

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Ανθρωπιστικών και Κοινωνικών Επιστημών

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Βιοηθική

Μεταπτυχιακή Διατριβή



Προσυμπτωματικός Γενετικός Έλεγχος για τη Νόσο
Alzheimer με Όψιμη Έναρξη: μια Ηθική Προσέγγιση

Dr. Birgit Teichmann

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Μαρία Χωριανοπούλου

05/2023

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Σχολή Ανθρωπιστικών και Κοινωνικών Επιστημών

**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Βιοηθική**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

**Προσυμπτωματικός Γενετικός Έλεγχος για τη Νόσο
Alzheimer με Όψιμη Έναρξη: μια Ηθική Προσέγγιση**

Dr. Birgit Teichmann

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Μαρία Χωριανοπούλου**

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων για απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών στην Βιοηθική από τη Σχολή Ανθρωπιστικών και Κοινωνικών Επιστημών του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

05/2023

Περίληψη

Ο όρος «άνοια» αναφέρεται σε μια κλινική εικόνα κατά την οποία υπάρχει μια σοβαρή έκπτωση διαφόρων γνωστικών λειτουργιών και καθημερινών δεξιοτήτων οδηγώντας τελικά στην απώλειά τους, όπου τα πάσχοντα άτομα δεν μπορούν πλέον να ζήσουν μια ανεξάρτητη ζωή. Τα αίτια της άνοιας μπορεί να είναι ποικίλα, όπως και η κληρονομικότητα, που κυμαίνεται από τη μεντελική κληρονομικότητα που παρατηρείται στη νόσο Huntington έως τα γονίδια ευαισθησίας - όπως το APOE ε4 στην άνοια Alzheimer όψιμης έναρξης - που μπορούν να υποδείξουν μόνο μια πιθανότητα κινδύνου, η οποία συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

Χωρίς αποδεδειγμένο μέτρο πρόληψης και θεραπείας, η τάση προς τον προ-συμπτωματικό έλεγχο έχει προκαλέσει έντονη ηθική και κοινωνιολογική κριτική. Οι πληροφορίες πρόβλεψης μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρά ηθικά προβλήματα σε ατομικό επίπεδο (ψυχολογική δυσφορία, έως και αυτοκτονία για προληπτικούς λόγους), στο πλαίσιο της οικογένειας (διλήμματα αποκάλυψης μεταξύ ιδιωτικότητας, προστασίας και οικογενειακών ευθυνών), καθώς και σε κοινωνικό επίπεδο (στιγματισμός). Προϋπόθεση για τη γενετική εξέταση είναι η συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, η οποία συνεπάγεται αυτόνομη απόφαση. Σύμφωνα με τη θεωρία των Beauchamps και Childress, η προϋπόθεση για μια αυτόνομη πράξη είναι α) η πρόθεση, β) η κατανόηση και γ) να είναι μη ελεγχόμενη από άλλους. Δεδομένου ότι ο προσδιορισμός του κινδύνου για τα γονίδια ευαισθησίας δεν είναι εύκολο να κατανοηθεί ακόμη και από τους ειδικούς - επειδή η ανάπτυξη μιας νόσου επηρεάζεται από έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η πιθανότητα εξασφάλισης της δεύτερης προϋπόθεσης - της κατανόησης - είναι μάλλον χαμηλή. Λόγω της συμβίωσης των ατόμων σε οικογένειες και άλλες κοινωνικές σχέσεις, καθώς και του γεγονότος ότι ο προγνωστικός έλεγχος αποκαλύπτει πληροφορίες όχι μόνο για το άτομο, αλλά και για τους συγγενείς εξ αίματος, είναι δύσκολη η τήρηση της τρίτης προϋπόθεσης, του μη ελεγχόμενου. Η απόφαση υπέρ ή κατά μιας γενετικής εξέτασης μπορεί επομένως να επηρεάζεται τόσο από το καθήκον προς τους συγγενείς, όσο και από το καθήκον προς την κοινωνία. Αυτό όμως επηρεάζει άμεσα το «δικαίωμα άγνοιας», το οποίο είναι κατοχυρωμένο τόσο στο ευρωπαϊκό, όσο και στο εθνικό δίκαιο και μπορεί να χαρακτηριστεί από ηθικής άποψης ως ορθή -σε αντίθεση με την καντιανή- προοπτική τουλάχιστον, εφόσον κανείς άλλος «να μην βλάπτεται» από την πράξη της άγνοιας - κάτι που μπορεί να υποτεθεί στην περίπτωση της προσυμπτωματικής γενετικής εξέτασης για την APOE ε4 λόγω της αβεβαιότητας στην πρόβλεψή της.

Summary

The term "dementia" refers to a clinical picture in which there is severe impairment of several cognitive functions that lead to the loss of mental functions and everyday skills, so that the affected persons can no longer lead an independent life. The causes of dementia can be manifold, as well as the heritability, ranging from Mendelian inheritance seen in Huntington Disease to susceptibility genes - like APOE ϵ 4 in late onset Alzheimer's Dementia - that can only indicate a risk probability, which is associated with a higher probability for the occurrence of the disease.

Without proven preventive and treatment measure, the trend towards pre-symptomatic prediction has evoked strong ethical and sociological criticism. Predictive information can pose difficult ethical problems on individual level (psychological distress, up to pre-emptive suicide), within family context (disclosure dilemmas between privacy, protection, and family responsibilities), as well as on a societal level (stigmatization).

A prerequisite for genetic testing is an informed consent, which implies an autonomous decision. According to theory of Beauchamps and Childress, the premise for an autonomous action is intention, understanding and noncontrol. Since the risk determination for susceptibility genes is not easy to understand even for experts – because the development of a disease is influenced by a combination of genetic and environmental factors - the probability of ensuring the second premise - understanding - is rather low. Due to the embeddedness of individuals in families and other social alliances, as well as the fact that predictive testing reveals information not only about the individual, but also about blood relatives, it is hardly possible to comply with the third premise of noncontrol. The decision for or against a genetic test can therefore be strongly influenced both by a duty to relatives and by a sense of duty to society. This sense of duty in turn has a direct influence on the "right not to know", which is anchored in European as well as in national law and can also be classified as correct from an ethical point of view - contrary to the Kantian perspective - at least as long as no one else is harmed by the uninformedness - which can be assumed in the case of the presymptomatic test for APOE ϵ 4 due to its uncertainty in prediction.

„Warum gabst du mir zu sehen, Was ich doch nicht wenden kann?“¹

Friedrich Schiller, Cassandra
(1759-1805)

Ευχαριστίες

Ένα μεγάλο «ευχαριστώ» οφείλω στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, την Μαρία Χωριανοπούλου, για την διαρκή συμβουλευτική καθοδήγηση και υποστήριξή της, καθ' όλο το διάστημα της συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους συναδέλφους μου, πρωτίστως τον καθηγητή κύριο Andreas Kruse, πρώην μέλος της ηθικής επιτροπής της Γερμανίας που με παρακίνησε και με ενθάρρυνε στην πραγμάτωση του εν λόγω μεταπτυχιακού και τον καθηγητή κύριο Konrad Beyreuther, που μου έδωσε την απαραίτητη ελευθερία στην δουλειά. Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Μάρα Γκιόκα, η οποία με βοήθησε με ανείπωτη υπομονή στην προσαρμογή των κειμένων μου σε κατανοητά ελληνικά, καθώς και όλες τις φίλες μου που γνώρισα στο προηγούμενο μεταπτυχιακό στο ΕΑΠ που με τη διαρκή τους ενθάρρυνση με βοήθησαν να προχωρήσω και με αυτό το μεταπτυχιακό στην Βιοηθική. Είμαι πολύ ευγνώμων που μπόρεσα να γνωρίσω ξανά ανθρώπους σε αυτό το πρόγραμμα σπουδών που με στήριξαν μέσα από καθημερινές ανταλλαγές, αμοιβαία ενθάρρυνση σε κάπως πιο δύσκολα θέματα, συνομιλίες και συζητήσεις και μου έδειξαν ξανά ότι ακόμα και σε ένα διαδικτυακό πρόγραμμα σπουδών, η άμεση επαφή με ανθρώπους που επιδιώκουν παρόμοιους στόχους και ενδιαφέροντα είναι απείρως πολύτιμη, ευχαριστώ Ηρώ!!! Τέλος, το μέγιστο ευχαριστώ, εκφράζω στην οικογένειά μου, για την υπομονή, την στήριξη και την συνεχή ενθάρρυνσή τους, καθ' όλα αυτά τα απαιτητικά και επίπονα πολλές φορές έτη, που χρειάστηκαν για την τέλεση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

¹ «Γιατί μου έδωσες να δω
αφού δεν μπορώ να αποτρέψω;»

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Summary	iv
Ευχαριστίες	vi
Περιεχόμενα.....	vii
Κατάλογος Σχημάτων	viii
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια	ix
1 Εισαγωγή	1
1.1 Σκοπός της Παρούσας Μελέτης	4
2 Γενετική της Άνοιας	6
2.1 Η Νόσος Χορεία Huntington.....	9
2.2 Η Μετωποκροταφική Άνοια	10
2.3 Η Νόσος Alzheimer	12
3 Προσυμπτωματικές Γενετικές Εξετάσεις.....	16
3.1 Η Νόσος Huntington.....	18
3.2 Η Μετωποκροταφική Άνοια	20
3.3 Η Νόσος Alzheimer	21
4 Αυτονομία.....	24
4.1 Η Ατομικιστική Θεώρηση της Αυτονομίας	24
4.2 Η Σχισιακή Αυτονομία.....	27
5 Προϋποθέσεις για την Αυτονομία: Γνώση και Στάση	30
5.1 Γενετικός Ντετερμινισμός - Επιγενετική	30
5.2 Γενετική Γνώση	35
5.3 Γνώση σχετικά με την Άνοια - Πρόληψη	38
5.4 Στάσεις απέναντι στις Γενετικές Εξετάσεις - Κίνητρα και Εμπόδια.....	40
6 Το Δικαίωμα της Άγνοιας.....	45
6.1 Το Δικαίωμα «Άγνοιας» - από Νομική Άποψη.....	45
6.2 Το Δικαίωμα «Άγνοιας» - μια Ηθική Προσέγγιση	48
6.3 Το Καθήκον της Γνώσης.....	50
6.4 Το Δικαίωμα «Άγνοιας» στην Περίπτωση ΝΑΟΕ.....	52
7 Οι Αρχές της Βιοηθικής: Αυτονομία, Αγαθοπραξία, μη Πρόκληση Βλάβης και Δικαιοσύνη ..	53
7.1 Η Αρχή της Αυτονομίας	54
7.2 Η Αρχή της Αγαθοπραξίας.....	55
7.3 Η Αρχή της μη Πρόκλησης Βλάβης.....	56
7.4 Η Αρχή της Δικαιοσύνης	59
8 Η Σημασία της Γενετικής Συμβουλευτικής	61
8.1 Το Επάγγελμα του Γενετικού Συμβούλου	61
8.2 Η Διαδικασία της Γενετικής Συμβουλευτικής	63
8.3 Γενικές Κατευθυντήριες Γραμμές για τον Προσυμπτωματικό Έλεγχο για APOE ε4	65
9 Επίλογος	67
A Βιβλιογραφία	72

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Παθογένεια στη μεντελική έναντι της σύνθετης νόσου.....	7
Σχήμα 2: Τύποι άνοιας αναλογικά με την εξάρτηση σε νοητική και σωματική τους εξασθένιση	8
Σχήμα 3: Το τοπίο των διαταραχών του φάσματος της FTD	11
Σχήμα 4: Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer	14
Σχήμα 5: Χρονοδιάγραμμα του διαφορετικού χρόνου εξετάσεων.....	19
Σχήμα 6: Λόγοι για τη διενέργεια εξετάσεων σε HD	20
Σχήμα 7: Επιγενετικοί μηχανισμοί: σύνδεση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και φαινοτυπικών αλλαγών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.....	33
Σχήμα 8: Οι 15 τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την άνοια.....	39
Σχήμα 9: Health Belief Model.....	43
Σχήμα 10: Οι αρχές της βιοηθικής	60
Σχήμα 11: Πρωτόκολλα για γενετικές εξετάσεις για EOAD	64
Σχήμα 12: Παράγοντες που ενδεχομένως επηρεάζουν την απόφαση να υποβληθούν σε εξέταση.....	70

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
APOE	Apolipoprotein E /απολιποπρωτεΐνη E
APP	Amyloid Beta Precursor Protein/ πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς
BGD	Belief in Genetic Determinism
DAS	Dementia Attitude Scale
DKAT2	Dementia Knowledge Assessment Tool 2
DTC	direct-to-consumer
EBMG	European Board of Medical Genetics
GCRB	GeneticCounselling Registration Board
HBM	Health Belief Model
HD	Huntington Disease/νόσος χορεία Huntington
HGP	Human Genome Project
IVF	in-vitro-fertilization/εξωσωματική γονιμοποίηση
kb	kilo base
kDa	kilo Dalton
LBD	Lewy Body Disease/ νόσος των σωμάτων Lewy
NSGC	National Society of Genetic Counsellors
PSEN1	presenilin 1/πρεσενιλίνη 1
PSEN2	presenilin 2/πρεσενιλίνη 2
PRE-DEM	Perceptions regarding pRE-symptomatic DEMentia testing
PRISM-PC	Perceptions Regarding Investigational Screening for Memory in Primary Care
PUGGS	Public Understanding and Attitudes towards Genetics and Genomics
Αβ	πεπτιδίου β-αμυλοειδούς
AEB	αγγειακή εγκεφαλική βλάβη
AMA	άτομα με άνοια
MKA	μετωποκροταφική άνοια
NA	νόσος Alzheimer
NAOE	νόσος Alzheimer με όψιμη έναρξη

ΝΑΠΕ	νόσος Alzheimer με πρώιμη έναρξη
ΠΠΑ	πρωτοπαθής προοδευτική αφασία
σΜΚΑ	σποραδική ΜΚΑ
σφΜΚΑ	συμπεριφορική παραλλαγή της ΜΚΑ
ΣΙ	σκλήρυνση του ιππόκαμπου

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η άνοια - ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών πέρα από τις συνήθεις συνέπειες της βιολογικής γήρανσης, επηρεάζει τη μνήμη, τη σκέψη, τον προσανατολισμό, την κατανόηση, τους υπολογισμούς, την ικανότητα μάθησης, τη γλώσσα και την κρίση, η οποία συνήθως συνοδεύεται από αλλαγές στη διάθεση, τον συναισθηματικό έλεγχο, τη συμπεριφορά ή τα κίνητρα και τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Είναι μία από τις πιο επίφοβες ασθένειες² και η 7η κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως με πάνω από 55 εκατομμύρια ανθρώπους να πάσχουν παγκοσμίως.³ Ετησίως καταγράφονται σχεδόν 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις, αν και εκτιμάται ότι το 75% των ατόμων με άνοια (AMA) δεν διαγιγνώσκονται, ποσοστό που φτάνει έως και το 90% σε ορισμένες χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.⁴ Χωρίς αποτελεσματική θεραπεία, η άνοια δεν αποτελεί μόνο μια απειλή για τη δημόσια υγεία, αλλά και μια πρόκληση για το σύστημα υγείας και τους οικογένειακούς φροντιστές, λόγω των σημαντικών επιπτώσεών της στη σωματική και ψυχική κατάσταση της υγείας⁵, στην κοινωνική απομόνωση⁶ και στην οικονομική κατάσταση⁷ των τελευταίων.

² Perla Werner et al., "Fear About Alzheimer's Disease Among Israeli and German Laypersons, Persons with Mild Neurocognitive Disorder and Their Relatives: A Qualitative Study," *International psychogeriatrics* 33, no. 10 (2021): 1019, <https://doi.org/10.1017/s1041610220003397>.

³ Alzheimer's Disease International, "World Alzheimer Report 2021: Journey Through the Diagnosis of Dementia," 2021, 17, accessed July 16, 2022, <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>.

⁴ Alzheimer's Disease International, "World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia," 19.

⁵ Carlene S. S. Manzini and Francisco A. C. do Vale, "Emotional Disorders Evidenced by Family Caregivers of Older People with Alzheimer's Disease," *Dementia & neuropsychologia* 14, no. 1 (2020): 57, <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010009>.

⁶ Jennie Meyer, Joanne Mc Cullough, and Ingela Berggren, "A Phenomenological Study of Living with a Partner Affected with Dementia," *British journal of community nursing* 21, no. 1 (2016): 27, <https://doi.org/10.12968/bjcn.2016.21.1.24>.

⁷ Rachel Flynn and Helen Mulcahy, "Early-Onset Dementia: The Impact on Family Care-Givers," *British journal of community nursing* 18, no. 12 (2013): 601, <https://doi.org/10.12968/bjcn.2013.18.12.598>.

Παρόλο που ο έλεγχος ρουτίνας θα μπορούσε να οδηγήσει σε υψηλότερο ποσοστό διάγνωσης και η έγκαιρη θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει τη γνωστική έκπτωση, τα αποτελέσματα κάποιες φορές μπορεί να είναι αβέβαιης κλινικής σημασίας στην έγκαιρη θεραπεία.⁸ Οι εξελίξεις στη διάγνωση της άνοιας οδήγησαν σε αυξανόμενο αριθμό μελετών σχετικά με την αποδοχή του έγκαιρου ελέγχου της άνοιας⁹ σε ηλικιωμένους ενήλικες. Με την ταχεία ανάπτυξη στον τομέα της βιοϊατρικής και της γενετικής, κάθε χρόνο διατίθενται νέοι βιοδείκτες που επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση, καθώς και την προσυμπτωματική διάγνωση και μπορεί τελικά να είναι σε θέση να προβλέψουν την πορεία της νόσου, αν και επί του παρόντος, οι ήδη εξετασθέντες βιοδείκτες δεν ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις κλινικής εγκυρότητας.¹⁰

Επιπλέον, γενετικές εξετάσεις για διάφορες μορφές άνοιας είναι πλέον διαθέσιμες, όπως για την νόσο (ή χορεία) του Huntington (HD)¹¹, την μετωποκροταφική άνοια (ΜΚΑ)¹², καθώς και για την νόσο Alzheimer με πρώιμη έναρξη (ΝΑΠΕ) ή με όψιμη έναρξη (ΝΑΟΕ)¹³. Αυτές

⁸ Jacqueline S. Birks, Lee Y. Chong, and John Grimley Evans, "Rivastigmine for Alzheimer's Disease," *The Cochrane database of systematic reviews* 9 (2015): 8, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>.

⁹ Malaz Boustani et al., "P4-173: The PRISM-PC Questionnaire," *Alzheimer's & Dementia* 2, 3S_Part_18 (2006), <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2006.05.1912>; Malaz Boustani et al., "Who Refuses the Diagnostic Assessment for Dementia in Primary Care?," *International journal of geriatric psychiatry* 21, no. 6 (2006), <https://doi.org/10.1002/gps.1524>; Malaz Boustani et al., "Measuring Primary Care Patients' Attitudes About Dementia Screening," *International journal of geriatric psychiatry* 23, no. 8 (2008), <https://doi.org/10.1002/gps.1983>; Malaz A. Boustani et al., "Caregiver and Noncaregiver Attitudes Toward Dementia Screening," *Journal of the American Geriatrics Society* 59, no. 4 (2011), <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03327.x>; James E. Galvin et al., "Psychosocial Determinants of Intention to Screen for Alzheimer's Disease," *Alzheimer's & dementia the journal of the Alzheimer's Association* 4, no. 5 (2008), accessed May 24, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.09.005>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2608720/pdf/nihms70264.pdf>; James E. Galvin et al., "Development of a Population-Based Questionnaire to Explore Psychosocial Determinants of Screening for Memory Loss and Alzheimer Disease," *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 20, no. 3 (2006), <https://doi.org/10.1097/00002093-200607000-00010>; Tracey Holsinger et al., "Acceptability of Dementia Screening in Primary Care Patients," *International journal of geriatric psychiatry* 26, no. 4 (2011), <https://doi.org/10.1002/gps.2536>; Sarah R. Braun et al., "Acceptance of and Attitudes Towards Alzheimer's Disease Screening in Elderly German Adults," *International psychogeriatrics* 26, no. 3 (2014), <https://doi.org/10.1017/S1041610213002044>.

¹⁰ Pia Erdmann and Martin Langanke, "The Ambivalence of Early Diagnosis - Returning Results in Current Alzheimer Research," *Current Alzheimer research* 15, no. 1 (2018): 29, <https://doi.org/10.2174/1567205014666170908101237>.

¹¹ Stephanie J. Bird, "Presymptomatic Testing for Huntington's Disease," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 253, no. 22 (1985): 3286, <https://doi.org/10.1001/jama.1985.03350460086027>.

¹² Caroline V. Greaves and Jonathan D. Rohrer, "An Update on Genetic Frontotemporal Dementia," *Journal of neurology* 266, no. 8 (2019): 2076, <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>.

¹³ J. S. Roberts, Laura B. Dunn, and Gil D. Rabinovici, "Amyloid Imaging, Risk Disclosure and Alzheimer's Disease: Ethical and Practical Issues," *Neurodegenerative disease management* 3, no. 3 (2013): 222, <https://doi.org/10.2217/nmt.13.25>.

χρησιμοποιούνται σήμερα κυρίως για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, και ιδιαίτερα στην περίπτωση της νόσου του Huntington σε ασυμπτωματικά άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό, επειδή το γονίδιο για την HD είναι αυτοσωμικό επικρατές με προφανώς πλήρη διεισδυτικότητα¹⁴.

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει προτείνει μια σειρά πιθανών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση των ανθρώπων - όχι μόνο για έγκαιρη διάγνωση, αλλά και - να διενεργήσουν ένα προσυμπτωματικό γενετικό τεστ άνοιας. Οι παράγοντες περιλαμβάνουν την ύπαρξη μέλους της οικογένειας με άνοια¹⁵, την φροντίδα κάποιου ατόμου με άνοια¹⁶, την επιθυμία να σχεδιάσουν και να λάβουν αποφάσεις για τις ανάγκες φροντίδας της υγείας τους (οικογενειακός προγραμματισμός)¹⁷, την γενική προθυμία για προληπτική συμπεριφορά¹⁸, την αντιλαμβανόμενη απειλή¹⁹, και τον αναπαραγωγικό προγραμματισμό²⁰. Η κύρια έρευνα έχει γίνει σχετικά με την HD, καθώς η γενετική εξέταση δίνει ένα σαφές αποτέλεσμα που μπορεί να είναι σημαντικό για τα άτομα, π.χ. όταν θέλουν να κάνουν οικογένεια. Η γενετική εξέταση για την NAOE διαφέρει θεμελιωδώς, καθώς μπορεί να προσδιοριστεί μόνο ένας αυξημένος κίνδυνος. Οι φορείς του αντίστοιχου αλληλόμορφου έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν NAOE, αλλά δεν αναπτύσσουν απαραίτητα τη νόσο. Ομοίως, άτομα που δεν έχουν αυτό το αλληλόμορφο είναι δυνατόν επίσης να αναπτύξουν NAOE. Στο πλαίσιο της επαναπροσδιορισμού για τον όρο της νόσου Alzheimer (NA) ως μιας βραδέως εξελισσόμενης παθολογικής διαδικασίας με μακρά ασυμπτωματική φάση, έχουν εισαχθεί νέες έννοιες όπως η «προκλινική» και η «προδρομική» NA.²¹ Δεν είναι

¹⁴ Bird, "Presymptomatic Testing for Huntington's Disease," 3286.

¹⁵ R. C. Green et al., "Early Detection of Alzheimer's Disease: Methods, Markers and Misgivings," *Neurobiology of aging* 17, no. 4 (1996): S84, [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(96\)80334-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(96)80334-4); Kate Sweeny et al., "Predictors of Genetic Testing Decisions: A Systematic Review and Critique of the Literature," *Journal of genetic counseling* 23, no. 3 (2014): 275, <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9712-9>.

¹⁶ Elizabeth M. Wikler, Robert J. Blendon, and John M. Benson, "Would You Want to Know? Public Attitudes on Early Diagnostic Testing for Alzheimer's Disease," *Alzheimer's research & therapy* 5, no. 5 (2013): 51, <https://doi.org/10.1186/alzrt206>.

¹⁷ J. S. Roberts, "Anticipating Response to Predictive Genetic Testing for Alzheimer's Disease: A Survey of First-Degree Relatives," *The Gerontologist* 40, no. 1 (2000): 43, <https://doi.org/10.1093/geront/40.1.43>.

¹⁸ Aamira J. Huq et al., "Genetic Testing in Dementia-a Medical Genetics Perspective," *International journal of geriatric psychiatry* 36, no. 8 (2021): 1166, <https://doi.org/10.1002/gps.5535>.

¹⁹ Roberts, "Anticipating response to predictive genetic testing for Alzheimer's disease: a survey of first-degree relatives," 50.

²⁰ Clement T. Loy et al., "Genetics of Dementia," *The Lancet* 383, no. 9919 (2014): 836, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3).

²¹ Maartje H. N. Schermer and Edo Richard, "On the Reconceptualization of Alzheimer's Disease," *Bioethics* 33, no. 1 (2019): 138, <https://doi.org/10.1111/bioe.12516>.

ακόμη σαφές αν αυτές οι έννοιες πρέπει να κατανοηθούν ως ανεξάρτητες νόσοι ή ως κατάσταση κινδύνου. Παρόλα αυτά, το ερώτημα παραμένει αν είναι ηθικό να προσφέρονται προσυμπτωματικές εξετάσεις, δημιουργώντας έτσι μια ομάδα «ασθενών σε αναμονή»²², εφόσον η διαγνωστική και προγνωστική αξία είναι αβέβαιη και δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή.

Ακόμα, ο γενετικός έλεγχος για ΝΑΟΕ σε προσυμπτωματικά άτομα δεν προτείνεται λόγω της έλλειψης κλινικής χρησιμότητας, αλλά μόνο για διαγνωστικούς ή ερευνητικούς σκοπούς²³. Οι προσυμπτωματικές εξετάσεις για τα γονίδια ευαισθησίας είναι πολύπλοκες και τίθεται το ερώτημα αν είναι δυνατή η αυτόνομη απόφαση υπέρ ή κατά της εξέτασης για τον υποψήφιο. Μια αυτόνομη απόφαση απαιτεί όχι μόνο συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, αλλά και να κατανοεί το άτομο τι έχει επιλέξει, τι αποτελέσματα να αναμένει και τι ακριβώς σημαίνει να έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑΟΕ. Από την άλλη πλευρά, έχει κανείς την υποχρέωση να κάνει γενετικές εξετάσεις, είτε για την οικογένειά του είτε για ερευνητικούς σκοπούς; Ή μήπως υπάρχει δίλημμα μεταξύ αυτονομίας και καθήκοντος;

Παρόλο που υπάρχουν έρευνες σχετικά με την πρόθεση να διενεργείται ο προσυμπτωματικός έλεγχος ΝΑΟΕ, απουσιάζουν έρευνες σχετικά με την επίδραση του ρόλου της γενετικής γνώσης, της πίστης στον ντετερμινισμό, της γνώσης σχετικά με την άνοια, της στάσης απέναντι στην άνοια, καθώς και των ηθικών κρίσεων σχετικά με τις τεχνολογίες που στηρίζουν τις γενετικές εξετάσεις.

1.1 Σκοπός της Παρούσας Μελέτης

Παρόλο που υπάρχει κάποια έρευνα στον τομέα του προσυμπτωματικού γενετικού ελέγχου για την ασθένεια, λίγα είναι γνωστά σχετικά με τον βαθμό στον οποίο υπάρχει επιθυμία για την εκτέλεση ενός προσυμπτωματικού ελέγχου για γονίδια ευαισθησίας όσον αφορά στην ΝΑΟΕ. Πιθανοί παράγοντες που μπορούν να παίξουν καθοριστικό ρόλο για την επιλογή της

²² Stefan Timmermans and Mara Buchbinder, "Patients-in-Waiting: Living Between Sickness and Health in the Genomics Era," *Journal of health and social behavior* 51, no. 4 (2010): 408, <https://doi.org/10.1177/0022146510386794>.

²³ Belinda Rahman et al., "To Know or Not to Know: An Update of the Literature on the Psychological and Behavioral Impact of Genetic Testing for Alzheimer Disease Risk," *Genetic testing and molecular biomarkers* 16, no. 8 (2012): 935, <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0300>.

ιατρικής αυτής πράξης είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό, οι γνώσεις και η στάση απέναντι στην άνοια, αλλά και η γνώση του τι πραγματικά μας δείχνει η εξέταση, δηλαδή η βασική κατανόηση της γενετικής και της επιγενετικής, η γενική στάση απέναντι στις γενετικές εξετάσεις καθώς και η ηθική στάση απέναντι στις γενετικές τεχνολογίες.

Στην παρούσα διατριβή, θα συζητήσω πρωτίστως τις γενετικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων τύπων άνοιας, πώς τα γονίδια πρόβλεψης διαφέρουν από τα γονίδια ευαισθησίας, γεγονός που αποτελεί τη βάση για την κατανόηση του τι μπορούν να προβλέψουν οι προσυμπτωματικές εξετάσεις σε κάθε περίπτωση και ποιες προϋποθέσεις πρέπει να πληρούνται για να λάβει ένα άτομο αυτόνομη απόφαση. Περαιτέρω, συζητώ τις ηθικές αρχές της αυτονομίας, της αγαθοπραξίας, της «μη βλάβης» και της δικαιοσύνης, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη μιας απόφασης κατά τη στάθμιση της προσωπικής κατάστασης.

Η τρέχουσα μελέτη έχει ως στόχο να δημιουργήσει μια θεωρητική προσέγγιση προκειμένου να απαντήσει στο ερώτημα κάτω από ποιες συνθήκες ή προϋποθέσεις (γνώση, στάση, αυτονομία) οι άνθρωποι είναι σε θέση να αποφασίσουν υπέρ ή κατά των γενετικών εξετάσεων.

Κεφάλαιο 2

Γενετική της Άνοιας

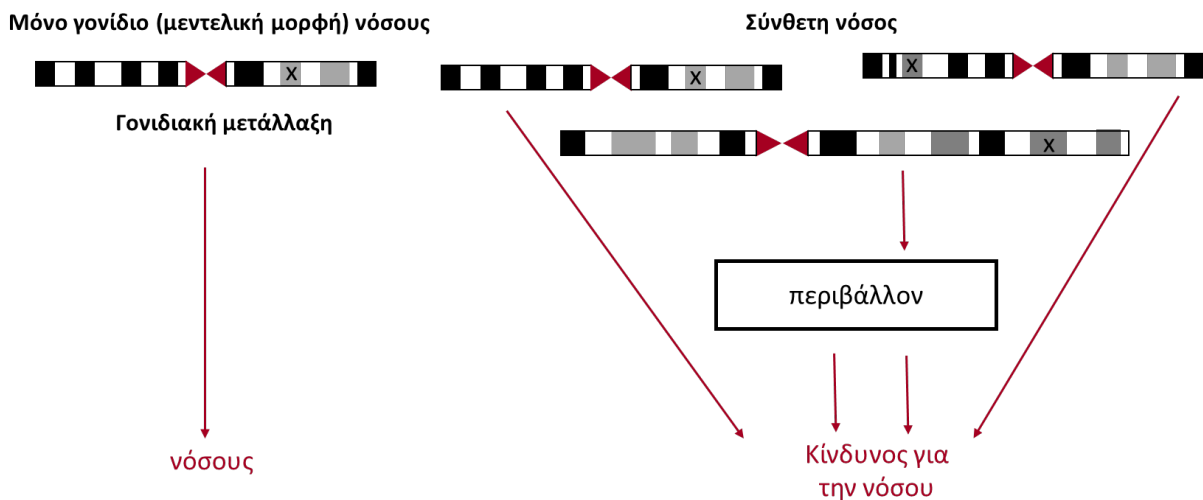
Η άνοια, σύμφωνα με την 10^η αναθεώρηση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (*International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, ICD-10*), είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται σε νόσο του εγκεφάλου, συνήθως χρόνιας ή προοδευτικής φύσης, κατά την οποία υπάρχει διαταραχή πολλαπλών ανώτερων φλοιωδών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης, της σκέψης, του προσανατολισμού, της κατανόησης, του υπολογισμού, της μαθησιακής ικανότητας, της γλώσσας και της κρίσης. Για τη διάγνωση της άνοιας, τα συμπτώματα σύμφωνα με το ICD πρέπει να υφίστανται για τουλάχιστον έξι μήνες. Οι αισθήσεις (αισθητήρια όργανα, αντίληψη) λειτουργούν εντός του συνήθους για το άτομο εύρους. Συνήθως, οι αλλαγές στον συναισθηματικό έλεγχο, την κοινωνική συμπεριφορά ή τα κίνητρα έπονται των γνωστικών διαταραχών. Κατά περίπτωση, οι παραπάνω συμπεριφορικές διαταραχές εμφανίζονται νωρίτερα μέσα στη νόσο και αφορούν την ΝΑ, τις αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου αλλά και σε άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν πρωτίστως ή δευτερευόντως τους νευρώνες και τον εγκέφαλο²⁴. Λόγω της ετερογένειας της κλινικής εικόνας και της πολυπλοκότητας της νευροπαθολογίας της νόσου, η ταξινόμηση της άνοιας παραμένει αμφιλεγόμενη.²⁵ Πολλοί ασθενείς δεν έχουν σαφή κλινική εικόνα, αλλά παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη μεταξύ διαφόρων υποτύπων και μερικές φορές η διαφορική διάγνωση είναι μάλλον δυσεπίτευκτη.²⁶

²⁴ Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, "S3-Leitlinie „Demenzen“,“ 2016, 16; (Langversion - Januar 2016)., accessed 02.05.22, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.

²⁵ Limor Raz, Janice Knoefel, and Kiran Bhaskar, "The Neuropathology and Cerebrovascular Mechanisms of Dementia," *Journal of cerebral blood flow and metabolism official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36, no. 1 (2016): 172, <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164>.

²⁶ Beata Ferencz and Lotte Gerritsen, "Genetics and Underlying Pathology of Dementia," *Neuropsychology review* 25, no. 1 (2015): 120, <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9276-3>.

Γενικώς, οι γενετικοί παράγοντες δύναται να συμβάλουν στην άνοια με δύο τρόπους (σχήμα 1): προκαλώντας άνοια λόγω ενός μόνο γονιδίου (μεντελική μορφή), όπου η μετάλλαξη ενός μόνο γονιδίου είναι συνθήκη απαραίτητη και επαρκής για την πρόκληση της νόσου ή από τις συνδυασμένες επιδράσεις πολλών γονιδίων, τα οποία συχνά επηρεάζονται επίσης από πολλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η άσκηση και οι παράγοντες περιβαλλοντικής έκθεσης, η οποία τότε ονομάζεται «σύνθετη» ή «πολυπαραγοντική» νόσος.²⁷



**Σχήμα 1: Παθογένεια στη μεντελική έναντι της σύνθετης νόσου
(adapted from Lay 2014: 829)**

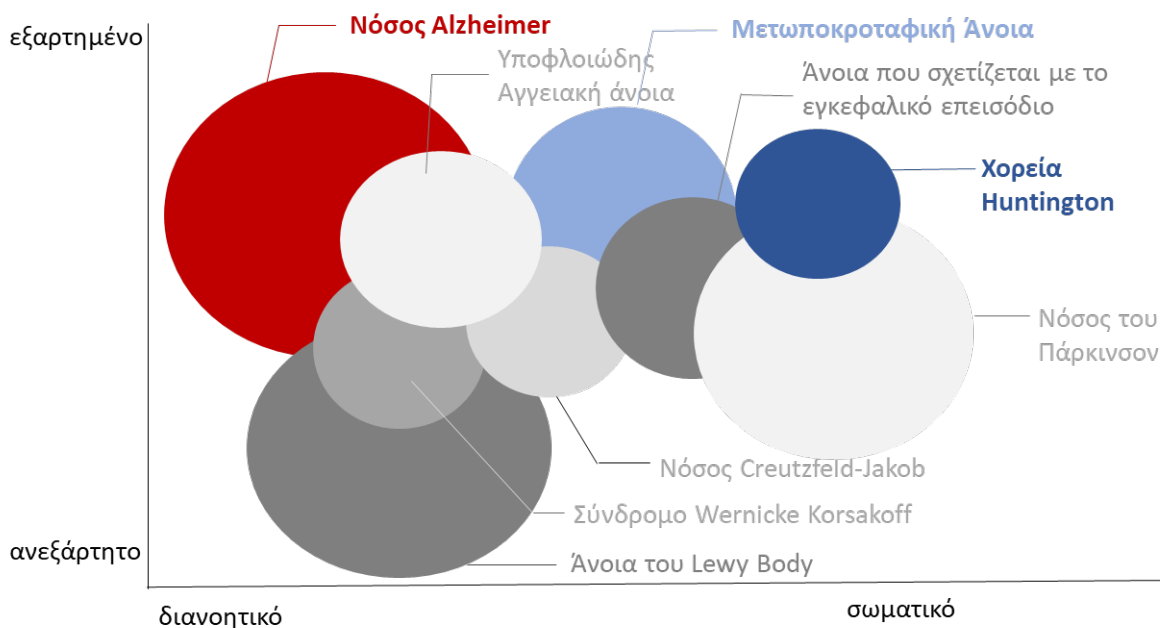
Οι περισσότεροι υπότυποι άνοιας δεν προκαλούνται από ένα μόνο γονίδιο, αλλά είναι μάλλον το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του περιβάλλοντος και πολλών γονιδίων. Έτσι, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού με άνοια δεν σημαίνει απαραίτητα ότι υπάρχει μια μεντελική μορφή άνοιας στην οικογένεια: η προέλευση της νόσου μπορεί να μην είναι γενετική επειδή οι οικογένειες μοιράζονται επίσης περιβαλλοντικές επιδράσεις.²⁸

Τα πιο συνηθισμένα σύνδρομα άνοιας στα οποία μπορεί να βρεθεί κλινικά σημαντική γενετική αιτία είναι η νόσος Alzheimer (NA), η μετωποκροταφική άνοια (ΜΚΑ) και η νόσος Huntington (HD). Η HD είναι μια αυτοσωμική επικρατούσα μονογενετική νόσος με σχεδόν 100% διεισδυτικότητα, η ΝΑΠΕ είναι είτε μονογενετική είτε πολυγενετική, με συμβολή από

²⁷ Loy et al., "Genetics of dementia," 828.

