

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universitätskrankenhaus Eppendorf  
Direktor Prof. Dr. med. D. Naber**

**Modifizierende Faktoren in der Pathogenese  
der Alzheimer-Krankheit**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Kathrin Zuchowski**

**aus Hamburg**

**Hamburg 1999**

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am :

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher:

Referent:

Koreferent:

## Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik	1
1.2 Der Begriff "Demenz"	3
1.3 Die Alzheimer-Krankheit	5
1.3.1 Definition	5
1.3.2 Epidemiologie	7
1.3.3 Klinische Symptome	7
1.3.4 Pathogenese	9
1.3.5 Neurotransmitterveränderungen	14
1.3.6 Genetische Ursachen	14
1.3.7 Therapie	18
1.4 Die Rolle des APOE bei der Alzheimer-Krankheit	20
1.4.1 Das APOE-Gen	20
1.4.2 Das APOE und neuropathologische Korrelate	21
1.5 Risikofaktoren und protektive Faktoren für die Alzheimer-Krankheit	22
1.5.1 Positive Familienanamnese für Demenz	23
1.5.2 Positive Familienanamnese für M. Down und M. Parkinson	24
1.5.3 Psychosoziale Risikofaktoren	24
1.5.4 Risikofaktor Depression	25
1.5.5 Rheumatoide Arthritis und NSAID (Nichtsteroidale Antirheumatika)	26
1.5.6 Östrogene	27
1.5.7 Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Anamnese	27
1.5.8 Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese	28
1.5.9 Arteriosklerose und Alzheimer-Demenz	28
1.5.10 Rauchen	29
1.6 Die Rolle des APOE im Lipidstoffwechsel	30
1.7 Das Lp(a) im Lipidstoffwechsel	32
1.8 Fragestellung	33

<b>2. Material und Methoden</b>	34
<b>3. Ergebnisse</b>	36
3.1 Der APOE-Polymorphismus bei Patienten und Kontrollen	37
3.2 Weitere Risikofaktoren und protektive Faktoren im Vergleich von Patienten und Kontrollen	40
3.2.1 Das Rauchverhalten innerhalb beider Kollektive	40
3.2.2 Nichtsteroidale-Antirheumatika (NSAID) in der Vorgeschichte oder aktuell	42
3.2.3 Arteriosklerose bei Patienten und Kontrollen	43
3.2.4 Hypothyreose, Hyperthyreose bzw. Medikation mit Thyreostatika	44
3.2.5 Östrogene oder Lipidsenker in der Vorgeschichte oder aktuell	45
3.2.6 Depression in der Anamnese	45
3.2.7 Kopfverletzung in der Anamnese	45
3.2.8 Krebs in der Anamnese	46
3.2.9 Familienanamnese von Demenz, M. Parkinson oder Down-Syndrom	46
3.3 Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen	47
3.4 Der APOE-Polymorphismus und die Lipidwerte	50
<b>4. Diskussion</b>	52
4.1 Der APOE-Polymorphismus als Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit	52
4.2 Weitere Risikofaktoren und protektive Faktoren im Vergleich von Patienten und Kontrollen	55
4.3. Der APOE-Polymorphismus und Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen	62
<b>5. Zusammenfassung</b>	65
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	67
<b>Danksagung</b>	80
<b>Lebenslauf</b>	81
<b>Erklärung</b>	82



# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik

Demenzen sind in Ländern mit hoher Lebenserwartung zu einem häufigen und schwerwiegenden Gesundheitsproblem geworden. Zum Zeitpunkt der Erhebung litten von den mehr als 12 Mio. älteren Menschen in Deutschland - unter Einschluß der leichten Demenzgrade - 1 bis 1,5 Millionen an einer dementiellen Erkrankung (Bickel 1995). Für das Jahr 2010 werden bis zu 1,8 Millionen Betroffene für Deutschland prognostiziert. Demenzkranke im fortgeschrittenen Stadium sind nicht mehr zur selbständigen Lebensführung in der Lage. Die Schwerstpflegebedürftigkeit wird in knapp der Hälfte aller Fälle durch eine Demenz verursacht (Bickel 1994).

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) ist hierunter mit etwa 60-70% die häufigste Ursache der Hirnleistungsstörungen. Klinisches Leitsymptom der AD ist die allmählich zunehmende Beeinträchtigung des Neugedächtnisses mit Störung des Speicherns und Abrufens neuer Informationen. Sie wird begleitet von Schwierigkeiten bei der räumlichen und zeitlichen Orientierung, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und der Konzentration, Störung sprachlicher Funktionen und Einschränkungen visuell vermittelter konstruktiver Fähigkeiten. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung erfaßt die kognitive Störung weitere Hirnfunktionen, wodurch zunehmend eine Wesensveränderung sowie allgemeine Verhaltensauffälligkeiten in den Vordergrund treten.

Die Alzheimer-Krankheit wurde 1898 erstmals von Aloys Alzheimer mit "Dementia senilis" bezeichnet und als eine von den vaskulären Demenzformen abgrenzbare Erkrankung beschrieben.

Als neuropathologisches Korrelat eines fortschreitenden degenerativen Prozesses bestimmter Hirnrindengebiete sind die schon damals von Alzheimer beschriebenen histopathologischen Befunde anzusehen, zu denen 1. senile Plaques, 2. neurofibrilläre Bündel und 3. die Gliaaktivierung gerechnet werden.

Die Suche nach den Ursachen der Alzheimer-Demenz führte zu einer Vielzahl von Befunden und daraus abgeleiteten Hypothesen. Für die erbliche Form spielen Mutationen bestimmter Gene eine Rolle, diese machen jedoch nur etwa 10% der Fälle aus.

Die überwiegende Zahl der AD-Erkrankungen, etwa 90%, betrifft sogenannte "sporadische" Formen, daß heißt ohne evidente familiäre Häufung. Auch für diese

Patientengruppe gibt es Hinweise auf eine genetische Prädisposition, wobei unter anderem Variationen im Genort für Apolipoprotein E (APOE) gefunden werden.

Das  $\epsilon$ 4-Allel des APOE-Gens wird als Risikofaktor für die AD angesehen.

Das APOE-Gen spielt jedoch auch eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel und ist somit in die Pathogenese der Arteriosklerose involviert.

Anhand von populationsbezogenen Zwillingsstudien konnte festgestellt werden, daß manche älteren Zwillingspaare diskordant bezüglich des Auftretens einer Demenz sind (Nee 1987), so daß man vermuten mußte, daß der Genotyp nicht allein verantwortlich für die Erkrankung sein kann.

Epidemiologische Untersuchungen weltweit haben einen Hinweis darauf gegeben, daß eine Reihe weiterer Faktoren Einfluß auf die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit haben könnte.

Hierzu zählen als wichtigste Faktoren die Familiengeschichte von Personen mit Demenz-Erkrankungen, Parkinsonscher Erkrankung und Down-Syndrom sowie eine Vorgeschichte von Schädel-Hirn-Trauma, Schilddrüsenfunktionsstörungen und depressiven Erkrankungen. Darüber hinaus gibt es Assoziationen zur Einnahme Nicht-Steroidaler-Antirheumatika (NSAID), zu Östrogenen und zum Zigarettenrauchen.



## 1.2 Der Begriff „Demenz“

"**Demenz**" ist ein spezielles Syndrom und umfaßt chronische oder fortschreitende Gedächtnis- und Denkstörungen, häufig in Kombination mit einer Beeinträchtigung der emotionalen Kontrolle sowie einer Veränderung des Sozialverhaltens und der Motivation (Wächtler 1997).

Die Bezeichnung Demenz läßt sich vom lateinischen "dementia", gleichbedeutend mit Unvernunft, Unsinn, Wahnsinn, herleiten. Der Begriff findet sich in der Weltliteratur schon zu Zeiten des Römischen Reiches. In einem Zitat aus den Saturae des Junius Juvenalis werden die Symptome der Demenz sehr treffend geschildert. In freier Übersetzung vermittelt dieser römische Redner und Satiriker, der 60-140 nach Christi Geburt lebte, folgende Botschaft : "Aber noch schlimmer als sämtlicher Glieder Gebrechen ist die Demenz, bei der man selbst die Namen der Sklaven, die Miene des Freundes nicht mehr erkennt, der in vergangener Nacht mit einem speiste, nicht mehr die Kinder, die man gezeugt und erzogen hat."

Die **Diagnosestellung einer Demenz** setzt die Erfüllung von Kriterien voraus, die sich an der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD 10, 1991) oder am Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen der American Psychiatric Association (DSM-III-R, 1989) orientieren müssen.

Die **ICD 10** fordert für die Diagnosestellung einer Demenz: 1. eine entscheidende Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit, die als Abnahme des Gedächtnisses **und** des Denkvermögens definiert ist sowie 2. eine Beeinträchtigung in den persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens.

Das **DSM-III-R** definiert als Kriterien für das Vorliegen einer Demenz: 1. eine Beeinträchtigung von Kurz- und Langzeitgedächtnis in Verbindung mit 2. einer Beeinträchtigung des abstrakten Denkens oder eines neuropsychologischen Teilleistungsbereiches sowie 3. eine Beeinträchtigung von Arbeitsfähigkeit oder sozialen Alltagsaktivitäten.

Häufigstes Frühsymptom einer beginnenden Demenz ist in der Regel die Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses; mit Progredienz der Erkrankung ist auch das Altgedächtnis betroffen. Weiterhin können alle höheren kortikalen Leistungen, insbesondere Praxis, Gnosis, Sprache und die räumlich-zeitliche Orientierung sowie das Abstraktionsvermögen gestört sein (Bauer 1994).

Grundsätzlich lassen sich die dementiellen Erkrankungen in primäre degenerative Demenzen (zu denen auch die Alzheimer-Krankheit zählt), in vaskuläre Demenzformen sowie in sekundäre Demenzen einteilen. Außerdem unterscheidet man bei den degenerativen Formen die vorwiegend kortikalen von den vorwiegend subkortikalen Störungen, die aber eher als Beschreibung von Störungsschwerpunkten zu verstehen sind, da Überlappungen vorkommen.

Der kortikale Demenztyp ist gekennzeichnet durch Störungen der höheren kortikalen Funktionen, d.h. von Sprache, Lesen, Schreiben, Rechnen und visuokonstruktorischen Funktionen. Subkortikale Demenzen zeigen klinisch ein Überwiegen von Störungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Motivation, Konzentration, Aufmerksamkeit und gedanklichen Flexibilität (Cummings 1993).

Die Abbildung 1 gibt in einem vereinfachten Schema eine Übersicht über die prozentuale Häufigkeit dementieller Syndrome. Als aktueller Beitrag ist noch die Gruppe der Prionenerkrankungen mit der Creutzfeld-Jakob-Krankheit, eine mit Demenz einhergehende und durch ein infektiöses Partikel hervorgerufene Krankheit, zu nennen.

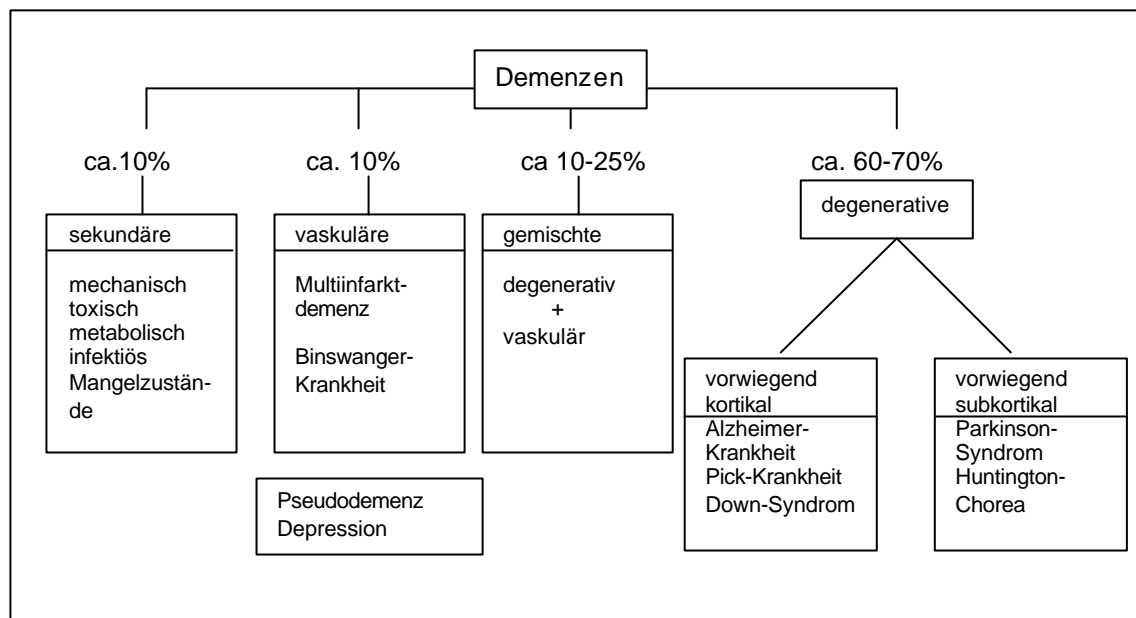


Abb.1. Formen der Demenz mit prozentualer Häufigkeit (Maurer 1993)

## 1.3 Die Alzheimer-Krankheit

### 1.3.1 Definition

Die Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's disease = AD) ist eine chronische neurodegenerative Erkrankung, die durch das klinische Erscheinungsbild eines progressiven Gedächtnisverlustes und anderer kognitiver Einschränkungen charakterisiert ist (Arai 1996).

Als morphologisches Korrelat findet sich makroskopisch eine fortschreitende Hirnatrophie. Mikroskopisch äußert sich der neurodegenerative Prozeß vor allem in einem hochgradigen Verlust von großen kortikalen Pyramidenzellen und von synaptischen Verbindungen sowie in der Ausbildung von senilen Plaques und Neurofibrillenveränderungen (Terry 1994).

Die **Diagnosestellung einer Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)** kann anhand operationalisierter Diagnosehandbücher **ICD 10** und **DSM-IV** (1994) oder anhand von Kriterien erfolgen, welche 1984 von der **NINCDS-ADRDA**-Arbeitsgruppe unter Beteiligung der amerikanischen Gesundheitsbehörde NIH festgelegt wurden (McKhann et al., 1984).

(NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

#### Kriterien für eine DAT nach DSM-IV (gekürzte Fassung)

- Vorliegen einer Demenz
- Schleichender Beginn mit progredientem Verlauf
- Die kognitiven Defizite verursachen eine erkennbare Beeinträchtigung der sozialen oder beruflichen Aktivitäten und lassen einen deutlichen Leistungsabfall gegenüber dem früheren Zustand erkennen
- Ausschluß aller anderen spezifischen Ursachen einer Demenz durch Anamnese, körperlichen Befund und technische Zusatzuntersuchungen
- Das Auftreten der Störung darf nicht auf Episoden von Delir beschränkt sein
- Die Störung kann mit keiner anderen Erkrankung der DSM-Achse I schlüssiger erklärt werden (z.B. Major Depression, Schizophrenie)

## Kriterien für die klinische Diagnose einer "Wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung" nach NINCDS-ADRDA

- Vorhandensein eines testpsychologisch (z.B. mittels des Mini-Mental-State-Tests / MMST) dokumentierten progredienten dementiellen Syndroms mit Defiziten in mindestens zwei neuropsychologischen Teilleistungsbereichen
- progrediente Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
- Fehlen einer Bewußtseinsstörung
- Erkrankungsbeginn zwischen 40 und 90 Jahren
- Ausschluß einer Allgemein- oder Hirnerkrankung, die Ursache eines dementiellen Syndroms sein könnte.

Die Diagnose einer "**Definitiven Alzheimer-Erkrankung**" bleibt nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien einer zusätzlichen neuropathologischen Verifikation vorbehalten.

Die Kriterien der NINCDS-ADRDA erlauben eine klinische Diagnosestellung, die in 81%-88% der Fälle mit der neuropathologischen Diagnose post mortem übereinstimmt (Tierney et al., 1988).

Spezifische biologische Marker für die AD aus Labortests und apparativen Untersuchungen gibt es derzeit noch nicht, sind aber zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung. Ineressante Perspektiven eröffnen in diesem Zusammenhang experimentelle Befunde, die zum Beispiel veränderte Konzentrationen bestimmter Proteine im Liquor zeigen ( $\tau$ -Protein und  $\beta$ -Amyloid 1-42, siehe Kap. 1.3.5 Pathogenese).

Diese Methoden haben jedoch noch keinen Eingang in die diagnostische Routine gefunden. Die kombinierte Untersuchung von Liquormarkern (Mottet et al., 1995), Fortschritte in der Quantifizierung früher Veränderungen kortikaler und subkortikaler Hirnstrukturen mit strukturell-bildgebenden Verfahren (Hampel et al., 1997) sowie neueste Entwicklungen der funktionellen Bildgebung (Teipel et al., 1999) zeigen hoffnungsvolle Perspektiven hinsichtlich einer optimalen Frühdiagnose und einer spezifischen Differenzierung von anderen dementiellen Erkrankungen auf.

### **1.3.2 Epidemiologie**

Die Alzheimer-Krankheit ist mit etwa 60% die häufigste Ursache einer Demenz im höheren Lebensalter, gefolgt von vaskulären Demenzformen in etwa 20% der Fälle, wobei zusätzlich Mischformen vorkommen. Bei 10-20% der Demenzpatienten sind andere Ursachen zu diagnostizieren, die teilweise reversibel sind. Hierbei sind am häufigsten Endokrinopathien, ein Normaldruckhydrozephalus oder raumfordernde Prozesse festzustellen (Rösler et al., 1996).

Studien aus fünf europäischen Ländern ( Finnland, Italien, Spanien, Schweden und Großbritannien) zufolge steht die Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu anderen Alterserkrankungen mit einer mittleren Prävalenz (Anzahl der Fälle zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt) von 5% an vierter Stelle - nach Herzerkrankungen (29%), Diabetes (10%) und Schlaganfall (7%) (Rocca et al., 1991).

Die Krankheit kann zwar schon bei 40- und 50jährigen auftreten, sie ist aber insgesamt vor dem 60. Lebensjahr selten.

Ihre Prävalenz steigt mit dem Alter annähernd exponentiell an und erreicht in der Altersgruppe der 80-89jährigen einen Wert von 10% und mehr (Hofman et al., 1991).

Nach Herzerkrankungen, Krebs und Schlaganfall gilt die Alzheimer-Krankheit als vierthäufigste Todesursache in den Industriestaaten.

### **1.3.3 Klinische Symptome**

Die klinische Phase der Alzheimer-Krankheit mit einer durchschnittlichen Dauer von 9 Jahren stellt das letzte Drittel eines Krankheitsprozess dar, der über einen Zeitraum von 10-20 Jahren klinisch stumm verläuft (Kurz 1997).

Die Kernsymptome der Alzheimer-Demenz sind neuropsychologischer Natur; sie betreffen das geistige Leistungsvermögen. Bei den meisten Patienten treten jedoch bereits vor Einsetzen der neuropsychologischen Kernsymptomatik nichtkognitive Frühsymptome auf. Im Verlauf der Erkrankung gesellen sich zu den neuropsychologischen Defiziten neurologische Symptome, psychiatrische Begleitsymptome sowie Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus hinzu (Bauer 1994).

### **Nichtkognitive Frühsymptome**

Vor dem Einsetzen kognitiver Defizite machen sich bei vielen Alzheimer-Patienten nichtkognitive Vorläufersymptome meist in Form von diskreten Veränderungen des Verhaltens bemerkbar. Dies äußert sich in der Regel in Passivität, emotionalem Rückzug, Stimmungslabilität sowie in einem Rückgang von Sorgfalt und Verlässlichkeit (Rubin et al., 1987; Petry et al., 1988; Chatterjee et al., 1992; Kurz et al., 1991; Haupt et al., 1992).

Das klinische Bild einer Alzheimer-Demenz kann sich im Frühstadium der Erkrankung mit dem Bild einer Depression erheblich überlappen. Depressive Störungen sind häufig von ausgeprägten Konzentrationsstörungen begleitet und können das Bild einer sogenannten "depressiven Pseudodemenz" hervorrufen. Dies kann bei einzelnen Patienten zu Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose führen.

### **Neuropsychologische Kernsymptome**

Die Kernsymptomatik der Alzheimer-Demenz ist durch Defizite in neuropsychologischen Teilleistungsbereichen geprägt, die zu den sogenannten höheren kortikalen Leistungen gezählt werden. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zum Verlust der Fähigkeit des abstrakten Denkens (z.B. des Findens von Problemlösungen), zur Apraxie (z.B. Unfähigkeit zur Erledigung alltäglicher Aufgaben i.S. einer Ankleide-Apraxie), zur Agnosie (Störung des Bedeutungs-Erkennens), zur amnestischen Aphasie (Wortfindungsstörungen, verminderte Sprachproduktion), zur Akalkulie (Unfähigkeit zu rechnen) sowie zur zeitlichen und örtlichen Desorientierung (Friedland 1993; Gilleard et al., 1993; Almkvist et al., 1993). Zu Beginn der Erkrankung fallen Alzheimer-Patienten meist durch Merkfähigkeitsstörungen, Probleme bei der Wortfindung, diskrete Einbußen bei der Auffassungsgabe oder durch eine diskrete apraktische Hilflosigkeit auf (Kurz et al., 1991; Haupt et al., 1992).

### **Neurologische Symptome**

Neurologische Symptome im engeren Sinne fehlen im Frühstadium der Erkrankung, treten in der Regel jedoch im Verlauf auf und fehlen praktisch nie in fortgeschrittenen Stadien der Demenz.

Zu den Auffälligkeiten zählen Enthemmungszeichen (Gegenhalten, Primitivreflexe), Pyramidenbahnzeichen (gesteigerte Muskeleigenreflexe, verschiedene Schweregrade eines pathologischen Fußsohlenreflexes) sowie extrapyramidal-motorische Symptome.

Myoklonien treten bei etwa 10-20% aller Patienten, meist aber erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf (Hauser et al., 1986; Förstl et al., 1992). In etwa einem Drittel aller Alzheimer-Fälle entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung ein Parkinson-Syndrom.

### **Psychiatrische Begleitsymptome**

Klassische psychiatrische Begleitsymptome sind zu Beginn der Erkrankung ausgesprochen selten, treten jedoch bei mindestens 2/3 aller Fälle im Verlauf auf.

