

Nicola Lautenschlager¹ · A. Kurz¹ · U. Müller²

¹Psychiatrische Klinik der Technischen Universität, München

²Institut für Humangenetik der Justus-Liebig-Universität, Gießen

Erbliche Ursachen und Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit

Zusammenfassung

Der Großteil der Fälle von Alzheimer-Krankheit (AK) hat eine multifaktorielle Ätiologie. Das bedeutet, bisher nicht genauer bekannte Umwelteinflüsse und genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung der Krankheit eine wesentliche Rolle. Von Seiten der Genetik unterscheidet man bei der AK gegenwärtig genetische Risikofaktoren und Mutationen. Der einzige bisher gesicherte genetische Risikofaktor ist das Allel $\epsilon 4$ des Gens für Apolipoprotein E auf Chromosom 19. Dieses Allel erhöht die Wahrscheinlichkeit, an der AK zu erkranken, ist jedoch weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung. Neben den häufigen Formen mit multifaktorieller Ätiologie kommen seltene Varianten der Krankheit vor, die nach Mendelschen Regeln vererbt werden. Bisher sind 3 Gene bekannt, die bei diesen seltenen, in der Regel früh auftretenden und autosomal dominant vererbten Formen mutiert sein können. Am häufigsten findet sich bei den autosomal-dominanten Fällen eine Mutation im Gen präsenilin 1 auf Chromosom 14, seltener liegen Mutationen im Gen präsenilin 2 auf Chromosom 1 und im Gen des Amyloid-Vorläuferproteins auf Chromosom 21 vor. In diesem Beitrag geben wir eine Übersicht über gegenwärtige Befunde zur Genetik der AK und diskutieren die Bedeutung dieses Wissens für Patienten und deren Verwandte.

Schlüsselwörter

Alzheimer-Krankheit · Genetik ·
Risikofaktoren · Genetische Beratung

Die Erkenntnisse der molekularen Genetik haben in den letzten Jahren zu wesentlichen Fortschritten der Erforschung der Alzheimer-Krankheit (AK) geführt. Besonders die Entdeckung von krankheitsverursachenden und krankheitsbegünstigenden Genen hat unser Verständnis der AK wesentlich erweitert. Früher wurde eine zunehmende Vergesslichkeit in Verbindung mit nachlassendem Leistungsvermögen häufig als normale Alterserscheinung betrachtet. Heute veranlassen diese Symptome Betroffene und Angehörige vermehrt dazu, eine diagnostische Klärung zu suchen und sich mit der Frage des Erkrankungsrisikos für Familienmitglieder auseinanderzusetzen. Das veränderte Krankheitsverständnis führt auch dazu, daß Neurologen und Psychiater häufiger als bisher mit Fragen zur Entstehung und Erbllichkeit der AK konfrontiert werden. Unser Verständnis der molekularen Grundlagen der Krankheit nimmt aber sprunghaft zu und die praktische Bedeutung neuer Forschungsergebnisse ist immer schwerer zu überblicken. Insbesondere zeichnet sich ab, daß krankheitsverursachende Gene als alleinige ätiologische Faktoren nur einen kleinen Teil aller Krankheitsfälle erklären können. In der Mehrzahl der Patienten wirken, nach heutiger Auffassung, genetische Faktoren und nichtgenetische krankheitsbegünstigende Umstände im Sinne einer multifaktoriellen Ätiologie zusammen. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den Stand der ge-

netischen Forschung bei der AK unter besonderer Berücksichtigung von Erkenntnissen, die für die Diagnostik sowie für die Beratung von Patienten und deren Angehörigen von unmittelbarer Bedeutung sind.

Neurobiologische Grundlagen

Die Symptome der AK werden durch die Zerstörung von Nervenzellen und von Synapsen hervorgerufen, die im Temporal- und Parietallappen besonders ausgeprägt ist. Die Anzahl der Synapsen verringert sich im Laufe der Krankheit um mehr als 50%. Vom Zelluntergang besonders betroffen sind die großen Pyramidenzellen.

Nach gegenwärtigen Vorstellungen spielen in der pathologischen Kaskade der Erkrankung 2 Abweichungen im neuronalen Proteinstoffwechsel eine zentrale Rolle. Der erste dieser pathologischen Prozesse betrifft das Amyloid-Vorläuferprotein (amyloid precursor protein, APP). Die genaue Funktion dieses normalen Membranproteins ist noch weitgehend unklar. Vermutlich spielt es eine Rolle bei der Bildung synaptischer Kontakte zwischen Zellen, beim Neuronenwachstum und bei der Regulation des intraneuronalen Kalziums [79]. Möglicherweise stellen bestimmte Iso-

Dr. N. Lautenschlager
Psychiatrische Klinik der Technischen Universität
München, Möhlstraße 26, D-81675 München

N. Lautenschlager · A. Kurz · U. Müller

Inheritable causes and risk factors of Alzheimer's disease

Summary

A multifactorial etiology underlies the majority of cases of Alzheimer's disease (AD). Both ill-defined environmental and genetic factors contribute to the development of the disease. Allele $\epsilon 4$ of ApoE is a genetic risk factor. Its presence increases the risk of developing AD. However, presence of $\epsilon 4$ is neither necessary nor sufficient for the disease to arise. Apart from the common multifactorial forms of the disease, there are rare variants which are inherited as Mendelian traits. To date three genes are known that can be mutated in these rare forms of AD. Of these, mutations in the gene presenilin 1 on chromosome 14 are most frequent. In addition, mutations in the gene presenilin 2 on chromosome 1 and in the amyloid precursor protein gene (APP on chromosome 21) occur in autosomal dominant AD. This article reviews our present knowledge of the genetics of AD and discusses its relevance for patients with AD and their relatives.

Key words

Alzheimer's disease · Genetics · Risk factors · Genetic counseling

Weiterbildung

formen des APP auch Reparaturproteine dar. Bei der AK wird das APP an unphysiologischen Stellen gespalten. Dadurch entstehen anstelle des normalen beta-Amyloid-Proteins mit einer Länge von 40 Aminosäuren (40- β A4) längere Proteinfragmente von 42 und 43 Aminosäuren Länge (42- β A4 und 43- β A4). Diese übermäßig langen Amyloidproteine lagern sich intensiver als das physiologische Spaltprodukt aneinander und bilden den Hauptbestandteil der extrazellulären Amyloidablagerungen [18, 15, 41, 119]. Das deponierte Amyloid ist als Plaque im Lichtmikroskop sichtbar, teilweise umgeben von dystrophischen Neuriten und aktivierten Mikrogliazellen. Ein Plaque besteht aus bis zu 10^9 β A4-Untereinheiten und nimmt eine Fläche von ungefähr 100 funktionstüchtigen Nervenzellen ein.

Der zweite pathologische Prozeß betrifft das Tau-Protein. Die physiologische Aufgabe des Proteins besteht vermutlich in der Stabilisierung von Mikrotubuli, die dem Stofftransport innerhalb der Nervenzelle dienen. Bisher sind einige Aspekte des Metabolismus des Tau-Proteins bei der AK bekannt. Tau wird bei der AK übermäßig phosphoryliert. Dadurch verliert es seine Bindungsfähigkeit an die Mikrotubuli und bildet dimere Komplexe. Man vermutet, daß diese Komplexe zu den paarigen helikalen Filamenten aggregieren, aus denen die unlöslichen Neurofibrillenbündel innerhalb befallener Neuronen zum größten Teil bestehen. Die Neurofibrillenbündel sind also als ein unmittelbares Produkt der pathologischen Prozesse bei der AK zu sehen. Durch diesen Vorgang verlieren die Mikrotubuli ihre Stabilität und der Stofftransport wird behindert oder kommt sogar ganz zum Erliegen. Protein-Kinasen, die Phosphatgruppen auf das Tau übertragen, werden normalerweise durch Gegenenzyme, Protein-Phosphatasen, unter Kontrolle gehalten. Bei der AK ist dieses Enzymgleichgewicht höchstwahrscheinlich gestört [67]. Ob und auf welche Weise die Tau-Pathologie mit der Amyloid-Pathologie zusammenhängt, ist noch immer umstritten.

Epidemiologie der Demenz und der Alzheimer-Krankheit

Die AK ist eine im Alter sehr häufige neurodegenerative Krankheit.

Die meisten epidemiologischen Untersuchungen an repräsentativen Bevölkerungsstichproben beziehen sich nicht unmittelbar auf die AK, sondern geben Prävalenzraten für dementielle Syndrome im höheren Lebensalter insgesamt an. Von diesen macht die AK rund zwei Drittel aus. In Deutschland wird die Prävalenz der Demenzsyndrome bei Personen über 65 Jahre auf 12% geschätzt. Dabei liegt in ungefähr der Hälfte der Fälle ein fortgeschrittener Schweregrad der Hirnleistungsstörung vor [19]. In der Berliner Altersstudie wurde eine Gesamthäufigkeit der Demenz von 13,9% bei der über 70jährigen Bevölkerung ermittelt [91].

