

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik
- Abteilung für Psychiatrie und Psychosomatik -
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

**Veränderungen der Serumlipidwerte bei
Alzheimer-Demenz mit Berücksichtigung von
APO E-Genotyp und Geschlecht**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2003
von Nathalie Frank
geboren in Heidelberg

DEKAN: PROF. DR. J. ZENTNER
1. GUTACHTER: PD DR. M. HÜLL
2. GUTACHTER: PD DR. K. SCHMIDTKE

JAHR DER PROMOTION: 2004

DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen ganz herzlich bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben:

Bei Herrn PD. Dr. M. Hüll für die Bereitstellung eines interessanten Themas und die jederzeit ausgesprochen freundliche und hilfreiche Betreuung.

Bei Herrn A. Kühn für die verständnisvolle und geduldige Beratung in statistischen Fragen.

Bei Herrn PD. Dr. K. Schmidtke für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten und mich in jeder Hinsicht liebevoll unterstützten.

Bei Loïs Bégué, weil er immer ein offenes Ohr für mich hatte und jederzeit sehr viel Verständnis zeigte.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1	Alzheimer-Demenz	1
1.2	Vaskuläre Demenz	9
1.3	Lipoproteine	11
1.4	Apolipoprotein E4 und Alzheimer-Demenz	17
1.5	Fragestellung der Arbeit	22
2.	Patientenkollektiv und Datenerhebung	23
2.1	Patientengruppe	23
2.2	Kontrollgruppe	24
2.3	Labordiagnostik	25
2.4	Verfahren der Auswertung und der statistischen Analyse	28
3.	Ergebnisse	31
3.1	Population	31
3.2	APO E4 und Alzheimer-Demenz	36
3.3	APO E4 und vaskuläre Demenz	46
3.4	Vergleich der Lipidparameter	47
3.5	Lipidparameter bei unterschiedlichem Geschlecht	54
3.6	Lipidparameter bei unterschiedlichem APO E4-Status	56
3.7	Lipidparameter bei Alzheimer-Demenz	58
4.	Diskussion	63
4.1	Population	64
4.2	APO E4 bei Alzheimer-Demenz	65
4.3	APO E4 bei vaskulärer Demenz	71
4.4	Interaktion des Geschlechts mit Lipidparametern	72
4.5	Interaktion von APO E4 mit Lipidparametern	73
4.6	Interaktion der Diagnose Alzheimer-Demenz mit Lipidparametern	74
5.	Zusammenfassung	77
6.	Quellenverzeichnis	78

1. EINLEITUNG

1.1 Alzheimer-Demenz

Die progrediente Demenzerkrankung wurde in einer Zusammenschau von klinischen Befunden und neuropathologischen Veränderungen erstmals 1906 bei einem Treffen in Tübingen von dem neuropathologisch tätigen Psychiater Alois Alzheimer (*1864 Marktbreit, Bayern, †1915 Breslau) beschrieben (26).

1.1.1 Definition der Erkrankung und klinischer Verlauf

Nach der *International Classification of Diseases* (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist eine Demenz durch eine Abnahme des Gedächtnisses, ein Nachlassen anderer kognitiver Fähigkeiten, wie Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens, und eine damit verbundene alltagsrelevante Einschränkung der Lebensführung gekennzeichnet. Die Alzheimer-Demenz als häufigste Demenzform ist eine primär degenerative zerebrale Erkrankung mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen (119). Sie macht etwa zwei Drittel aller Fälle von Demenz aus (11) und weltweit sind etwa 15 Millionen Menschen davon betroffen (47). Anhand des Alters bei Krankheitsbeginn werden Fälle mit frühem Beginn (*early onset*) und Fälle mit spätem Beginn (*late onset*) voneinander unterschieden. Der Trennpunkt zwischen den beiden Formen liegt bei 65 Jahren (119). Klinisch und neuropathologisch lässt sich solch eine Einteilung jedoch nicht begründen. Differenziert betrachtet werden allerdings spontan auftretende Fälle (ca. 95%) und familiäre Formen der Alzheimer-Demenz (weniger als 5%). Hinsichtlich Symptomatik und Verlauf der Erkrankung bestehen aber auch hier keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen.

Kennzeichnend für die Alzheimer-Krankheit ist das Vorliegen einer progredienten Demenz mit schleichendem Beginn der Symptomatik im mittleren bis hohen Erwachsenenalter, die sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren entwickelt. Andere spezifische Ursachen einer Demenz müssen durch Anamnese, körperlichen Befund und technische Zusatzuntersuchungen ausgeschlossen werden. Klinisch unterscheidet man drei Stadien. Im ersten Stadium ist die Beeinträchtigung des Gedächtnisses das auffälligste Merkmal. Im zweiten Stadium treten erstmals Aphasie und Apraxie auf, bis sich im dritten Stadium alle kognitiven Funktionen verschlechtern (47). Anfänglich treten oft Frühsymptome wie Motivationsverlust, Apathie, Rückzug, Reizbarkeit und Stimmungslabilität auf. Dann erst machen sich die eigentlichen kognitiven Symptome bemerkbar. Dazu gehören vor allem Gedächtnisstörungen, Wortfindungsstörungen, Schwierigkeiten beim Verständnis von Sinnzusammenhängen und beim Ausführen von Tätigkeiten. Im weiteren Verlauf treten

zusätzlich psychiatrische und neurologische Symptome auf (5). Die mittlere Verlaufsdauer der Alzheimer-Demenz von Beginn der Symptomatik bis zum Tod beträgt ungefähr acht bis zehn Jahren mit einer großen Spannweite von circa zwei bis 15 Jahren (47). Die Mortalität ist unter Menschen mit Alzheimer-Demenz höher als unter der gleichaltrigen nicht-dementen Population und sie steigt mit zunehmenden kognitiven Defiziten an (74).

1.1.2 Epidemiologie

1.1.2.1 Genetik

Derzeit sind vier Gene bekannt, die am Risiko einer familiären Alzheimer-Demenz beteiligt sind. Drei verschiedene Genmutationen verursachen die seltenen frühen Formen autosomal-dominanter Alzheimer-Demenz. Ein viertes Gen, welches Apolipoprotein E (Apo E) kodiert, ist als ein Hauptrisikofaktor insbesondere für Alzheimerformen mit spätem Beginn nach dem 65. Lebensjahr bekannt (83).

Autosomal-dominante Mutationen

Zu einem geringen Anteil von etwa 5% beruht die Erkrankung auf einer hereditären Störung nach streng autosomal-dominantem Vererbungsmuster. Für diese meist sehr früh in einem durchschnittlichen Alter von 45-60 Jahren beginnenden Fälle sind bisher Mutationen in drei verschiedenen Genen bekannt (74). Der erste Genlocus wurde 1991 im Gen für das Amyloidpräkursorprotein (APP = *Amyloid Precursor Protein*) auf Chromosom 21 gefunden. APP-Mutationen sind in etwa 2-3% aller Fälle autosomal-dominant vererbter Alzheimer-Erkrankungen beteiligt. Ein zweites Gen, das Präsenilin-1-Gen (PS-1), befindet sich auf Chromosom 14. Bisher sind 75 Mutationen in diesem Gen bekannt, die zu den frühesten, aggressivsten und häufigsten genetisch bedingten Formen der Alzheimer-Demenz führen. Der Anteil der Mutationen im PS-1-Gen liegt bei 50-80%. Ein weiteres Gen, das Präsenilin-2-Gen (PS-2), konnte auf Chromosom 1 gefunden werden und weist eine hohe Homologie zu PS-1 auf. In diesem Gen kennt man drei zu Alzheimer-Demenz führende Mutationen, welche sehr selten vorkommen (94, 102).

Suszeptibilitätsgene: APO E4

Über einen Zusammenhang des fakultativen molekulargenetischen Risikofaktors APO E4 mit der Alzheimer-Demenz berichteten 1993 erstmals Strittmatter et al. (109). Seither bestätigten unzählige Studien die Assoziation der Alzheimer-Demenz mit dem APO E4-Allel auf Chromosom 19 (97). Insgesamt liegt das Lebenszeitrisiko einer 65jährigen Person a priori bei 12-15%. Der Besitz eines APO E4-Allels erhöht es auf 29% (103). Weiterhin geht man davon aus, dass APO E4 zu einem früheren Beginn einer Alzheimer-Demenz führt (8). So zeigen Patienten, die homozygot für E4 sind, im Durchschnitt 15 Jahre früher Symptome der Krankheit als Menschen mit einem E2- oder E3-Allel (74). Demnach ist APO E4 ein sehr

wichtiger Faktor für die genetische Bereitschaft, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Aber nicht jeder Alzheimerpatient ist Träger eines E4-Allels und auch umgekehrt gilt, dass nicht jeder Mensch, der ein E4-Allel besitzt, im Laufe seines Lebens an Alzheimer-Demenz erkranken muss. So ist die Anwesenheit von APO E4 also weder notwendig noch ausreichend zur Entstehung der Krankheit, was den Einfluss anderer Risikofaktoren und möglicher anderer Suszeptibilitätsgene nahe legt. Gegenstand weiterer Untersuchungen diesbezüglich sind unter anderem Mutationen in der APO E-Promotor-Region und Polymorphismen des $\alpha 2$ -Makroglobulin-Gens (13, 22, 94).

In etwa 30% der Alzheimer-Fälle ist die Familienanamnese mit einem oder mehreren betroffenen Verwandten ersten Grades positiv. An der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz sind wahrscheinlich multiple genetische Faktoren und vielfache Umwelteinflüsse beteiligt. Die Bedeutung nicht-genetischer Faktoren wird dadurch unterstrichen, dass nur etwa ein Drittel eineiiger Zwillinge konkordant für Alzheimer sind (74). Eine Unterscheidung zwischen genetischen Determinanten und Umweltfaktoren in der Entstehung einer Alzheimer-Demenz ist aufgrund komplexer Wechselwirkungen sehr schwierig. Man vermutet dennoch, dass eine Vielzahl der Fälle durch den Effekt mehrerer verschiedener Gene bedingt ist, deren Penetranz durch Alter, andere Umwelteinflüsse oder weitere genetische Faktoren beeinflusst wird. Unter diesen Bedingungen entspräche die Einwirkung eines Genes in einem solchen multifaktoriellen Muster möglicherweise einem genetischen Risikofaktor, der unter gewissen Umständen für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung prädisponiert (94).

<i>Chromosom</i>	<i>Gendefekt</i>	<i>Phänotyp</i>
21	Mutationen im APP-Gen	↑ Produktion aller A β -Peptide oder des A β_{40} -Peptides
19	APO E4-Polymorphismus	↑ Dichte der A β -Plaques und vaskulärer Ablagerungen
14	Mutationen im PS-1-Gen	↑ Produktion der A β_{42} -Peptide
1	Mutationen im PS-2-Gen	↑ Produktion der A β_{42} -Peptide

(A β = β -Amyloid)

Tabelle 1.1: Übersicht zu den genetischen Faktoren (102)

1.1.2.2 Alter

Das Alter ist der bedeutendste Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz. Insgesamt sind 1-2% der Gesamtbevölkerung in Westeuropa und Nordamerika von Alzheimer-Demenz betroffen (47). Die Prävalenz und Inzidenz steigen mit zunehmendem Alter nahezu exponentiell an und die Anzahl der Erkrankten verdoppelt sich ab dem 65. Lebensjahr ungefähr alle fünf Jahre. Ab einem Alter von ca. 90 Jahren ist ein Maximum erreicht und die Inzidenz nimmt wieder ab. Der Anteil der Patienten mit einer Alzheimer-Demenz beträgt im Alter von 65-69

Jahren etwa 0,5% der Gesamtbevölkerung und steigt über 8% im Alter von 80-85 auf 20% im Alter über 90 Jahre an (7, 32, 54).

1.1.2.3 Geschlecht

Die Alzheimer-Demenz betrifft sowohl Männer als auch Frauen, wobei der Anteil an Frauen ca. 70% beträgt. Da das Risiko für eine Alzheimer-Demenz mit dem Alter ansteigt, lässt sich dieser Effekt eventuell durch eine durchschnittlich höhere Lebenserwartung von Frauen gegenüber Männern erklären (21). Zudem gibt es Studien zur Krankheitsprogression, die zeigen, dass die Alzheimer-Demenz bei Männern entweder schneller voranschreitet oder früher zum Tod führt als bei Frauen (47). Welche Rolle den Hormonen bei diesen beobachteten Unterschieden zukommt, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Östrogenen wird eine protektive Funktion im Sinne einer Verbesserung der Gedächtnisleistung zugeschrieben. Durch die Substitution von Östrogen, z.B. nach der Menopause oder nach einer Ovariectomie, wird das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, verringert (74).

1.1.2.4 Schädel-Hirn-Trauma und neurologische Erkrankungen

Als weitere mögliche Risikofaktoren gelten unter anderem das Down-Syndrom und Morbus Parkinson sowie Schädel-Hirn-Traumata. Auch für Menschen mit einer zuvor diagnostizierten kognitiven Beeinträchtigung ist das Risiko erhöht (74).

1.1.2.5 Bildungsstand

Ausgangsbegabung, sprachliche Fähigkeiten in jungen Jahren und schulische sowie berufliche Bildung zählen zu den Determinanten für die intellektuelle Leistungsfähigkeit im Alter. Deshalb wird ein Zusammenhang zwischen der Ausbildungsdauer und der Alzheimer-Demenz diskutiert und es gibt Hinweise darauf, dass ein niedriger Bildungsstand das Erkrankungsrisiko erhöht bzw. umgekehrt eine lange Schulbildung das Risiko senkt (2, 21, 62, 74).

1.1.2.6 Anti-inflammatorische Medikamente

Die Einnahme von entzündungshemmenden Medikamenten, insbesondere von nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Substanzen, über einen längeren Zeitraum hinweg, ist mit einer Reduktion des Risikos für eine Alzheimer-Demenz assoziiert (75). Dieser Zusammenhang besteht unabhängig vom Alter der Personen. Mehrere Studien berichten über ein vermindertes Erkrankungsrisiko hinaus von einem vergleichsweise späteren Beginn der Symptomatik einer Alzheimer-Demenz, von einem reduzierten Schweregrad der Erkrankung und von einer geringeren Progression der Symptome (12).

Die Suche nach Faktoren, die einen Schutz vor der Alzheimer-Demenz bieten, interessiert vor allem dadurch, dass sich mit ihnen Wege öffnen könnten, die den Verlust der kognitiven Fähigkeiten verlangsamen oder sogar verhindern (74).