Bei ca. 30% der Patienten findet sich vermehrte Unruhe. Etwa 25% der Patienten erfüllen die Kriterien einer majoren Depression. Bei 22% finden sich Apathie, gefolgt von Verhaltensauffälligkeiten bei 17% und Schlafstörungen bei 15%. Wahnsymptome zeigen 12-16%, eine halluzinatorische Symptomatik zwischen 11 und 17%, illusionäre Verkennungen finden sich bei bis zu 30% der Patienten (Burns et al., 1990; Cohen et al., 1993).

### **Störungen der Schlaf-Wach-Rhythmik**

Störungen der Schlaf-Wach-Rhythmik stehen in der Regel nicht zu Beginn der Erkrankung, entwickeln sich aber regelmäßig im Verlauf und äußern sich in einem Nachlassen der Tagesaktivitäten, in einer als "sundowning" bezeichneten Unruhe zum Abend hin sowie in einer Fragmentierung des Nachtschlafes.

## **1.3.4 Pathogenese**

Die klinischen Symptome der Alzheimer-Krankheit werden durch den Untergang von Nervenzellen und Synapsen hervorgerufen, der vorwiegend im Temporal- und Parietallappen stattfindet und sich makroskopisch in einer fortschreitenden Hirnatrophie äußert. Auffälligste neuropathologische Merkmale sind die diffus in der Hirnrinde und anderen Hirnregionen lokalisierten **senilen Plaques**, die intrazelluläre Entstehung neurofibrillärer "tangels" (NFTs) und die **kongophile Angiopathie**.

**Senile Plaques** bestehen aus extrazellulären Ablagerungen und enthalten verschiedene Komponenten, darunter das  $\beta$ -Amyloid (Ab), das Spaltprodukt des Amyloid-Prekursor-Proteins (APP).

Die physiologische Rolle des ubiquitär vorkommenden **APP**, das im Gehirn in besonders hoher Konzentration vorliegt, ist nicht bekannt. Seiner Struktur nach handelt es sich um einen Zelloberflächenrezeptor, der für die Kontakte zwischen Nervenzellen oder für zelluläre Reparaturvorgänge eine Bedeutung haben könnte (Shimokawa et al., 1993).

Das **A $\beta$** , ein Proteinfragment mit einer Länge von 39-43 Aminosäuren, entsteht durch proteolytische Spaltung des APP durch zwei bisher unidentifizierte Proteasen, die  $\beta$ - und die  $\gamma$ -Sekretase. Auf diesem Wege kommt es zur Ausbildung eines vollständigen A $\beta$ -Peptids.

Es gibt aber auch die Möglichkeit der Spaltung durch die bisher ebenfalls noch nicht identifizierte  $\alpha$ -Sekretase, die das APP innerhalb der A $\beta$ -Sequenz spaltet, so daß kein A $\beta$  entstehen kann (Sisodia et al., 1990).

Der nicht-amyloidogene Sekretase-Abbauweg kann vermutlich durch die Aktivität  $\alpha$ -Sekretase-gekoppelter Neurotransmitterrezeptoren stimuliert werden (Nitsch et al., 1992).

Die Prozessierungswege des APP über die  $\beta$ - und die  $\gamma$ -Sekretase scheinen auch im Normalfall zu existieren und nicht, wie früher angenommen, nur im Krankheitsfall. Man nimmt an, daß die pathologische Entwicklung bei der AD auf 2 Arten angestoßen werden kann:

- wenn eine zu große Menge von A $\beta$  produziert wird,
- wenn durch eine Verschiebung der Schnittstelle im APP-Molekül die längere Variante des A $\beta$ -Fragments (42 AS) entsteht. Sie zeigt eine größere Bereitschaft, sich zu unlöslichen Konglomeraten zusammenzulagern als die kürzere Form (40AS) (Mattson 1995; Lansbury et al., 1995).

Über die physiologische Funktion des A $\beta$  ist bisher noch nicht viel bekannt, außer daß es trophische Funktionen in Zellkulturen ausüben kann.

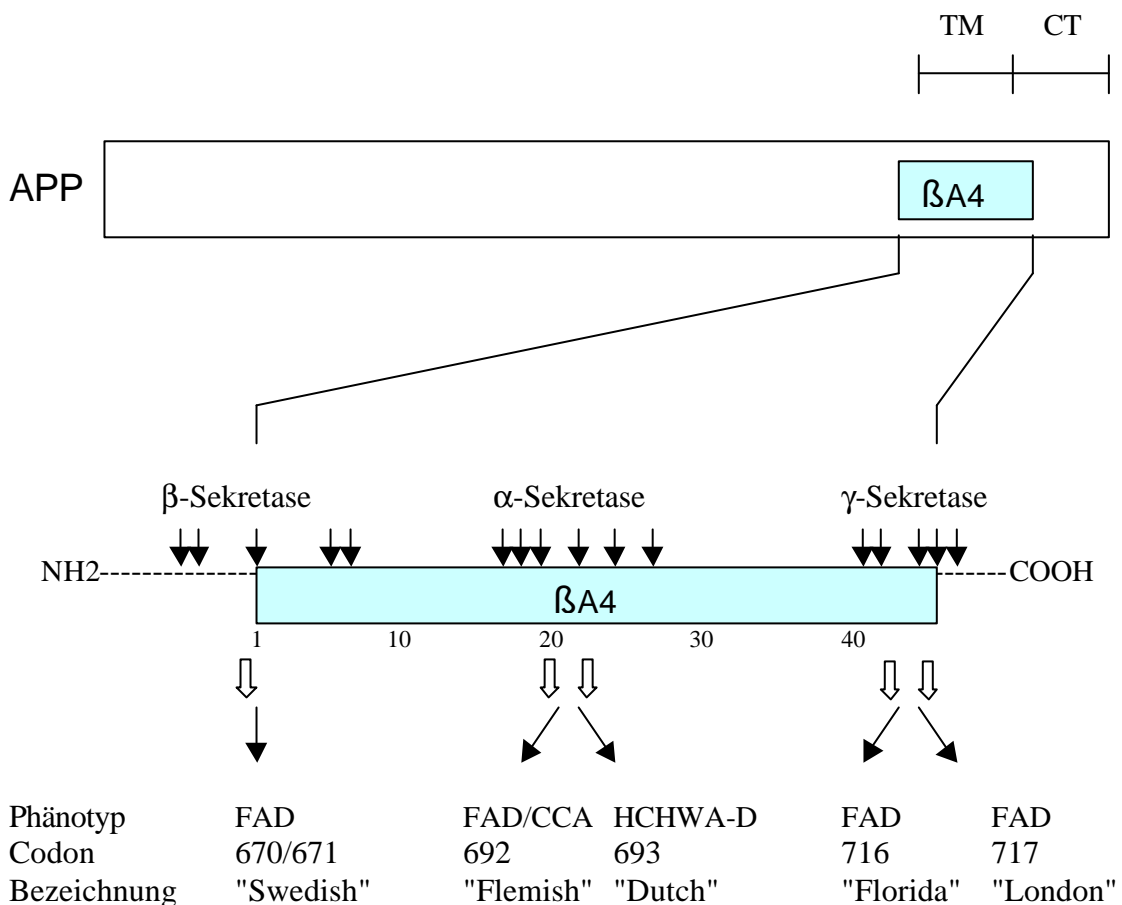
Zur pathogenen Bedeutung nimmt man an, daß es in ausgefallter Form eine neurotoxische Wirkung besitzt (Yankner et al., 1990), was sich u.a. auch darin zeigt, daß senile Amyloidplaques in Gehirnen von Patienten mit AD in der Regel von degenerierten Neuriten umgeben sind.



A $\beta$  findet sich als fleckförmige Ablagerung in der gesamten Hirnrinde (diffuse Plaques), es bildet den Kern der sogenannten "neuritischen" Plaques und kommt außerdem in der Wand zahlreicher kleiner Arteriolen vor (**kongophile Angiopathie**).

An das A $\beta$  lagern sich regelhaft APOE, Komplementfaktoren und  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin an.

Abb.2 Amyloid-Vorläuferprotein (APP),  $\beta$ A4-Protein und FAD Mutationen  
Nach Sandbrink und Bayreuther (1997)



APP-Domänen: TM: Transmembrandomäne; CT: Cytoplasmatische Domäne.

FAD: Familiäre Alzheimer-Krankheit; CAA: Kongophile Amyloid-Angiopathie; HCHWA-D: Zerebrale Hämorrhagie mit Amyloidose-Dutch-Typ.

Abgebildet ist das Amyloid-Vorläuferprotein (APP) und das  $\beta$ A4-Protein. Eingetragen sind die bei der proteolytischen Spaltung des APP beobachteten Sekretase-Aktivitäten und die bekannten FAD-Mutationen im APP-Gen. Auf molekularer Ebene haben diese die vermehrte Bildung der "langen" Form des  $\beta$ A4 mit 42 bzw. 43 Aminosäureresten zur Folge, teilweise als A $\beta$ 4 insgesamt. Die verschiedenen Formen des  $\beta$ A4 entstehen durch Variationen bei der  $\beta$ -Sekretase- und vor allem der  $\gamma$ -Sekretase-Spaltung, während die  $\alpha$ -Spaltung die  $\beta$ A4-Bildung verhindert. Aus der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Sekretase-Spaltung entsteht das sog. p3-Peptid, das ebenfalls in den amorphen Amyloiddepositionen nachgewiesen werden kann.

Ein weiterer morphopathologischer Hinweis für AD ist das Vorhandensein der **neurofibrillären tangles (NFT)**, die im wesentlichen aus paarigen Filamenten einer Größe von ca.10 nm bestehen und umeinander gewunden als Helices vorliegen (**paired helical filaments = PHF**).

Die Anwesenheit der NFT scheint mit dem klinischen Schweregrad der AD zu korrelieren (Samuel et al., 1994).

Der Kern der PHF setzt sich aus der phosphorylierten Form des normalen Tau-Proteins zusammen. In der Hülle der PHF findet sich außer dem Streßprotein Ubiquitin ebenfalls APOE.

Das **Tau-Protein** ist ein phosphorhaltiges Molekül mit der Eigenschaft, an Mikrotubuli zu binden und diese zellulären Transportstrukturen zu stabilisieren. Der Phosphorylierungszustand reguliert die Stärke dieser Bindung. Sie wird um so schwächer, je mehr Phosphatgruppen das Tau-Protein enthält. Bei der AD wird aus bisher unbekanntem Gründen Tau hyperphosphoryliert. Dadurch löst es sich von den Mikrotubuli ab, diese werden instabil und können ihre Transportfunktion nicht mehr optimal erfüllen (Lee et al., 1991).

Die Neurofibrillen sind jedoch keine notwendige Ursache für den Nervenzelluntergang und die Beziehungen zwischen NFT und den senilen Plaques sind unklar.

Und auch das abnorme Prozessing von Tau stellt nur das Endprodukt anderer mitverursachender Krankheitsprozesse dar.

Es konnte aber festgestellt werden, daß die Tau-Konzentration im Liquor bei AD-Patienten signifikant erhöht ist (Arai 1995). Erhöhte Tau-Spiegel werden aber ebenfalls bei Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen gefunden (vaskulärer Demenz, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, HIV-Demenz, Normaldruck-Hydrozephalus, Meningoenzephalitis, Frontalhirn-Demenz, Lewy-Body-Disease und kortikobasaler Degeneration), so daß Tau demnach nicht als spezifischer diagnostischer Marker der AD geeignet ist. Im Zusammenhang mit anderen Markern könnte eine Tau-Bestimmung jedoch sinnvoll und von diagnostischer Relevanz sein.

Die Herkunft von Tau im Liquor dieser Patienten ist ungeklärt. Am weitesten verbreitet ist die Hypothese, daß das freigesetzte Tau von degenerierenden oder sterbenden Neuronen stammt, denn ein solcher Neuronenuntergang könnte ein gemeinsames Merkmal der genannten Krankheiten sein.

In den letzten Jahren konnte weiterhin gezeigt werden, daß pathologische **Oxidationsprozesse** eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit spielen und daß das A $\beta$  als Oxidant dienen kann (Smith et al., 1991; Hensley K et al., 1994; Markesbery WR 1997).

Infolge des hohen Sauerstoffgehaltes ist das Zentrale Nervensystem besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress, zudem enthält es, verglichen mit anderen Geweben, eine hohe Lipidkonzentration und einen relativen Mangel an antioxidativen Bestandteilen (Spector R 1977; Vatassery GT et al., 1991).

Die Hypothese der pathologischen Oxidationsprozesse konnte durch eine klinische Studie gestützt werden, die gezeigt hat, daß durch die Verabreichung von  $\alpha$ -Tocopherol und Selegelin der Verlauf der Alzheimer-Krankheit verzögert werden kann (Sano et al., 1997).

Es ist zudem bekannt, daß  $\alpha$ -Tocopherol vor Lipidperoxidation schützen kann und die Neurotoxizität des  $\beta$ -Amyloids in vitro reduzieren kann (Behl et al., 1992; Behl et al., 1994).

Der exakte Mechanismus für die erhöhte Oxidation im Gehirn von Alzheimer-Patienten ist jedoch noch unklar und die Frage bleibt zu klären, ob Oxidation einen die Neurodegeneration induzierenden Prozeß darstellt oder Folge von Zelltod und Neuronenverlust ist.

In einer noch nicht veröffentlichten Studie an 29 AD-Patienten und 29 nicht-dementen Kontrollen konnten Schippling et al. eine erhöhte Lipoprotein-Oxidation im CSF der Alzheimer-Patienten nachweisen, so daß die in vitro Messung der Lipidperoxidation einen zusätzlichen klinischen Marker in der Diagnostik der Alzheimer Demenz und insbesondere auch in der Verlaufskontrolle der antioxidativen Therapie darstellen könnte.

Weitere den Krankheitsprozeß beeinflussende Faktoren sind **Cytokine** und **Komplementfaktoren** (Aisen u. Davis, 1995). s. auch Kap. 1.5.6.

Risikofaktoren wie z.B. **Schädel-Hirn-Trauma**, **Hypothyreose** in der Anamnese u.ä. werden in Kap.1.6 besprochen.

### 1.3.5 Neurotransmitterveränderungen

Durch den Untergang von Pyramidenzellen im Temporal- und Parietallappen verliert das von cholinergen Hirnstammkernen aufsteigende Aktivierungssystem wichtige kortikale Zielgebiete. Vermutlich ist das die Ursache der retrograden Degeneration dieses Fasersystems. Sie führt zu einem hochgradigen Verlust von cholinergen Ursprungskernen und als Folge davon zu einer ausgeprägten Verminderung des Neurotransmitters Acetylcholin in den meisten Rindengebieten (Procter et al., 1988).

Dieses cholinerge Defizit dürfte am Zustandekommen eines Teils der klinischen Symptome der Alzheimer-Krankheit beteiligt sein, vor allem an den Störungen von Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit.

Der Mangel an Acetylcholin ist die deutlichste, aber nicht die einzige Neurotransmitterveränderung bei AD. In geringerem Maß sind auch die kortikalen Konzentrationen von Noradrenalin, Serotonin und mehreren Neuropeptiden reduziert. Die Bedeutung dieser biochemischen Anomalien ist aber weit weniger klar als die des cholinergen Defizits. Sie könnten an der Entstehung der häufigen Verhaltensänderungen wie Aggressivität, Angst, Depression oder Unruhe beteiligt sein.

### 1.3.6 Genetische Ursachen

Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit (AD) eine wichtige Rolle. So sind bis zu 10% der Erkrankungsfälle auf Mutationen zurückzuführen, die drei verschiedene Genorte auf drei unterschiedlichen Chromosomen betreffen und zu einer familiären Form von AD (FAD) führen :

- Das Gen für das  $\beta$ -amyloid precursor protein, **APP** auf **Chromosom 21**
- Das **Presenelin 1-Gen** oder S182 auf **Chromosom 14**
- Das **Presenelin 2-Gen** oder STM 2 auf **Chromosom 1**

- **Das Gen für das  $\beta$ -amyloid precursor protein, APP auf Chromosom 21**

Das Chromosom 21 wurde sehr früh mit AD in Verbindung gebracht, da Patienten mit Trisomie 21, die ein zusätzliches Chromosom 21 besitzen, jenseits des 35. Lebensjahres die gleichen zerebralen Gewebeveränderungen wie AD-Patienten und eine erhöhte Inzidenz für eine klinische Demenz aufweisen (Oliver u. Holland 1986; Mann 1993).

Die Lokalisation des APP-Gens auf Chromosom 21 erfolgte zuerst durch Goldgaber et al., 1986.

Goate et al. berichteten dann 1991 erstmals von einer Mutation des APP, die das Codon 717 betrifft.

Heute sind mehrere Mutationen bekannt, die das APP-Gen betreffen und meist nach der Nation, bei der sie entdeckt wurden, benannt sind (z.B. "Swedish mutation" an Position APP 670/671).

Bisher scheinen die APP-Mutationen nur für die early-onset FAD (s.u.) verantwortlich zu sein, es sind jedoch noch nicht alle Regionen des Gens untersucht worden.

Das APP-Gen codiert für das aus 39-43 Aminosäuren bestehende  $A\beta$ -Peptid, welches aus proteolytischer Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins entsteht. Das  $A\beta$  bildet die Hauptkomponente der Amyloid-Plaques im Gehirn.

Obwohl weltweit weniger als 20 Familien von den APP-Mutationen betroffen sind, stellt die Erkenntnis dieses Zusammenhanges einen wichtigen Ausgangspunkt für die Entwicklung von Tiermodellen dar, die weiteren Aufschluss über die Ätiologie der Alzheimer-Demenz geben können.

- **Das Presenelin 1-Gen oder S182 auf Chromosom 14**

Eine genetische Koppelung zwischen early-onset FAD und einem Locus auf Chromosom 14 wurde erstmalig 1992 von Schellenberg et al. beschrieben. Das Gen selbst konnte dann 1995 von Sherrington – benannt als S182 oder auch Presenelin 1 (PS 1) – kloniert werden.

Heute sind mehr als 25 Mutationen in über 30 Familien unterschiedlicher Herkunft (Weiße, Japaner, Ashkenazi-Juden, Spanier) bekannt.

Die Mutationen verursachen einen Austausch von Aminosäuren, so daß die Struktur des Gens verändert wird. Dies führt dann wohl eher zu einer Veränderung der physiologischen Funktion, die bisher noch wenig bekannt ist, als daß es zu einem Funktionsverlust kommt.

Aufgrund des vorhergesagten Aufbaus könnte es sich um ein strukturelles Membranprotein, um einen Rezeptor, aber auch um einen Ionenkanal handeln.

Die S182/PS1-Mutationen sind mit dem frühesten mittleren Erkrankungsalter (zwischen 35 und 55 Jahren) assoziiert. Die Krankheitsdauer ist mit durchschnittlich 5,8-6,8 Jahren ziemlich kurz, was den Schweregrad dieser Mutation widerspiegelt.

Insgesamt werden etwa 75% der early-onset FAD durch Mutationen des S182/PS1-Gens hervorgerufen (Levy-Lahad u. Bird 1997).

- **Das Presenelin 2-Gen oder STM 2 auf Chromosom 1**

Infolge einer Genom-Untersuchung von 8 Familien wolgadeutscher Abstammung wurde der Nachweis einer genetischen Koppelung von familiärer AD an einen Genort auf Chromosom 1 erbracht (Levy-Lahad et al., 1995). Kurz danach wurde das STM 2/PS 2-Gen aufgrund einer ausgeprägten Homologie zum S182-Protein identifiziert und als STM 2 (seven transmembrane domain), später als Presenelin 2 bezeichnet (Levy-Lahad et al., 1995; Rogaev et al., 1995).

Heute sind zwei Mutationen des STM 2/PS 2-Gens bekannt, zum einen bei den Wolgadeutschen, zum anderen bei italienischen FAD-Verwandten.

Das mittlere Erkrankungsalter der Wolgadeutschen betrug 54,9 (+/-8,4) Jahre, die mittlere Krankheitsdauer 7,6 (+/-3,2) Jahre. Dies spiegelt im Gegensatz zu den Mutationen auf Chromosom 14 eine etwas leichtere Verlaufsform der Krankheit wieder. Auffällig ist eine große Spannbreite des "age of onset" von 40 bis 75 Jahren, so daß eine Überlappung zu der sporadischen AD besteht.

Die physiologische Funktion ist wie die des Presenelin 1 nicht genau bekannt, wird jedoch aufgrund der Homologie der Proteine ähnlich eingeschätzt.

Mutationen, welche diese drei Gene betreffen, werden autosomal-dominant vererbt und führen bei Kindern von Trägern der Genveränderungen zu einem 50%igen Risiko, ebenfalls die Genveränderung zu tragen und an AD zu erkranken, sofern das entsprechende Lebensalter erreicht wird.

Das Erkrankungsalter bei dieser familiären Form von AD liegt typischerweise deutlich unter dem 60. Lebensjahr.

Grundsätzlich wird zwischen einer "early-onset"- (familiäres mittleres Erkrankungsalter <60 Jahre) und einer "late-onset"-Form (>60 Jahre) unterschieden. Außerdem trennt man die familiären von den sporadischen Fällen, die ca. 90% der AD-Fälle ausmachen. Bis auf das frühere Einsetzen des Erkrankungsbeginns und bei einigen Patienten eine kürzere Krankheitsdauer, unterscheidet sich die familiäre Form (FAD) weder klinisch noch neuropathologisch von der sporadischen bzw. nichtfamiliären Form.

Zu den early-onset familiären Fällen werden die drei oben genannten Gene als kausal verursachender Faktor gezählt, während das **APOE-Gen auf Chromosom 19** als Risikofaktor gewertet wird. Durch dieses Gen wird sowohl die Wahrscheinlichkeit zu erkranken, als auch das Erkrankungsalter beeinflusst. Das APOE-Gen spielt sowohl bei der familiären als auch der sporadischen Form, bei early- und late-onset-Fällen eine Rolle (hierüber wird ausführlich in Kapitel 1.3.1 berichtet).