²⁸ Lyla M. Hernandez and Dan G. Blazer, *Genes, Behavior, and the Social Environment: Moving Beyond the Nature/nurture Debate* (Washington, DC: National Academies Press, 2006), 39.

πολλαπλές γενετικές παραλλαγές σε όλο το γονιδίωμα, η ΝΑΟΕ είναι κυρίως πολυγενετική ή καθοδηγείται από γενετικές παραλλαγές παραγόντων κινδύνου εκτός από περιβαλλοντικούς παράγοντες και τρόπου ζωής²⁹, ενώ η ΜΚΑ μπορεί να προκαλείται από πολυάριθμα γονίδια με αποτέλεσμα την ετερογενή κλινική εικόνα και παθολογία³⁰. Αν και τα νοητικά ή σωματικά συμπτώματα αυτών των τριών μορφών άνοιας διαφέρουν σημαντικά, αργά ή γρήγορα όλες οδηγούν σε ισχυρή εξάρτηση από τους γύρω, η οποία τελικά οδηγεί σε πλήρη απώλεια των καθημερινών δραστηριοτήτων (σχήμα 2).



Σχήμα 2: Τύποι άνοιας αναλογικά με την εξάρτηση σε νοητική και σωματική τους εξασθένηση

Τα κληρονομικά γονίδια μπορούν να ανιχνευθούν από τη γονιμοποίηση και μετά, ενώ η παθολογική πρόοδος μπορεί να ανιχνευθεί με βιοδείκτες έως και 34 χρόνια πριν από την εμφάνιση των πρώτων κλινικών συμπτωμάτων.³¹ Ως εκ τούτου, είναι δυνατή η πρόβλεψη της εμφάνισης της νόσου (προγνωστικό γονίδιο) ή ο υπολογισμός ενός επιπέδου κινδύνου (γονίδιο ευαισθησίας) με προ-συμπτωματικό γενετικό έλεγχο από τη γονιμοποίηση και μετά.

²⁹ Huq et al., "Genetic testing in dementia-A medical genetics perspective," 1160.

³⁰ Jill S. Goldman, "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future," *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 10, no. 7 (2020): 9, accessed June 27, 2022, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036525>, <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2019/09/23/cshperspect.a036525.full.pdf>.

³¹ Laurent Younes et al., "Identifying Change-points in Biomarkers During the Preclinical Phase of Alzheimer's Disease," *Frontiers in aging neuroscience* 11, no. 74 (2019): 8, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00074>.

Λόγω των διαφορετικών ηθικών προκλήσεων που εγείρονται από την ποικιλομορφία των προβλέψεων που μπορούν να γίνουν από μια γενετική εξέταση λόγω των πολύπλοκων μηχανισμών των ασθενειών, είναι χρήσιμο να εξηγηθεί η γενετική αυτών των διαφορετικών μορφών άνοιας, αν και η διατριβή θα επικεντρωθεί στην ΝΑΟΕ και στον προσυμπτωματικό έλεγχο για το ΑΡΟΕ ε4 λόγω της συνάφειας και της αβεβαιότητας σχετικά με το όφελος από τη γνώση της ύπαρξης ΑΡΟΕ ε4.

2.1 Η Νόσος Χορεία Huntington

Η πρώτη περιγραφή της HD από τον George Huntington το 1872, η οποία στη συνέχεια έφερε το όνομά του, είναι μία από τις πιο αξιοσημείωτες στην ιστορία της ιατρικής.³² Συγκέντρωσε τα περισσότερα από τα κλινικά χαρακτηριστικά που αναγνωρίζουμε και σήμερα ως αλληλένδετα και σημαντικά: τον κληρονομικό χαρακτήρα της νόσου, την εξέχουσα κινητική διαταραχή, τις ψυχιατρικές και γνωστικές πτυχές, την έναρξη συνήθως στην ενήλικη ζωή και την ραγδαία προοδευτική φύση της πορείας της. Όπως και στην εποχή του George Huntington, δεν υπάρχει ακόμη θεραπεία για την νόσο.³³

Η HD είναι μια αυτοσωμική επικρατούσα νευροεκφυλιστική διαταραχή, που αφορά τα βασικά γάγγλια και τον εγκεφαλικό φλοιό, η οποία χαρακτηρίζεται από μια μακρά προδρομική περίοδο.³⁴ Αν και υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην ηλικία έναρξης, τα συμπτώματα συχνά εκδηλώνονται γύρω στα 40 έτη.³⁵ Η επιβίωση από την έναρξη, έως τον θάνατο είναι περίπου 15-20 έτη, και ο ασθενής πεθαίνει από τα επακόλουθα της νόσου.³⁶ Τα παιδιά των φορέων του γονιδίου HD έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν το γονίδιο. Λόγω της πλήρους διεισδυτικότητας, όσοι κληρονομήσουν το γονίδιο και δεν πεθάνουν από άλλα αίτια πριν από την έναρξη, αναπτύσσουν τελικά τη νόσο.³⁷

³² Peter S. Harper, "Huntington's Disease: A Historical Background," in Bates; Harper; Jones, *Huntington's Disease, Third Edition (Oxford Monographs on Medical Genetics, 45)*, 3.

³³ Berry Kremer, "Clinical Neurology of Huntington's Disease: Diversity in Unity, Unity in Diversity," in Bates; Harper; Jones, *Huntington's Disease, Third Edition (Oxford Monographs on Medical Genetics, 45)*, 28.

³⁴ Maria U. Larsson et al., "Depression and Suicidal Ideation After Predictive Testing for Huntington's Disease: A Two-Year Follow-up Study," *Journal of genetic counseling* 15, no. 5 (2006): 361, <https://doi.org/10.1007/s10897-006-9027-6>.

³⁵ Richard H. Myers, "Huntington's Disease Genetics," *NeuroRx the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 1, no. 2 (2004): 255, <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.255>.

³⁶ Kremer, "Clinical neurology of Huntington's disease," 39–40.

³⁷ Myers, "Huntington's disease genetics," 255.

Το γονίδιο *HD* χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 4 το 1983.³⁸ Περαιτέρω ανάλυση εντόπισε ένα μεγάλο γονίδιο, το IT15, που εκτείνεται σε ~210 kb, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ~348 kDa που δεν είχε περιγραφεί προηγουμένως. Το πλαίσιο ανάγνωσης του IT15 περιέχει μια πολυμορφική (CAG)_n τρινουκλεοτιδική επανάληψη με τουλάχιστον 17 αλληλόμορφα στον φυσιολογικό πληθυσμό, που ποικίλλουν από 11-34 αντίγραφα CAG. Στα χρωμοσώματα της *HD*, το μήκος της τρινουκλεοτιδικής επανάληψης αυξάνεται σημαντικά, σε ένα εύρος από 42 έως πάνω από 66 αντίγραφα, και παρουσιάζει μια προφανή συσχέτιση με την ηλικία εμφάνισης, με τα μεγαλύτερα τμήματα να ανιχνεύονται σε νεανικές περιπτώσεις *HD*.³⁹

Η παρατήρηση των προγενέστερων ηλικιών έναρξης όταν το γονίδιο *HD* κληρονομείται από παθόντες γεννήτορες οφείλεται στη μειωτική αστάθεια της επανάληψης *HD* κατά την πατρική μετάδοση. Αν και η μειωτική αστάθεια μπορεί να εμφανιστεί τόσο στη μητρική όσο και στην πατρική μετάδοση, υπάρχει μια τάση προς μεγαλύτερη επέκταση της επανάληψης στην πατρική μετάδοση.⁴⁰

2.2 Η Μετωποκροταφική Άνοια

Τα μετωποκροταφικά συσχετιζόμενα κλινικά σύνδρομα περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Arnold Pick το 1892.⁴¹ Η ΜΚΑ είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας σε άτομα κάτω των 65 ετών και περιλαμβάνει διαταραχή της συμπεριφοράς, της προσωπικότητας και του προφορικού λόγου στο πλαίσιο εκφύλισης των μετωπιαίων και/ή κροταφικών λοβών.⁴² Γενικώς αναγνωρίζονται τρία κύρια κλινικά σύνδρομα της ΜΚΑ, με βάση την κλινική τους εικόνα: μια συμπεριφορική παραλλαγή της ΜΚΑ (σφΜΚΑ) στην οποία η επιδείνωση της κοινωνικής λειτουργικότητας και της προσωπικότητας είναι πιο εμφανής, και δύο γλωσσικές

³⁸ James F. Gusella et al., "A Polymorphic DNA Marker Genetically Linked to Huntington's Disease," *Nature* 306 (1983): 236, accessed July 26, 2022, <https://www.nature.com/articles/306234a0.pdf>.

³⁹ Marcy E. MacDonald et al., "A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes," *Cell* 72, no. 6 (1993): 972, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E).

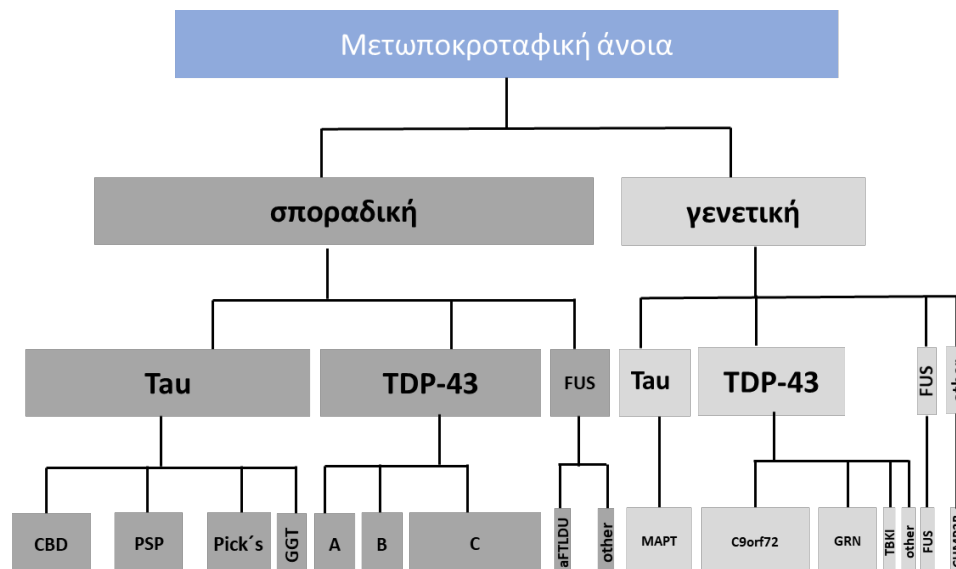
⁴⁰ Myers, "Huntington's disease genetics," 257.

⁴¹ Daniel K. Y. Chan et al., "Frontotemporal Dementia - Features, Diagnosis and Management: Aust Fam Physician. 2011 Dec;40(12):968-72." *Aust Fam Physician* 40, no. 12 (2011): 969, accessed July 30, 2022, <https://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112chan.pdf>.

⁴² Huq et al., "Genetic testing in dementia-A medical genetics perspective," 1161.

μορφές, που ταξινομούνται ως πρωτοπαθής προοδευτική αφασία (ΠΠΑ), στην οποία η ύπουλη μείωση των γλωσσικών δεξιοτήτων είναι το κύριο χαρακτηριστικό.⁴³

Καθένα από αυτά τα σύνδρομα έχει διακριτά κλινικά συμπτώματα, απεικονιστικά και παθολογικά χαρακτηριστικά, αν και στην κλινική πρακτική υπάρχει σημαντική ετερογένεια και αλληλοεπικάλυψη, ιδίως καθώς η νόσος εξελίσσεται. Θετικό οικογενειακό ιστορικό (μεντελικό) παρατηρείται στο ~10-30% των περιπτώσεων⁴⁴, ενώ το υπόλοιπο 60-70% των περιπτώσεων, άτομα με νόσο αλλά χωρίς σαφές οικογενειακό ιστορικό και/ή γενετική αιτιολογία, κατηγοριοποιούνται ως σποραδικές (σΜΚΑ).⁴⁵ Αν και η ΜΚΑ είναι μια ιδιαίτερα κληρονομική διαταραχή, δεν είναι ούτε αμιγώς γενετική, όπως η HD, ούτε μια κυρίως σποραδική κατάσταση, όπως η ΝΑ⁴⁶ (σχήμα 3).



Σχήμα 3: Το τοπίο των διαταραχών του φάσματος της FTD (προσαρμοσμένο από Greaves, Rohrer 2019: 2076)

⁴³ M. L. Gorno-Tempini et al., "Classification of Primary Progressive Aphasia and Its Variants," *Neurology* 76, no. 11 (2011): 1006, <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31821103e6>; Ahmed M. Rebekah, John R. Hodges, and Olivier Piguet, "Behavioural Variant Frontotemporal Dementia: Recent Advances in the Diagnosis and Understanding of the Disorder," *Advances in experimental medicine and biology* 1281 (2021): 1, https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_1.

⁴⁴ Kieren Po et al., "Heritability in Frontotemporal Dementia: More Missing Pieces?," *Journal of neurology* 261, no. 11 (2014): 2170, <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7474-9>; Claudia Manzoni and Raffaele Ferrari, "Mendelian and Sporadic FTD: Disease Risk and Avenues from Genetics to Disease Pathways Through in Silico Modelling," *Advances in experimental medicine and biology* 1281 (2021): 284, https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_17.

⁴⁵ Raffaele Ferrari, Claudia Manzoni, and John Hardy, "Genetics and Molecular Mechanisms of Frontotemporal Lobar Degeneration: An Update and Future Avenues," *Neurobiology of aging* 78 (2019): 99, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.006>.

⁴⁶ Greaves and Rohrer, "An update on genetic frontotemporal dementia," 2076.

Τρία γονίδια συνδέονται έντονα με την αυτοσωμική επικρατούσα ΜΚΑ: MAPT, GRN και C9orf72 και ευθύνονται για περισσότερο από το 80% της οικογενούς ΜΚΑ.⁴⁷ Η ηλικία έναρξης είναι εξαιρετικά μεταβλητή σε κάθε μορφή ΜΚΑ, με ενδοοικογενειακή μεταβλητότητα τουλάχιστον μιας δεκαετίας σε ορισμένες οικογένειες⁴⁸ με διάμεση ηλικία έναρξης που αναφέρεται μεταξύ 57 και 59 ετών (εύρος 33-80 έτη).⁴⁹

2.3 Η Νόσος Alzheimer

Το 1906, ο *Alois Alzheimer* περιέγραψε για πρώτη φορά την «ιδιόμορφη νόσο του εγκεφαλικού φλοιού». Είχε βρει πρωτεϊνικές εναποθέσεις, τις λεγόμενες πλάκες, στον εγκέφαλο ενός νεκρού ασθενούς. Η πιο γνωστή ασθενής του, η *Auguste Deter* ήταν αξιοσημείωτα συγκεχυμένη και ξεχνούσε πολύ πριν από τον θάνατό της. «Έχω χάσει τον εαυτό μου»⁵⁰, είπε η *Auguste Deter* στον γιατρό της *Alois Alzheimer*. Έκτοτε, η «ασθένεια της λήθης» φέρει το όνομα του Γερμανού νευρολόγου.⁵¹

Παρόλο που η ΝΑ είναι η πιο κοινή αιτία άνοιας και ενδέχεται να υπάρχει σε «καθαρή» μορφή - που κλινικά ορίζεται από μια αργά εξελισσόμενη απώλεια των γνωστικών λειτουργιών, κυρίως έκπτωση της μνήμης - συνήθως συνυπάρχει με παθολογικές μεταβολές άλλων ασθενειών που μπορούν επίσης να συμβάλουν στη γνωστική έκπτωση⁵², όπως η νόσος των σωμάτων Lewy (LBD), η αγγειακή εγκεφαλική βλάβη (ΑΕΒ) και η σκλήρυνση του ιππόκαμπου (ΣΙ).⁵³

Νευροπαθολογικά, η ΝΑ χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση και εναπόθεση του πεπτιδίου β-αμυλοειδούς (Αβ) με τη μορφή νευρωνικών πλακών και της υποφωσφορυλιωμένης

⁴⁷ Huq et al., "Genetic testing in dementia-A medical genetics perspective," 1162.

⁴⁸ Greaves and Rohrer, "An update on genetic frontotemporal dementia," 2077.

⁴⁹ Huq et al., "Genetic testing in dementia-A medical genetics perspective," 1161.

⁵⁰ „Ich habe mich sozusagen verloren“

⁵¹ Sabine Schuchart, "Alois Alzheimer Hat Nicht Geirrt: Berühmte Entdecker Von Krankheiten," *Deutsches Ärzteblatt* 114, 29-30 (2017): 120.

⁵² Thomas J. Montine and Eric B. Larson, "Late-Life Dementias: Does This Unyielding Global Challenge Require a Broader View?," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 302, no. 23 (2009): 2594, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1863>.

⁵³ Bradley T. Hyman et al., "National Institute on Aging-Alzheimer's Association Guidelines for the Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease," *Alzheimer's & Dementia* 8, no. 1 (2012): 4, accessed July 29, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>, <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1016/j.jalz.2011.10.007?download=true>.

πρωτεΐνης ταυ με τη μορφή ενδοκυτταρικών νευροϊνδιακών δεσμών⁵⁴. Η ανακάλυψη της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς (APP), της πρεσενιλίνης 1 (PSEN1) και της πρεσενιλίνης 2 (PSEN2) οδήγησαν στη λεγόμενη υπόθεση του αμυλοειδούς, η οποία υποστηρίζει ότι η ανώμαλη παραγωγή του Αβ είναι το αρχικό βήμα για την ενεργοποίηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού που τελικά οδηγεί στη ΝΑ⁵⁵ και ότι άλλα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της ΝΑ, όπως η υπερφωσφορυλιωμένη ταυ και οι νευροϊνοπλαστικές εφαιπτόμενες πτυχές, η αγγειακή βλάβη και η φλεγμονή αποτελούν συνέπειες και όχι ξεχωριστές αιτίες της διαδικασίας της νόσου⁵⁶. Οι μεταλλάξεις ΝΑΠΕ στην APP, PSEN1 και PSEN2 οδηγούν σε τροποποιημένη παραγωγή ή αναλογία των ισομορφών Αβ στον εγκέφαλο⁵⁷, ενώ το γονίδιο ευαισθησίας απολιποπρωτεΐνη Ε ε4 (APOE ε4) επηρεάζει την κάθαρση και τη συσσωμάτωση της Αβ⁵⁸. Και οι δύο παρατηρήσεις υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα επίπεδα του Αβ είναι κρίσιμα για την παθογένεια της νόσου.

Ενώ η ΝΑΠΕ θεωρείται ότι είναι σε μεγάλο βαθμό κληρονομική, η ΝΑΟΕ, η οποία αντιπροσωπεύει έως και το 99% της ΝΑ⁵⁹, παίρνει σποραδική μορφή, αν και θα μπορούσαν να βρεθούν πολλοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου (σχήμα 4).

Οι κυρίαρχα κληρονομούμενες μεταλλάξεις στις APP, PSEN1 και PSEN2 αντιστοιχούν στο 80% των περιπτώσεων ΝΑΠΕ, με έναρξη συνήθως πριν από την ηλικία των 65 ετών, με τις μεταλλάξεις στην PSEN1 στο χρωμόσωμα 14q24.3 να αντιστοιχούν τουλάχιστον στο 50% των περιπτώσεων, τις μεταλλάξεις στην APP στο χρωμόσωμα 21q21 για ένα ακόμη 10-15%, ενώ οι μεταλλάξεις στην PSEN2 στο χρωμόσωμα 2q31-q42 είναι σπάνιες, εκτός από οικογένειες με καταγωγή από τη Βόλγα Γερμανίας.⁶⁰ Έχουν αναφερθεί αλλαγές μίας βάσης,

⁵⁴ Ferencz and Gerritsen, "Genetics and underlying pathology of dementia," 114.

⁵⁵ Giulia Paroni, Paola Bisceglia, and Davide Seripa, "Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease," *Journal of Alzheimer's disease JAD* 68, no. 2 (2019): 498, <https://doi.org/10.3233/JAD-180802>.

⁵⁶ Ferencz and Gerritsen, "Genetics and underlying pathology of dementia," 114.

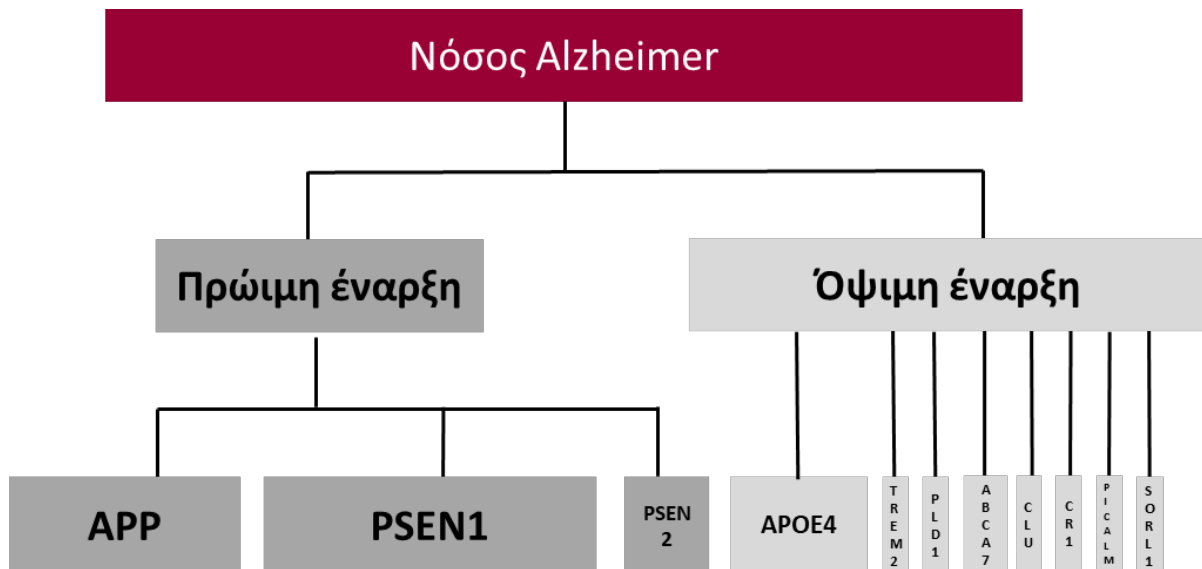
⁵⁷ Celeste M. Karch, Carlos Cruchaga, and Alison M. Goate, "Alzheimer's Disease Genetics: From the Bench to the Clinic," *Neuron* 83, no. 1 (2014): 22, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.041>.

⁵⁸ Mario F. Mendez, "Early-Onset Alzheimer Disease," *Neurologic clinics* 35, no. 2 (2017): 269, accessed July 29, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407192/pdf/nihms842354.pdf>.

⁵⁹ Mendez, "Early-Onset Alzheimer Disease," 269.

⁶⁰ R. Sherrington et al., "Alzheimer's Disease Associated with Mutations in Presenilin 2 Is Rare and Variably Penetrant," *Human molecular genetics* 5, no. 7 (1996): 986, accessed July 29, 2022, <https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.985>; Suman Jayadev et al., "Alzheimer's Disease Phenotypes and Genotypes Associated with Mutations in Presenilin 2," *Brain a journal of neurology* 133, Pt 4 (2010): 1144, <https://doi.org/10.1093/brain/awq033>.

διπλασιασμοί στην APP καθώς και διαγραφή στην PSEN2. Η φαινοτυπική καθώς και η διαφοροποίηση στην ηλικία έναρξης και στη συμπτωματολογία, μεταξύ και εντός των οικογενειών, είναι συχνές⁶¹. Και τα τρία γονίδια έχουν υψηλή διεισδυτικότητα, αν και αρκετοί φορείς μεταλλάξεων του PSEN2 πέθαναν από άλλα αίτια χωρίς συμπτώματα σε ηλικία 80+ ετών.⁶²



Σχήμα 4: Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer

Ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό της ΝΑ οφείλεται σε ΝΑΟΕ με πολυγονιδιακό κίνδυνο από πολλά γονίδια ευαισθησίας. Αν και οι μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν ανιχνεύσει περισσότερα από 40 αλληλόμορφα κινδύνου για την ΝΑΟΕ, το APOE, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19q13.2⁶³ προσδίδει σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο από οποιονδήποτε άλλο τόπο⁶⁴ και ευθύνεται για το 20-29% των ΝΑΟΕ. Η APOE έχει τρεις διαφορετικές αλληλόμορφες μορφές, ε2, ε3 και ε4, που οδηγούν στους πιθανούς γονότυπους: APOE ε2/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε3, ε3/ε4 και ε4/ε4. Η ύπαρξη του γονότυπου

⁶¹ Jill S. Goldman, "New Approaches to Genetic Counseling and Testing for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Degeneration," *Current neurology and neuroscience reports* 12, no. 5 (2012): 502, <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0296-1>.

⁶² Jayadev et al., "Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2," 1148.

⁶³ Karch, Cruchaga and Goate, "Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic," 14.

⁶⁴ Goldman, "New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration," 503.

ε3/ε4 αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑΟΕ κατά τη διάρκεια της ζωής 2- έως 3 φορές, ενώ όσοι έχουν ε4/ε4 έχουν έως και 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο.⁶⁵

Η ΑΡΟΕ ε4 μειώνει την ηλικία εμφάνισης.⁶⁶ Ο κίνδυνος εμφάνισης ΝΑ είναι υψηλότερος στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.⁶⁷ Ενώ το 41% των ατόμων με ΝΑΟΕ έχουν ΑΡΟΕ ε3/ε4, σε σύγκριση με το 21% των υγιών ελέγχων, περίπου το 13% των ατόμων με ΝΑΟΕ έχουν ΑΡΟΕ ε4/ε4, σε σύγκριση με λιγότερο από 1% των υγιών ελέγχων.⁶⁸ Ωστόσο, περίπου το 50% των ατόμων με ένα μόνο ΑΡΟΕ ε4 δεν θα αναπτύξουν ποτέ ΝΑΟΕ.⁶⁹ Επειδή η ΑΡΟΕ ε4 δεν είναι ούτε επαρκής ούτε αναγκαία για την ανάπτυξη της ΝΑ, η εξέταση για το αλληλόμορφο αυτό είναι εξαιρετικά αμφισβητήσιμη.⁷⁰

⁶⁵ Goldman, "New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration," 503.

⁶⁶ Ara S. Khachaturian et al., "Apolipoprotein E Epsilon4 Count Affects Age at Onset of Alzheimer Disease, but Not Lifetime Susceptibility: The Cache County Study," *Archives of general psychiatry* 61, no. 5 (2004): 518, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.5.518>.

⁶⁷ H. Payami et al., "Increased Risk of Familial Late-Onset Alzheimer's Disease in Women," *Neurology* 46, no. 1 (1996): 126, <https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.126>.

⁶⁸ G. Jarvik et al., "Influence of Apolipoprotein E Genotype on the Transmission of Alzheimer Disease in a Community-Based Sample," *American journal of human genetics* 58, no. 1 (1996): 196.

⁶⁹ Lynn M. Bekris et al., "Genetics of Alzheimer Disease," *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 23, no. 4 (2010): 222, <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>.

⁷⁰ AGS Ethics Committee, "Genetic Testing for Late-Onset Alzheimer's Disease." *Journal of the American Geriatrics Society* 49, no. 2 (2001): 225, <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49998.x>.

Κεφάλαιο 3

Προσυμπτωματικές Γενετικές Εξετάσεις

Οι προσυμπτωματικές εξετάσεις είναι διαθέσιμες για διάφορες κληρονομικές γενετικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων κληρονομικών συνδρόμων καρκίνου, κληρονομικών καρδιακών παθήσεων και νευροεκφυλιστικών γενετικών διαταραχών. Ο όρος «προσυμπτωματικός» γενετικός έλεγχος αναφέρεται στη δυνατότητα ανίχνευσης μιας γενετικής μετάλλαξης που προκαλεί μια συγκεκριμένη πάθηση πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων.⁷¹

Όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 2, υπάρχουν δύο δυνατότητες σχετικά με το πώς τα γονίδια μπορούν να συμβάλουν σε μια ασθένεια: πρώτον, ασθένειες με ένα γονίδιο ή μεντελικές ασθένειες, στις οποίες ένα θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης θα οδηγήσει αναπόφευκτα στην ανάπτυξη της ασθένειας αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής (προγνωστικό γονίδιο) - δεύτερον, συνδυασμένη επίδραση πολλών γονιδίων, που συχνά επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, η οποία τότε ονομάζεται «σύνθετη» ή «πολυπαραγοντική» ασθένεια (γονίδιο ευαισθησίας). Ο εντοπισμένος κίνδυνος είναι επομένως υψηλός στις ασθένειες με ένα γονίδιο, αλλά περιέχει πάντα ένα σημαντικό στοιχείο αβεβαιότητας, όχι μόνο για το αν θα αναπτυχθεί μια συγκεκριμένη πάθηση, αλλά και για το πότε μπορεί να εμφανιστεί και πόσο σοβαρή θα είναι.⁷²

Η προσυμπτωματική εξέταση είναι επωφελής σε ασθένειες όπως ο καρκίνος οι οποίες μπορούν να παρακολουθούνται μέσω ενός πρωτοκόλλου παρακολούθησης ή να προλαμβάνονται με χειρουργική επέμβαση, ενώ για την άνοια δεν υπάρχει επί του παρόντος

⁷¹ Lea Godino et al., "Impact of Presymptomatic Genetic Testing on Young Adults: A Systematic Review," *European Journal of Human Genetics* 24, no. 4 (2016): 496, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.153>;

⁷² J. P. Evans, C. Skrzynia, and W. Burke, "The Complexities of Predictive Genetic Testing," *BMJ (Clinical research ed.)* 322, no. 7293 (2001): 1053, <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7293.1052>.

πρόληψη. Ως εκ τούτου, η επιλογή να υποβληθεί κανείς σε προσυμπτωματική εξέταση για διαταραχές με ελλιπή διεισδυτικότητα και όπου υπάρχουν προληπτικά μέτρα, θα μπορούσε να έχει εξαιρετικά διαφορετικό ψυχολογικό και κοινωνικό αντίκτυπο σε σύγκριση με τις εξετάσεις για διαταραχές/ασθένειες με πλήρη διεισδυτικότητα και χωρίς επιλογές πρόληψης, ιδίως σε νεαρούς ενήλικες.⁷³

Οι προγνωστικές εξετάσεις για τις νευροεκφυλιστικές νόσους ξεκίνησαν στις αρχές της δεκαετίας του 1990 ενώ συνοδεύτηκαν από πολλές συζητήσεις και έρευνες από τις κοινότητες της γενετικής, της ηθικής και της νευρολογίας.⁷⁴ Η χρησιμότητα των εξετάσεων ποικίλλει ευρέως, ανάλογα με το μέγεθος του κινδύνου, την ακρίβεια της πρόβλεψης του κινδύνου, τις διαθέσιμες επιλογές για τη μείωση του κινδύνου, τους λόγους για τις εξετάσεις, την προγενέστερη εμπειρία του ατόμου και τις ανάγκες και την εμπειρία των μελών της οικογένειας. Επιπλέον, η χρησιμότητα μιας δεδομένης προσυμπτωματικής γενετικής εξέτασης είναι πιθανό να μεταβληθεί με την πάροδο του χρόνου, καθώς αυξάνονται οι γνώσεις, αναπτύσσονται νέες στρατηγικές πρόληψης και μεταβάλλεται το κόστος.⁷⁵

Η πολυπλοκότητα αυτών των παραγόντων απαιτεί συζητήσεις σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο των διαφόρων τύπων άνοιας στο πλαίσιο των αναγκών και των επιθυμιών του ατόμου. Δεδομένου ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος για την HD, την ΜΚΑ και την ΝΑ με τις δύο μορφές ΝΑΠΕ και ΝΑΟΕ διαφέρει όχι μόνο λόγω της γενετικής πολυπλοκότητας, αλλά κυρίως λόγω των επιπτώσεων της γνώσης της γενετικής προδιάθεσης όχι μόνο στο άτομο που εξετάζεται, αλλά και στην οικογένεια και στους πιθανούς απογόνους, κάθε μία από αυτές τις καταστάσεις έχει τις δικές της ηθικές επιπτώσεις. Ως εκ τούτου, θα εξετάσω καθεμία από αυτές τις τρεις καταστάσεις μεμονωμένα.

⁷³ Godino et al., "Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review," 496.

⁷⁴ Goldman, "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future," 1.

⁷⁵ Evans, Skrzynia and Burke, "The complexities of predictive genetic testing," 1055.

3.1 Η Νόσος Huntington

Η νόσος του Huntington αποτελεί πρότυπο για τον γενετικό έλεγχο σε κληρονομικές διαταραχές που εμφανίζονται σε ενήλικες, επειδή η ασθένεια είναι σχετικά συχνή και υπάρχει ευρεία εμπειρία από αυτήν. Από τους ενήλικες που διατρέχουν κίνδυνο για HD, περίπου το 5-7% έχει εξεταστεί.⁷⁶ Δεδομένης της αργοπορημένης έναρξης της νόσου και της καταστροφικής της φύσης, υπήρξε σημαντικό ενδιαφέρον για μια προ-συμπτωματική εξέταση που θα εντόπιζε όσους φέρουν το γονίδιο.⁷⁷ Η ανακάλυψη του γονιδίου που ευθύνεται για την HD το 1993⁷⁸ εισήγαγε τη δυνατότητα να παρέχεται βέβαιη διάγνωση ή εντοπισμός κατάστασης κινδύνου στα άτομα που έφεραν συμπτώματα χωρίς την εμπλοκή των συγγενών και με ευαισθησία (*sensitivity*) και ειδικότητα (*specificity*) κοντά στο 100%.⁷⁹

Το γεγονός ότι δεν υπάρχει θεραπεία ή συμπτωματική θεραπεία χωρίς επίδραση στην εξέλιξη της νόσου έχει μεγάλο αντίκτυπο στην απόφαση για το αν θα διεξαχθεί ή όχι η γενετική εξέταση. Πολλές μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα των προγνωστικών εξετάσεων έχουν αποκαλύψει ότι τα περισσότερα άτομα αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά την πληροφορία ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα τους, ωστόσο, ορισμένα βιώνουν σημαντική ψυχοκοινωνική δυσφορία⁸⁰, με περίπου 1% να έχει διαπράξει αυτοκτονία, απόπειρα αυτοκτονίας ή ψυχιατρική νοσηλεία⁸¹. Μια μελέτη των Larsson et al. (2006) διαπίστωσε ότι το 52% των ατόμων που φέρανε θετικά αποτελέσματα εμφάνιζαν αυτοκτονικό ιδεασμό.⁸²

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι εξέτασης γονιδίων HD:

- προσυμπτωματικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό της κατάστασης ενός ατόμου που διατρέχει γενετικό κίνδυνο να κληρονομήσει τη νόσο,
- διαγνωστικές δοκιμές για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της νόσου,

⁷⁶ Myers, "Huntington's disease genetics," 258.

⁷⁷ Bird, "Presymptomatic Testing for Huntington's Disease," 3287.

⁷⁸ MacDonald et al., "A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes," 971.

⁷⁹ Goldman, "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future," 1–2.