1.1.3 Diagnosestellung

Die Alzheimer-Demenz wird nach den Kriterien der ICD-10, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* (1) und *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* bzw. *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (76) diagnostiziert. Es muss eine progressive Beeinträchtigung des Gedächtnisses und mindestens eines weiteren kognitiven Bereichs ohne Anhaltspunkt für eine andere Erkrankung vorliegen. Eine Demenz vom Alzheimer Typ beginnt schleichend und ist durch eine stetige Verschlechterung kognitiver Funktionen gekennzeichnet. Die Diagnose kann erst nach Ausschluss anderer Demenzursachen gestellt werden. Das heißt, die kognitiven Defizite dürfen nicht durch andere Erkrankungen des Zentralnervensystems, welche progrediente Defizite in Gedächtnis oder Kognition verursachen (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankung, Morbus Parkinson und Morbus Huntington), durch systemische, als Demenzursache bekannte Erkrankungen (z.B. Hypothyreoidismus, Vitamin B12-Mangel, HIV-Infektion) oder durch die länger anhaltende Wirkung einer Substanz (z.B. Alkohol) erklärbar sein (1). Zum Ausschluss anderer und insbesondere reversibler Demenzformen dienen neben Anamnese, einschließlich Fremdanamnese, klinischem Status, psychiatrischer, neuropsychologischer und laborchemischer Untersuchungen insbesondere die apparative Zusatzdiagnostik. Vor allem durch die morphologische Bildgebung lassen sich viele Differentialdiagnosen ausschließen (11). Solch eine klinische Diagnose weist eine hohe Sensitivität (ca. 90%) auf (47, 57). Dennoch zeigen die Richtlinien für eine klinische Diagnose eine gewisse Unsicherheit, die sich in der Unterscheidung eines möglichen von einem wahrscheinlichen und einem definitiven Morbus Alzheimer ausdrückt (s. *Tabelle 1.2*). Neuropsychologische Tests zum Messen kognitiver Fähigkeiten wie z.B. der MMSE (Mini-Mental State Examination) nach Folstein (31), erlauben es, die fortschreitende intellektuelle Verschlechterung zu erkennen. Die letzte Sicherheit über die Diagnose bleibt einer neuropathologischen Verifikation vorbehalten. Dabei lassen sich die auffälligsten Veränderungen im Temporallappen, sowie im frontalen, parietalen und posterioren Rindengürtel, also in den mit kognitiven Funktionen assoziierten Gehirnarealen, finden. Die histopathologische Untersuchung des Gehirns zeigt Ablagerungen extrazellulären β -Amyloids in diffusen und neuritischen Plaques. Intrazelluläre Veränderungen beinhalten Ablagerungen pathologisch hyperphosphorylierten tau-Proteins in der Form von Neurofibrillenbündel. Das früheste pathologische Merkmal ist eine neuronale Dysfunktion, wobei das Ausmaß des Synapsenverlustes gut mit dem Verlust kognitiver Fähigkeiten korreliert (46). Zusätzliche Kennzeichen schließen andere Pathologien des Nervengrundgewebes (Neuropil), zelluläre Pathologie und regionaler Zellverlust (besonders im Hippokampus) ein (47). Obwohl diese pathologischen Merkmale detailliert beschrieben sind, bleiben die fundamentalen Mechanismen der Krankheitsentstehung unbekannt.

- I. Die Kriterien für die klinische Diagnose einer **wahrscheinlichen** Alzheimer-Demenz beinhalten:
 - Zeichen einer Demenz in der klinischen Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (z.B. MMSE)
 - Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen
 - Fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
 - Keine Bewusstseinsstrübung
 - Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr
 - Ausschluss einer anderen körperlichen oder neurologischen Krankheit, die für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann
- II. Die Diagnose einer **wahrscheinlichen** Alzheimer-Demenz wird unterstützt durch:
 - Fortschreitende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen wie Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)
 - Beeinträchtigung des Alltagslebens und Verhaltensänderungen
 - Positive Familienanamnese für Alzheimer-Demenz, besonders in neuropathologisch gesicherten Fällen
 - Normalbefund einer Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, CCT-gesicherte Progression einer zerebralen Atrophie
- III. Andere klinische Merkmale, die mit der Diagnose einer **wahrscheinlichen** Alzheimer-Demenz nach Ausschluss einer anderen Ursache für die Demenz vereinbar sind, umfassen:
 - Plateaus im Krankheitsverlauf
 - Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verknennung, Halluzinationen, katastrophisierende Reaktionen, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust
 - Besonders bei fortgeschrittener Erkrankung: erhöhter Muskeltonus, Myoklonien, Gangstörungen, Krampfanfälle
 - Normales CCT
- IV. Befunde und anamnestische Angaben, welche die Diagnose einer **wahrscheinlichen** Alzheimer-Demenz unsicher oder unwahrscheinlich machen, sind:
 - Plötzlicher, apoplektischer Beginn
 - Früh auftretende fokal-neurologische Ausfälle wie Hemiparesen, Anopsien, Gesichtsfeldverluste und Ataxien
 - Früh auftretende Krampfanfälle und Gangstörungen
- V. Klinische Diagnose einer **möglichen** Alzheimer-Demenz
 - Dementielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische, psychiatrische oder internistische Demenzursache
 - Dementielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird
 - Progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich ohne Vorliegen einer anderen identifizierbaren Ursache
- VI. Kriterien für die Diagnosestellung einer **sicheren** Alzheimer-Demenz sind:
 - Klinische Kriterien für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz
 - Histopathologische Sicherung der Diagnose durch Biopsie oder Autopsie

EEG = Elektroenzephalographie ; CCT = craniale Computertomographie

Tabelle 1.2: Kriterien der NINCDS-ADRDA für die klinische Diagnosestellung der Alzheimer-Demenz (76)

1.1.4 Pathogenetische Faktoren

Die wesentlichen histopathologischen Merkmale einer Alzheimer-Demenz sind durch einen selektiven Verlust von Neuronen, das Auftreten von Neurofibrillenbündel in Nervenzellen und Amyloidablagerungen in Plaques und zerebralen Blutgefäßen charakterisiert. Plaques und Neurofibrillenbündel kommen auch in normalen alternden Gehirnen vor, dann jedoch weniger zahlreich und in geringerer Ausdehnung als bei Alzheimer-Demenz (94).

1.1.4.1 Amyloidablagerungen

Amyloidplaques sind Ablagerungen einer Reihe von Substanzen in der extrazellulären Grundsubstanz des Kortex und des Hippokampus, sowie in der Basalmembran zerebraler Blutgefäße (4, 80, 108). Sie enthalten hauptsächlich β -Amyloid, ein proteolytisches Abbauprodukt des Amyloidpräkursorproteins (APP) aus 39-43 Aminosäuren. Das APP-Gen ist auf Chromosom 21 lokalisiert. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen der Entstehung von Amyloidplaques und Alzheimer-Demenz noch nicht aufgedeckt (102).

Phänotypisch werden zwei verschiedene Plaques-Varianten unterschieden: sogenannte **diffuse Plaques**, welche überwiegend β -Amyloid-Peptide mit einer Länge von 42 Aminosäuren ($A\beta_{42}$) enthalten, und **neuritische Plaques**, die aus extrazellulären Amyloidablagerungen der kürzeren Variante mit einer Länge von 40 Aminosäuren ($A\beta_{40}$) bestehen. Die diffusen Plaques sind schon in frühen Stadien der Alzheimer-Demenz zu finden und werden als Vorläuferläsionen der neuritischen Plaques angesehen, da sie keine pathologisch veränderten Neuriten enthalten und nur in geringem Ausmaß kondensiert sind. Die neuritischen Plaques treten gewöhnlich erst im späteren Verlauf der Alzheimer-Demenz in großer Zahl auf. Innerhalb dieser Amyloidablagerungen und in deren unmittelbarer Umgebung befinden sich dystroph veränderte Neuriten. Diese werden durch ultrastrukturelle Veränderungen, einschließlich vergrößerte Lysosomen, zahlreiche Mitochondrien und paarig helikale Filamente gekennzeichnet. Wie lange die Ausbildung eines solchen neuritischen Plaques dauert und welcher Mechanismus zu einer Umwandlung der diffusen in neuritische Plaques führt, ist nicht bekannt (102).

1.1.4.2 Neurofibrilläre Degeneration

Auch intrazelluläre Neurofibrillenbündel gelten als neurohistopathologische Marker der Alzheimer-Demenz, obgleich sie im hohen Lebensalter ebenso im Gehirn von klinisch gesunden Menschen und bei anderen Hirnerkrankungen auftreten können. Sie sind in Neuriten und im neuronalen Perikaryon lokalisiert und enthalten im wesentlichen pathologisch verändertes tau-Protein und Mikrotubulifragmente. Als Bestandteil des neuronalen Zytoskeletts sind Mikrotubuli von Bedeutung für die Stabilität und Funktion der Nervenzellen. An die Mikrotubuli sind sogenannte Mikrotubuli-assoziierte Proteine

angelagert. Zu diesen gehört auch tau, ein Phosphoprotein, das wichtigster Bestandteil der Neurofibrillenbündel ist. Bei der Alzheimer-Demenz erfolgt eine abnorme Hyperphosphorylierung des tau-Proteins, das folglich nicht mehr an Mikrotubuli bindet. Diese werden dadurch instabil und akkumulieren als paarige helikale Filamente (PHF), was zur Entstehung von Neurofibrillenbündeln führt. Die größte Anzahl von Neurofibrillenbündeln sind bei der Alzheimer-Demenz in den Hirnarealen mit der stärksten neuronalen Degeneration zu finden (4, 83, 94, 102).

1.1.4.3 Synapsenpathologie

Zu den frühesten Veränderungen zählen eine synaptische Dysfunktion und Abnahme der Synapsendichte insbesondere in den temporoparietalen und frontalen Assoziationsfeldern sowie im entorhinalen Kortex und Hippokampus. Sie gelten als engstes morphologisches Korrelat der kognitiven Symptomatik. Als Ursachen für die kortikale Synapsenpathologie werden unter anderem oxidativer Stress durch Sauerstoffradikale und Exzitotoxizität diskutiert. Nicht zu vernachlässigen sind aber auch psychosoziale und aktivitätsabhängige Faktoren in ihrem Einfluss auf die Bildung, Stabilisierung und Auflösung von Synapsen. Das Training bestimmter sensibler, motorischer und neuropsychologischer Funktionen hat nachhaltige Effekte auf die kortikale Plastizität (4, 37).

1.1.4.4 Veränderungen der Neurotransmission

Der Zelluntergang von Neuronen, die in tieferen Hirnstrukturen liegen und deren Fasern zum Kortex projizieren, führt zu einem sogenannten Syndrom der kortikalen Deafferentierung. Betroffen sind überwiegend die cholinergen Neurone der Basalganglien (besonders Nucleus basalis Meynert) sowie noradrenerge bzw. serotoninerge Neurone im Hirnstamm. Die Degeneration im cholinergen System tritt schon frühzeitig im Verlauf einer Alzheimer-Demenz auf und korreliert gut mit dem Schweregrad der Demenz (6).

1.1.4.5 Immunologische Prozesse

Hinweise für die Rolle einer Entzündungsreaktion in der Pathologie der Alzheimer-Demenz liefert der Nachweis aktivierter Mikroglia in den für Alzheimer charakteristischen Plaques bzw. in deren Nähe, einer Erhöhung der Zytokinaktivität (insbesondere Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)) mit lokaler Akute-Phase-Reaktion und einer Aktivierung der Komplementkaskade. Die Akute-Phase-Proteine CRP (C-reaktives Protein) und Amyloid P sind in betroffenen Gehirnstrukturen von Alzheimerpatienten und dort insbesondere in Assoziation mit Amyloidplaques und neurofibrillären Degenerationen nachweisbar, nicht jedoch im Gehirn gesunder Personen (75). Diese immunologischen Reaktionen verursachen möglicherweise eine Schädigung der Nervenzellen und führen so zu einer Verstärkung der pathologischen Prozesse (49).

1.2 Vaskuläre Demenz

1.2.1 Definition

Die Bezeichnung vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Erkrankung. Meist sind die Infarkte klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Wesentliche Faktoren für die Ausbildung einer Demenz sind das Volumen der vaskulären Läsion, deren Lokalisation und die Dauer der vaskulären Schädigung.

Eine Unterteilung kennt verschiedene Formen wie z.B. die **subkortikale vaskuläre Demenz**, zu der Fälle mit Hypertonie in der Anamnese und ischämischen Herden im Marklager der Hemisphären bei intakter Hirnrinde zählen. Als Ursache ist eine zerebrale Mikroangiopathie anzusehen. Ihr klinischer Verlauf ist oft langsam progredient und es können auch schon frühzeitig Gangstörungen auftreten. Die **vaskuläre Demenz mit akutem Beginn** entwickelt sich meist sehr schnell nach einem Schlaganfall als Folge von zerebrovaskulärer Thrombose, Embolie oder Blutung. Interessanterweise sind vorwiegend Infarkte der dominanten Hemisphäre die Ursache für die Demenz. Als die klassische durch mehrere vorübergehende ischämische Episoden (TIA) bedingte Demenz mit allmählichem Beginn ist die **Multiinfarkt-Demenz** eher selten. **Mischtypen**, die Mischformen aus den genannten Typen darstellen, sind recht häufig anzutreffen. Insbesondere hier sind die neuropsychologischen Defizite und die psychopathologischen Auffälligkeiten sehr variabel. **Andere spezifische Typen**, wie sie z.B. bei einem zerebralen Lupus erythematosus oder im Rahmen einer Neurolyues vorkommen, sind dagegen vergleichsweise selten.

Typischerweise sind bei einer vaskulären Demenz die neuropsychologischen Defizite ungleich verteilt und es können bereits früh im Krankheitsverlauf Herdsymptome als Zeichen einer fokalen Hirnschädigung auftreten (119, 120).

1.2.2 Epidemiologie

Vaskuläre Demenzen nehmen nach der Alzheimer-Demenz den zweiten Rang hinsichtlich ihrer Häufigkeit ein und machen etwa 15-20% aller Demenzen in der westlichen Welt aus. Der Beginn einer vaskulären Demenz liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter. Im Vergleich zur Alzheimer-Demenz ist die Mortalität höher, bzw. die mittlere Lebenserwartung nach dem Beginn der Symptome mit ca. vier Jahren niedriger. Die vaskuläre Demenz betrifft Frauen etwas weniger häufig als Männer. Zu den Risikofaktoren gehören als erstes Schlaganfälle und des weiteren Hypertonie, hohes Alter, niedrige Bildung, Diabetes mellitus sowie Hypercholesterinämie (21, 54, 120).

1.2.3 Diagnosestellung

Als Leitlinien für die Diagnose einer vaskulären Demenz gelten die ICD-10-Kriterien. Diese beinhalten zunächst die allgemeinen Demenzkriterien (Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Teilleistungsbereiche über einen Verlauf von mindestens sechs Monaten, erhaltene Wahrnehmung der Umgebung, Verminderung der Affektkontrolle oder des Antriebs oder eine Veränderung des Sozialverhaltens). Weitere Hinweise geben eine ungleiche Verteilung höherer kognitiver Defizite und der Nachweis einer fokalen Hirnschädigung (einseitige spastische Hemiparese, einseitige Reflexsteigerung, positiver Babinski-reflex oder Pseudobulbärparalyse). Außerdem wird zur Diagnosestellung der eindeutige Nachweis einer zerebrovaskulären Krankheit, die für die Demenz verantwortlich gemacht werden kann, verlangt. Eine Bildgebung (Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT)) ist wie bei allen Demenzformen obligat. An anamnestischen Hinweisen spielen vor allem frühere Insulte und eine arterielle Hypertonie eine wichtige Rolle. Es ist sowohl ein schleichender als auch ein insultartiger Beginn möglich und der Verlauf kann langsam progredient oder mit stufenweiser Verschlechterung sein (119).

1.3 Lipoproteine

Lipide wie Phospholipide, Triacylglycerine und Cholesterin sind in Wasser weitgehend unlöslich. Deshalb bilden sie Komplexe mit Proteinen und werden im Blut als Lipoproteinpartikel transportiert (117).

1.3.1 Aufbau und Klassifikation der Plasmalipoproteine

Plasmalipoproteine sind globuläre, micellenartige Partikel mit einem hydrophoben Kern aus Triacylglycerinen und Cholesterinestern und einer amphiphilen Hülle aus Proteinen, Phospholipiden und Cholesterin. Aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften wie Dichte, Ladung, Löslichkeit oder Molekülgröße lassen sich die Lipoproteinklassen voneinander unterscheiden. Nach zunehmender Dichte unterscheidet man Chylomikronen, Chylomikronen-Restpartikel (*remnants*), Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL = *very low density lipoprotein*), Lipoproteine mittlerer Dichte (IDL = *intermediate density lipoprotein*), Lipoproteine geringer Dichte (LDL = *low density lipoprotein*) und Lipoproteine hoher Dichte (HDL = *high density lipoprotein*), sowie Lipoprotein(a) (Lp(a)). Den Apolipoproteinen auf der Oberfläche der Lipoproteine kommen vor allem zwei Aufgaben zu: als erstes solubilisieren sie die hydrophoben Lipide und zweitens erkennen sie spezifische Rezeptoren, die z.B. der endozytotischen Aufnahme von Lipoproteinen in die Zelle dienen (117).