Tab.1

Genetische Klassifikation der Alzheimer-Demenz (Roses et al., 1996; Kurz 1997; Kang 1997; Payami 1997; Montoya 1998)

AD-Typ	Chromosom	Gen	Anteil an AD-Fällen in%
AD1 Early-onset, familiäre Form autosomal-dominant	21	APP	<1
AD2 Late-onset, familiäre und sporadische Form; early-onset (Van Duijn 1994) Suszeptibilitätsgen	19	APOE-Genotyp	50
AD3 Early-onset, familiäre Form autosomal-dominant	14	Presenelin 1 (S182)	<5
AD4 Early-onset, familiäre Form autosomal-dominant	1	Presenelin 2 (E5.1, STM2)	<1
Andere Suszeptibilitäts-Gene	12, 6, 17	LRP, (HLA)-A2, Bleomycin hydrolase	

Ein weiteres Gen von Interesse ist das **Alpha-2 Makroglobulin (A2M)**. A2M ist ein Proteinase-Inhibitor, der in verschiedene pathophysiologische Prozesse bei der AD involviert ist. A2M findet sich in den senilen Plaques (Bauer, 1991; Van Gool, 1993; Rebeck, 1995) und bindet mit hoher Affinität an A $\beta$  1-42 (Du, 1997). Wahrscheinlich beeinflusst A2M sowohl den APOE- als auch den APP-Metabolismus des Gehirns.

Aufgrund dieser Erkenntnisse untersuchte die Arbeitsgruppe Nitsch in Hamburg und die Massachusetts-Gruppe um Hyman den möglichen Zusammenhang zwischen dem schon früher von Poller beschriebenen Polymorphismus im A2M-Gen (Poller et al., 1992) und der AD.

Untersucht wurde der häufig vorkommende Polymorphismus Val 1000 (GTC) / Ile 1000 (ATC).

Das Kollektiv bestand aus 359 Kontrollen und 566 Alzheimer-Patienten. In dieser Gruppe zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit des G/G Genotyps von 0.07 bei Kontrollen zu 0.12 bei AD. Außerdem zeigte sich ein Relatives Risiko der Assoziation von AD mit dem G/G Genotyp von 1.77 (1.16-2.70,  $p < 0.01$ ), was in Kombination mit APOE 4 zu einer Erhöhung des Relativen Risikos auf 9.68 führt (Liao et al., 1998).

### 1.3.7 Therapie

#### Medikamentöse Therapieansätze

Der therapeutische Ansatz der »klassischen« **Nootropika** wie Dihydroergotoxin, Pyritinol, Piracetam, Nicergolin und Nimodipin, der vor allem auf der Hypothese zur neuroprotektiven Wirkung der Nootropika beruht, konnte in den letzten Jahren durch neue therapeutische Strategien, insbesondere durch die Gruppe cholinergischer Substanzen ergänzt werden.

Die Therapie mit **Acetylcholinesterasehemmern** leitet sich aus der sog. Acetylcholinmangelhypothese der AD ab, das heißt von der Annahme eines Acetylcholinmangels in bestimmten Hirnregionen (Möller 1996).

Vertreter hierfür sind das Donepezil (Aricept<sup>®</sup>) und Rivastigmin (Exelon<sup>®</sup>); für beide Substanzen konnte in placebokontrollierten Multizenterstudien der Wirksamkeitsnachweis auf verschiedenen klinisch relevanten Ebenen (Kognition, klinischer Gesamteindruck und Alltagsaktivitäten) gegenüber Placebo erbracht werden (Rogers et al., 1998).



Neben den klassischen Nootropika und Acetylcholinesterasehemmern erwies sich auch **Ginkgo biloba** in der Beurteilung des Therapieerfolges anhand der kognitiven Leistungsfähigkeit in mehreren klinischen Studien als wirksam. Hingegen ergab die globale klinische Einschätzung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe (Le Bars et al., 1997).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz beruht auf der sog. "Glutamathypothese" der AD, das heißt der potentiell neurotoxischen Wirkung von Glutamat (Müller et al., 1995). In mehreren klinischen Studien fand sich mit dem neuroprotektiven nichtkompetitiven **NMDA (N-methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonisten Memantin** eine signifikante Verbesserung in verschiedenen Demenzskalen.

Ergebnisse einer amerikanischen Studie mit 341 Patienten zeigten eine Verlangsamung der Krankheitsprogression sowohl unter dem **Monoaminoxidasehemmer Selegilin** als auch unter **alpha-Tocopherol (Vitamin E)** (Sano et al., 1997).

Siehe hierzu auch Kap. 1.3.4 Pathogenese; pathologische Oxidationsprozesse.

Weiterhin haben epidemiologische Studien einen protektiven Effekt von **Östrogenen** feststellen können (Paganini-Hill und Henderson 1994) und vorläufige Behandlungsstudien konnten einen die Kognition verbessernden Effekt bei Alzheimer-Patienten nachweisen (Fillit et al., 1986).

Siehe hierzu auch Kap 1.5.6. Risikofaktoren und protektive Faktoren; Östrogene.

### **Psychologische Therapie**

Ein sinnvolles ergänzendes therapeutisches Angebot für Patienten mit einer beginnenden AD besteht in einem **Verhaltenstherapeutischen Kompetenztraining (VKT)**. Das VKT umfaßt drei primäre Ziele. Zunächst soll der Patient bei der Bewältigung von Belastungen unterstützt werden, die sich aus der Erkrankung selbst sowie aus der Stellung der Diagnose ergeben. Weiter soll durch die Mobilisierung vorhandener persönlicher Ressourcen vermieden werden, daß der Patient im Frühstadium der Erkrankung in einem stärkeren Maße deaktiviert wird, als dies aufgrund seiner tatsächlichen neuropsychologischen Defizite gerechtfertigt ist. Letztlich soll auch depressiven Symptomen entgegengewirkt werden. Eine Übersicht über psychologische Therapieansätze bei AD-Patienten findet sich bei Ehrhardt et al. (1997).

## 1.4 Die Rolle des APOE bei der Alzheimer-Krankheit

### 1.4.1 Das APOE-Gen

Das humane Apolipoprotein E-Gen ist ein polymorphes Gen, das in drei Allel-Varianten existiert ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) und für drei Plasmaprotein-Isoformen (E2, E3, E4) codiert.

Die Gen-Häufigkeit variiert in der Bevölkerung mit APOE- $\epsilon 3$ : 78%, APOE- $\epsilon 4$ : 15% und APOE- $\epsilon 2$ : 7% (Roses, 1996).

1993 wurde das APOE-Gen für Neurologen relevant, als die Assoziation zwischen dem E- $\epsilon 4$  Allel und der familiären und sporadischen late-onset AD beschrieben wurde (Corder et al., 1993): Die Vererbung von einem oder zwei  $\epsilon 4$ -Allelen erhöht das dosisabhängige Risiko, an AD zu erkranken und vermindert zudem das "age of onset".

Die Vererbung des  $\epsilon 2$ -Allels hingegen reduziert das Risiko und führt zu einem späteren "age of onset" (Corder et al., 1994).

Das mittlere Erkrankungsalter von AD-Patienten mit dem APOE- $\epsilon 4/4$ -Genotyp ( $\approx 2\%$  einer alters-gematchten Population) betrug  $< 70$  Jahre, während das mittlere Erkrankungsalter von Individuen mit dem APOE- $\epsilon 2/3$ -Genotyp ( $\approx 10\%$  einer alters-gematchten Population)  $> 90$  Jahre war. Diese Werte zeigen also, daß die Unterschiede in der Gen-Häufigkeit die Erkrankungswahrscheinlichkeit innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahrzehnten beeinflussen.

Bei Strittmatter et al. und Saunders et al. wurden 1993 APOE-Genhäufigkeiten angegeben, die sich signifikant von denen der Kontroll-Probanden unterscheiden: Bei AD-Patienten  $> 65$  Jahre lag die  $\epsilon 4$ -Allelhäufigkeit sowohl bei familiären als auch sporadischen Fällen um das dreifache höher. Bei den familiären Fällen betrug sie 50%, verglichen mit 16% bei altersgematchten Kontrollen. Bei den sporadischen AD-Fällen, die klinisch diagnostiziert waren, betrug die Allel-Häufigkeit 36-42% (40% für autopsie-bestätigte Fälle) gegenüber 10-16% in den vergleichbaren Kontroll-Gruppen.

Eine signifikante Assoziation des APOE- $\epsilon 4$ -Genotyps konnte auch bei Patienten mit early-onset AD beobachtet werden, insbesondere bei denen, die eine positive Familienanamnese besaßen (Van Duijn et al., 1994).

Der APOE-Genotyp gilt also als Risikofaktor, hat Einfluß auf das Erkrankungsalter und wird als Suszeptibilitäts-gen bezeichnet.

Die APOE-Genotyp-AD-Assoziation konnte auch in unterschiedlichen ethnischen Gruppen bestätigt werden, wobei der Ausprägungsgrad variierte. So zeigten zahlreiche Studien von Kaukasiern (Strittmatter und Roses, 1996; Lendon et al., 1997), Japanern (Yamagata et al., 1997) und Spaniern (Maestre et al., 1995) eine zu replizierende Assoziation, was für eine direkte Involvierung des APOE- $\epsilon$ 4 Genotyps spricht. Eine Ausnahme bildet das Beispiel der afrikanischen Amerikaner, bei denen die oben erwähnte Assoziation nicht beobachtet werden konnte (Maestre et al., 1995).

#### **1.4.2 Das APOE-Gen und neuropathologische Korrelate**

##### **APOE und A $\beta$**

Neuropathologische Untersuchungen der Gehirne von Patienten mit sporadischer late-onset AD, die homozygot für das  $\epsilon$ 4-Allel waren, haben gezeigt, daß diese nach gleichlanger Krankheitsdauer eine größere Menge an Amyloid besaßen als Patienten, die homozygot für das  $\epsilon$ 3-Allel waren (Schmechel et al., 1993).

Das APOE- $\epsilon$ 4-Allel wurde zudem bei jungen Menschen nach einer schweren Kopfverletzung mit nachfolgendem Tod mit der Ablagerung von A $\beta$  assoziiert (Nicoll et al., 1995).

Ein Versuch mit einer APOE-knock-out-Maus konnte in vivo den Hinweis liefern, daß das APOE-Protein E4 verstärkt zu einer Aggregation von A $\beta$  führt (und zwar in größerem und dosisabhängigem Maße als E3 und E2) und somit zur Plaque-Bildung beiträgt, wobei die Menge an APP und A $\beta$  nicht erhöht war (Bales et al., 1997).

##### **APOE und Tau**

Strittmatter et al. postulierten 1994, daß das APOE- $\epsilon$ 3-Allel (und auch  $\epsilon$ 2) eine stabilisierende Funktion für die Mikrotubuli des Tau als Mikrotubuli bindendes Protein besitzt und es zudem vor Hyperphosphorylierung schützt. Die APOE- $\epsilon$ 4-Isoform bindet nicht an Tau, so daß die Tau-Tubulin-Interaktionen schwächer sind und die Neuronen wahrscheinlich beeinträchtigt werden.

Unterstützt wird diese Hypothese durch Jensen et al. (1995): Die Tau-Konzentration im CSF von AD-Patienten war erhöht, was Tau als diagnostischen Marker erscheinen läßt; sowie durch Blomberg et al. (1996), der in einer Verlaufsstudie einen Zusammenhang zwischen erhöhten Tau-Werten und dem APOE- $\epsilon$ 4-Allel zeigen konnte.

## 1.5 Risikofaktoren und protektive Faktoren für die Alzheimer-Krankheit

Wichtigster biologischer Risikofaktor für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz ist das Alter als solches. Der Anteil von Patienten mit einer AD beträgt, wie bereits im Kapitel "Epidemiologie" erwähnt, ca. 5% der europäischen Gesamtpopulation (Rocca et al., 1991). Bei den 30-59jährigen sind 0.02%, bei den 60-69jährigen 0.3%, bei den 70-79jährigen 3.2% und bei den 80-90jährigen 10.8% betroffen.

Neben dem APOE-4-Gen, über das in den vorigen Kapiteln bereits ausführlich berichtet wurde, existieren weitere Risikofaktoren, die zusammengefaßt die EURODEM-Studie von 1991 in 11 Fallkontrolluntersuchungen mit insgesamt über 1000 Patienten und mehr als 1000 Kontrollpersonen beschreibt (Van Duijn, 1991).

Eine große Fallkontrolluntersuchung stellt auch die kanadische Studie zur Gesundheit im Alter (Canadian Study of Health and Aging 1994) dar. Sie ging von 258 Patienten und 535 Kontrollpersonen aus.

In beiden Studien (Tab. 2) wurde die Häufigkeit von Risikofaktoren bei Patienten und Kontrollpersonen vergleichbaren Alters und gleichen Geschlechts erfaßt:

Risikofaktor	Eurodemstudie Odds ratio	Kanadische Studie Odds ratio
Demenz bei Verwandten 1. Grades	3,5	2,6
Schulabschluss unter 7 Jahre	n.u.	4,0
Parkinson-Krankheit in der Familie	2,4	0,9
Alter der Mutter >40 bei Entbindung	1,7	n.u.
Schädel-Hirn-Trauma in Anamnese	1,8	1,7
Hypothyreose in Anamnese	2,3	0,6
Depression in Anamnese	1,8	1,1
Arthritis in Anamnese	n.u.	0,5
Nichtsteroidale Antirheumatika	n.u.	0,6
Rauchen	0,8	0,9

Tab. 2

Als stärksten der untersuchten Risikofaktoren weisen beide Studien eine Familienvorgeschichte von Demenz aus.

Die Ergebnisse zur Parkinson-Krankheit in der Familie sowie zur Bedeutung von Schilddrüsenerkrankungen und Depressionen sind uneinheitlich. Die kanadische Studie enthält Anhaltspunkte dafür, daß die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika zu einem verringerten Krankheitsrisiko führen könnte. Außerdem gab es Hinweise dafür, daß eine mangelhafte Ausbildung als weiterer wichtiger Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit in Betracht kommt.

### **1.5.1. Positive Familienanamnese für Demenz**

Zweitwichtigster biologischer Risikofaktor neben dem Alter ist das Vorhandensein von Erstgradangehörigen mit einer Demenzerkrankung (Breteler et al., 1992). So erhöht sich bei einem 90jährigen das bei ungefähr 14% liegende Spontanrisiko für die Erkrankung durch das Vorhandensein eines Erstgradangehörigen mit Demenz um das knapp Dreifache auf 39% (van Duijn et al.1993). Das Alzheimer-Erkrankungsrisiko ist aber auch bei solchen Personen erhöht, bei denen Erstgradangehörige nicht an einer Alzheimer-Demenz, sondern an einer anderen neurologischen Erkrankung leiden (Mayeux et al., 1991). Dies könnte dafür sprechen, daß psychosoziale Streßfaktoren eine erhebliche Rolle im Rahmen einer nichtgenetischen Transmission von Demenzerkrankungen spielen.

Eine weitere Möglichkeit, um den Grad des genetischen Einflusses zu klären, ist, die Konkordanz für Zwillinge zu bestimmen. Studien hierzu haben gezeigt, daß monozygote Zwillinge eine Konkordanz-Rate von 40-50% aufweisen, während sie bei dizygoten Zwillingen zwischen 10-50% liegt. Diese Ergebnisse implizieren, daß sowohl genetische als auch nichtgenetische Faktoren einen Einfluß auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit haben (Small et al., 1993).

### 1.5.2 Positive Familienanamnese für M. Down und M. Parkinson

Es bestehen einige Hinweise darauf, daß es eine Verbindung zwischen AD und **M. Down** gibt. AD-typische neuropathologische Veränderungen sind auch bei Patienten mit Down-Syndrom nachgewiesen worden und ein genetischer Link zum Chromosom 21 ist bei Patienten mit autosomal dominant vererbter FAD beschrieben worden (siehe Kap. 1.3.6 "Genetische Ursachen").

Eine positive Assoziation zwischen AD und den Ergebnissen der Familienanamnese von M. Down konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (Heyman et al., 1984, Heston et al., 1981), während andere dies nicht bestätigten (Huff et al., 1988). Eine mögliche Erklärung für die fehlende Assoziation könnte die Reflektion einer niedrigen Prävalenzrate des M. Down sein (1/ 700.000 in der Normalbevölkerung).

Auch die **Parkinson Krankheit** und AD haben gemeinsame neuropathologische Charakteristika (Ditter 1987) und es wird postuliert, daß beiden Erkrankungen eine Ätiologie zugrunde liegt (Calne et al., 1986). Und auch hier konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen der Familienanamnese des M. Parkinson und AD in Form eines erhöhten Risikos gezeigt werden, vor allem bei Männern mit einem "early onset" (Hofman et al., 1989).

### 1.5.3 Psychosoziale Risikofaktoren

In Studien konnte gezeigt werden, daß Menschen mit einem niedrigen Ausbildungsstand ein erhöhtes Risiko haben, an der Alzheimer-Demenz zu erkranken. So beschrieben Prencipe et al. 1996, daß Individuen mit weniger als 3 Jahren Schulbildung mit 14,6% eine deutlich höhere Prävalenz von Demenz aufwiesen, als Individuen mit 3 oder mehr Jahren an Schulbildung mit 5,9%.

Stern et al. (1994) untersuchten Individuen >60 Jahre über einen Zeitraum von 4 Jahren, um der Inzidenz für Demenz im Zusammenhang mit einem niedrigen Ausbildungsgrad nachzugehen. Von 593 Personen wurden 106 dement, bis auf 5 von ihnen bekamen alle eine Alzheimer-Demenz. Das Risiko war für diejenigen erhöht, die eine kurze Schulbildung oder ein geringes Ausbildungsniveau besaßen. Sie schlossen daraus, daß eine höhere Schul- oder Ausbildung die Inzidenz der Alzheimer-Demenz entweder durch eine erschwerte klinische Diagnose oder aufgrund einer späteren klinischen Manifestation senkt.

Eine Erklärung dafür wäre, daß eine lange und intensive Ausbildung die Zahl der synaptischen Verbindungen erhöhen könnte und daß dadurch wiederum die Kompensationsmöglichkeiten des Gehirns gegenüber degenerativen Krankheiten verbessert werden könnten (Katzman, 1993).

Eine andere Erklärung wäre, daß der Ausbildungsgrad nur ein Epiphänomen darstellt. Z.B. könnte die Exposition gegenüber Umweltgiften bei Individuen mit einem höheren Bildungsgrad vermindert sein, was das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, vermindern würde. Ähnlich einzuordnen sind die Beobachtungen von Cobb et al. (1995), die eine Erhöhung von Nicht-Alzheimer-Demenzen bei Individuen mit geringem Bildungsgrad fanden, was z.B. durch schädliches Rauchverhalten oder andere vaskuläre Risikofaktoren verursacht sein könnte.

#### **1.5.4 Risikofaktor Depression**

Depressionen in der Vorgeschichte, zumal wenn sie mehrere Jahre vor der Manifestation einer Alzheimer-Demenz aufgetreten sind, werden von einigen Autoren als Risikofaktor gewertet. Speck et al. (1995) haben in einer Fall-Kontroll-Studie den Zusammenhang zwischen einer Depression in der Vorgeschichte und dem Erkranken an einer Alzheimer-Demenz beschrieben. Ein erhöhtes Risiko wurde für Personen festgestellt, die mehr als 10 Jahre vor dem Einsetzen einer Alzheimer-Demenz an einer Depression erkrankt waren. Kein erhöhtes Risiko wurde für Personen beschrieben, die innerhalb der 10 Jahre vor Krankheitsbeginn an einer Depression litten. Depressive Symptome, die direkt vor dem Ausbruch der Krankheit auftraten, erhöhten wiederum das Risiko. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien, mit dem Unterschied, daß auch depressive Episoden innerhalb der 10 Jahre vor Krankheitsbeginn das Risiko zu erkranken erhöhten (Jorm et al., 1991).

Als mögliche Ursache hierfür kann ein neuroendokriner Mechanismus angesehen werden. Depressionen im höheren Alter sind mit einer erhöhten Aktivität der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse verbunden (Dobie et al., 1990), was zu einer erhöhten Menge an Glucocorticoiden im Gehirn führt. Studien hierzu haben einen Zusammenhang zwischen hohen Plasma-Kortisol-Konzentrationen und kognitiven Störungen bei nicht-dementen älteren Personen nachweisen können (Lupien et al., 1994). Ob erhöhte Plasma-Kortisol-Spiegel die Schwelle für die Alzheimer-Erkrankung senken können, bleibt dennoch spekulativ.

### **1.5.5 Rheumatoide Arthritis und NSAID (Nichtsteroidale Antirheumatika)**

Epidemiologische Untersuchungen einer Arbeitsgruppe um McGeer und Rogers ergaben, daß die Erkrankungs-Prävalenz bezüglich der Alzheimer-Demenz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis deutlich unter jener der Allgemeinbevölkerung liegt. Während in der Allgemeinbevölkerung etwa 2,9% aller Personen jenseits des 64. Lebensjahres von einer Alzheimer-Demenz betroffen sind, liegt der Prozentsatz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis bei nur 0,4-0,5% (McGeer et al., 1990). Interessanterweise handelt es sich bei der Rheumatoiden Arthritis um eine Erkrankung, bei der, ähnlich wie bei der Alzheimer-Demenz, der Immunbotenstoff Interleukin-6 und Komplementfaktoren eine entscheidende Rolle spielen. Eine Studie fand Hinweise darauf, daß der protektive Effekt der Rheumatoiden Arthritis möglicherweise durch die bei dieser Erkrankung verordneten antiinflammatorischen Medikamente verursacht wird (Breitner et al., 1994). Untersucht wurden unter anderem dizygote Zwillinge (männliche und weibliche), dabei wurde ein um 50-75% reduziertes Erkrankungsrisiko für diejenigen festgestellt, die unter antiinflammatorischer Behandlung standen. Unter Berücksichtigung des APOE-Genotyps zeigten diejenigen den größten Effekt, die kein APOE- $\epsilon$ 4-Allel besaßen.

Hintergrund für die inflammatorische Theorie war, daß in den Amyloid-Plaques aktivierte Gliazellen, Komplementfaktoren, Akute-Phase-Proteine und Cytokine gefunden wurden, welche einen inflammatorischen und immunogenen Prozeß unterhalten und verstärken (McGeer 1995). Neurodegeneration könnte dann aus der chronischen Ausschüttung von cytotoxisch wirkenden Abwehrfaktoren der aktivierten Gliazellen resultieren, so daß NSAID auf dieser Ebene wirksam wären (Stewart et al., 1997).