Bei den über 90jährigen Personen liegt die Häufigkeit dementieller Erkrankungen schließlich deutlich über 25% [45, 50, 93]. Bei sehr alten Personengruppen zeigen die Studienergebnisse jedoch 2 unterschiedliche Trends an. Einige Autoren finden eine exponentielle Zunahme der Prävalenz, die bei entsprechend verlängertem Lebensalter einen Wert von 100% erwarten ließe [29, 75], während andere eine Abflachung des exponentiellen Anstiegs der Prävalenzrate bei den über 95jährigen beschreiben, so daß auch in der ältesten Personengruppe Prävalenzraten von unter oder um 50% beobachtet werden [45, 91, 133]. Aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahlen in der Altersgruppe der über 95jährigen fehlen noch gesicherte Erkenntnisse, so daß eine genaue Beurteilung der Prävalenz von Demenzen bei den ganz alten Personen noch nicht möglich ist.

Weitaus schwieriger als die Ermittlung der Häufigkeit des Demenzsyndroms ist die genaue Erfassung der Prävalenz der Alzheimer-Krankheit als Ursache einer Demenz, weil sie eine aufwendige Diagnostik voraussetzt [4, 8, 73, 132].

Je nach Studienanordnung kommen die wenigen Prävalenzstudien, die sich speziell zur AK äußern, zu unterschiedlichen Prävalenzraten. Tabelle 1 zeigt als Beispiel die altersbezogene Prävalenz der AK bei 4485 über 65jährigen

Tabelle 1
Prävalenz der Alzheimer-Krankheit in der Bevölkerung über 65 Jahre in Boston

Altersgruppe	Prävalenz [%]
65–74	3,0
75–84	18,7
≥85	47,2

Nach Evans et al. 1989

Tabelle 2
Prävalenz der Alzheimer-Krankheit in europäischen Ländern

Altersgruppe	Prävalenz [%]
30–59	0,02
60–69	0,3
70–79	3,2
80–89	10,8

Nach Rocca et al. 1991

Personen, die 1982 in einem östlichen Stadtteil von Boston in den USA lebten [30]. Die Prävalenz steigt mit dem Alter steil an. Der Mittelwert liegt in dieser Stichprobe bei 10,3%. Diese erstaunlich hohe Prävalenzrate hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß in dieser Studie auch sehr leichtgradige Krankheitsbilder erfaßt wurden.

Bei einer Metaanalyse über sechs epidemiologische Studien in Europa fanden sich keine geographischen Unterschiede der altersbezogenen Prävalenzraten [93] (Tabelle 2). Diese altersbezogenen Prävalenzraten zeigen deutlich, daß ein wesentlicher Risikofaktor für die AK das zunehmende Alter ist.

Krankheitsrisiko für Verwandte von Alzheimer-Patienten

Neben dem Alter ist eine positive Familienvorgeschichte ein weiterer wichtiger Risikofaktor [76]. Verwandte von Alzheimer-Patienten haben im Vergleich zu Personen, in deren Familie die Krankheit nicht aufgetreten ist, ein erhöhtes

Risiko, selbst zu erkranken. Die meisten Studien beziehen sich auf Angehörige ersten Grades (Geschwister und Kinder eines Betroffenen).

Für sie gilt ein Lebenszeitrisiko von 19% [13]. Handelt es sich um einen Angehörigen zweiten Grades (Großeltern, Onkel, Tante, Nefte, Nichte etc.), liegt die Krankheitserwartung bei 10%, also rund um die Hälfte niedriger. Das Erkrankungsrisiko in der Bevölkerung beträgt demgegenüber 5%. Diese Angaben basieren auf einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 72 Jahren für Männer und von 78 Jahren für Frauen. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß selbst für Verwandte ersten Grades von Alzheimer-Patienten das kumulative Erkrankungsrisiko auch in hohem Lebensalter noch deutlich unter 50% liegt [57].

Wichtig für die Risikoabschätzung ist auch die Anzahl der erkrankten Familienmitglieder. Wenn nur ein einziger Angehöriger ersten Grades betroffen ist, erhöht sich das Risiko im Vergleich zur Bevölkerung um das 2,6fache. Wenn mehr als zwei Angehörige ersten Grades betroffen sind, steigt das Risiko auf das 7,5fache. Das Erkrankungsalter des Indexpatienten und das Verwandtschaftsverhältnis können das Erkrankungsrisiko des Angehörigen modifizieren (Tabelle 3) [128].

Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei vielen als erkrankt beschriebenen verstorbenen Angehörigen nicht mehr eindeutig geklärt werden kann, ob tatsächlich die AK oder eine andere Form der Demenz vorlag. Nach wie vor offen ist die Frage, ob Angehörige von

Patienten mit früh beginnender AK ein höheres Erkrankungsrisiko haben als Angehörige von Patienten mit spätem Krankheitsbeginn. Während verschiedene Untersuchungen von einem höheren relativen Risiko der Verwandten von früh erkrankten Patienten berichten [44, 70], haben andere keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Erkrankungsalter des Indexpatienten und Krankheitserwartung der Angehörigen gefunden [47, 110]. Auch ein höheres Risiko für Familienmitglieder von Patienten mit spätem Krankheitsbeginn wurde beschrieben [32]. Einig sind sich die Autoren der verschiedenen Studien aber, daß die AK in der Mehrzahl der Fälle eine multifaktorielle Ätiologie hat, d.h. durch eine Interaktion von genetischen Faktoren, Vorerkrankungen und Umwelteinflüssen zustande kommt [31, 44, 89, 98, 129].

Für ein Lebensalter von über 85 Jahren sind in den meisten Untersuchungen die Fallzahlen zu gering, um das Risiko abzuschätzen. Es gibt jedoch Hinweise, daß bei Verwandten ersten Grades von Alzheimer-Patienten die Erkrankungswahrscheinlichkeit im sehr hohen Lebensalter wieder abnimmt und sich jener der Bevölkerung gleichen Alters annähert [110].

Genetische Risikofaktoren

Ein überzufälliges Vorkommen der Alzheimer-Krankheit in Familien wurde schon in den 30er Jahren beschrieben [22, 107]. Zu einer solchen Häufung können genetische Faktoren auf unter-

Tabelle 3
Relatives Risiko an der AK zu erkranken, für Angehörige von Demenzkranken in Abhängigkeit vom Alter bei Krankheitsbeginn des Indexpatienten und von der Generationenzugehörigkeit

Index-Patient ist:	Relatives Risiko für den Angehörigen Beginn <70 J.	Relatives Risiko für den Angehörigen Beginn ≥70 J.
Elternteil	3,5	1,4
Geschwister	4,4	4,7

Nach Duijn et al. 1991

Tabelle 4
ApoE-Allelfrequenzen von Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen

ApoE Allel	Patienten n=308	Kontrollen n=105	Chi-quadrat p
ε2	0,05	0,12	<0,01
ε3	0,64	0,78	<0,01
ε4	0,31	0,10	<0,01

Nach Kurz u. Müller 1997

schiedliche Weise beitragen. Von genetischen Risikofaktoren spricht man, wenn Gene zwar pathogenetische Mechanismen begünstigen, jedoch alleine nicht ausreichen, um die Krankheit hervorzu-rufen.

Der einzige bisher gesicherte genetische Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit ist das Allel ε4 des Gens für Apolipoprotein E (ApoE) [117]. Die Allele ε2, ε3 und ε4 sind normale Varianten eines Polymorphismus auf Chromosom 19 (19q13.2) [123–125]. ApoE ist ein polymorphes Glykoprotein und wird besonders im Gehirn und in der Leber exprimiert. Es ist am Lipidstoffwechsel beteiligt und bindet als Ligand an LDL-Rezeptoren in der Leber. Es wird vermutet, daß besonders das Genprodukt des ε3-Allels eine entscheidende Rolle bei Regenerations- und Reparaturvorgängen in Nervenzellen spielt und daß Träger von einem oder zwei ε4 Allelen in dieser Hinsicht ein Defizit aufweisen [85]. Die Allelfrequenz von ε4 beträgt bei gesunden kaukasischen Personen rund 10%. Bei Alzheimer-Patienten liegt die Allelfrequenz dagegen zwischen 30% und 42%, ist also rund dreimal höher [55] (Tabelle 4).