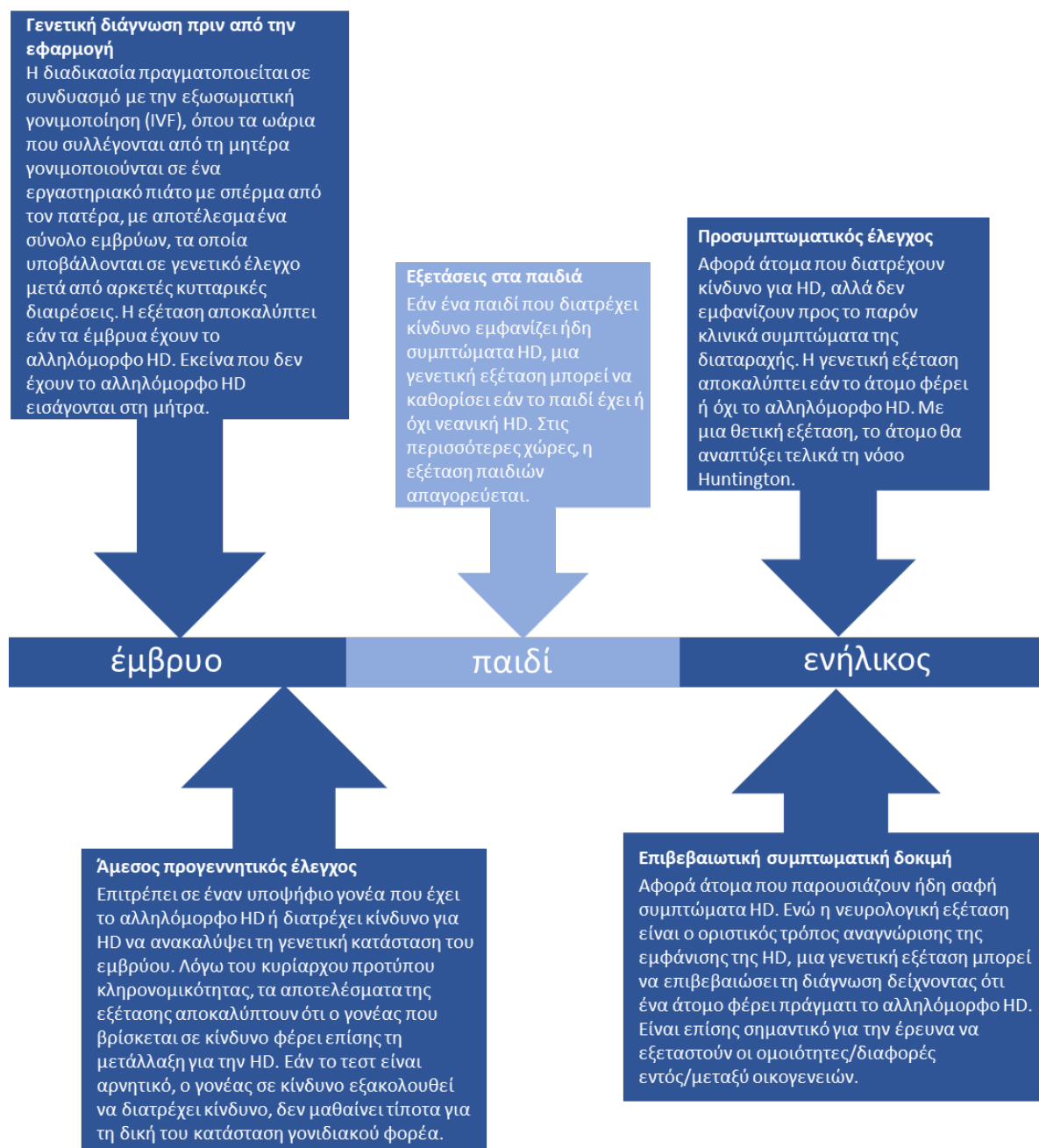
⁸⁰ Goldman, "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future," 3.

⁸¹ E. W. Almqvist et al., "A Worldwide Assessment of the Frequency of Suicide, Suicide Attempts, or Psychiatric Hospitalization After Predictive Testing for Huntington Disease," *American journal of human genetics* 64, no. 5 (1999): 1294, <https://doi.org/10.1086/302374>.

⁸² Larsson et al., "Depression and suicidal ideation after predictive testing for Huntington's disease: a two-year follow-up study," 371.

- προγεννητικός έλεγχος για τον προσδιορισμό της κατάστασης ενός εμβρύου που διατρέχει γενετικό κίνδυνο να κληρονομήσει τη νόσο.⁸³

Μια τέταρτη δυνατότητα είναι η γενετική εξέταση πριν από την εφαρμογή της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ενώ η προ-συμπτωματική γενετική εξέταση σε ανηλίκους (κάτω των 18 ετών) δεν συνιστάται συνήθως, εκτός εάν υπάρχουν αποτελεσματικές κλινικές πρακτικές (σχήμα 5).

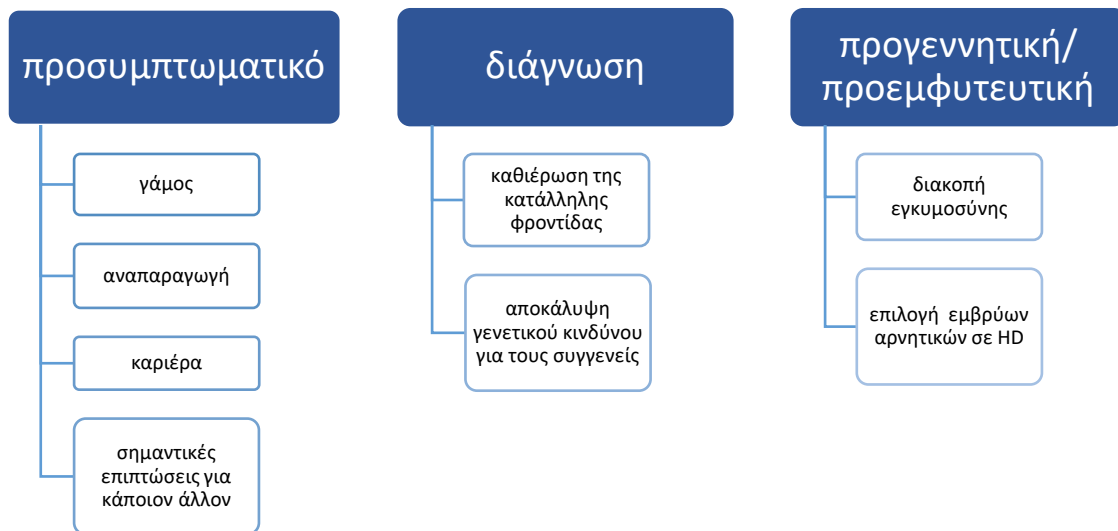


Σχήμα 5: Χρονοδιάγραμμα του διαφορετικού χρόνου εξετάσεων (προσαρμοσμένο από (HOPEs Huntington's Disease Information 2011))

⁸³ Myers, "Huntington's disease genetics," 258.

Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν τρία βασικά επιχειρήματα κατά του προσυμπτωματικού γενετικού ελέγχου σε εφήβους ή νέους: ότι (1) δεν σέβεται τη μελλοντική αυτονομία του νεαρού ατόμου, (2) παραβιάζει το απόρρητο και (3) μπορεί να προκαλέσει ψυχοκοινωνικές βλάβες⁸⁴. Η προσυμπτωματική διάγνωση της HD ενδέχεται να έχει βαθύτατες επιπτώσεις στο άτομο και στην οικογένειά του και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με εξατομικευμένη συμβουλευτική διαδικασία.

Εξάλλου, ο λόγος για τον οποίο οι άνθρωποι αναζητούν τη δοκιμή εξαρτάται από τον τύπο της δοκιμής, όπως απεικονίζεται στο σχήμα 6.



Σχήμα 6: Λόγοι για τη διενέργεια εξετάσεων σε HD (Myers 2004: 258-260)

3.2 Η Μετωποκροταφική Άνοια

Σε αντίθεση με την HD, η οποία είναι μονογονιδιακή, ή τη NA, η οποία είναι είτε αυτοσωμική επικρατούσα, είτε κληρονομείται ως μία μόνο παθολογία, η ΜΚΑ μπορεί να προκαλείται από πολλά γονίδια με αποτέλεσμα την ετερογενή κλινική εικόνα και παθολογία.⁸⁵ Αν και το θετικό οικογενειακό ιστορικό ανευρίσκεται σε ποσοστό έως και 50% των περιπτώσεων ΜΚΑ, μόνο το 10-25% περίπου εμφανίζει αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο.⁸⁶ Επιπλέον, στην περίπτωση

⁸⁴ Godino et al., "Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review," 496.

⁸⁵ Goldman, "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future," 9.

⁸⁶ Goldman, "New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration," 506.

του πιο συχνά εμφανιζόμενου γονιδίου, του C9ORF72, ο φαινότυπος που θα αναπτύξει ο φορέας παραμένει αβέβαιος.⁸⁷

Λόγω της ετερογένειας της νόσου και της δυνατότητας πολλών άλλων γονιδίων να συμβάλλουν στον συνολικό κίνδυνο, επιπλέον των επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ο προγνωστικός έλεγχος συνιστάται μόνο μετά την ανεύρεση αιτιολογικής μετάλλαξης στην οικογένεια. Υπό το πρίσμα μιας γνωστής μετάλλαξης σε ένα από τα γονίδια της ΜΚΑ, μπορεί να πραγματοποιηθεί προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.⁸⁸

Τα κίνητρα για να εξεταστεί κανείς φαίνεται να είναι παρόμοια με της HD, σχεδόν το 50% ήθελαν να γνωρίζουν αν ήταν θετικοί για να είναι βέβαιοι. Άλλα κίνητρα περιλάμβαναν την επιθυμία να αποκτήσουν παιδιά, να ενημερώσουν τα παιδιά τους για τον κίνδυνο ή να προβλέψουν την εμφάνιση.⁸⁹

3.3 Η Νόσος Alzheimer

Αμέσως μετά την ανακάλυψη της APP το 1995, αναφέρθηκε η πρώτη προσυμπτωματική εξέταση για τη ΝΑ.⁹⁰ Δεδομένου ότι η αυτοσωμική επικρατούσα ΝΑΠΕ μπορεί να οφείλεται σε τρία γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας - APP, PSEN1 και PSEN2 - η εξέταση είναι πιο περίπλοκη από ό,τι για την HD.

Οι επιπτώσεις για τον προσυμπτωματικό έλεγχο σε μια οικογένεια με αυτοσωμική επικρατούσα ΝΑ, είναι αρκετά παρόμοιες με εκείνες της HD, δεδομένου ότι ένα άτομο με έναν προσβεβλημένο γονέα έχει 50% κίνδυνο να αναπτύξει τη νόσο και περιλαμβάνουν την αξιολόγηση των αναπαραγωγικών επιλογών, για χάρη των παιδιών, για να βοηθήσουν την

⁸⁷ Clémence Fournier et al., "Relations Between C9orf72 Expansion Size in Blood, Age at Onset, Age at Collection and Transmission Across Generations in Patients and Presymptomatic Carriers," *Neurobiology of aging* 74 (2019): 234.e1, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.010>.

⁸⁸ Goldman, "New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration," 507.

⁸⁹ Maria M. Del Amador et al., "Who and Why? Requests for Presymptomatic Genetic Testing for Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia Vs Huntington Disease," *Neurology. Genetics* 7, no. 1 (2021): e543, <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000538>.

⁹⁰ L. Lannfelt et al., "Genetic Counseling in a Swedish Alzheimer Family with Amyloid Precursor Protein Mutation," *American journal of human genetics* 56, no. 1 (1995): 332.

έρευνα, τον προγραμματισμό του βίου και τη διαχείριση του αισθήματος αβεβαιότητας.⁹¹ Ωστόσο, παρά την ισχυρή μεντελική κληρονομικότητα, περίπου το 20-40% των ΝΑΠΕ εξακολουθούν να παραμένουν ανεξήγητες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στα μέχρι σήμερα ανεξερεύνητα μονογενετικά αίτια, πολυγενετικά αίτια ή λόγω της κλινικής διαγνωστικής αβεβαιότητας σχετικά με τη ΝΑ σε ορισμένες περιπτώσεις.⁹² Ακόμη και σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, το άτομο μπορεί να αναπτύξει ΝΑ σε μεταγενέστερη ηλικία, επειδή ο αποκλεισμός της κυρίαρχα κληρονομούμενης ΝΑ δεν μειώνει τον κίνδυνο για σποραδική ΝΑΟΕ.⁹³

Σε αντίθεση με την ΝΑΠΕ, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για την ΝΑΟΕ είναι πιο περίπλοκος, καθώς η ΝΑΟΕ αναπτύσσεται λόγω παραγόντων κινδύνου ή γονιδίων ευαισθησίας και όχι λόγω αυτοσωμικών επικρατών γονιδίων. Έχουν ανιχνευθεί περισσότερα από 40 αλληλόμορφα κινδύνου για την ΝΑΟΕ, με το ΑΡΟΕ4 να προσδίδει σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο από οποιονδήποτε άλλο γενετικό τόπο (*gene locus*).⁹⁴ Τι σημαίνει όμως να είναι κανείς «σε κίνδυνο» για ΝΑΟΕ; Ο εκτιμώμενος κίνδυνος εκδήλωσης ΝΑ κατά τη διάρκεια της ζωής του συνολικού πληθυσμού είναι 15%. Όσοι δεν έχουν κανένα αλληλόμορφο ε4 ο κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής είναι 9%, ενώ η ύπαρξη ενός αλληλόμορφου ε4 του γονιδίου ΑΡΟΕ αυξάνει τον κίνδυνο στο 29%.⁹⁵ Η ύπαρξη μιας παραλλαγής ε4 του ΑΡΟΕ δεν εγγυάται ότι θα αναπτυχθεί ΑΔ. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι, όταν ορισμένες περιβαλλοντικές συνθήκες αλληλεπιδρούν με ένα γονίδιο, αναπτύσσεται η ΝΑ.⁹⁶ Λόγω της ποικιλομορφίας του φαινοτύπου της ΝΑ, παρά τον υψηλό κίνδυνο έχει οδηγήσει το Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γονιδιωματικής (ACMG) να μην συνιστά τον έλεγχο για το αλληλόμορφο κινδύνου ΑΡΟΕ ε4, ιδίως στο πλαίσιο ασυμπτωματικών ατόμων.⁹⁷

⁹¹ A. Tibben et al., "Preparing for Presymptomatic DNA Testing for Early Onset Alzheimer's Disease/cerebral Haemorrhage and Hereditary Pick Disease," *Journal of medical genetics* 34, no. 1 (1997): 65, <https://doi.org/10.1136/jmg.34.1.63>.

⁹² Huq et al., "Genetic testing in dementia-A medical genetics perspective," 1160.

⁹³ Goldman, "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future," 6.

⁹⁴ Goldman, "New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration," 503.

⁹⁵ S. Seshadri, D. A. Drachman, and C. F. Lippa, "Apolipoprotein E Epsilon 4 Allele and the Lifetime Risk of Alzheimer's Disease. What Physicians Know, and What They Should Know," *Archives of neurology* 52, no. 11 (1995): 1074, <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540350068018>.

⁹⁶ B. A. Koenig and H. L. Silverberg, "Understanding Probabilistic Risk in Predisposition Genetic Testing for Alzheimer Disease," *Genetic testing* 3, no. 1 (1999): 56, <https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.55>.

⁹⁷ AGS Ethics Committee, "Genetic testing for late-onset Alzheimer's disease." 225.

Οι άνθρωποι που αναζητούν γενετική συμβουλευτική προσδοκούν ότι αυτή θα τους βοηθήσει να αντικαταστήσουν την αβεβαιότητα με βεβαιότητα. Σε αντίθεση με την HD και την NARE, όπου οι γενετικές εξετάσεις έχουν καθορισμένη προγνωστική αξία, η εξέταση για γονίδια ευαισθησίας που σχετίζονται με τη ΝΑ μπορεί μόνο, στην καλύτερη περίπτωση, να θέσει τα άτομα σε μια κατηγορία «κινδύνου», αλλά όχι να λύσει την αβεβαιότητά τους. Επιπλέον, είναι ήδη δύσκολο για τους ειδικούς να κατανοήσουν τις πληροφορίες κινδύνου και όσο δεν υπάρχει διαθέσιμη πρόληψη ή θεραπεία, η ηθική συζήτηση θα πρέπει να επικεντρωθεί στη λήψη αποφάσεων, πέρα από τους στενούς τεχνικούς ορισμούς της υγείας, της νόσου, της επιβάρυνσης ή του οφέλους.⁹⁸

⁹⁸ Koenig and Silverberg, "Understanding probabilistic risk in predisposition genetic testing for Alzheimer disease," 62.

Κεφάλαιο 4

Αυτονομία

Η έννοια της αυτονομίας, η οποία αρχικά προήλθε από το πολιτικό πλαίσιο και αναφερόταν στην αυτονομία των ελληνικών πόλεων-κρατών,⁹⁹ έχει επεκταθεί και σε ατομικό πλαίσιο, αλλά η ακριβής έννοια του όρου αμφισβητείται.¹⁰⁰ Η αυτονομία είναι μια πολύ ευρεία έννοια που περιλαμβάνει πολλαπλές πτυχές όπως η αυτοδιάθεση, η ελεύθερη λήψη αποφάσεων και η αυτοδημιουργία. Κεντρικό ρόλο στην αυτονομία παίζει η ικανότητα του ατόμου να αναστοχάζεται σχετικά με τις προτιμήσεις και τις αξίες του και να διαμορφώνει τον βίο του αναλόγως. Το αυτόνομο άτομο ενεργεί ελεύθερα σύμφωνα με ένα σχέδιο που έχει επιλέξει ο ίδιος, δίνει συνοχή στη ζωή του, αναλαμβάνει ευθύνες για τις πράξεις του. Κεντρικό ρόλο για τις πράξεις παίζουν οι εσωτερικές πεποιθήσεις, τα ενδιαφέροντα, οι αξίες, οι μακροπρόθεσμες προτιμήσεις και τα σχέδια ζωής.¹⁰¹

4.1 Η Ατομικιστική Θεώρηση της Αυτονομίας

Από τον Descartes μέχρι τους σύγχρονους θεωρητικούς, πολλοί φιλόσοφοι θεωρούν τον εαυτό ατομικιστικό, απομονωμένο και ανιστορικό, υποθέτοντας ότι τα κριτήρια που καθορίζουν την ηθική ταυτότητα ενός ατόμου διαχρονικά είναι ανεξάρτητα από το κοινωνικό πλαίσιο στο οποίο εντάσσονται.¹⁰² Από την καντιανή οπτική γωνία, η αυτονομία είναι η ουσία αυτού που απαιτεί η ηθική από εμένα. Το βασικό περιεχόμενο του καθήκοντός μου είναι ο αυτοκαθορισμός, δηλαδή η ηθική μου υποχρέωση είναι να κυβερνώ τον εαυτό μου, δηλαδή να είμαι ένας «δίκαιος κυβερνήτης των πράξεών μου». Ως κυρίαρχος του εαυτού μου είμαι υποχρεωμένος να λαμβάνω μελετημένες και τεκμηριωμένες αποφάσεις χωρίς να

⁹⁹ Rosemarie Pohlmann, "Autonomie," in *Historisches Wörterbuch Der Philosophie Online*, ed. Joachim Ritter et al. (Basel: Schwabe Verlag, 2017), 701.

¹⁰⁰ Tom L. Beauchamp and James F. Childress, *Principles of Biomedical Ethics*, Seventh edition (New York, Oxford: Oxford University Press, 2013), 101.

¹⁰¹ Elisabeth Hildt, "Predictive Genetic Testing, Autonomy and Responsibility for Future Health," *Medicine Studies* 1, no. 2 (2009): 143, <https://doi.org/10.1007/s12376-009-0017-5>.

¹⁰² Anne Donchin, "Autonomy, Interdependence, and Assisted Suicide: Respecting Boundaries/crossing Lines," *Bioethics* 14, no. 3 (2000): 187–88, <https://doi.org/10.1111/1467-8519.00190>.

επηρεάζομαι από φυσικές επιρροές και κοινωνικές αρχές, πράγμα που σημαίνει ότι ηθικά είμαι υποχρεωμένος να ενημερώνομαι.¹⁰³ Η αυτονομία αναφέρεται στην ικανότητα να έχει κανείς ελεύθερη βούληση και να προβαίνει σε ορθολογικές εκτιμήσεις με δική του πρωτοβουλία. Ο Immanuel Kant αντιλαμβάνονταν την αυτονομία ως «την επιβολή νόμων στον εαυτό του»¹⁰⁴, δηλαδή, το να μπορεί κανείς να καθορίζει τις πράξεις του με βάση τη δική του λογική σύμφωνα με τα ηθικά αξιώματα. Ως εκ τούτου, η αυτονομία συνδέεται με την ουσιαστική αποσαφήνιση των εύλογών πάρξεών του.¹⁰⁵

Ένας εναλλακτικός τρόπος κατανόησης της αυτονομίας βασίζεται στο έργο του John Stuart Mill. Κατά τη δική του ανάγνωση, η αυτονομία νοείται επίσης ως η ενδυνάμωση που δίνει στο άτομο το δικαίωμα να λαμβάνει τις δικές του αποφάσεις, να καθοδηγείται από τις δικές του αξίες και επιθυμίες, εφόσον αυτές δεν προκαλούν βλάβη στους άλλους.¹⁰⁶ Η δυνατότητα να ζει κανείς τη ζωή του αυθεντικά και να είναι ευτυχισμένος σύμφωνα με τις δικές του προτιμήσεις αποτελεί βασικό συστατικό αυτής της αντίληψης της αυτονομίας.

Το τυπικό μοντέλο της αυτονομίας στην ιατρική ηθική και τη βιοηθική οφείλει πολλά στο έργο των Tom L. Beauchamp και James F. Childress καθώς και της Ruth Faden από τα τέλη της δεκαετίας του 1970. Συνδέεται με μια αντίληψη της ατομικής αυτονομίας που έρχεται στο προσκήνιο στην πράξη ως ενημερωμένη συναίνεση ή άρνηση ενός ασθενούς σε μια προτεινόμενη διάγνωση ή θεραπεία¹⁰⁷: Κάθε ιατρική παρέμβαση χρειάζεται εκ των προτέρων τη συγκατάθεση του ενδιαφερόμενου, έτσι ώστε να μην παραβιάζεται η ακεραιότητά του. Ο σεβασμός της αυτονομίας του ασθενούς λαμβάνει υπόψη την

¹⁰³ R. Rhodes, "Genetic Links, Family Ties, and Social Bonds: Rights and Responsibilities in the Face of Genetic Knowledge," *The Journal of Medicine and Philosophy* 23, no. 1 (1998): 18, <https://doi.org/10.1076/jmep.23.1.10.2594>.

¹⁰⁴ Immanuel Kant, "Grundlegung Zur Metaphysik Der Sitten (1785)," in *Kants Gesammelte Schriften*, 4 vols. 4 (Berlin: Königlich Preußische Akademie der Wissenschaften, 1964), 440.

¹⁰⁵ „Handle so, dass du die Menschheit sowohl in deiner Person, als in der Person eines jeden anderen jederzeit zugleich als Zweck, niemals bloß als Mittel brauchst.“ (Kant, "Grundlegung zur Metaphysik der Sitten (1785)," 429)

„Denn vernünftige Wesen stehen alle unter dem Gesetz, dass jedes derselben sich selbst und alle andere niemals bloß als Mittel, sondern jederzeit zugleich als Zweck an sich selbst behandeln solle.“ (Kant, "Grundlegung zur Metaphysik der Sitten (1785)," 433)

¹⁰⁶ M. Häyry and T. Takala, "Genetic Information, Rights, and Autonomy," *Theoretical medicine and bioethics* 22, no. 5 (2001): 411, <https://doi.org/10.1023/A:1013097617552>.

¹⁰⁷ Johann S. Ach and Bettina Schöne-Seifert, "»Relationale Autonomie«,," in *Patientenautonomie: Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen*, ed. Claudia Wiesemann and Alfred Simon (mentis Verlag GmbH, 2013), 47.

απαιτούμενη προστασία του προσώπου στο ιατρικό πλαίσιο και, ως μία από τις θεμελιώδεις αρχές σύμφωνα με τους Beauchamp και Childress, πρέπει να ακολουθείται *prima facie* από ηθική άποψη. Σύμφωνα με τη θεωρία των τριών προϋποθέσεων των Beauchamp και Childress, ο ενδιαφερόμενος πρέπει να είναι ικανός να κρίνει, δεύτερον πρέπει να λαμβάνει τεκμηριωμένη απόφαση, κατανοώντας το εύρος και τις συνέπειες της απόφασής του και τρίτον, η απόφασή του πρέπει να λαμβάνεται χωρίς εξωτερική πίεση, δηλαδή οικειοθελώς, ή με άλλα λόγια: μια αυτόνομη πράξη απαιτεί πρόθεση, κατανόηση και απουσία εξωτερικού ελέγχου.¹⁰⁸ Η αρχική εστίαση αυτής της ατομικιστικής έννοιας της αυτονομίας, ήταν η ελαχιστοποίηση της επαγγελματικής χειραγώγησης και του πατερναλισμού και αντίστοιχα η αύξηση μιας γενικής αποδοχή της ανεξαρτησίας και του ελέγχου των ασθενών.¹⁰⁹

Σε αυτή την ατομικιστική προσέγγιση της αυτονομίας, τα άτομα θεωρούνται χωριστά από τους άλλους με όρια που μπορούν δικαιολογημένα να παραβιαστούν μόνο με τη ρητή και εκούσια συγκατάθεση των αυτοκαθοριζόμενων υποκειμένων. Τα όρια αυτά καθορίζουν τι μπορούν ή δεν μπορούν να κάνουν οι επαγγελματίες στον ασθενή και υποστηρίζουν το δικαίωμα των ασθενών να λαμβάνουν ιατρικές αποφάσεις χωρίς αδικαιολόγητη επιρροή από άλλους.¹¹⁰ Στο πλαίσιο των γενετικών εξετάσεων και του προληπτικού ελέγχου, ο σεβασμός της αυτονομίας αναφέρεται στο δικαίωμα των ατόμων να αποφασίζουν ανεξάρτητα και με επίγνωση αν επιθυμούν να υποβληθούν σε εξέταση και, στη συνέχεια, αν επιθυμούν να γνωρίζουν τις λεπτομέρειες του αποτελέσματος της εξέτασης. Η αυτονομία είναι επίσης το δικαίωμα του ατόμου να ελέγχει το πεπρωμένο του, με ή χωρίς στήριξη σε γενετικές πληροφορίες, και να αποφεύγει την παρέμβαση άλλων σε σημαντικές αποφάσεις ζωής, είτε αυτές βασίζονται σε γενετικές πληροφορίες είτε σε άλλους παράγοντες.¹¹¹ Στις γενετικές εξετάσεις, το μοντέλο της ατομικιστικής αυτονομίας ενδέχεται να θεωρηθεί προβληματικό, διότι αγνοεί το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων έχουν επιπτώσεις όχι

¹⁰⁸ Beauchamp and Childress, *Principles of biomedical ethics*, 104.

¹⁰⁹ Anita Ho, "Relational Autonomy or Undue Pressure? Family's Role in Medical Decision-Making," *Scandinavian journal of caring sciences* 22, no. 1 (2008): 129, <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2007.00561.x>.

¹¹⁰ Ho, "Relational autonomy or undue pressure? Family's role in medical decision-making," 129.

¹¹¹ Lori B. Andrews et al., *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy*, New ed. (Washington: National Academy Press; Marston Book Services Ltd [distributor],; Cariatad Ltd [distributor],; Footprint Books [distributor],; National Academy Press [distributor], 1994), 248.

μόνο για το άτομο που τελεί την γενετική εξέταση, αλλά και για τους βιολογικούς συγγενείς του.¹¹²

4.2 Η Σχεσιακή Αυτονομία

Είτε εξετάζει κανείς την αυτονομία στο πλαίσιο των γενετικών εξετάσεων, είτε άλλων αποφάσεων, τίθεται το ερώτημα ποιος είναι ο ρόλος των σχέσεων στον αυτοκαθορισμό των ασθενών. Παρόλο που οι Beauchamp και Childress αναγνωρίζουν ότι οι κοινωνικές επιρροές είναι αναπόφευκτες και επιτρεπτές σε έναν ορισμένο βαθμό,¹¹³ αυτή η συνοπτικά διατυπωμένη υπόθεση ότι η αυτονομία των ατόμων απαιτεί μια σχέση με άλλους ανθρώπους συζητείται ευρέως στη φιλοσοφία και την ηθική από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 υπό τον τίτλο της «σχεσιακής αυτονομίας». Η σχεσιακή αυτονομία λειτουργεί ως συλλογικός όρος για διάφορες θεωρητικές προσεγγίσεις που εστιάζουν την προσοχή τους στο κοινωνικό πλαίσιο και στις οικογενειακές, κοινωνικές, πολιτισμικές και ιστορικές προϋποθέσεις του ανθρώπινου αυτοπροσδιορισμού. Οι πρώτες προσεγγίσεις αυτού του είδους θέλησαν να επεκτείνουν μια υπερβολικά ατομικιστική και μονόπλευρα ορθολογιστική έννοια της αυτονομίας, η οποία βασίζεται στην ιδέα ενός κυρίαρχου, ορθολογικού ατόμου που είναι ανεξάρτητο από τους άλλους, ώστε να συμπεριλάβει τα ανθρώπινα χαρακτηριστικά: την κοινωνικότητα, την ευαλωτότητα και τη συναισθηματικότητα, για να αναφέρουμε μερικά σημαντικά από αυτά.¹¹⁴ Αρχικά, η έννοια της σχεσιακής αυτονομίας προέρχεται από τη φεμινιστική φιλοσοφία, αναγνωρίζοντας ότι οι ικανότητες και οι δεξιότητες που απαιτούνται για την επιτυχή άσκηση της αυτονομίας καλλιεργούνται και συντηρούνται - ή παρεμποδίζονται - από το κοινωνικό περιβάλλον του οποίου ο δράστης αποτελεί ενεργό μέρος.¹¹⁵ Ως εκ τούτου, η σχεσιακή αυτονομία ενσωματώνει τις κοινωνικές σχέσεις και τις επιρροές τους στις αποφάσεις και τις δράσεις.¹¹⁶

¹¹² N. Hallowell et al., "Balancing Autonomy and Responsibility: The Ethics of Generating and Disclosing Genetic Information," *Journal of medical ethics* 29, no. 2 (2003): 74, <https://doi.org/10.1136/jme.29.2.74>.

¹¹³ Beauchamp and Childress, *Principles of biomedical ethics*, 104–5.

¹¹⁴ Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, ed., *Autonomie Und Beziehung. 11 (12): Selbstbestimmung Braucht Das Gegenüber*, 11 vols. 12 (Swiss Academies Communications, 2016), 17.

¹¹⁵ Marina Oshana, "Relational Autonomy," in *International Encyclopedia of Ethics* (Wiley, 2013), 5.

¹¹⁶ Bettina M. Zimmermann et al., "Autonomy and Social Influence in Predictive Genetic Testing Decision-Making: A Qualitative Interview Study," *Bioethics* 35, no. 2 (2021): 200, <https://doi.org/10.1111/bioe.12816>.

Ο τόμος «*Relational Autonomy. Feminist Perspectives on Autonomy, Agency, and the Social Self*» που επιμελήθηκαν οι Catriona Mackenzie και Natalie Stoljar το 2000, αποτελεί σημαντικό ορόσημο για τη φιλοσοφική συζήτηση που ακολούθησε.¹¹⁷ Αυτή έφτασε γρήγορα και στην ιατρική ηθική - όχι μόνο επειδή η συζήτηση βασίστηκε σε παραδείγματα από την ιατρική και τη νοσηλευτική για να καταδείξει την ευπάθεια και την ανάγκη των ανθρώπων που βρίσκονται σε ασύμμετρες/ή άνισες σχέσεις εξουσίας και εξάρτησης. Μια προσπάθεια να μετατραπούν εποικοδομητικά και θετικά τέτοιες πραγματικές σχέσεις εξάρτησης, η οποία είναι σημαντική για τον επαγγελματικό ηθικό διάλογο, έγινε με την ανάπτυξη της λεγόμενης «care ethics» από την Carol Gilligan. Στη μελέτη της «*In a different voice*», η Gilligan έθεσε τη φροντίδα των απόρων στο επίκεντρο των ηθικών προβληματισμών και δεν τη θεώρησε αντίθετη προς την ανθρώπινη αυτονομία.¹¹⁸ Η ηθική της φροντίδας αποτελεί μια σημαντική εκδήλωση της φεμινιστικής ηθικής, αλλά δεν εξαντλεί την έννοια της σχεσιακής αυτονομίας.

Αν αναρωτηθεί κανείς σχετικά με τη σημασία των σχέσεων για την αυτονομία, μπορεί να διακρίνει βασικά δύο προσεγγίσεις. Στην πρώτη προσέγγιση, παρατηρείται εμπειρικά ότι οι άνθρωποι δεν γεννιούνται ως αυτόνομα, λογικά όντα, αλλά εξελίσσονται σε τέτοια μόνο χάρη στην περίτεχνη και πολυετή φροντίδα και εκπαίδευση. Στη δεύτερη προσέγγιση, από φιλοσοφική σκοπιά, οι σχέσεις νοούνται ως βασικό συστατικό της αντίληψης της αυτονομίας. Επομένως, η αυτοδιάθεση δεν μπορεί να εννοηθεί και να διατυπωθεί θεωρητικά χωρίς το πλαίσιο σχέσης. Οι δύο προσεγγίσεις δεν αποκλείουν σε καμία περίπτωση η μία την άλλη.¹¹⁹

Η θέση, σύμφωνα με την οποία το «σχετίζεσθαι» είναι συστατικό για την έννοια της αυτονομίας, δεδομένου ο άνθρωπος δεν μπορεί να υπάρξει έξω από τις κοινωνικές σχέσεις, ακόμη και στην ίδια την κατανόηση της ταυτότητάς του, αντιπροσωπεύεται από μια προσέγγιση της σχεσιακής αυτονομίας, όπου η αυτοδιάθεση είναι εννοιολογικά ευρύτερη από την αυτονομία λήψης αποφάσεων, η οποία αποτελεί το επίκεντρο του τυπικού μοντέλου ιατρικής δεοντολογίας της συναίνεσης μετά από ενημέρωση. Έτσι, σε αυτή την ανάγνωση, η σχεσιακή αυτονομία νοείται καταρχάς ως η ικανότητα να ζει κανείς μια αυτοκαθοριζόμενη

¹¹⁷ Catriona Mackenzie and Natalie Stoljar, *Relational Autonomy: Feminist Perspectives on Autonomy, Agency, and the Social Self* (New York: Oxford University Press, 2000).

¹¹⁸ Carol Gilligan, *In a Different Voice: Psychological Theory and Women's Development* (Cambridge: Harvard University Press, 1993).

¹¹⁹ Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, *Autonomie und Beziehung*. 11 (12), 15.

ζωή που διατάσσεται σύμφωνα με τις δικές του αξίες και επιθυμίες (επίπεδο δράσης και τρόπου ζωής). Δεύτερον, έχει κανείς μια εικόνα του εαυτού του ως αυτοκαθοριζόμενου προσώπου, του οποίου η ανάπτυξη και η ύπαρξη εξαρτώνται με τη σειρά τους από την αναγνώριση άλλων ανθρώπων και θεσμών (επίπεδο διακειμενικά υποστηριζόμενης αυτογνωσίας και ταυτότητας). Η βασική ιδέα αυτών των προσεγγίσεων της σχεσιακής αυτονομίας είναι ότι για το άτομο, ο αυτοπροσδιορισμός δεν μπορεί να αναγνωριστεί και να καταστεί βίωμα έξω από τις σχέσεις και τις δομές.

Οι διαπροσωπικές σχέσεις και το κοινωνικό πλαίσιο είναι το μέσο που λαμβάνει χώρα η αυτονομία, στο οποίο οι άνθρωποι βιώνουν τον εαυτό τους ως αυτόνομο και στο οποίο μπορούν να βεβαιωθούν ότι ζουν τη δική τους, αυθεντική ζωή. Μια εικόνα που χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία για να απεικονίσει αυτή την έννοια της αυτονομίας είναι ο χορός του τανγκό, ο οποίος δεν μπορεί να εκτελεστεί μόνος, αλλά μόνο σε ζευγάρια.¹²⁰

Ιδιαίτερα στην κλινική γενετική, η επιρροή των κοινωνικών σχέσεων αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο.¹²¹ Εμπειρικές έρευνες έχουν επιβεβαιώσει ότι οι οικογενειακές πεποιθήσεις συχνά επηρεάζουν τη λήψη αποφάσεων για γενετικές εξετάσεις, ιδίως στις προγνωστικές γενετικές εξετάσεις, όπου η απόφαση για εξέταση δεν αποκαλύπτει μόνο πληροφορίες σχετικά με το εξεταζόμενο άτομο, αλλά αποκαλύπτει επιπλέον γεγονότα σχετικά με τους βιολογικούς συγγενείς.¹²² Ως εκ τούτου, οι συγγενείς λαμβάνουν επίσης προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους ασθενειών και συνεπώς μπορεί να βρεθούν αντιμέτωποι με την απόφαση εάν θέλουν ή όχι να πραγματοποιήσουν μια τέτοια εξέταση. Επειδή κάθε άτομο έχει το δικαίωμα να γνωρίζει, αλλά ταυτόχρονα και το δικαίωμα να μη γνωρίζει πληροφορίες γενετικού κινδύνου,¹²³ αυτό οδηγεί σε πιθανά διλήμματα εάν τα άτομα της ίδιας οικογένειας έχουν διαφορετικές προτιμήσεις.¹²⁴

¹²⁰ Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, *Autonomie und Beziehung*. 11 (12), 17.

¹²¹ Ho, "Relational autonomy or undue pressure? Family's role in medical decision-making," 134.