### **1.5.6 Östrogene**

Östrogene üben zahlreiche Effekte auf die Funktion des Gehirnes aus und einige davon haben einen Einfluß auf die kognitiven Fähigkeiten und auf die Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung (Sherwin 1996). Östrogen-Rezeptoren befinden sich im Hippokampus, einer Region, die für die Gedächtnisleistung wichtig ist und die bei der Alzheimer-Krankheit mitbetroffen ist. Östrogene bewirken auch eine Erhöhung der Acetyltransferase und in Tiermodellen konnte eine verstärkte Synaptogenese in CA1-hippokampalen Pyramidenzellen nachgewiesen werden (Gould et al., 1990). Weiterhin führen Östrogene wahrscheinlich zu einer Reduktion der  $\beta$ -Amyloidablagerungen, einer Modulation des Glukose-Metabolismus und der cerebralen Durchblutung (Ohkura et al., 1995).

Epidemiologische Studien haben z.T. einen protektiven Effekt von Östrogenen belegen können (Paganini-Hill und Henderson 1994) und mittels vorläufiger Behandlungsstudien konnte ein die Kognition verbessernder Effekt bei Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden (Fillit et al., 1986). In einer Fall-Kontroll-Studie von Brenner et al. (1994) konnte jedoch kein Einfluß auf eine Risikoverminderung gezeigt werden. Zudem ist zu bedenken, daß der Einsatz von Östrogenen mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs verbunden ist.

### **1.5.7 Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Anamnese**

In einer Re-Analyse von Fall-Kontroll-Studien konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Hypothyreose und AD festgestellt werden (Breteler et al., 1991). Der Zusammenhang wird in einem direkten und indirekten Einfluß der Thyroid-Hormone auf das Nervensystem gesehen. So sollen Thyroidhormone eine Auswirkung auf die Reifung des Nervensystems und auf das Neuritenwachstum haben (Hargraeves et al., 1988). Weiterhin stehen Thyroidhormone in Zusammenhang mit anderen Hormonen und trophischen Faktoren, die mit AD in Verbindung gebracht wurden (Hefti et al., 1989).

Einige Argumente sprechen jedoch für eine skeptische Betrachtungsweise: Vorausgegangene Studien haben abweichende Ergebnisse geliefert; die Klassifikation der Art der Schilddrüsenerkrankung ist aufgrund mangelnder Ausbildung der Untersucher in Frage zu stellen, und Hypothyreose ist an sich schon eine Ursache für sekundäre Demenzen, die eventuell nicht als solche erkannt wurden.

### **1.5.8 Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese**

Es bestehen Hinweise darauf, daß eine Kopfverletzung in der Anamnese mit nachfolgender Bewußtlosigkeit einen Einfluß auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz hat. Dies wurde in epidemiologischen Untersuchungen von Mortimer et al. 1991 und Mayeux et al. 1993 beschrieben. Außerdem konnten Roberts et al. 1990 zeigen, daß auch im Gehirn von Boxern alzheimerähnliche Veränderungen nachgewiesen werden können (dementia pugilistica), die auf die wiederholten Erschütterungen des Kopfes zurückzuführen sind. Weiterhin konnten bei etwa 1/3 der Personen, die im Anschluß an eine schwere Kopfverletzung starben, Ablagerungen von Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) nachgewiesen werden (Roberts et al., 1991 und 1994).

Nicoll et al. beschrieben 1995 einen Zusammenhang zwischen dem APOE-Genotyp und Kopfverletzungen und kamen zu dem Ergebnis, daß eine A $\beta$ -Ablagerung im Gehirn von Patienten nach einer schweren Kopfverletzung mit dem Vorkommen des APOE- $\epsilon$ 4-Allels assoziiert ist. Es wird angenommen, daß das Vorhandensein des APOE- $\epsilon$ 4-Allels bzw. das Fehlen eines APOE- $\epsilon$ 2-Allels den Metabolismus des Amyloid-Precursor-Proteins und des A $\beta$  dahingehend beeinflusst, daß es die Aggregation bzw. Bildung von A $\beta$  verstärkt.

### **1.5.9 Arteriosklerose und Alzheimer-Demenz**

Wie schon mehrfach im Vorangegangenen erwähnt, besteht eine enge Beziehung zwischen dem APOE-Genotyp und der Alzheimer-Krankheit.

In der Rotterdam-Studie beschreiben Hofman und Mitarbeiter 1997 den Zusammenhang zwischen APOE, Arteriosklerose und AD und postulieren, daß beide an der Ätiologie der Alzheimer-Demenz beteiligt sind.

Früheren Studien zufolge scheinen jedoch Patienten mit AD im Vergleich zu Patienten mit vaskulärer Demenz und Depression sowie altersentsprechenden gesunden Kontroll-Personen seltener an begleitenden internistischen Erkrankungen zu leiden (Wolf-Klein et al., 1988). Die Prävalenz kardialer Erkrankungen und die von Hypertonie war z.B. bei AD-Patienten deutlich niedriger als bei vergleichbaren Alterskollektiven.

Eine Erklärung dafür wäre, daß bei bereits an AD erkrankten Patienten körperliche Beschwerden eher übersehen werden und die Diagnose daher seltener gestellt wird (Kötter und Hampel 1998).

### **1.5.10 Rauchen**

Bisher sind unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Beziehung zwischen dem Rauchverhalten und der Alzheimer-Demenz publiziert worden. Einige Studien haben einen protektiven Effekt des Rauchens auf die Prävalenz von AD feststellen können (Brenner et al., 1993; Graves et al., 1991; van Duijn et al., 1995). Der Effekt wird auf die inhibierende Wirkung des Nikotins auf die Amyloid-Formation durch das A $\beta$ -Peptid zurückgeführt (Salomon 1996).

Ott et al. (1998) hingegen publizierten in einer Studie über die Inzidenz von AD, daß Rauchen als Risikofaktor angesehen werden muß.

## 1.6 Die Rolle des APOE im Lipidstoffwechsel

Apolipoprotein E spielt eine zentrale Rolle im Cholesterin- und Triglycerid-metabolismus.

Es ist eines der Hauptproteine der Chylomikronen, VLDL, deren Remnants und des HDL.

Weiterhin dient es als Ligand für mehrere Zellrezeptoren. Unter anderem trägt die Interaktion mit dem low-density lipoprotein (LDL)-Rezeptor zu einer Homeostase im Cholesterin- und Triglyceridstoffwechsel bei, indem der Katabolismus APOE-reicher Lipoproteine beeinflusst wird (Brown und Goldstein, 1986).

Außerdem konnte Beisiegel et al. 1989 zeigen, daß auch das LDL-receptor related Protein, LRP, an APOE bindet.

Von verschiedenen Gruppen wurde dann gezeigt, daß alle Mitglieder der LDL-Rezeptor-Familie APOE als Liganden erkennen (Übersicht in St. Clair und Beisiegel 1997). Die physiologische Rolle dieser Rezeptoren im Lipidstoffwechsel ist jedoch noch nicht aufgeklärt.

Über die Rolle einiger APOE-Rezeptoren wird vermutet, daß sie u.a. am Remnant-Katabolismus beteiligt sind. Weiterhin sollen sie am Transport von Lipiden zum Fettgewebe, zur Muskulatur und zu Zellen des Gehirns beteiligt sein; dies würde für eine positive Funktion sprechen. Andererseits können APOE-Rezeptoren in Gefäßwänden nachgewiesen werden und sie sind wahrscheinlich an der Entstehung von Schaumzellen beteiligt, womit ihnen eine potentielle Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose zukommt.

### **Der APOE-Polymorphismus und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Eine Verbindung zwischen dem APOE-Polymorphismus und der **Arteriosklerose** wurde erstmals im Zusammenhang mit der Typ III-Hyperlipidämie und dem APOE 2/2-Phänotyp beschrieben, da darunter leidende Patienten frühzeitig an KHK erkrankten (Utermann et al., 1975).

Daraufhin wurde der APOE-Polymorphismus weiter untersucht und festgestellt, daß dieser eine wichtige Determinante für den interindividuell unterschiedlichen Beginn und Verlauf der Arteriosklerose darstellt (Davignon et al., 1988).

In zahlreichen Populations-Studien wurde der Effekt des APOE-Allels auf die **Plasmalipid-Konzentration** untersucht.

Hierin konnte gezeigt werden, daß der Effekt des  $\epsilon$ 4-Allels in einer signifikanten Erhöhung der **Gesamt-Cholesterin-Konzentration** in einer gesunden Population besteht und somit der Zusammenhang zur Arteriosklerose-Disposition hergestellt werden kann. Im Gegensatz dazu führt das Vorhandensein des  $\epsilon$ 2-Allels zu einer Verminderung der Cholesterin-Werte; dabei erschien der senkende Effekt des  $\epsilon$ 2-Allels je nach Studie um das 2-3fache stärker als der erhöhende des  $\epsilon$ 4-Allels (Sing und Davignon, 1985).

Der APOE-Polymorphismus hat ebenso Auswirkungen auf die **APOB-Konzentration** (Beorwinkle und Utermann, 1988). Das  $\epsilon$ 2-Allel führt zu niedrigeren Werten, das  $\epsilon$ 4-Allel zu höheren APOB-Werten.

APOB 100 ist das Hauptprotein der LDL. In triglyceridreichen Lipoproteinen, vor allem Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants, kommt das APOB 48 vor.

Auch auf die Plasma-**Triglycerid-Konzentration** konnte Boerwinkle et al. (1987) eine Auswirkung feststellen: die Phänotypen 2/2, 2/4 und 4/4 waren mit höheren Konzentrationen assoziiert, 3/3 mit den niedrigsten.

**ApoA-I-Konzentrationen** zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des APOE-Phänotyps (Kaprio et al., 1991). ApoA sind in höchster Konzentration in den HDL vorhanden.

Bezüglich der **APOE-Plasma-Konzentration** wurde eine Assoziation von höheren Werten mit dem  $\epsilon$ 2-Allel beschrieben, hingegen wurden niedrigere Werte in Kombination mit dem  $\epsilon$ 4-Allel gefunden (Beorwinkle und Utermann 1988, Kaprio et al., 1991).

## 1.7 Das Lp(a) im Lipidstoffwechsel

### Das Lp(a) - ein Risikofaktor für Arteriosklerose

Lp(a) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein. In Bezug auf seinen Lipidkern gleicht es dem LDL (Anteile von freiem und verestertem Cholesterin, Phospholipiden und Triglyceriden am Gesamtlipidgehalt entsprechen einander). Wie LDL enthält auch Lp(a) das Apoprotein B 100. Zusätzlich enthält Lp(a) ein Glykoprotein Apo(a).

Mit der Methode der quantitativen Lp(a)-Bestimmung konnte zwar eine schiefe, aber kontinuierliche Verteilung in der kaukasischen Bevölkerung nachgewiesen werden, wobei der Großteil eher niedrige Konzentrationen aufweist. Im Gegensatz zu anderen Lipoproteinen ist die Lp(a)-Konzentration sehr weit gestreut, und zwar von <1 mg/dl bis >200 mg/dl mit einem Mittelwert von 14,1 mg/dl. Obwohl die Lp(a)-Konzentration in der Bevölkerung so stark variiert, ist sie doch bei einem einzelnen Individuum extrem konstant und scheint überwiegend genetisch determiniert (Wirkung eines Hauptgens mit mehreren Allelen, eventuell vor einem polygenen Hintergrund) (Kraft HG und Utermann G).

In einer Studie an 306 KHK-Patienten konnten Reblin et al. 1990 zeigen, daß Patienten signifikant höhere Lp(a)-Serumwerte aufweisen als eine gesunde Kontrollgruppe, wodurch Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen bestätigt wurde.

Bereits seit 1967 haben viele Studien Lp(a) als Risikofaktor beschrieben. Armstrong zeigte 1986, daß sich bei Lp(a)-Serumwerten über 30 mg/dl das Arterioskleroserisiko verdoppelt. Finden sich zusätzlich neben dem hohen Lp(a) auch erhöhte LDL-Serumkonzentrationen, verfünffacht sich das Arterioskleroserisiko.

Zenker beschrieb Lp(a) 1986 als einzigen Lipidparameter, der signifikant mit dem Auftreten zerebrovaskulärer Erkrankungen korreliert.

## 1.8 Fragestellung

Im folgenden wird in Form einer Fall-Kontroll-Studie eine Gruppe von Alzheimer-Patienten mit einer Gruppe von gesunden Kontroll-Probanden verglichen.

Als erstes wird das Vorkommen der unterschiedlichen APOE-Genotypen innerhalb beider Kollektive rein deskriptiv dargestellt. Darüber hinaus wird die APOE-Allel-Frequenz sowie die Häufigkeit des Vorkommens von APOE- $\epsilon$ 4-Homozygoten und -Heterozygoten innerhalb beider Kollektive untersucht.

Zusammenfassend wird der Frage nachgegangen, ob und in welcher Weise der APOE-Genotyp das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, beeinflußt.

Der zweite Teil dieser Arbeit wird sich mit dem Vorkommen nichtgenetischer Faktoren beschäftigen, die in der Literatur bisher als Risikofaktoren oder auch als protektive Faktoren in bezug auf die Alzheimer-Demenz dargestellt wurden. Hierzu zählen das Rauchverhalten innerhalb beider Kollektive, die Einnahme von Medikamenten (Nichtsteroidale Antirheumatika -NSAID-, Östrogene und Lipidsenker), Vor- oder Begleiterkrankungen (Arteriosklerose, Hypo- Hyperthyreose, Depression, frühere schwere Kopfverletzungen und Krebs) sowie die Familienanamnese von Demenz, M. Parkinson und Down-Syndrom.

Genannte Faktoren werden auf ihren Einfluß auf die AD hin untersucht und es wird, wenn sinnvoll, ihr Zusammenhang zum APOE-Gen aufgezeigt.

In einem letzten Teil werden die unterschiedlichen Verteilungen der Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen untersucht. Auch hier steht die Frage im Mittelpunkt, ob bestimmte Lipide in einem der beiden Kollektive in erhöhter oder verminderter Konzentration vorkommen und somit die Wahrscheinlichkeit zu erkranken beeinflussen. Weiterhin wird der Einfluß des APOE-Gens auf die Lipidparameter bewertet.

Ziel der Arbeit ist es, anhand der vorliegenden Studie den Einfluß des APOE-Gens, der oben beschriebenen nichtgenetischen Faktoren und der Lipidwerte auf die Entstehung der Alzheimer-Krankheit zu beurteilen und auf der Grundlage des gegenwärtigen wissenschaftlichen Diskussionsstandes bereits beschriebene Phänomene zu bestätigen oder zu widerlegen und neue Beobachtungen darzustellen.

## 2. Material und Methoden

Das untersuchte Kollektiv setzt sich aus insgesamt 69 Alzheimer-Patienten und 54 Kontrollen zusammen. Von den AD-Patienten waren 15 männlichen und 54 weiblichen, von den Kontrollen 17 männlichen und 37 weiblichen Geschlechts.

Die Rekrutierung des Kollektivs erfolgte zum einen in einem geriatrischen Krankenhaus (Albertinen-Haus in Hamburg) mit angegliederter Memory-Klinik, zum anderen in der Gedächtnissprechstunde des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf.

In beiden Einrichtungen stellten jeweils ausgebildete Ärzte und Psychologen die Diagnose der Alzheimer-Krankheit nach den gängigen NINCDS-ADRDS - bzw. DSM IV-Kriterien.

Die Kontroll-Probanden wurden zusätzlich auf den internistischen Stationen beider Häuser rekrutiert. Voraussetzung für den Einschluß war ein Mini-Mental-Status-Wert von  $\geq 24$  Punkten. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) ist ein Kurztest, der insbesondere Gedächtnis, Orientierung und visuokonstruktorische Fähigkeiten erfragt und in ca. 5-10 Min. durchzuführen ist. Bei Werten unter 24 von 30 Punkten besteht ein starker Demenzverdacht, der gegebenenfalls weitere Untersuchungen nach sich ziehen würde, hier jedoch als wichtigstes Ausschlußkriterium galt.

Sowohl für die Patienten als auch für die Kontroll-Probanden wurden Einverständniserklärungen eingeholt und beide Gruppen wurden ausführlich über den Studienhintergrund und die Teilnahmebedingungen informiert. Die Rekrutierung erfolgte ausschließlich anonym.

In einem Fragebogen wurden grundlegende Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht festgehalten. Die aktuelle Medikation sowie klinische Daten über folgende Begleiterkrankungen konnten aus den Patientenakten entnommen werden: zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinome, KHK und akute infektiöse Prozesse.

Des Weiteren wurden die Probanden gebeten, Fragen nach Risikofaktoren wie z.B. dem Rauchverhalten zu beantworten.

Problematisch erschienen für die Probanden Fragen hinsichtlich ihrer eigenen Krankheitsanamnese (Depression und Hypothyreose) sowie Erkrankungen in der Familie, da den Probanden oft eine Krankheit nicht bewußt war oder sie keine detaillierte Auskunft geben konnten (Hypothyreose versus Hyperthyreose).

Abschließend wurde jedem Patienten/Probanden nüchtern EDTA-Blut sowie Serum abgenommen, auf Eis transportiert und zur weiteren Analyse aliquotiert.



Im klinischen Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg erfolgte die Messung von Gesamt- sowie LDL- und HDL-Cholesterin (CHOD-PAP-Methode, Boehringer Mannheim), Triglyceriden (GPO-PAP, Boehringer Mannheim) und APOB, ApoAI und Lp(a) (jeweils mittels kinetischer Nephelometrie, Beckmann Array<sup>®</sup>-Systeme). Die Genotypisierung des Apolipoprotein E wurde mittels Amplifikation und Verdau durch Cfo I (nach James E Hixson und Daniel T Vernier) durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms Statistica. Für die beobachteten Häufigkeiten in der univariaten Betrachtung wurden die "2-way Summary Table" mit den Signifikanztests "Pearson Chi-square" und der "Fisher exact test" hinzugezogen. Die Betrachtung der stetigen Merkmale erfolgte mit Hilfe des t-Testes. Die multivariate Risikobewertung wurde mit dem Modell der logistischen Regression, z.T. mit dem Programm SPSS, durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Im folgenden wird dargestellt werden, wie sich das Kollektiv von 69 Alzheimer-Patienten und 54 Kontroll-Probanden hinsichtlich der Anamnese und bezüglich der erhobenen Laborparameter unterscheidet. Vorrangig wird die Verteilung des APOE-Genotyps innerhalb der beiden Kollektive betrachtet. Desweiteren wird untersucht, ob das Rauchverhalten, die Einnahme von Medikamenten (nichtsteroidale Antirheumatika oder Lipidsenker) oder die Substitution von Östrogenen einen Einfluß auf die Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten oder Kontrollen hat. Nachgegangen wird der Anamnese bezüglich eines schweren Kopftraumas, des Auftretens von Krebs, Arteriosklerose, Hypo-/Hyperthyreose oder Depression aktuell oder in der Vorgeschichte. Desweiteren wird die Familienanamnese bezüglich Demenz, Down-Syndrom und M. Parkinson erhoben und in beiden Kollektiven verglichen.

Als letztes werden die gemessenen Lipidwerte (Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, VLDL, Triglyceride, ApoAI, APOB und Lp(a)) in Bezug auf beide Kollektive, aber auch bezüglich des APOE-Genotyps überprüft.

Der **Altersdurchschnitt** der 69 AD-Patienten lag zum Erhebungszeitpunkt bei 73,77 (SD 8,39) und bei den Kontrollen bei 73,83 (SD 8,02) Jahren.

Sechs der 69 AD-Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt jünger als 60 Jahre, entsprachen also dem Kriterium für "early-onset" AD. Das Ergebnis über eine Mutations-Analyse lag zur Datenerhebung nicht vor.

Sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollen überwog die Anzahl der **Frauen** gegenüber der der **Männer**: 54 (AD) vs 37 (Kontrollen) Frauen und 15 vs 17 Männer. Diese unterschiedliche Verteilung ist nicht signifikant.

Im **MMS-Test** lagen die Durchschnittswerte für Patienten bei 16,6 (SD 5,84) und bei den Kontrollen bei 28,2 (SD 1,64) Punkten, dies entsprach per definitionem der Voraussetzung zur Einteilung in das jeweilige Kollektiv.

### 3.1 Der APOE-Polymorphismus bei Alzheimer-Patienten und Kontrollen

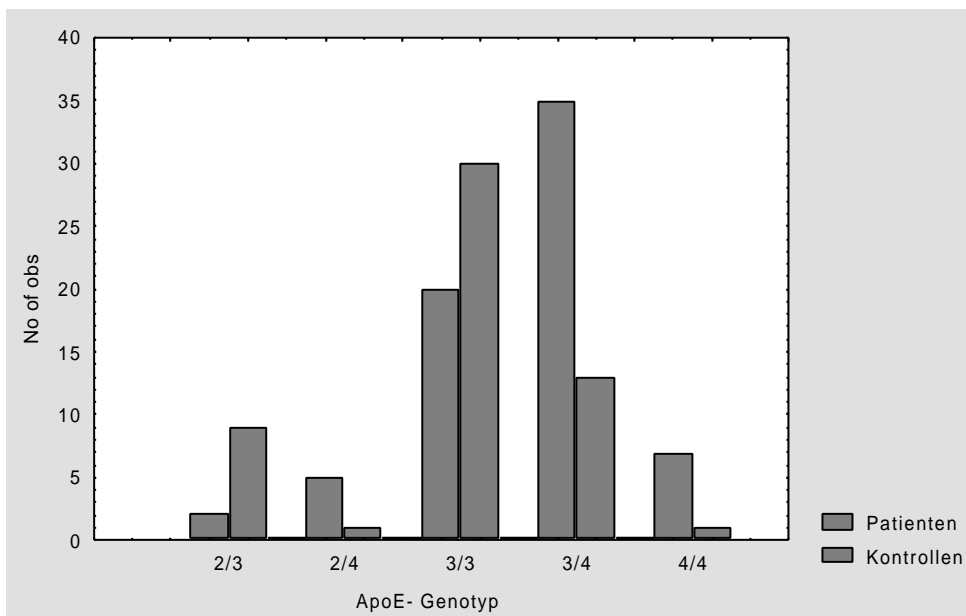
Ein Vergleich der Gruppe der 69 **AD-Patienten** mit der Gruppe der 54 Kontrollen ergab folgende **Verteilung der APOE-Genotypen**:

<b>APOE-Genotyp</b>	<b>Patienten in%</b> (n = 69)	<b>Kontrollen in%</b> (n = 54)
<b>2/3</b>	2,9 (2)	16,7 (9)
<b>2/4</b>	7,3 (5)	1,9 (1)
<b>3/3</b>	29,0 (20)	55,6 (30)
<b>3/4</b>	50,7 (35)	24,1 (13)
<b>4/4</b>	10,1 (7)	1,9 (1)

Tab. 3

Angegeben ist der APOE-Genotyp und die jeweilige Verteilung bei Patienten und Kontrollen in Prozent sowie in Klammern die absoluten Zahlen (total n = 123).