Die Überrepräsentation des ε4-Allels wurde bei Alzheimer-Patienten gefunden, in deren Familie keine Sekundärfälle vorhanden sind, aber auch bei Patienten mit familiär gehäuften Krankheitsfällen mit spätem Beginn [6, 20, 34, 53, 61, 84, 96, 100, 114].

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der ApoE Genotypen bei kaukasischen gesunden Kontrollpersonen im Vergleich zu Patienten mit AK, wie sie sich aus ei-

ner Metaanalyse an über 6000 Personen ergeben haben [33]. Diese Verteilung der ApoE-Genotypen gilt nur für kaukasische Stichproben. Asiatische oder afro-amerikanische Bevölkerungsgruppen haben eine davon abweichende Verteilung der Allelkombinationen [27, 66].

Aus der überzufälligen Häufung des ε4-Allels bei Alzheimer-Patienten errechnet sich für ε4-heterozygote Personen im Vergleich zu Individuen mit dem Genotyp ε3/ε3 ein relatives Risiko zwischen 3 und 6. Bei ε4-homozygoten Personen beträgt das relative Risiko sogar 8 bis 12 [27, 60, 81, 101]. Das ε4-Allel ist jedoch keine notwendige Bedingung für die Entstehung der AK, denn fast zwei Drittel aller Alzheimer-Patienten haben dieses Allel nicht geerbt. Das ε4-Allel ist auch keine hinreichende Bedingung für die AK, denn es gibt Träger des Allels, die ein sehr hohes Alter erreichen, ohne Krankheitszeichen aufzuweisen [11, 90].

Während das ε4-Allel die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der Alzheimer-Krankheit erhöht, haben kaukasische Individuen mit den Allelkombinationen ε2/ε3 oder ε2/ε2 mit 0,6 ein reduziertes relatives Risiko im Vergleich zu dem Referenz-Genotyp ε3/ε3 [33]. Aufgrund dieser Beobachtung wurde dem ε2 Allel eine protektive Funktion gegen die AK zugeschrieben [21, 111, 120, 134]. Es gibt jedoch auch Studien, die diesen schützenden Einfluß nicht nachweisen konnten [112, 130]. Da das ε2 Allel in der Bevölkerung relativ selten vorkommt, bedarf es sehr großer Stichproben, um endgültig zu klären, welche Rolle das ε2 Allel für das Krankheitsrisiko spielt [33].

Es gibt mittlerweile eine Reihe von empirischen Anhaltspunkten für die Beteiligung des ApoE ε4 Allels an der Pathophysiologie der AK [105]. Diese Hinweise konvergieren darauf, daß ε4 einen begünstigenden Einfluß auf die Amyloidablagerung hat.

Der Vergleich des neuropathologischen Befundes zwischen Alzheimer-Patienten mit den Genotypen ε3/ε3 und ε4/ε4 ergab, daß die ε4-homozygoten Patienten eine erheblich stärkere Amyloidablagerung aufweisen als die ε3-homozygoten Patienten [106]. Ferner wurde nachgewiesen, daß das ε4-Allel an Tau-Protein bindet [118] und mit einer vermehrten Bildung von Neurofibrillenveränderungen einhergeht [65]. Diese Beobachtungen könnten erklären, daß in einigen Studien die Symptome der AK bei Trägern des ε4-Allels um mehrere Jahre früher auftraten als bei ε4-negativen Patienten [95]. Ein Einfluß des ε4 Allels auf den Verlauf der AK im klinischen Stadium scheint jedoch nicht zu bestehen [39, 54]. Es gibt sogar Hinweise, daß ε4-negative Alzheimer-Patienten einen maligneren Verlauf der Krankheit erfahren [115].

In jüngster Zeit haben sich Hinweise darauf ergeben, daß noch weitere genetische Risikofaktoren an der Entstehung der AK beteiligt sein könnten. In der Diskussion befindet sich Alpha-1-Antichymotrypsin, ein Serin-Pro-

Tabelle 5
Häufigkeit der ApoE-Genotypen bei gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit AK [%]

ApoE Genotyp	Kontrollen	Alzheimer-Kranke
ε2/ε2	0,8	0,2
ε2/ε3	12,7	4,8
ε3/ε3	60,9	36,4
ε2/ε4	2,6	2,6
ε3/ε4	21,3	41,1
ε4/ε4	1,8	14,8
ε4 negativ	86,3	63,3
ε4 positiv	13,7	36,7

Nach Farrer et al. 1997

teinase-Inhibitor, dessen Gen auf Chromosom 14 (14q32.1) lokalisiert ist.

Alpha-1-Antichymotrypsin bindet an das β A4-Protein und könnte dadurch die Entstehung von Plaques begünstigen [1, 26, 64]. Der Befund allerdings, daß ein Polymorphismus (ACT/AA) des Alpha-1-Antichymotrypsin-Gens bei Patienten mit der AK besonders häufig vorkommt [51], konnte von mehreren Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden [26, 42, 77]. Das Enzym Butyrylcholinesterase K, dessen Gen auf Chromosom 3 (3q26.1–q26.2) lokalisiert ist und dessen Funktion noch unbekannt ist, wurde, ähnlich wie Alpha-1-Antichymotrypsin, in den Amyloidplaques von Patienten mit AK gefunden. Die Aktivität dieses Enzyms steigt nach dem 60. Lebensjahr an und ist besonders bei Alzheimer-Patienten erhöht. Es wird vermutet, daß die Butyrylcholinesterase K in Kombination mit dem ApoE- ϵ 4-Allel das Risiko, an der AK zu erkranken, weiter erhöht [58]. Diese Befunde konnten jedoch nicht bestätigt werden [14]. Einzelne Autoren fanden eine erhebliche Häufung der Butyrylcholinesterase-K-Variante unter Patienten mit der spät beginnenden AK und einem positiven ApoE- ϵ 4-Genotyp, nicht jedoch bei Patienten mit der früh beginnenden AK [99]. Auch die Bleomycin-Hydrolase, eine Cystein-Protease, lokalisiert auf Chromosom 17 (17q11.1–11.2) wird in jüngster Zeit als genetischer Risikofaktor für die AK diskutiert. Ein potentiell genetisch relevanter Polymorphismus, ein Austausch von Valin versus Isoleucin an Position 422, zeigt bei bestimmten ethnischen Gruppen, wie osteuropäischen Juden und Afroamerikanern einen Zusammenhang mit der AK [87]. Bei Individuen mit der Kombination Valin/Valin, die etwa 20% der Bevölkerung ausmachen, findet sich in diesen Volksgruppen ein erhöhtes Risiko, an der AK zu erkranken. Das Risiko soll dabei vergleichbar sein mit dem eines Trägers von 2 ApoE- ϵ 4-Allelen. Auch bei α -2-Macroglobulin, einem Protease-Inhibitor, dessen Gen A2M auf Chromosom 12 (12p13.3–p12.3) liegt, könnte es sich um einen genetischen Risikofaktor handeln. Es spielt nach neueren Erkenntnissen eine Rolle beim Abbau von

Tabelle 6
Mutationen

Betroffenes Gen	Chromosom	Protein	Krankheitsbeginn	Anteil an Krankheitsfällen
APP-Gen	21	APP	43–62 J.	<1%
präsenilin 1	14	PS 1	33–60 J.	5–10%
präsenilin 2	1	PS 2	44–77 J.	2–3%

beta-Amyloid und findet sich in den seltenen Plaques.

Eine Mutation diese Gens könnte zu einem verzögertem Abbau von beta-Amyloid führen. In Familien mit spät beginnender AK findet sich bei Erkrankten signifikant häufiger einen bestimmten Polymorphismus im A2M-Gen als bei gesunden Geschwistern [10].

Die Suche nach weiteren Risikofaktoren bezieht sich auch auf die mitochondriale Vererbung. Da die AK häufiger über erkrankte Mütter als erkrankte Väter weitervererbt wird, könnten Mutationen in den Genen für Cytochrom-C-Oxidase I und II als genetische Risikofaktoren für die AK in Betracht kommen [71, 109].

Mutationen

Als Ursache der seltenen monogenen, nach Mendelschen Regeln vererbten AK sind gegenwärtig Mutationen in 3 Genen des menschlichen Genoms bekannt. Es handelt sich um das APP-Gen auf Chromosom 21 sowie um die Gene *präsenilin 1* auf Chromosom 14 und *präsenilin 2* auf Chromosom 1 (Tabelle 6). Das Vorhandensein dieser Mutationen ist bis auf wenige Ausnahmen mit einem Krankheitsbeginn vor dem 60. Lebensjahr verbunden. Bei Trägern von *präsenilin-2*-Mutationen kann der Manifestationszeitpunkt auch jenseits des 70. Lebensjahrs liegen. Die Identifikation dieser Mutationen ging von genetischen Kopplungsanalysen aus. Diese machen sich das Phänomen zunutze, daß zwei oder mehrere nichtallele genetische Merkmale, die auf einem Chromosom eng benachbart sind, mit überzufälliger Häufigkeit gemeinsam vererbt werden.