<i>Lipoproteine</i>	<i>Wichtigste Lipidklasse im Kern</i>	<i>Wichtige Apolipoproteine</i>	<i>Mechanismus der Lipidabgabe</i>
Chylomikronen	Nahrungstriacylglycerine	B-48, C, E	Hydrolyse durch Lipoproteinlipase
Chylomikronen- <i>remnants</i>	Nahrungscholesterinester	B-48, E	Rezeptorvermittelte Endozytose in der Leber
VLDL	Endogene Triacylglycerine	B-100, C, E	Hydrolyse durch Lipoproteinlipase
IDL	Endogene Cholesterinester	B-100, E	Rezeptorvermittelte Endozytose in der Leber und Umwandlung in LDL
LDL	Endogene Cholesterinester	B-100	Rezeptorvermittelte Endozytose in der Leber und anderen Geweben
HDL	Endogene Cholesterinester	A	Transfer von Cholesterinestern auf IDL und LDL
Lp(a)	Cholesterinester	B-100, (a)	

Tabelle 1.3: Übersicht über die Lipoproteine (modifiziert nach (110))

1.3.2 Stoffwechsel der Lipoproteine

Lipoproteine entstehen in der Leber bzw. im Darm. Sie werden ins Blut abgegeben und auf diese Weise im Organismus verteilt. Es findet also ein Lipidtransport von der Leber zu den Verbrauchsorganen statt. Dort werden die Lipoproteine, abhängig von den enthaltenen Apolipoproteinen, die als Erkennungsmoleküle für Membranrezeptoren und Enzyme dienen, in die Zellen aufgenommen. Gespalten werden Lipoproteine durch die Lipoproteinlipase, die in Kapillarendothelien und Zellmembranen lokalisiert ist (59).

1.3.2.1 Chylomikronen

Chylomikronen werden in der Darmmukosa synthetisiert und enthalten exogene (von außen zugeführte, d.h. mit der Nahrung aufgenommene) Triacylglycerine und Cholesterin. Über die Lymphe gelangen sie in die Blutbahn und sie lagern sich an Bindungsstellen in Muskel- und Fettgewebe an. Der Triacylglycerinanteil der Chylomikronen wird hier durch das extrazelluläre Enzym Lipoproteinlipase hydrolysiert. Der cholesterinreiche Rest, den man Chylomikronen-*remnants* nennt, wird von der Leber durch rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Auf diese Weise transportieren Chylomikronen Triacylglycerine aus der Nahrung in die Muskeln und das Fettgewebe sowie Cholesterin aus der Nahrung in die Leber (110, 117).

1.3.2.2 VLDL

Lipoproteine sehr geringer Dichte werden von der Leber für den Transport von endogenen Triacylglycerinen und Cholesterin gebildet und durch die Lipoproteinlipase in den Blutkapillaren von Muskel- und Fettgewebe abgebaut. Die freigesetzten Fettsäuren werden von den Zellen aufgenommen und zur Gewinnung von Energie oxidiert oder für die Neubildung von Triacylglycerinen verwendet. Nachdem sie ihre Triacylglycerine abgegeben haben, treten die VLDL-Restpartikel, die auch einen Teil ihrer Apolipoproteine verloren haben, im Blutkreislauf als cholesterinreiche IDL auf. Die eine Hälfte der IDL-Partikel wird über rezeptorvermittelte Endozytose von der Leber aufgenommen, die andere Hälfte zu LDL umgewandelt (110, 117).

1.3.2.3 LDL

Lipoproteine geringer Dichte sind die wichtigsten Trägermoleküle (*Carrier*) für Cholesterin des Blutes. Sie entstehen beim intravasalen Abbau der VLDL und transportieren endogene Triacylglycerine und Cholesterine von der Leber zu peripheren Geweben. Dort werden sie durch einen LDL-Rezeptor aufgenommen, der spezifisch an Apo B-100 und Apo E bindet (110, 117).

1.3.2.4 HDL

Lipoproteine hoher Dichte haben im Wesentlichen eine entgegengesetzte Funktion von LDL. Sie nehmen Cholesterin auf, das von untergegangenen Zellen und abgebauten Membranen an das Blutplasma abgegeben wird, setzen es mit Hilfe einer Acyltransferase zu Cholesterinester um und transportieren es zur Leber. In die Leber werden HDL-Partikel direkt mit Hilfe eines spezifischen HDL-Rezeptors aufgenommen. Dort werden die Cholesterinester von einem Transferprotein an VLDL oder LDL weitergegeben. Die HDL-Partikel sind somit für den reversen Cholesterintransport von der Peripherie zur Leber verantwortlich (110, 117).

1.3.2.5 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a), abgekürzt Lp(a), enthält außer Cholesterin und Apo B das Apolipoprotein(a). Die Plasmaspiegel des Lp(a) werden ausschließlich durch die hepatische Sekretion gesteuert. Seine physiologische Funktion ist noch unbekannt. Ein erhöhter Lp(a)-Spiegel gilt jedoch als unabhängiger Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßkomplikationen (44).

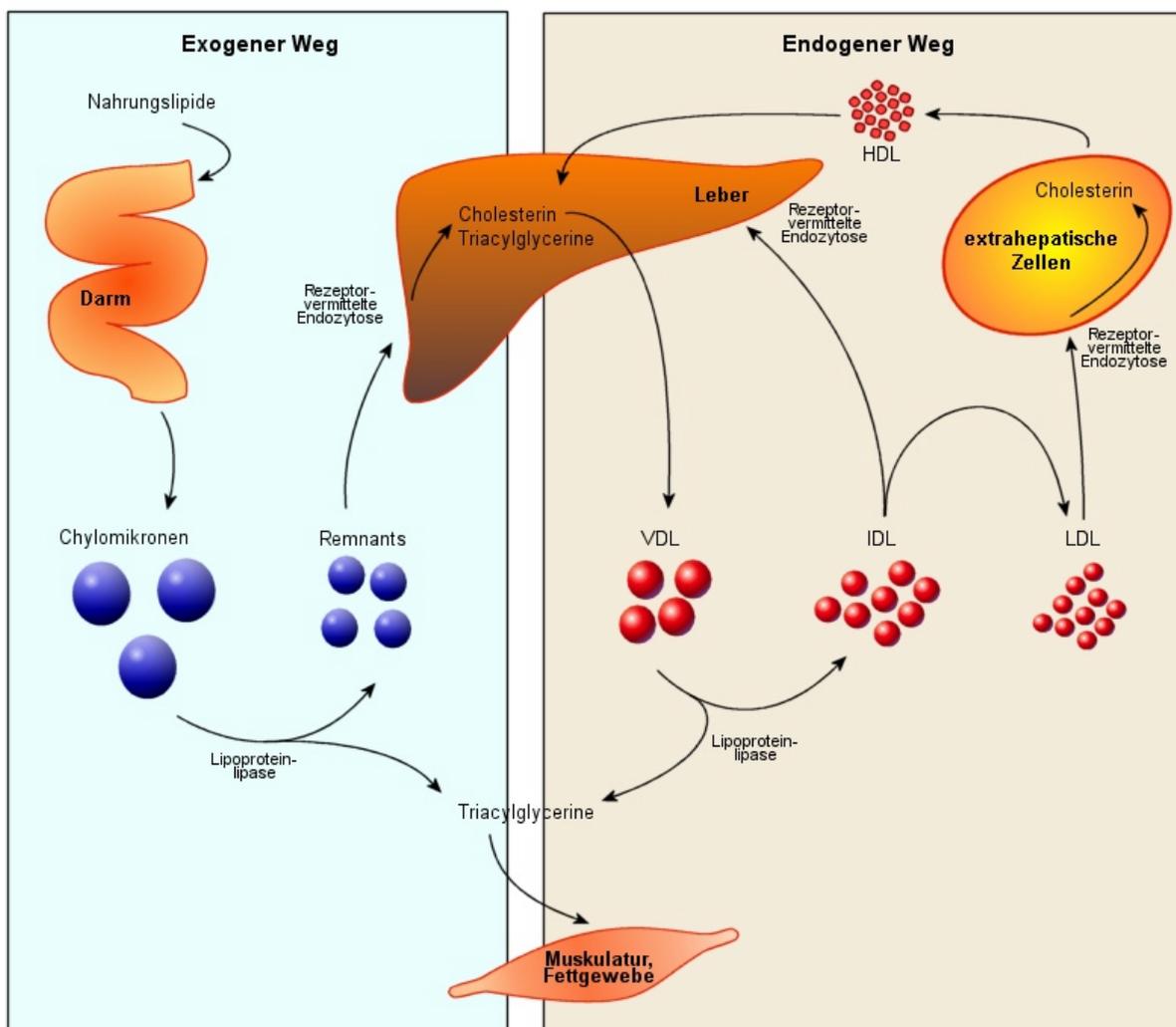


Abbildung 1-1: Modell für den Transport von Triacylglycerinen und Cholesterin im Blutplasma des Menschen (modifiziert nach (117))

1.3.2.6 Apolipoproteine

Die Proteinbestandteile von Lipoproteinen werden als Apolipoproteine (Apo) bezeichnet. Die meisten Apolipoproteine sind wasserlöslich und gehen leicht Bindungen mit Lipiden ein. Deshalb sind sie insbesondere zur Solubilisierung der hydrophoben Lipide in wässrigem Milieu, für die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur, als Ligand bei Interaktionen zwischen Lipoproteinen und Zellrezeptoren und als Aktivator oder Inhibitor von Enzymen wichtig. Dadurch erfüllen sie wichtige Aufgaben im Rahmen des Metabolismus der Lipoproteine. So sind z.B. die Apolipoproteine B-100 und E Liganden für spezifische Rezeptoren und vermitteln die Internalisierung der Lipoproteine und damit deren weiteren Stoffwechsel. Apo C-II aktiviert die Lipoproteinlipase und die Apolipoproteine A-I, C-I und D sind Aktivatoren der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT). Im Gegensatz zu anderen Apolipoproteinen ist Apo B nicht wasserlöslich und kann daher nicht zwischen verschiedenen Lipoproteinklassen ausgetauscht werden. Es ist in äquimolarem Verhältnis in LDL enthalten, d.h. jedes LDL-Partikel enthält exakt ein Apo B-Molekül (66).

<i>Apolipoprotein</i>	<i>Lipoprotein</i>	<i>Molekülmasse (kDa)</i>	<i>Funktion</i>
Apo A-I	HDL	28	Aktivator der LCAT
Apo A-II	HDL	17	Strukturprotein
Apo A-IV	HDL	46	Aktivator der LCAT
Apo B-48	Chylomikronen	265	Strukturprotein
Apo B-100	VLDL, LDL, Lp(a)	549	Ligand des LDL-Rezeptors
Apo C-I	VLDL, HDL	7	Aktivator der LCAT
Apo C-II	VLDL, HDL	8,5	Aktivator der Lipoproteinlipase
Apo C-III	VLDL, HDL	8,9	Inhibitor der Lipoproteinlipase
Apo D	HDL	21	Aktivator der LCAT
Apo E	VLDL, HDL, (LDL)	39	Ligand des LDL- und ApoE-Rezeptors
(a)	Lp(a)		Strukturprotein

Tabelle 1.4: Übersicht über die wichtigsten Apolipoproteine (nach (66))

Struktur und Polymorphismus von Apo E

Apo E wird in zahlreichen Organen synthetisiert, hauptsächlich in der Leber (41). Der zweitwichtigste Ort für die Biosynthese ist das Gehirn (46). Es ist ein 34-kDa-Lipoprotein aus 299 Aminosäuren (AS) und es besteht aus zwei unabhängig voneinander gefalteten

Domänen, die für verschiedene Funktionen verantwortlich sind, sowie einem kurzen Stück, das die beiden Domänen miteinander verbindet. Die 22-kDa amino-terminale Domäne (AS 1-191) enthält die Erkennungssequenz für die Bindung an den LDL-Rezeptor (Apo B/E-Rezeptor) und an den *LDL receptor-related protein/α2-macroglobulin receptor* (LRP). Und das 10-kDa carboxy-terminale Ende (AS 216-299) ist für die Bindung von Lipiden zuständig (14).

Im menschlichen Plasma ist Apo E in verschiedene Isoformen zu finden. Die drei häufigsten Isoformen sind E2, E3 und E4. Sie werden durch einen Polymorphismus im APO E-Genlocus kodiert. Die co-dominante Vererbung der drei verschiedenen Allele, E2, E3 und E4, ergibt sechs unterschiedliche Phänotypen: drei homozygote (E2/2, E3/3 und E4/4) und drei heterozygote (E2/3, E2/4 und E3/4). Das APO E-Gen enthält vier Exons (3,6 Kb) und befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13.2) (41, 92). Der Unterschied zwischen den Isoformen beruht auf einer einzigen Aminosäuresubstitutionen an Position 112 oder 158. Apo E3 kommt am häufigsten vor. Es trägt ein Cystein an Position 112 und ein Arginin an Position 158. Apo E4 hat statt des Cysteins an Position 112 ein Arginin, und Apo E2 tauscht an Position 158 das Arginin durch ein Cystein (s. Tabelle 1.5) (41, 108). Diese Aminosäuresubstitutionen beeinflussen die dreidimensionale Struktur und die Bindungseigenschaften der Isoformen. Bei Apo E4 bewirkt die Aminosäuresubstitution die Bildung einer Ionenbindung zwischen einem Arginin an Position 61 und einer Glutaminsäure an Position 255. Daraus folgt eine bevorzugte Bindung an VLDL. Apo E3 und Apo E2 binden bevorzugt an HDL (14). Apo E2 bindet nur unvollständig an den LDL-Rezeptor. Personen mit dieser Isoform haben deshalb ein erhöhtes Risiko, eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie zu entwickeln. Apo E4 ist mit einem höheren Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und verschiedener neurodegenerativer Störungen assoziiert (108).

In zahlreichen Studien wurden Unterschiede im Einfluss der verschiedenen Apo E-Isoformen auf die Serumwerte von Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Apo B, Apo A-I und Triacylglycerine untersucht. Trotz unterschiedlicher Verteilungen der Apo E-Phänotypen in verschiedenen Populationen, stimmen die Einflüsse auf die Plasmalipidwerte weitgehend überein. Im Vergleich zu Apo E3, das so gut wie immer mit einer Normolipidämie assoziiert ist (41), führt Apo E4 zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL und Apo B. Apo E2 hingegen ist mit einem verminderten Gesamtcholesterinspiegel assoziiert, es senkt die Konzentrationen von LDL und Apo B (3, 27, 95, 107, 123). Für die Plasmakonzentrationen von Apo A-I und Triacylglycerinen konnte kein Einfluss durch Variationen im Apo E-Phänotyp festgestellt werden (27, 107, 123). Zu HDL gibt es widersprüchliche Aussagen. Manche Autoren berichten von einem geringeren Serumwert bei Apo E4 (95), andere erkennen keinen Einfluss der Apo E-Isoformen (123). Mehrfach wird berichtet, dass diese Effekte geschlechtsspezifisch seien (95, 123).

	<i>Apo E2</i>	<i>Apo E3</i>	<i>Apo E4</i>
<i>Position 112</i>	Cys	Cys	<u>Arg</u>
<i>Position 158</i>	<u>Cys</u>	Arg	Arg
<i>Lipidpräferenz</i>	HDL	HDL	<u>VLDL</u>
<i>Allelfrequenz in der Bevölkerung</i>	0,08	0,78	0,14

Tabelle 1.5: Apo E-Polymorphismus (14)

Epidemiologische Verteilung der Isoformen

Apo E3 ist die Isoform, die in der Bevölkerung am häufigsten vorkommt. Deshalb bezeichnet man Apo E3 als Wildtyp und betrachtet Apo E2 und E4 als Varianten. Auch Apo E4 ist weit verbreitet. Ungefähr 30% der Bevölkerung tragen mindestens ein E4-Allel. Am seltensten wird Apo E2 vererbt. Die Häufigkeiten der Allele zeigen signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen. Innerhalb europäischer Populationen (außer Finnland (27)) und der weißen Bevölkerung Nordamerikas stimmen die Häufigkeiten in der Verteilung der Isoformen weitgehend überein. In kaukasischen Populationen beträgt sowohl bei Männern als auch bei Frauen die relative Allelfrequenz für E4 ungefähr 0,110 bis 0,175, für E3 in etwa 0,720 bis 0,783 und für E2 annähernd 0,077 bis 0,170 (27, 107).