Graphische Darstellung der absoluten Verteilung der APOE-Genotypen bei 69 **AD-Patienten** und **54 Kontrollen**:



Graphik 1

Die **Allel-Frequenz** läßt sich aus den obigen Werten wie folgt bestimmen:

Die **e4**-Allel-Frequenz beträgt für Patienten 0,39 und ist damit signifikant höher (2,6fach) als bei den Kontrollen mit 0,15. Umgekehrt ist es bei dem 2er- und 3er-Allel, hier beträgt die Häufigkeit bei den Kontrollen 0,76 für **e3** (vs. 0,56 bei Patienten) und 0,09 für das **e2**-Allel (vs. 0,05), ist bei den Kontrollen also jeweils höher.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht nicht.

APOE-Allel	Patienten			Kontrollen		
	Gesamt n = 69	Männer n = 15	Frauen n = 54	Gesamt n = 54	Männer n = 17	Frauen n = 37
<b>e4</b>	0,39**	0,43	0,38	0,15	0,12	0,16
<b>e3</b>	0,56*	0,5	0,57	0,76	0,76	0,76
<b>e2</b>	0,05	0,07	0,05	0,09	0,12	0,08

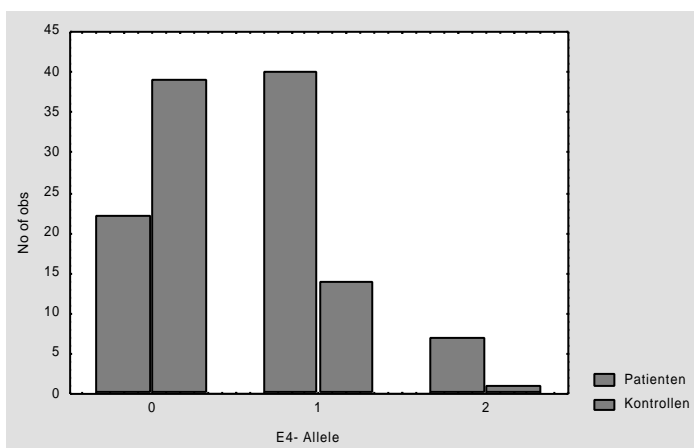
Tab.4: APOE-Allel-Frequenz bei Patienten und Kontrollen. \* p<0,05 versus Kontrollen, \*\* p<0,01 versus Kontrollen (Two-sided).

Betrachtet man nun das **Vorhandensein** von keiner gegenüber einer oder zwei Kopien des **e4**-Allels, so ergibt sich folgende Verteilung:

APOE-e4 Allel (Anzahl)	Patienten in % (n = 69)	Kontrollen in % (n = 54)
<b>kein</b> (0)	31,9 (22)	72,2 (39)
<b>ein</b> (1)	58,0 (40)	25,9 (14)
<b>zwei</b> (2)	10,1 (7)	1,9 (1)

Tab.5 Angaben in Prozent, in Klammern absolute Zahlen.

In Graphik 2 die Darstellung der absoluten Verteilung bei Patienten und Kontrollen:



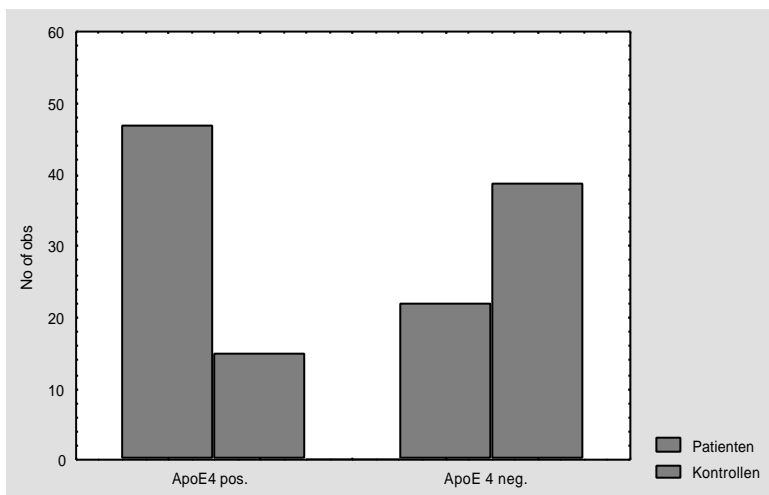
Graphik 2: 0 = kein ε4-Allel, 1 = ein ε4-Allel, 2 = zwei ε4-Allele

Teilt man die Kollektive nur nach dem **Vorhandensein von einem  $\epsilon$ 4-Allel oder dessen Fehlen** auf, so stellt sich folgende Verteilung dar:

<b>e4-Allel</b>	<b>Patienten</b> in % (n = 69)	<b>Kontrollen</b> in % (n = 60)
<b>e4 positiv</b>	68,1 (47)	27,8 (15)
<b>e4 negativ</b>	31,9 (22)	72,2 (39)

Tab. 6 Angaben in Prozent, in Klammern absolute Zahlen.

Graphische Darstellung des Vorhandenseins eines  $\epsilon$ 4-Allels oder dessen Fehlen bei **Patienten und Kontrollen**:



Graphik 3

Das Relative Risiko, das angibt, um wieviel wahrscheinlicher es ist, bei Vorhandensein eines  $\epsilon$ 4-Allels (also  $\epsilon$ 4-homozygot oder heterozygot) zur Gruppe der Patienten zu gehören, beträgt, verglichen mit der  $\epsilon$ 4-Allel-Abwesenheit, 5,6 (hier als **Odds ratio** ausgedrückt, mit einem 95% Konfidenzintervall von 2,54-12,14). Bei Betrachtung der  $\epsilon$ 4-Homozygoten, verglichen mit allen anderen Genotypen, liegt dieser Wert bei 5,98 (KI 0,71-50,21) und für  $\epsilon$ 4-Heterozygote bei 5,06.

Wählt man die Gruppe der  $\epsilon$ 3/3-Homozygoten als Basiskategorie, so besitzen Individuen mit dem Genotyp  $\epsilon$ 4/4 ein 12,59fach höheres Risiko (95% Konfidenzintervall 1,36-116,38) und Individuen mit dem Genotyp  $\epsilon$ 2/4 bzw.  $\epsilon$ 3/4 ein 4,27 fach erhöhtes Risiko (95% Konfidenzintervall 1,81-10,06).

Bei Individuen mit dem Genotyp  $\epsilon$ 2/3 erniedrigt sich das Risiko auf 0,31 (KI 0,06-1,62).

## 3.2 Weitere Risikofaktoren und protektive Faktoren im Vergleich von Patienten und Kontrollen

### 3.2.1 Das Rauchverhalten innerhalb beider Kollektive

Teilt man die Gruppen der Patienten und Kontrollen danach ein, ob sie jemals geraucht haben oder noch rauchen und danach, ob sie nie geraucht haben und auch zum Erhebungszeitpunkt nicht rauchten, so zeigt sich ein signifikantes Überwiegen der Raucher / Ex-Raucher bei den Kontrollen:

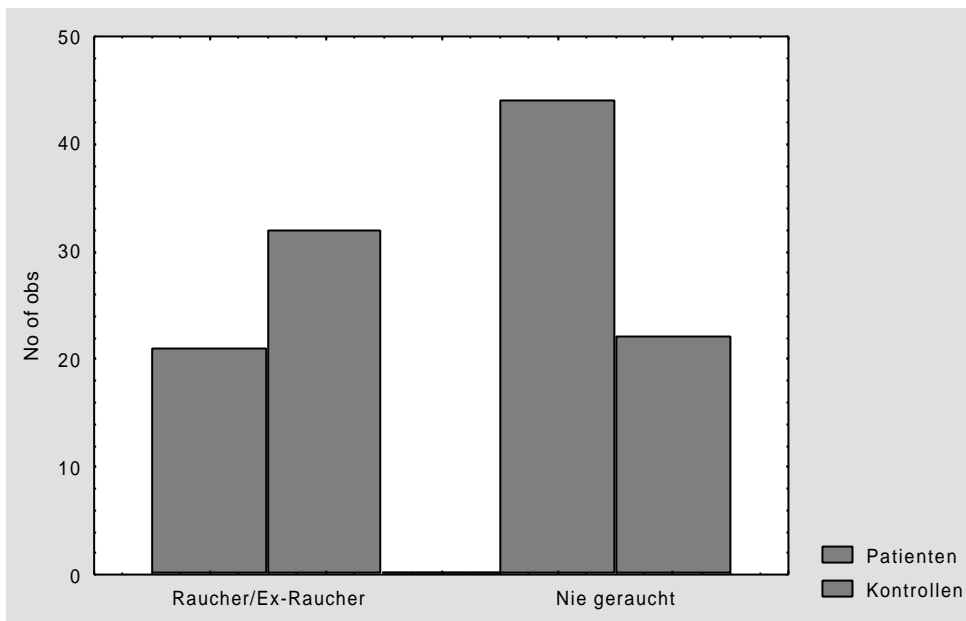
59,3% der Kontrollen haben geraucht oder sind Raucher und nur 30,4% der Patienten zählten zu dieser Gruppe.

	<b>Patienten</b> in % (n = 69)	<b>Kontrollen</b> in % (n = 54)
<b>Raucher bzw.</b>		
<b>Ex-Raucher</b>	30,4** (21/69)	59,3 (32/54)
<b>Nie geraucht</b>	63,8 (44/69)	40,7 (22/54)
<b>Keine Angabe</b>	5,8 (4/69)	0

Tab. 7: Prozentuale Verteilung der Raucher/Ex-Raucher und der Gruppe derer, die nie geraucht haben auf Patienten und Kontrollen, in Klammern absolute Zahlen. \*\* p< 0,01 versus Kontrollen.

Das Relative Risiko für Raucher / Ex-Raucher, an Alzheimer zu erkranken, wäre damit um das 3,05fache erniedrigt im Gegensatz zu den Nicht-Rauchern (Konfidenzintervall 1,44-6,46).

Graphische Darstellung der Verhältnisse Raucher / Nichtraucher:



Graphik 4

In Abhängigkeit vom APOE-Genotyp verändert sich die Signifikanz dahingehend, daß nur bei Anwesenheit eines  $\epsilon 4$ -Allels das Rauchen oder Nicht-Rauchen einen Einfluß auf die Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten oder Kontrollen hat.

Bei vorhandenem  $\epsilon 4$ -Allel sind 53,33% der Kontrollen Raucher oder Ex-Raucher, aber nur 25% der Patienten.

Ist das  $\epsilon 4$ -Allel nicht vorhanden, liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Raucher/ Ex-Raucher bei Kontrollen und Patienten vor.

	Raucher oder Ex-Raucher in % (n = 59)		Nie geraucht in % (n = 66)	
	$\epsilon 4$ pos.	$\epsilon 4$ neg.	$\epsilon 4$ pos.	$\epsilon 4$ neg.
<b>Patienten</b> (n = 65)	25,0*	47,6	75,0	52,4%
<b>Kontrollen</b> (n = 54)	53,3	61,5	46,7	38,5%

Tab. 8: Prozentualer Anteil an Rauchern/Ex-Rauchern bzw. Nicht-Rauchern bei Patienten und Kontrollen bei vorhandenem oder nicht vorhandenem  $\epsilon 4$ -Allel. \* $p < 0,05$  versus Kontrollen.

### 3.2.2 Nicht-Steroidale-Antirheumatika (NSAID) in der Vorgeschichte oder aktuell

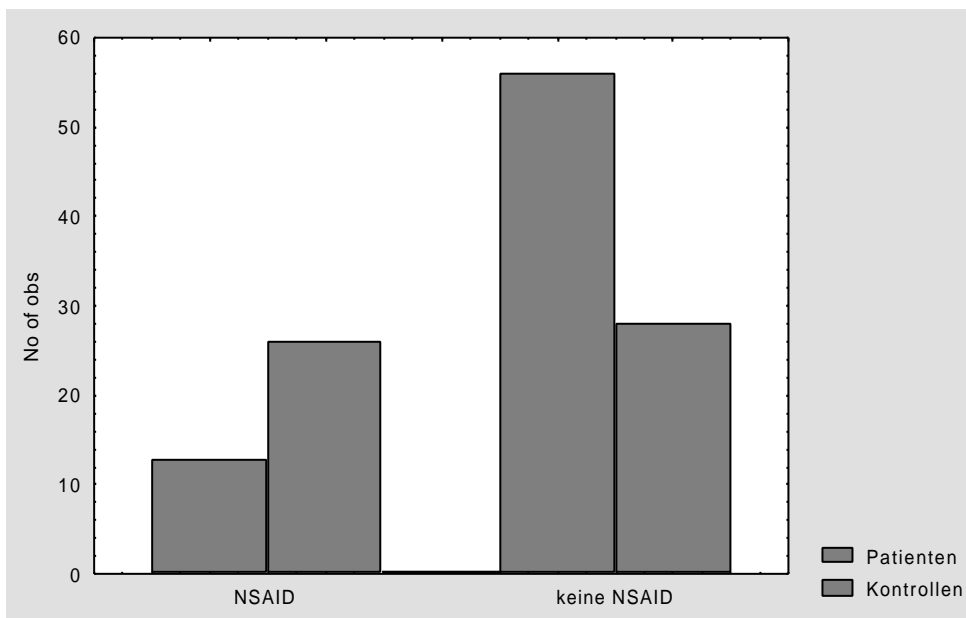
Die Medikation mit NSAID über einen längeren Zeitraum oder auch aktuell zum Erhebungszeitpunkt zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten und Kontrollen.

48,2% der Kontroll-Probanden nahmen im Verlauf einer Erkrankung oder aktuell NSAID ein, aber nur 18,8% der Patienten.

	NSAID Vergangenheit/aktuell in %	keine NSAID in %
<b>Patienten</b> (n = 69)	18,8*** (13/69)	81,2 (56/69)
<b>Kontrollen</b> (n = 54)	48,2 (26/54)	51,9 (28/54)

Tab. 9: Prozentuale Verteilung der Patienten und Kontrollen, die NSAID bzw. keine NSAID einnahmen, in Klammern absolute Zahlen. \*\*\*p<0,001 versus Kontrollen.

Hierzu die graphische Darstellung der absoluten Verteilung:



Graphik 5

Das Relative Risiko erniedrigt sich damit auf 0,25 für die Einnahme von NSAID gegenüber keiner Medikation ( CI 0,12-0,69 ).



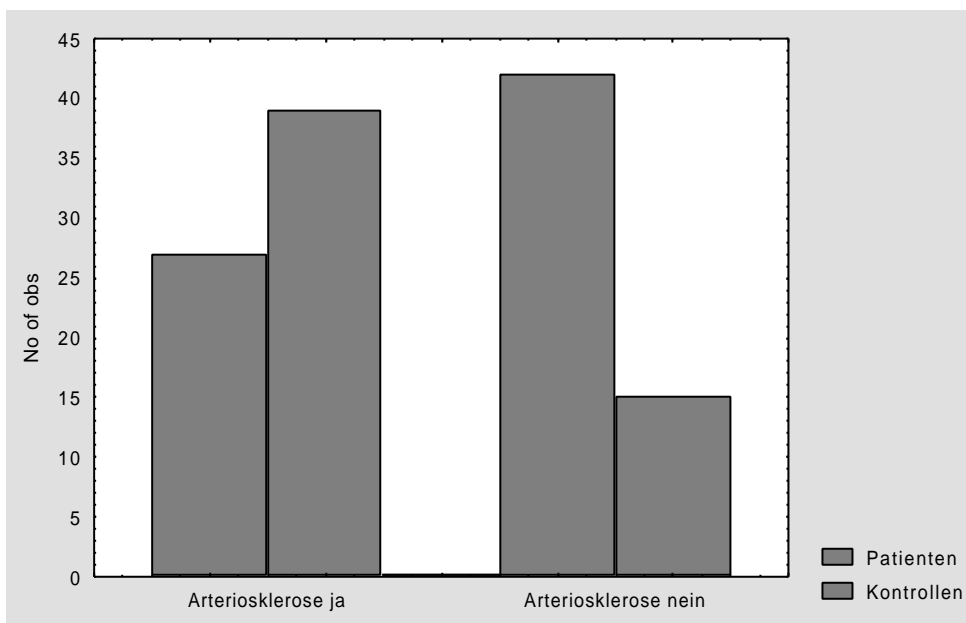
### 3.2.3 Arteriosklerose bei Patienten und Kontrollen

Insgesamt gesehen kommt das Auftreten von Arteriosklerose bei Kontrollen mit 72,2% signifikant häufiger vor als bei den Patienten mit 39,1%.

Arteriosklerose	Ja in %	Nein in %
<b>Patienten</b> (n = 69)	39,1*** (27/69)	60,9 (42/69)
<b>Kontrollen</b> (n = 54)	72,2 (39/54)	27,8 (15/54)

Tab. 10: Arteriosklerose bei Patienten und Kontrollen in Prozent, in Klammern absolute Verteilung. \*\*\* p<0,001 versus Kontrollen.

Hierzu die graphische Darstellung der absoluten Verteilung:



Graphik 6

Untersucht man die Kollektive nach dem Auftreten von zerebrovaskulärer und kardiovaskulärer Krankheit sowie koronarer Herz-Krankheit (KHK) getrennt, so ergeben sich unterschiedliche Verteilungsmuster.

Bei den Kontrollen leidet ein deutlich höherer prozentualer Anteil der Individuen an einer zerebrovaskulären Erkrankung als bei den Patienten (66,7% vs 29%) und auch an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden deutlich mehr Kontrollen als Patienten (40,7% vs 4,4%).

	Cerebro-VD in %		Cardio-VD in %	
	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Patienten</b> (n = 69)	29,0*** (20/69)	71,0 (49/69)	4,4*** (3/69)	95,7 (66/69)
<b>Kontrollen</b> (n=54)	66,7 (36/54)	33,3 (18/54)	40,7 (22/54)	59,3 (32/54)

Tab. 11: Auftreten von zerebrovaskulärer und kardiovaskulärer Erkrankung (Cerebro-VD, Cardio-VD) bei Patienten und Kontrollen in Prozent, in Klammern absolute Zahlen. \*\*\*p<0,001 für beide Parameter.

Für **KHK** ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven.

### 3.2.4 Hypothyreose, Hyperthyreose bzw. Medikation mit Thyreostatika

In der Frage nach einer Hypothyreose in der Anamnese zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

Bei den Patienten gaben 3/68 und bei den Kontrollen 6/51 an, eine Hypothyreose in der Vorgeschichte gehabt zu haben.

Nur einer der Patienten nahm zum Erhebungszeitpunkt Schilddrüsenhormone (Euthyrox) ein.

Vergleicht man jedoch die Anzahl der Fälle mit einer aktuellen Hyperthyreose und einer entsprechenden Medikation mit einem Thyreostatikum (Carbimazol oder in einem Fall Propylcil), so ergibt sich ein signifikanter Unterschied.

15,4% der Kontrollen leiden an einer Hyperthyreose bzw. nehmen ein Thyreostatikum und nur 1,5% der Patienten.

<b>Hyperthyreose</b>		
bzw. Thyreostatikum in %	Ja	Nein
<b>Patienten</b> (n = 68)	1,5 (1/68)	98,6 (67/68)
<b>Kontrollen</b> (n = 52)	15,4 (8/52)	84,6 (44/52)

Tab. 12: Auftreten von Hyperthyreose bzw. Einnahme eines Thyreostatikums bei Patienten und Kontrollen in Prozent, in Klammern absolute Zahlen.

### 3.2.5 Östrogene oder Lipidsenker in der Vorgeschichte oder aktuell

Weder die Einnahme von Östrogenen bei Frauen noch die von Lipidsenkern zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

Östrogene: 1/54 bei Patientinnen vs 2/37 bei Kontrollen.

Lipidsenker: 5/69 bei Patienten vs 5/54 bei Kontrollen.

### 3.2.6 Depression in der Anamnese

Die Anamnese bezüglich einer Depression in der Vorgeschichte oder aktuell zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

6/69 Patienten und 7/54 Kontrollen waren im Laufe ihres Lebens oder aktuell an einer Depression erkrankt.

### 3.2.7 Kopfverletzung in der Anamnese

Auch die Frage nach einer schweren Kopfverletzung mit Bewußtlosigkeit wurde nur von 6 der 69 Patienten und von 3 der 54 Kontrollen mit "Ja" beantwortet; dies entspricht keiner signifikanten Erhöhung.

Die Verteilung der APOE-Genotypen innerhalb der insgesamt neun Patienten und Kontrollen, die eine Kopfverletzung in der Vorgeschichte angaben, zeigt jedoch ein Überwiegen des  $\epsilon 4$ -Alleles bei den Patienten: 3/6 Patienten sind heterozygot für das  $\epsilon 4$ -Allel, 1/6 ist homozygot  $\epsilon 4/4$ . Bei den Kontrollen war keine hetero- oder homozygot für das  $\epsilon 4$ -Allel (insgesamt aber kein signifikanter Unterschied, Pearson Chi-square  $p = 0,058$ ; Fisher exact  $p = 0,12$ ). Eine Übersicht zeigt Tabelle 13:

<b>APOE-Genotyp</b>	<b>Patienten n = 6</b>	<b>Kontrollen n = 3</b>
<b>e2/3</b>	1	1
<b>e2/4</b>	1	0
<b>e3/3</b>	1	2
<b>e3/4</b>	2	0
<b>e4/4</b>	1	0

Tab. 13: Verteilung der APOE-Genotypen bei Patienten und Kontrollen mit einer Kopfverletzung in der Vorgeschichte, angegeben sind absolute Zahlen.