Bei der Suche nach einem Krankheitsgen ist das eine Merkmal durch den Phänotyp definiert, das zweite ist eine polymorphe DNA-Sequenz mit bekannter Lokalisation. Diese Polymorphismen sind in der Regel funktionell bedeutungslose Variationen innerhalb der Bevölkerung und unterscheiden sich bezüglich der Basenzusammensetzung und Länge der DNA [78].

Das APP-Gen auf Chromosom 21

Das APP-Gen besteht aus 19 Exons und ist auf Chromosom 21 lokalisiert (21q21). Es kodiert für das APP-Protein, aus dem durch Spaltung das β A4-Protein hervorgeht [40, 88]. Der Abschnitt von Chromosom 21, der das APP-Gen trägt, liegt bei Trisomie 21 dreifach vor. Auf die daraus resultierende Überexpression von APP führt man zurück, daß sich bei Patienten mit Down-Syndrom schon um das 30. Lebensjahres die klinischen und neuropathologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit ausbilden [46, 68, 69].

In bisher 22 Familien wurden 7 verschiedene Mutationen des APP-Gens gefunden, die alle mit einer früh einsetzenden, autosomal dominant vererbten Form der AK verbunden sind [17, 37, 79, 80]. Sie stellen eine sehr seltene Ursache der monogenen AK dar [52, 121]. Man nimmt an, daß die Mutationen den Spaltungsvorgang des APP-Moleküls beeinflussen. Beispielsweise führt die Mutation in Codon 171 zu einer vermehrten Produktion von 42- β A4. Die schwedische Mutation in den benachbarten Codons 670 und 671 ruft eine Mehrproduktion aller Amyloidfragmente hervor.

Die genetische Steuerung der Amyloidablagerung wurde in transgenen Mäusen genauer untersucht. In diesem

Tiermodell ist die Mutation in Codon 171 des *APP* mit einer starken Amyloidablagerung und mit reduzierter Lernfähigkeit verbunden [36].

Präsenilin 1 auf Chromosom 14

Schon 1992 hatten Kopplungsstudien Hinweise auf einen Krankheitsloкус auf Chromosom 14 ergeben [102, 116, 126, 127]. Die genaue Lokalisation des veränderten Gens auf Chromosom 14 wurde 1995 aufgeklärt (14q24.3) [108]. Auch dieses Gen, das als *präsenilin 1* bezeichnet wird, ruft eine monogene Form der AK hervor. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Mittlerweile wurden ca. 33 verschiedene Mutationen in über 60 Familien gefunden, weitere kommen möglicherweise noch hinzu [2, 12, 16, 23, 48, 94, 98, 127, 131]. In einigen wenigen Familien kann das Erkrankungsalter über 55 Jahren liegen, in einem Stammbaum sogar um das 64. Lebensjahr [24].

Präsenilin 1-Mutationen sollen für 40–50% der monogenen, früh beginnenden AK und für 5–10% aller Fälle von AK verantwortlich sein [41]. Je nach Mutationslokalisierung kann der Krankheitsbeginn zwischen dem 30. und dem 60. Lebensjahr liegen [23], ist aber innerhalb einer betroffenen Familie meist recht konstant. Die Variabilität des Erkrankungsalters läßt vermuten, daß in Abhängigkeit von dem exakten Ort der Mutation die Funktion des von *präsenilin 1* kodierten Proteins *Präsenilin 1* unterschiedlich schwer beeinträchtigt wird [41].

Am Tiermodell transgener Mäuse konnte nachgewiesen werden, daß *präsenilin 1*-Mutationen spezifisch zu einer vermehrten Produktion des langen β A4-Fragments β 1–42 führen [28]. Man vermutet deshalb auch bei diesen Mutationen eine pathologische Beeinflussung des APP-Stoffwechsels. Das ApoE ϵ 4 Allel hat bei Patienten mit *präsenilin 1*-Mutationen keinen Einfluß auf den Krankheitsbeginn.

Präsenilin 2 auf Chromosom 1

Kurz nach der Entdeckung von *präsenilin 1* wurde auf Chromosom 1 ein weiterer Genloкус identifiziert, der mit einer

autosomal dominant vererbten Form der AK verbunden ist: *präsenilin 2* (1q31–42). Mutationen im *präsenilin 2*-Gen wurden u.a. in Familien wolgadeutscher Abstammung und in italienischen Familien gefunden. In insgesamt 8 Familien wurden bisher 2 verschiedene Mutationen beschrieben [25, 49]. Zwischen *präsenilin 1* und *präsenilin 2* besteht eine ausgeprägte strukturelle Ähnlichkeit [60, 94]. Man vermutet daher, daß die zugehörigen Proteine vergleichbare physiologische Funktionen als Rezeptoren oder Membranbestandteile [38] haben und daß durch die Mutationen eine ähnliche oder sogar dieselbe pathologische Kaskade in Gang gesetzt wird. Bei Trägern von Mutationen im *präsenilin 2*-Gen liegt der Krankheitsbeginn zwischen 44 und 77 Jahren. Innerhalb einer Familie kann das Manifestationsalter deutlich variieren [103]. Nach den vorliegenden Erkenntnissen haben alle bisher bekannten Mutationen, die zur AK führen, eine gemeinsame pathologische Endstrecke [104, 122]. Sie besteht in einer Verschiebung des Amyloidstoffwechsels in Richtung auf die vermehrte Produktion und/oder Ablagerung von β A4.

Die beschriebenen Mutationen sind in der Regel voll penetrant. Lediglich in einer *präsenilin-1*-Familie ist ein Mutationsträger bekannt, der zwei Standardabweichungen über dem familientypischen Manifestationsalter keinerlei Symptome aufweist [97]. In jüngster Zeit sind Kopplungsanalysen zur Eingrenzung von Krankheitsgenen für die spät beginnende Variante der AK durchgeführt worden. Interessante Regionen fanden sich auf den Chromosomen 4, 6, 12 und 20. Die stärkste Kopplung ergab sich für einen nahe dem Zentromer gelegenen Locus auf Chromosom 12 [82]. In der Nähe der stärksten Koppelung liegen die Gene für zwei bekannte Proteine, der LRP-Rezeptor und das α -2-Macroglobulin. Der Einfluß dieses noch unbekanntes Gens auf Chromosom 12 scheint in den Familien am stärksten zu sein, bei denen das ApoE die geringste Rolle spielt.

Diagnostische und prädiktive genetische Tests

Der diagnostische Test ist prinzipiell für genetische Risikofaktoren und Mutationen bei der AK einsetzbar. Der Einsatz einer genetischen Untersuchung zur Sicherung einer Verdachtsdiagnose ist aber nicht vergleichbar mit anderen klinischen diagnostischen Verfahren, da das Ergebnis nicht nur über den Patienten informiert, sondern auch für die Verwandten des Patienten individuell bedeutend ist. Wird zum Beispiel bei dem Patienten das Vorhandensein einer Mutation nachgewiesen und der Familie mitgeteilt, können gesunde Angehörige auf ein eigenes möglicherweise erhebliches Risiko schließen, ohne unter Umständen direkt danach gefragt zu haben. Der diagnostische genetische Test betrifft mit seinem Ergebnis also in der Regel mehr als eine erkrankte Person und ist nicht zuletzt auch deshalb problematisch.

Wurde bei einem Patienten mit der AK eine Mutation auf Chromosom 1, 14 oder 21 nachgewiesen, also ein diagnostischer genetischer Test durchgeführt, besteht grundsätzlich die Möglichkeit eines prädiktiven genetischen Tests für biologische Verwandte des Patienten [3, 9, 59, 63, 74, 86]. Beim prädiktiven genetischen Test kann nachgewiesen werden, ob ein klinisch gesundes Familienmitglied die krankheitsauslösende Mutation in seinem Erbgut trägt oder nicht. Das Tragen einer Mutation bedeutet aber nicht automatisch eine 100% Erkrankungswahrscheinlichkeit, da mitunter eine unvollständige Penetranz der Mutation vorliegt, oder das Erkrankungsalter nicht erreicht wird [66].