Die Häufigkeit des E4-Allels nimmt von Nord- nach Südeuropa ab. Dennoch scheint der Einfluss des Apo E-Polymorphismus in der Kontrolle des Plasmacholesterinspiegels in allen Populationen ähnlich zu sein (23).

Apolipoprotein E im Zentralnervensystem

Apo E hat eine enge Beziehung zum Nervensystem, das Gehirn ist nach der Leber der wichtigste Syntheseort. Überwiegend wird es dort in Astrozyten und der Mikroglia gebildet. Es lässt sich auch in Nervenzellen finden, wo es in geringen Mengen direkt synthetisiert wird und wohin es über LDL-, LRP- oder VLDL-Rezeptoren gelangt (14, 46). Eine Zunahme der Apo E-Synthese konnte in Zusammenhang mit neuronalen Schädigungen beobachtet werden, was eine Beteiligung an Reparations- und Wachstumsvorgängen von Myelin und axonalen Membranen vermuten lässt (60, 92). Damit könnte auch die spezifische Affinität von Apo E zu den abnormen Proteinablagerungen bei verschiedenen Amyloidosen des Zentralnervensystems zusammenhängen (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Down-Syndrom, familiäre amyloidotische Polyneuropathie, Morbus Alzheimer) (60).

1.4 Apolipoprotein E4 und Alzheimer-Demenz

1.4.1 Erhöhtes Erkrankungsrisiko

Seitdem 1993 Strittmatter und Kollegen das APO E4-Allel als Suszeptibilitäts-gen für die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn identifizierten (109), untersuchten zahlreiche Arbeitsgruppen die Häufigkeitsverteilung der drei wichtigsten APO E-Isoformen bei lebenden Alzheimerpatienten und bei durch Autopsie gesicherten Fällen. Die Häufigkeit des E4-Allels ist sowohl bei sporadischen Fällen der Alzheimer-Demenz (20, 92, 100), als auch bei familiär gehäuften Fällen (97, 109) deutlich erhöht. Bei beiden konnte ein Gen-Dosis-Effekt beobachtet werden (94): APO E4-heterozygote Individuen haben ein schätzungsweise zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Alzheimer und homozygote Individuen sogar ein achtfach erhöhtes Risiko (17). Umgekehrt scheint das E2-Allel vor Alzheimer-Demenz zu schützen. Bei Menschen, welche ein oder zwei E2-Allele tragen, steigt die Wahrscheinlichkeit, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, erst viel später im Leben an. Ungefähr 50% der klinisch identifizierten Alzheimerpatienten im Alter zwischen 65 und 75 Jahren tragen mindestens eine Kopie des E4-Allels. In dieser Altersgruppe ist die Assoziation von APO E4 mit der Alzheimer-Demenz am stärksten ausgeprägt (36). Bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind, wird eine geringere Prävalenz des E4-Allels von nur etwa 12% beobachtet. Ein Erklärungsversuch hierfür ist die Assoziation von APO E4 mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (88, 103).

1.4.2 Einfluss auf das Erkrankungsalter

APO E beeinflusst nicht nur das Erkrankungsrisiko sondern auch das Alter, in welchem die Krankheit auftritt. Dabei ist eine APO E4-Homozygotie mit einem früheren Krankheitsbeginn assoziiert (65, 114), während APO E2 den Krankheitsbeginn hinauszögert (98). Das Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung liegt für E4-homozygote Alzheimerpatienten vor dem 70. Lebensjahr (8, 65, 88). Bei Personen mit dem E2/3-Genotyp liegt das durchschnittliche Alter bei Beginn der Demenz über 90 Jahre. Für den Anteil der Bevölkerung mit dem häufigsten Genotyp, E3/3, fällt der Krankheitsbeginn dazwischen (98). Demnach ist im Vergleich zu Patienten mit zwei E3-Allelen jedes E4-Allel durchschnittlich mit einem sechs bis acht Jahre früheren, jedes E2-Allel mit einem sechs bis acht Jahre späteren Krankheitsbeginn assoziiert (74, 99). Kurz gesagt nimmt das mittlere Alter zu Beginn der Krankheit ab, wenn die Anzahl der APO E4-Allele zunimmt (94).

1.4.3 Aktuelle Hypothesen

Die Mechanismen wodurch der Apo E-Polymorphismus an der Entstehung einer Alzheimer-Demenz beteiligt ist, sind noch nicht vollständig bekannt. Es gibt jedoch mehrere Hypothesen zur Erklärung dieser Assoziation.

1.4.3.1 Apo E und β -Amyloidablagerungen

Die Ablagerung dichter Plaques von β -Amyloid im Gehirn ist ein histologisches Kennzeichen der Alzheimer-Demenz, wobei die Dichte der Plaques abhängig vom Alter und der Krankheitsdauer ansteigt (79). Hinweise auf die Bedeutung von Apo E ergeben sich durch dessen immunhistochemischen Nachweis in β -Amyloidplaques im Gehirn von Alzheimerpatienten (46, 109). *In vitro*-Versuche bestätigen eine vergleichbar größere Bindungsaffinität der E4-Isoform an β -Amyloid (14). Zusätzlich berichten neuropathologische Studien, dass Patienten, welche Träger eines APO E4-Allels sind, eine höhere Dichte an neuritischen Plaques aufweisen als E3-Träger (14, 79, 94). Die Effekte des Apo E bei der Entstehung von Plaques beruhen vermutlich auf der Rolle im Transport bzw. in der *Clearance* von β -Amyloid. Die Amyloid-Peptide unterliegen einem permanenten *Turnover*, d.h. Amyloid wird abgelagert und ein Teil davon wieder entfernt. Dabei zirkuliert es gebunden an Lipoproteine (15). Zum Unterschied zwischen den Apo E-Isoformen bezüglich β -Amyloidablagerungen gibt es zwei aktuelle Theorien. Zum einem könnte Apo E, indem es an β -Amyloid bindet, die Löslichkeit dieses Komplexes senken und so die β -Faltblattstruktur der Amyloidfibrillen stabilisieren (14, 43, 92). Hierbei wäre die größere Affinität von E4 zu β -Amyloid der ausschlaggebende Faktor. Oder aber Apo E fängt möglicherweise aktiv Amyloid aus dem Extrazellulärraum ab und verhindert so dessen Aggregation. In diesem Falle wäre der Besitz eines E4-Allels mit einer Funktionsminderung gegenüber E2 oder E3 gleichzusetzen (90). Obwohl es auch hier widersprüchliche Meinungen gibt, mag doch das spezifische Zusammenspiel unterschiedlicher Apo E-Isoformen mit β -Amyloid entscheidend an der Bildungsrate seniler Plaques bei der Alzheimer-Krankheit beteiligt sein (92).

1.4.3.2 Apo E und Neurofibrillenbündel

Die Lokalisierung von Apo E in Neuronen und Neurofibrillenbündeln stützt den Verdacht einer Beteiligung am pathologischen Prozess der neurofibrillären Degeneration (56). Inwiefern Apo E an der Bildung von Neurofibrillenbündel aufgrund durch Phosphorylierung des tau-Proteins beteiligt ist, konnte noch nicht ausreichend geklärt werden (46, 92, 94). Anhand von *in vitro* Studien wurden jedoch biochemische Interaktionen zwischen den verschiedenen Apo E-Isoformen und tau beschreiben. Dabei zeigen E3 und E2 eine höhere Affinität zu tau als Apo E4 (11). Sie bilden Komplexe mit Mikrotubuli-assoziierten Proteinen und schützen diese dadurch vor einer abnormen Hyperphosphorylierung, was zur Stabilisierung des neuronalen Zytoskeletts beiträgt (60). Die schwächere Interaktion von Apo

E4 mit Mikrotubuli-assoziiertem tau-Protein erlaubt demnach eine Hyperphosphorylierung von tau, was wiederum die Bildung helikaler Bündel fördert, welche sich zu Neurofibrillen zusammensetzen. Diese Hypothese wird gestützt durch die Beobachtung von bei Alzheimerpatienten vergleichsweise niedrigeren Spiegeln normalen tau-Proteins im Zytoplasma von Neuronen der frontalen grauen und weißen Substanz, sowie höheren Spiegeln abnormal phosphorylierten taus im frontalen und temporalen Kortex als bei gesunden Personen (92).

1.4.3.3 Apo E, Lipidstoffwechsel und die Reparatur von Synapsen

Der Cholesterintransport und die Verteilung von Lipiden im Körper gehören zu den Hauptfunktionen des Apo E. Dabei haben die strukturellen Unterschiede der einzelnen Isoformen schwerwiegende Konsequenzen für das Verhalten im Fettstoffwechsel. Diese Unterschiede könnten für die Pathogenese der Alzheimer-Demenz relevant sein. Die Cholesterinhomöostase wird auch im Gehirn durch zahlreiche Prozesse wie Synthese, Speicherung, Transport und Abbau aufrechterhalten. Eine besondere Bedeutung kommt dem Gleichgewicht von Lipiden im Nervensystem während der Entwicklung und im Alterungsprozess zu, wobei Cholesterin und andere Lipide für die Synthese von Zellmembranen gebraucht werden. Für die Aufnahme von Lipoproteinen aus der lokalen Umgebung in die Zelle binden Apo E-reiche Lipoproteinkomplexe an Rezeptoren der Zelloberfläche und werden anschließend internalisiert. Die einzelnen Apo E-Isoformen interagieren dabei unterschiedlich mit den Zellrezeptoren, wobei Apo E4 langsamer und schwächer bindet als die anderen Phänotypen (14, 111). Die Alzheimer-Demenz zeichnet sich nun durch einen ausgedehnten Verlust von Synapsen und Neuronen besonders im Hippokampus und entorhinalen Kortex aus. Forschungsergebnisse berichten über eine Reduktion der Cholesterinsynthese und folglich der Cholesterinspiegel wie auch des Phospholipidanteils in diesen Gehirnregionen von Alzheimerpatienten. Dabei führt die Verminderung des Verhältnisses von Phospholipiden zu Cholesterin zu einer Beeinträchtigung der Membransynthese. Außerdem moduliert Cholesterin die Spaltung von APP und die Produktion bzw. Ablagerung von β -Amyloid in bisher noch unbekannter Art und Weise (91) und ein Cholesterinmangel in Kulturen von Nervenzellen führt zu einer Hyperphosphorylierung des tau-Proteins (90, 111).

Apo E ist an allen Wachstumsprozessen, am *Remodelling* und an der Regeneration von Nervenzellen beteiligt. Aufgrund der Ergebnisse von *in vitro*-Experimenten geht man von einer unterschiedlichen Beteiligung der verschiedenen Apo E-Isoformen an Reparaturprozessen aus. Die Behandlung von Nervenzellkulturen mit Apo E3 führt zu einem verbesserten Wachstum der Neuriten, wohingegen Apo E4 eine verminderte Synapsenplastizität bewirkt. Interessanterweise dominieren bei Kombination beider Isoformen die Effekte von Apo E4 über diejenigen von Apo E3 (92). Auch in histopathologischen Untersuchungen lassen sich diese Isoform-spezifischen Unterschiede beobachten. Bei APO

E4-Trägern werden Verluste von Nervenzellen nur schwach kompensiert, während man bei Patienten ohne E4 in den gleichen Hirnarealen regenerative Veränderungen finden kann (14). Zusammengenommen legt dies nahe, dass die Beeinträchtigung des neuronalen *Remodelling* durch Apo E4 einen wichtigen pathogenetischen Faktor der Alzheimer-Demenz darstellt (46).

1.4.3.4 Apo E und cholinerge Dysfunktion

Der Verlust cholinergischer Neurone und eine Verminderung der Cholinesteraseaktivität stellen weitere Merkmale der Alzheimer-Demenz dar (90). Das cholinerge System ist abhängig von Phospholipiden, Cholin und Cholesterin, welche alle drei direkt oder indirekt mit Apo E-enthaltenden Lipoproteinen assoziiert sind. Da APO E4-Allele dosisabhängig die Apo E-Synthese im Gehirn senken, schadet dies der Lipidhomöostase, was wiederum die Funktion des cholinergen Systems beeinträchtigt (89). Bei Alzheimerpatienten sind im Vergleich zu gesunden Menschen die Acetylcholinpiegel im frontalen und parietalen Kortex vermindert (92). Dabei weisen Patienten mit einem APO E4-Allel größere Defizite der Acetylcholinesteraseaktivität in Hippokampus und Kortex auf als Personen ohne E4. Und auch die Anzahl cholinergischer Neurone ist bei Alzheimerpatienten, die ein E4-Allel tragen, stärker reduziert (14).

1.4.3.5 Apo E und Signaltransduktion

Es gibt Hinweise darauf, dass Apo E als Ligand für verschiedene Mechanismen der Signaltransduktion aktiv sein könnte und dadurch an der Entstehung einer Alzheimer-Demenz beteiligt ist. So vermittelt Apo E z.B. Änderungen im neuronalen Kalziumfluss und beeinflusst somit die Phosphorylierung von tau. Weiterhin spricht man Apo E eine Unterbrechung in der Regulation der Proteinkinase C zu. Dadurch könnte ein aberranter APP-Metabolismus in Gang gesetzt werden, was letztendlich zur Ausbildung neuritischer Plaques führt (14). Ein dritter Angriffspunkt für Apo E ist die Transkriptionsaktivität des *cAMP Response Element Binding Protein* (CREB) in den Nervenzellen. CREB reguliert einen Signalweg, der die Bildung des Langzeitgedächtnisses ermöglicht, und es wird durch die verschiedenen Apo E-Isotypen unterschiedlich stimuliert (111).

1.4.3.6 Toxizität von Apo E

Ein weiterer Gegenstand der Untersuchungen im Zusammenhang von Apo E und der Alzheimer-Demenz sind die unterschiedlichen toxischen Wirkungen der Apo E-Isoformen auf Nervenzellen. Es werden sowohl über positive als auch über negative Veränderung der Toxizität von β -Amyloid durch Apo E berichtet. Einig ist man sich darüber, dass die antioxidierende Wirkung von Apo E3 besser ist als die von E4. Und E4 kann Neurone nicht nur weniger gut schützen, sondern es dominiert sogar als negativer Faktor über die günstige Wirkung von E3. Welche Mechanismen sich dahinter verbergen ist nicht bekannt. Es wird

jedoch vermutet, dass Apo E4 den Untergang von Nervenzellen durch einen apoptotischen Mechanismus induziert, welcher unter anderem über den LDL-Rezeptor vermittelt wird. Insgesamt scheint die Neurotoxizität vom jeweils aktuellen Zustand des Apo E oder von der Konformation Apo E-haltiger Lipoproteine abhängig zu sein (14).

Apo E ist das einzige bekannte Molekül, das mit allen für die Alzheimer-Demenz charakteristischen biochemischen Veränderungen assoziiert ist (14):

- β -Amyloidablagerung
- Neurofibrillenbündel
- Oxidativer Stress
- Neurodegeneration
- Dysfunktion der Lipide
- Synapsenverlust
- Cholinerge Dysfunktion

In allen diesen Fällen wirkt Apo E4 als negativer Verstärker. Es ist jedoch weder eine notwendige noch eine hinreichende Ursache für Alzheimer-Demenz, sondern eher ein Risikofaktor, der mit zahlreichen Faktoren wie z.B. Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Familienanamnese und Umweltfaktoren interagiert (74). Angesichts der Beobachtungen, dass Apo E4 das Risiko sowohl für erhöhte Plasmacholesterinspiegel als auch für eine Alzheimer-Demenz erhöht, verdient die mögliche Rolle erhöhter Cholesterinspiegel in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz weitere Untersuchungen.