### **3.2.8 Krebs in der Anamnese**

Das Vorhandensein einer karzinomatösen Erkrankung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

Es fand sich eine Verteilung von 6/69 Erkrankten bei den Patienten und 6/54 bei den Kontrollen.

### **3.2.9 Familienanamnese von Demenz, M. Parkinson oder Down-Syndrom**

Bezüglich der **Familienanamnese von Demenz** zeigte sich zwar ein Überwiegen in der Gruppe der Patienten, die Ergebnisse erreichten jedoch keine signifikanten Werte.

Dementielle Erkrankungen fanden sich bei 16 von 69 Patienten, während 8 von 54 Kontrollen eine Demenz bei Familienangehörigen angaben (23,2% bei Patienten und 14,8% bei Kontrollen).

Die Betrachtung der Familienanamnese von M. Parkinson und M. Down ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede: Kein Patient hatte einen Familienangehörigen mit M. Parkinson und nur eine Kontrolle gab eine positive Familienanamnese an.

Ein Down-Syndrom kam weder in der Gruppe der Patienten noch bei den Kontrollen in der Familie vor.

### 3.3 Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen

Bei Patienten und Kontrollen wurden folgende Werte im Serum bestimmt:

Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, VLDL, Triglyceride, ApoAI, APOB und Lp(a).

Der Body-mass-Index (**BMI**) lag bei den Patienten im Durchschnitt bei 24,3 (SD 3,2) und bei Kontrollen bei 23,9 (SD 3,7). Es bestand also kein Unterschied in dem Ernährungszustand der Kollektive (auch im Vergleich zwischen Männern und Frauen nicht).

Betrachtet man Männer und Frauen gemeinsam, ergeben sich nur für das Lp(a) signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

Bei einem Median von 8 mg/dl lagen 42 von 68 Patienten unter diesem Wert, während bei den Kontrollen nur 21 von insgesamt 53 Individuen darunter lagen.

Die Cholesterin-Werte zeigten eine Tendenz; sie lagen bei den Patienten um  $\approx 10$  mg/dl höher: Patienten im Durchschnitt 229,4 mg/dl vs Kontrollen mit 119 mg/dl.

Ein umgekehrtes Verhältnis fand sich bei den Triglyceriden, diese waren mit durchschnittlich 129 mg/dl bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollen mit 141,2 mg/dl.

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>
BMI	24,3	23,9
APOB (mg/dl)	113,85	105,98
APOAI (mg/dl)	151,29	143,47
Triglyceride (mg/dl)	128,98	141,15
Cholesterin (mg/dl)	229,41	219,00
LDL (mg/dl)	147,30	137,96
HDL (mg/dl)	56,26	52,79
VLDL (mg/dl)	25,83	26,15
Lp(a): Median 8 mg/dl		
<Median:	42*	21
>Median:	26	32

Tab. 14: Mittelwerte für den Body-mass-Index (BMI) und mittlere Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen. \*p< 0,05 versus Kontrollen.

In einer getrennten Betrachtung von Männern und Frauen jedoch zeigte sich auch für die Gruppe der **Frauen** ein signifikanter Unterschied der Lp(a)-Werte:

Bei einem Median von 8 mg/dl lagen 33 von 53 Patientinnen unterhalb des Medians, während nur 13 von 36 der Kontroll-Frauen darunter lagen.

Bei den Männern zeigte sich kein Wert mit einem signifikanten Unterschied.

	<b>Frauen</b>		<b>Männer</b>	
	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>
BMI	24,0	23,5	25,5	24,7
APOB (mg/dl)	113,60	107,58	114,73	102,58
APOAI (mg/dl)	156,45	148,72	133,06	132,35
Triglyceride (mg/dl)	128,00	137,00	132,46	149,94
Cholesterin (mg/dl)	231,52	226,22	221,93	203,70
LDL (mg/dl)	146,52	142,77	150,06	127,43
HDL (mg/dl)	59,32	56,11	45,46	45,76
VLDL (mg/dl)	25,67	25,91	26,40	26,68
Lp(a): Median 8 mg/dl				
<Median:	33*	13	9	8
>Median:	20	23	6	9

Tab.15

Mittelwerte für den Body-mass-Index (BMI) und mittlere Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen, getrennt nach Frauen und Männern. \*p<0,05 Patientinnen vs Kontroll-Frauen.

Einen signifikanten Unterschied der Werte für das Gesamt-Cholesterin, HDL-, LDL-Chol., Triglyceride und APOAI erhält man, wenn man sich Patienten und Kontrollen unterhalb des Altersdurchschnitts von 74 Jahren und darüber anschaut:

Für die Gruppe der **unter 74jährigen** liegen die Werte für das Gesamt-Cholesterin, HDL-, und LDL-Chol. sowie für das APOAI bei den Patienten signifikant über denen der Kontrollen, für die Triglyceride zeigen die Kontrollen höhere Werte.

Darstellung der absoluten Werte in mg/dl in Tabelle 16 und 17:

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>
APOB (mg/dl)	118,43	104,57
APOAI (mg/dl)	154,33**	131,04
Triglyceride (mg/dl)	120,27*	177,48
Cholesterin ges. (mg/dl)	235,47*	208,26
LDL (mg/dl)	153,43*	128,24
HDL (mg/dl)	57,90**	44,57
VLDL (mg/dl)	24,13	31,00

Tab.16 Mittlere Lipidwerte in mg/dl der Patienten und Kontrollen mit einem Alter < 74 Jahre. \*p<0,05, \*\*p<0,01

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>
APOB (mg/dl)	110,47	107,32
APOAI (mg/dl)	150,86	153,76
Triglyceride (mg/dl)	133,35	110,32
Cholesterin (mg/dl)	225,89	226,72
LDL (mg/dl)	143,31	144,72
HDL (mg/dl)	55,92	59,12
VLDL (mg/dl)	26,67	22,16

Tab. 17 Mittlere Lipidwerte in mg/dl der Patienten und Kontrollen mit einem Alter > 74 Jahre .

Für Frauen <74 Jahre bleiben die signifikanten Unterschiede für APOAI, Triglyceride und HDL-Cholesterin bestehen, für Männer <74 Jahre ergeben sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen Patienten und Kontrollen.

Für Patienten >74 Jahre ergeben sich weder für Männer noch für Frauen signifikante Werte, was der Gesamt-Betrachtung der Tab. 15 entspricht.

### 3.4 Der APOE-Polymorphismus und die Lipidwerte

Bei Betrachtung der Gruppe der Frauen gegenüber der der Männer ohne Berücksichtigung der Zugehörigkeit zum Patienten- oder Kontrollkollektiv und ohne Berücksichtigung des APOE-Genotyps zeigte sich folgendes Verteilungsmuster der Lipide:

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
BMI	25,0	23,7
APOB (mg/dl)	108,28	111,17
APOAI (mg/dl)	132,69***	153,33
Triglyceride (mg/dl)	141,75	131,64
Cholesterin (mg/dl)	212,25	229,38
LDL (mg/dl)	138,39	145,03
HDL (mg/dl)	45,63***	58,02
VLDL (mg/dl)	26,55	25,77
Lp(a): Median 8 mg/dl		
<Median:	17	46
>Median:	15	43

Tab.18 Mittelwerte für den Body-mass-Index (BMI) und mittlere Lipidwerte bei Männern und Frauen des Gesamtkollektivs; \*\*\*p<0,001

Ein signifikanter Unterschied fand sich bei den Werten für das **APOAI** mit 153,33 mg/dl für Frauen und einem niedrigeren Wert von 132,69 mg/dl für Männer. Ebenso verhält es sich bei dem **HDL-Cholesterin** mit 58,02 mg/dl für Frauen und 45,63 mg/dl für Männer.

Die **Cholesterin**-Werte zeigen ebenso wie in der vorigen Betrachtung in Kap. 3.3 eine Tendenz, die jedoch nicht signifikant ist:

Bei Frauen liegt der Wert um ca. 17 mg/dl höher als bei Männern (229,38 vs 212,25 mg/dl).



Bei Vorhandensein des **e4-Allels** (heterozygot 3/4 , 2/4 oder homozygot 4/4) mit n = 60 zeigt sich eine signifikante Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und des APOB's gegenüber den **Nicht-e4-Allel-Trägern** (2/3 oder 3/3), n = 61 bzw. für LDL-Chol. n = 59.

Alle übrigen Werte waren nicht signifikant erhöht oder vermindert.

e4-Allel	Vorhanden	Nicht vorhanden
<b>Gesamt-Cholesterin</b> (mg/dl)	238,75 ** (SD 46,34)	211,18 (SD 45,39)
<b>LDL-Chol.</b> (mg/dl)	155,52 **** (SD 37,71)	130,88 (SD 38,92)
<b>APOB</b> (mg/dl)	117,83 ** (SD 30,32)	103,10 (SD 28,68)

Tab. 19 Mittelwerte für das Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und APOB in mg/dl bei vorhandenem bzw. nicht vorhandenem  $\epsilon$ 4-Allel bezogen auf das Gesamt-Kollektiv, in Klammern die Standardabweichung (SD). \*\*p<0,01, \*\*\*\*p<0,001

Betrachtet man die **Verteilung** auf die einzelnen **Genotypen**, so zeigt sich folgende Verteilung für die **Triglyceride**, das **Gesamt-Cholesterin** und das **APOB** :

Genotyp	<u><math>\epsilon</math>2/3</u> n=11	<u><math>\epsilon</math>2/4</u> n=5	<u><math>\epsilon</math>3/3</u> n=50	<u><math>\epsilon</math>3/4</u> n=47	<u><math>\epsilon</math>4/4</u> n=8
Triglyceride mg/dl (SD)	168,55 (100,23)	130,40 (50,62)	132,02 (78,27)	131,02 (65,38)	123,38 (101,58)
Ges.-Cholesterin mg/dl (SD)	216,18 (71,32)	231,60 (48,60)	210,60 (38,62)	239,38 (46,42)	236,25 (51,51)
APOB mg/dl (SD)	107,36 (40,21)	104,80 (27,91)	102,40 (25,88)	119,57 (30,76)	114,25 (31,60)

Tab. 20: Mittelwerte für Triglyceride, Gesamt-Cholesterin und APOB in mg/dl bezogen auf die APOE-Genotypen, in Klammern die Standardabweichung (SD).

Die höchste Konzentration für **Triglyceride** repräsentierte der Genotyp  $\epsilon$ 2/3, während  $\epsilon$ 4/4 die niedrigsten Werte hatte.

**Gesamt-Cholesterin** war bei den  $\epsilon$ 3/4- und  $\epsilon$ 4/4-Trägern am höchsten, am niedrigsten bei den  $\epsilon$ 3/3- und  $\epsilon$ 2/3-Trägern.

**APOB**, das mit den LDL-Werten korreliert, war ebenfalls bei den Genotypen  $\epsilon$ 3/4 und  $\epsilon$ 4/4 am höchsten und bei dem Genotyp  $\epsilon$ 3/3 am niedrigsten.

## 4. Diskussion

### 4.1 Der APOE-Polymorphismus als Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit

#### Das $\epsilon$ 4-Allel

Die in diesem Kollektiv untersuchten APOE-Genotypen der Gruppe der 69 AD-Patienten und der 54 Kontrollen zeigten eine Verteilung, die mit den bisher publizierten Daten der kaukasischen Bevölkerung vergleichbar ist:

Erste Untersuchungen in einer Gruppe von sporadischen AD-Fällen 1993 durch Saunders und Kollegen ergaben eine  $\epsilon$ 4-Allel-Frequenz von 0,36 für AD-Patienten und 0,16 für Kontrollen.

Fast identische Werte liegen für das Hamburger Kollektiv vor:  $\epsilon$ 4-Allel-Frequenz von 0,38 für Patienten und 0,15 für Kontrollen.

Vor dem Hintergrund einer "Normalverteilung" der APOE-Genotypen innerhalb der kaukasischen Bevölkerung bedeutet dies ein etwa 2,5faches Überwiegen der  $\epsilon$ 4-Allel-Frequenz in der Gruppe der Patienten gegenüber den Kontrollen (Gen-Häufigkeit in der Bevölkerung mit APOE- $\epsilon$ 3: 0,78, APOE- $\epsilon$ 4: 0,15 und APOE- $\epsilon$ 2: 0,07% (Roses, 1996)).

Ähnliche APOE4-Allel-Frequenzen konnten auch in anderen Studien reproduziert werden, eine geringe Varianz ist u.a. durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien erklärbar. So unterscheiden sich die bei Saunders oben erwähnten klinisch diagnostizierten AD-Patienten von in dem selben Artikel erwähnten autopsiebestätigten AD-Patienten durch eine etwas höhere Frequenz von 0,4 (gegenüber 0,36).

Peacock und Fink beschrieben 1994 eine Michigan-Population, in der die Genotypisierung mittels Gel-Elektrophorese durchgeführt wurde und somit eine von der PCR-Methode unabhängige Technik genutzt wurde. Sie fanden ebenfalls eine  $\epsilon$ 4-Allel-Frequenz von 0,4. Dies deutet auf vergleichbare Ergebnisse bei unterschiedlicher Methodik hin.

Niedrigere, aber immer noch hoch signifikante Frequenzen wurden z. B. bei Brousseau et al. für einen Vorort von Paris mit 0,25 beschrieben (Brousseau et al., 1994).

Die Variabilität der weltweit beschriebenen Daten - und damit nicht der Daten der kaukasischen Bevölkerungsgruppe - scheint eher aufgrund der unterschiedlichen  $\epsilon$ 4-Allel-Frequenz innerhalb der Kontrollen zu bestehen, die Assoziation des Allels mit AD bleibt jedoch konsistent.

So wird die  $\epsilon$ 4-Allel-Frequenz in Japan bei Kontrollen  $< 0,09$  angegeben, ist bei Patienten jedoch immer  $> 0,24$  (Kawamata et al., 1994).

Eine Ausnahme bildet eine Studie über afrikanisch-stämmige Amerikaner, in der dieser Effekt nicht beobachtet werden konnte (Maestre et al., 1995), diese Daten konnten jedoch nicht einstimmig bestätigt werden (Hendrie et al., 1995).

Trotz der beschriebenen unterschiedlichen Allel-Frequenzen für das  $\epsilon$ 4-Allel kann man anhand der klinischen Studien, einbezogen auch die vorliegende Hamburger Studie, davon ausgehen, daß etwa 25-40% der AD-Fälle auf das APOE 4-Allel als ein entscheidender Riskofaktor zurückzuführen sind.

Es stellt sich allerdings die Frage, welche anderen Faktoren in den Populationen, bei denen der  $\epsilon$ 4-Allel-Effekt nicht oder in geringerem Maße beobachtet werden konnte, eine Rolle spielen.

Auch das Relative Risiko bezüglich der Zugehörigkeit zu den verschiedenen Genotypen und der Alzheimer-Krankheit, angegeben als **Odds ratio**, weist annähernd vergleichbare Werte der Hamburger Population zu anderen Bevölkerungsstrukturen auf. In einer frühen Studie von Corder et al., 1993 erhöht sich das Risiko bei Patienten mit **einem  $\epsilon$ 4-Allel** auf den Faktor 2,84 und mit **zwei  $\epsilon$ 4-Allelen** auf den Faktor 8,07 verglichen mit den Genotypen  $\epsilon$ 2/3 oder 3/3.

In einer neueren Studie von Breitner et al., 1998 wird für 62-73 Jahre alte männliche Patienten, deren "age of onset" zwischen 54 und 73 Jahren lag, eine Erhöhung des Relativen Risikos auf 17,7 für den **Genotyp  $\epsilon$ 4/4** gegenüber dem Genotyp  $\epsilon$ 3/3 und 13,8 gegenüber allen anderen Genotypen angegeben. Für **heterozygote  $\epsilon$ 4-Allel-Träger** mit dem Genotyp  $\epsilon$ 3/4 betrug die Odds ratio 2,76 gegenüber  $\epsilon$ 3/3 Homozygoten und 2,01 gegenüber allen anderen Genotypen.

In der **Hamburger Population** erhöht sich das Risiko für  **$\epsilon$ 4-Homozygote** auf den Faktor 12,6 verglichen mit den  $\epsilon$ 3/3-Homozygoten und auf den Faktor 5,98 - verglichen mit allen anderen Genotypen.

Für  **$\epsilon$ 4-Heterozygote** findet sich eine Odds ratio von 4,27 - verglichen mit den  $\epsilon$ 3/3-Homozygoten und 5,06 für alle anderen Genotypen.

Es ergibt sich in der vorliegenden Studie über die Hamburger Population mit 4,27 bzw. 5,06 also ein etwas höheres Risiko für heterozygote  $\epsilon$ 4-Allel-Träger und ein Risiko für Homozygote, das mit 12,6 bzw. 5,98 zwischen den Werten der oben erwähnten Studien liegt.

Unterschiede in den Ergebnissen bei annähernd gleicher Allel-Frequenz liegen in der unterschiedlichen Verteilung der APOE-Genotypen begründet.

### **Das $\epsilon$ 2-Allel**

Bezüglich des  $\epsilon$ 2-Allels läßt sich, wie bei Corder et al. (1994), ein protektiver Effekt in der Hamburger Population feststellen: bei Individuen mit dem Genotyp  $\epsilon$ 2/3 verringert sich das Risiko, verglichen mit den  $\epsilon$ 3/3-Homozygoten, auf 0,31 (OR). Der protektive Effekt besteht in einer Reduzierung des Relativen Risikos zu erkranken und einer Erhöhung des durchschnittlichen Erkrankungsalters, nachgewiesen für die familiären und sporadischen Late-onset-Fälle.

Zusammengefaßt bestätigen oben erwähnte Ergebnisse also ein erhöhtes Vorkommen des  $\epsilon$ 4-Allels bei den untersuchten AD-Fällen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Sie zeigen außerdem eine Übereinstimmung mit anderen epidemiologischen Untersuchungen. Wie schon berichtet, erhöht das APOE- $\epsilon$ 4-Allel in dosisabhängiger Weise das Risiko, an AD zu erkranken, und es senkt zudem das Erkrankungsalter ("age of onset"). Für das  $\epsilon$ 2-Allel gilt Gegenteiliges: Ein protektiver Effekt konnte in der Hamburger Population durch ein reduziertes Erkrankungsrisiko (OR) nachgewiesen werden.

Da bestimmte Daten (Diskrimination zwischen sporadischer und familiärer Form sowie das Erkrankungsalter) in der vorliegenden Untersuchung nicht erhoben wurden, kann hierauf nicht eingegangen werden. In der überwiegenden Zahl handelt es sich jedoch um late-onset (63 der 69 AD Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt >60 Jahre) und sporadische Fälle, bei denen das Ausmaß einer eventuell positiven Familienanamnese nicht nachgewiesen werden konnte. Auf welche Art und Weise die unterschiedlichen Isoformen die Expression der Krankheit beeinflussen, bleibt noch spekulativ, Ansätze dazu finden sich im Kapitel 1.4: "Die Rolle des APOE bei der Alzheimer-Krankheit".

## **4.2 Weitere Risikofaktoren und protektive Faktoren im Vergleich von Patienten und Kontrollen**

### **Rauchen**

In der vorliegenden Studie scheint das Rauchverhalten bei Patienten und Kontrollen die Hypothese zu stützen, daß Rauchen als protektiver Faktor in Bezug auf die AD-Erkrankungswahrscheinlichkeit zu werten ist.

Das Relative Risiko, an AD zu erkranken wäre für Raucher oder Personen, die in der Vergangenheit geraucht haben, demnach um das 3,05fache verringert im Vergleich zu Personen, die nie geraucht haben.

Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein (Brenner et al., 1993; Graves et al., 1991; van Duijn et al., 1995), die ebenfalls ein niedrigeres Risiko für die Gesamtbetrachtung "Raucher/Ex-Raucher" oder "Nie geraucht" beschreiben. Das Relative Risiko in einer Re-Analyse mehrerer Fall-Kontroll-Studien (Graves et al., 1991) liegt danach zwischen 0,5 und 0,97. In einer Studie konnte die Assoziation nicht nachgewiesen werden (USA, Bedford, RR 1,53).

Neuere Untersuchungen hingegen haben eine Risikoerhöhung durch Rauchen feststellen können (Verdopplung), dies traf jedoch nur für Nicht-APOE- $\epsilon$ 4-Allel-Träger zu. Bei APOE- $\epsilon$ 4-positiven Individuen hatte das Rauchen keinen Effekt, so daß eine Interaktion zwischen dem Rauchen und dem APOE  $\epsilon$ 4-Genotyp postuliert wurde (Ott et al., 1998).

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden, es zeigte sich eher ein umgekehrtes Verhältnis: Nur bei den APOE- $\epsilon$ 4-Allel-Trägern war ein signifikanter Unterschied zwischen dem Rauchverhalten bei Patienten und Kontrollen zu sehen, war jedoch das  $\epsilon$ 4-Allel nicht vorhanden, zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied.

Eine Erklärung für die Beobachtung eines selteneren Vorkommens von Rauchern/Ex-Rauchern unter AD-Patienten wäre, daß Raucher, wenn sie an einer AD erkranken, im Verhältnis zu den Nicht-Erkrankten früher sterben und sich somit statistisch nur ein scheinbarer protektiver Effekt ergibt.

In der vorliegenden Studie könnten zudem auch Selektionsvorteile bezüglich der Kontrollen bestehen, die alle aus einem stationären Umfeld rekrutiert wurden und somit alle aufgrund einer somatischen Erkrankung behandelt wurden. Viele litten an einer

Arteriosklerose (zerebro-, kardiovaskuläre Erkrankung oder KHK), so daß der Grund der stationären Behandlung schon eine Folge des Rauchens gewesen sein könnte.

Zudem sollte bedacht werden, daß auch bei einer Risikoverminderung für AD das Risiko für andere Erkrankungen, die durch Rauchen verursacht werden (vaskuläre Erkrankungen oder Krebs) bestehen bleibt.

### **Nicht-Steroidale-Antirheumatika (NSAID)**

In der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob Patienten oder Kontrollen über einen längeren Zeitraum antiinflammatorische Medikamente eingenommen haben oder sie aktuell einnehmen. Zu dieser Medikamentengruppe wurde auch Acetylsalicylsäure gerechnet, ein Thrombozytenaggregationshemmer mit antiphlogistischer und analgetischer Wirkung.