¹²² Roy Gilbar and Sivia Barnoy, "Companions or Patients? The Impact of Family Presence in Genetic Consultations for Inherited Breast Cancer: Relational Autonomy in Practice," *Bioethics* 32, no. 6 (2018): 378, <https://doi.org/10.1111/bioe.12448>.

¹²³ R. Andorno, "The Right Not to Know: An Autonomy Based Approach," *Journal of medical ethics* 30, no. 5 (2004): 439, <https://doi.org/10.1136/jme.2002.001578>.

¹²⁴ Hallowell et al., "Balancing autonomy and responsibility: the ethics of generating and disclosing genetic information," 77.

Κεφάλαιο 5

Προϋποθέσεις για την Αυτονομία: Γνώση και Στάση

Η διαθεσιμότητα γενετικών εξετάσεων που μπορούν να προβλέψουν διάφορες μορφές άνοιας οδηγεί τους ανθρώπους, ιδίως εκείνους με θετικό οικογενειακό ιστορικό, να θέτουν το ερώτημα: *Πρέπει να υποβληθώ σε εξετάσεις; Αλλά ποιες πληροφορίες είναι απαραίτητες για να ληφθεί μια αυτόνομη απόφαση;*

Ο γενετικός έλεγχος - σε σύγκριση με άλλα είδη ιατρικών εξετάσεων - φανερώνει όχι μόνο τον κίνδυνο για ένα άτομο, αλλά και για άλλα μέλη της οικογένειάς του¹²⁵ γι' αυτό και η απόφαση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ένα δίλημμα μεταξύ αυτονομίας και καθήκοντος - ανάλογα με το πόσο έντονα εξισορροπώ τις δικές μου επιθυμίες με εκείνες της οικογένειάς μου και την ευθύνη που έχω απέναντι στην οικογένειά μου ή στην έρευνα, και την ευρύτερη κοινωνία.

Πέρα από τις γνώσεις σχετικά με τη γενετική και την άνοια, η στάση σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις και οι πεποιθήσεις για τον γενετικό ντετερμινισμό μπορεί να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων και αποτελούν πηγές παρανοήσεων - οι οποίες συχνά αποτελούν τη βάση για την αυτόνομη λήψη αποφάσεων.

5.1 Γενετικός Ντετερμινισμός - Επιγενετική

Ο γενετικός ντετερμινισμός είναι η ιδέα ότι ουσιαστικά *είμαστε τα γονίδιά μας* - αν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν επίσης ρόλο.¹²⁶ Η θεωρία του βλαστικού

¹²⁵ Michael Arribas-Ayllon, "The Ethics of Disclosing Genetic Diagnosis for Alzheimer's Disease: Do We Need a New Paradigm?," *British medical bulletin* 100 (2011): 8, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr023>.

¹²⁶ Hub Zwart, "Genetic Determinism," in *Encyclopedia of Global Bioethics*, ed. Henk ten Have (Cham: Springer International Publishing; Imprint: Springer, 2020), 1.

ντετερμινισμού (*germplasm*), η οποία προτάθηκε από τον August Weismann το 1892, ήταν η πρώτη θεωρία για την προέλευση του γενετικού ντετερμινισμού. Πρότεινε ότι όλοι οι οργανισμοί έχουν δύο τύπους κυττάρων - τα σωματικά κύτταρα και τα γεννητικά κύτταρα και επινόησε τον όρο βλαστικό πλάσμα για το κληρονομήσιμο υλικό που περιέχεται στο εσωτερικό των γεννητικών κυττάρων. Ο Weismann υποστήριξε ότι το περιβάλλον ή οι εξωτερικοί παράγοντες δεν έχουν καμία επιρροή στο βλαστικό πλάσμα ή στα χαρακτηριστικά που αποκτά ένα άτομο και ότι αυτό κληρονομείται αυστηρά με μονόδρομη μεταφορά από τους γονείς στους απογόνους.¹²⁷

Ο εικοστός αιώνας που έχει επίσης αναφερθεί ως ο «αιώνας του γονιδίου»¹²⁸ ξεκίνησε με την εκ νέου ανακάλυψη του έργου του Gregor Mendel και κορυφώθηκε με την επίσημη ανακοίνωση της ολοκλήρωσης της προσπάθειας αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2000.¹²⁹ Η ανακάλυψη της δομής του DNA από τους James Watson και Francis Crick σε συνδυασμό με τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα που παρήγαγε η Rosalind Franklin οδήγησαν στην ιδέα ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα, γραμμένο σε ένα αλφάβητο νουκλεοτιδίων, θα μπορούσε να είναι το κλειδί για το ξεκλείδωμα των μυστηρίων της ανθρώπινης ύπαρξης. Φαινόταν δυνατό, όχι μόνο να μπορέσουμε να γνωρίσουμε τον εαυτό μας, αλλά και να πάρουμε πληροφορίες για το μέλλον μας.¹³⁰

Η συζήτηση φύση-ανατροφή (*nature-nurture*)¹³¹- με τη φύση να ταυτίζεται με τη γενετική μας προδιάθεση και η ανατροφή με το (κοινωνικό) περιβάλλον-, άλλαξε από φύση σε ανατροφή και το αντίστροφο αρκετές φορές μέσα στον τελευταίο αιώνα. Λόγω των γνώσεων που προέρχονται από τη γενετική, σε συνδυασμό με τη θεωρία της εξέλιξης του Charles Darwin, επικράτησε το παράδειγμα της φύσης το οποίο επηρεάστηκε από τον Francis Galton,¹³² και

¹²⁷ August Weismann, *Das Keimplasma*, 1st ed. (Jena: Fischer, 1892),

https://deustextarchiv.de/book/show/weismann_keimplasma_1892, 268.

¹²⁸ Evelyn Fox Keller, *The Century of the Gene*, with the assistance of Evelyn F. Keller (Cambridge, MA: Harvard University Press, 2000), <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=3300495>, 1.

¹²⁹ Zwart, "Genetic Determinism," 1.

¹³⁰ Zwart, "Genetic Determinism," 2.

¹³¹ Alice H. Eagly and Wendy Wood, "The Nature-Nurture Debates: 25 Years of Challenges in Understanding the Psychology of Gender," *Perspectives on psychological science a journal of the Association for Psychological Science* 8, no. 3 (2013): 340, <https://doi.org/10.1177/1745691613484767>.

¹³² G. E. Allen, "The Social and Economic Origins of Genetic Determinism: A Case History of the American Eugenics Movement, 1900-1940 and Its Lessons for Today," *Genetica* 99, 2-3 (1997): 78, <https://doi.org/10.1007/bf02259511>.

έτσι το ευγονικό κίνημα γνώρισε μεγάλη άνθιση. Πρώτα στο Ηνωμένο Βασίλειο, στη συνέχεια στις ΗΠΑ και κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου στη Γερμανία οι ευγονιστές ανέπτυξαν ερευνητικά προγράμματα για να προσδιορίσουν τον βαθμό στον οποίο χαρακτηριστικά όπως η νόσος χορεία Huntington, η τύφλωση, η κώφωση, η νοητική υστέρηση, η νοημοσύνη, ο αλκοολισμός, η σχιζοφρένεια, η μανιοκατάθλιψη, η επαναστατικότητα, ο νομαδισμός, η πορνεία και η άρση αναστολών καθορίζονταν γενετικά.¹³³ Λόγω των επιστημονικών εξελίξεων και λόγω των πολιτικών και κοινωνικών εξελίξεων, η ανατροφή έγινε κυρίαρχη και η εστίαση μετατοπίστηκε προς τους περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της προπαρασκευαστικής περιόδου του «προγράμματος ανθρώπινου γονιδιώματος» (Human Genome Project, HGP), η εστίαση μετατοπίστηκε ξανά στις κληρονομικές προδιαθέσεις, όπου η κοινωνική επιτυχία η νοημοσύνη, η φτώχεια ή η στάση απέναντι στην εγκληματικότητα φάνηκε να καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τα γονιδιά μας.

Η τελευταία μεγάλη αλλαγή συνέβη στο πλαίσιο ή ως αποτέλεσμα του HGP, το οποίο επιδίωξε να βρει γενετικές αιτίες και θεραπείες για όλες τις ανθρώπινες ασθένειες.¹³⁴ Γρήγορα έγινε σαφές ότι δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μόνο τα περίπου 23.000 γονίδια,¹³⁵ αλλά ότι τα κύτταρα έχουν ένα συγκεκριμένο πρότυπο έκφρασης που ίσως να επηρεαστεί από το περιβάλλον ενός οργανισμού καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του και να οδηγήσει σε φαινοτυπικές αλλαγές, που έχουν επίσης τη δυνατότητα να μεταβάλουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων ασθενειών. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από ένα πολύπλοκο δίκτυο τροποποιήσεων του DNA, των πρωτεϊνών ιστονών και του βαθμού συσκευασίας του DNA που ονομάζονται επιγενετικά σημάδια. Οι τροποποιήσεις αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν μεθυλίωση του DNA, τροποποιήσεις των ιστονών, αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και microRNA.¹³⁶ Ο ορισμός της επιγενετικής αναφέρεται στο ότι οι μοριακές τροποποιήσεις που οφείλονται σε περιβαλλοντικές εκθέσεις στο DNA, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι εσωτερικές στον οργανισμό, είναι ανεξάρτητες

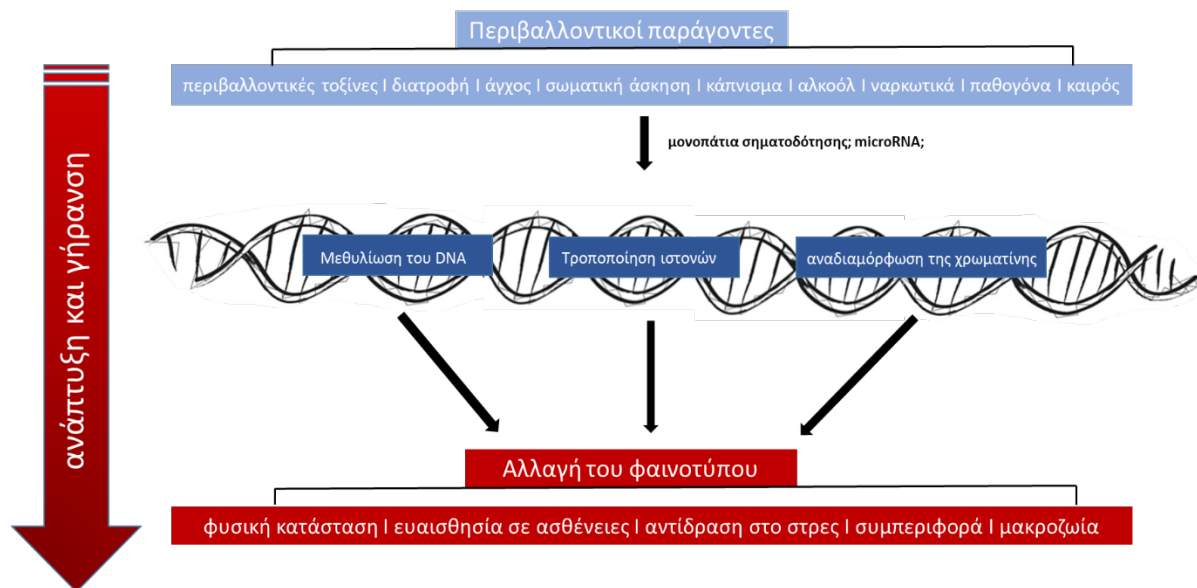
¹³³ Allen, "The social and economic origins of genetic determinism: a case history of the American Eugenics Movement, 1900-1940 and its lessons for today," 77.

¹³⁴ Miranda R. Waggoner and Tobias Uller, "Epigenetic Determinism in Science and Society," *New Genetics and Society* 34, no. 2 (2015): 186, <https://doi.org/10.1080/14636778.2015.1033052>.

¹³⁵ Zwart, "Genetic Determinism," 2.

¹³⁶ Stephanie A. Tammen, Simonetta Friso, and Sang-Woon Choi, "Epigenetics: The Link Between Nature and Nurture," *Molecular aspects of medicine* 34, no. 4 (2013): 753, <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.018>.

από την αλληλουχία του DNA και μιτωτικά σταθερές.¹³⁷ Ως εκ τούτου, η επιγενετική έχει τοποθετηθεί ως μια δυνητικά αντι-ντετερμινιστική προσέγγιση και έχει αναδειχθεί ως σημαντική δύναμη στο πλαίσιο για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ φύσης και ανατροφής. Το επιγενετικό πρότυπο μπορεί να αλλάξει καθ' όλη τη διάρκεια του βίου μας από μια πρώιμη εμπειρία ζωής, περιβαλλοντική έκθεση ή διατροφική κατάσταση και μπορεί να καθορίσει την εμφάνιση, τη συμπεριφορά, την αντίδραση στο στρες, την ευαισθησία σε ασθένειες, ακόμη και τη μακροζωία μας¹³⁸ (σχήμα 7).



Σχήμα 7: Επιγενετικοί μηχανισμοί: σύνδεση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και φαινοτυπικών αλλαγών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (προσαρμοσμένο από (Tammen, Friso, Choi 2013: 754).

Ωστόσο, μπορεί ταυτόχρονα να προωθήσει μια νέα μορφή ντετερμινισμού, που αναδεικνύει τον σημαίνοντα ρόλο του περιβάλλοντος και της συμπεριφοράς στον καθορισμό των ατομικών χαρακτηριστικών και ακόμη και του εκφρασμένου γενετικού κώδικα των μελλοντικών γενεών.¹³⁹ Με μια ευρύτερη έννοια, φέρνει επιστημονικά δεδομένα στην κλασική συζήτηση γονιδίου-περιβάλλοντος¹⁴⁰ και μπορεί να εξαρτάται από τον τρόπο επικοινωνίας αν κάποιος το αντιλαμβάνεται ως μια ευκαιρία να αλλάξει το μέλλον του και να προσπαθήσει ενεργά να προλάβει μια ασθένεια.

¹³⁷ Yuanyuan Li, "Modern Epigenetics Methods in Biological Research," *Methods (San Diego, Calif.)* 187 (2021): 104, <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.022>; Waggoner and Uller, "Epigenetic Determinism in Science and Society," 177.

¹³⁸ Tammen, Friso and Choi, "Epigenetics: the link between nature and nurture," 753.

¹³⁹ Waggoner and Uller, "Epigenetic Determinism in Science and Society," 178.

¹⁴⁰ Birgitta Mc Ewen, "Epigenetics and Learning," *Trends in Neuroscience and Education* 4, no. 4 (2015): 108, <https://doi.org/10.1016/j.tine.2015.11.002>.

Η επίγνωση των πεποιθήσεων του κοινού σχετικά με τον έλεγχο της γενετικής έκφρασης και οι σχέσεις με τις αντιλήψεις για την ευαισθησία και τη σοβαρότητα έναντι του ντετερμινισμού θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη μελλοντική συζήτηση για την δημόσια υγεία.¹⁴¹ Μέχρι σήμερα, υπάρχουν πολύ λίγα μέσα για την εξέταση των πεποιθήσεων σχετικά με τον γενετικό ντετερμινισμό. Ο Johannes Keller (2005) ανέπτυξε την κλίμακα «*Belief in Genetic Determinism*» (BGD), η οποία εξετάζει τη βιολογική συνιστώσα του ψυχολογικού ουσιοκρατισμού. Οι προτάσεις περιλαμβάνουν απόψεις σχετικά με τη συμπεριφορά, τις διανοητικές ικανότητες, τα προσωπικά χαρακτηριστικά και τον αλκοολισμό.¹⁴² Το ερωτηματολόγιο «*Public Understanding and Attitudes towards Genetics and Genomics*» (PUGGS) περιλαμβάνει όχι μόνο στοιχεία σχετικά με την πίστη στον ντετερμινισμό, αλλά και γνώσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος και για τη σύγχρονη γενετική και γονιδιωματική, καθώς και στάσεις απέναντι στην εφαρμογή της σύγχρονης γενετικής και των γονιδιωμάτων και αναπτύχθηκε σε φοιτητές πανεπιστημίου.¹⁴³ Ωστόσο, ένα πιο προηγμένο ψυχομετρικό πλαίσιο με τη χρήση της ανάλυσης Rasch και ένα μεγάλο δείγμα προπτυχιακών φοιτητών της Βόρειας Αμερικής τέθηκαν ερωτήματα σχετικά με τη λειτουργικότητα της κατασκευαστικής εγκυρότητας της BGD του PUGGS λόγω ψυχομετρικών και θεωρητικών ανησυχιών.¹⁴⁴ Ένα ερωτηματολόγιο που εξετάζει τις πεποιθήσεις του γενικού πληθυσμού σχετικά με τα γονίδια και την υγεία, οι οποίες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ντετερμινιστικές, αναπτύχθηκε από τους Parrott κ.ά. (2012). Το τελικό εργαλείο αποτελείται από 14 στοιχεία, επτά φορτίζονται στον παράγοντα «απειλή» και 7 στον παράγοντα «ουσιοκρατία» και παρουσιάζει καλή εσωτερική αξιοπιστία.¹⁴⁵

¹⁴¹ Roxanne Parrott et al., "Health Communication, Genetic Determinism, and Perceived Control: The Roles of Beliefs About Susceptibility and Severity Versus Disease Essentialism," *Journal of health communication* 17, no. 7 (2012): 765, <https://doi.org/10.1080/10810730.2012.677301>, <https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/health-communication-genetic-determinism-and-perceived-control-th>.

¹⁴² Johannes Keller, "In Genes We Trust: The Biological Component of Psychological Essentialism and Its Relationship to Mechanisms of Motivated Social Cognition," *Journal of personality and social psychology* 88, no. 4 (2005): 686, <https://doi.org/10.1037/0022-3514.88.4.686>.

¹⁴³ Rebecca B. Carver et al., "Young Adults' Belief in Genetic Determinism, and Knowledge and Attitudes Towards Modern Genetics and Genomics: The PUGGS Questionnaire," *PloS one* 12, no. 1 (2017): e0169808, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169808>.

¹⁴⁴ Robyn E. Tornabene, Gena C. Sbeglia, and Ross H. Nehm, "Measuring Belief in Genetic Determinism: A Psychometric Evaluation of the PUGGS Instrument," *Science & Education* 29, no. 6 (2020): 1621, <https://doi.org/10.1007/s11191-020-00146-2>.

¹⁴⁵ Parrott et al., "Health communication, genetic determinism, and perceived control: the roles of beliefs about susceptibility and severity versus disease essentialism," 771.

5.2 Γενετική Γνώση

Μία από τις προϋποθέσεις για την κατανόηση των αποτελεσμάτων των γενετικών εξετάσεων - και επομένως μία από τις κύριες προϋποθέσεις για αυτόνομες αποφάσεις υπέρ ή κατά των γενετικών εξετάσεων - είναι οι βασικές γενετικές γνώσεις. Αυτές περιλαμβάνουν, πάνω απ' όλα, τη γνώση του κατά πόσον ένα μόνο γονίδιο ή περισσότερα γονίδια είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη της νόσου, κατά πόσον πρόκειται για ένα προγνωστικό γονίδιο, το οποίο οδηγεί με μεγάλη πιθανότητα στην εκδήλωση της νόσου, ή για ένα γονίδιο ευαισθησίας, το οποίο υποδεικνύει μόνο μια πιθανότητα κινδύνου, και που άλλοι παράγοντες, όπως το περιβάλλον, η διατροφή, η άσκηση, παίζουν καθοριστικό ρόλο. Η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων ευαισθησίας αβέβαιης διεισδυτικότητας και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου δεν είναι εύκολο να κατανοηθεί - ακόμη και από τους ειδικούς. Ωστόσο, η επαρκής κατανόηση της γενετικής πληροφορίας είναι απαραίτητη για τη συμμετοχή του κοινού στις συζητήσεις πολιτικής σχετικά με τις δίκαιες και αποδεκτές χρήσεις της γενετικής πληροφορίας.¹⁴⁶

Οι έρευνες υποστηρίζουν ότι το κοινό δεν κατανοεί επαρκώς τη γενετική.¹⁴⁷ Σύμφωνα με τον Turney (1995), η κατανόηση της γενετικής θα μπορούσε να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα θέματα:

- Μεντελική κληρονομικότητα και κλασική γενετική
- τη φύση και τη λειτουργία του DNA
- ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιδιακή έκφραση (επιγενετική)
- την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων
- τη γενετική στο πλαίσιο ευρύτερων βιολογικών συζητήσεων (για παράδειγμα, στο πλαίσιο της ιστορίας της βιολογίας, συμπεριλαμβανομένων των επιχειρημάτων των επικριτών του σημερινού μοριακού μοντέλου)
- κοινωνική ιστορία της γενετικής (π.χ. ευγονική, συζήτηση για το IQ και κοινωνιοβιολογία).¹⁴⁸

¹⁴⁶ L. A. Furr and S. E. Kelly, "The Genetic Knowledge Index: Developing a Standard Measure of Genetic Knowledge," *Genetic testing* 3, no. 2 (1999): 193, <https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.193>.

¹⁴⁷ A. Stockdale, "Public Understanding of Genetics and Alzheimer Disease," *Genetic testing* 3, no. 1 (1999): 139, <https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.139>.

¹⁴⁸ Jon Turney, "The Public Understanding of Genetics - Where Next?," *Human Reproduction & Genetic Ethics* 1, no. 2 (1995): 6-7, <https://doi.org/10.1179/HRGE.1.2.H6537147261PL215>.

Αναπτύχθηκαν διάφορα ερωτηματολόγια για να εξεταστεί η κατανόηση των γενετικών εννοιών από το κοινό. Ο «Δείκτης Γενετικής Γνώσης» (Genetic Knowledge Index, GKI) αποτελεί ένα επικυρωμένο εργαλείο με αποδεκτή εσωτερική αξιοπιστία (Cronbach's $\alpha = 0,74$), αποτελείται από πέντε στοιχεία και περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με την «πρόληψη και τη θεραπεία», τον «ντετερμινισμό», τις «φυλετικές ακαδημαϊκές διαφορές», το «μόνο οι μητέρες μπορούν να μεταβιβάσουν τα γονίδια» και το «ανθυγιεινό».¹⁴⁹ Οι Jallinoja και Arja (1999) ανέπτυξαν ένα ερωτηματολόγιο με 16 στοιχεία που μετρούν τις γνώσεις για τα γονίδια και την κληρονομικότητα γενικά, καθώς και πέντε στοιχεία σχετικά με τις γνώσεις για την ευαισθησία σε χρόνιες ασθένειες γενικά.¹⁵⁰ Οι προτάσεις των γενετικών γνώσεων μπορούν να χωριστούν σε «επιστημονικά γεγονότα που σχετίζονται με τα γονίδια» (στοιχεία 1-11) και σε «έννοιες που σχετίζονται με τις ασθένειες» (στοιχεία 12-16) και έχει χρησιμοποιηθεί και από άλλους ερευνητές,¹⁵¹ αν και το ερωτηματολόγιο δεν έχει επικυρωθεί. Το ερωτηματολόγιο επικαιροποιήθηκε από τους Fitzgerald-Butt et al. (2016) και κατέληξε σε ένα εργαλείο 18 στοιχείων το οποίο επικυρώθηκε από τους συγγραφείς με γονείς παιδιών με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες.¹⁵² Διαπιστώθηκε ότι μια λύση δύο παραγόντων ταιριάζει καλύτερα. Ο παράγοντας 1 χαρακτηρίστηκε ως «εφαρμοσμένος» και παρουσίασε καλή εσωτερική αξιοπιστία (Cronbach's $\alpha = 0,73$), ενώ ο παράγοντας 2 χαρακτηρίστηκε ως «βασικός» και είχε αποδεκτή εσωτερική αξιοπιστία (Cronbach's $\alpha = 0,68$).¹⁵³ Οι Henneman κ.ά. (2004) αξιολόγησαν τις γενετικές γνώσεις χρησιμοποιώντας ερωτήσεις που επιλέχθηκαν από τη βιβλιογραφία (Jallinoja 1999 και Furr) καθώς και νέες που αναπτύχθηκαν, με

¹⁴⁹ Furr and Kelly, "The Genetic Knowledge Index: developing a standard measure of genetic knowledge," 196.

¹⁵⁰ Piia Jallinoja and Arja R. Aro, "Knowledge About Genes and Heredity Among Finns," *New Genetics and Society* 18, no. 1 (1999): 102, <https://doi.org/10.1080/14636779908656892>.

¹⁵¹ Susanne B. Haga et al., "Public Knowledge of and Attitudes Toward Genetics and Genetic Testing," *Genetic testing and molecular biomarkers* 17, no. 4 (2013): 329–30, accessed July 20, 2022, <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0350>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609633/pdf/gtmb.2012.0350.pdf>; Sawzan I. Khdaire, Walid Al-Qerem, and Wassan Jarrar, "Knowledge and Attitudes Regarding Genetic Testing Among Jordanians: An Approach Towards Genomic Medicine," *Saudi journal of biological sciences* 28, no. 7 (2021): 3990, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.004>; P. Jallinoja and A. R. Aro, "Does Knowledge Make a Difference? The Association Between Knowledge About Genes and Attitudes Toward Gene Tests," *Journal of health communication* 5, no. 1 (2000): 31, <https://doi.org/10.1080/10810730050019546>.

¹⁵² S. M. Fitzgerald-Butt et al., "Measuring Genetic Knowledge: A Brief Survey Instrument for Adolescents and Adults," *Clinical genetics* 89, no. 2 (2016): 235, <https://doi.org/10.1111/cge.12618>.

¹⁵³ Fitzgerald-Butt et al., "Measuring genetic knowledge: a brief survey instrument for adolescents and adults," 240.

αποτέλεσμα ένα ερωτηματολόγιο έντεκα στοιχείων με καλή εσωτερική αξιοπιστία (Cronbach's $\alpha = 0,68$).¹⁵⁴

Άλλα ερωτηματολόγια αναπτύχθηκαν για την αξιολόγηση των γενετικών γνώσεων των φοιτητών πανεπιστημίου, όπως το ερωτηματολόγιο των Sinai και Assaraf (2015)¹⁵⁵, ή το ερωτηματολόγιο «Public Understanding and Attitudes towards Genetics and Genomics» (PUGGS) των Caver et al. 2017, το οποίο αναπτύχθηκε για να αξιολογήσει την πίστη των νέων ενηλίκων στον γενετικό ντετερμινισμό, τις γνώσεις και τις στάσεις τους απέναντι στη σύγχρονη γενετική και τη γονιδιωματική. Το PUGGS περιλαμβάνει 16 στοιχεία (ενότητα 4) σχετικά με τις γνώσεις για τη σύγχρονη γενετική και γονιδιωματική με αποδεκτή εσωτερική αξιοπιστία (Cronbach's $\alpha = 0,7$)¹⁵⁶. Οι Morren et al. (2007) ανέπτυξαν ένα εργαλείο για τη μέτρηση της αντιλαμβανόμενης γνώσης με 11 στοιχεία για τα οποία οι ερωτώμενοι δήλωσαν το δικό τους επίπεδο γνώσης, πέντε στοιχεία σχετικά με τις ιατρικές δυνατότητες και έξι στοιχεία σχετικά με τις κοινωνικές συνέπειες.¹⁵⁷

Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι το κοινό έχει μια λογική κατανόηση της σχέσης μεταξύ γονιδίων, κληρονομικότητας και ασθενειών.¹⁵⁸ Η υψηλότερη γνώση έχει συνδεθεί με το γυναικείο φύλο, τη νεότερη ηλικία, το ότι κάποιος έχει γενικές πληροφορίες για τις γενετικές εξετάσεις, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο, να είναι γονείς, να είναι επαγγελματίας υγείας και την εξοικείωση με τις γενετικές εξετάσεις.¹⁵⁹ Ένα υψηλότερο επίπεδο γνώσεων φαίνεται να συνδέεται με μια πιο ευνοϊκή στάση απέναντι στις γενετικές εξετάσεις, αλλά ταυτόχρονα και με μια πιο κριτική στάση.¹⁶⁰ Σε όλα τα επίπεδα γνώσεων υπήρχε γενική αποδοχή των

¹⁵⁴ Lidewij Henneman, Danielle R. M. Timmermans, and Gerrit van der Wal, "Public Experiences, Knowledge and Expectations About Medical Genetics and the Use of Genetic Information," *Community genetics* 7, no. 1 (2004): 35, <https://doi.org/10.1159/000080302>.

¹⁵⁵ Merav Siani and Orit Ben-Zvi Assaraf, "University Students' Attitudes Towards Genetic Testing: A Comparative Study," *American Journal of Public Health Research* 3, no. 3 (2015): 82–83, accessed July 24, 2022, <https://doi.org/10.12691/ajphr-3-3-1>, <http://pubs.sciepub.com/ajphr/3/3/1/ajphr-3-3-1.pdf>.

¹⁵⁶ Carver et al., "Young Adults' Belief in Genetic Determinism, and Knowledge and Attitudes towards Modern Genetics and Genomics: The PUGGS Questionnaire," e169820.

¹⁵⁷ Mattijn Morren et al., "Perceived Genetic Knowledge, Attitudes Towards Genetic Testing, and the Relationship Between These Among Patients with a Chronic Disease," *Patient education and counseling* 65, no. 2 (2007): 198, <https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.07.005>.

¹⁵⁸ Advisory Council for Science and Technology Policy, "Social Aspects of Developments in Humand Genetics," *The Hague*, 2001.

¹⁵⁹ Henneman, Timmermans and van der Wal, "Public experiences, knowledge and expectations about medical genetics and the use of genetic information," 33.

¹⁶⁰ Morren et al., "Perceived genetic knowledge, attitudes towards genetic testing, and the relationship between these among patients with a chronic disease," 198.

γενετικών εξετάσεων και αντίληψη ότι οι γενετικές εξετάσεις έχουν τόσο θετικές όσο και αρνητικές συνέπειες.¹⁶¹ Αν και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των γνώσεων για τα γονίδια και της στάσης απέναντι στις γονιδιακές εξετάσεις, η καλύτερη γνώση δεν οδηγεί απλώς σε ξεκάθαρη αποδοχή.¹⁶² Λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν οδηγούν όλες οι γενετικές εξετάσεις σε αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα και ότι, για παράδειγμα, στην περίπτωση του APOE ε4, η γενετική εξέταση μάλλον πρέπει να αποθαρρύνεται, η συμπεριφορά αυτή θα πρέπει να εξεταστεί πιο προσεκτικά προκειμένου να διερευνηθεί αν η έλλειψη αποδοχής παρατηρείται στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η γενετική εξέταση δεν οδηγεί ούτε σε καλύτερη διαγνωστική ούτε σε καλύτερη θεραπευτική δυνατότητα.

5.3 Γνώση σχετικά με την Άνοια - Πρόληψη

Για να εκτιμηθούν τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι του γενετικού ελέγχου για την άνοια, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε όχι μόνο τη γενετική των διαφόρων τύπων άνοιας, αλλά και τις ιατρικές πτυχές, και τις πτυχές της περίθαλψης της νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν την εκτίμηση της φύσης της άνοιας, του τι είναι γνωστό για την αιτιολογία της, την εξέλιξη της νόσου ή την ανάγκη υποστήριξης.¹⁶³ Υπάρχουν ακόμη παρανοήσεις, όπως για παράδειγμα ότι η άνοια αποτελεί μέρος της φυσιολογικής διαδικασίας γήρανσης. Οι γνώσεις σχετικά με την άνοια είναι κρίσιμες για την έγκαιρη διάγνωση, αλλά και για την εμπλοκή σε προσπάθειες πρόληψης για τη μείωση του κινδύνου άνοιας¹⁶⁴ και για την καθοδήγηση των υγειονομικών και ιατρικών αποφάσεων.¹⁶⁵ Αν και όπως προανέφερα δεν υφίσταται θεραπεία για την άνοια, ωστόσο υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μπορούμε να προλάβουμε ή να καθυστερήσουμε την άνοια στο τέλος της ζωής κατά 40%.

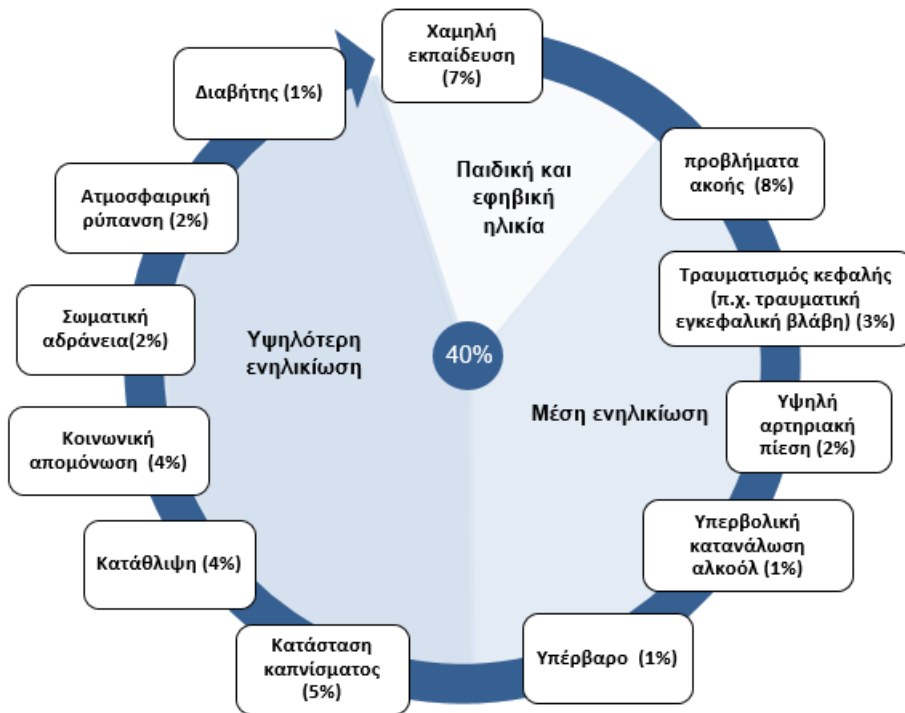
¹⁶¹ Jallinoja and Aro, "Does knowledge make a difference? The association between knowledge about genes and attitudes toward gene tests," 36.

¹⁶² Jallinoja and Aro, "Does knowledge make a difference? The association between knowledge about genes and attitudes toward gene tests," 37.

¹⁶³ L. M. McConnell, "Understanding Genetic Testing for Alzheimer Disease: Medical and Epidemiological Background," *Genetic testing* 3, no. 1 (1999): 21, <https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.21>.

¹⁶⁴ Alana K. Nagel et al., "What Do the Public Really Know About Dementia and Its Risk Factors?," *Dementia* 20, no. 7 (2021): 2426, <https://doi.org/10.1177/1471301221997301>.

¹⁶⁵ Nagel et al., "What do the public really know about dementia and its risk factors?," 2427.



Σχήμα 8: Οι 15 τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την άνοια (σε παρένθεση: μερίδιο κινδύνου σε ποσοστό) (σύμφωνα με τους Livingston et al. 2020)

Ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων υποστηρίζει ότι οι παράγοντες κινδύνου στην πρώιμη ζωή (εκπαίδευση), στη μέση ζωή (υπέρταση, παχυσαρκία, απώλεια ακοής, εγκεφαλική βλάβη και κατάχρηση αλκοόλ) και στη μετέπειτα ζωή (κάπνισμα, κατάθλιψη, σωματική αδράνεια, κοινωνική απομόνωση, διαβήτης και ατμοσφαιρική ρύπανση) μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένο κίνδυνο άνοιας¹⁶⁶ (σχήμα 8).

Παρόλο που υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία σχετικά με τη γνώση και την κατανόηση του γενικού κοινού για την άνοια ή ειδικότερα για τη ΝΑ, υπάρχει έλλειψη συνοχής μεταξύ των μελετών όσον αφορά τον τρόπο με τον οποίο η γνώση τέθηκε σε εφαρμογή και σχετικά με τα μέσα συλλογής δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων επικυρωμένων κλιμάκων. Η συντριπτική πλειονότητα των μελετών επέδειξε ότι το ευρύ κοινό διαθέτει απλώς μέτριες έως μέτριες γνώσεις και κατανόηση με την πιο κοινή παρανόηση ότι η άνοια είναι ένα φυσιολογικό μέρος της γήρανσης.¹⁶⁷ Η νεαρή ηλικία, το ανδρικό φύλο, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η εθνοτική μειονότητα, η αγαμία (μη παντρεμένοι) και η μικρότερη

¹⁶⁶ Gill Livingston et al., "Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission," *The Lancet* 396, no. 10248 (2020): 414, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).

¹⁶⁷ Suzanne Cahill et al., "A Systematic Review of the Public's Knowledge and Understanding of Alzheimer's Disease and Dementia," *Alzheimer disease and associated disorders* 29, no. 3 (2015): 255, <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000102>.

