten, also untersuchen lassen, und, falls eine Erhöhung auftritt, behandeln zu lassen; nicht rauchen; auf ein einigermaßen normales Körpergewicht achten; lebenslang kognitiv, körperlich und sozial aktiv sein; auf erholsamen Schlaf achten; belastenden Stress vermeiden bzw. reduzieren; sich beim Auftreten einer Depression behandeln zu lassen und schließlich Verletzungen des Kopfes (Erschütterungen etc.) möglichst zu vermeiden. – Ansonsten: Genießen Sie Ihr Leben!“

Danksagung

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitssystem (IQWiG) wird für die Vortragseinladung zum Thema dieser Arbeit gedankt.

Interessenkonflikt

Die Autor*innen erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autor*innenschaft

Elmar Gräßel: Konzeptualisierung, Methodik, Formale Analyse, Recherche, Ressourcen, Schreiben–Review & Lektorat, Supervision, Projektverwaltung, Fördermittelakquise. Natascha Lauer: Schreiben–Review & Lektorat, Visualisierung.

Literatur

- [1] World Health Organization, Dementia: Key facts. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, 2022 (accessed 18 December).
- [2] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda S, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin L, Howard R, Kales HC, Larson E, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbaek G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673–734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
- [3] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270–329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
- [4] Dulewicz M, Kulczyńska-Przybyk A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice: the role of CSF biomarkers during the evolution of diagnostic criteria. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8598. <https://doi.org/10.3390/ijms23158598>.
- [5] Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, Demonet J-F, Garibotto V, Giannakopoulos P, Gietl A, Hansson O, Herholz K, Clifford RJ, Nobili F, Nordberg A, Snyder HM, Ten Kate M, Varrone A, Albanese E, Bossuyt P, Carrillo M, Cerami C, Dubois B, Gallo V, Giacobini E, Gold G, Hurst S, Lönneborg A, Lovblad K-O, Mattsson N, Molinuevo J-L, Monsch A, Mosimann U, Padovani A, Picco A, Porteri C, Ratib O, Saint-Aubert L, Scerri C, Scheltens P, Schott J, Sonni I, Teipel S, Vineis P, Visser PJ, Yasui Y, Winblad B. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16(8):661–76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X).
- [6] Porsteinsson A, Isaacson R, Knox S, Sabbagh M, Rubino I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *J Prev Alzheimer's Dis* 2021;8:371–86. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>.
- [7] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263–329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
- [8] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack Jr CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, C RC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- [9] Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14(4):535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- [10] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M, Habert M-O, Nordberg A, Blennow K, Galasko D, Stern Y, Rowe CC, Salloway S, Schneider LS, Cummings JL, Feldman HH. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20(6):484–96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1).
- [11] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation (CBER). Early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment. Guidance for industry. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf>, 2018 (accessed 06 January 2022).
- [12] Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review. *Eur J Med Chem* 2021;216:. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113320>.
- [13] Pawlowski M, Johnen A, Duning T. Früh beginnende Demenzen. *Nervenarzt* 2020;91(10):936–45. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00967-0>.
- [14] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation Psychischer Störungen ICD-10: Kap. V (F) klinisch–diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2015.
- [15] Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinien Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) & Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien, 2016 (accessed 18 December 2022).
- [16] Rostamzadeh A, Jessen F. Prädiktive Diagnostik der Alzheimer-Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2021;89(05):254–66. <https://doi.org/10.1055/a-1370-3142>.