1.5 Fragestellung der Arbeit

APO E ist, wie vielfach in der Literatur beschrieben, ein wichtiger Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz. In dieser Studie mit 216 Besuchern der Memory Ambulanz in der Abteilung für Psychiatrie und Psychosomatik der Universitätsklinik Freiburg sollte nun die Korrelation der Diagnose einer Alzheimer-Demenz mit Serumlipid- und -apolipoproteinwerten untersucht werden. Dabei wurden der APO E-Polymorphismus und auch das Geschlecht berücksichtigt. Fälle, deren Erkrankungsbeginn oder APO E-Genotyp nicht ermittelt werden konnte, wurden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso 33 Patienten mit vaskulärer Demenz aufgrund der geringen Größe dieser Diagnosegruppe. Für 175 Personen, 96 Alzheimerpatienten und 79 Kontrollpersonen, deren Daten vollständig vorhanden waren, interessierten insbesondere folgende Fragestellungen:

Zunächst sollte überprüft werden, ob auch in dieser Inanspruchnahmepopulation der Memory-Ambulanz der Besitz eines APO E4-Allels das Risiko erhöht, eine Alzheimer-Demenz zu haben. Weiterhin stand im Zentrum des Interesses, ob diese Risikoerhöhung für Patienten unter 60 Jahren gleichermaßen wie für Patienten höheren Alters gilt und ob ein Einfluss des APO E4-Allels auf das Alter bei Erkrankungsbeginn nachweisbar ist. Als nächstes sollte berechnet werden, ob APO E4 in dieser Stichprobe eine Rolle bei familiärer Häufung der Alzheimer-Demenz zukommt und schließlich, ob das APO E4-Allel einen Einfluss auf den CRP-Spiegel der Patienten zeigt.

Aufgrund der engen Beziehung zwischen Lipidhomöostase, Bildung bzw. Ablagerung von β -Amyloid als neuropathologischem Merkmal der Alzheimer-Demenz und Apo E-Metabolismus wurde des weiteren die Frage nach Auffälligkeiten im Serumspiegel verschiedener Lipidparameter bei Alzheimerpatienten gestellt. Dass ein Cholesterintransporter, Apo E4, als genetischer Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz agiert, verlangt nach differenzierten Untersuchungen. Der Schwerpunkt dieser Studie war deshalb der Vergleich von HDL, LDL, Apo A-I, Apo B und Lp(a) bei dementen Patienten mit einer nicht-dementen Kontrollgruppe. Dabei wurden sowohl Geschlecht als auch APO E-Status berücksichtigt.

2. PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG

Von 216 Personen, die ambulant die Gedächtnissprechstunde der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Freiburg besuchten, konnten Daten gesammelt und aufgenommen werden. Sie waren entweder von ihrem jeweiligen Hausarzt gesandt worden oder sie kamen durch Selbstzuweisung. Diese Stichprobe der Inanspruchnahmepopulation umfasste 128 Frauen und 88 Männer kaukasischer Herkunft im Alter von 38 bis 92 Jahren, die alle einer detaillierten klinischen Untersuchung sowie einer venösen Blutentnahme unterzogen wurden.

2.1 Patientengruppe

Insgesamt erfüllten 137 Personen die Kriterien einer Demenz nach der ICD-10-Klassifikation. Die Abnahme der Gedächtnisleistung und die Verminderung der früheren Leistungsfähigkeit in anderen kognitiven Teilleistungsbereichen wurde durch eine Fremdanamnese sowie durch mindestens eine neuropsychologische Untersuchung mit dem Mini-Mental-State-Test (MMSE) (31), bei frühen Demenzstadien mit der CERAD-Testbatterie (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) erfasst. Für eine sichere klinische Diagnose sollten diese Symptome mindestens sechs Monate lang vorhanden gewesen sein. Bei allen Patienten, bei denen sich ein Verdacht auf Demenz ergab, wurden bildgebende Untersuchungsverfahren angeordnet, sofern nicht schon derartige Ergebnisse aus einem Zeitraum von weniger als zwei Jahren vorlagen.

2.1.1 Alzheimerpatienten

104 Personen (68 Frauen und 36 Männer) erfüllten die Diagnosekriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz. Neben den Kriterien der ICD-10 und DSM-IV wurden insbesondere jene der NINCDS/ADRDA berücksichtigt, die eine gute Reliabilität und Validität gewährleisten (9, 57).

Der Erkrankungsbeginn wurde als derjenige Zeitpunkt festgesetzt, zu dem eine deutliche und beständige Abnahme der kognitiven Leistungen auftrat, die eine Veränderung der funktionalen Fähigkeiten mit sich zog. In die Studie wurden zunächst unabhängig vom Stadium oder Schweregrad der Demenz alle Patienten aufgenommen, welche die Diagnosekriterien erfüllten.

Zwei Patienten mussten aus der Studie wegen fehlender APO E-Genotypisierung ausgeschlossen werden. Bei sechs weitere Personen fehlte eine Auskunft über den Beginn der Erkrankung. Insgesamt konnten demnach die Daten von 96 Patienten mit Alzheimer-Demenz, darunter 63 Frauen und 33 Männer, für die statistische Auswertung herangezogen werden. Der Altersdurchschnitt dieser Alzheimerpatienten betrug zum Zeitpunkt der

Blutentnahme $70,10 \pm 9,68$ Jahre. Die Demenz begann durchschnittlich in einem Alter von $66,35 \pm 9,96$ Jahren, mit einer Spannweite von 46 Jahren, wobei das Minimum bei 45 und das Maximum bei 91 Jahren lag. Da bei den Berechnungen zum Vergleich der Lipidwerte das Alter nicht berücksichtigt wurde, konnten dazu die sechs Fälle ohne Angaben zum Beginn der Erkrankung wieder mit einbezogen werden. Die Mittelwertvergleiche und Permutations-Tests wurden also mit einer Anzahl von 102 Alzheimerpatienten durchgeführt. Bei 29 dieser Patienten (28,4%) war mindestens ein Sekundärfall in der Familie bekannt. Diese Fälle werden nachfolgend als „familiär“ bezeichnet, obwohl das Kriterium nicht für die Annahme einer genetischen Krankheitstransmission ausreicht.

2.1.2 Patienten mit vaskulärer Demenz

Es gab 33 Personen dieser Inanspruchnahmepopulation, welche die Kriterien der ICD-10 zur Diagnose einer vaskulären Demenz erfüllten. Darunter waren 20 Frauen und 13 Männer. Das Durchschnittsalter war bei Blutentnahme $73,82 \pm 8,27$ Jahre. Der Beginn der Demenz konnte nur für 26 Patienten eruiert werden. Er lag durchschnittlich bei $71,12 \pm 7,19$ Jahren mit einer Spannbreite von 27 Jahren. Die jüngste Person der Stichprobe erkrankte im Alter von 58 Jahren, die älteste mit 85 Jahren. Eine Unterteilung in die verschiedenen Subtypen der vaskulären Demenz wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Patienten, die Hinweise auf eine andere Ursache der Demenz (z.B. Morbus Pick, Morbus Huntington, Morbus Parkinson oder Normaldruckhydrozephalus), eine Systemerkrankung (z.B. Hypothyreose, Vitamin B12- bzw. Folsäuremangel oder Hyperkalzämie) oder auf einen Alkohol- oder Substanzmissbrauch boten, sowie Patienten mit einer gemischten Demenz wurden aus dieser Studie ausgeschlossen.

2.2 Kontrollgruppe

Die 79 Kontrollpersonen (40 Frauen und 39 Männer), nahmen ebenfalls die Gedächtnis-sprechstunde in Anspruch. Sie wiesen jedoch keinerlei Anzeichen für eine Hirnleistungsstörung auf, sondern litten entweder an affektiven Störungen oder an anderen subjektiven Veränderungen der Aufmerksamkeit oder der Gedächtnisleistung. Ihr Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Blutentnahme betrug $62,33 \pm 11,25$ Jahre.

2.3 Labordiagnostik

Bei allen Personen wurde peripheres Venenblut abgenommen. Die Blutproben wurden routinemäßig an das Zentrallabor des Universitätsklinikums Freiburg weitergegeben, wo nach Standardtestverfahren neben dem Blutbild folgende Parameter zum Ausschluss reversibler Demenzformen bestimmt wurden: Harnstoff, Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), weiterhin Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH), Vitamin B12 und Folsäure. Darüber hinaus wurde zur Lues-Serologie der Treponema-Pallidum-Hämagglutinationstest (TPHA) angewandt.

2.3.1 Bestimmung des Apo E-Phäno- bzw. Genotyps

Die **Phänotypisierung** des Apolipoprotein E wurde aus EDTA-Blut mittels isoelektrischer Fokussierung mit anschließender Immunfixation in Agarosegel durchgeführt. Dieses Prinzip beruht auf der Unterscheidung der Apo E-Isoformen durch ihre Nettoladung. Für die Durchführung wird das Serum mit einer Delipidationslösung gemischt, bevor die Proben für die isoelektrische Fokussierung auf eine Applikationsfolie aufgetragen werden. Nach der elektrophoretischen Auftrennung erfolgt die Immunfixation mit spezifischen Antikörpern. Nachdem das Agarosegel gewaschen, getrocknet und gefärbt wurde, kann anhand der spezifischen Lokalisation der Apo E-Banden der Phänotyp ermittelt werden. Dabei wandert Apo E2 am weitesten in Richtung Anode, während Apo E4 näher an der Kathode bleibt. Apo E3 befindet sich in einem mittleren Bereich dazwischen (69, 70).

Seit dem Jahr 2000 wird im Zentrallabor der Universitätsklinik Freiburg die Phänotypisierung durch **Genotypisierung** mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR = *polymerase chain reaction*) ersetzt. Hierfür wird aus dem Vollblut der Patienten mit einem PCR-Präparations-Kit von Roche Diagnostics (Mannheim) Desoxyribonukleinsäure (DNA) extrahiert. Am *LightCycler* wird mit einem ebenfalls kommerziell erhältlichen Test-Kit der Firma Roche Diagnostics (Mannheim) der APO E-Genotyp bestimmt (85). Die PCR ist eine *in vitro* Methode für die enzymatische Synthese spezifischer DNA-Sequenzen, nämlich dem Bereich des APO E-Gens, welcher die Codons für die Aminosäuren 112 und 158 umfasst. Diese spezifischen DNA-Sequenzen werden durch Primer, die an die gegenüberliegenden DNA-Stränge hybridisieren und die zu untersuchende Region einschließen, festgelegt. Primer sind einzelsträngige DNA-Stücke (Oligonukleotide) deren Sequenz einem der beiden DNA-Stränge komplementär ist. Der Ablauf der Reaktion besteht aus einem Denaturierungsschritt bei 94°C, dem Hybridisieren der Primer (*Annealing*) bei 40-60°C und der Verlängerung des Primers (*Extension*) bei 72°C. Die neu synthetisierten Stücke dienen beim folgenden Zyklus als weiteres Ausgangsmaterial, an welches der andere Primer spezifisch hybridisiert.

Dadurch entstehen nach 20-30 Zyklen Fragmente definierter Länge, deren Enden durch die Primer gebildet sind. Anschließend können die Fragmente nach elektrophoretischer Auftrennung mit einem Farbsubstrat visualisiert bzw. in einem Mikrotiterplatten-Photometer gemessen werden. Für jede der polymorphen Positionen (also Codon 112 und 158) wird das Verhältnis der Extinktionen bestimmt, woraus sich die Vorschrift zur Auswertung des Genotyps ergibt (113).

<i>Genotyp</i>	<i>Codon 112</i>		<i>Codon 158</i>	
	<i>TGC</i>	<i>CGC</i>	<i>TGC</i>	<i>CGC</i>
E2/2	x	-	x	-
E3/3	x	-	-	x
E4/4	-	x	-	x
E2/3	x	-	x	x
E2/4	x	x	x	x
E3/4	x	x	-	x

TGC = Cystein (Cys); CGC = Arginin (Arg)

Tabelle 2.1: Bestimmungsvorschrift des Genotyps (85)

Phänotypisierung und Genotypisierung sind in der Qualität ihrer Ergebnisse gleichwertig, so dass statistische Berechnungen ohne Rücksichtnahme auf die Art der Labordiagnostik zulässig sind. Im Folgenden wird der Wortlaut „Genotypisierung“ verwendet, auch dann, wenn es sich im Einzelfall um eine Phänotypisierung handeln kann.

2.3.2 Klinisch-chemische Analytik

2.3.2.1 Lipoproteinelektrophorese

Cholesterin und Triacylglycerine wurden aus den Serumproben aller Patienten und Kontrollpersonen automatisiert bestimmt, wobei die weitere Differenzierung der Lipoproteinfraktionen mit der Cholesterindehydrogenasemethode erfolgte. Dafür ist ein Reagenz der Firma Helena für das *Rapid Electrophoresis-System* (REP) (Helena Diagnostika GmbH, Hartheim) erhältlich, das die Lipoproteine bei pH 7,0 entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität in einem Agarosegel auftrennt und anschließend das in den einzelnen Lipoproteinfraktionen enthaltene Cholesterin enzymatisch umsetzt. Durch Reduktion von Nitroblautetrazoliumchlorid (NBT) entsteht ein farbiges Endprodukt, welches den Konzentrationen an ursprünglich in den Proben vorhandenem Cholesterin direkt proportional ist, so dass die einzelnen Fraktionen quantitativ nachgewiesen werden können (84, 86).

2.3.2.2 Apolipoproteine und Lipoprotein(a)

Die Bestimmung der Apolipoproteinwerte erfolgte turbidimetrisch mit Reagenzien der Firma Greiner, Frickenhausen, auf einem *WAKO R-30 Autoanalyzer* (Wako Chemicals, Neuss). Das Prinzip der Turbidimetrie beruht auf der Bildung löslicher Immunkomplexe, die dadurch entstehen, dass einer antigenhaltigen Probe in einer Küvette spezifisches Antiserum im Überschuss zugesetzt wird. Diese Immunkomplexe führen zu einer Trübungsänderung des Ansatzes, welche spektrophotometrisch gemessen werden kann. Die Zunahme der Absorption in einer festgesetzten Zeit ist ein Maß für die Konzentration des Antigens in der Probe (113).

2.3.2.3 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist das klassische Akute-Phase-Protein, dessen Anstieg im Plasma aufgrund der Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie z.B. Interleukin-6 erfolgt. Die quantitative Bestimmung im Serum erfolgt immunologisch durch Turbidimetrie an *Hitachi-Systemen* (Roche Diagnostics, Mannheim).

2.4 Verfahren der Auswertung und der statistischen Analyse

Zur statistischen Auswertung wurden die PC-Programme *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), Version 9.0 für Windows, sowie *Statistical Software for Exact Nonparametric Inference* (StatXact), Version 4 für Windows, verwendet. Alle Daten der gesamten Stichprobe wurden zweimal unabhängig voneinander in Datentabellen eingegeben und anschließend miteinander verglichen, um Flüchtigkeitsfehler zu vermeiden. Neben der Bestimmung der Anzahl (n), des arithmetischen Mittelwerts (MW) und der einfachen Standardabweichung (SD) kamen spezielle statistische Verfahren zur Anwendung. Zunächst wurden die Unterschiede der Häufigkeit der APO E-Genotypen zwischen Patienten und Kontrollgruppe sowie zwischen Frauen und Männern in Kreuztabellen dargestellt und mit dem χ^2 -Test auf Signifikanz geprüft. Zur Überprüfung einer Abhängigkeit des Erkrankungsalters von APO E kamen der Logrank-Test, sowie der Wilcoxon-Gehan-Test zur Anwendung. Zusammenhänge zwischen APO E4 und einer familiären Häufung der Alzheimer-Demenz sowie zwischen APO E4 und der Konzentration an CRP wurden wiederum mit dem χ^2 - bzw. Fisher-Test berechnet. Zum Mittelwertvergleich der Serumlipidwerte diente der t-Test nach Student. Vor jeder Testdurchführung erfolgte die Sicherung einer hinreichenden Normalverteilung anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Nach Aufteilung der Stichprobe anhand von Diagnose, Geschlecht und APO E-Genotyp in einzelnen kleinen Gruppen, waren die Voraussetzungen zur Durchführung eines t-Tests nicht mehr erfüllt, so dass hierfür Permutations-Tests verwendet wurden.