προηγούμενη εμπειρία άνοιας συνδέονται με λιγότερες συνολικές/γενικές γνώσεις για την άνοια.¹⁶⁸ Η έλλειψη γνώσης των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου στο κοινό οφείλεται πιθανώς στα σχετικά πρόσφατα καταγεγραμμένα ισχυρά εμπειρικά στοιχεία.¹⁶⁹

Παρόλο που υπάρχει ένας αριθμός εργαλείων για την αξιολόγηση των γνώσεων σχετικά με την άνοια, τα περισσότερα είναι επικυρωμένα μόνο στην αγγλική γλώσσα ή απευθύνονται σε γενικούς ιατρούς ή άλλους επαγγελματίες υγείας.¹⁷⁰ Το μόνο επικυρωμένο εργαλείο που είναι διαθέσιμο και στα γερμανικά¹⁷¹ όσο και στα ελληνικά¹⁷² είναι το «Dementia Knowledge Assessment Tool 2» (DKAT2). Το DKAT2 έχει αποδεκτές έως καλές ψυχομετρικές ιδιότητες όσον αφορά την αξιοπιστία και την εγκυρότητα και απευθύνεται τόσο στους οικογενειακούς φροντιστές όσο και στους φροντιστές του υγειονομικού προσωπικού. Η γερμανική έκδοση επικυρώθηκε στο γενικό πληθυσμό¹⁷³, ενώ η ελληνική έκδοση επικυρώθηκε σε φοιτητές ψυχολογίας¹⁷⁴.

5.4 Στάσεις απέναντι στις Γενετικές Εξετάσεις - Κίνητρα και Εμπόδια

Στην άνοια, οι νέες μέθοδοι διαλογής, οι οποίες περιλαμβάνουν γενετικές εξετάσεις καθώς και βιοδείκτες, έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση διαφόρων τύπων άνοιας, καθώς και στην ανίχνευση προγνωστικών γονιδίων ή γονιδίων ευαισθησίας σε ασυμπτωματικά ακόμη

¹⁶⁸ Ryan van Patten and Geoffrey Tremont, "Public Knowledge of Late-Life Cognitive Decline and Dementia in an International Sample," *Dementia* 19, no. 6 (2020): 1758, <https://doi.org/10.1177/1471301218805923>; Daniel Lüdecke, Olaf von dem Knesebeck, and Christopher Kofahl, "Public Knowledge About Dementia in Germany--Results of a Population Survey," *International journal of public health* 61, no. 1 (2016): 12, <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0703-x>.

¹⁶⁹ Nagel et al., "What do the public really know about dementia and its risk factors?," 2434.

¹⁷⁰ Lüdecke, Knesebeck and Kofahl, "Public knowledge about dementia in Germany--results of a population survey," 11.

¹⁷¹ Birgit Teichmann, Florian Melchior, and Andreas Kruse, "Validation of the Adapted German Versions of the Dementia Knowledge Assessment Tool 2, the Dementia Attitude Scale, and the Confidence in Dementia Scale for the General Population," *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2022, <https://doi.org/10.3233/JAD-220678>.

¹⁷² Mara Gkioka et al., "Psychometric Properties of Dementia Attitudes Scale, Dementia Knowledge Assessment Tool 2 and Confidence in Dementia Scale in a Greek Sample," *Nursing open* 7, no. 5 (2020), <https://doi.org/10.1002/nop2.546>.

¹⁷³ Teichmann, Melchior and Kruse, "Validation of the adapted German versions of the Dementia Knowledge Assessment Tool 2, the Dementia Attitude Scale, and the Confidence in Dementia Scale for the general population."

¹⁷⁴ Gkioka et al., "Psychometric properties of dementia attitudes scale, dementia knowledge assessment tool 2 and confidence in dementia scale in a Greek sample," 1623.

άτομα που είτε βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο, είτε δεν θα αναπτύξουν ποτέ άνοια.¹⁷⁵ Λόγω της ραγδαίας ανάπτυξης της γενετικής, όλο και περισσότερες γενετικές εξετάσεις είναι διαθέσιμες, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων προς τον καταναλωτή (direct-to-consumer, DTC) εξετάσεων μέσω διαδικτύου.¹⁷⁶ Τα αναμενόμενα οφέλη, όπως η πρόληψη, η διάγνωση και η θεραπεία ασθενειών, ιδίως πολύπλοκων ασθενειών, δεν έχουν αναλυθεί σε ικανοποιητικό επίπεδο. Παρόλο που νέα γονίδια ανακοινώνονται συνεχώς στα μέσα ενημέρωσης, ελάχιστα είναι γνωστά για το πώς οι ραγδαίες εξελίξεις στη γενετική έχουν διαμορφώσει τις απόψεις του κοινού σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις,¹⁷⁷ ιδίως όσον αφορά τον προσυμπτωματικό γενετικό έλεγχο για την άνοια.

Υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με την πρόθεση ελέγχου για άνοια των ηλικιωμένων ενηλίκων¹⁷⁸, αλλά λίγα είναι γνωστά για τις πεποιθήσεις και τις στάσεις απέναντι στον γενετικό έλεγχο, ιδίως για τη ΝΑ.¹⁷⁹ Εκτός από την αντιλαμβανόμενη απειλή¹⁸⁰ οι πιο συχνά υποστηριζόμενοι λόγοι για την εξέταση ήταν η συμβολή στην επιστημονική έρευνα¹⁸¹, η τακτοποίηση των προσωπικών υποθέσεων, η ιεράρχηση προτεραιοτήτων στο άμεσο παρόν και όχι στο μέλλον, η τακτοποίηση της μακροχρόνιας φροντίδας και η προετοιμασία του/της

¹⁷⁵ Wikler, Blendon and Benson, "Would you want to know? Public attitudes on early diagnostic testing for Alzheimer's disease," 44; Julie Lake et al., "Genetic and Transcriptomic Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Current Situation and the Road Ahead," *Cells* 10, no. 5 (2021): 1040–41, <https://doi.org/10.3390/cells10051030>.

¹⁷⁶ Pascal Borry, Martina C. Cornel, and Heidi C. Howard, "Where Are You Going, Where Have You Been: A Recent History of the Direct-to-Consumer Genetic Testing Market," *Journal of community genetics* 1, no. 3 (2010): 101, <https://doi.org/10.1007/s12687-010-0023-z>.

¹⁷⁷ Lidewij Henneman et al., "Public Attitudes Towards Genetic Testing Revisited: Comparing Opinions Between 2002 and 2010," *European Journal of Human Genetics* 21, no. 8 (2013): 793, accessed June 27, 2022, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.271>, <https://www.nature.com/articles/ejhg2012271.pdf>.

¹⁷⁸ Holsinger et al., "Acceptability of dementia screening in primary care patients," 373; Michael D. Justiss et al., "Patients' Attitudes of Dementia Screening Across the Atlantic," *International journal of geriatric psychiatry* 24, no. 6 (2009): 633, <https://doi.org/10.1002/gps.2173>; Boustani et al., "Measuring primary care patients' attitudes about dementia screening," 812; Wikler, Blendon and Benson, "Would you want to know? Public attitudes on early diagnostic testing for Alzheimer's disease," 43; Braun et al., "Acceptance of and attitudes towards Alzheimer's disease screening in elderly German adults," 425; Galvin et al., "Psychosocial determinants of intention to screen for Alzheimer's disease," 353.

¹⁷⁹ S. Frost, L. B. Myers, and S. P. Newman, "Genetic Screening for Alzheimer's Disease: What Factors Predict Intentions to Take a Test?," *Behavioral medicine (Washington, D.C.)* 27, no. 3 (2001): 101, <https://doi.org/10.1080/08964280109595776>.

¹⁸⁰ Roberts, "Anticipating response to predictive genetic testing for Alzheimer's disease: a survey of first-degree relatives," 50.

¹⁸¹ Larissa A. Masselink et al., "Attitudes Towards Genetic Susceptibility Testing for Alzheimer's Disease Dementia in Cognitively Normal Adults: A Survey Study," *Alzheimer's & Dementia* 16, S3 (2020): e047393, <https://doi.org/10.1002/alz.047393>; B. R. Ott et al., "A Survey of Knowledge and Views Concerning Genetic and Amyloid PET Status Disclosure," *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)* 2, no. 1 (2016): 26, <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.12.001>.

συζύγου ή των παιδιών για την ασθένειά.¹⁸² Γενικά, όσοι εκτιμούσαν τις πεποιθήσεις των φίλων, της οικογένειας και των συνεργατών τους είχαν θετική στάση απέναντι στις εξετάσεις για τη ΝΑ. Όσοι γνώριζαν άτομα με ΝΑ¹⁸³, καθώς και τα άτομα που είναι εξοικειωμένα με μια γενετική ασθένεια είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να τελέσουν την εξέταση.¹⁸⁴ Ωστόσο, εξακολουθεί να μην είναι σαφές ποιοι συγκεκριμένοι παράγοντες προάγουν ή μειώνουν την πρόθεση εξέτασης πριν από τη συμπτωματολογία και το κύριο ερώτημα παραμένει: *Κατανοούν οι άνθρωποι τι μπορούν να περιμένουν από το αποτέλεσμα του προσυμπτωματικού γενετικού ελέγχου;*

Υπάρχουν ορισμένα εργαλεία, που μετρούν την πρόθεση για έλεγχο για τη ΝΑ, με βάση το «Μοντέλο Πεποιθήσεων Υγείας» (Health Belief Model, HBM), όπως το εργαλείο που αναπτύχθηκε από τους Galvin et al. που μετρά τις γνώσεις σχετικά με τη νόσο Alzheimer, την αυτοαποτελεσματικότητα και την αντιλαμβανόμενη ευαισθησία, τη σοβαρότητα, τα οφέλη και τα εμπόδια σχετικά με τον έλεγχο,¹⁸⁵ ή το ερωτηματολόγιο «*Perceptions Regarding Investigational Screening for Memory in Primary Care*» (PRISM-PC), το οποίο αναπτύχθηκε για να καταγράψει τις στάσεις των ασθενών και των φροντιστών σχετικά με τον έλεγχο της άνοιας στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.¹⁸⁶

Το HBM αναπτύχθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1950 από τους Hochbaum, Rosenstock και Kegels σε μια προσπάθεια να κατανοήσουν την εκτεταμένη αποτυχία των ανθρώπων να αποδεχθούν τα μέτρα πρόληψης ή τις εξετάσεις διαλογής για την έγκαιρη ανίχνευση ασυμπτωματικών ασθενειών και αργότερα εφαρμόστηκε στις αντιδράσεις των ασθενών στα συμπτώματα και στη συμμόρφωση με τα συνταγογραφούμενα ιατρικά σχήματα.¹⁸⁷ Το αρχικό μοντέλο έχει μόνο τέσσερις βασικές έννοιες: την αντιλαμβανόμενη ευαισθησία,

¹⁸² Ott et al., "A Survey of Knowledge and Views Concerning Genetic and Amyloid PET Status Disclosure," 26.

¹⁸³ Frost, Myers and Newman, "Genetic screening for Alzheimer's disease: what factors predict intentions to take a test?," 105.

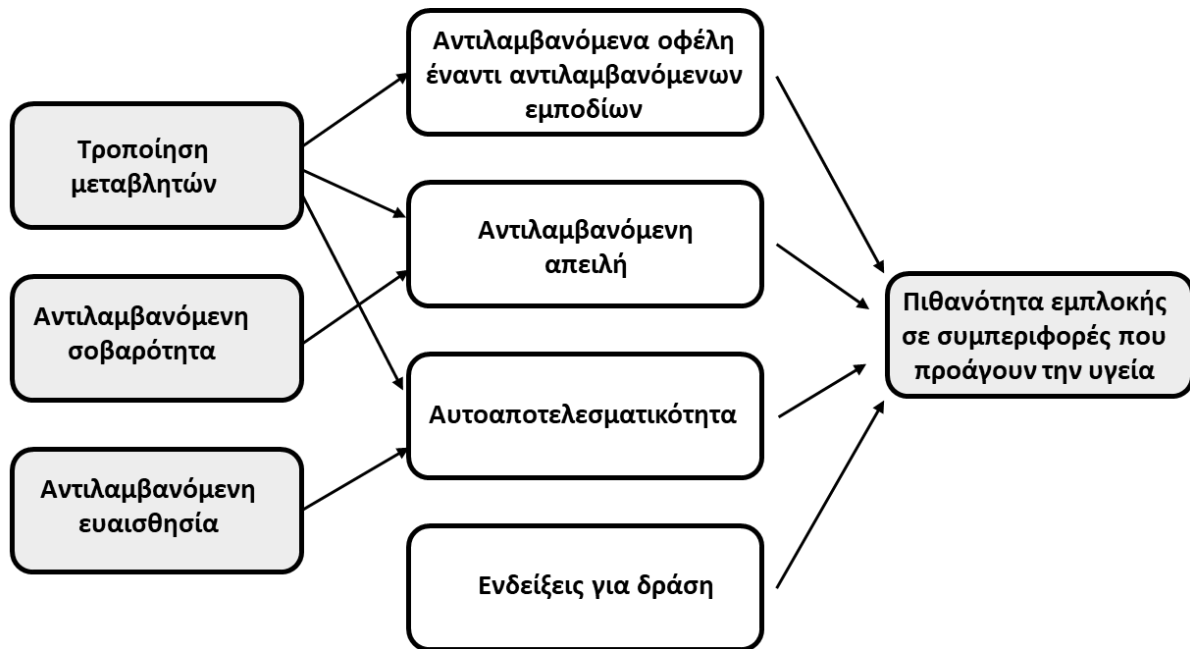
¹⁸⁴ Henneman et al., "Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010," 796.

¹⁸⁵ Galvin et al., "Psychosocial determinants of intention to screen for Alzheimer's disease," 353; Galvin et al., "Development of a population-based questionnaire to explore psychosocial determinants of screening for memory loss and Alzheimer Disease," 182.

¹⁸⁶ Boustani et al., "Measuring primary care patients' attitudes about dementia screening," 812.

¹⁸⁷ Nancy K. Janz and Marshall H. Becker, "The Health Belief Model: A Decade Later," *Health Education Quarterly* 11, no. 1 (1984): 2, accessed August 4, 2022, https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/66877/10.1177_109019818401100101.pdf?sequence=2&isAllowed=y.

αντιλαμβανόμενη σοβαρότητα, αντιλαμβανόμενα οφέλη και τα αντιλαμβανόμενα εμπόδια¹⁸⁸. Για την βελτίωση της συμπεριφοράς προστέθηκαν οι ενέργειες δράσης και στο τέλος προστέθηκε η έννοια της αυτοαποτελεσματικότητας (σχήμα 9).¹⁸⁹



Σχήμα 9: Health Belief Model
(Sadeghi, Hashemi, Khanjani 2018: 328)

Το HBM αξιολογεί εάν οι άνθρωποι είναι επιρρεπείς ή όχι σε ένα πρόβλημα υγείας και εάν το πρόβλημα ή η ασθένεια αυτή επιφέρει επώδυνες και σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Στην πραγματικότητα, στην πλειονότητα των αναφορών, τόσο η «αντιλαμβανόμενη ευαισθησία όσο και η αντιλαμβανόμενη σοβαρότητα» στο HBM ταξινομούνται ως «αντιλαμβανόμενη απειλή». Η Rosen-Stock αναφέρει ότι ο συνδυασμός της αντιλαμβανόμενης ευαισθησίας και της σοβαρότητας παρέχει κίνητρο για δράση, και η σύγκριση των αντιλαμβανόμενων οφελών και εμποδίων παρέχει τα εργαλεία ή την πορεία δράσης.¹⁹⁰ Επομένως, καθώς η αντιλαμβανόμενη ευαισθησία, η σοβαρότητα και τα οφέλη γίνονται ισχυρότερα και τα αντιλαμβανόμενα εμπόδια γίνονται ασθενέστερα, η πιθανότητα υιοθέτησης προληπτικών μέτρων υγείας αυξάνεται. Οι προηγούμενες εμπειρίες και οι δημογραφικοί παράγοντες

¹⁸⁸ Irwin M. Rosenstock, "Historical Origins of the Health Belief Model," *Health Education Monographs* 2, no. 4 (1974): 330, <https://doi.org/10.1177/109019817400200403>.

¹⁸⁹ Reza Sadeghi, Mehri Hashemi, and Narges Khanjani, "The Impact of Educational Intervention Based on the Health Belief Model on Observing Standard Precautions Among Emergency Center Nurses in Sirjan, Iran," *Health education research* 33, no. 4 (2018): 328, <https://doi.org/10.1093/her/cyy020>.

¹⁹⁰ Sadeghi, Hashemi and Khanjani, "The impact of educational intervention based on the health belief model on observing standard precautions among emergency center nurses in Sirjan, Iran," 328.

δρουν ως ενδείξεις για περαιτέρω δράση και επηρεάζουν τις τέσσερις διαστάσεις (ευαισθησία, σοβαρότητα, εμπόδια και οφέλη).¹⁹¹

Οι πεποιθήσεις σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις εξετάζονται με ένα ερωτηματολόγιο των Henneman et al. 2006, το οποίο δεν περιλαμβάνει μόνο στοιχεία σχετικά με την πίστη στα προσωπικά οφέλη, αλλά και την πίστη στον γενετικό ντετερμινισμό.¹⁹² Το ερωτηματολόγιο «*Perceptions regarding pRE-symptomatic Alzheimer's Disease Screening*» (PRE-ADS) που αναπτύχθηκε πρόσφατα εξετάζει ρητά τις στάσεις για την προσυμπτωματική εξέταση της ΝΑ.¹⁹³ Αν και διατίθεται στα αγγλικά, ελληνικά και γερμανικά¹⁹⁴, μόνο η ελληνική και η γερμανική έκδοση έχουν επικυρωθεί και παρουσιάζουν αποδεκτές έως ποιοτικές ψυχομετρικές ιδιότητες.

¹⁹¹ Edward C. Green and Elaine Murphy, "Health Belief Model," in *The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior, and Society*, ed. William C. Cockerham, Wiley Blackwell encyclopedias in social science (Chichester: Wiley-Blackwell, 2014), 766.

¹⁹² Lidewij Henneman, Danielle R. M. Timmermans, and Gerrit van der Wal, "Public Attitudes Toward Genetic Testing: Perceived Benefits and Objections," *Genetic testing* 10, no. 2 (2006): 140, <https://doi.org/10.1089/gte.2006.10.139>.

¹⁹³ Marina Makri et al., "Measuring Attitudes, Motivations, and Barriers to PResymptomatic Alzheimer's Dementia Screening (PRE-ADS)," (*in preparation*), 2023.

¹⁹⁴ Ioanna A. Angelidou et al., "Validation of the "Perceptions Regarding PRE-Symptomatic Alzheimer's Dementia Screening" (PRE-ADS) Questionnaire in the German Population: Attitudes, Motivations, and Barriers," (*in preparation*), 2023.

Κεφάλαιο 6

Το Δικαίωμα της Άγνοιας

Σύμφωνα με τον Αριστοτέλη, η επιθυμία για γνώση («όλοι οι άνθρωποι από τη φύση τους επιθυμούν να γνωρίζουν») είναι το χαρακτηριστικό που διακρίνει τον άνθρωπο από τα άλλα ζώα.¹⁹⁵ Αυτή η φιλοσοφική παράδοση, ότι η γνώση είναι από μόνη της αγαθό, συνεχίστηκε και η ανθρώπινη πρόοδος συνδέθηκε άμεσα με ένα αυξημένο επίπεδο γνώσης, ή με τα λόγια του Kant: «*Sapere aude!*» («Έχετε το θάρρος να χρησιμοποιήσετε τη δική σας λογική!»¹⁹⁶).¹⁹⁷ Ως εκ τούτου, τίθεται το ερώτημα αν το δικαίωμα «άγνοιας» αντιτίθεται στη φιλοσοφία και την ηθική των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.¹⁹⁸

6.1 Το Δικαίωμα «Άγνοιας» - από Νομική Άποψη

Τα γενετικά δεδομένα έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που τους προσδίδουν ένα ειδικό καθεστώς. Σύμφωνα με τη διακήρυξη της UNESCO:

- μπορούν να προβλέψουν τη γενετική προδιάθεση των ατόμων,
- μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην οικογένεια, συμπεριλαμβανομένων των απογόνων, που εκτείνεται σε περισσότερες γενιές, και σε ορισμένες περιπτώσεις σε ολόκληρη την ομάδα στην οποία ανήκει ο ενδιαφερόμενος,
- μπορεί να έχουν πολιτιστική σημασία για άτομα ή ομάδες.¹⁹⁹

¹⁹⁵ Aristoteles, "Metaphysik I," 2, accessed September 6, 2022, http://joachimstiller.de/download/philosophie_aristoteles_metaphysik2.pdf.

¹⁹⁶ „Habe Mut, dich deines eigenen Verstandes zu bedienen.“

¹⁹⁷ Immanuel Kant, "What-Is-Enlightenment?," 1784, 1, accessed September 6, 2022, <https://resources.saylor.org/wwwresources/archived/site/wp-content/uploads/2011/02/What-is-Enlightenment.pdf>.

¹⁹⁸ Gilbert Hottois, "A Philosophical and Critical Analysis of the European Convention of Bioethics," *The Journal of Medicine and Philosophy* 25, no. 2 (2000): 133, [https://doi.org/10.1076/0360-5310\(200004\)25:2;1-o;ft133](https://doi.org/10.1076/0360-5310(200004)25:2;1-o;ft133).

¹⁹⁹ UNESCO, "Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights," <https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-human-rights>.

Οι Nicolas et al. (2009) προσέθεσαν τις ακόλουθες πτυχές:

- Τα γενετικά δεδομένα παραμένουν τα ίδια καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (και μετά τον θάνατο),
- μπορούν να ληφθούν από όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος,
- μπορούν να βρεθούν απροσδόκητα,
- έχουν προστιθέμενη αξία ως επιστημονική έρευνα.²⁰⁰

Η αυξανόμενη πρόσβαση στις γενετικές πληροφορίες οδήγησε τους νομοθέτες να προστατεύσουν τους ανθρώπους από βλάβες μέσω του ορισμού νέων δικαιωμάτων. Ως εκ τούτου, το δικαίωμα «άγνοιας» έχει αναγνωριστεί από διάφορες διεθνείς πράξεις που σχετίζονται με τη βιοϊατρική:

- Οικουμενική Διακήρυξη της UNESCO για το Ανθρώπινο Γονιδίωμα και τα Ανθρώπινα Δικαιώματα (1997) «Το δικαίωμα κάθε ατόμου να αποφασίζει αν θα πληροφορείται ή όχι τα αποτελέσματα γενετικών εξετάσεων και τις συνακόλουθες συνέπειες πρέπει να γίνεται σεβαστό» (άρθρο 5.γ).²⁰¹
- Διεθνής Διακήρυξη της UNESCO για τα ανθρώπινα γενετικά δεδομένα (2003) «Όταν τα ανθρώπινα γενετικά δεδομένα, [...] συλλέγονται για ιατρικούς και επιστημονικούς ερευνητικούς σκοπούς, οι πληροφορίες που παρέχονται κατά τη στιγμή της συγκατάθεσης θα πρέπει να αναφέρουν ότι το ενδιαφερόμενο πρόσωπο έχει το δικαίωμα να αποφασίσει εάν θα ενημερωθεί ή όχι για τα αποτελέσματα. Αυτό δεν ισχύει για την έρευνα σε δεδομένα που δεν γίνεται η ταυτοποίηση προσώπων [...]. Κατά περίπτωση, το δικαίωμα μη ενημέρωσης θα πρέπει να επεκτείνεται και σε ταυτοποιημένους συγγενείς που ενδέχεται να επηρεαστούν από τα αποτελέσματα.» (άρθρο 10).²⁰²
- Η Ευρωπαϊκή Σύμβαση για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική (1997): «Όλοι δικαιούνται να λαμβάνουν γνώση κάθε πληροφορίας σχετικής με την κατάσταση της

²⁰⁰ Pilar Nicolás, "Ethical and Juridical Issues of Genetic Testing: A Review of the International Regulation," *Critical reviews in oncology/hematology* 69, no. 2 (2009): 100, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.10.003>.

²⁰¹ UNESCO, "Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights."

²⁰² UNESCO, "International Declaration on Human Genetic Data," http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.

υγείας του. Θα είναι σεβαστές, ωστόσο, οι επιθυμίες των ατόμων που επιλέγουν να μην ενημερώνονται σχετικά» (άρθρο 10.2).²⁰³

- Η επεξηγηματική έκθεση της Σύμβασης: «οι ασθενείς μπορεί να έχουν τους δικούς τους λόγους για τους οποίους δεν επιθυμούν να γνωρίζουν ορισμένες πτυχές της υγείας τους» (άρθρο 10, παράγραφος 67).²⁰⁴
- Το Πρόσθετο Πρωτόκολλο σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις για υγειονομικούς σκοπούς (2008) επαναλαμβάνει το σημείο αυτό στο άρθρο 16.3., Additional Protocol concerning Genetic Testing for Health Purposes (2008), «The wish of a person to not be informed shall be respected» και το άρθρο 16.4 διευκρινίζει ότι «σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορούν να τεθούν από το νόμο περιορισμοί στην άσκηση των δικαιωμάτων που περιέχονται στις παραγράφους 2 και 3 ανωτέρω προς το συμφέρον του ενδιαφερόμενου προσώπου. Τόσο το δικαίωμα ενημέρωσης όσο και το δικαίωμα μη ενημέρωσης μπορούν να περιοριστούν προς το συμφέρον του ενδιαφερομένου». ²⁰⁵
- Η Διακήρυξη για τα δικαιώματα του ασθενούς (Lisbon Declaration) προβλέπει ότι «ο ασθενής έχει το δικαίωμα να μην ενημερώνεται κατόπιν ρητής αίτησής του, εκτός εάν αυτό απαιτείται για την προστασία της ζωής άλλου προσώπου» (άρθρο 7δ).²⁰⁶
- ΠΟΥ «Κατευθυντήριες γραμμές για τα ηθικά ζητήματα στην ιατρική γενετική και την παροχή γενετικών υπηρεσιών» (1998): «η επιθυμία των ατόμων και των οικογενειών να μη γνωρίζουν γενετικές πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των εξετάσεων, θα πρέπει να γίνεται σεβαστή, εκτός από τις εξετάσεις νεογέννητων μωρών ή παιδιών για ιάσιμες παθήσεις» (βλ. πίνακα 7 στις εν λόγω κατευθυντήριες γραμμές).²⁰⁷

²⁰³ Conseil de l'Europe, "Übereinkommen Zum Schutz Der Menschenrechte Und Der Menschenwürde Im Hinblick Auf Die Anwendung Von Biologie Und Medizin: Übereinkommen Über Menschenrechte Und Biomedizin," accessed September 6, 2022, <https://rm.coe.int/168007d002>.

²⁰⁴ Conseil de l'Europe, "CETS 164 - Explanatory Report to the 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," 1997, accessed September 6, 2022, <https://rm.coe.int/16800ccde5>.

²⁰⁵ Conseil de l'Europe, "CETS 203 - Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, Concerning Genetic Testing for Health Purposes," 2008, accessed September 6, 2022, <https://rm.coe.int/1680084824>.

²⁰⁶ WMA, "Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient," <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/>.

²⁰⁷ WHO, "Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and the Provision of Genetic Services," 1998, accessed September 6, 2022, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63910/WHO_HGN_GL_ETH_98.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Το δικαίωμα «άγνοιας» εξετάζεται επίσης σε ορισμένους εθνικούς νόμους, όπως στον γερμανικό νόμο για τη γενετική διάγνωση (2009): «Τα αποτελέσματα μιας γενετικής εξέτασης δεν θα πρέπει να γνωστοποιούνται στα ενδιαφερόμενα πρόσωπα, εάν αυτά έχουν αποφασίσει (...) ότι πρέπει να καταστραφούν ή εάν έχουν αποσύρει τη συγκατάθεσή τους για την εξέταση» (άρθρο 11.4).²⁰⁸ Όλες οι αναφερόμενες διεθνείς και εθνικές πράξεις αναφέρουν ότι η ρητή επιλογή είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του δικαιώματος «άγνοιας».²⁰⁹

6.2 Το Δικαίωμα «Άγνοιας» - μια Ηθική Προσέγγιση

Ορισμένα από τα σημαντικότερα ηθικά ζητήματα που αφορούν τους γενετικούς δεσμούς σχετίζονται με τη γνώση των γενετικών στοιχείων. Αυτές περιλαμβάνουν την ειδική περίπτωση του προσδιορισμού του συμφέροντος ενός παιδιού σε σχέση με τη γενετική γνώση, τη χρήση της γενετικής γνώσης στη λήψη προσωπικών αποφάσεων και στο δημόσιο τομέα τα πιθανά προβλήματα γενετικών διακρίσεων όσον αφορά την απασχόληση και την ασφάλιση. Άλλες αφορούν την ευαισθησία, την αξιοπιστία, την ερμηνεία και την προβλεψιμότητα των γενετικών εξετάσεων. Κύριο ζήτημα, ωστόσο, σχετίζεται με τις ευθύνες, που έχουν τα άτομα απέναντι σε ένα άλλο.²¹⁰

Σύμφωνα με την Takala (2001), μπορούν να προταθούν τουλάχιστον τέσσερις κατηγορίες λόγων για την απόκτηση γενετικής γνώσης: 1. Για την αποτροπή βλάβης σε άλλους, η οποία μπορεί να διαχωριστεί περαιτέρω σε βλάβη μεμονωμένων προσώπων και σε βλάβη θεσμικών πρακτικών που είναι προς το δημόσιο συμφέρον, 2. για την αποτροπή προσβολής άλλων, 3. για την αποτροπή βλάβης στον εαυτό και 4. για την αποτροπή πράξεων που θεωρούνται εσφαλμένες ή ανήθικες. Δύο επιπλέον κατηγορίες θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν εάν γίνεται διάκριση μεταξύ της πρόληψης βλάβης και του οφέλους: 5. για να ωφεληθεί ο ίδιος και 6. για να ωφεληθούν άλλοι.²¹¹ Προκειμένου η γενετική γνώση να

²⁰⁸ Deutscher Bundestag, "Gesetz Über Genetische Untersuchungen Bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG)," *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 14, no. 1 (2009), accessed September 6, 2022, <https://doi.org/10.1515/9783110208856.347>, <http://www.gesetze-im-internet.de/genDG/GenDG.pdf>.

²⁰⁹ Roberto Andorno, *Principles of International Biolaw: Seeking Common Ground at the Intersection of Bioethics and Human Rights*, Collection Droit, bioéthique et société 7 (Bruxelles: Bruylant, 2013), 165.

²¹⁰ Rhodes, "Genetic links, family ties, and social bonds: rights and responsibilities in the face of genetic knowledge," 11.

²¹¹ T. Takala, "Genetic Ignorance and Reasonable Paternalism," *Theoretical medicine and bioethics* 22, no. 5 (2001): 486, <https://doi.org/10.1023/A:1013019120277>.

αποτελεί όφελος για μένα ή για τους άλλους, απαιτείται να είμαι σε θέση να λάβω αποφάσεις με αυτή τη γνώση που δεν θα μπορούσα να λάβω χωρίς αυτήν. Στην περίπτωση της γνώσης μιας γενετικής προδιάθεσης, αυτό προϋποθέτει ότι υπάρχει αντίστοιχη θεραπεία ή προληπτικό μέτρο ή - στην περίπτωση της απόφασης υπέρ ή κατά της απόκτησης απογόνων - έχω τη δυνατότητα (ανάλογα με την νομοθεσία της χώρας) να εξετάσω τα έμβρυα για την αντίστοιχη γενετική προδιάθεση μέσω προεμφυτευτικής διάγνωσης.

Παρόλα αυτά, παραμένουν ορισμένα ερωτήματα: πρώτον, είναι το δικαίωμα «άγνοιας» αντίθετο με την πρόσφατη εξέλιξη που τείνει να εγκαταλείψει τον παλιό πατερναλισμό και αντίθετο με το «καθήκον του γιατρού να αποκαλύπτει» και δεύτερον, είναι το άτομο που επιλέγει να μην γνωρίζει και, ως εκ τούτου, βρίσκεται σε θέση να μην μπορεί να αποκαλύψει τις πληροφορίες αυτές στα μέλη της οικογένειάς του; Βλάπτει άλλους με την αποκάλυψη πληροφοριών και ενεργεί ενάντια στην αλληλεγγύη; Και τέλος, τι γίνεται με τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου;²¹² Έχουμε την υποχρέωση να συμμετέχουμε παρά την επιθυμία μας να μην γνωρίζουμε;

Όσον αφορά το πρώτο, το οποίο βασίζεται στην αυτονομία του ατόμου και στο συμφέρον να μην υποστεί ψυχολογική βλάβη από τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων, δεν φαίνεται να αντιβαίνει στην αυτονομία του ατόμου ή να κινείται προς την κατεύθυνση του πατερναλισμού, καθώς πρόκειται για την επιλογή του ατόμου να μη γνωρίζει, η οποία ελπίζουμε να γίνεται αφού λάβει όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για να καταλήξει στην απόφαση να μη γνωρίζει. Αυτό σημαίνει ότι το δικαίωμα αυτό πρέπει να «ενεργοποιηθεί» από τη ρητή βούληση του ασθενούς. Επομένως, μπορεί να λειτουργήσει μόνο στο πλαίσιο της σχέσης ιατρού-ασθενούς και είναι σχετικό δικαίωμα, διότι μπορεί να περιοριστεί όταν η αποκάλυψη στο άτομο είναι αναγκαία για να αποφευχθεί σοβαρή βλάβη σε τρίτους, ιδίως σε μέλη της οικογένειας, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχει κάποια μορφή πρόληψης ή θεραπείας, γεγονός που δίνει απάντηση στο δεύτερο ερώτημα.²¹³ Στο τέλος τίθεται το ερώτημα εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών πρέπει να επιστρέφονται

²¹² Ruth Chadwick, Mairi Levitt and Darren Shickle, eds., *The Right to Know and the Right Not to Know* (Cambridge University Press, 2014), 1.

²¹³ Andorno, *Principles of International Biolaw*, 174.

στους συμμετέχοντες στη μελέτη.²¹⁴ Με αυτόν τον τρόπο, οι πληροφορίες θα χρησιμοποιηθούν για μελέτες πληθυσμών και ταυτόχρονα θα γίνει σεβαστό το δικαίωμα «άγνοιας».

6.3 Το Καθήκον της Γνώσης

Το να έχω καθήκον να κάνω κάτι σημαίνει ότι δεν έχω δικαίωμα να το αποφύγω - πρέπει να το κάνω ή οφείλω να το κάνω. Όσον αφορά τη γενετική γνώση, αν υπάρχει μια ηθική έννοια κατά την οποία πρέπει να ενημερώνομαι για τα γονίδιά μου, τότε δεν έχω κανένα ηθικό δικαίωμα να παραμείνω σε άγνοια, εκτός αν υπερισχύει κάποια πιο επιτακτική υποχρέωση.

Η Rosamond Rhodes συγκρίνει τη μη γνώση με την οδήγηση αυτοκινήτου με δεμένα μάτια: αν δεν υπήρχε κίνδυνος για τους άλλους που να συνδέεται με αυτό, δεν θα ήταν πρόβλημα. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν ζούμε σε απόλυτη απομόνωση (οι άνθρωποι είναι κοινωνικά όντα) το καθήκον ενός ηθικού ατόμου δεν είναι να οδηγεί με δεμένα μάτια.²¹⁵

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ορισμένοι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι είναι καθήκον να μάθουμε τη γενετική κατάσταση προκειμένου να αποφύγουμε τον πόνο. Μόνο όταν ένα άτομο είναι ενήμερο για τους κινδύνους που διατρέχει η υγεία του, είναι εφικτό να γίνουν τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής ή να ληφθούν αποφάσεις οικογενειακού προγραμματισμού με υπεύθυνο τρόπο. Το καθήκον αυτό θεωρείται συχνά ανάλογο του κινδύνου για την υγεία: Όσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος μιας ασθένειας, τόσο μεγαλύτερο είναι το καθήκον ενημέρωσης. Το δικαίωμα γνώσης θεωρείται ιδιαίτερα κεντρικό σε καταστάσεις στις οποίες μπορούν να ληφθούν κατάλληλα προληπτικά ή θεραπευτικά μέτρα ή σε εκείνες στις οποίες το αποτέλεσμα είναι σχετικό με αποφάσεις οικογενειακού προγραμματισμού. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ορισμένοι συγγραφείς δεν υποστηρίζουν μόνο το δικαίωμα στη γενετική κατάσταση του ατόμου, αλλά και την υποχρέωση γνώσης.

Από καντιανή άποψη, έχω την ηθική υποχρέωση να κυβερνώ τον εαυτό μου, να είμαι «κυρίαρχος των πράξεών μου». Ως κυρίαρχος του εαυτού μου πρέπει να είμαι κατάλληλα

²¹⁴ S. A. S. A. Bemelmans et al., "Psychological, Behavioral and Social Effects of Disclosing Alzheimer's Disease Biomarkers to Research Participants: A Systematic Review," *Alzheimer's research & therapy* 8, no. 1 (2016): 47, <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0212-z>.

²¹⁵ Rhodes, "Genetic links, family ties, and social bonds: rights and responsibilities in the face of genetic knowledge," 17.