- [17] Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, Van Der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Wagner MA. Conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(6):844–52. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>.
- [18] Jessen F. Demenzvorstadien – sind Risikoprofile und Biomarker für individuelle Prädiktion geeignet? [Konferenzbeitrag]. In: Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V., editor. Demenz – neue Ansätze in Forschung, Diagnose und Therapie; Frankfurt. Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V.; 2019, 14–19.
- [19] Stemmler M, Kornhuber J. Demenzdiagnostik. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2018.
- [20] Chipi E, Salvadori N, Farotti L, Parnetti L. Biomarker-based signature of Alzheimer's disease in pre-MCI individuals. *Brain Sci* 2019;9(9):213. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090213>.
- [21] FDA-NIH Biomarker Working Group: BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource; 2016. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (accessed 17 January 2023).
- [22] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016;87(5):539–47. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>.
- [23] Gupta Y, Lama RK, Kwon G-R. Prediction and classification of Alzheimer's disease based on combined features from apolipoprotein-E genotype, cerebrospinal fluid, MR, and FDG-PET imaging biomarkers. *Front Comput Neurosci* 2019;13:72. <https://doi.org/10.3389/fncom.2019.00072>.
- [24] Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, Lantero-Rodriguez J, Pascoal TA, Suárez-Calvet M, Rosa-Neto P, Blennow K, Zetterberg H. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol* 2022;18(7):400–18. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00665-2>.
- [25] Smirnov DS, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H, Simrén J, Lantero-Rodriguez J, Karikari TK, Hiniker A, Rissman RA, Salmon DP, Galasko D. Plasma biomarkers for Alzheimer's Disease in relation to neuropathology and cognitive change. *Acta Neuropathol* 2022;143(4):487–503. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02408-5>.
- [26] Mahaman YAR, Embaye KS, Huang F, Li L, Zhu F, Wang J-Z, Liu R, Feng J, Wang X. Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention. *Ageing Res Rev* 2022;74:. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101544>.
- [27] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12(2):207–16. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0).
- [28] McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TL, Buckles V, Fagan AM, Holtzman DM, Cairns NJ, Goate AM, Marcus DS, Morris JC, Paumier K, Xiong C, Allegri R, Berman SB, Klunk W, Noble J, Ringman J, Ghetti B, Farlow M, Sperling RA, Chhatwal J, Salloway S, Graff-Radford NR, Schofield PR, Masters C, Rossor MN, Fox NC, Levin J, Jucker M, Bateman RJ. Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology* 2018;91(14):e1295–306. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006277>.
- [29] Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, Kornhuber J, Morris JC, Fagan AM. Cerebrospinal fluid Aβ 42/40 corresponds better than Aβ 42 to amyloid PET in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55(2):813–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-160722>.
- [30] Klotz S, Gelpi E. Neuropathologie der Demenzen. *Wien Klin Wochenschr* 2021;171:257–73. <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00848-4>.
- [31] Rostamzadeh A, Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiaktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung: Zusammenfassung aktueller Empfehlungen. *Nervenarzt* 2020;91(9):832–42. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00907-y>.
- [32] Scheltens P, Blennow K, Breteler M, De Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388(10043):505–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1).
- [33] Szalárdy L, Zádori D, Klivényi P, Vécsei L. The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the evolution of diagnostic criteria in Alzheimer's disease: shortcomings in prodromal diagnosis. *J Alzheimers Dis* 2016;53(2):373–92. <https://doi.org/10.3233/JAD-160037>.
- [34] Herukka S-K, Simonsen AH, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, Engelborghs S, Frisoni GB, Gabryelewicz T, Galluzzi S, Handels R, Kramberger MG, Kulczyńska A, Molinuevo JL, Mroczko B, Nordberg A, Oliveira CR, Otto M, Rinne JO, Rot U, Saka E, Soininen H, Struyfs H, Suardi S, Visser PJ, Winblad B, Zetterberg H, Waldemar G. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2017;13(3):285–95. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.009>.