Ähnlich wie bei anderen genetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. der Huntington-Krankheit, sollte die Testung, genetische und psychologische Beratung der betreffenden Familie einem streng vorgeschriebenen Protokoll folgen [59]. Dieses Protokoll verlangt, daß zunächst herausgefunden werden muß, aus welchen Motiven der Test durchgeführt werden soll. Darüber hinaus werden mit dem Fragestellenden die Konsequenzen eines positiven und negativen Testergebnisses er-

örtert. Nach dieser ausführlichen Beratung und schriftlichen Zusammenfassung des Beratungsgesprächs sollte dem Ratsuchenden mehrere Wochen Bedenkzeit gegeben werden. Die psychologischen Auswirkungen der Testung auf Mutationsträger und mutationsfreie Familienmitglieder darf nicht unterschätzt werden. Trotz langfristiger psychologischer Betreuung wurden depressive Entwicklungen bei klinisch gesunden Mutationsträgern nach Eröffnung des Testergebnisses beschrieben [56].

Auch im Falle des Risikofaktors ApoE wurde die Möglichkeit eines diagnostischen Tests diskutiert. An kleinen, diagnostisch hochselektierten, Patientengruppen mit klinisch diagnostizierter wahrscheinlicher AK und neuropathologisch bestätigter Diagnose haben sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß die Kenntnis des ApoE-Genotyps den Anteil der klinisch korrekt identifizierten Krankheitsfälle erhöhen kann [96, 101]. Möglicherweise wird die diagnostische Bedeutung des $\epsilon 4$ -Allels in derart stark selektionierten Stichproben aber überschätzt, denn der Zusammenhang zwischen dem $\epsilon 4$ Allel und der pathologischen Kaskade der Alzheimer-Krankheit ist nicht spezifisch.

Eine Häufung dieser Genvariante liegt auch bei anderen zu einer Demenz führenden zerebralen Krankheiten vor. Dazu gehören die Creutzfeldt-Jacob-Krankheit, zerebrovaskuläre Krankheiten, die Pick-Krankheit und Lewy-Körperchen-Krankheit [5, 7, 35, 62, 83, 106, 113]. Die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps kann also zur Klärung der praktisch wichtigen differentialdiagnostischen Fragestellungen nur beitragen, ersetzt aber andere diagnostische Verfahren nicht. Der Nachweis des ApoE- $\epsilon 4$ -Allels eignet sich auf keinen Fall als prädiktiver Test zur individuellen Risikoschätzung bei gesunden Verwandten von Alzheimer-Patienten, da viele Patienten mit der AK kein ApoE $\epsilon 4$ Allel tragen und auch hochbetagte Menschen mit zwei $\epsilon 4$ Allelen von der AK verschont bleiben können [3, 74].

Diskussion

Die AK ist eine in der zweiten Lebenshälfte häufige neurodegenerative Erkrankung. Die Prävalenz- und Inzidenzraten für das höhere Lebensalter, die aus epidemiologischen Studien hervorgehen, sind alarmierend. Für die über 80jährigen werden Prävalenzzahlen von 10,8 bis 47,2% berichtet. Betrachtet man vor dem Hintergrund der mittleren Lebenserwartung von 79,3 Jahren für Frauen und 72,9 Jahren für Männer, so wird deutlich, daß ein sehr hohes Krankheitsrisiko allein aufgrund des Alters nur relativ wenige Menschen betrifft. Dennoch kann es sein, daß allein aufgrund des im Alter erhöhten Krankheitsrisikos mehrere Fälle von AK in einer Familie auftreten, ohne daß dies für eine erbliche Ursache sprechen muß. Es könnte aber auch durch noch unentdeckte, an der Entstehung der AK beteiligte Gene, eine genetische Prädisposition vorliegen. Bei rund 30% der Familien von Alzheimer-Patienten, die das Alzheimer-Zentrum an der TU München aufsuchen, findet sich ein solches Zusammentreffen von mehreren Krankheitsfällen. Aber nur in sehr wenigen Familien ergibt die genaue Analyse des Stammbaums unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters einen deutlichen Hinweis auf Mutationen. Gleichwohl stellt sich für die Angehörigen der Patienten die Frage nach ihrer eigenen genetischen Belastung.

Man weiß heute, daß das mit dem Alter ansteigende Erkrankungsrisiko durch genetische Faktoren modifiziert wird. Einige erhöhen die Erkrankungswahrscheinlichkeit, andere vermindern sie.

Diese genetischen Faktoren sind dadurch charakterisiert, daß sie die AK nicht als alleinige Ursache auslösen oder andererseits verhindern können. Am besten untersucht ist in diesem Zusammenhang das Apolipoprotein E. Das $\epsilon 4$ Allel dieses Gens erhöht das Erkrankungsrisiko, während das $\epsilon 2$ Allel einen protektiven Effekt auszuüben scheint. Einige Untersuchungen sprechen dafür, daß der ApoE-Genotyp auch einen Einfluß auf das Alter zu Erkrankungsbeginn hat, in dem Sinne, daß $\epsilon 4$ homozygote Personen besonders früh erkranken, Träger von einem oder gar zwei $\epsilon 2$

Allelen dagegen die Krankheitssymptome spät, wenn überhaupt entwickeln. Die statistischen Assoziationen zwischen ApoE-Genotyp, Erkrankungsrisiko und Erkrankungsalter bieten jedoch nach heutiger Auffassung keine ausreichende Grundlage für eine genetische Beratung bei asymptomatischen Personen im Einzelfall. Das Alpha-1-Antichymotripsin, die Butyrylcholinesterase K, die Bleomycin-Hydrolase, das α -2-Makroglobulin und ein noch nicht exakt lokalisierter Polymorphismus auf Chromosom 12 zählen ebenfalls zu den gegenwärtig diskutierten genetischen Risikofaktoren. Ihre Bedeutung ist aber noch nicht so sicher belegt wie jene des ApoE.

In einer sehr geringen Zahl von Alzheimer-Patienten ergeben sich aus der Familienvorgeschichte eindeutige Hinweise auf eine genetische Belastung. Diese Familien sind in der Regel dadurch gekennzeichnet, daß erkrankte Familienmitgliedern in jeder Generation auftreten. Im Alzheimer-Zentrum der TU München traf dies nur auf etwa fünf aus 300 Familien zu.

In der Regel bricht die Krankheit in diesen Familien früh, deutlich vor dem 65. Lebensjahr, aus. Man vermutet, daß von den Patienten mit einer vor dem 65. Lebensjahr klinisch manifesten AK rund 40% Punktmutationen im Präsenilin-1-Gen aufweisen. Die Häufigkeit von Mutationen im Präsenilin-2-Gen wird erheblich niedriger geschätzt. Besonders wahrscheinlich ist eine Präsenilin-1-Mutation, wenn die Symptome der Krankheit vor dem 40. Lebensjahr einsetzen. Sehr wahrscheinlich gibt es noch weitere Mutationen an anderen Genorten, die bisher jedoch noch nicht identifiziert werden konnten. Insbesondere für die zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr klinisch in Erscheinung tretende AK werden noch weitere unentdeckte Erbgutveränderungen vermutet.

Besteht bei einem Alzheimer-Patienten der Verdacht auf eine autosomal dominant vererbte Form der AK, so kann bei ihm nach einer der bekannten Mutationen gesucht werden. Bei der praktischen Durchführung eines solchen diagnostischen Gentests wird man sich an der Häufigkeit der Mutationen orientieren und zuerst Präsenilin-1,

dann APP, und schließlich Präsenilin-2 untersuchen. Erst wenn der diagnostische Test die Erbgutveränderung nachgewiesen hat, kommt bei asymptomatischen Familienangehörigen ein prädiktiver Test in Betracht. Die Durchführung eines solchen prädiktiven Tests ist wegen der damit verbundenen ethischen und psychologischen Probleme an ein sehr genau vorgeschriebenes Aufklärungs- und Beratungsprogramm geknüpft, wie es sich bei der genetischen Beratung bei der Huntington-Erkrankung bereits bewährt hat. Sie sollte ausschließlich an humangenetischen Instituten durchgeführt werden.