ενήμερος ώστε να λαμβάνω αποφάσεις χωρίς να επηρεάζομαι από παράλογα συναισθήματα ή από το φόβο να γνωρίζω σημαντικά γενετικά γεγονότα για τον εαυτό μου. Εφόσον οι γενετικές πληροφορίες είναι πιθανό να κάνουν σημαντική διαφορά στις αποφάσεις μου, δεν έχω δικαίωμα να παραμείνω σε άγνοια, ούτε το να μπορώ να θέλω (να παραμείνω σε άγνοια) να γίνει γενικός νόμος. Ή, με άλλα λόγια, η άρνησή μας να γνωρίζουμε κάτι μπορεί να βλάψει τους άλλους, και μια απόφαση που βλάπτει τους άλλους δεν μπορεί να γίνει κατευθυντήρια αρχή της ηθικής πράξης. Εδώ, πάλι, θα μπορούσε κανείς να διακρίνει αν το δικαίωμα «άγνοιας» ασκείται στο οικογενειακό πλαίσιο και δεν θέλει κανείς να γνωρίζει - και επομένως δεν μπορεί να μοιραστεί - σημαντικές πληροφορίες που επηρεάζουν την υγεία της οικογένειας ή αν οι πληροφορίες είναι δεδομένα που θα ήταν απαραίτητα, για παράδειγμα, για πληθυσμιακές μελέτες. Στην πρώτη περίπτωση, θα επρόκειτο για ένα τέλειο καθήκον προς τους άλλους, στη δεύτερη περίπτωση για ένα ατελές καθήκον. Στην πρώτη περίπτωση δεν θέλω να γνωρίζω γενετικές πληροφορίες, οι οποίες, δεδομένου ότι τα γενετικά δεδομένα έχουν ταυτόχρονα μεγάλη σημασία για την οικογένειά και το στενό περιβάλλον μου, με αποτέλεσμα να γίνομαι - τουλάχιστον εν μέρει - νομοθέτης και γι' αυτούς. Στη δεύτερη περίπτωση, το ζητούμενο είναι ότι μπορώ να συμβάλω στην πρόοδο της έρευνας με τα γενετικά μου δεδομένα. Στην περίπτωση αυτή, το δικαίωμα «άγνοιας» μπορεί πράγματι να ασκηθεί, αφού, άλλωστε, το άτομο που υποβάλλεται σε γενετικό έλεγχο δεν πρέπει απαραίτητα να ενημερωθεί ο ίδιος για τα αποτελέσματα της έρευνας. Πρόκειται για ένα ατελές καθήκον απέναντι στους άλλους, απέναντι στην ανθρωπότητα.

Τι γίνεται όμως με τον προγνωστικό έλεγχο, όπου ο πιθανολογικός κίνδυνος δεν αναφέρεται σε κάποια συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση σε ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό πλαίσιο, αλλά μάλλον σε ολόκληρη τη μελλοντική πορεία ζωής ενός ατόμου; Η υποχρέωση γνώσης έχει νόημα μόνο όταν συνεπάγεται την ανάληψη πράξης σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εξέτασης, για παράδειγμα την προσαρμογή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής και την προσαρμογή του οικογενειακού προγραμματισμού υπό το πρίσμα των αποτελεσμάτων της εξέτασης. Οι αρνητικές επιπτώσεις στην αυτονομία καθιστούν την παραδοχή της υποχρέωσης γνώσης εξαιρετικά προβληματική.²¹⁶ Δεδομένων των πολλαπλών αβεβαιοτήτων που συνοδεύουν τα αποτελέσματα των προγνωστικών γενετικών εξετάσεων, ο κίνδυνος να επιβάλει ένα άτομο στον εαυτό του ακατάλληλους περιορισμούς ενόψει των

²¹⁶ Hildt, "Predictive Genetic Testing, Autonomy and Responsibility for Future Health," 146.

αποτελεσμάτων είναι σημαντικός - ιδίως όταν η ασθένεια αποκλίνει έντονα από την προβλεπόμενη. Και, όπως έχει ήδη αναφερθεί: Τις περισσότερες φορές δεν υπάρχει καμία στρατηγική πρόληψης ή θεραπείας για τις ασθένειες που εκδηλώνονται αργά, εκτός από την πάντοτε έγκυρη συμβουλή για υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Εδώ, το δικαίωμα «άγνοιας» αποκτά μεγαλύτερη σημασία, ιδίως στον προγνωστικό γενετικό έλεγχο των παιδιών για ασθένειες όψιμης εμφάνισης. Ως εκ τούτου, το «δικαίωμα του παιδιού σε ένα ανοιχτό μέλλον», το οποίο είναι μια έννοια που βασίζεται στην αυτονομία, αποτελεί ισχυρό επιχείρημα κατά των γενετικών εξετάσεων.²¹⁷

6.4 Το Δικαίωμα «Άγνοιας» στην Περίπτωση ΝΑΟΕ

Επιστρέφοντας στο ΝΑΟΕ, πρέπει να θέσουμε το κύριο ερώτημα: *έχει το αποτέλεσμα του γενετικού ελέγχου συνέπειες για εμάς ή την οικογένειά μας;* Ωφελούμαστε από τη γνώση για το αλληλόμορφο APOE ε4 που διαθέτουμε; Ή μπορεί το αποτέλεσμα να προκαλέσει βλάβη σε εμάς ή στους συγγενείς μας; Το δικαίωμα «άγνοιας» αποκτά σημασία όταν δεν υπάρχουν αποτελεσματικές προληπτικές και θεραπευτικές επιλογές θεραπείας και όταν ο κίνδυνος να προκύψουν ψυχολογικές ή κοινωνικές δυσκολίες είναι μεγάλος.²¹⁸ Ή όπως υποστηρίζει η Randi E Zinberg: *«Εάν τα αποτελέσματα της γενετικής εξέτασης αφορούν μόνο έναν μεμονωμένο ενήλικα και ο ενήλικας έχει εξετάσει τις συνέπειες, τότε ο ενήλικας έχει δικαίωμα άγνοιας»*²¹⁹. Δεδομένης της απουσίας οποιασδήποτε στρατηγικής πρόληψης ή θεραπείας σύμφωνα με την ΝΑΟΕ, εκτός από τις γενικές προτάσεις προσαρμογής ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής - για τον οποίο δεν είναι απαραίτητη η γενετική εξέταση - και δεδομένης της αβεβαιότητας της έννοιας του «θετικού σε APOE ε4», πρέπει να συμπεράνουμε ότι το όφελος της εξέτασης για APOE ε4 μπορεί να αναφέρεται μόνο στις μελλοντικές γενεές και σε πληθυσμιακές εξετάσεις διαλογής όπου - όπως έχουμε ήδη συμπεράνει - η γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων στο άτομο δεν είναι απαραίτητη.

²¹⁷ Joeö Feinberg, "The Child's Right to an Open Future," in *Justice, Politics, and the Family*, ed. Daniel Engster (Florence: Taylor and Francis, 2015), 124.

²¹⁸ Hildt, "Predictive Genetic Testing, Autonomy and Responsibility for Future Health," 147.

²¹⁹ Randi E. Zinberg, "Genetic Testing: Is There a Right Not to Know?," *The American Journal of Maternal/Child Nursing* 31, no. 6 (2006): 1, accessed October 5, 2022, https://journals.lww.com/mcnjournal/Citation/2006/05000/Genetic_Testing_Is_There_a_Right_Not_to_Know___Pro.2.aspx.

Κεφάλαιο 7

Οι Αρχές της Βιοηθικής: Αυτονομία, Αγαθοπραξία, μη Πρόκληση Βλάβης και Δικαιοσύνη

Παρόλο που η βάση για τις γενετικές εξετάσεις είναι καθαρά βιολογική, όλα τα επιχειρήματα υπέρ ή κατά των γενετικών εξετάσεων φέρουν μια ηθική αξία και υποδηλώνουν ότι μια συγκεκριμένη αξία πρέπει να προστατευθεί ή να επιδιωχθεί. Η επιστήμη και η ηθική είναι σε μεγάλο βαθμό αλληλένδετες, πράγμα που σημαίνει ότι η περαιτέρω επικύρωση των γονιδίων που εμπλέκονται στην άνοια βασίζεται στην τρέχουσα στάση της έρευνας, αλλά αποκλίνει από την κανονιστική υπόθεση ότι η γενετική εξέταση μπορεί να θεωρείται αιτιολογημένη μόνο όταν τα αποτελέσματά της είναι αξιόπιστα.²²⁰

Οι Beauchamp και Childress διατύπωσαν τις τέσσερις βασικές αρχές της βιοηθικής - αυτονομία, αγαθοπραξία, μη πρόκληση βλάβης και δικαιοσύνη - οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό των ηθικών αξιών που διέπουν τα επιχειρήματα που προβάλλονται σε αυτή τη συζήτηση και να σταθμιστούν αναλόγως κατά τη λήψη απόφασης σχετικά με το επιθυμητό του προσυμπτωματικού γενετικού ελέγχου για APOE ε4.²²¹ Αυτό το κανονιστικό πλαίσιο διευκρινίζει ποιες αξίες διακυβεύονται και ποιες συνέπειες χρήζουν περαιτέρω προσοχής διευκολύνοντας την κριτική αξιολόγηση των συγκεκριμένων επιχειρημάτων, τα οποία είναι ξεχωριστά ως προς τη στάθμισή τους και πρέπει συνεπώς να προσαρμόζονται για κάθε άτομο κατά περίπτωση. Εξαρτώνται πρώτα απ' όλα από τον λόγο για τον οποίο γίνεται μια γενετική εξέταση. Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν τουλάχιστον τρεις

²²⁰ Marthe Smedinga et al., "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," *Journal of Alzheimer's disease JAD* 66, no. 4 (2018): 1316, <https://doi.org/10.3233/JAD-180638>.

²²¹ Beauchamp and Childress, *Principles of biomedical ethics*, 110 σσ.

πιθανές χρήσεις για τις προσυμπτωματικές - και συνεπώς όχι διαγνωστικές - εξετάσεις για το ΝΑΟΕ:

1. για τα άτομα που εξετάζονται ώστε να γνωρίζουν το προφίλ κινδύνου τους,
2. για ερευνητικές μελέτες που εξετάζουν τη σύνδεση μεταξύ ενός γονιδίου και μιας ασθένειας,
3. για τρίτους, προκειμένου να αποτελέσουν τη βάση για αποφάσεις σχετικά με θέσεις εργασίας και ασφαλιστικά προγράμματα.

Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι, σε αντίθεση με τις εξετάσεις βιοδεικτών που υποδεικνύουν μια παθολογία - ακόμη και αν δεν είναι ακόμη κλινικά ορατή - η παρουσία γονιδίων δεν μπορεί να μας διαφωτίσει καθόλου για παθοφυσιολογικές αλλαγές, αλλά μπορεί μόνο να μας δείξει - στην περίπτωση του ΑΡΟΕ ε4 – αν ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Σε αντίθεση με τους βιοδείκτες, οι οποίοι στην περίπτωση της σποραδικής μορφής της ΝΑΟΕ μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και χωρίς γενετική προδιάθεση, οι γενετικές εξετάσεις μεταφέρουν πάντα πληροφορίες που επηρεάζουν την οικογένεια στο σύνολό της, καθώς αποκαλύπτουν όχι μόνο τις πληροφορίες γενετικού κινδύνου για το εξεταζόμενο άτομο, αλλά και για τους συγγενείς του.²²² Ως εκ τούτου, ο οικογενειακός και προγνωστικός χαρακτήρας των γενετικών πληροφοριών εγείρει ηθικά ζητήματα σχετικά με την αποκάλυψη σε συγγενείς που διατρέχουν κίνδυνο. Παρόλο που η ανάγκη αποκάλυψης εντός της οικογένειας σπάνια αμφισβητείται, υπάρχει η επιθυμία να προστατευθούν οι συγγενείς από τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της αποκάλυψης, και τα άτομα που εξετάζονται αισθάνονται μια «γενετική ευθύνη».²²³

7.1 Η Αρχή της Αυτονομίας

Η αρχή του σεβασμού της αυτονομίας υπογραμμίζει τη σημασία του δικαιώματος του ατόμου στην ιδιωτική ζωή και την οικειοθελώς ενημερωμένη συγκατάθεση, η οποία

²²² Sanna-Maria Nurmi et al., "The Ethical Implications of Genetic Testing in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review," *Scandinavian journal of caring sciences* 35, no. 4 (2021): 1069, <https://doi.org/10.1111/scs.12932>.

²²³ Charles Dupras and Vardit Ravitsky, "Disclosing Genetic Information to Family Members: The Role of Empirical Ethics," in *ELS*, ed. Ltd John Wiley & Sons (Wiley, 2001), 1.

προϋποθέτει την ελευθερία του να ρωτά, να γνωρίζει και να λαμβάνει αποφάσεις σχετικά με την υγεία και τη ζωή του²²⁴ και μπορεί να οδηγήσει σε ένα δίλημμα με το αίσθημα ευθύνης απέναντι στην οικογένεια, την έρευνα ή την ίδια την κοινωνία. Όπως έχει ήδη παρουσιαστεί αναλυτικά στο κεφάλαιο 4, υπάρχουν διάφορες έννοιες της αυτονομίας, από τις οποίες - λόγω της σημασίας των γενετικών πληροφοριών για τα μέλη της οικογένειας - το μοντέλο της σχεσιακής αυτονομίας είναι καταλληλότερο στο πλαίσιο των γενετικών εξετάσεων από το ατομικιστικό μοντέλο που είχαν αρχικά προβλέψει οι Beauchamp και Childress, το οποίο προϋποθέτει μια απόφαση απαλλαγμένη από εξωτερικές επιρροές.

7.2 Η Αρχή της Αγαθοπραξίας

Η αρχή της αγαθοπραξίας αναφέρεται στην ηθική υποχρέωση να ενεργεί κανείς προς όφελος των άλλων, που είναι υποκείμενα, ασθενείς ή η ίδια η κοινωνία.²²⁵ Αυτά πρέπει πάντα να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων βλάβης. Το συχνά αναφερόμενο όφελος της αυξημένης διαγνωστικής βεβαιότητας απουσιάζει στην περίπτωση του προσυμπτωματικού ελέγχου. Άλλα συχνά αναφερόμενα οφέλη, όπως ο καλύτερος μελλοντικός σχεδιασμός, η γνώση του κινδύνου του ιδίου και των παιδιών του να αναπτύξουν ΝΑ,²²⁶ η βελτίωση της υγείας και της ευημερίας, αναφέρονται επίσης γενικά σε σχέση με τις γενετικές εξετάσεις.²²⁷ Δεδομένου ότι το γονίδιο APOE ε4 ως γονίδιο ευαισθησίας συνδέεται στενά με εξωτερικές επιδράσεις και η αλληλεπίδραση αυτών με την υπάρχουσα γενετική παίζει σημαντικό ρόλο, η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής θα μπορούσε να θεωρηθεί ως όφελος - μια σύσταση που ήδη ισχύει για τον γενικό πληθυσμό - καθώς και η γενική επιθυμία για τη δημιουργία οδηγίων υγειονομικής περίθαλψης. Τα επιχειρήματα σχετικά με τα οφέλη για την έρευνα, την ανάπτυξη θεραπείας για την ΝΑΟΕ ή την αυξημένη διαγνωστική βεβαιότητα αφορούν πιθανά οφέλη για το μέλλον ή τους μελλοντικούς ασθενείς. Ωστόσο, τα άτομα που έρχονται αντιμέτωπα με ένα θετικό αποτέλεσμα εξέτασης μπορεί να αναπτύξουν στρατηγικές

²²⁴ Corinna Porteri and Giovanni B. Frisoni, "Biomarker-Based Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: How and What to Tell. A Kickstart to an Ethical Discussion," *Frontiers in aging neuroscience* 6, no. 41 (2014): 1–2, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00041>.

²²⁵ Smedinga et al., "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," 1317.

²²⁶ Rahman et al., "To know or not to know: an update of the literature on the psychological and behavioral impact of genetic testing for Alzheimer disease risk," 935.

²²⁷ Smedinga et al., "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," 1317.

αντιμετώπισης για να προετοιμαστούν για μελλοντική γνωστική έκπτωση και είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν σε κλινικές δοκιμές, γεγονός που συχνά θεωρείται καθαυτό ωφέλιμο.²²⁸

7.3 Η Αρχή της μη Πρόκλησης Βλάβης

Η αρχή της μη πρόκλησης βλάβης αντικατοπτρίζει την ηθική υποχρέωση να μην βλάπτουμε άλλα ηθικά πρόσωπα. Είναι πάντα σταθμισμένη έναντι της αρχής της ωφέλειας με τη μορφή μιας ανάλυσης κόστους-οφέλους. Τα πιο συχνά αναφερόμενα επιχειρήματα σχετίζονται με τον κίνδυνο στιγματισμού, διακρίσεων, υπερδιάγνωσης και ψυχολογικής βλάβης στα άτομα που έχουν βρεθεί θετικά σε μια γενετική εξέταση.²²⁹ Ωστόσο, οι Bemelsman κ.ά. (2016), οι οποίοι πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τις ψυχολογικές, συμπεριφορικές και κοινωνικές επιπτώσεις της αποκάλυψης του βιοδείκτη της NA στους συμμετέχοντες σε έρευνα, διαπίστωσαν ότι η αποκάλυψη της θετικότητας APOE ε4 σε νοητικά υγιείς συμμετέχοντες σε έρευνα με συγγενή πρώτου βαθμού με NA δεν οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης, αλλά αύξησε το άγχος που σχετίζεται με τη δοκιμασία, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στη συμπεριφορά όσον αφορά την υγειονομική ασφάλιση.²³⁰

Τουλάχιστον, όπως προκύπτει από αυτήν την συστηματική ανασκόπηση, η αποκάλυψη των δοκιμών γενετικής ευαισθησίας είναι δυνητικά διαφορετική και λιγότερο επιβλαβής σε σύγκριση με τη γνωστοποίηση βιοδεικτών που ενημερώνουν τα άτομα για μια εν εξελίξει παθολογική διαδικασία στον εγκέφαλό τους. Η τελευταία μπορεί να συνδέεται με δυσμενή ισορροπία κινδύνων και οφελών για ορισμένα άτομα, έχοντας υπόψη ότι δεν υπάρχει διαθέσιμη τροποποιητική της νόσου θεραπεία ή στρατηγική πρόληψης.²³¹ Αλλά και μετά την αποκάλυψη μιας εκτίμησης κινδύνου, η κατάσταση του ατόμου αλλάζει, όπως περιγράφεται προκαταβολικά στο πλαίσιο των προγνωστικών εξετάσεων, και το άτομο μετατρέπεται σε «ασθενή σε αναμονή», γεγονός που μπορεί επίσης να οδηγήσει σε άγχος, φόβο, κατάθλιψη

²²⁸ Smedinga et al., "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," 1318.

²²⁹ Smedinga et al., "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," 1317.

²³⁰ Bemelmans et al., "Psychological, behavioral and social effects of disclosing Alzheimer's disease biomarkers to research participants: a systematic review," 46.

²³¹ Bemelmans et al., "Psychological, behavioral and social effects of disclosing Alzheimer's disease biomarkers to research participants: a systematic review," 47.

και στιγματισμό.²³² Ωστόσο, η συστηματική ανασκόπηση που αναφέρθηκε παραπάνω έχει ορισμένους περιορισμούς. Όλες οι δημοσιεύσεις προήλθαν από τις ΗΠΑ με τις περισσότερες από αυτές να αποτελούν μέρος της μελέτης REVEAL (*The Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease*) με όλους τους συμμετέχοντες να είναι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΝΑ, όπου η επίδραση της αποκάλυψης του γονότυπου αναμενόταν σχετικά μικρή, λόγω των ήδη υπάρχουσών υποψιών για αυξημένο κίνδυνο λόγω του οικογενειακού ιστορικού.²³³ Αντίθετα, όσοι έχουν οικογενειακό ιστορικό για τη ΝΑ χωρίς αλληλόμορφο ε4 δυσκολεύονται να το πιστέψουν.²³⁴

Δεν υπάρχουν μελέτες με άτομα που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό ΝΑΟΕ και τα αποτελέσματα από τον συγκεκριμένο πληθυσμό μελέτης των συγγενών πρώτου βαθμού δεν μπορούν να γενικευτούν σε άλλες ομάδες. Επιπλέον, οι Lineweaver et al. (2014) έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι που γνώριζαν τον ΑΡΟ ε4 θετικό γονότυπό τους έκριναν τη μνήμη τους πιο αυστηρά και είχαν χειρότερες επιδόσεις σε μια αντικειμενική δοκιμασία λεκτικής μνήμης σε σύγκριση με τους ΑΡΟΕ ε4 θετικούς ηλικιωμένους που δεν γνώριζαν, ενώ όσοι ήταν ΑΡΟΕ ε4 αρνητικοί έκριναν τη μνήμη τους πιο θετικά από τους ΑΡΟΕ ε4 αρνητικούς ηλικιωμένους που δεν γνώριζαν τη γενετική τους προδιάθεση.²³⁵ Αυτό το αποτέλεσμα, επίσης γνωστό ως «nocebo» ή αρνητικό φαινόμενο *placebo* μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των αρνητικών προσδοκιών,²³⁶ στην περίπτωση της εξέτασης ΑΡΟΕ ε4 δημιουργώντας αρνητικές προσδοκίες για τη λειτουργία της μνήμης του ατόμου, με αποτέλεσμα τη μετρήσιμη μειωμένη λειτουργία.²³⁷ Γενικώς, στις νευροεκφυλιστικές νόσους, οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις μπορεί να είναι πιο έντονες από ό,τι στον καρκίνο ή στις καρδιαγγειακές νόσους, επειδή τα

²³² Zümrüt Alpinar-Sencan and Silke Schicktanz, "Addressing Ethical Challenges of Disclosure in Dementia Prediction: Limitations of Current Guidelines and Suggestions to Proceed," *BMC medical ethics* 21, no. 1 (2020): 39, <https://doi.org/10.1186/s12910-020-00476-4>.

²³³ Bemelmans et al., "Psychological, behavioral and social effects of disclosing Alzheimer's disease biomarkers to research participants: a systematic review," 59.

²³⁴ Gillian Chilibeck, Margaret Lock, and Megha Sehdev, "Postgenomics, Uncertain Futures, and the Familiarization of Susceptibility Genes," *Social science & medicine (1982)* 72, no. 11 (2011): 1773, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.01.053>.

²³⁵ Tara T. Lineweaver et al., "Effect of Knowledge of APOE Genotype on Subjective and Objective Memory Performance in Healthy Older Adults," *The American journal of psychiatry* 171, no. 2 (2014): 201, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121590>.

²³⁶ Rebecca E. Wells and Ted J. Kaptchuk, "To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent," *The American journal of bioethics AJOB* 12, no. 3 (2012): 22, <https://doi.org/10.1080/15265161.2011.652798>.

²³⁷ Andrew Symon et al., "Nocebo and the Potential Harm of 'High Risk' Labelling: A Scoping Review," *Journal of advanced nursing* 71, no. 7 (2015): 1523, <https://doi.org/10.1111/jan.12637>.

συμπτώματα περιλαμβάνουν αλλαγές στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά, καθώς και γλωσσικά προβλήματα και γνωστικές διαταραχές.²³⁸

Ο φόβος των ασφαλιστικών διακρίσεων, ο οποίος συγκαταλέγεται στους κύριους λόγους για τους οποίους οι άνθρωποι δεν επιθυμούν τον έλεγχο γενετικής ευαισθησίας,²³⁹ εξετάστηκε στο πλαίσιο του ασφαλιστικού συστήματος των ΗΠΑ και φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα σε άλλες χώρες, όπως η Γερμανία και η Ελλάδα, καθώς και σε χώρες με σύστημα υγειονομικής περίθαλψης *Beveridge* ή *Bismarck*, δεδομένου ότι εδώ (στο δημόσιο σύστημα ασφάλισης) ούτε η δυνατότητα ασφάλισης ούτε το ύψος των εισφορών εξαρτώνται από οποιαδήποτε προδιάθεση ασθένειας.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η παρουσία του αλληλόμορφου APOE ε4 μπορεί να οδηγήσει σε στιγματισμό. Αυτό συνεπάγεται - στην περίπτωση του δημόσιου στιγματισμού - ότι οι άλλοι πληροφορούνται το αποτέλεσμα της εξέτασης. Ο δημόσιος στιγματισμός κυμαίνεται από στάσεις πατριδοκαπηλίας έως κοινωνική αποστασιοποίηση, αποκλεισμό και απομόνωση.²⁴⁰ Αυτό ενδέχεται να έχει αντίκτυπο στη κοινωνική θέση, στις σχέσεις με συναδέλφους, συντρόφους και φίλους και στο πώς αντιλαμβάνονται οι άνθρωποι τον εαυτό τους, γνωστό και ως αυτοστιγματισμός,²⁴¹ όταν οι υποτιμητικές απόψεις εσωτερικεύονται ως αίσθημα ντροπής, μειωμένης αυτοεκτίμησης και κατωτερότητας.²⁴²

Επιπλέον, τα άτομα με υψηλότερο κίνδυνο άνοιας θεωρήθηκαν ευάλωτα σε διακρίσεις στο πλαίσιο της επαγγελματικής τους θέσης, του νομικού τους καθεστώτος και των πολιτικών τους δικαιωμάτων, όπως η οδήγηση²⁴³ και η ψήφος, καθώς και όσον αφορά την οικονομική

²³⁸ Serena Oliveri et al., "A Systematic Review of the Psychological Implications of Genetic Testing: A Comparative Analysis Among Cardiovascular, Neurodegenerative and Cancer Diseases," *Frontiers in genetics* 9 (2018): 638, <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00624>.

²³⁹ Wikler, Blendon and Benson, "Would you want to know? Public attitudes on early diagnostic testing for Alzheimer's disease," 51.

²⁴⁰ Jetske van der Schaar et al., "Considerations Regarding a Diagnosis of Alzheimer's Disease Before Dementia: A Systematic Review," *Alzheimer's research & therapy* 14, no. 1 (2022): 37, <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00971-3>.

²⁴¹ Smedinga et al., "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," 1315.

²⁴² van der Schaar et al., "Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review," 37.

²⁴³ Gwendolien Vanderschaeghe, Kris Dierickx, and Rik Vandenberghe, "Review of the Ethical Issues of a Biomarker-Based Diagnoses in the Early Stage of Alzheimer's Disease," *Journal of bioethical inquiry* 15, no. 2 (2018): 225, <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9844-y>.

τους ικανότητα,²⁴⁴ αν και η Arribas-Ayllon (2011) δεν βρήκε αναφορές για στιγματισμό και διακρίσεις όσον αφορά τον έλεγχο ευαισθησίας για τη ΝΑ, σε σύγκριση με τον προγνωστικό έλεγχο για τη ΗΔ.²⁴⁵

Η διεύρυνση των κριτηρίων για την άνοια δημιούργησε ανησυχίες για υπερδιάγνωση.²⁴⁶ Ωστόσο, αυτό ισχύει περισσότερο για τη χρήση βιοδεικτών για τη διάγνωση της άνοιας σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμο στάδιο, καθώς αυτό επιτρέπει την ανίχνευση παθολογικών διαδικασιών που ήδη λαμβάνουν χώρα, παρά για τις γενετικές εξετάσεις, καθώς αυτές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση, αλλά μόνο για τον υπολογισμό βαθμού κινδύνου και για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

7.4 Η Αρχή της Δικαιοσύνης

Η αρχή της δικαιοσύνης αναφέρεται στο ότι όλοι οι άνθρωποι πρέπει να έχουν την ίδια πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και αφορά το υψηλό κόστος και την περιορισμένη διαθεσιμότητα των γενετικών εξετάσεων. Από τη μία πλευρά, ισχύει και για τις DTC, δεδομένου ότι δεν είναι όλοι σε θέση να καλύψουν τα έξοδα, από την άλλη πλευρά, είναι αμφισβητήσιμο, εάν ο γενετικός έλεγχος για APOE ε4 σε ασυμπτωματικά άτομα έχει κάποιο όφελος και ο έλεγχος θα πρέπει να προωθείται όταν δεν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία ή επιλογή πρόληψης. Η ευρείας κλίμακας εξέταση της APOE ε4 θα εξαντλούσε περαιτέρω τις υπάρχουσες εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και θα μείωνε έτσι την προσβασιμότητά της,²⁴⁷ γι' αυτό και ο γενετικός έλεγχος ευαισθησίας δεν θα πρέπει να θεωρείται προτεραιότητα αυτή τη στιγμή²⁴⁸. Όσον αφορά την έρευνα, η εξέταση του πληθυσμού για την APOE ε4 μπορεί να είναι χρήσιμη, αν και το οικονομικό κόστος

²⁴⁴ van der Schaar et al., "Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review," 37; Smedinga et al., "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," 1315.

²⁴⁵ Arribas-Ayllon, "The ethics of disclosing genetic diagnosis for Alzheimer's disease: do we need a new paradigm?," 16.

²⁴⁶ van der Schaar et al., "Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review," 37.

²⁴⁷ Smedinga et al., "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," 1318.

²⁴⁸ Amaranta Manrique de Lara et al., "Ethical Issues in Susceptibility Genetic Testing for Late-Onset Neurodegenerative Diseases," *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 180, no. 8 (2019): 613, <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32699>.

επιβαρύνει το σημερινό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και το όφελος από την έρευνα είναι διαθέσιμο μόνο για τη μελλοντική γενιά. Η αρχή της δικαιοσύνης μπορεί επίσης να συζητηθεί υπό το πρίσμα της δίκαιης μεταχείρισης παρά τα διαφορετικά γενετικά προφίλ,²⁴⁹ και συνεπώς διαφορετικού προφίλ κινδύνου για το ΝΑΟΕ, το οποίο ήδη συζητήθηκε όσον αφορά τις βλάβες (σχήμα 10).



Σχήμα 10: Οι αρχές της βιοηθικής

²⁴⁹ Svenja Küchenhoff, Johannes Doerflinger, and Nora Heinzelmann, “The Genetic Technologies Questionnaire: Lay Judgments About Genetic Technologies Align with Ethical Theory, Are Coherent, and Predict Behaviour,” *BMC medical ethics* 23, no. 1 (2022): 56, <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00792-x>.

Κεφάλαιο 8

Η Σημασία της Γενετικής Συμβουλευτικής

Η τεράστια πρόοδος των γνώσεων στον τομέα της ανθρώπινης γενετικής και οι ραγδαίες μεθοδολογικές εξελίξεις στην ανθρώπινη γενετική διάγνωση οδηγούν σε αυξανόμενη ανάγκη εξειδικευμένων ατόμων που θα υποστηρίζουν τους ειδικούς της ανθρώπινης γενετικής στα γενετικά εξωτερικά ιατρεία ή στη νομικά απαιτούμενη γενετική συμβουλευτική. Σύμφωνα με τη Σύμβαση για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και τη Βιοϊατρική (1997), η γενετική συμβουλευτική είναι υποχρεωτική για τις γενετικές εξετάσεις που έχουν τη δυνατότητα πρόβλεψης (άρθρο 12): *«Εξετάσεις που προβλέπουν την εμφάνιση γενετικών νόσων ή που χρησιμοποιούνται είτε για την αναγνώριση του υποκειμένου ως φορέα γονιδίου υπεύθυνου για νόσο είτε για την ανίχνευση γενετικής προδιάθεσης ή δεκτικότητας για νόσο, επιτρέπεται να διενεργούνται μόνο για λόγους υγείας ή για επιστημονική έρευνα που σχετίζεται με λόγους υγείας, και υπό την προϋπόθεση της κατάλληλης γενετικής συμβουλευτικής.»*²⁵⁰ Λόγω των πολύπλοκων αλληλοσυσχετίσεων και απαιτήσεων, απαιτείται ολοκληρωμένη ακαδημαϊκή κατάρτιση για τέτοιου είδους εξειδικευμένες υπηρεσίες. Το αντίστοιχο επαγγελματικό προφίλ του «Γενετικού Συμβούλου» έχει καθιερωθεί με επιτυχία σε πολλές χώρες. Σε μεγάλο μέρος της Ευρώπης, οι γενετικοί σύμβουλοι απασχολούνται ήδη εδώ και δεκαετίες σε στενή συνεργασία με ειδικούς στην ανθρώπινη γενετική.

8.1 Το Επάγγελμα του Γενετικού Συμβούλου

Το επάγγελμα του γενετικού συμβούλου ξεκίνησε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1969 και έχει αναπτυχθεί διεθνώς τα τελευταία 30 χρόνια. Ενώ η γενετική συμβουλευτική θεωρούνταν

²⁵⁰ Conseil de l'Europe, "Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin."

αρχικά αρμοδιότητα των ιατρών, η παγκόσμια επέκταση της γενετικής συμβουλευτικής οδήγησε σε ένα διεθνές επάγγελμα υγειονομικής περίθαλψης που ασχολείται με τις κληρονομικές ασθένειες²⁵¹. Η *National Society of Genetic Counsellors* (NSGC) ορίζει τη γενετική συμβουλευτική ως «διαδικασία που βοηθά τους ανθρώπους να κατανοήσουν και να προσαρμοστούν στις ιατρικές, ψυχολογικές και οικογενειακές επιπτώσεις της γενετικής συμβολής στις ασθένειες. Η διαδικασία αυτή ενσωματώνει: (1) Ερμηνεία του οικογενειακού και ιατρικού ιστορικού για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ή υποτροπής της νόσου. (2) Εκπαίδευση σχετικά με την κληρονομικότητα, τον έλεγχο, τη διαχείριση, την πρόληψη, τους πόρους και την έρευνα. (3) Συμβουλευτική για την προώθηση ενημερωμένων επιλογών και την προσαρμογή στον κίνδυνο ή την πάθηση».²⁵²

Ενώ υπάρχουν πολλές εννοιολογικές ομοιότητες στην προσέγγιση της πρακτικής, υπάρχουν διαφορετικά μοντέλα κατάρτισης και πρακτικής σε παγκόσμιο επίπεδο. Ορισμένες διαφορές βασίζονται σε ανομοιότητες στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, στα ρυθμιστικά συστήματα και στην εκπαίδευση πανεπιστημιακού επιπέδου που είναι διαθέσιμη στις διάφορες χώρες, ενώ ορισμένες διαφορές οφείλονται στους διαφορετικούς εθνικούς νόμους. Οι διαφορές περιλαμβάνουν τη διάρκεια της εκπαίδευσης, το ειδικό πρόγραμμα σπουδών, το ιστορικό των ατόμων που επιτρέπεται να ασκούν αυτό το επάγγελμα, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο πιστοποιούνται οι ασκούμενοι πάροχοι.²⁵³ Στην Ευρώπη, το επάγγελμα του γενετικού συμβούλου έχει καθιερωθεί σε τουλάχιστον 11 χώρες. Η επίσημη εγγραφή του γενετικού συμβούλου γίνεται μέσω δύο διαφορετικών προγραμμάτων: στο Ηνωμένο Βασίλειο μέσω του *Genetic Counsellor Registration Board* (GCRB) και στην *European Union via the European Board of Medical Genetics* (EBMG).

Ενώ ιστορικά, η γενετική συμβουλευτική στο Ηνωμένο Βασίλειο ξεκίνησε ήδη το 1992, σήμερα εκπαιδεύονται εκεί περίπου 40 γενετικοί σύμβουλοι ετησίως. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι περισσότεροι γενετικοί σύμβουλοι στην Ευρώπη βρίσκονται στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στη Γερμανία, οι γενετικοί σύμβουλοι δεν έχουν ακόμη αναγνωριστεί ως

²⁵¹ MaryAnn Abacan et al., "The Global State of the Genetic Counseling Profession," *European Journal of Human Genetics* 27, no. 2 (2019): 183, <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0252-x>.

²⁵² Robert Resta et al., "A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report," *Journal of genetic counseling* 15, no. 2 (2006): 79, <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>.

²⁵³ Abacan et al., "The Global State of the Genetic Counseling Profession," 184.