Die erhobenen Befunde - Überwiegen der Einnahme von NSAID in der Kontrollgruppe - lassen einen protektiven Effekt vermuten, wie er in verschiedenen Publikationen bestätigt wurde; u.a. durch Breitner et al. 1994, der Hinweise darauf gibt, daß der protektive Effekt bei Patienten, die an Rheumatoider Arthritis erkrankt sind, möglicherweise durch die bei dieser Erkrankung verordneten antiinflammatorischen Medikamente verursacht wird. Untersucht wurden unter anderem dizygote Zwillinge (männliche und weibliche), dabei wurde ein um 50-75% reduziertes Erkrankungsrisiko für diejenigen festgestellt, die unter antiinflammatorischer Behandlung standen.

Und auch epidemiologische Untersuchungen einer Arbeitsgruppe um McGeer und Rogers (1990) ergaben, daß die Erkrankungs-Prävalenz bezüglich der Alzheimer-Demenz bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis deutlich unter jener der Allgemeinbevölkerung liegt ( zum Pathomechanismus siehe Kap. 1.5.5 ).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da ein enger Zusammenhang zwischen vaskulären Erkrankungen und der Einnahme bzw. Verordnung von Acetylsalicylsäure besteht.

Das Kontrollkollektiv wäre somit bezüglich der Medikamentenanamnese selektioniert und die Einnahme antiinflammatorischer Medikamente wäre somit nur ein Epiphenomen, evt. aber auch ein protektives Agens.

## **Arteriosklerose**

Verschiedenen Studien zufolge scheinen Patienten mit AD im Vergleich zu Patienten mit vaskulärer Demenz und Depression sowie altersentsprechenden gesunden Kontrollen seltener an begleitenden internistischen Erkrankungen zu leiden (Wolf-Klein et al., 1988). Die Prävalenz kardialer Erkrankungen und die von Hypertonie war z.B. bei AD-Patienten mit 24% deutlich niedriger als bei vergleichbaren Alterskollektiven.

Der vorliegenden Studie zufolge leiden deutlich mehr Kontrollen unter einer zerebro- oder kardiovaskulären Erkrankung als Patienten; dies stimmt mit der oben genannten Aussage überein.

Neuere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang nicht nachweisen (Kötter und Hampel 1998), sie gehen davon aus, daß bei bereits an AD erkrankten Patienten körperliche Beschwerden eher übersehen werden und die Diagnose daher seltener gestellt wird.

Weiterhin gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die gerade dem Zusammenhang zwischen Arteriosklerose, dem Apolipoprotein E und dem Vorkommen von Demenz nachgehen (u.a. Hofman et al., 1997) und eine deutliche Assoziation für vaskuläre Demenzen, AD und gemischte Formen feststellen konnten.

Bezüglich des Hamburger Kontroll-Kollektivs ist wiederum zu bedenken, daß die Rekrutierung unter stationären Bedingungen erfolgte und die zu einer Aufnahme führenden Erkrankungen unter anderem auch kardiale Ursachen hatten oder durch ein ischämisches Ereignis verursacht wurden.

Zudem konnte die Diagnose einer Arteriosklerose (und damit der zerebrovaskulären und kardiovaskulären Erkrankungen oder KHK) nur über die Eintragung in die Krankenakten gestellt werden, genauere Untersuchungsmethoden wie Doppler-Sonographie o.ä. wurden nicht eingesetzt; dies könnte somit zu Einschätzungsfehlern geführt haben.

Eine andere Vorstellung ist, daß sich altersassoziierte Erkrankungen entweder in Form einer Arteriosklerose manifestieren und diese Patienten vor einer AD "geschützt" sind oder umgekehrt.

Faktoren, die diese Hypothese stützen könnten, bleiben jedoch zu diskutieren.

Die Tatsache, daß sich bezüglich einer KHK keine unterschiedliche Verteilung nachweisen ließ, könnte vermuten lassen, daß diese Patienten bereits an ihrer Erkrankung verstorben sind.

## **Hypothyreose, Hyperthyreose bzw. Medikation mit Thyreostatika**

Eine Assoziation zwischen AD und **Hypothyreose** aktuell oder in der Vorgeschichte konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Dies deckt sich mit anderen Studien, die ebenfalls keinen Einfluß dieses Parameters auf das Risiko zu erkranken feststellen konnten.

Bezüglich des Nachweises einer aktuell vorliegenden **Hyperthyreose bzw. einer Medikation mit einem Thyreostatikum** zeigt sich jedoch ein Überwiegen in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis konnte in der italienischen Studie, die in die Reanalyse von 1991 mit einfloß, ebenfalls gezeigt werden (Relatives Risiko wird mit 0,5 angegeben, CI 0,0-4,3), obwohl in der Gesamtbetrachtung aller Studien keine Assoziation gefunden wurde (Breteler et al., 1991).

In Anbetracht dessen, daß die Kontrollprobanden dieser Studie zwar unter einer Hyperthyreose gelitten haben, zum Erhebungszeitpunkt jedoch alle unter thyreostatischer Behandlung standen, wäre der Effekt einer Überproduktion von Schilddrüsenhormonen ein zurückliegender; denn unter Medikation sind hyperthyreote Patienten wieder euthyreot und unterscheiden sich nicht von Gesunden. Zudem könnte der Effekt auch indirekt durch die Medikation mit dem Thyreostatikum ausgelöst worden sein. Um eine Erklärung hierfür zu finden, müßte also vor allem der Dauer der Erkrankung bzw. der medikamentösen Behandlungsdauer nachgegangen werden.

## **Östrogene oder Lipidsenker in der Vorgeschichte oder aktuell**

Da **Östrogenen** eine Reihe von positiven Effekten auf das Nervensystem, darunter neurotrophische und neuroprotektive Funktionen, zugeschrieben werden können, ist eine Hormonersatztherapie bei Frauen in der Menopause in mehreren Studien untersucht worden. Ein positiver Effekt wurde insbesondere in Form eines verzögerten "age of onset" und damit einer Risikominderung auf eine OR von 0,69 festgestellt (Paganini-Hill und Henderson 1994). Desweiteren konnte auch eine Verbesserung kognitiver Funktionen bei Patientinnen mit AD nachgewiesen werden (Ohkura et al., 1994).



Bei einem Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied festgestellt werden; nur insgesamt drei Frauen aus beiden Gruppen standen zum Erhebungszeitpunkt unter Östrogensatztherapie.

Sicherlich muß bei dieser Betrachtung die geringe Prävalenz der Hormonersatztherapie bei Frauen höheren Alters berücksichtigt werden, so daß diese Untersuchung keine richtungweisenden Befunde liefern kann.

Ebenso verhält es sich mit der Einnahme von **Lipidsenkern**. Aus beiden Gruppen nahmen jeweils fünf Patienten einen Lipidsenker ein, auch hier liegt somit kein signifikanter Unterschied vor, bzw. das Kollektiv erscheint zu klein, als daß statistisch richtungweisende Aussagen getroffen werden könnten.

### **Depression in der Anamnese**

Die Anamnese bezüglich einer depressiven Erkrankung zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen, etwa gleich viele Patienten aus beiden Gruppen waren erkrankt oder litten aktuell unter einer Depression (sechs Patienten und sieben Kontrollen).

Die Hypothese, daß Depressionen direkt an der Pathogenese der AD beteiligt seien, kann in der vorliegenden Population also nicht bestätigt werden, wenn auch hier die Fallzahl mit sechs bzw. sieben Patienten als zu gering erscheint.

Zudem birgt die rein anamnestische Frage nach einer Depression das Risiko, nicht korrekt beantwortet zu werden, da Personen oft leichtfertig mit diesem Begriff umgehen. Auch eine exakte Differenzierung des Krankheitsbildes aufgrund eines klinischen Eindruckes, da retrospektiv erhoben, erscheint somit erschwert.

## **Kopfverletzung in der Anamnese**

Die Frage nach einer schweren Kopfverletzung mit Bewußtlosigkeit wurde von mehr Patienten mit "Ja" beantwortet als von Kontrollen, obwohl das Ergebnis nicht signifikant ist.

In mehreren Studien ist ein Schädel-Hirn-Trauma als Risikofaktor beschrieben worden (Mayeux et al., 1993, Mortimer et al., 1991), wenige konnten diesen Zusammenhang nicht herstellen (Chandra et al., 1989, Li et al., 1992).

In der Reanalyse von Fall-Kontroll-Studien durch Mortimer et al. (1991) wird ein Relatives Risiko von 1,82 (95% CI 1,26-2,67), gepoolt aus sieben anderen Studien, beschrieben.

Unter Berücksichtigung des APOE-Genotyps zeigt sich ein Überwiegen von APOE- $\epsilon$ 4-Homo- und Heterozygoten in der Gruppe der Patienten (4 von 6), während in der Gruppe der Kontrollen kein Individuum ein APOE- $\epsilon$ 4-Allel besaß.

Auch diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen früherer Untersuchungen von u.a. Mayeux et al. 1995, die bei Anwesenheit eines oder zweier  $\epsilon$ 4-Allele ein um das 10,5fach erhöhtes Risiko gegenüber Nicht- $\epsilon$ 4-Trägern, an AD zu erkranken, nachweisen konnten, wenn eine Kopfverletzung in der Vorgeschichte bekannt war.

Da eine Kopfverletzung an sich ein eher seltenes Ereignis in der Bevölkerung ist, wäre in dieser Untersuchung zu einer statistisch sicheren Aussage eine höhere Patienten/Kontroll-Zahl erforderlich, mit dem vorliegenden Ergebnis bleibt die Aussage nur richtungweisend.

## **Krebs in der Anamnese**

Die Anamnese bezüglich karzinomatöser Erkrankungen weist etwa die gleiche Prävalenzrate wie Depressionen in der Anamnese auf (sechs bei den Patienten und sechs bei den Kontrollen) und ist somit in ihrem Ausprägungsgrad nicht signifikant.

Daten hierzu sind, unter Berücksichtigung des aktuellen Diskussionsstandes, anscheinend nicht publiziert worden.

## **Familienanamnese von Demenz, M. Parkinson oder Down-Syndrom**

Zweitwichtigster biologischer Risikofaktor neben dem Alter ist das Vorhandensein von Erstgradangehörigen mit einer Demenzerkrankung (Breteler et al., 1992).

In der vorliegenden Studie zeigte sich zwar ein Überwiegen von **Demenzerkrankten** in der Familie in der Gruppe der Patienten, die Ergebnisse erreichten jedoch keine signifikanten Werte.

In einem größeren Kollektiv sollte sich dieses Ergebnis signifikant bestätigen lassen.

Die Betrachtung der **Familienanamnese von M. Parkinson und M. Down** ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede: Kein Patient hatte einen Familienangehörigen mit M. Parkinson und nur eine Kontrolle gab eine positive Familienanamnese an.

Ein Down-Syndrom kam weder in der Gruppe der Patienten noch bei den Kontrollen in der Familie vor.

### 4.3. Der APOE-Polymorphismus und Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen

Die quantitative Messung der Lipidwerte bei Patienten und Kontrollen hat bei Betrachtung von Männern und Frauen gemeinsam nur für das Lp(a) einen signifikanten Unterschied ergeben.

Eine größere Anzahl von Patienten lag unterhalb des Medians von 8 mg/dl im Vergleich zu Kontrollen (42 von 68 Patienten und 21 von insgesamt 53 Kontrollen).

Da das Lp(a) als unabhängiger genetischer Risikofaktor für das Auftreten von Arteriosklerose gewertet wird, und prospektive Studien zeigen konnten, daß das Lp(a) als Risikofaktor für KHK gilt, stimmen die im vorigen Kapitel beschriebenen Ergebnisse mit denen der Literatur überein. Dazu zählen a) das vermehrte Vorkommen von Arteriosklerose bei den Kontrollen und b) das vermehrte Auftreten von KHK bei Kontrollen im Verhältnis zu Patienten (24,1% vs 14,49% - nicht im Ergebnisteil erwähnt, da nicht signifikant). Die fehlende Signifikanz wäre mit der Erklärung eines evt. früheren Todes von KHK-Patienten vereinbar.

Der pathophysiologische Wirkmechanismus des Lp(a) wird über mehrere Angriffspunkte erklärt. Lp(a) konnte in arteriosklerotischen Plaques nachgewiesen werden. Apo(a) bindet an den Plasminogenrezeptor. Gleichzeitig hohe LDL- und Lp(a)-Konzentrationen bedeuten ein besonders hohes Arterioskleroserisiko.

Zusammengefaßt könnten diese Befunde eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von arteriosklerose-assoziierten Erkrankungen (kardio- und zerebro-vaskuläre Erkrankung sowie KHK) bei den Kontrollen darstellen und würden somit das Lp(a) als einen für die Arteriosklerose unabhängigen genetischen Faktor bestätigen.

Da das Lp(a) nicht geschlechtsspezifisch verteilt ist, läßt sich die fehlende Signifikanz bei Männern in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der niedrigen Fallzahl erklären.

Eine zweite wichtige Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose wird über den Cholesterin-Metabolismus dem **APOE-Gen** zugeschrieben, so daß auf diese Weise die Verbindung zur Alzheimer-Krankheit hergestellt werden kann.

Der APOE-Polymorphismus wird für 4-8% der Schwankung des Serum-Gesamt-Cholesterin- und des LDL-Levels verantwortlich gemacht (Boerwinkle und Sing 1987). Das  $\epsilon 4$ -Allel ist im Verhältnis zum  $\epsilon 3$ -Allel mit höheren Gesamt-Cholesterin-Konzentrationen verbunden, während dem  $\epsilon 2$ -Allel gegenteilige Effekte zugeschrieben werden.

Dem  $\epsilon 4$ -Allel wird neben seiner Rolle in der Arteriosklerose außerdem eine Beteiligung an der Genese des Myokard-Infarktes zugeordnet (Stengard 1998).

Zu erwarten wäre also, daß Kollektive mit einer erhöhten  $\epsilon 4$ -Allel-Frequenz, wie die Gruppe der Alzheimer-Patienten in diesem untersuchten Kollektiv, ebenfalls im Durchschnitt höhere Cholesterin-Konzentrationen aufweisen.

Dies ist auch der Fall, wenn man diejenigen Patienten betrachtet, deren Alter unterhalb des Durchschnitts von 74 Jahren liegt.

Bei ihnen liegen die Werte für das Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin sowie für das APOAI bei den Patienten signifikant über denen der Kontrollen. Das APOB war bei den Patienten erhöht, jedoch nicht in einem signifikanten Bereich ( $p = 0,12$ ). Für die Triglyceride zeigen die Kontrollen signifikant höhere Werte als die Patienten.

Diese Werte stimmen mit der Verteilung der Lipoproteine auf die jeweiligen APOE-Genotypen überein, die bei **vorhandenem  $\epsilon 4$ -Allel** eine signifikante Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und des APOB's gegenüber den **Nicht- $\epsilon 4$ -Allel-Trägern** zeigen.

Insgesamt spiegeln diese Daten also den engen Zusammenhang zwischen dem APOE-Gen, insbesondere dem APOE- $\epsilon 4$ -Allel, und der Alzheimer Demenz einerseits und den Serum-Lipidwerten andererseits wider und deuten auf eine Verbindung zwischen der Arteriosklerose, dem Apolipoprotein E und dem Auftreten von Demenz hin, insbesondere der Alzheimer-Demenz.

Dies wurde in der Rotterdam-Studie von Hofman et al. 1997 beschrieben, die eine Erhöhung des Relativen Risikos, verglichen von AD ohne Arteriosklerose mit AD mit schwerer Arteriosklerose, mit einer OR von 3,0 angeben und eine zusätzliche Erhöhung des Relativen Risikos auf 3,9 (95% CI 1,5-6,0) bei Trägern des APOE- $\epsilon 4$ -Genotyps feststellen konnten.

Eine Erhöhung des Relativen Risikos fanden sie ebenfalls für den zweiten wichtigen Subtyp der Demenz, die vaskuläre Demenz mit einer OR von 19,8 (4,1-95,0).

Der fehlende Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen AD und Arteriosklerose in dieser Studie könnte auf eine unzureichende internistische Diagnostik bei den AD-Patienten zurückzuführen sein, könnte aber ebenso Folge eines altersbedingten Effektes sein, da Patienten mit arterioskleroseassoziierten Erkrankungen früher sterben, oder mag auch einen fehlenden Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen beschreiben, obwohl dies aufgrund der erhöhten Lipidwerte bei Patienten < 74 Jahre eher unwahrscheinlich erscheint.

## 5. Zusammenfassung

Die in diesem Kollektiv untersuchten APOE-Genotypen der Gruppe der 69 AD-Patienten und der 54 Kontrollen zeigen eine Verteilung, die mit den bisher publizierten Daten der kaukasischen Bevölkerung vergleichbar ist:

Die **Frequenz für das APOE-e4-Allel** liegt bei 0,38 für Patienten und 0,15 für Kontrollen.

Das **Risiko**, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, erhöht sich damit bei Vorliegen eines  $\epsilon$ 4-Allels auf einen Faktor von 4,27 bzw. 5,06 (je nach gewählter Basiskategorie) und bei homozygoten Trägern des  $\epsilon$ 4-Allels auf einen Faktor von 5,98 bzw. 12,6 (jeweils angegeben als Odds Ratio).

Bei Betrachtung der **Lipidwerte** zeigte sich nur für das Lp(a) ein signifikant höherer Wert für die Gruppe der Kontrollen, wodurch dessen Rolle als unabhängiger genetischer Faktor in der Pathogenese der Arteriosklerose gestützt wird.

Bei gezielter Betrachtung der Gruppe der Patienten und Kontrollen, die unterhalb des Altersdurchschnitts von 74 Jahren lagen, ergab sich jedoch eine signifikante Änderung im Lipidprofil. Dies stimmte mit der allgemeinen Verteilung der Lipide und Lipoproteine auf die jeweiligen APOE-Genotypen überein: bei **vorhandenem e4-Allel** zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins und des APOB's gegenüber den **Nicht-e4-Allel-Trägern**.

Bezüglich der untersuchten **nichtgenetischen Faktoren** ergab sich für folgende Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen: Rauchen, die Einnahme von NSAID, den Nachweis cerebraler und vaskulärer Erkrankungen und die Behandlung einer Hyperthyreose durch Thyreostatika. Rauchen und die Einnahme von NSAID sowie die Behandlung einer Hyperthyreose scheinen eher protektiv zu wirken, dabei sind insbesondere Selektionsfehler bei der Kontrollen-Rekrutierung nicht zu unterschätzen; Arteriosklerose (CVD und kardiovaskuläre Erkrankungen) scheint bei den Kontrollen häufiger vorzukommen, wobei auch hier Selektionsfehler oder die Art der Diagnosestellung zu falschen Interpretationen führen können.

Desweiteren liegt eine wichtige Fehlerquelle in der Probandenbefragung selbst, die zu unkorrekter Beantwortung der Items führen kann, da Ereignisse falsch dargestellt werden oder nicht erinnert werden (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Depression, Familienanamnese von Demenz, M. Parkinson oder Down-Syndrom).

Zu berücksichtigen ist auch das eher kleine Untersuchungs-Kollektiv, in dem selten vorkommende Ereignisse zu keinem signifikanten Unterschied führen können.

Die Frage nach den nichtgenetischen Ursachen der Alzheimer-Demenz bleibt also weiterhin relevant und könnte in Form größerer Stichproben sicher eindrucksvoller gestaltet werden.

Die Beteiligung des APOE-Gens an der Pathogenese hingegen erscheint durch die vorliegende Untersuchung ein weiteres Mal bestätigt. Aber nichts desto trotz sollte jeder, der glaubt, nun seinen APOE-Genotyp bestimmen lassen zu müssen, sich statt dessen die Frage stellen, ob er noch die Telefonnummer seiner Schwiegermutter erinnert (nach Friedrich C. Luft, ein Kommentar von 1997) - denn, "das APOE- $\epsilon$ 4-Allel ist weder eine hinreichende noch notwendige Voraussetzung für die Alzheimer-Demenz" (zahlreiche Literaturstellen).



## 6. Literaturverzeichnis

- Aisen PS und Davis KL (1994). Inflammatory mechanism in Alzheimer's disease : implications for therapy. *Am J Psychiatry* 151; 1105-1113.
- Almkvist O, Bäckmann L, Basun H, Wahlund LO (1993). Patterns of neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex* 29: 661-3.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.ed. (DSM-IV). (APA: Washington DC 1994).
- Arai H, Terajima M, Miura M, Higuchi S, Muramatsu T, Machida N, Seiki H, Takase S, Clark CM, Lee VMY et al., (1995). Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38: 649-652.
- Arai H (1996). Biological Markers for the Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 179; 65-79.
- Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D (1986). The Association between Serum Lp(a) Concentrations and Angiographically Assessed Coronary Atherosclerosis . *Atherosclerosis* 62: 249-257.
- Bales KR, Verina T, Dodel RC, Du Y, Altstiel L, Bender M et al., (1997). Lack of Apolipoprotein E dramatically reduces amyloid  $\beta$ -peptid deposition. *Nature Genet.*; 17: 263-64.
- Bauer J (1994). *Die Alzheimer-Krankheit*. Schattauer, Stuttgart-NewYork.
- Behl C, Davis J, Cole GM, Schubert D (1992). Vitamin E protects nerve cells from amyloid beta protein toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 186: 944-950.
- Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D (1994). Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell* 77: 817-827.
- Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK (1989). The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature*; 341: 162-4.
- Bickel H (1994). Demenz und Pflegebedürftigkeit im höheren Lebensalter. *MMW* 136; 640-643.
- Bickel H (1995). Epidemiologie der Demenzen. *Psycho* 21; 716-722.