Zunächst muß mit dem Fragestellenden geklärt werden, welche Motive und Erwartungen hinter dem Wunsch eines prädiktiven Tests stehen und was der Betreffende im Falle eines positiven Ausgangs, aber auch im Falle eines negativen Ausgangs des Tests an seiner Lebensführung oder Familienplanung ändern würde. Oft wird der Wunsch nach einem genetischen Test nur deswegen geäußert, weil die technischen Möglichkeiten dafür zur Verfügung stehen. Man muß den Ratsuchenden auch zu bedenken geben, daß ein negatives Testresultat die Entstehung der AK aus anderen Gründen keineswegs ausschließt und daher eine falsche Sicherheit vermitteln kann. Andererseits besteht auch noch keine endgültige Gewißheit darüber, ob alle derzeit bekannten Mutationen mit einer vollständigen Penetranz einhergehen. Vielmehr gibt es Einzelbeispiele von unvollständiger Penetranz, in denen Mutationsträger weit jenseits des durchschnittlichen Erkrankungsalter in ihrer Familie keine klinischen Symptome der AK aufweisen. Es hat sich gezeigt, daß nach einer ausführlichen Beratung nur noch ein geringer Teil der ursprünglich an einem genetischen Test interessierten Angehörigen einen prädiktiven Test tatsächlich durchführen lassen. Die genetischen Risikofaktoren und krankheitsauslösenden Mutationen sowie ihr Nachweis bei symptomatischen und bei asymptomatischen Personen werden eine entscheidend höhere praktische Relevanz erlangen, wenn eine prophylaktische Therapie oder ein langfristig krankheitsverzögerndes Behandlungs-

verfahren mit vertretbar wenig Nebenwirkungen zu Verfügung steht. Es wird dann darauf ankommen, Personen mit einem hohen genetisch bedingten Erkrankungsrisiko zu identifizieren und einer vorbeugenden oder zumindest verlaufsverzögernden Behandlung zuzuführen.

Gegenwärtig hat die genetische Beratung in den allermeisten Fällen die Aufgabe, eine unbegründete Besorgnis der Angehörigen von Alzheimer-Patienten zu zerstreuen. In den wenigen eindeutig vererbten Fällen muß sie den Familienmitgliedern alle erforderlichen Informationen und Entscheidungshilfen an die Hand geben und die notwendige psychologische Unterstützung gewährleisten.

Literatur

1. Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H (1988) **Immunochemical identification of the serine protease inhibitor α 1-antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease.** *Cell* 52:487–501
2. Alzheimer's Disease Collaborative Group (1995) **The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families.** *Nat Genet* 11:219–222
3. American College of Medical Genetics/ American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease (1995) **Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease.** *JAMA* 274:1627–1629
4. American Psychiatric Association (1994) **Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.** American Psychiatric Association, Washington, DC
5. Amouyel P, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL, for the French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies (1994) **The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease.** *Lancet* 344:1315–1318
6. Anwar N, Lovestonde S, Cheetham ME, Levy R, Powell JF (1993) **Apolipoprotein E- ϵ 4 allele and Alzheimer's disease.** *Lancet* 342:1308
7. Arai H, Higuchi S, Muramatsu T, Iwatsubo T, Sasaki H, Trojanowski JQ (1994) **Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease.** *Lancet* 344:1307
8. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT et al (1993) **Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham study.** *Neurology* 43:515–519

9. Bird TD (1995) **Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer's disease: a cautionary view.** *Ann Neurol* 38:2–4
10. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RCP, Perry R, Watson B, Bassett SS, McInnis MG, Albert MS, Hyman BT, Tanzi RE (1998) **Alpha-2-macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease.** *Nat Genet* 19:357–359
11. Borgeonkar DS, Schmidt LC, Martin SE, Kanzer MD, Edelson L, Growdon J et al (1993) **Linkage of late-onset Alzheimer's disease with apolipoprotein E type 4 on chromosome 19 (letter).** *Lancet* 342:625
12. Boteva K, Vitek M, Mitsuda H, de Silva H, XU P-T, Small G, Gilbert JR (1996) **Mutation analysis of the presenilin 1 gene in Alzheimer's disease.** *Lancet* 347:130–131
13. Breitner JCS (1991) **Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer's disease.** *Ann Int Med* 115:601–606
14. Brindle N, Song Y, Rogava E, Premkumar S, Levesque G, Yu G, Ikeda M, Nishimura M, Paterson A, Sorbi S, Duara R, Farrer L, St George-Hyslop P (1998) **Analysis of the butyrylcholinesterase gene and nearby chromosome 3 markers in Alzheimer disease.** *Hum Mol Gen* 7:933–935
15. Cai XD, Golde TE, Younkin SG (1993) **Release of excess amyloid- β protein from a mutant amyloid- β protein precursor.** *Science* 259:514–516
16. Campion D, Flaman JM, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C, Moreau V, Charbonnier F, Didierjean O, Tardieu S et al (1995) **Mutations of the presenilin 1 gene in families with early-onset Alzheimer's disease.** *Hum Mol Genet* 4:2373–2377
17. Chartier-Harlin MC, Crawford R, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate A, Rossor M, Roques P, Hardy J et al (1991) **Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene.** *Nature* 353:844–846
18. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Lieberburg I, Selkoe DJ (1992) **Mutation of the b-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases β -protein production.** *Nature* 360:672–674
19. Cooper B, Bickel H (1989) **Prävalenz und Inzidenz von Demenzerkrankten in der Altersbevölkerung. Ergebnisse einer populationsbezogenen Längsschnittstudie in Mannheim.** *Nervenarzt* 60:472–482
20. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, 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
21. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr et al (1994) **Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease.** *Nat Genet* 7:180–184

22. Critchley M (1933) **Discussion on the mental and physical symptoms of the presenile dementias.** Proc Roy Soc Med 26: 1077–1091
23. Cruts M, Backhovens H, Wang SY, Van Gassen G, Theuns J, De Jonghe C, Wehnert A, De Voecht J, De Winter G, Cras P et al (1995) **Molecular genetic analysis of familial early-onset Alzheimer's disease linked to chromosome 14q24.3.** Hum Mol Genet 4: 2363–2371
24. Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert M, Wehnert A, Serneels S, Sherrington R, Hutton M, Hardy J, St George-Hyslop PH, Hofman A, Van Broeckhoven C (1998) **Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease.** Hum Mol Genet 7: 43–51
25. de Silva HAR, AJ Patel (1997) **Presenilins and early-onset familial Alzheimer's disease.** NeuroReport 8: 1–11
26. Didierjean O, Martinez M, Campion D, Hannequin D, Dubois B, Martin C, Puel M, Thomas Anterion C, Pasquier F, Moreau O, Babron MC, Penet C, Agid Y, Clerget-Darpoux F, Frebourg T, Brice A (1997) **No effect of the $\alpha 1$ -antichymotrypsin A allele in Alzheimer's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 63: 103–105
27. Duara R, Berker WW, Lopez-Alberola R, Loewenstein DA, Grau LB, Gilchrist D, Sevush S, St. George-Hyslop PH (1996) **Interaction of apolipoprotein E genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset.** Neurology 46: 1575–1579
28. Duff K (1997) **Alzheimer transgenic mouse models come of age.** TINS 20: 279–280
29. Eby EM, Parhad IM, Hogan DB et al (1994) **Prevalence and types of dementia in the very old: results from the canadian study of health and aging.** Neurology 44: 1593–1600
30. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO (1989) **Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons.** JAMA 262: 2551–2556
31. Farrer LA, O'Sullivan DM, Cupples A, Growdon JH, Myers RH (1989) **Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first-degree relatives.** Ann Neurol 25: 485–493
32. Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, St. George-Hyslop PH, Bird TD, Rossor MN, Mullan MJ, Polinsky R, Nee L, Heston L, Van Broeckhoven C, Martin J-J, Crapper-McLachlan D, Growdon JH (1990) **Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity.** Neurology 40: 395–403
33. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM et al (1997) **Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis.** JAMA 278: 1349–1355
34. Förstl H, Czech C, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Besthorn C, Kreger S, Mönning U, Hartmann T, Masters C, Beyreuther K (1994) **Apolipoprotein E and Alzheimer-Demenz.** Nervenarzt 65: 780–786
35. Frisoni GB, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M (1994) **Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele frequency in vascular dementia and Alzheimer's disease.** Stroke 25: 1703
36. Games D, Adams D, Alessandrini R et al (1995) **Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein.** Nature 373: 523–527
37. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L (1991) **Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease.** Nature 349: 704–706
38. Goate AM (1997) **Molecular genetics of Alzheimer's disease.** Geriatrics 52 [Suppl]: S9–S12
39. Growdon JH, Locascio JJ, Corkin S, Gomez-Isla T, Hyman BT (1996) **Apolipoprotein E genotype does not influence rates of cognitive decline in Alzheimer's disease.** Neurology 47: 444–448
40. Haass C, Selkoe DJ (1993) **Cellular processing of β -amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β -peptide.** Cell 75: 1039–1042
41. Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB (1994) **Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid- β protein precursor.** J Biol Chem 269: 17741–17748
42. Haines JL, Prichard ML, Saunders AM, et al. (1996) **No genetic effect of $\alpha 1$ -antichymotrypsin in Alzheimer disease.** Genomics 33: 53–56
43. Heston LL, Maestri AR, Anderson VE, White J (1981) **Dementia of the Alzheimer's type.** Arch Gen Psychiatry 38: 1085–1090
44. Hirst C, Yee IML, Sadovnick AD (1994) **Familial risk for Alzheimer's disease from a population-based series.** Genet Epidemiol 11: 365–374
45. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Cooper B, Copeland JRM, Dartiques JF, Da Silva Droux A, vHagnell O, Heeren TJ, Engedal K, Jonker C, Lindsay J, Lobo A, Mann AH, Mölsä PK, Morgan K, O'Connor DW, Sulkava R, Kay DWK, Amaducci L for the EURODEM Prevalence Research Group (1991) **The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings.** Int J Epidemiol 20: 736–748
46. Holland AJ, Oliver C (1995) **Down's syndrome and the links with Alzheimer's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 59: 111–114
47. Huff FJ, Auerbach J, Chakravarti A, Boller F (1988) **Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer's disease.** Neurology 38: 786–790
48. Hutton M, Busfield F, Wrang M et al (1996) **Complete analysis of the presenilin 1 gene in families with early onset Alzheimer's disease.** NeuroReport 7: 801–805
49. Hutton M, Hardy J (1997) **The presenilins and Alzheimer's disease.** Hum Mol Genet 6: 1639–1646
50. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS (1987) **The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature.** Acta Psychiatr Scand 76: 465–479
51. Kamboh MI, Sanghera DK, Ferrell RE, DeKosky ST (1995) **ApoE*4-associated Alzheimer's disease risk is modified by $\alpha 1$ -antichymotrypsin polymorphism.** Nat Genet 10: 486–488
52. Kamino K, Orr HT, Payami H, Wijsman EM, Alonso ME, Pulst SM, Anderson L, O'dahl S, Nemens E, White JA, Sadovnick AD, Ball MJ, Kaye J, Warren A, McInnis M, Antonarakis SE, Korenberg JR, Sharma V, Kukull W, Larson E, Heston LL, Martin GM, Bird TD, Schellenberg GD (1992) **Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region.** Am J Hum Genet 51: 998–1014
53. Kurz A, Lautenschlager N, Haupt M, Zimer R, van Thülen B, Altland K, Lauter H, Müller U (1994) **Das Apolipoprotein E- $\epsilon 4$ -Allel ist ein Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn.** Nervenarzt 65: 774–779
54. Kurz A, Egensperger R, Haupt M, Lautenschlager N, Romero B, Graeber MB, Müller U (1996) **Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele, cognitive decline, and deterioration of everyday performance in Alzheimer's disease.** Neurology 47: 440–443
55. Kurz A, Müller U (1997) **Apolipoprotein E und Alzheimer-Krankheit.** In: Rösler M et al (Hrsg) Alzheimer-Krankheit. Belz, Weinheim, S 144–151
56. Lannfelt L, Axelman K, Lilius L, Basun H (1995) **Genetic counseling in a Swedish Alzheimer family with amyloid precursor protein mutation (letter).** Am J Hum Genet 65: 332–335
57. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Folea EJ, Glatt SL, Green RC, Jones R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Voliver L, Waring SC, Growdon JH, Farrer LA (1996) **Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old?** Neurology 46: 641–650
58. Lehmann DJ, Johnston C, Smith AD (1997) **Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease.** Hum Mol Genet 6: 1933–1936
59. Lennox A, Karlinsky H, Meschino W, Buchanan JA, Percy ME, Berg JM (1994) **Molecular genetic predictive testing for Alzheimer's disease: deliberations and preliminary recommendations.** Alz Dis Assoc Disord 8: 126–147
60. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Cruts M, Martin JJ, Crook R, Houlden H et al (1995) **Apolipoprotein E genotypes and age at onset in early-onset familial Alzheimer's disease.** Ann Neurol 38: 678–680