επάγγελμα, ενώ στην Ελλάδα υπάρχουν εγγεγραμμένοι γενετικοί σύμβουλοι. Στην Ελλάδα υπάρχουν διάφορα προγράμματα, όπως το μονοετές μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Γενετική του Ανθρώπου - Γενετική συμβουλευτική» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ή το 72ωρο e-learning program «Γενετική Συμβουλευτική» του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, που δεν περιλαμβάνουν πιστοποίηση. Ενώ το σύντομο πρόγραμμα του Πανεπιστημίου Αθηνών διδάσκει μόνο θεωρητικό περιεχόμενο, το μεταπτυχιακό πρόγραμμα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας περιλαμβάνει ένα εργαστηριακό μάθημα, αλλά δεν έχει σχεδιαστεί για τη διδασκαλία και την εφαρμογή της συμβουλευτικής. Στη Γερμανία, λόγω του νόμου για τη γενετική διάγνωση (Gendiagnostikgesetz),²⁵⁴ η γενετική συμβουλευτική μπορεί να εκτελείται μόνο από γιατρούς που έχουν ολοκληρώσει τις ιατρικές σπουδές ως γενετιστές του ανθρώπου. Το πρόγραμμα σπουδών έχει υψηλό ποσοστό πρακτικού περιεχομένου- τουλάχιστον 30 μήνες πρέπει να συμπληρωθούν ως πρακτική άσκηση στην περίθαλψη ασθενών και έχει μια διάρκεια 5 ετών. Επιπλέον, υπάρχουν μαθήματα διάρκειας 72 ωρών για ειδικευμένους γιατρούς άλλων ειδικοτήτων (κυρίως γυναικολόγους, γαστρεντερολόγους και ψυχιάτρους), οι οποίοι επιτρέπεται να εκτελούν γενετική συμβουλευτική για ασθένειες της ειδικότητάς τους μέσω της πρόσθετης κατάρτισης.²⁵⁵

8.2 Η Διαδικασία της Γενετικής Συμβουλευτικής

Παρόλο που απουσιάζει ειδική οδηγία για τη γενετική συμβουλευτική στην περίπτωση της ApoE ε4, οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας για τη νόσο του Huntington για τον γενετικό έλεγχο της HD θεωρούνται το χρυσό πρότυπο για τον γενετικό έλεγχο για τις παθήσεις που εμφανίζονται σε ενήλικες.²⁵⁶ Οι Goldman et al. (2011)²⁵⁷ προτείνουν δύο

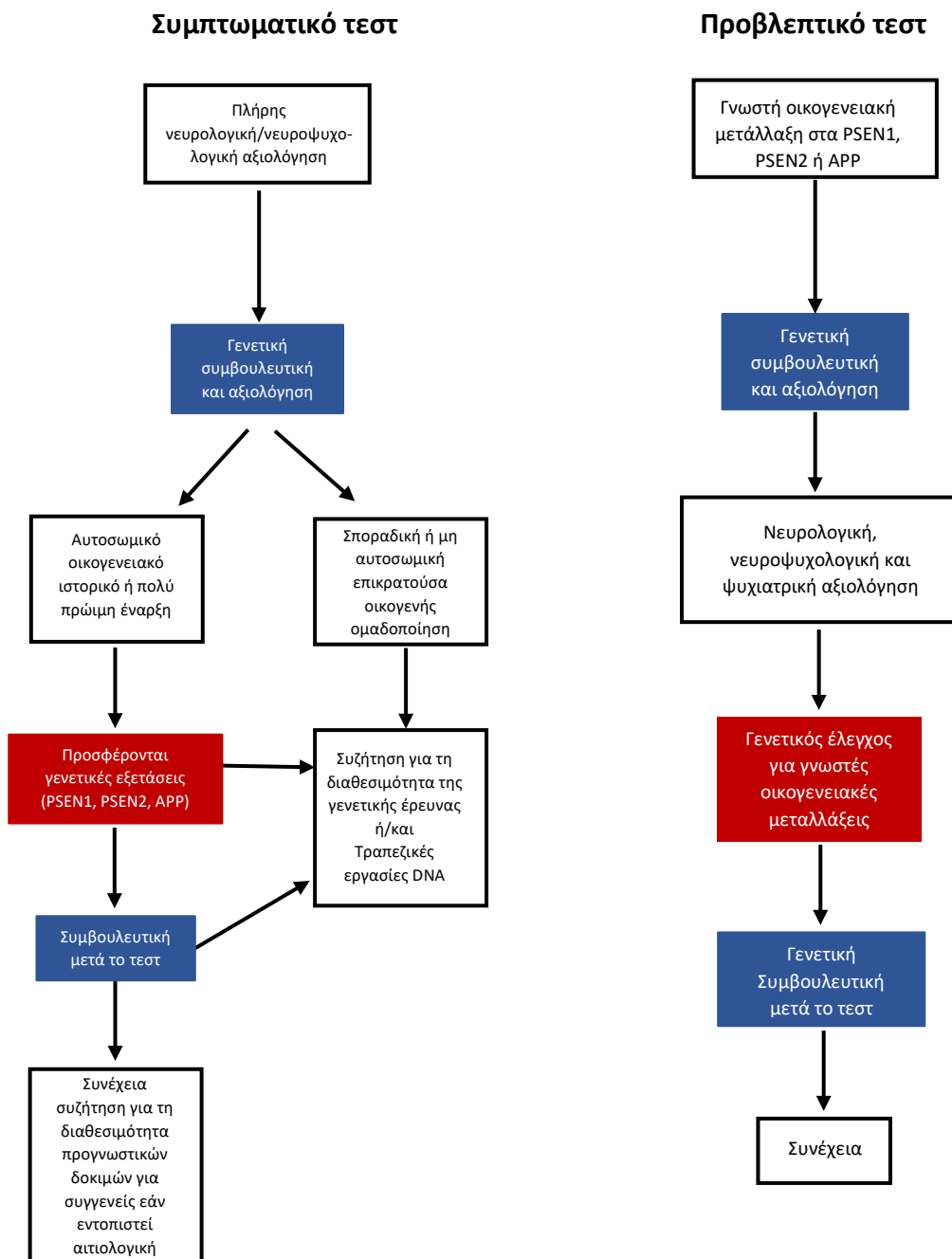
²⁵⁴ Bundesamt für Justiz, "GenDG - Nichtamtliches Inhaltsverzeichnis," accessed September 6, 2022, <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>.

²⁵⁵ "Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission:) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. (GEKO 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In der Fassung vom 01.07.2011, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011," [Guideline of the Genetic Diagnosis Commission (GEKO) for requirements of the qualification for and contents of genetic counseling in accordance with paragraph 23 Abs. 2 No. 2a and 23 Abs. 2 No. 3 GenDG. The 1 July 2011 version released and implemented 11 July 2011] *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 54, no. 11 (2011): 1250, <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1357-3>.

²⁵⁶ Jill S. Goldman et al., "Genetic Counseling and Testing for Alzheimer Disease: Joint Practice Guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors," *Genetics in medicine official journal of the American College of Medical Genetics* 13, no. 6 (2011): 599, <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821d69b8>.

²⁵⁷ Goldman et al. (2011): 600.

διαφορετικές πορείες γενετικής συμβουλευτικής, ανάλογα με το αν πρόκειται για συμπτωματικό ή προγνωστικό έλεγχο (σχήμα 11), λαμβάνοντας όμως υπόψη μόνο τα αυτοσωμικά επικρατούντα γονίδια *PSEN*, *PSEN2* και *APP*. Αν και η συσχέτιση του APOE ε4 με τη ΝΑΟΕ εντοπίστηκε το 1993,²⁵⁸ ο γονοτυπικός προσδιορισμός της APOE για προγνωστικούς σκοπούς δεν προσφέρεται συνήθως σε κλινικό περιβάλλον.



Σχήμα 11: Πρωτόκολλα για γενετικές εξετάσεις για EOAD (προσαρμοσμένο από Goldman et al. 2011)

²⁵⁸ A. M. Saunders et al., "Association of Apolipoprotein E Allele Epsilon 4 with Late-Onset Familial and Sporadic Alzheimer's Disease," *Neurology* 43, no. 8 (1993): 1467, <https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1467>.

Καθοριστικό γι' αυτό είναι ότι - όπως έχει ήδη αναφερθεί αρκετές φορές - το αλληλόμορφο ε4 δεν είναι ούτε απαραίτητο ούτε επαρκές για την πρόκληση της ΝΑ. Ωστόσο, ορισμένοι πάροχοι γενετικών εξετάσεων προσφέρουν DTC για ΑΡΟΕ, οι οποίες προκαλούν μεγάλη ανησυχία στην ιατρική κοινότητα, διότι συνήθως δεν υπάρχει καμία συμβουλευτική πριν ή μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων. Επομένως, τα άτομα που έχουν αυτοπροσδιοριστεί ως άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για ΝΑ αναζητούν όλο και περισσότερο κλινικές, αλλά αυτές οι κλινικές δεν προσφέρουν τέτοιου είδους εξετάσεις.²⁵⁹

8.3 Γενικές Κατευθυντήριες Γραμμές για τον

Προσυμπτωματικό Έλεγχο για ΑΡΟΕ ε4

Ακόμη και αν είναι κυρίως οι γιατροί που ζητούν να εξεταστεί το αλληλόμορφο ΑΡΟΕ για ερευνητικούς σκοπούς και ενθαρρύνουν τους ασθενείς τους να υποβληθούν σε εξέταση, υπάρχουν διάφοροι λόγοι - εκτός από τις ηθικές πτυχές που έχουν ήδη συζητηθεί - που συνηγορούν κατά του προσυμπτωματικού γενετικού ελέγχου για ΑΡΟΕ ε4. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η έλλειψη προληπτικών επιλογών εκτός από τη σύσταση αλλαγών στον τρόπο ζωής για τη μείωση του συνολικού κινδύνου άνοιας όπως και η δυσκολία αποτελεσματικής μετάδοσης του πιθανολογικού κινδύνου. Ο κίνδυνος που απορρέει από την ΑΡΟΕ διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων και ενδεχομένως μεταξύ των εθνικών ομάδων²⁶⁰ και θα μπορούσε επίσης να προκύψει από διαφορές στην επικράτηση περιβαλλοντικών εκθέσεων, γονιδιακών παραλλαγών τροποποιητών ή άλλων παραγόντων, όπως οι επιδράσεις των ορμονών.²⁶¹

Ως εκ τούτου, διατυπώνονται οι ακόλουθες συστάσεις:²⁶²

- Δεν πρέπει να γίνεται εξέταση για ΑΡΟΕ ε4 στα παιδιά.
- Δεν συνιστάται προγεννητικός έλεγχος για ΑΡΟΕ ε4.

²⁵⁹ Carolin A. M. Koriath et al., "Genetic Testing in Dementia - Utility and Clinical Strategies," *Nature reviews. Neurology* 17, no. 1 (2021): 29, <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00416-1>.

²⁶⁰ Lindsay A. Farrer, "Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 278, no. 16 (1997): 1352–53, <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041>.

²⁶¹ Goldman et al., "Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors," 600.

²⁶² Goldman et al., "Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors," 601.

- Οι γενετικές εξετάσεις πρέπει να γίνονται μόνο στο πλαίσιο γενετικής συμβουλευτικής και υποστήριξης από κάποιον που έχει εμπειρία στον τομέα αυτό.
- Η εξέταση DTC APOE δεν ενδείκνυται.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες φαρμακολογικές επιλογές ή επιλογές τρόπου ζωής που να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ ή να σταματούν την εξέλιξη της νόσου.
- Η επίδραση της εθνικότητας είναι ακόμη ασαφής.
- Παρόλο που είναι γνωστό ότι ορισμένα γονίδια σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑΟΕ, είναι πολύ πιθανό να υπάρχουν και άλλα (γονίδια ευαισθησίας, ντετερμινιστικά ή προστατευτικά γονίδια), των οποίων η παρουσία και τα αποτελέσματα είναι προς το παρόν άγνωστα.

Κεφάλαιο 9

Επίλογος

Όπως συζητήθηκε στην παρούσα εργασία, μια προσυμπτωματική γενετική εξέταση στην περίπτωση της ΝΑΟΕ - πέρα από την πολυπλοκότητα της ερμηνείας του αποτελέσματος της εξέτασης στο πλαίσιο της νόσου και του οικογενειακού ιστορικού του ασθενούς - μπορεί να οδηγήσει μόνο σε προσδιορισμό ενός κινδύνου, όπου η παρουσία δύο αλληλόμορφων ΑΡΟΕ ε4 υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με άτομα με ένα μόνο ή κανένα αλληλόμορφο ΑΡΟΕ ε4 και το άτομο δεν αναπτύσσει απαραίτητα άνοια. Ομοίως, ένα άτομο μπορεί να αναπτύξει άνοια ακόμη και χωρίς την παρουσία του αλληλόμορφου ΑΡΟΕ ε4. Με τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου, αποκτά κανείς αριθμό «ατόμων σε κίνδυνο» ή «ασθενών σε θέση αναμονής»²⁶³, γεγονός που αντικατοπτρίζει τη γενική στρόφη από την παθολογική διάγνωση στην αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου, η οποία είναι πλέον διαθέσιμη στην προσυμπτωματική φάση²⁶⁴ όχι μόνο λόγω του γενετικού ελέγχου, αλλά και λόγω της ανακάλυψης βιοδεικτών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογική διαδικασία της ΝΑ, η οποία αρχίζει δεκαετίες πριν από τη διάγνωση της κλινικής άνοιας.²⁶⁵

Χωρίς αποδεδειγμένο προληπτικό και θεραπευτικό μέτρο, η τάση προς τον προσυμπτωματικό έλεγχο έχει προκαλέσει έντονη ηθική και κοινωνιολογική κριτική. Δεν υπάρχει καν ένα συγκεκριμένο ηθικό πλαίσιο που θα μπορούσε να βοηθήσει τους πολιτικούς, τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων για τη δημόσια υγεία, τους επαγγελματίες υγείας και τις οικογένειες να αντιμετωπίσουν τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν άνοια.²⁶⁶

Τουλάχιστον, δεν υπάρχει πρόβλημα με τη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση για τη

²⁶³ Timmermans and Buchbinder, "Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomics era," 408.

²⁶⁴ Silke Schicktanz et al., "Before It Is Too Late: Professional Responsibilities in Late-Onset Alzheimer's Research and Pre-Symptomatic Prediction," *Frontiers in human neuroscience* 8, no. 921 (2014): 1, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00921>.

²⁶⁵ Reisa A. Sperling et al., "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," *Alzheimer's & Dementia* 7, no. 3 (2011): 282, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.

²⁶⁶ Schicktanz et al., "Before it is too late: professional responsibilities in late-onset Alzheimer's research and pre-symptomatic prediction," 2.

συμμετοχή σε προσυμπτωματικές εξετάσεις, καθώς τα προσυμπτωματικά άτομα θεωρούνται συνήθως ικανά,²⁶⁷ αν και, λόγω της πολυπλοκότητας της ερμηνείας των αποτελεσμάτων της εξέτασης, δεν μπορεί να διασφαλιστεί ότι οι υποψήφιοι για εξέταση έχουν κατανοήσει πλήρως τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Οι πληροφορίες πρόβλεψης μπορεί να δημιουργήσουν δύσκολα ηθικά προβλήματα σε ατομικό επίπεδο (ψυχολογική δυσφορία, έως και προληπτική αυτοκτονία)²⁶⁸, σε οικογενειακό πλαίσιο (διλήμματα αποκάλυψης μεταξύ ιδιωτικότητας, προστασίας και οικογενειακών ευθυνών),²⁶⁹ καθώς και σε κοινωνικό επίπεδο (στιγματισμός).²⁷⁰ Κατά τη διαχείριση των πληροφοριών πρόβλεψης, απαιτούνται τα υψηλότερα επαγγελματικά και νομικά πρότυπα για την προστασία των ατόμων από ψυχολογική δυσφορία, ηθικά διλήμματα και κοινωνικό στιγματισμό.²⁷¹

Δεδομένης της αβεβαιότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου όσον αφορά τις προβλέψεις για το μέλλον - που θα έπρεπε να αποτελεί την προϋπόθεση για τον γενετικό έλεγχο - και της έλλειψης δυνατότητας πρόληψης της ΝΑ, είναι ασφαλές να τεθεί το ερώτημα αν ο προσυμπτωματικός έλεγχος για APOE ε4 σε ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να προσφέρει καθόλου οφέλη. Ενώ ο γονοτυπικός προσδιορισμός APOE είναι ήδη εμπορικά διαθέσιμος και διατίθεται παγκοσμίως με τη μορφή DTC τεστ, περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την APOE ε4 πρέπει να είναι διαθέσιμες για το κοινό, επειδή οι DTC επιτρέπουν στους καταναλωτές να παρακάμψουν ενδεχομένως τη γενετική συμβουλευτική,²⁷² η αποκάλυψη μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες ερμηνείες, ιδίως επειδή τα άτομα «υψηλού κινδύνου» είναι επιρρεπή σε παρανοήσεις²⁷³ και ενδέχεται να περιμένουν εσφαλμένα ένα θεραπευτικό

²⁶⁷ Schick Tanz et al., "Before it is too late: professional responsibilities in late-onset Alzheimer's research and pre-symptomatic prediction," 3.

²⁶⁸ Schick Tanz et al., "Before it is too late: professional responsibilities in late-onset Alzheimer's research and pre-symptomatic prediction," 4.

²⁶⁹ Christoph Rehmann-Sutter and Hj Müller, *Disclosure Dilemmas: Ethics of Genetic Prognosis After the 'Right to Know/not to Know' Debate*, Medical law and ethics ([Place of publication not identified]: Routledge, 2017), 1.

²⁷⁰ Linda Garand et al., "Diagnostic Labels, Stigma, and Participation in Research Related to Dementia and Mild Cognitive Impairment," *Research in gerontological nursing* 2, no. 2 (2009): 112, <https://doi.org/10.3928/19404921-20090401-04>.

²⁷¹ Schick Tanz et al., "Before it is too late: professional responsibilities in late-onset Alzheimer's research and pre-symptomatic prediction," 4.

²⁷² Amy L. McGuire and Wylie Burke, "An Unwelcome Side Effect of Direct-to-Consumer Personal Genome Testing: Raiding the Medical Commons," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 300, no. 22 (2008): 2669, <https://doi.org/10.1001/jama.2008.803>.

²⁷³ Carl E. Fisher et al., "The Ethics of Research on Deep Brain Stimulation for Depression: Decisional Capacity and Therapeutic Misconception," *Annals of the New York Academy of Sciences* 1265 (2012): 70,

όφελος. Δεδομένου ότι η γενετική συμβουλευτική είναι υποχρεωτική για τις γενετικές εξετάσεις, τουλάχιστον στην Ευρώπη, η χρήση των DTC είναι ηθικά προβληματική, επειδή είναι διαθέσιμες μέσω του διαδικτύου σχεδόν παντού. Η γενετική συμβουλευτική για νευροεκφυλιστικές νόσους είναι σπάνια, καθώς η γενετική συμβουλευτική σε περίπτωση προσυμπτωματικού ελέγχου επιτρέπεται μόνο από ειδικό ιατρό με πρόσθετη εξειδίκευση στη γενετική συμβουλευτική - τουλάχιστον στη Γερμανία (Gendiagnostikgesetz §7).²⁷⁴

Οι εσφαλμένες αντιλήψεις μετά την αποκάλυψη του γονότυπου μπορεί επίσης να έχουν αρνητικές συνέπειες, για παράδειγμα, η λήψη συμπληρωμάτων όπως η βιταμίνη E, η οποία συχνά θεωρείται λανθασμένο από τους μη ειδικούς ότι προλαμβάνει την άνοια²⁷⁵, μπορεί ακόμη και να έχει αρνητική επίδραση στη νόσηση²⁷⁶ και έχει εκτός από αυτό σημαντικές παρενέργειες.²⁷⁷ Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις συνέπειες, το αναμενόμενο όφελος μπορεί πολύ γρήγορα να αποδειχθεί ακούσια βλάβη, γεγονός που δείχνει ότι μάλλον χρειάζεται ένας «αρχάγγελος» για να υπολογιστεί το μεγαλύτερο δυνατό όφελος με κάποια βεβαιότητα. Παρόλο που υπάρχουν διαθέσιμα δευτερογενή προληπτικά μέτρα για την καθυστέρηση της εμφάνισης ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΝΑΟΕ, δεν είναι τίποτα περισσότερο από τον υγιεινό τρόπο ζωής, ο οποίος ούτως ή άλλως θα έπρεπε να εφορμίζεται μιας και δεν απαιτεί γενετικές εξετάσεις για να συνταγογραφηθεί.²⁷⁸

Συνοψίζοντας, όσο δεν έχουμε στην διάθεσή μας αποτελεσματικές θεραπείες για την ΝΑΟΕ, τίθεται το ερώτημα αν ο γενετικός έλεγχος για την ΑΡΟΕ ε4 είναι χρήσιμος και, επιπλέον, αν η απόφαση για τον έλεγχο είναι πραγματικά μια αυτόνομη απόφαση που, σύμφωνα με τη θεωρία των Beauchamp και Childress, απαιτεί πρόθεση, κατανόηση και απουσία εξωτερικών

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06596.x>; van der Schaar et al., "Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: a systematic review," 37.

²⁷⁴ Bundesamt für Justiz, "GenDG - nichtamtliches Inhaltsverzeichnis."

²⁷⁵ Martha C. Morris et al., "Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 287, no. 24 (2002): 3230, <https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3230>.

²⁷⁶ Ana Lloret et al., "Vitamin E Paradox in Alzheimer's Disease: It Does Not Prevent Loss of Cognition and May Even Be Detrimental," *Journal of Alzheimer's disease JAD* 17, no. 1 (2009): 143, <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1033>.

²⁷⁷ Edgar R. Miller et al., "Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality," *Annals of internal medicine* 142, no. 1 (2005): 37, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110>.

²⁷⁸ Victoria S. Marshe et al., "Clinical Implications of APOE Genotyping for Late-Onset Alzheimer's Disease (LOAD) Risk Estimation: A Review of the Literature," *Journal of neural transmission (Vienna, Austria 1996)* 126, no. 1 (2019): 83, <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1934-9>.

επιδράσεων.²⁷⁹ Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αποτελεί ήδη πρόκληση για τους επαγγελματίες, οπότε μπορεί να αμφισβητηθεί ότι οι μη ειδικοί έχουν τις απαραίτητες γνώσεις για να αξιολογήσουν σωστά τα αποτελέσματα, γεγονός που θέτει υπό αμφισβήτηση τη δεύτερη προϋπόθεση της θεωρίας των Beauchamp και Childress - την κατανόηση. Τέλος, τίθενται ερωτήματα, εάν η απόφαση για τη διενέργεια προσυμπτωματικού γενετικού ελέγχου για ΝΑΟΕ είναι μια αυτόνομη απόφαση όσον αφορά την απουσία εξωτερικών επιδράσεων. Ακόμη και αν μπορεί να υποτεθεί ότι η επιρροή του ιατρού εκτιμάται ως πολύ μικρότερη από ό,τι στην αρχική πατερναλιστική μορφή, θα πρέπει μάλλον να προϋποθέσουμε εδώ μια σχεσιακή μορφή αυτονομίας, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων περιλαμβάνουν επίσης πιθανές συνέπειες για την οικογένειά μας.

Προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι αμιγώς θεωρητικά συναγόμενες υποθέσεις, απαιτείται περαιτέρω εμπειρική εξέταση των υποθέσεων με τη μορφή μιας διατομεακής μελέτης στην οποία, εκτός από τη γενική στάση απέναντι στον γενετικό έλεγχο και την άνοια, εξετάζονται οι γνώσεις - για την άνοια καθώς και για τη γενετική που σχετίζεται με τη άνοια - και πτυχές όπως ο ντετερμινισμός και η επιγενετική. Καθώς υπάρχουν μόνο μελέτες για συγγενείς ατόμων με άνοια, θα ήταν επιθυμητή μια μελέτη που περιλαμβάνει τόσο τους συγγενείς ατόμων με άνοια, όσο και τα άτομα που δεν έχουν συγγενή με άνοια (σχήμα 12).



Σχήμα 12: Παράγοντες που ενδεχομένως επηρεάζουν την απόφαση να υποβληθούν σε εξέταση

²⁷⁹ Beauchamp and Childress, *Principles of biomedical ethics*, 104.

Και θέλω να κλείσω με τα λόγια του βιοηθικολόγου Jeffrey P. Kahn:

*«Έχουμε την ευκαιρία - και κυρίως την ευθύνη –
να δημιουργήσουμε ένα περιβάλλον
που θα διασφαλίζει
την κατάλληλη και αποτελεσματική χρήση
των γενετικών εξετάσεων»²⁸⁰.*

²⁸⁰ Jeffrey p. Kahn, “CNN - Ethics Matters - Through the Looking Glass: Making Sense of Genetic Tests - September 23, 1998,” accessed October 3, 2022, <http://edition.cnn.com/HEALTH/bioethics/9809/genetics.part4/template.html>.

Βιβλιογραφία

- Abacan, MaryAnn, Lamia Alsubaie, Kristine Barlow-Stewart, Beppy Caanen, Christophe Cordier, Eliza Courtney, and Emeline Davoine et al. "The Global State of the Genetic Counseling Profession." *European Journal of Human Genetics* 27, no. 2 (2019): 183–97. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0252-x>.
- Ach, Johann S., and Bettina Schöne-Seifert. "»Relationale Autonomie«." In *Patientenautonomie: Theoretische Grundlagen - Praktische Anwendungen*. Edited by Claudia Wiesemann and Alfred Simon, 42–60. mentis Verlag GmbH, 2013.
- Advisory Council for Science and Technology Policy. "Social Aspects of Developments in Humand Genetics." *The Hague*, 2001.
- AGS Ethics Committee. "Genetic Testing for Late-Onset Alzheimer's Disease." *Journal of the American Geriatrics Society* 49, no. 2 (2001): 225–26. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49998.x>.
- Allen, G. E. "The Social and Economic Origins of Genetic Determinism: A Case History of the American Eugenics Movement, 1900-1940 and Its Lessons for Today." *Genetica* 99, 2-3 (1997): 77–88. <https://doi.org/10.1007/bf02259511>.
- Almqvist, E. W., M. Bloch, R. Brinkman, D. Craufurd, and M. R. Hayden. "A Worldwide Assessment of the Frequency of Suicide, Suicide Attempts, or Psychiatric Hospitalization After Predictive Testing for Huntington Disease." *American journal of human genetics* 64, no. 5 (1999): 1293–1304. <https://doi.org/10.1086/302374>.
- Alpinar-Sencan, Zümrüt, and Silke Schicktanz. "Addressing Ethical Challenges of Disclosure in Dementia Prediction: Limitations of Current Guidelines and Suggestions to Proceed." *BMC medical ethics* 21, no. 1 (2020): 33–43. <https://doi.org/10.1186/s12910-020-00476-4>.
- Alzheimer's Disease International. "World Alzheimer Report 2021: Journey Through the Diagnosis of Dementia." 2021, 1–314. Accessed July 16, 2022. <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>.
- Andorno, R. "The Right Not to Know: An Autonomy Based Approach." *Journal of medical ethics* 30, no. 5 (2004): 435-9; discussion 439-40. <https://doi.org/10.1136/jme.2002.001578>.
- Andorno, Roberto. *Principles of International Biolaw: Seeking Common Ground at the Intersection of Bioethics and Human Rights*. Collection Droit, bioéthique et société 7. Bruxelles: Bruylant, 2013.
- Andrews, Lori B., Jane E. Fullarton, NeilA. Holtzman, and Arno G. Motulsky. *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy*. New ed. Washington: National Academy Press; Marston Book Services Ltd [distributor],; Cariad Ltd [distributor],; Footprint Books [distributor],; National Academy Press [distributor], 1994.
- Angelidou, Ioanna Antigoni, Hannah Stocker, Konrad Beyreuther, and Birgit Teichmann. "Validation of the "Perceptions Regarding PRE-Symptomatic Alzheimer's Dementia Screening" (PRE-ADS) Questionnaire in the German Population: Attitudes, Motivations, and Barriers." (*in preparation*), 2023.

- Aristoteles. "Metaphysik I." 1–30. Accessed September 6, 2022.
http://joachimstiller.de/download/philosophie_aristoteles_metaphysik2.pdf.
- Arribas-Ayllon, Michael. "The Ethics of Disclosing Genetic Diagnosis for Alzheimer's Disease: Do We Need a New Paradigm?" *British medical bulletin* 100 (2011): 7–21.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldr023>.
- Bates, Gilian, Peter Harper, and Lesley Jones, eds. *Huntington's Disease, Third Edition (Oxford Monographs on Medical Genetics, 45)*., 2002. Accessed July 26, 2022.
<https://cloudflare-ipfs.com/ipfs/bafykbzacebwkxesyrkobjxvsvoz4uudrdmepfpk5nqe7lkxvohkib56l5laym?filename=%28Oxford%20Monographs%20on%20Medical%20Genetics%2C%2045%29%20Gillian%20Bates%2C%20Peter%20Harper%2C%20Lesley%20Jones%20-%20Huntington%20s%20Disease-Oxford%20University%20Press%2C%20USA%20%282002%29.pdf>.
- Beauchamp, Tom L., and James F. Childress. *Principles of Biomedical Ethics*. Seventh edition. New York, Oxford: Oxford University Press, 2013.
- Bekris, Lynn M., Chang-En Yu, Thomas D. Bird, and Debby W. Tsuang. "Genetics of Alzheimer Disease." *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 23, no. 4 (2010): 213–27.
<https://doi.org/10.1177/0891988710383571>.
- Bemelmans, S. A. S. A., K. Tromp, E. M. Bunnik, R. J. Milne, S. Badger, C. Brayne, M. H. Schermer, and E. Richard. "Psychological, Behavioral and Social Effects of Disclosing Alzheimer's Disease Biomarkers to Research Participants: A Systematic Review." *Alzheimer's research & therapy* 8, no. 1 (2016): 46–62. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0212-z>.
- Bird, Stephanie J. "Presymptomatic Testing for Huntington's Disease." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 253, no. 22 (1985): 3286.
<https://doi.org/10.1001/jama.1985.03350460086027>.
- Birks, Jacqueline S., Lee Yee Chong, and John Grimley Evans. "Rivastigmine for Alzheimer's Disease." *The Cochrane database of systematic reviews* 9 (2015): CD001191.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>.
- Borry, Pascal, Martina C. Cornel, and Heidi C. Howard. "Where Are You Going, Where Have You Been: A Recent History of the Direct-to-Consumer Genetic Testing Market." *Journal of community genetics* 1, no. 3 (2010): 101–6. <https://doi.org/10.1007/s12687-010-0023-z>.
- Boustani, Malaz, Anthony Perkins, Patrick Monahan, Lea Watson, John Hopkins, Chris Fox, Mary Austrom, Fredrick Unverzagt, Chris Callahan, and Hugh Hendrie. "P4–173: The PRISM–PC Questionnaire." *Alzheimer's & Dementia* 2, 3S_Part_18 (2006).
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2006.05.1912>.
- Boustani, Malaz, Anthony J. Perkins, Chris Fox, Fred Unverzagt, Mary Guerriero Austrom, Bridget Fultz, Siu Hui, Christopher M. Callahan, and Hugh C. Hendrie. "Who Refuses the Diagnostic Assessment for Dementia in Primary Care?" *International journal of geriatric psychiatry* 21, no. 6 (2006): 556–63. <https://doi.org/10.1002/gps.1524>.
- Boustani, Malaz, Anthony J. Perkins, Patrick Monahan, Chris Fox, Lea Watson, John Hopkins, and Bridget Fultz et al. "Measuring Primary Care Patients' Attitudes About Dementia

- Screening." *International journal of geriatric psychiatry* 23, no. 8 (2008): 812–20. <https://doi.org/10.1002/gps.1983>.
- Boustani, Malaz A., Michael D. Justiss, Amie Frame, Mary G. Austrom, Anthony J. Perkins, Xueya Cai, Greg A. Sachs, Alexia M. Torke, Patrick Monahan, and Hugh C. Hendrie. "Caregiver and Noncaregiver Attitudes Toward Dementia Screening." *Journal of the American Geriatrics Society* 59, no. 4 (2011): 681–86. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03327.x>.
- Braun, Sarah R., Katinka Reiner, Christina Tegeler, Nina Bucholtz, Malaz A. Boustani, and Elisabeth Steinhagen-Thiessen. "Acceptance of and Attitudes Towards Alzheimer's Disease Screening in Elderly German Adults." *International psychogeriatrics* 26, no. 3 (2014): 425–34. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002044>.
- Bundesamt für Justiz. "GenDG - Nichtamtliches Inhaltsverzeichnis." Accessed September 6, 2022. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>.
- Cahill, Suzanne, Maria Pierce, Perla Werner, Andrew Darley, and Andrea Bobersky. "A Systematic Review of the Public's Knowledge and Understanding of Alzheimer's Disease and Dementia." *Alzheimer disease and associated disorders* 29, no. 3 (2015): 255–75. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000102>.
- Carver, Rebecca Bruu, Jérémy Castéra, Niklas Gericke, Neima Alice Menezes Evangelista, and Charbel N. El-Hani. "Young Adults' Belief in Genetic Determinism, and Knowledge and Attitudes Towards Modern Genetics and Genomics: The PUGGS Questionnaire." *PloS one* 12, no. 1 (2017): e0169808-e0169831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169808>.
- Chadwick, Ruth, Mairi Levitt, and Darren Shickle, eds. *The Right to Know and the Right Not to Know*. Cambridge University Press, 2014.
- Chan, Daniel K. Y., S. Reutens, D. K. Liu, and R. O. Chan. "Frontotemporal Dementia - Features, Diagnosis and Management: Aust Fam Physician. 2011 Dec;40(12):968-72." *Aust Fam Physician* 40, no. 12 (2011): 968–72. Accessed July 30, 2022. <https://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112chan.pdf>.
- Chilibeck, Gillian, Margaret Lock, and Megha Sehdev. "Postgenomics, Uncertain Futures, and the Familiarization of Susceptibility Genes." *Social science & medicine (1982)* 72, no. 11 (2011): 1768–75. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.01.053>.
- Conseil de l'Europe. "CETS 164 - Explanatory Report to the 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." 1997. Accessed September 6, 2022. <https://rm.coe.int/16800ccde5>.
- Conseil de l'Europe. "Übereinkommen Zum Schutz Der Menschenrechte Und Der Menschenwürde Im Hinblick Auf Die Anwendung Von Biologie Und Medizin: Übereinkommen Über Menschenrechte Und Biomedizin." Accessed September 6, 2022. <https://rm.coe.int/168007d002>.
- Conseil de l'Europe. "CETS 203 - Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, Concerning Genetic Testing for Health Purposes." 2008. Accessed September 6, 2022. <https://rm.coe.int/1680084824>.
- Del Amador, Maria Mar, Marcela Gargiulo, Christilla Boucher, Ariane Herson, Stéphanie Staraci, François Salachas, Fabienne Clot, Cécile Cazeneuve, Isabelle Le Ber, and Alexandra Durr. "Who and Why? Requests for Presymptomatic Genetic Testing for Amyotrophic

- Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia Vs Huntington Disease." *Neurology. Genetics* 7, no. 1 (2021): e538-e544. <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000538>.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie. "S3-Leitlinie „Demenzen“." 2016, 1–128; (Langversion - Januar 2016). Accessed 02.05.22. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.
- Deutscher Bundestag. "Gesetz Über Genetische Untersuchungen Bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG)." *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 14, no. 1 (2009): 347–62. Accessed September 6, 2022. <https://doi.org/10.1515/9783110208856.347>. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/GenDG.pdf>.
- Donchin, Anne. "Autonomy, Interdependence, and Assisted Suicide: Respecting Boundaries/crossing Lines." *Bioethics* 14, no. 3 (2000): 187–204. <https://doi.org/10.1111/1467-8519.00190>.
- Dupras, Charles, and Vardit Ravitsky. "Disclosing Genetic Information to Family Members: The Role of Empirical Ethics." In *ELS*. Edited by Ltd John Wiley & Sons. Wiley, 2001.
- Eagly, Alice H., and Wendy Wood. "The Nature-Nurture Debates: 25 Years of Challenges in Understanding the Psychology of Gender." *Perspectives on psychological science a journal of the Association for Psychological Science* 8, no. 3 (2013): 340–57. <https://doi.org/10.1177/1745691613484767>.
- Erdmann, Pia, and Martin Langanke. "The Ambivalence of Early Diagnosis - Returning Results in Current Alzheimer Research." *Current Alzheimer research* 15, no. 1 (2018): 28–37. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170908101237>.
- Evans, J. P., C. Skrzynia, and W. Burke. "The Complexities of Predictive Genetic Testing." *BMJ (Clinical research ed.)* 322, no. 7293 (2001): 1052–56. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7293.1052>.
- Farrer, Lindsay A. "Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 278, no. 16 (1997): 1349. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041>.
- Feinberg, Joeö. "The Child's Right to an Open Future." In *Justice, Politics, and the Family*. Edited by Daniel Engster. Florence: Taylor and Francis, 2015.
- Ferencz, Beata, and Lotte Gerritsen. "Genetics and Underlying Pathology of Dementia." *Neuropsychology review* 25, no. 1 (2015): 113–24. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9276-3>.
- Ferrari, Raffaele, Claudia Manzoni, and John Hardy. "Genetics and Molecular Mechanisms of Frontotemporal Lobar Degeneration: An Update and Future Avenues." *Neurobiology of aging* 78 (2019): 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.006>.
- Fisher, Carl Erik, Laura B. Dunn, Paul P. Christopher, Paul E. Holtzheimer, Yan Leykin, Helen S. Mayberg, Sarah H. Lisanby, and Paul S. Appelbaum. "The Ethics of Research on Deep Brain Stimulation for Depression: Decisional Capacity and Therapeutic Misconception." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1265 (2012): 69–79. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06596.x>.
- Fitzgerald-Butt, S. M., A. Bodine, K. M. Fry, J. Ash, A. N. Zaidi, V. Garg, C. A. Gerhardt, and K. L. McBride. "Measuring Genetic Knowledge: A Brief Survey Instrument for Adolescents