- Blomberg M, Jensen M, Basun H, Lannfelt L, Wahlund L-O (1996). Increasing cerebrospinal fluid tau levels in a subgroup of Alzheimer patients with apolipoprotein E allele  $\epsilon 4$  during 14 month follow-up. *Neurosci. Lett.*; 214: 163-66.
- Boerwinkle E, Sing CF (1987). The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. III. Simultaneous estimation of the frequencies and effects of the apolipoprotein E polymorphism and residual polygenic effects on cholesterol, betalipoprotein and triglyceride levels. *Ann Hum Genet* 51: 211-226.
- Boerwinkle E, Visvikis S, Welsh D, Steinmetz J, Hanash SM, Sing CF (1987). The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. The role of apolipoprotein E polymorphism in determining levels, variability, and covariability of cholesterol, beta-lipoprotein and triglycerides in a sample of unrelated individuals. *Am J Hum Genet*; 27: 567-82.
- Boerwinkle E, Utermann G (1988). Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on APOE, apoB and cholesterol metabolism. *Am J Hum Genet*; 42: 104-12.
- Breitner JCS, Gau BA, Welsch KA, Plassmann BL, McDonald WM, Helms MJ, Anthony JC (1994). Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease. *Neurology* 44: 227-32.
- Breitner JC, Jarvik GP, Plassman BL, Saunders AM, Welsh KA (1998). Risk of Alzheimer's disease with the epsilon 4 allele for apolipoprotein E in a population-based study of men aged 62-73 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 (1): 40-4.
- Breteler MMB, Claus JJ, van Duijn CM, Launer LJ, Hofman A (1992). Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 14: 59-82.
- Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, et al., (1993). Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology* 43: 293-300.
- Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson E (1994). Postmenopausal Estrogen Replacement Therapy and the Risk of Alzheimer's disease: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidem* 140: 262-67.

- Brousseau T, Legrain S, Berr C, Gourlet V, Vidal O, Amouyel P (1994). Confirmation of the  $\epsilon$ 4-Allele of the Apolipoprotein E Gene as a Risk factor for Late-Onset Alzheimer's disease. *Neurology* 44: 342-344.
- Brown MS, Goldstein JL, A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*; 232: 34-47.
- Buch K, Riemenschneider P, Bartenstein et al., (1998). Tau Protein: ein potentieller biologischer Indikator zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt* 69: 379-385.
- Burns A, Jacoby R, Levy R (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. *Br J Psychiat* 157: 72-94.
- Calne DB, Eisen A, McGreer EM, Spencer P (1986). Alzheimer's disease, Parkinson's disease, motoneuron disease: abiotropic interaction between ageing and environment? *Lancet* ii, 1067-70.
- Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada (1994). *Neurology* 44: 2078-2080.
- Chandra V, Kokmen E, Schoenberg BS, Beard CM (1989). Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1576-78.
- Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ (1992). Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 49: 486-91.
- Cobb JL, Wolf PA, Au AR et al., (1995). The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 45: 1707-1712.
- Cohen D, Eisdorfer C, Gorelick P, Paveza G, Luchins DJ, Freels S, Ashford JW, Semla T, Levy P, Hirschmann R (1993). Psychopathology associated with Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol* 48: 225-60.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter J, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993). Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. *Science*; 261: 921-923.
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Rimmler JB, Locke PA, Conneally PM et al., (1994). Protective effect of Apolipoprotein E Type 2 Allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*; 7: 180-84.

- Cummings JL (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.* 50; 873-880.
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988). Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*; 114: 55-9.
- Diagnostisches und statistisches :Manual psychischer Störungen (DSM III R).(1989). American Psychiatric Association, Washington.
- Ditter SM, Mirra SS (1987). Neuropathologic and clinical features of Parkinsons´s disease and Alzheimer´s disease patients. *Neurology* 37: 745-60.
- Dobie DJ, Raskind MA (1990). Biology in geriatric psychiatry: diagnostic implications. In: TasmanA, Goldfinger SM, Kaufman CA, eds. *American Psychiatric Press Reciew of Psychiatry*, vol 9. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Ehrhardt T, Kötter HU, Hampel H,et al.(1997). *Z. Gerontopsycholog Psychiat* 10:85-98.
- Fillit H, Weinreb H, Cholst I, et al., (1986). Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia Alzheimer´s type. *Psychoneuroendocrinology* 11: 337-345.
- Foerstl H, Burns A, Leva R, Cairns N, Luthert P, Lantos P (1992). Neurologic signs in Alzheimer´s disease. *Arch Neurol* 49: 1038-42.
- Friedland RP (1993). Alzheimer´s disease: clinical features and differential diagnosis. *Neurology* 43 (suppl): 45-51.
- Gilleard CJ, Kellett JM; Coles JA; Millard PM, Honavar M, Lantos PL (1993). The St. George´s dementia bed investigation study: cardiovascular, neurological and neuropsychological correlates. *Acta Psychiatr Scand* 87: 273-8.
- Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, Mant R, Newton P, Rooke K, Talbot C, Pericak-Vance M, Roses A, Williamson R, Rosser M, Owen M, Hardy J (1991).Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer´s disease. *Nature* 349; 704-706.
- Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, et al., (1990). Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 10: 1286-91.
- Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al., (1991). Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer´s disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20 (suppl. 2): 48-57.

- Hampel H, Teipel SJ, Kötter HU, Horwitz B, Pfluger T, Mager T, Möller HJ (1997). Strukturelle Magnetresonanztomographie in der Diagnose und Erforschung der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Nervenarzt* 68: 365-378.
- Haupt M, Kurz A, Romero B (1992). Psychopathologische Störungen bei beginnender Alzheimerscher Krankheit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 60:3-7.
- Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE (1986). Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 36: 1226-30.
- Hefti F, Hartikka J, Knusel B (1989). Function of neurotrophic factors in the adult and aging brain and their possible use in the treatment of neurodegenerative disease. *Neurobiol Aging* 10: 515-33.
- Hendrie HC, Hall KS, Hui S, et al., (1995). Apolipoprotein E genotypes and Alzheimer's disease in a community of elderly African Americans. *Ann Neurol* 37: 118-20.
- Hensley K, Carney JM, Mattson MP, Aksenova M, Harris M, Wu JF, et al., (1994). A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3270-3274.
- Heston LL, Mastri AR, Anderson E, White J (1981). Dementia of the Alzheimer type. Clinical genetics, natural history and associated conditions. *Arch Gen Psychiatr* 38:1085-90).
- Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA et al., (1984). Alzheimer's disease. A study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 15: 335-41.
- Hofman A, Schulte W, Tanja TA, et al., (1989). History of dementia and Parkinson's disease in 1<sup>st</sup> degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1589-92.
- Hofman A, Rocca WA, Brayne C, et al., (1991). The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 20:736-748.
- Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 349 (9046): 151-54.
- Huff FJ, Auerbach J, Chakravarti A, Boller F (1988). Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 38: 786-90.

- Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD 10 (1991). Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO, Genf.
- Ischii K, Tamaoka A, Mizusawa H, Shoji S, Ohtake T, Fraser P et al., (1997). A beta 1-40 but not A beta 1-42 levels in cortex correlate with APOE  $\epsilon$ 4 allele dosage in sporadic AD. *Brain Res.*; 748:250-252.
- Jensen M, Basun H, Lannfelt L (1995). Increased cerebrospinal fluid tau levels in patients with AD. *Neurosci Lett.*; 186: 189-191.
- Jorm AF, Van Duijn CM, Chandra V, et al., (1991). Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20: 43-47.
- Kang DE, Saitho T, Chen X, et al., (1997). Genetic association of the low density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 49: 56-61.
- Katzman R (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*; 43: 13-20.
- Kawamata J, Tanaka S, Shimohama S et al., (1994). Apolipoprotein E polymorphism in Japanese Patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1414-16.
- Kaprio J, Ferrell RE, Kottke BA, Kambho MI, Sing CF (1991). Effects of polymorphisms in apolipoproteins E, A-IV, and H on quantitative traits related to risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb*; 11: 1330-48.
- Kötter HU und Hampel H (1998). Komorbidität dementieller Erkrankungen. *Fortschritte der Medizin* 116:44-46.
- Kurz A. Neurobiologie, Ursachen und Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit. In: Wächter C (1997). *Demenzen*. Thieme. S.9,11.
- Kurz A, Haupt M, Hofmeister EM, Pollmann S, Romero B, Ulm K, Zimmer R (1991). Das Erscheinungsbild der Alzheimer-Krankheit im täglichen Leben. *Nervenarzt* 62:277-82.
- Lansbury PT et al.(1995). Structural model for the  $\beta$ -amyloid fibril based on interstrand alignment of an antiparallel-sheet comprising a C-terminal peptide. *Nat Structural Biol.* 2; 990-998.

- Le Bars, PL; Katz MM, Bermann N, et al., (1997). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *J Amer Med An* 278: 1327-1332.
- Lee VM-Y, Balin BJ, Otvos L, Trojanowski JQ (1991). A major subunit of paired filaments and derivatized forms of normal tau. *Science* 251; 675-678.
- Lendon CL, Ashall FD, Goate AM (1997). Exploring the etiology of Alzheimer's disease using molecular genetics. *JAMA* 277: 825-831.
- Levy-Lahad E, Bird TD (1996). Genetic Factors in Alzheimer's disease: Review of recent advances. *Ann Neurol* 40(6); 829-840.
- Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al.(1995). A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 269; 970-973.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj p, et al., (1995). A candidate for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus (1995). *Science* 269; 973-977.
- Li G, Shen YC, Li YT, Chen CH, Zhau YW, Silverman JM (1992). A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 42: 1481-1488.
- Liao A, Nitsch RM, Greenberg SM, Finckh U, Blacker D, Albert M, Rebeck GW, Gomez-Isla T, Clatworthy A, Binetti G, Hock C, Mueller-Thomsen T, Mann U, Zuchowski K, Beisiegel U, Staehelin H, Growdon JH, Tanzi RE, Hyman BT (1998) Genetic association of an  $\alpha$ 2-macroglobulin (Val 1000 Ile) polymorphism and Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, Vol 7, No.12 1953-1956.
- Maestre G, Ottmann R, Stern Y, Gurland B, ChunM, Tang M et al., (1995). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks. *Ann. Neurol.*; 37: 254-59.
- Mann DMA (1993). Association between Alzheimer's disease and Down-Syndrome: Neuropathological observations. In Berg JM, Karlinski J, Holland AJ, eds. *Alzheimer's disease, Down-Syndrome and their relationship*. Oxford: Oxford University Press, 71-92.
- Markesbery WR (1997). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 23: 134-147.
- Mattson MP (1995). Untangling the pathophysiochemistry of  $\beta$ -amyloid. *Nat. Structural Biol.* 2; 926-928.

- Mayeux R, Ottman R, Tang MX, et al., (1993). Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first degree relatives. *Ann Neurol* 33: 494-501.
- Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang M-X, Ginsberg H, Chun M, Tycko B, Shelanski M (1995). Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein- $\epsilon$ 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 45: 555-557.
- McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J (1990). Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *Lancet* 335: 1037.
- McGeer PL, McGeer EG (1995). The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 21: 195-218.
- McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34; 939-944.
- Maurer K, Ihl R, Frölich L (1993). *Alzheimer. Grundlagen, Diagnostik, Therapie.* Springer, Berlin-Heidelberg-NewYork. S.7.
- Mayeux R et al., (1993). Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Ann Neur* 33:494-501.
- Mayeux R, Sano M, Chen J, Tetmichi T, Stern Y (1991). Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders. *Arch Neurol* 48: 269-73.
- Möller HJ (1996). Tacrin, Möglichkeiten und Grenzen bei der Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Psychopharmakotherapie* 3: 103-108.
- Montoya SE, Aston CE, Dekosky SI, et al., (1998). Bleomycin hydrolase is associated with risk of sporadic Alzheimer's disease. *Nat Genet* 18: 211-217.
- Mortimer JA, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofman A (1991) Head Trauma as a Risk Factor for Alzheimer's disease: A Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies. *Int J Epidemiol* 20 (2): 28-35.
- Mortimer JA et al., (1991). Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collanborativ re-analysis of case-control studies. *Int J Epidem* 20 (suppl. 2):28-35.



- Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D et al., (1995). Reduction of  $\beta$  amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38: 643-648.
- Müller WE, Mutschler E, Riederer P (1995). Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatr* 28: 113-124.
- Nee LE, Eldrige R, Sunderland T ,et al., (1987). Dementia of Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology* 37: 359-363.
- Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI (1995). Apolipoprotein E epsilon Allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. *Nature Med.*; 1: 135-37.
- Nitsch R M, Rebeck G W, Deng M, Richardson U I, Tennis M, Schenk D B, Vigo-Pelfrey C, Lieberburg I, Wurtmann R J, Hyman B T, Growdon J H (1992). Cerebrospinal fluid levels of amyloid-beta-protein in Alzheimer's disease: Inverse correlation with severity of dementia and effect of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 37; 512-518.
- Ohkura T, Teshima Y, Isse K, et al., (1995). Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. *Menopause* 2: 13-18.
- Oliver C, Holland AJ (1986). Down's syndrome and Alzheimer's disease : a review. *Psychol-Med.* 16(2); 307-322.
- Ott A, Slioter AJC, Hofman A, et al., (1998). Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam study. *Lancet* 351: 1840-43.
- Paganini-Hill A, Henderson VW (1994). Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in woman. *Am J Epidemiol* 140: 256-61.
- Payami H, Schellenberg GD, Zarepari S, et al., (1997). Evidence for association of HLA-A2 allele with onset age of Alzheimer's disease. *Neurology* 49: 512-518.
- Peacock ML, Fink JK (1994). APOE 4 Allelic Association with Alzheimer's disease: Independent Confirmation Using Denaturing Gradient Gel Electrophoresis. *Neurology* 44: 339-341.
- Petry S, Cummings JL, Hill MA, Shapira J (1988). Personality alterations in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 45: 1187-90.

- Procter AW, Lowe SL, Palmer AM, Francis PT, Esiri MM, Stratmann C, Najlerahim A, Patel AJ, Hunt A, Bowen DM (1988). Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease. *J. neurol. Sci.* 84; 125-140.
- Reblin T, Rath M, Niendorf A, Wolf K, Krebber J, Beisiegel U, Greten H (1990). Lipoprotein(a): Ein neuer Risikofaktor für Atherosklerose. *Der Kassenarzt* 19: 38-44.
- Roberts GW, Allsop D, Bruton CJ (1990). The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 53: 373-78.
- Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Graham DI (1991). Beta A4 amyloid protein deposition in brain after head trauma. *Lancet* ii, 1422-1423.
- Roberts GW et al., (1994).  $\beta$ -amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 57: 419-425.
- Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al., (1991). Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 30; 381-390.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva E, et al., (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376; 775-778.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50:136-145.
- Rösler N, Bauer J, Berger M, Hüll M, Lieb K, Wolf R (1996). Demenzerkrankungen- Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie. *Fortschr. Med.* 114Jg., Nr.28: 29-38.
- Roses AD (1996) Apolipoprotein E in neurology. *Current opinion in neurology*, 9:265-270.
- Roses AD, Einstein G, Gilbert J, Goedert M, Han S-H, Huang D, Hulette C, Masliah E; Pericak-Vance MA, Saunders AM, Schmechel DE, Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Xi P-T (1996). Morphological, Biochemical and Genetic Support for an Apolipoprotein E Effect on Microtubular Metabolism. *Ann NY Acad Sci.* Jan 17 777:146-157.
- Rubin EH, Morris JC, Storandt M, Berg L (1987). Behavioural changes in patients with mild senile dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* 21: 55-62.

- Salomon A, Jao SC, Marcinowski K, et al., (1996). Nicotine inhibits amyloid formation by the  $\beta$  peptide. *Biochemistry* 35: 13568-78.
- Samuel W et al., (1994). Clinical correlates of cortical and nucleus basalis pathology in Alzheimer's dementia. *Arch. Neurol.* 51; 772-778.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al., (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 336: 1216-1222.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St. George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH et al., (1993). Association of apolipoprotein E allele  $\epsilon$ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43: 1467-1472.
- Sherwin BB (1996). Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 87 (suppl. 2): 20-26.
- Small GW, Leuchter AF, Mandelkern MA, La-Rue A, Okonek A, Lufkin RB, Jarvic LF, Matsuyama SS, Bondareff W (1993). Clinical, neuroimaging and environmental risk differences in monozygotic female twins appearing discordant for dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 50(2):209-19.
- Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al.(1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 258; 668-671.
- Schippling S, Kontush A, Arlt S, Buhmann C, Stürenburg HJ, Mann U, Müller-Thomsen T, Beisiegel U (in press). Increased Lipoprotein Oxidation in Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's disease.
- Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH et al., (1993). Increased amyloid  $\beta$ -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset AD. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 90: 9649-53.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y et al., (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375; 754-760.
- Shimokawa M, Yanagisawa K, Nishiye H, Miyatake T (1993). Identification of amyloid precursor protein in synaptic plasma membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 196; 240-244.
- Sing CF, Davignon J (1985). Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet*; 37: 268-85.
- Sisodia SS, Koo EH, Beyreuter K, et al., (1990). Evidence that  $\beta$  amyloid protein in Alzheimer's disease is not derived by normal processing. *Science* 248; 492-495.

- Smith CD, Carney JM, Starke Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA, et al., (1991). Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10540-10543.
- Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, et al., (1995). History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 6: 366-369.
- Spector R (1977). Vitamin homeostasis in the central nervous system. *N Engl J Med* 296: 1393-1398.
- Stengard JH, Weiss KM, Sing CF (1998). An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for APOE. *Hum Gen* 103: 234-41.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al., (1994). Influence of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease. *JAMA* 271: 1004-1010.
- Stewart WF, Kawas C, Corrada M, et al., (1997). Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 48:626-632.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS et al., (1993). Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 1977-1981.
- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, Saunders AM, Huang D, Corder EH et al., (1994). Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer's disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp. Neurol*; 125:163-171.
- Strittmatter WJ, Roses AD (1996). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Ann. Rev. Neuroscience*; 19: 53-77.
- Teipel SJ, Hampel H, Pietrini P, Möller HJ, Rapoport SI (1999). PET in Alzheimer's Disease-From Resting-State to Activation Studies. *Drug News Perspect* 12(2), 83-90.
- Terry RD, Hansen LA, Masliah E (1994). Structural basis of the cognitive alterations in Alzheimer's Disease. In: Terry RD, Bick KL, Katzman R : *Alzheimer Disease*. Raven, New York; pp179-169.
- Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Nieuwstraten P, Reid DW, Snow WG, Zorzitto ML (1988). The NINCDS-ADRDA work group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 38; 359-364.

- Utermann G, Jaeschke M, Menzel J (1975). Familial hyperlipoproteinemia type III. Deficiency of a specific apolipoprotein (apo E3) in VLDL. *FEBS Lett.*;56: 352-5
- Van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A (1991). Risk factors for Alzheimer's disease : overview of the EURODEM collaborativ re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol.* 20;2: 4-12.
- Van Duijn CM, Farrer LA, Cupples LA, Hofman A (1993). Genetic transmission of Alzheimer's disease among families in a Dutch population based study. *J Med Genet* 30: 640-6.
- Van Duijn CM, de Kniff P, Cruts M, et al., (1994). APO e4 allele in a population based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat. Genetics*; 7:74-78.
- Van Duijn CM, Havekes LM, Van Broeckhoven C, et al., (1995). Apolipoprotein E genotype and assiciation between smoking and early onset Alzheimer's disease. *BMJ* 310: 627-31.
- Vatassery GT, Nelson MJ, Maletta GJ, Kuskowski MA (1991). Vitamin E (tocopherols) in human cerebrospinal fluid. *Am J Clin Nutr* 53: 95-99.
- Wächtler C (1997). Demenzen. Thieme, Stuttgart. S.III.
- Wisniewski HM (1994). Aluminium, tau protein and Alzheimer's disease. *Lancet* 344; 204-205.
- Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Brod MS, Levy A, Foley CJ, Termotto V, Breuer J (1988). *Amer Geriat Soc* 36: 219-224.
- Yamagata Z, Asada T, Kinoshita A, Zhang Y, Asaka A (1997). Distribution of apolipoprotein E gene polymorphisms in Japanese patients with Alzheimer's disease and in Japanese centenarians. *Hum. Hered.*; 47:22-26.
- Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA (1990). Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid  $\beta$  protein:reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250; 279-282.
- Zenker G, Költringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jürgens G (1986). Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 17: 942-45.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. U. Beisiegel, die mir dieses Dissertationsthema bereitgestellt hat und mir durch ihre immerwährende freundschaftliche Unterstützung und ihre Kompetenz das Schreiben dieser Arbeit ermöglicht hat.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. J. Berger aus der Abt. Mathematik in der Medizin des Institutes für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin für seine geduldige Unterstützung in der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

In diesem Zusammenhang auch Dank an Dr. A. Kontush, der mir den Umgang mit dem Programm Statistica erleichtert hat.

Für die technische Assistenz, der Messung der erhobenen Lipidwerte, möchte ich zudem allen daran beteiligten Mitarbeitern/innen des Biochemischen Stoffwechsellabors am UKE danken.

Als anregenden Gesprächspartner zur Interpretation der Daten möchte ich zum Schluß noch Dr. U. Finckh aus der Abt. für Humangenetik des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf erwähnen.

Mein privater Dank geht an meine Familie, die mir durch ihre Fürsorge und finanzielle Unterstützung dieses Studium der Medizin ermöglichen konnte und an J.V.A. Vermehren, der mich in oft schwierigen Zeiten geduldig begleitet hat.

Bezüglich des Korrekturlesens insbesondere Dank an meinen Vater, der durch seine kritische Durchsicht des Manuskriptes einen wertvollen Beitrag zu dieser druckreifen Version geleistet hat.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Kathrin Zuchowski

Dillstr.16  
20146 Hamburg

Geburtsdatum/ -ort:  
Staatsangehörigkeit:  
Familienstand:  
Konfession:

04.09.1968 in Hamburg  
deutsch  
ledig  
katholisch

### Schulbildung:

1974-87

1974-78 Grundschule Nahe, Schleswig-Holstein  
1978-85 kath.Gymnasium Sophie-Barat-Schule,  
Hamburg  
1985-87 Gymnasium Hochrad, Hamburg  
1987 Hochschulreife

### Auslandsaufenthalt:

1987/88

September`87- Januar`88  
Au-pair-Aufenthalt in Großbritannien

### Berufsausbildung:

1988-90

Februar`88-Januar`90  
MTA-Ausbildung an der Lehranstalt  
für technische Assistenten  
am AK St.Georg, Hamburg

### Hochschulbildung:

1990-97

Studium der Humanmedizin am Universitäts-  
krankenhaus Hamburg Eppendorf (UKE)  
1993 Ärztliche Vorprüfung  
1994 I. Staatsexamen  
1996 II. Staatsexamen  
1996-97 PJ in Hamburg  
Juni `97 III. Staatsexamen

### Berufsweg:

Seit dem 01.06.1998

Anstellung als Ärztin im Praktikum im  
Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf,  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Hamburg im November 1999

Kathrin Zuchowski