61. Liddell M, Williams J, Bayer A, Kaiser F, Owen M (1994) **Confirmation of association between the $\epsilon 4$ allele of apolipoprotein E and Alzheimer's disease.** *J Med Genet* 31: 197–200
62. Lippa CF, Smith TW, Saunders AM, Crook R, Pulaski-Salo D, Hardy J, Roses AD, Dickson D (1995) **Apolipoprotein E genotype and Lewy body disease.** *Neurology* 45:97–103
63. Lovestone S (1996) **The genetics of Alzheimer's disease – new opportunities and new challenges.** *Int J Geriatr Psychiatry* 11: 491–497
64. Ma J, Yee A, Brewer HB Jr, Das J, Potter H (1994) **Amyloid-associated proteins $\alpha 1$ -antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments.** *Nature* 372:92–94
65. März W, Scharnagl H, Kirca M, Bohl J, Groß W, Ohm TG (1996) **Apolipoprotein E polymorphism is associated with both senile plaque load and Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation.** *Ann NY Acad Sci* 777: 276–280
66. Maestre G, Ottman R, Stern Y, Gurland B, Chun M, Tang M-X, Shelanski M, Tycko B, Mayeux R (1995) **Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks.** *Ann Neurol* 37: 254–259
67. Mandelkow E-M (1997) **Die neurofibrilläre Pathologie der Alzheimer-Demenz und das Microtubuli-assoziierte Protein Tau.** In: Rösler M et al (Hrsg) *Alzheimer-Krankheit.* Belz, Weinheim, S 130–143
68. Mann DM (1988) **Alzheimer's disease and Down's syndrome.** *Histopathology* 13:125–137
69. Mann DMA, Esiri MM (1989) **The patterns of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome.** *J Neurol Sci* 89: 169–179
70. Martin RL, Gerteis G, Gabrielli WF (1988) **A family-genetic study of dementia of Alzheimer type.** *Arch Gen Psychiatry* 45:894–900
71. Mattson MP (1997) **Mother's legacy: mitochondrial DNA mutations and Alzheimer's disease.** *TINS* 20: 373–375
72. Mayeux R, Ottman R, Tang M-X, Naboia-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y (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
73. McKhann G, Drachman 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
74. Medical and Scientific Advisory Committee, Alzheimer's Disease International (1995) **Consensus statement on predictive testing for Alzheimer disease.** *Alz Dis Assoc Dis* 9: 182–187
75. Meller I, Fichter M, Schröppel H et al (1993) **Mental and somatic health and need for care in octo- and nonagenarians.** *Europ Arch Psychiatr Neurol Sci* 242: 286–292
76. Mohs RC, Breitner JCS, Silverman JM, Davis KL (1987) **Alzheimer's disease, morbid risk among first-degree relatives approximates 50% by age 90 years of age.** *Arch Gen Psychiatry* 44: 405–408
77. Müller U, Bödeker R-H, Gerundt I, Kurz A (1996) **Lack of association between $\alpha 1$ -antichymotrypsin polymorphism, Alzheimer's disease, and allele $\epsilon 4$ of apolipoprotein E.** *Neurology* 47: 1575–1577
78. Müller U (1997) **Molekulare Analyse der neurogenetischen Erkrankungen M. Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose und M. Alzheimer.** *Nervenheilkunde* 16: 138–143
79. Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, Lannfelt L (1992) **A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid.** *Nature Genet* 1: 345–347
80. Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD (1991) **A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease.** *Science* 254: 97–99
81. Nalbantoglu J, Gilfix BM, Bertrand P, Robitaille Y, Gauthier S, Rosenblatt DS, Poirier J (1994) **Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: results of an autopsy series and an analysis of several combined series.** *Ann Neurol* 36: 889–895
82. Pericak-Vance MA, Bass MP, Yamaoka LH, Gaskell PC, Scott WK, Terwedow HA, Menold MM, Conneally PM et al (1997) **Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12.** *JAMA* 278: 1237–1241
83. Pickering-Brown SM, Mann DMA, Bourke JP, Roberts DA, Balderson D, Burns A, Byrne J, Owen F (1994) **Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease pathology in Lewy body disease and in other β -amyloid-forming diseases.** *Lancet* 343: 1155
84. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S (1993) **Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease.** *Lancet* 342: 697–699
85. Poirier J (1996) **Neurobiology of apolipoprotein E.** *Neurobiol Aging* 17: 74–75
86. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, Fleck LM, Gaines AD, Juengst ET, Karlinsky H, Miles S, Murray TH et al (1997) **The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease.** *JAMA* 277: 832–836
87. Premkumar S, Song Y, Perocak-Vance MA, Haines JL, Rogaeva E, Scott WK, Yamaoka LH, McGraw WT, Saunders AM, Roses AD et al (1998) **Analysis of the association between bleomycin hydrolase and Alzheimer disease in Caucasians.** *Neurobiol Aging* 19: 568
88. Price DL, Sisodia SS, Gandy SE (1995) **Amyloid- β amyloidosis in Alzheimer's disease.** *Curr Opin Neurol* 8: 268–274
89. Rao VS, van Duijn CM, Connor-Lacke L, Cupples LA, Growdon JH, Farrer LA (1994) **Multiple etiologies for Alzheimer's disease are revealed by segregation analysis.** *Am J Hum Genet* 55: 991–1000
90. Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT (1994) **Reduced apolipoprotein $\epsilon 4$ allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals.** *Neurology* 44: 1513–1516
91. Reischies FM, Geiselmann B, Geßner R, Kanowski S, Wagner M, Wernicke F, Helmchen H (1997) **Demenz bei Hochbetagten. Ergebnisse der Berliner Altersstudie.** *Nervenarzt* 68: 719–729
92. Ritchie K, Kildea D, Robine JM (1992) **The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data.** *Int J Epidemiol* 21: 763–769
93. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MMB, Clarke M, Copeland JRM, Dartiques J-F, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ et al (1991) **Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980–1990 prevalence findings.** *Neurology* 30: 381–390
94. Rogaeva EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T et al (1995) **Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene.** *Nature* 376: 775–778
95. Roses AD (1994) **Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression: β -amyloid burden is a secondary consequence dependent on ApoE genotype and duration of disease.** *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 429–437
96. Roses AD (1996) **The predictive value of ApoE genotyping in the early diagnosis of dementia of the Alzheimer type: data from three independent series.** In: Iqbal K et al (eds) *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics.* John Wiley & Sons, pp 85–91
97. Rossor M, Fox NC, Beck J, Campell TC, Collinge J (1996) **Incomplete penetrance of familial Alzheimer's disease in a pedigree with a novel presenilin-1 gene mutation.** *Lancet* 347: 1560
98. Sadovnick AD, Irwin ME, Baird PA, Beattie BL (1989) **Genetic studies on an Alzheimer clinic population.** *Genet Epidemiol* 6: 633–643
99. Sandbrink R, Gasperina A, Zerfass R, Weber B, Masters CL, Beyreuther K, Heuser I (1998) **Butyrylcholinesterase K variant (BCHE-K): association with late-onset Alzheimer's disease.** *Neurobiol Aging* 19: 68
100. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St. George-Hyslop PH, Perocak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF et al. (1993) **Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease.** *Neurology* 43: 1467–1472