Als Signifikanzniveau wurde jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ gewählt; d.h. eine Überschreitungswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ führte zur Ablehnung der Nullhypothese.

Signifikante Ergebnisse der Berechnungen wurden folgendermaßen mit Sternchen gekennzeichnet:

$p < 0,05$	mit *
$p < 0,01$	mit **
$p < 0,005$	mit ***
$p < 0,001$	mit ****

Im Folgenden jeweils eine kurze Beschreibung der verwendeten Tests:

2.4.1 Mittelwertvergleiche

2.4.1.1 Student-t-Test

Dieser Test dient dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte. Dabei soll die Frage geklärt werden, ob sich auftretende Mittelwertunterschied mit zufälligen Schwankungen erklären lassen oder nicht. Es wird vorausgesetzt, dass die Mittelwerte aus Stichproben mit normalverteilten Werten stammen. Um die Verteilung der Variablen auf eine hinreichende Normalverteilung zu überprüfen, kommt der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Anwendung.

2.4.2 Nichtparametrische Tests

Nichtparametrische Tests werden angewandt, wenn die Annahme der Normalverteilung nicht aufrechterhalten werden kann. Da bei ihnen nicht die Messwerte selbst, sondern deren Rangplätze verarbeitet werden, sind sie auch unempfindlich gegen Ausreißer.

2.4.2.1 χ^2 (Chi-Quadrat) Test

Dieser Test überprüft die Unabhängigkeit zweier nominaler Merkmale einer Kreuztabelle und damit indirekt den Zusammenhang der beiden Merkmale. Hierbei wird eine ausreichende Anzahl an Prüfgrößen in jeder Zelle der Kreuztabelle vorausgesetzt.

Für den speziellen Fall einer einfachen Vierfeldertafel wird der sogenannte **exakte Test nach Fisher** durchgeführt.

2.4.2.2 Logrank-Test

Dies ist der übliche Test zur Lebenszeitanalyse, welche zur Analyse positiver Werte dient, die gewöhnlich die Zeit bis zum Ausfall eines Systems bzw. bis zum Eintritt eines Ereignisses (z.B. der Erkrankung an Alzheimer-Demenz) messen. Zum Vergleich zweier Gruppen (z.B. Patienten mit APO E4-Allel und Patienten ohne dieses Allel) kann man dies graphisch darstellen, indem man für beide Gruppen getrennt eine Kurve bestimmt. Außerdem lässt sich eine Teststatistik berechnen, welche die Nullhypothese

H_0 : Es bestehen keine Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit zwischen den Gruppen (Test auf Homogenität)

zu dem zuvor gewählten Signifikanzniveau von 95% testet.

2.4.2.3 Wilcoxon-Gehan-Test

Der Wilcoxon-Gehan-Test ist ähnlich wie der Logrank-Test ein nichtparametrischer statistischer Test zum Vergleich der Überlebenszeiten zweier unverbundener Stichproben. Er legt größeren Wert auf den Anfang der Kurven, als dies beim Logrank-Test der Fall ist, folgt aber ebenso wie jener annähernd einer χ^2 -Verteilung.

2.4.2.4 Permutations-Test

Auch der Permutations-Test ist ein Verfahren zur Überprüfung von Hypothesen und bietet eine Entscheidungshilfe, ob es sich bei dem untersuchten Phänomen um ein zufälliges Ereignis handelt oder nicht. Seine Besonderheit besteht darin, dass er alle möglichen Zuweisungen der Untersuchungseinheiten zu den experimentellen Bedingungen betrachtet und hierfür jeweils den Wert der Teststatistik berechnet. Das bedeutet, dass der Permutations-Test ein verteilungsfreies Verfahren ist. Voraussetzung für die Anwendung dieses Tests ist jedoch, dass die zu prüfenden Daten unabhängig sind.

3. ERGEBNISSE

3.1 Population

3.1.1 Diagnose

Insgesamt umfasste die Stichprobe 216 Personen, die sich folgendermaßen auf die unterschiedlichen Diagnosegruppen verteilte:

- Alzheimer-Demenz: 104 Personen (48,1%),
- Vaskuläre Demenz: 33 Personen (15,3%),
- Kontrollgruppe: 79 Personen (36,6%).

Es konnte nicht zu allen Personen vollständige Daten erhoben werden. Bei 13 Patienten mit Demenz war es nicht möglich, fremdanamnestic den Beginn der Erkrankung zeitlich festzulegen. In zwei Fällen fehlte die Bestimmung des APO E-Genotyps und in einem Fall wurde der Lipoprotein(a)-Wert nicht gemessen.

3.1.2 Geschlecht

Unter den 216 Personen, deren Blutwerte untersucht werden konnten, befanden sich 128 Frauen (59,3%) und 88 Männer (40,7%).

3.1.2.1 Diagnose

Unter den 104 Alzheimerpatienten gab es 68 Frauen (64,7%) und 36 Männer (35,3%). Bei denjenigen, die unter einer vaskulären Demenz litten, waren 20 weibliche (60,6%) und 13 männliche Patienten (39,4%). Für die Kontrollgruppe galt eine Verteilung von 40 Frauen (50,6%) zu 39 Männern (49,4%).

Damit überwogen bei beiden Demenzerkrankungen die Frauen in einem Verhältnis von fast zwei zu eins, wohingegen in der Kontrollgruppe ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis vorlag.

	Frauen	Männer
Gesamt	128 (59,3)	88 (40,7)
AD	68 (64,7)	36 (35,3)
VD	20 (60,6)	13 (39,4)
Kontrolle	40 (50,6)	39 (49,4)

AD = Alzheimer-Demenz; VD = vaskuläre Demenz

Tabelle 3.1: Geschlechtsverteilung in den Diagnosegruppen (Prozentwerte in Klammern)

3.1.3 Alter

Als Altersgrenze für die Einteilung der Probanden in zwei miteinander vergleichbare Gruppen wurde das 60. Lebensjahr gewählt. Personen, welche dies noch nicht vollendet hatten, wurden zu den „Jüngeren“ gezählt, während alle Personen ab 60 Jahren die Gruppe der „Älteren“ bildeten. Nach ICD-10 ist die Altersgrenze für die Unterscheidung einer Alzheimer-Demenz mit frühem Beginn von jener mit spätem Beginn auf 65 Jahre festgelegt. Untersuchungen zu den autosomal-dominanten Formen der Alzheimer-Demenz weisen jedoch darauf hin, dass bereits bei einem Alter von 60 Jahren bei Erkrankungsbeginn kaum mehr APP- oder PS-1-Mutationen vorliegen.

In der Altersverteilung aller Teilnehmer überwog zum Zeitpunkt der Blutentnahme der Anteil der 60jährigen und älteren gegenüber denjenigen, die das 60. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, mit 154 (71,3%) zu 62 (28,7%). Bei Demenzpatienten wurde retrospektiv das Alter zum Erkrankungsbeginn aus fremdanamnestischen Angaben ermittelt. Bei 13 Demenzpatienten (sechs Alzheimerpatienten und sieben Patienten mit vaskulärer Demenz) konnte der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns nicht festgestellt werden. Sie wurden bei den nachfolgenden Berechnungen, die das Alter mit einschlossen, nicht berücksichtigt.

3.1.3.1 Diagnose

Jünger als 60 Jahre waren bei Erkrankungsbeginn 30 Alzheimerpatienten, zwei Patienten mit vaskulärer Demenz sowie 41 Kontrollpersonen. Damit lag bei 30,6% der insgesamt 98 Alzheimerpatienten ein Beginn der Erkrankung vor dem 60. Lebensjahr vor. Unter den Patienten mit vaskulärer Demenz begann die Symptomatik bei 7,7% von 26 Patienten vor dem 60. Lebensjahr. In der Kontrollgruppe betrug der prozentuale Anteil der jüngeren 51,9% von insgesamt 79 Personen.

Die Gruppe ab 60 Jahren schloss 68 Alzheimerpatienten, 24 Patienten mit vaskulärer Demenz und 38 Kontrollpersonen ein. In Prozenten beschrieben sind das 69,4% unter den Alzheimerpatienten, 92,3% der Patienten mit vaskulärer Demenz und 48,1% unter den Kontrollprobanden.

In der Gesamtstichprobe betrug der Anteil nicht-dementer Personen im Gegensatz zu den beiden Gruppen mit Demenzerkrankungen 56,2% in der jüngeren Gruppe und 29,2% bei den Älteren. Demnach wird der Anteil der dementen Personen in der Inanspruchnahme-population einer Memory Ambulanz mit zunehmendem Alter größer.

	<60	≥60
Gesamt	73 (36,0)	130 (64,0)
AD	30 (30,6)	68 (69,4)
VD	2 (7,7)	24 (92,3)
Kontrolle	41 (51,9)	38 (48,1)

Tabelle 3.2: Altersverteilung in den Diagnosegruppen (Prozentwerte in Klammern)

Betrachtet man das klassische Kriterium nach ICD-10 für eine Alzheimer-Erkrankung mit frühem Beginn, interessiert die Altersgrenze von 65 Jahren. Hierbei erfüllten 38 von 98 Patienten (38,8%) die erforderlichen Bedingungen, während bei 60 Patienten (61,2%) eine Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn vorlag.

3.1.3.2 Diagnose und Geschlecht

Unter den 98 Alzheimerpatienten waren 16 Frauen (53,3%) und 14 Männer (46,7%) jünger als 60 Jahre. Älter als 60 Jahre waren 49 Frauen (72,1%) und 19 Männer (27,9%). Unter den 26 Patienten mit vaskulärer Demenz war je eine Frau und ein Mann jünger als 60 (jeweils 50%). In der älteren Gruppe waren es 14 Frauen (58,3%) und 10 Männer (41,7%). In der Kontrollgruppe mit 79 Personen gab es unterhalb dieser Altersgrenze 19 Frauen (46,3%) und 22 Männer (53,7%) und oberhalb der Grenze waren es 21 Frauen (55,3%) und 17 Männer (44,7%).

	Frauen		Männer	
	<60	≥60	<60	≥60
Gesamt	36	84	37	46
AD	16	49	14	19
VD	1	14	1	10
Kontrolle	19	21	22	17

Tabelle 3.3: Altersverteilung differenziert nach Geschlecht und Diagnose

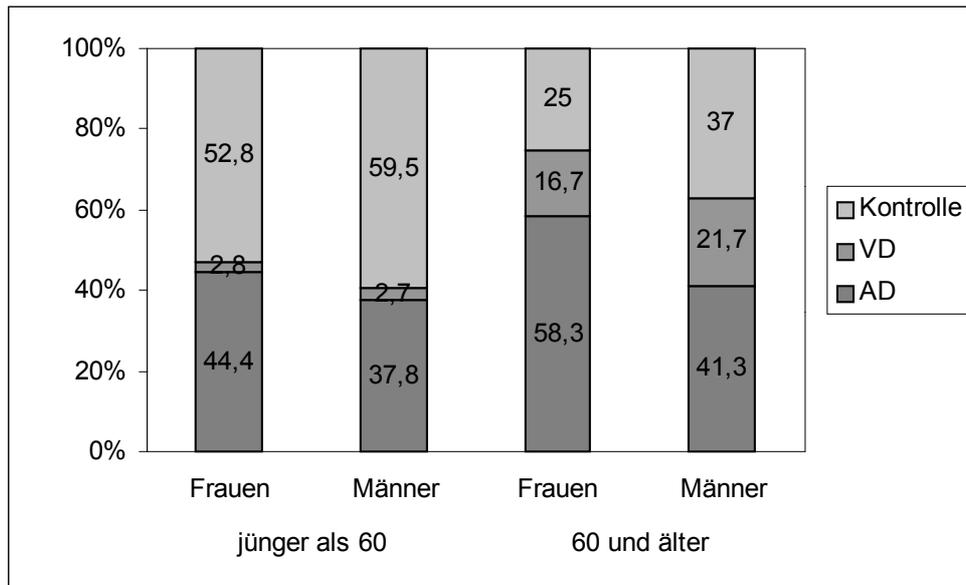


Abbildung 3-1: Prozentuale Altersverteilung differenziert nach Geschlecht und Diagnose

3.1.4 APO E-Genotyp

Insgesamt konnte der APO E-Geno- bzw. Phänotyp von 214 Personen festgestellt werden. Es gab darunter 12 Personen (5,6%), die zwei APO E4-Allele trugen, 74 (34,6%) mit einem Allel und 128 Personen (59,8%) ohne APO E4-Allel. Alle APO E4-Träger wurden unabhängig davon, ob sie ein oder zwei Allele besaßen zur Gruppe der APO E4-positiven gezählt. Dies gewährleistete eine angemessene Größe der Stichprobe zur Berechnung statistischer Zusammenhänge. Gemeinsam betrachtet lautete das Verhältnis von APO E4-positiven zu APO E4-negativen 86 zu 128, bzw. 40,2% zu 59,8%.

3.1.4.1 Diagnose

Bezüglich unterschiedlicher Diagnosen konnte bei 49 von 102 Alzheimerpatienten (48,0%) APO E4 gefunden werden. 13 von 33 Patienten mit vaskulärer Demenz (39,4%) waren positiv für APO E4. In der Kontrollgruppe trugen 24 von 79 Personen (30,4%) mindestens ein APO E4-Allel.

	Mit APO E4	Ohne APO E4
Gesamt	86 (40,2)	128 (59,8)
AD	49 (48,0)	53 (52,0)
VD	13 (39,4)	20 (60,6)
Kontrolle	24 (30,4)	55 (69,6)

Tabelle 3.4: Verteilung von APO E4 in den einzelnen Diagnosegruppen (Prozentwerte in Klammern)

Die Betrachtung des Genotyps aller in diese Stichprobe einbezogenen Personen bzw. die aus diesen Daten errechnete relative Häufigkeit für die unterschiedlichen Allele, ergab in der Gesamtgruppe eine **Allelfrequenz** von 0,05 für E2, von 0,72 für E3 und von 0,23 für E4. Die Frequenzen in der Gruppe der Alzheimerpatienten lauteten 0,03 für E2, 0,68 für E3 und 0,29 für E4. Bei Patienten mit vaskulärer Demenz verteilten sich die Allele mit einer Häufigkeit von 0,01 für E2, 0,76 für E3 und 0,23 für E4 und die Kontrollgruppe wies eine Allelfrequenz für E2 von 0,08, für E3 von 0,76 und für E4 von 0,16 auf.

	E2	E3	E4
Gesamt	0,05	0,72	0,23
AD	0,03	0,68	0,29
VD	0,01	0,76	0,23
Kontrolle	0,08	0,76	0,16

Tabelle 3.5: Allelfrequenzen

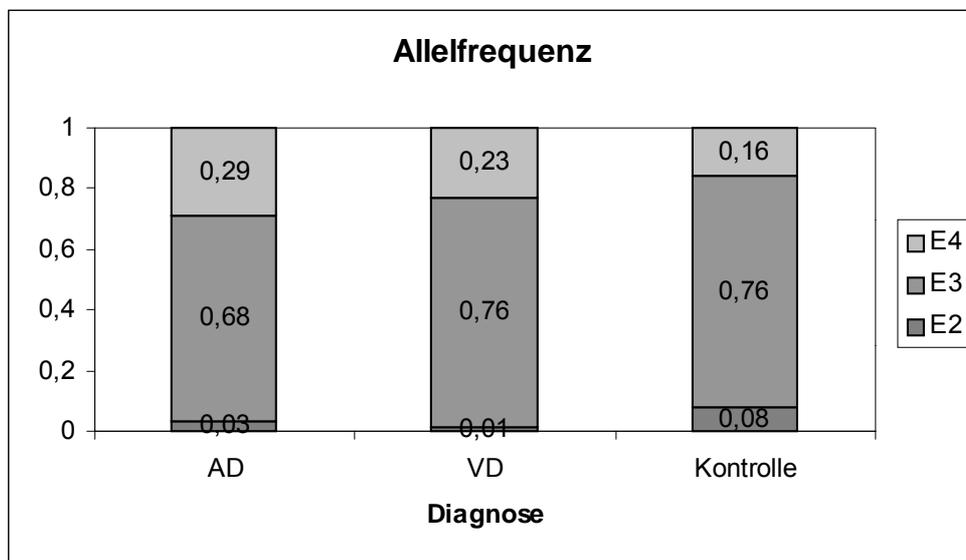


Abbildung 3-2: Allelfrequenzen in den unterschiedlichen Diagnosegruppen

3.2 APO E4 und Alzheimer-Demenz

3.2.1 Häufigkeit von APO E4

Um Aussagen über die Verteilung von APO E4 bei Alzheimer-Demenz machen zu können, wurden die Daten der Alzheimerpatienten und die der Kontrollgruppe verwendet. Insgesamt standen die Daten von 175 Menschen zur Verfügung, nachdem Fälle, deren APO E-Genotyp oder das Alter zu Beginn der Erkrankung nicht bekannt waren, herausgenommen wurden. Unter den 175 Probanden waren 72 Personen (41,1%) APO E4-positiv. Mit Hilfe von Kreuztabellen konnte die Verteilung von APO E4 je nach Diagnose, Geschlecht und Alter verglichen werden.