- and Adults." *Clinical genetics* 89, no. 2 (2016): 235–43.
<https://doi.org/10.1111/cge.12618>.
- Flynn, Rachel, and Helen Mulcahy. "Early-Onset Dementia: The Impact on Family Care-Givers." *British journal of community nursing* 18, no. 12 (2013): 598–606.
<https://doi.org/10.12968/bjcn.2013.18.12.598>.
- Fournier, Clémence, Mathieu Barbier, Agnès Camuzat, Vincent Anquetil, Serena Lattante, Fabienne Clot, and Cécile Cazeneuve et al. "Relations Between C9orf72 Expansion Size in Blood, Age at Onset, Age at Collection and Transmission Across Generations in Patients and Presymptomatic Carriers." *Neurobiology of aging* 74 (2019): 234.e1-234.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.010>.
- Frost, S., L. B. Myers, and S. P. Newman. "Genetic Screening for Alzheimer's Disease: What Factors Predict Intentions to Take a Test?" *Behavioral medicine (Washington, D.C.)* 27, no. 3 (2001): 101–9. <https://doi.org/10.1080/08964280109595776>.
- Furr, L. A., and S. E. Kelly. "The Genetic Knowledge Index: Developing a Standard Measure of Genetic Knowledge." *Genetic testing* 3, no. 2 (1999): 193–99.
<https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.193>.
- Galvin, James E., Qiang Fu, Joseph T. Nguyen, Cristie Glasheen, and Darcell P. Scharff. "Psychosocial Determinants of Intention to Screen for Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & dementia the journal of the Alzheimer's Association* 4, no. 5 (2008): 353–60. Accessed May 24, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.09.005>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2608720/pdf/nihms70264.pdf>.
- Galvin, James E., Darcell P. Scharff, Cristie Glasheen, and Qiang Fu. "Development of a Population-Based Questionnaire to Explore Psychosocial Determinants of Screening for Memory Loss and Alzheimer Disease." *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 20, no. 3 (2006): 182–91. <https://doi.org/10.1097/00002093-200607000-00010>.
- Garand, Linda, Jennifer H. Lingler, Kyaien O. Conner, and Mary Amanda Dew. "Diagnostic Labels, Stigma, and Participation in Research Related to Dementia and Mild Cognitive Impairment." *Research in gerontological nursing* 2, no. 2 (2009): 112–21.
<https://doi.org/10.3928/19404921-20090401-04>.
- Gilbar, Roy, and Sivia Barnoy. "Companions or Patients? The Impact of Family Presence in Genetic Consultations for Inherited Breast Cancer: Relational Autonomy in Practice." *Bioethics* 32, no. 6 (2018): 378–87. <https://doi.org/10.1111/bioe.12448>.
- Gilligan, Carol. *In a Different Voice: Psychological Theory and Women's Development*. Cambridge: Harvard University Press, 1993.
- Gkioka, Mara, Magdalini Tsolaki, Sotirios Papagianopoulos, Birgit Teichmann, and Despina Moraitou. "Psychometric Properties of Dementia Attitudes Scale, Dementia Knowledge Assessment Tool 2 and Confidence in Dementia Scale in a Greek Sample." *Nursing open* 7, no. 5 (2020): 1623–33. <https://doi.org/10.1002/nop2.546>.
- Godino, Lea, Daniela Turchetti, Leigh Jackson, Catherine Hennessy, and Heather Skirton. "Impact of Presymptomatic Genetic Testing on Young Adults: A Systematic Review." *European Journal of Human Genetics* 24, no. 4 (2016): 496–503.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.153>;

- Goldman, Jill S. "New Approaches to Genetic Counseling and Testing for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Degeneration." *Current neurology and neuroscience reports* 12, no. 5 (2012): 502–10. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0296-1>.
- Goldman, Jill S. "Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 10, no. 7 (2020): 1–15. Accessed June 27, 2022. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036525>. <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2019/09/23/cshperspect.a036525.full.pdf>.
- Goldman, Jill S., Susan E. Hahn, Jennifer Williamson Catania, Susan LaRusse-Eckert, Melissa Barber Butson, Malia Rumbaugh, and Michelle N. Strecker et al. "Genetic Counseling and Testing for Alzheimer Disease: Joint Practice Guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors." *Genetics in medicine official journal of the American College of Medical Genetics* 13, no. 6 (2011): 597–605. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821d69b8>.
- Gorno-Tempini, M. L., A. E. Hillis, S. Weintraub, A. Kertesz, M. Mendez, S. F. Cappa, and J. M. Ogar et al. "Classification of Primary Progressive Aphasia and Its Variants." *Neurology* 76, no. 11 (2011): 1006–14. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31821103e6>.
- Greaves, Caroline V., and Jonathan D. Rohrer. "An Update on Genetic Frontotemporal Dementia." *Journal of neurology* 266, no. 8 (2019): 2075–86. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>.
- Green, Edward C., and Elaine Murphy. "Health Belief Model." In *The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior, and Society*. Edited by William C. Cockerham, 766–69. Wiley Blackwell encyclopedias in social science. Chichester: Wiley-Blackwell, 2014.
- Green, R. C., V. Clarke, N. Thompson, J. L. Woodard, and R. Letz. "Early Detection of Alzheimer's Disease: Methods, Markers and Misgivings." *Neurobiology of aging* 17, no. 4 (1996): S84. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(96\)80334-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(96)80334-4).
- Gusella, James F., Nancy S. Wexler, P. M. Conneally, Susan I. Naylor, Mary Anne Anderson, Rudolph E. Tanzi, and Paul C. Watkins et al. "A Polymorphic DNA Marker Genetically Linked to Huntington's Disease." *Nature* 306 (1983): 234–38. Accessed July 26, 2022. <https://www.nature.com/articles/306234a0.pdf>.
- Haga, Susanne B., William T. Barry, Rachel Mills, Geoffrey S. Ginsburg, Laura Svetkey, Jennifer Sullivan, and Huntington F. Willard. "Public Knowledge of and Attitudes Toward Genetics and Genetic Testing." *Genetic testing and molecular biomarkers* 17, no. 4 (2013): 327–35. Accessed July 20, 2022. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0350>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609633/pdf/gtmb.2012.0350.pdf>.
- Hallowell, N., C. Foster, R. Eeles, A. Ardern-Jones, V. Murday, and M. Watson. "Balancing Autonomy and Responsibility: The Ethics of Generating and Disclosing Genetic Information." *Journal of medical ethics* 29, no. 2 (2003): 74-9; discussion 80-3. <https://doi.org/10.1136/jme.29.2.74>.
- Harper, Peter S. "Huntington's Disease: A Historical Background." In Bates; Harper; Jones, *Huntington's Disease, Third Edition (Oxford Monographs on Medical Genetics, 45)*, 3–27.
- Häyry, M., and T. Takala. "Genetic Information, Rights, and Autonomy." *Theoretical medicine and bioethics* 22, no. 5 (2001): 403–14. <https://doi.org/10.1023/A:1013097617552>.

- Henneman, Lidewij, Danielle R. M. Timmermans, and Gerrit van der Wal. "Public Experiences, Knowledge and Expectations About Medical Genetics and the Use of Genetic Information." *Community genetics* 7, no. 1 (2004): 33–43. <https://doi.org/10.1159/000080302>.
- Henneman, Lidewij, Danielle R. M. Timmermans, and Gerrit van der Wal. "Public Attitudes Toward Genetic Testing: Perceived Benefits and Objections." *Genetic testing* 10, no. 2 (2006): 139–45. <https://doi.org/10.1089/gte.2006.10.139>.
- Henneman, Lidewij, Eric Vermeulen, Carla G. van El, Liesbeth Claassen, Danielle R. M. Timmermans, and Martina C. Cornel. "Public Attitudes Towards Genetic Testing Revisited: Comparing Opinions Between 2002 and 2010." *European Journal of Human Genetics* 21, no. 8 (2013): 793–99. Accessed June 27, 2022. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.271>. <https://www.nature.com/articles/ejhg2012271.pdf>.
- Hernandez, Lyla M., and Dan G. Blazer. *Genes, Behavior, and the Social Environment: Moving Beyond the Nature/nurture Debate*. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
- Hildt, Elisabeth. "Predictive Genetic Testing, Autonomy and Responsibility for Future Health." *Medicine Studies* 1, no. 2 (2009): 143–53. <https://doi.org/10.1007/s12376-009-0017-5>.
- Ho, Anita. "Relational Autonomy or Undue Pressure? Family's Role in Medical Decision-Making." *Scandinavian journal of caring sciences* 22, no. 1 (2008): 128–35. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2007.00561.x>.
- Holsinger, Tracey, Malaz Boustani, David Abbot, and John W. Williams. "Acceptability of Dementia Screening in Primary Care Patients." *International journal of geriatric psychiatry* 26, no. 4 (2011): 373–79. <https://doi.org/10.1002/gps.2536>.
- Hottois, Gilbert. "A Philosophical and Critical Analysis of the European Convention of Bioethics." *The Journal of Medicine and Philosophy* 25, no. 2 (2000): 133–46. [https://doi.org/10.1076/0360-5310\(200004\)25:2;1-o;ft133](https://doi.org/10.1076/0360-5310(200004)25:2;1-o;ft133).
- Huq, Aamira J., Adrienne Sexton, Paul Lacaze, Colin L. Masters, Elsdon Storey, Dennis Velakoulis, Paul A. James, and Ingrid M. Winship. "Genetic Testing in Dementia—a Medical Genetics Perspective." *International journal of geriatric psychiatry* 36, no. 8 (2021): 1158–70. <https://doi.org/10.1002/gps.5535>.
- Hyman, Bradley T., Creighton H. Phelps, Thomas G. Beach, Eileen H. Bigio, Nigel J. Cairns, Maria C. Carrillo, and Dennis W. Dickson et al. "National Institute on Aging-Alzheimer's Association Guidelines for the Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia* 8, no. 1 (2012): 1–13. Accessed July 29, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1016/j.jalz.2011.10.007?download=true>.
- Jallinoja, P., and A. R. Aro. "Does Knowledge Make a Difference? The Association Between Knowledge About Genes and Attitudes Toward Gene Tests." *Journal of health communication* 5, no. 1 (2000): 29–39. <https://doi.org/10.1080/10810730050019546>.
- Jallinoja, Piia, and Arja R. Aro. "Knowledge About Genes and Heredity Among Finns." *New Genetics and Society* 18, no. 1 (1999): 101–10. <https://doi.org/10.1080/14636779908656892>.

- Janz, Nancy K., and Masrhall H. Becker. "The Health Belief Model: A Decade Later." *Health Education Quaterly* 11, no. 1 (1984): 1–47. Accessed August 4, 2022.
https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/66877/10.1177_109019818401100101.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
- Jarvik, G., E. B. Larson, K. Goddard, G. D. Schellenberg, and E. M. Wijsman. "Influence of Apolipoprotein E Genotype on the Transmission of Alzheimer Disease in a Community-Based Sample." *American journal of human genetics* 58, no. 1 (1996): 191–200.
- Jayadev, Suman, James B. Leverenz, Ellen Steinbart, Justin Stahl, William Klunk, Cheng-En Yu, and Thomas D. Bird. "Alzheimer's Disease Phenotypes and Genotypes Associated with Mutations in Presenilin 2." *Brain a journal of neurology* 133, Pt 4 (2010): 1143–54.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq033>.
- Justiss, Michael D., Malaz Boustani, Chris Fox, Cornelius Katona, Anthony J. Perkins, Patrick J. Healey, and Greg Sachs et al. "Patients' Attitudes of Dementia Screening Across the Atlantic." *International journal of geriatric psychiatry* 24, no. 6 (2009): 632–37.
<https://doi.org/10.1002/gps.2173>.
- Kahn, Jeffrey p. "CNN - Ethics Matters - Through the Looking Glass: Making Sense of Genetic Tests - September 23, 1998." Accessed October 3, 2022.
<http://edition.cnn.com/HEALTH/bioethics/9809/genetics.part4/template.html>.
- Kant, Immanuel. "What-Is-Enlightenment?," 1784. Accessed September 6, 2022.
<https://resources.saylor.org/wwwresources/archived/site/wp-content/uploads/2011/02/What-is-Enlightenment.pdf>.
- Kant, Immanuel. "Grundlegung Zur Metaphysik Der Sitten (1785)." In *Kants Gesammelte Schriften*. 4 vols. 4. Berlin: Königlich Preußische Akademie der Wissenschaften, 1964.
- Karch, Celeste M., Carlos Cruchaga, and Alison M. Goate. "Alzheimer's Disease Genetics: From the Bench to the Clinic." *Neuron* 83, no. 1 (2014): 11–26.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.041>.
- Keller, Evelyn Fox. *The Century of the Gene*. With the assistance of Evelyn F. Keller. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2000.
<https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=3300495>.
- Keller, Johannes. "In Genes We Trust: The Biological Component of Psychological Essentialism and Its Relationship to Mechanisms of Motivated Social Cognition." *Journal of personality and social psychology* 88, no. 4 (2005): 686–702.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.88.4.686>.
- Khachaturian, Ara S., Christopher D. Corcoran, Lawrence S. Mayer, Peter P. Zandi, and John C. S. Breitner. "Apolipoprotein E Epsilon4 Count Affects Age at Onset of Alzheimer Disease, but Not Lifetime Susceptibility: The Cache County Study." *Archives of general psychiatry* 61, no. 5 (2004): 518–24. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.5.518>.
- Khdair, Sawsan I., Walid Al-Qerem, and Wassan Jarrar. "Knowledge and Attitudes Regarding Genetic Testing Among Jordanians: An Approach Towards Genomic Medicine." *Saudi journal of biological sciences* 28, no. 7 (2021): 3989–99.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.004>.
- Koenig, B. A., and H. L. Silverberg. "Understanding Probabilistic Risk in Predisposition Genetic Testing for Alzheimer Disease." *Genetic testing* 3, no. 1 (1999): 55–63.
<https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.55>.

- Koriath, Carolin A. M., Joanna Kenny, Natalie S. Ryan, Jonathan D. Rohrer, Jonathan M. Schott, Henry Houlden, Nick C. Fox, Sarah J. Tabrizi, and Simon Mead. "Genetic Testing in Dementia - Utility and Clinical Strategies." *Nature reviews. Neurology* 17, no. 1 (2021): 23–36. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00416-1>.
- Kremer, Berry. "Clinical Neurology of Huntington's Disease: Diversity in Unity, Unity in Diversity." In Bates; Harper; Jones, *Huntington's Disease, Third Edition (Oxford Monographs on Medical Genetics, 45)*, 28–61.
- Küchenhoff, Svenja, Johannes Doerflinger, and Nora Heinzelmänn. "The Genetic Technologies Questionnaire: Lay Judgments About Genetic Technologies Align with Ethical Theory, Are Coherent, and Predict Behaviour." *BMC medical ethics* 23, no. 1 (2022): 54–67. <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00792-x>.
- Lake, Julie, Catherine S. Storm, Mary B. Makarious, and Sara Bandres-Ciga. "Genetic and Transcriptomic Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Current Situation and the Road Ahead." *Cells* 10, no. 5 (2021): 1030–46. <https://doi.org/10.3390/cells10051030>.
- Lannfelt, L., K. Axelman, L. Lilius, and H. Basun. "Genetic Counseling in a Swedish Alzheimer Family with Amyloid Precursor Protein Mutation." *American journal of human genetics* 56, no. 1 (1995): 332–35.
- Larsson, Maria U., Mary A. Luszcz, The-Hung Bui, and Tarja-Brita Robins Wahlin. "Depression and Suicidal Ideation After Predictive Testing for Huntington's Disease: A Two-Year Follow-up Study." *Journal of genetic counseling* 15, no. 5 (2006): 361–74. <https://doi.org/10.1007/s10897-006-9027-6>.
- Li, Yuanyuan. "Modern Epigenetics Methods in Biological Research." *Methods (San Diego, Calif.)* 187 (2021): 104–13. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.022>.
- Lineweaver, Tara T., Mark W. Bondi, Douglas Galasko, and David P. Salmon. "Effect of Knowledge of APOE Genotype on Subjective and Objective Memory Performance in Healthy Older Adults." *The American journal of psychiatry* 171, no. 2 (2014): 201–8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121590>.
- Livingston, Gill, Jonathan Huntley, Andrew Sommerlad, David Ames, Clive Ballard, Sube Banerjee, and Carol Brayne et al. "Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission." *The Lancet* 396, no. 10248 (2020): 413–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
- Lloret, Ana, Mari-Carmen Badía, Nancy J. Mora, Federico V. Pallardó, Maria-Dolores Alonso, and Jose Viña. "Vitamin E Paradox in Alzheimer's Disease: It Does Not Prevent Loss of Cognition and May Even Be Detrimental." *Journal of Alzheimer's disease JAD* 17, no. 1 (2009): 143–49. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1033>.
- Loy, Clement T., Peter R. Schofield, Anne M. Turner, and John B. J. Kwok. "Genetics of Dementia." *The Lancet* 383, no. 9919 (2014): 828–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3).
- Lüdecke, Daniel, Olaf von dem Knesebeck, and Christopher Kofahl. "Public Knowledge About Dementia in Germany--Results of a Population Survey." *International journal of public health* 61, no. 1 (2016): 9–16. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0703-x>.
- MacDonald, Marcy E., Christine M. Ambrose, Mabel P. Duyao, Richard H. Myers, Carol Lin Lakshmi Srinidhi, Glenn Barnes, and Sherryl A. Taylor et al. "A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease

- Chromosomes." *Cell* 72, no. 6 (1993): 971–83. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E).
- Mackenzie, Catriona, and Natalie Stoljar. *Relational Autonomy: Feminist Perspectives on Autonomy, Agency, and the Social Self*. New York: Oxford University Press, 2000.
- Makri, Marina, Mara Gkioka, Despina Moraitou, Tsolaki, Magdalini, Styliani Fidani, Tegos, and Thomas. "Measuring Attitudes, Motivations, and Barriers to PResymptomatic Alzheimer's Dementia Screening (PRE-ADS)." (*in preparation*), 2023.
- Manrique de Lara, Amaranta, Liliana Soto-Gómez, Elisa Núñez-Acosta, Garbiñe Saruwatari-Zavala, and Miguel E. Rentería. "Ethical Issues in Susceptibility Genetic Testing for Late-Onset Neurodegenerative Diseases." *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 180, no. 8 (2019): 609–21. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32699>.
- Manzini, Carlene Souza Silva, and Francisco Assis Carvalho do Vale. "Emotional Disorders Evidenced by Family Caregivers of Older People with Alzheimer's Disease." *Dementia & neuropsychologia* 14, no. 1 (2020): 56–61. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010009>.
- Manzoni, Claudia, and Raffaele Ferrari. "Mendelian and Sporadic FTD: Disease Risk and Avenues from Genetics to Disease Pathways Through in Silico Modelling." *Advances in experimental medicine and biology* 1281 (2021): 283–96. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_17.
- Marshe, Victoria S., Ilona Gorbovskaia, Sarah Kanji, Maxine Kish, and Daniel J. Müller. "Clinical Implications of APOE Genotyping for Late-Onset Alzheimer's Disease (LOAD) Risk Estimation: A Review of the Literature." *Journal of neural transmission (Vienna, Austria 1996)* 126, no. 1 (2019): 65–85. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1934-9>.
- Masselink, Larissa A., Leonie N. C. Visser, Solange Cleutjens, Sven J. van der Lee, Jetske van der Schaar, Philip Scheltens, Wiesje van der Flier, and Marissa D. Zwan. "Attitudes Towards Genetic Susceptibility Testing for Alzheimer's Disease Dementia in Cognitively Normal Adults: A Survey Study." *Alzheimer's & Dementia* 16, S3 (2020). <https://doi.org/10.1002/alz.047393>.
- Mc Ewen, Birgitta. "Epigenetics and Learning." *Trends in Neuroscience and Education* 4, no. 4 (2015): 108–11. <https://doi.org/10.1016/j.tine.2015.11.002>.
- McConnell, L. M. "Understanding Genetic Testing for Alzheimer Disease: Medical and Epidemiological Background." *Genetic testing* 3, no. 1 (1999): 21–27. <https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.21>.
- McGuire, Amy L., and Wylie Burke. "An Unwelcome Side Effect of Direct-to-Consumer Personal Genome Testing: Raiding the Medical Commons." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 300, no. 22 (2008): 2669–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.803>.
- Mendez, Mario F. "Early-Onset Alzheimer Disease." *Neurologic clinics* 35, no. 2 (2017): 263–81. Accessed July 29, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407192/pdf/nihms842354.pdf>.
- Meyer, Jennie, Joanne Mc Cullough, and Ingela Berggren. "A Phenomenological Study of Living with a Partner Affected with Dementia." *British journal of community nursing* 21, no. 1 (2016): 24–30. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2016.21.1.24>.

- Miller, Edgar R., Roberto Pastor-Barriuso, Darshan Dalal, Rudolph A. Riemersma, Lawrence J. Appel, and Eliseo Guallar. "Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality." *Annals of internal medicine* 142, no. 1 (2005): 37–46. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110>.
- Montine, Thomas J., and Eric B. Larson. "Late-Life Dementias: Does This Unyielding Global Challenge Require a Broader View?" *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 302, no. 23 (2009): 2593–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1863>.
- Morren, Mattijn, Mieke Rijken, Arianne N. Baanders, and Jozien Bensing. "Perceived Genetic Knowledge, Attitudes Towards Genetic Testing, and the Relationship Between These Among Patients with a Chronic Disease." *Patient education and counseling* 65, no. 2 (2007): 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.07.005>.
- Morris, Martha Clare, Denis A. Evans, Julia L. Bienias, Christine C. Tangney, David A. Bennett, Neelum Aggarwal, Robert S. Wilson, and Paul A. Scherr. "Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 287, no. 24 (2002): 3230–37. <https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3230>.
- Myers, Richard H. "Huntington's Disease Genetics." *NeuroRx the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 1, no. 2 (2004): 255–62. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.255>.
- Nagel, Alana K., Tobias Loetscher, Ashleigh E. Smith, and Hannah Ad Keage. "What Do the Public Really Know About Dementia and Its Risk Factors?" *Dementia* 20, no. 7 (2021): 2424–40. <https://doi.org/10.1177/1471301221997301>.
- Nicolás, Pilar. "Ethical and Juridical Issues of Genetic Testing: A Review of the International Regulation." *Critical reviews in oncology/hematology* 69, no. 2 (2009): 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.10.003>.
- Nurmi, Sanna-Maria, Arja Halkoaho, Jukka Moilanen, Anne M. Remes, and Eino Solje. "The Ethical Implications of Genetic Testing in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review." *Scandinavian journal of caring sciences* 35, no. 4 (2021): 1057–74. <https://doi.org/10.1111/scs.12932>.
- Oliveri, Serena, Federica Ferrari, Andrea Manfrinati, and Gabriella Pravettoni. "A Systematic Review of the Psychological Implications of Genetic Testing: A Comparative Analysis Among Cardiovascular, Neurodegenerative and Cancer Diseases." *Frontiers in genetics* 9 (2018): 624–45. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00624>.
- Oshana, Marina. "Relational Autonomy." In *International Encyclopedia of Ethics*, 1–13. Wiley, 2013.
- Ott, B. R., M. A. Pelosi, G. Tremont, and P. J. Snyder. "A Survey of Knowledge and Views Concerning Genetic and Amyloid PET Status Disclosure." *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)* 2, no. 1 (2016): 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.12.001>.
- Paroni, Giulia, Paola Bisceglia, and Davide Seripa. "Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease." *Journal of Alzheimer's disease JAD* 68, no. 2 (2019): 493–510. <https://doi.org/10.3233/JAD-180802>.
- Parrott, Roxanne, Kahl, Mary, L., Khadidiatou Ndiaye, and Tara Traeder. "Health Communication, Genetic Determinism, and Perceived Control: The Roles of Beliefs About Susceptibility and Severity Versus Disease Essentialism." *Journal of health communication*

- 17, no. 7 (2012): 762–78. <https://doi.org/10.1080/10810730.2012.677301>.
<https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/health-communication-genetic-determinism-and-perceived-control-th>.
- Payami, H., K. Montee, H. Grimslid, S. Shattuc, and J. Kaye. “Increased Risk of Familial Late-Onset Alzheimer's Disease in Women.” *Neurology* 46, no. 1 (1996): 126–29.
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.126>.
- Po, Kieren, Felicity V. C. Leslie, Natalie Gracia, Lauren Bartley, John B. J. Kwok, Glenda M. Halliday, John R. Hodges, and James R. Burrell. “Heritability in Frontotemporal Dementia: More Missing Pieces?” *Journal of neurology* 261, no. 11 (2014): 2170–77.
<https://doi.org/10.1007/s00415-014-7474-9>.
- Pohlmann, Rosemarie. “Autonomie.” In *Historisches Wörterbuch Der Philosophie Online*. Edited by Joachim Ritter et al., 701–19. Basel: Schwabe Verlag, 2017.
- Porteri, Corinna, and Giovanni B. Frisoni. “Biomarker-Based Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: How and What to Tell. A Kickstart to an Ethical Discussion.” *Frontiers in aging neuroscience* 6, no. 41 (2014): 1–6.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00041>.
- Rahman, Belinda, Bettina Meiser, Perminder Sachdev, Kristine Barlow-Stewart, Margaret Otlowski, Elvira Zilliacus, and Peter Schofield. “To Know or Not to Know: An Update of the Literature on the Psychological and Behavioral Impact of Genetic Testing for Alzheimer Disease Risk.” *Genetic testing and molecular biomarkers* 16, no. 8 (2012): 935–42.
<https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0300>.
- Raz, Limor, Janice Knoefel, and Kiran Bhaskar. “The Neuropathology and Cerebrovascular Mechanisms of Dementia.” *Journal of cerebral blood flow and metabolism official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36, no. 1 (2016): 172–86. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164>.
- Rebekah, Ahmed M., John R. Hodges, and Olivier Piguet. “Behavioural Variant Frontotemporal Dementia: Recent Advances in the Diagnosis and Understanding of the Disorder.” *Advances in experimental medicine and biology* 1281 (2021): 1–15.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_1.
- Rehmann-Sutter, Christoph, and Hj Müller. *Disclosure Dilemmas: Ethics of Genetic Prognosis After the 'Right to Know/not to Know' Debate*. Medical law and ethics. [Place of publication not identified]: Routledge, 2017.
- Resta, Robert, Barbara Bowles Biesecker, Robin L. Bennett, Sandra Blum, Susan Estabrooks Hahn, Michelle N. Strecker, and Janet L. Williams. “A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report.” *Journal of genetic counseling* 15, no. 2 (2006): 77–83. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-9014-3>.
- Rhodes, R. “Genetic Links, Family Ties, and Social Bonds: Rights and Responsibilities in the Face of Genetic Knowledge.” *The Journal of Medicine and Philosophy* 23, no. 1 (1998): 10–30. <https://doi.org/10.1076/jmep.23.1.10.2594>.
- “Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission:) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. (GEKO 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In der Fassung vom 01.07.2011, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011.” [Guideline of the Genetic Diagnosis Commission (GEKO) for requirements of the qualification for and contents of genetic counseling in accordance with paragraph 23

- Abs. 2 No. 2a and 23 Abs. 2 No. 3 GenDg. The 1 July 2011 version released and implemented 11 July 2011] *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 54, no. 11 (2011): 1248–56. <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1357-3>.
- Roberts, J. S. "Anticipating Response to Predictive Genetic Testing for Alzheimer's Disease: A Survey of First-Degree Relatives." *The Gerontologist* 40, no. 1 (2000): 43–52. <https://doi.org/10.1093/geront/40.1.43>.
- Roberts, J. Scott, Laura B. Dunn, and Gil D. Rabinovici. "Amyloid Imaging, Risk Disclosure and Alzheimer's Disease: Ethical and Practical Issues." *Neurodegenerative disease management* 3, no. 3 (2013): 219–29. <https://doi.org/10.2217/nmt.13.25>.
- Rosenstock, Irwin M. "Historical Origins of the Health Belief Model." *Health Education Monographs* 2, no. 4 (1974): 328–35. <https://doi.org/10.1177/109019817400200403>.
- Sadeghi, Reza, Mehri Hashemi, and Narges Khanjani. "The Impact of Educational Intervention Based on the Health Belief Model on Observing Standard Precautions Among Emergency Center Nurses in Sirjan, Iran." *Health education research* 33, no. 4 (2018): 327–35. <https://doi.org/10.1093/her/cyy020>.
- Saunders, A. M., W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. George-Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. H. Joo, B. L. Rosi, J. F. Gusella, D. R. Crapper-MacLachlan, and M. J. Alberts. "Association of Apolipoprotein E Allele Epsilon 4 with Late-Onset Familial and Sporadic Alzheimer's Disease." *Neurology* 43, no. 8 (1993): 1467–72. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1467>.
- Schermer, Maartje H. N., and Edo Richard. "On the Reconceptualization of Alzheimer's Disease." *Bioethics* 33, no. 1 (2019): 138–45. <https://doi.org/10.1111/bioe.12516>.
- Schicktanz, Silke, Mark Schweda, Jesse F. Ballenger, Patrick J. Fox, Jodi Halpern, Joel H. Kramer, and Guy Micco et al. "Before It Is Too Late: Professional Responsibilities in Late-Onset Alzheimer's Research and Pre-Symptomatic Prediction." *Frontiers in human neuroscience* 8, no. 921 (2014): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00921>.
- Schuchart, Sabine. "Alois Alzheimer Hat Nicht Geirrt: Berühmte Entdecker Von Krankheiten." *Deutsches Ärzteblatt* 114, 29-30 (2017): 120.
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, ed. *Autonomie Und Beziehung. 11 (12): Selbstbestimmung Braucht Das Gegenüber*. 11 vols. 12. Swiss Academies Communications, 2016.
- Seshadri, S., D. A. Drachman, and C. F. Lippa. "Apolipoprotein E Epsilon 4 Allele and the Lifetime Risk of Alzheimer's Disease. What Physicians Know, and What They Should Know." *Archives of neurology* 52, no. 11 (1995): 1074–79. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540350068018>.
- Sherrington, R., S. Froelich, S. Sorbi, D. Campion, H. Chi, E. A. Rogaeva, and G. Levesque et al. "Alzheimer's Disease Associated with Mutations in Presenilin 2 Is Rare and Variably Penetrant." *Human molecular genetics* 5, no. 7 (1996): 985–88. Accessed July 29, 2022. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.7.985>.
- Siani, Merav, and Orit Ben-Zvi Assaraf. "University Students' Attitudes Towards Genetic Testing: A Comparative Study." *American Journal of Public Health Research* 3, no. 3 (2015): 81–90. Accessed July 24, 2022. <https://doi.org/10.12691/ajphr-3-3-1>. <http://pubs.sciepub.com/ajphr/3/3/1/ajphr-3-3-1.pdf>.

- Smedinga, Marthe, Krista Tromp, Maartje H. N. Schermer, and Edo Richard. "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." *Journal of Alzheimer's disease JAD* 66, no. 4 (2018): 1309–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-180638>.
- Sperling, Reisa A., Paul S. Aisen, Laurel A. Beckett, David A. Bennett, Suzanne Craft, Anne M. Fagan, and Takeshi Iwatsubo et al. "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." *Alzheimer's & Dementia* 7, no. 3 (2011): 280–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- Stockdale, A. "Public Understanding of Genetics and Alzheimer Disease." *Genetic testing* 3, no. 1 (1999): 139–45. <https://doi.org/10.1089/gte.1999.3.139>.
- Sweeny, Kate, Arezou Ghane, Angela M. Legg, Ho Phi Huynh, and Sara E. Andrews. "Predictors of Genetic Testing Decisions: A Systematic Review and Critique of the Literature." *Journal of genetic counseling* 23, no. 3 (2014): 263–88. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9712-9>.
- Symon, Andrew, Brian Williams, Qadir A. Adelasoye, and Helen Cheyne. "Nocebo and the Potential Harm of 'High Risk' Labelling: A Scoping Review." *Journal of advanced nursing* 71, no. 7 (2015): 1518–29. <https://doi.org/10.1111/jan.12637>.
- Takala, T. "Genetic Ignorance and Reasonable Paternalism." *Theoretical medicine and bioethics* 22, no. 5 (2001): 485–91. <https://doi.org/10.1023/A:1013019120277>.
- Tammen, Stephanie A., Simonetta Friso, and Sang-Woon Choi. "Epigenetics: The Link Between Nature and Nurture." *Molecular aspects of medicine* 34, no. 4 (2013): 753–64. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.018>.
- Teichmann, Birgit, Florian Melchior, and Andreas Kruse. "Validation of the Adapted German Versions of the Dementia Knowledge Assessment Tool 2, the Dementia Attitude Scale, and the Confidence in Dementia Scale for the General Population." *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.3233/JAD-220678>.
- Tibben, A., M. Stevens, G. M. de Wert, M. F. Niermeijer, C. M. van Duijn, and J. C. van Swieten. "Preparing for Presymptomatic DNA Testing for Early Onset Alzheimer's Disease/cerebral Haemorrhage and Hereditary Pick Disease." *Journal of medical genetics* 34, no. 1 (1997): 63–72. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.1.63>.
- Timmermans, Stefan, and Mara Buchbinder. "Patients-in-Waiting: Living Between Sickness and Health in the Genomics Era." *Journal of health and social behavior* 51, no. 4 (2010): 408–23. <https://doi.org/10.1177/0022146510386794>.
- Tornabene, Robyn E., Gena C. Sbeglia, and Ross H. Nehm. "Measuring Belief in Genetic Determinism: A Psychometric Evaluation of the PUGGS Instrument." *Science & Education* 29, no. 6 (2020): 1621–57. <https://doi.org/10.1007/s11191-020-00146-2>.
- Turney, Jon. "The Public Understanding of Genetics - Where Next?" *Human Reproduction & Genetic Ethics* 1, no. 2 (1995): 5–20. <https://doi.org/10.1179/HRGE.1.2.H6537147261PL215>.
- UNESCO. "Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights." <https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-human-rights>.

- UNESCO. "International Declaration on Human Genetic Data."
http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.
- van der Schaar, Jetske, Leonie N. C. Visser, Femke H. Bouwman, Johannes C. F. Ket, Philip Scheltens, Annelien L. Bredenoord, and Wiesje M. van der Flier. "Considerations Regarding a Diagnosis of Alzheimer's Disease Before Dementia: A Systematic Review." *Alzheimer's research & therapy* 14, no. 1 (2022): 31–42. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00971-3>.
- van Patten, Ryan, and Geoffrey Tremont. "Public Knowledge of Late-Life Cognitive Decline and Dementia in an International Sample." *Dementia* 19, no. 6 (2020): 1758–76. <https://doi.org/10.1177/1471301218805923>.
- Vanderschaeghe, Gwendolien, Kris Dierickx, and Rik Vandenberghe. "Review of the Ethical Issues of a Biomarker-Based Diagnoses in the Early Stage of Alzheimer's Disease." *Journal of bioethical inquiry* 15, no. 2 (2018): 219–30. <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9844-y>.
- Waggoner, Miranda R., and Tobias Uller. "Epigenetic Determinism in Science and Society." *New Genetics and Society* 34, no. 2 (2015): 177–95. <https://doi.org/10.1080/14636778.2015.1033052>.
- Weismann, August. *Das Keimplasma*. 1st ed. Jena: Fischer, 1892. https://deustextarchiv.de/book/show/weismann_keimplasma_1892.
- Wells, Rebecca Erwin, and Ted J. Kaptchuk. "To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent." *The American journal of bioethics AJOB* 12, no. 3 (2012): 22–29. <https://doi.org/10.1080/15265161.2011.652798>.
- Werner, Perla, Natalie Ulitsa, Daphna Shepheth, Hanan Abojabel, Zümrüt Alpınar-Sencan, and Silke Schick Tanz. "Fear About Alzheimer's Disease Among Israeli and German Laypersons, Persons with Mild Neurocognitive Disorder and Their Relatives: A Qualitative Study." *International psychogeriatrics* 33, no. 10 (2021): 1019–34. <https://doi.org/10.1017/s1041610220003397>.
- WHO. "Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and the Provision of Genetic Services." 1998. Accessed September 6, 2022. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63910/WHO_HGN_GL_ETH_98.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Wikler, Elizabeth M., Robert J. Blendon, and John M. Benson. "Would You Want to Know? Public Attitudes on Early Diagnostic Testing for Alzheimer's Disease." *Alzheimer's research & therapy* 5, no. 5 (2013): 43–53. <https://doi.org/10.1186/alzrt206>.
- WMA. "Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient." <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/>.
- Younes, Laurent, Marilyn Albert, Abhay Moghekar, Anja Soldan, Corinne Pettigrew, and Michael I. Miller. "Identifying Change-points in Biomarkers During the Preclinical Phase of Alzheimer's Disease." *Frontiers in aging neuroscience* 11, no. 74 (2019): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00074>.

- Zimmermann, Bettina M., Insa Koné, David Shaw, and Bernice Elger. "Autonomy and Social Influence in Predictive Genetic Testing Decision-Making: A Qualitative Interview Study." *Bioethics* 35, no. 2 (2021): 199–206. <https://doi.org/10.1111/bioe.12816>.
- Zinberg, Randi E. "Genetic Testing: Is There a Right Not to Know?" *The American Journal of Maternal/Child Nursing* 31, no. 6 (2006): 1–2. Accessed October 5, 2022. https://journals.lww.com/mcnjournal/Citation/2006/05000/Genetic_Testing_Is_There_a_Right_Not_to_Know___Pro.2.aspx.
- Zwart, Hub. "Genetic Determinism." In *Encyclopedia of Global Bioethics*. Edited by Henk ten Have, 1–10. Cham: Springer International Publishing; Imprint: Springer, 2020.