- [35] Niemantsverdriet E, Valckx S, Bjerke M, Engelborghs S. Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use. *Acta Neurol Belg* 2017;117:591–602. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0816-5>.
- [36] Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, Schindler S, Carrillo MC, Hendrix JA, Ross A, Illes J, Ramus C, Fifer S. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14(11):1505–21. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.220>.
- [37] Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, Flicker L, Mason SE, McShane R. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:1–80. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008782.pub4>.
- [38] Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:1–97. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010803.pub2>.
- [39] Martínez G, Vernooij RW, Padilla PF, Zamora J, Cosp XB, Flicker L. ¹⁸F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:1–44. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012216.pub2>.
- [40] Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:1–96. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010632.pub2>.
- [41] Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, Lista C, Costantino G, Frisoni G, Virgili G. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:1–184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>.
- [42] The Ronald National Institute on Aging Working Group. Consensus report of the working group on: "Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease". *Neurobiol Aging* 1998;19(2):109–16. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(98\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00022-0).
- [43] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Luthmann J, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Shaw L, Shen L, Schwarz A, Togat AW, Trojanowski JQ. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement* 2015;11(6):e1–e120. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.001>.
- [44] Mayring P, Fenzl T. *Qualitative Inhaltsanalyse*. In: Baur N, Blasius J, editors. *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. Wiesbaden: Springer; 2022. p. 691–706.
- [45] Van der Schaar J, Visser LN, Bouwman FH, Ket JC, Scheltens P, Bredenoord AL, van der Flier WM. Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review. *Alzheimer's Res Ther* 2022;14(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00971-3>.
- [46] Vanderschaeghe G, Dierickx K, Vandenbergh R. Review of the ethical issues of a biomarker-based diagnoses in the early stage of Alzheimer's disease. *J Bioeth Inq* 2018;15(2):219–30. <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9844-y>.
- [47] Rasmussen J, Langerman H. Alzheimer's disease – why we need early diagnosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2019;123–30. <https://doi.org/10.2147/DNND.S228939>.
- [48] Sabbagh MN, Boada M, Borson S, Chilukuri M, Doraiswamy P, Dubois B, Ingram J, Iwata A, Porsteinsson A, Possin K, Rabinovici GD, Vellas B, Chao S, Vergallo A, Hampel H. Rationale for early diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) supported by emerging digital technologies. *J Prev Alzheimer's Dis* 2020;7:158–64. <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.19>.
- [49] Smedinga M, Tromp K, Schermer MH, Richard E. Ethical arguments concerning the use of Alzheimer's disease biomarkers in individuals with no or mild cognitive impairment: a systematic review and framework for discussion. *J Alzheimer's Dis* 2018;66(4):1309–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-180638>.
- [50] Ausó E, Gómez-Vicente V, Esquivá G. Biomarkers for Alzheimer's disease early diagnosis. *J Pers Med* 2020;10(3):114. <https://doi.org/10.3390/jpm10030114>.
- [51] De Levante RD. The knowledge and attitudes of primary care and the barriers to early detection and diagnosis of Alzheimer's disease. *Medicina* 2022;58(7):906. <https://doi.org/10.3390/medicina58070906>.
- [52] Snowden DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003;139(5_Part_2):450–544. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00014.
- [53] Nicoll JA, Buckland GR, Harrison CH, Page A, Harris S, Love S, Neal JW, Holmes C, Boche D. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain* 2019;142(7):2113–26. <https://doi.org/10.1093/brain/awz142>.
- [54] Check E. Alzheimer's vaccine setback confirmed. *Nature* 2003. <https://doi.org/10.1038/news030310-15>.
- [55] Wolfsgruber S, Polcher A, Koppara A, Kleineidam L, Frölich L, Peters O, Hüll M, Rütger E, Wiltfang J, Maier W, Kornhuber J, Lewczuk P, Jessen F, Wagner M. Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2017;58(3):939–50. <https://doi.org/10.3233/JAD-161252>.
- [56] Richard E, Den Brok MG, Van Gool WA. Bayes analysis supports null hypothesis of anti-amyloid beta therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2021;17(6):1051–105. <https://doi.org/10.1002/alz.12379>.
- [57] Mahase E. Aducanumab: European agency rejects Alzheimer's drug over efficacy and safety concerns. *BMJ* 2021;375:. <https://doi.org/10.1136/bmj.n3127n3127>.
- [58] Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388(1):9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
- [59] O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol* 2008;65(8):1091–105. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>.
- [60] Lynch C, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen R, Walsh J, Lawlor B. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(1):40–3. <https://doi.org/10.1159/000089218>.
- [61] Müller T. Diskussion um Lecanemab: Zeitenwende für die Alzheimer-Therapie oder kaum spürbarer Effekt?. *DNP* 2023;24(1):22. <https://doi.org/10.1007/s15202-023-5614-8>.
- [62] Yu J-T, Xu W, Tan C-C, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, Pan A, Zhang C, Jia J, Feng L, Kua EH, Wang Y-J, Wang H-F, Tan M-S, Li J-Q, Hou X-H, Wan Y, Tan L, Mok V, Tan L, Dong Q, Touchon J, Gauthier S, Aisen PS, Vellas B. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1201–1219. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321913>.