3.2.1.1 Diagnose

Für 96 Alzheimerpatienten und 79 Kontrollpersonen standen vollständige Daten zur Verfügung. Unter den Alzheimerpatienten gab es 48 (50%) mit APO E4. In der Kontrollgruppe waren es 24 (30,4%) mit diesem Allel. APO E4 kam also bei Alzheimerpatienten verhältnismäßig häufiger vor als bei Kontrollpersonen.

	Mit APO E4	Ohne APO E4
Gesamt	72 (41,1)	103 (58,9)
AD	48 (50)	48 (50)
Kontrolle	24 (30,4)	55 (69,6)

Tabelle 3.6: Verteilung von APO E4 nach Diagnose (Prozentwerte in Klammern)

Die *Odds Ratio*, die den Faktor angibt, um den das **Risiko** für eine Alzheimer-Demenz durch ein APO E4-Allel wächst, betrug 2,29. Dabei ist es interessant, auch den homozygoten und heterozygoten APO E4-Status getrennt zu betrachten und jeweils das Risiko, das sich dadurch für eine Alzheimer-Demenz ergibt, zu berechnen. Die *Odds Ratio* war 1,94 für Personen mit nur einem E4-Allel und 10,31 für Personen mit zwei E4-Allelen.

3.2.1.2 Geschlecht

103 Frauen und 72 Männer wurden in die Berechnungen miteinbezogen. APO E4 konnte bei 49 Frauen (47,6%) nachgewiesen werden. Unter den Männern gab es 23 (31,9%) mit APO E4. Insgesamt war demnach der Anteil APO E4-positiver Frauen an der Gesamtstichprobe höher als der Anteil APO E4-positiver Männer.

	Mit APO E4	Ohne APO E4
Frauen	49 (47,6)	54 (52,4)
Männer	23 (31,9)	49 (68,1)

Tabelle 3.7: Verteilung von APO E4 nach Geschlecht (Prozentwerte in Klammern)

3.2.1.3 Alter

Die Altersgruppe unter 60 Jahren umfasste 71 Personen, die Gruppe ab 60 Jahren 104 Personen. Aus der jüngeren Altersgruppe trugen 26 (36,6%) das Allel für APO E4. In der älteren Altersgruppe waren es 46 (44,2%) Menschen mit dem E4-Allel. In dieser Population waren ältere Personen insgesamt häufiger positiv für APO E4 als jüngere.

	Mit APO E4	Ohne APO E4
<60	26 (36,6)	45 (63,4)
≥60	46 (44,2)	58 (55,8)

Tabelle 3.8: Verteilung von APO E4 nach Alter (Prozentwerte in Klammern)

3.2.1.4 Diagnose und Geschlecht

Unter den Alzheimerpatienten war bei 35 von 63 Frauen (55,6%) ein APO E4-Allel vorhanden. Bei den Männern trugen es 13 von 33 (39,4%). Damit fand sich APO E4 unter den Alzheimerpatienten häufiger bei den Frauen als bei den Männern. In der Kontrollgruppe gab es 14 von 40 (35%) Frauen sowie zehn von 39 (25,6%) Männer mit APO E4.

Damit war APO E4 sowohl bei den Frauen (55,6% versus 35%) als auch bei den Männern (39,4% versus 25,6%) in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Demenz deutlich erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe.

		Mit APO E4	Ohne APO E4
AD	Frauen	35 (55,6)	28 (44,4)
	Männer	13 (39,4)	20 (60,6)
Kontrolle	Frauen	14 (35)	26 (65)
	Männer	10 (25,6)	29 (74,4)

Tabelle 3.9: Verteilung von APO E4 differenziert nach Diagnose und Geschlecht (Prozentwerte in Klammern)

3.2.1.5 Diagnose und Alter

Bei den Alzheimerpatienten unter 60 Jahren hatten elf von 30 (36,7%) mindestens ein E4-Allel und in der älteren Gruppe 37 von 66 (56,1%). Bei den Kontrollpersonen waren 15 der 41 jüngeren Probanden (36,6%) und neun von 38 (23,7%) Personen über 60 Jahre positiv für APO E4. Es gab also in der jüngeren Altersgruppe keinen Unterschied in der Häufigkeit von APO E4. In der Altersgruppe ab 60 Jahren trat APO E4 jedoch bei Alzheimerpatienten mehr als doppelt so oft auf als bei Personen der Kontrollgruppe (56,1% versus 23,7%).

		Mit APO E4	Ohne APO E4
AD	<60	11 (36,7)	19 (63,3)
	≥60	37 (56,1)	29 (43,9)
Kontrolle	<60	15 (36,6)	26 (63,4)
	≥60	9 (23,7)	29 (76,3)

Tabelle 3.10: Verteilung von APO E4 differenziert nach Diagnose und Alter (Prozentwerte in Klammern)

3.2.1.6 Diagnose, Geschlecht und Alter

Bei den Alzheimerpatientinnen unter 60 Jahren trugen acht von 16 (50%) ein APO E4-Allel. In der Kontrollgruppe wurde E4 bei neun der insgesamt 19 Frauen gleichen Alters (47,4%) gefunden. Ab 60 Jahren gab es 27 von 47 Alzheimerpatientinnen (57,4%) mit APO E4. In der gleichaltrigen Kontrollgruppe waren fünf von 21 Frauen (23,8%) positiv für dieses Allel. Bei den männlichen Alzheimerpatienten unter 60 Jahren gab es drei von 14 (21,4%) mit APO E4. Von den 22 jüngeren Kontrollpersonen trugen sechs (27,3%) ein E4-Allel. Zehn von 19 (52,6%) Alzheimerpatienten über 60 Jahren waren positiv für APO E4. Unter den 17 gleichaltrigen Männern der Kontrollgruppe waren es vier (23,5%).

			Gesamt	Mit APO E4	Ohne APO E4
Frauen	<60	AD	16	8 (50)	8 (50)
		Kontrolle	19	9 (47,4)	10 (52,6)
	≥60	AD	47	27 (57,4)	20 (42,6)
		Kontrolle	21	5 (23,8)	16 (76,2)
Männer	<60	AD	14	3 (21,4)	11 (78,6)
		Kontrolle	22	6 (27,3)	16 (72,7)
	≥60	AD	19	10 (52,6)	9 (47,4)
		Kontrolle	17	4 (23,5)	13 (76,5)

Tabelle 3.11: Verteilung von APO E4 differenziert nach Geschlecht, Alter und Diagnose (Prozentwerte in Klammern)

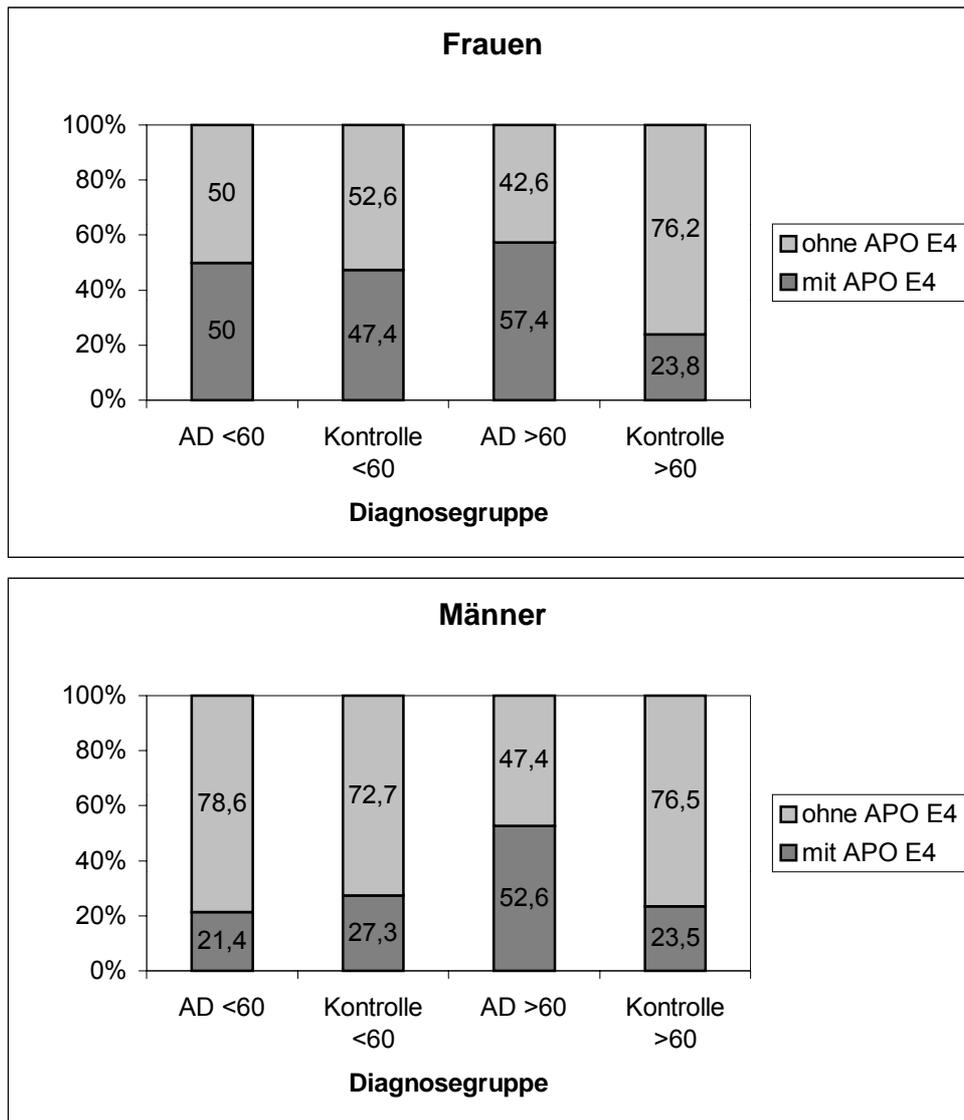


Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung von APO E4 bei Frauen und Männern unter Berücksichtigung von Diagnose und Alter

3.2.1.7 Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests

Anhand von Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, bzw. im speziellen Fall von Vierfeldertafeln anhand von exakten Tests nach Fisher, sollte die Hypothese, dass APO E4 unter Alzheimerpatienten signifikant gehäuft vorkommt, geprüft werden. Zunächst wurden alle 96 Alzheimerpatienten, deren Daten vollständig eruiert werden konnten, und die gesamte Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen. Dabei zeigte sich eine hochsignifikante Häufung von APO E4 in der Diagnosegruppe der Alzheimerpatienten ($p = 0,007^{**}$). Danach wurden die beiden Diagnosegruppen zunächst anhand des Alters und dann weiter anhand des Geschlechts aufgeteilt, um eventuell weitere signifikante Zusammenhänge aufzuspüren. Dabei fiel auf, dass die Assoziation zwischen APO E4 und Alzheimer-Demenz vor allem in der älteren Gruppe (ab 60 Jahren) relevant war ($p = 0,001^{***}$), während sie sich in der

Gruppe der jüngeren Patienten nicht bestätigte ($p = 0,594$). Als nächstes wurden zum Vergleich der beiden Diagnosegruppen bezüglich des APO E4-Status sowohl Unterschiede im Alter als auch im Geschlecht berücksichtigt. Dabei fiel auf, dass sich die signifikante Häufung von APO E4 bei den Alzheimerpatienten nur bei Frauen ab 60 Jahren halten konnte ($p = 0,010^*$). Bei den Männern der gleichen Altersgruppe wurde eine Signifikanz knapp verfehlt ($p = 0,073$), wobei diese Stichprobe deutlich kleiner war als diejenige für Frauen. Im Vergleich der Frauen mit den Männern, unabhängig von der Diagnose, zeigte sich, dass APO E4 bei Frauen signifikant häufiger vorkam als bei Männern ($p = 0,024^*$). Dies gilt vor allem für die jüngeren Besucherinnen der Gedächtnissprechstunde ($p = 0,034^*$). In dem Teil der Stichprobe, der das 60. Lebensjahr bereits vollendet hatte, war dieser Unterschied in der Häufigkeit von APO E4 zwischen Männern und Frauen nicht mehr signifikant ausgeprägt ($p = 0,278$).

<i>Frauen (n)</i>	<i>Männer (n)</i>	<i>Exakte einseitige Signifikanz</i>
Gesamtgruppe (103)	Gesamtgruppe (72)	0,024*
Frauen <60 (35)	Männern <60 (36)	0,034*
Frauen ≥60 (68)	Männer ≥60 (36)	0,278

Tabelle 3.12: Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich von Frauen mit Männern bezüglich der Häufigkeit des APO E4-Genotyps

<i>Alzheimerpatienten (n)</i>	<i>Kontrollgruppe (n)</i>	<i>Exakte einseitige Signifikanz</i>
Gesamtgruppe (96)	Gesamtgruppe (79)	0,007**
<60 (30)	<60 (41)	0,594
≥60 (66)	≥60 (38)	0,001***
Frauen <60 (16)	Frauen <60 (19)	0,573
Frauen ≥60 (47)	Frauen ≥60 (21)	0,010*
Männer <60 (14)	Männer <60 (22)	0,506
Männer ≥60 (19)	Männer ≥60 (17)	0,073

Tabelle 3.13: Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich von Alzheimerpatienten mit Kontrollpersonen bezüglich der Häufigkeit des APO E4-Genotyps

3.2.2 Zusammenhang von Familienanamnese und APO E4

Von 102 Alzheimerpatienten, deren APO E4-Status erhoben wurde, war bei 29 (28,4%) eine positive Familienanamnese, also eine Demenzerkrankung bei mindestens einer weiteren verwandten Person ersten Grades, bekannt. Von den insgesamt 49 Alzheimerpatienten, die ein APO E4-Allel besaßen, hatten 22 (44,9%) eine positive Familienanamnese. Unter den 53 Personen mit einer Alzheimer-Demenz, die kein APO E4-Allel in ihrem Genom trugen, waren es nur sieben (13,2%). Mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher wurde das Zusammentreffen von positiver Familienanamnese und APO E4 auf Zufälligkeit geprüft. Auf einem Signifikanzniveau von 95% berechnete der Test einen p-Wert von 0,000****. Damit muss die Nullhypothese, welche ein zufälliges Zusammentreffen von familiärer Häufung der Alzheimer-Demenz mit einem APO E4-Allel vermutet, verworfen werden. Das bedeutet, dass das Allel für APO E4 bei Alzheimerpatienten mit positiver Familienanamnese signifikant häufiger vorkommt als bei Alzheimerpatienten mit negativer Familienanamnese.