101. Saunders AM, Hulette C, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE, Crain B, Burke JR, Alberts MJ, Strittmatter WJ, Breitner JCS et al (1996) **Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease.** *Lancet* 348:90–93
102. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonycastle L, Weber JL, Alonso ME, Potter H, Heston LL, Martin GM (1992) **Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14.** *Science* 258:668–671
103. Schellenberg GD (1995) **Progress in Alzheimer's disease genetics.** *Curr Opin Neurol* 8:262–267
104. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, Bird TD, Hardy J, Hutton M, Kukull W, Larson E, Levy-Lahad E et al (1996) **Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease.** *Nat Med* 2:864–870
105. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH, Pericak-Vance MA, Goldgaber, Roses AD (1993) **Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer's disease.** *Proc Natl Acad Sci USA* 90:9649–9653
106. Schneider JA, Gearing M, Robbins RS, de l'Aune W, Mirra SM (1995) **Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders.** *Ann Neurol* 38:131–135
107. Schottky J (1932) **Über präsenile Verblödungen.** *Z Ges Neurol Psychiatr* 140:373–395
108. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin J-F, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Saneau P, Pollinsky RJ, Wasco W, Da Silva HAR, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St. George-Hyslop PH (1995) **Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease.** *Nature* 375:754–760
109. Shoffner JM (1997) **Oxidative phosphorylation defects and Alzheimer's disease.** *Neurogenetics* 1:13–19
110. Silverman JM, Li G, Zaccario ML, Smith CJ, Schmeidler J, Mohs RC, Davis KL (1994) **Patterns of risk in first degree relatives of Alzheimer's disease patients.** *Arch Gen Psychiatry* 51:577–586
111. Smith AD, Johnston C, Sim E, Nagy Z, Jobst KA, Hindley M, King E (1994) **Protective effect of apoE ϵ 2 in Alzheimer's disease.** *Lancet* 343:473–474
112. Sorbi S, Nacmias B, Forleo P, Latorraca S, Gobbin I, Bracco L et al (1994) **ApoE allele frequencies in Italian sporadic and familial Alzheimer's disease.** *Neurosci Lett* 177:100–102
113. St. Clair D, Norrman J, Perry R, Yates C, Wicock G, Brookes A (1994) **Apolipoprotein E ϵ 4 allele frequency in patients with Lewy body dementia, Alzheimer's disease and age-matched controls.** *Neurosci Lett* 176:45–46
114. St. Clair D, Rennie M, Slorach E, Norrman J, Yates C, Carothers A (1995) **Apolipoprotein E ϵ 4 allele is a risk factor for familial and sporadic presenile Alzheimer's disease in both homozygote and heterozygote carriers.** *J Med Genet* 32:642–644
115. Stern Y, Brandt J, Albert M, Jacobs DM, Liu X, Bell K, Marder K, Sano M, Albert S, Del-Castillo Castenada C, Bylsma F, Tycko B, Mayeux R (1997) **The absence of an apolipoprotein ϵ 4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease.** *Ann Neurol* 41:615–620
116. St. George-Hyslop P, Haines J, Rogaeve E, Mortilla M, Vaula G, Pericak-Vance MA, Foncin JF, Montesi M, Bruni A, Sorbi S et al (1992) **Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14.** *Nat Genet* 2:330–334
117. Strittmatter WJ, Saunders AM, Scmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) **Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease.** *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1977–1981
118. Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, Weisgraber KH, Dong LM, Jakes R et al (1994) **Isoform-specific interaction of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease.** *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11183–11186
119. Suzuki N, Cheung TT, Cai X-D, Odaka A, Otvos L, Eckman C, Golde TE, Younkin TE (1994) **An increased percentage of long amyloid- β protein secreted by familial amyloid- β protein precursor (β APP717) mutants.** *Science* 264:1336–1340
120. Talbot C, Lendon C, Craddock N, Shears S, Morris JC, Goate A (1994) **Protection against Alzheimer's disease with apoE epsilon 2.** *Lancet* 343:1432–1433
121. Tanzi RE, Vaula G, Romano DM, Mortilla M, Huang TL, Tupler RG, Wasco W, Hyman BT, Haines JL, Jenkins BJ, et al. (1992) **Assessment of amyloid—protein precursor gene mutations in a large set of familial and sporadic Alzheimer disease cases.** *Am J Hum Genet* 51:273–282
122. Tanzi RE, Kovacs DM, Kim T-W, Moir RD, Guenette SY, Wasco W (1996) **The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease.** *Neurobiol Dis* 3:159–168
123. Utermann G, Pruin N, Steinmetz A (1979) **Poly-morphism of apolipoprotein E. III. Effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man.** *Clin Genet* 15:63–72
124. Utermann G (1985) **Genetic polymorphism of apolipoprotein E-impact on plasma lipoprotein metabolism.** In: Crepaldi G, Tiengo A, Baggio G (eds) *Diabetes, obesity and hyperlipidemias.* *Exp Med*, pp 1–28
125. Utermann G (1994) **The apolipoprotein E connection.** *Current Biology* 4:362
126. van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M, de Winter G, Bruylant M, Cras P, Martin J-J (1992) **Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3.** *Nat Genet* 2:335–339
127. van Broeckhoven C (1995) **Presenilins and Alzheimer's disease.** *Nat Genet* 11:230–232
128. van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA et al (1991) **Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies.** *Int J Epidemiol* 20:13–20
129. van Duijn CM, Farrer LA, Cupples LA, Hofman A (1993) **Genetic transmission for Alzheimer's disease among patients identified in a Dutch population based survey.** *J Med Genet* 30:640–646
130. van Duijn CM, de Knijff P, Wehnert A, De Voecht, Bronzova JB, Havekes LM et al (1995) **The apolipoprotein E ϵ 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival.** *Ann Neurol* 37:605–610
131. Wasco W, Pettingell WP, Jondro PD, Schmidt SD, Gurubhagavatula S, Rodes L, DiBlasi T, Romano TM, Guenette SY, Kovacs DM et al (1995) **Familial Alzheimer's chromosome 14 mutations.** *Nat Med* 1:848
132. Weltgesundheitsorganisation (1993) **Internationale Klassifikation psychischer Störungen.** ICD-10 Kapitel V (F). Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg) Huber, Bern
133. Wernicke TF, Reischies FM (1994) **Prevalence of dementia in old age: clinical diagnoses in subjects aged 85 years and older.** *Neurology* 44:250–253
134. West HL, Rebeck GW, Hyman BT (1994) **Frequency of the apolipoprotein E epsilon 2 allele is diminished in sporadic Alzheimer disease.** *Neurosci Lett* 175:46–48