	Mit APO E4	Ohne APO E4
Positive Familienanamnese	22	7
Negative Familienanamnese	27	46

Tabelle 3.14: Verteilung von APO E4 bei Berücksichtigung der Familienanamnese

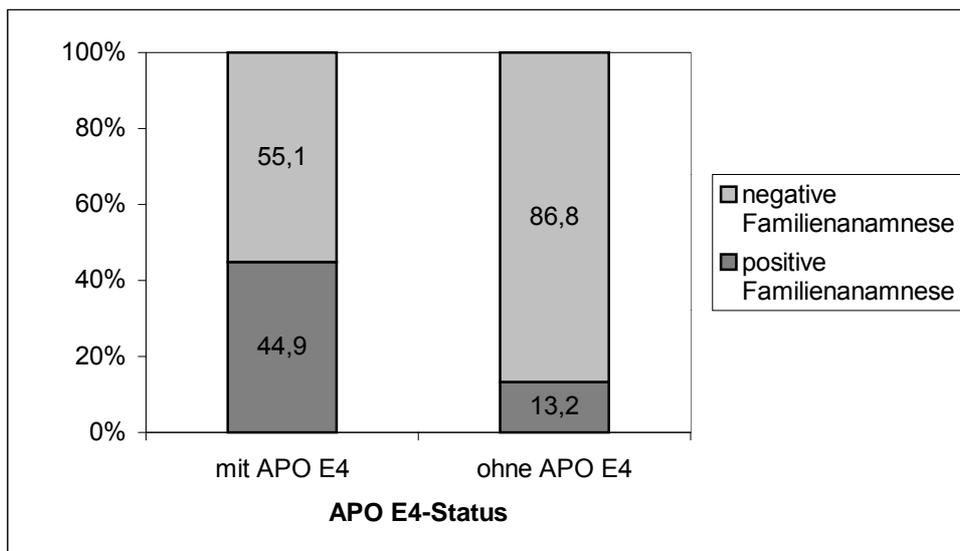


Abbildung 3-4: Prozentuale Verteilung von positiver oder negativer Familienanamnese je nach APO E4-Status

Nun stellte sich die Frage, ob das Risiko einer Alzheimer-Demenz durch APO E4 gleichermaßen bei Patienten mit positiver bzw. negativer Familienanamnese erhöht ist. Hierzu wurde die Häufigkeit von APO E4 unter Patienten, bei denen eine familiäre Häufung der Alzheimer-Demenz bekannt war, mit der Häufigkeit des E4-Allels in der Kontrollgruppe verglichen. Ebenso wurde mit Alzheimerpatienten verfahren, bei denen keine familiäre Häufung der Erkrankung vorlag. In der Kontrollgruppe gab es 24 Personen (30,4%) mit APO E4-Allel. Von den 29 Alzheimerpatienten mit positiver Familienanamnese trugen 22 (75,9%) APO E4. Unter den 73 einzeln aufgetretenen Alzheimerfällen gab es 27 Patienten (37,0%), die ein APO E4-Allel in ihrem Genom hatten. Im exakten Test nach Fisher zeigte sich eine signifikante Häufung von APO E4 bei Alzheimerpatienten gegenüber der Kontrollgruppe nur in den Fällen, bei denen eine positive Familienanamnese bekannt war ($p = 0,000^{****}$). Bei Alzheimerfällen mit negativer Familienanamnese kam APO E4 nicht signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe ($p = 0,245$). Das bedeutet, dass APO E4 in dieser Stichprobe nur bei Personen mit positiver Familienanamnese einen Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz darstellt.

	AD mit positiver Familienanamnese	AD mit negativer Familienanamnese	Kontrolle
Mit APO E4	22	27	24
Ohne APO E4	7	46	55

Tabelle 3.15: Häufigkeit von APO E4 mit Berücksichtigung der Familienanamnese

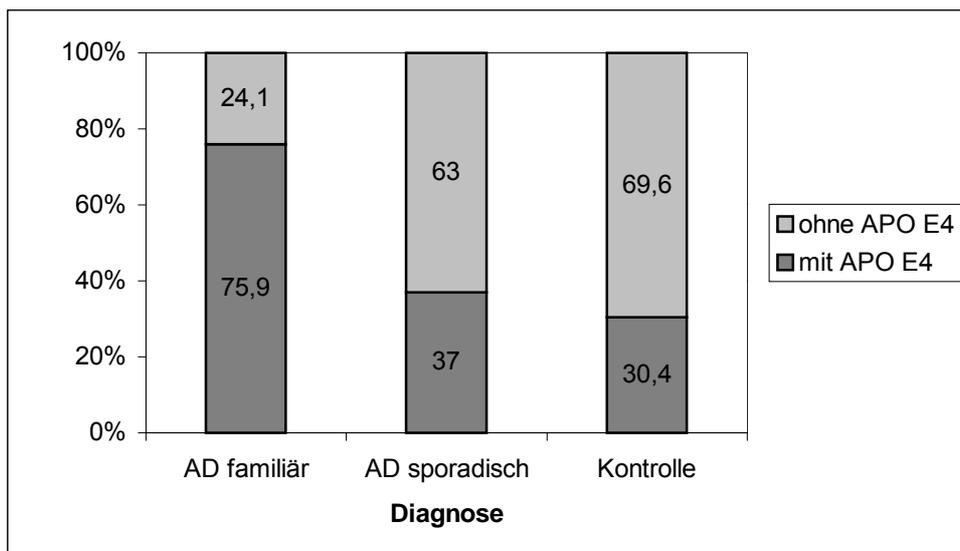


Abbildung 3-5: Prozentuale Verteilung von APO E4 mit Berücksichtigung der Familienanamnese

3.2.3 Einfluss von APO E4 auf den Erkrankungsbeginn

Um die Assoziation von APO E4 mit einem frühzeitigem Krankheitsbeginn zu überprüfen, wurden die Alzheimerpatienten nach ihrem APO E4-Status gruppiert. Die Zeitspanne bis zur Erkrankung wurde graphisch in Überlebenszeitfunktionen dargestellt, indem für beide Gruppen getrennt eine Kurve bestimmt wurde. Zum statistischen Vergleich der Funktionen wurde der Logrank-Test herangezogen, der auf einem 95%-Signifikanzniveau einen exakten p-Wert von 0,8614 berechnete. Dieses Ergebnis stimmte gut mit dem asymptotischen p-Wert überein und führte zur Annahme der Nullhypothese. Somit gab es keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede in der Lebensspanne bis zum Erkrankungsbeginn von APO E4-negativen und -positiven Alzheimerpatienten. Auch bei getrennter Betrachtung von heterozygoten bzw. homozygoten APO E4-Trägern ergab der Logrank-Test keinen Hinweis auf eine signifikante Differenz des Alters der Patienten bei Auftreten der Krankheit ($p = 0,6770$). Um die Vermutung zu überprüfen, dass eine Assoziation von APO E4 mit einem früheren Krankheitsbeginn nur bei *late-onset*-Fällen bestehe, wurde die Gruppe mit einem Krankheitsbeginn ab dem 60. Lebensjahr separat getestet. Mit einem exakten p-Wert von 0,3316 gab es aber auch in der Gruppe spät erkrankter Fälle keinen durch APO E4 bedingten Unterschied im Erkrankungsalter.

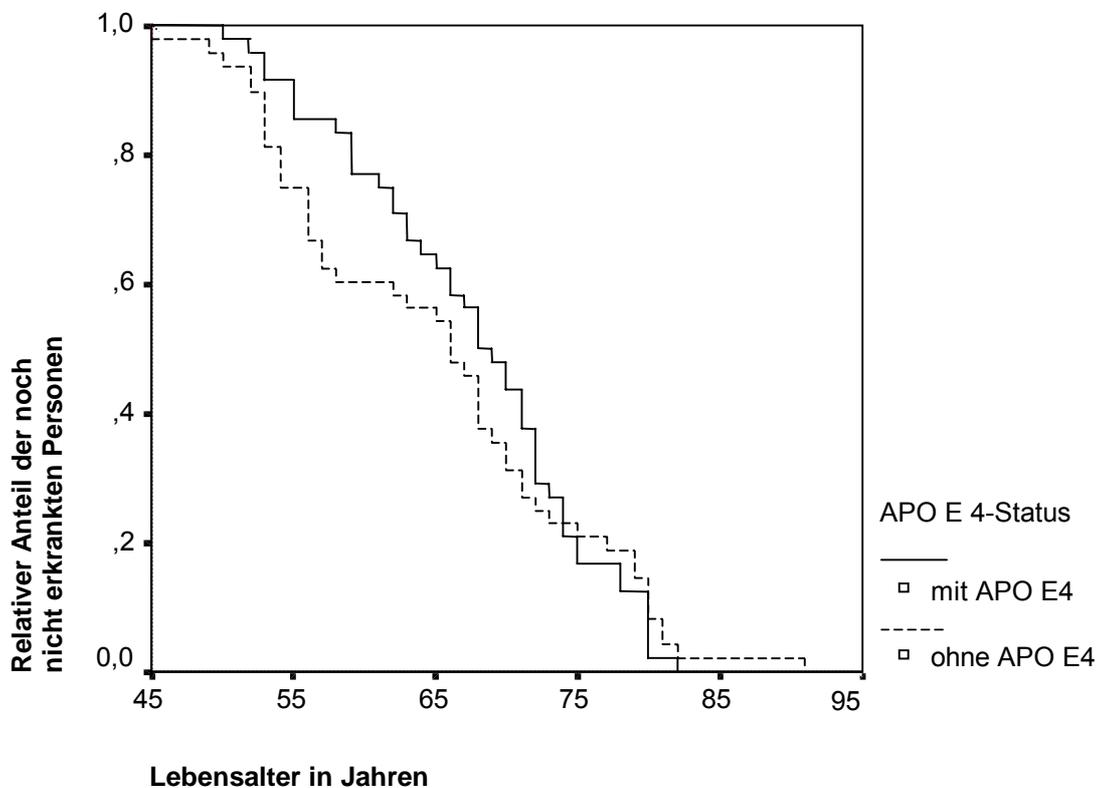


Abbildung 3-6: Lebensspanne bis zum Beginn der Demenzerkrankung mit und ohne APO E4-Allel

3.2.4 Zusammenhang von C-reaktivem Protein und APO E4

Für 70 Alzheimerpatienten und 62 Kontrollpersonen konnten Daten zum Blutwert des C-reaktiven Proteins (CRP) erhoben werden. Mit Hilfe statistischer Testverfahren sollte überprüft werden, ob es bei Alzheimer-Demenz Hinweise auf eine Assoziation von APO E4 mit dem CRP-Wert gibt. Da das CRP ein sehr empfindlicher Parameter ist, wurde dazu die Gesamtheit der Alzheimerpatienten, deren CRP-Wert bestimmt wurde, am Median in zwei gleichgroße Gruppen von jeweils 35 Personen geteilt. Ebenso wurde mit der Kontrollgruppe vorgegangen. Die Wahl des Medians anstatt des arithmetischen Mittelwertes als Lagemaß hat den Vorteil, dass der Median Ausreißern gegenüber robust ist und deshalb selbst bei einer schiefen Verteilung der Werte angewendet werden darf. Für beide Diagnosegruppen lag der Median bei 0,3 mg/l. Anschließend wurden die einzelnen Gruppen anhand von Kreuztabellen hinsichtlich der Häufigkeit von APO E4 miteinander verglichen. Im statistischen Vergleich dieser beiden Gruppen mit dem χ^2 -Test gab es keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von APO E4 ($p = 0,473$).

Bei der Kontrollgruppe, mit der genauso verfahren wurde wie mit den Alzheimerpatienten, berechnete der χ^2 -Test mit einem Signifikanzwert von $p = 0,762$ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit CRP-Werten oberhalb bzw. unterhalb des Medians. Das bedeutet, dass keine Assoziation zwischen dem APO E4-Status und dem CRP-Spiegel im Serum besteht.

	Alzheimerpatienten		Kontrollgruppe	
	mit APO E4	ohne APO E4	mit APO E4	ohne APO E4
CRP-Werte oberhalb des Medians	16 (44,4)	19 (55,9)	8 (57,1)	23 (48,0)
CRP-Werte unterhalb des Medians	20 (55,6)	15 (44,1)	6 (42,9)	25 (52,0)

Tabelle 3.16: Verteilung von APO E4 nach CRP-Wert (Prozentwerte in Klammern)

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Häufigkeit von APO E4 bei Alzheimer-Demenz:

- Frauen unter 60 Jahren mit APO E4 nehmen die Gedächtnissprechstunde häufiger in Anspruch als Männer, unabhängig von der späteren Diagnose.
- In der Gesamtgruppe ist APO E4 bei Alzheimerpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe gehäuft.
- Bei jüngeren Menschen (<60 Jahre) spielt das APO E4-Allel keine Rolle bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit.
- Bei Frauen ist ab 60 Jahren APO E4 in der Gruppe der Alzheimerpatienten deutlich überrepräsentiert.
- Bei Alzheimer-Demenz ist APO E4 unter Patienten, in deren Familie weitere Fälle bekannt sind, häufiger vorhanden als unter Patienten ohne Familienanamnese.
- Gegenüber der Kontrollgruppe ist APO E4 nur bei Alzheimerfällen mit positiver Familienanamnese gehäuft, nicht jedoch bei sporadischen Fällen.
- Auf das Alter bei Beginn der Erkrankung hat APO E4 in dieser Population keinen Einfluss.
- In dieser Stichprobe besteht kein Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert im Serum und APO E4.

3.3 APO E4 und vaskuläre Demenz

3.3.1 Häufigkeit von APO E4

Um die Verteilung von APO E4 bei Patienten mit vaskulärer Demenz zu beschreiben, wurden die Daten dieser Personengruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Insgesamt waren die Daten von 112 Studienteilnehmern verfügbar. Darunter gab es 37 (33,0%) Personen, die ein APO E4-Allel in ihrem Genom trugen. Die Verteilung von APO E4 in den beiden Diagnosegruppen wurde in einer Vierfeldertafel dargestellt und auf Unterschiede in der Häufigkeit überprüft.

	Mit APO E4	Ohne APO E4
Gesamt	37 (33,0)	77 (67,0)
VD	13 (39,4)	20 (60,6)
Kontrolle	24 (30,4)	55 (69,6)

Tabelle 3.17: Verteilung von APO E4 nach Diagnose (Prozentwerte in Klammern)

Das Ergebnis des exakten Tests nach Fisher zeigte keine signifikante Häufung von APO E4 bei vaskulärer Demenz im Vergleich zu nicht-dementen Kontrollpersonen. Der berechnete p-Wert lautete 0,239.

Zur Angabe des **Risikos** für eine vaskuläre Demenz durch APO E4 wurde die *Odds Ratio* berechnet, welche 1,49 betrug.

3.4 Vergleich der Lipidparameter

Zum Vergleich der Serumkonzentrationen von HDL, LDL, Apo A-I, Apo B und Lp(a) konnten die Blutwerte von 104 Alzheimerpatienten und 79 Kontrollpersonen zu statistischen Berechnungen herangezogen werden. Patienten mit vaskulärer Demenz wurden hierbei ausgeschlossen, da deren Gruppengröße gering war und statistische Aussagen daher kaum abgesichert werden konnten. In einem Fall fehlte der Apo A-I Wert eines Alzheimerpatienten. Im Mittelpunkt des Interesses standen mögliche Assoziationen zwischen Diagnose, Geschlecht oder APO E4-Status und der Konzentration von Serumlipiden. Alle Lipidwerte wurden jeweils als arithmetischer Mittelwert der entsprechenden Gruppe mit der dazugehörenden Standardabweichung in Klammern angegeben. Zum Vergleich der Mittelwerte diente der Student-t-Test. Alle Berechnungen wurden auf einem Signifikanzniveau von 95% durchgeführt. Zur Veranschaulichung wurden die Lipidwerte als Boxplot-Grafiken dargestellt. Diese zeigen den Median und den Wertebereich zwischen dem 25%- und 75%-Quantil an. Die nach oben bzw. unten zeigenden Whiskers führen bis zum 95%- bzw. 5%-Quantil. Extremwerte wurden mit einem Kreis, Ausreißer mit einem Stern markiert.

	<i>Geschlecht</i>		<i>APO E4-Status</i>		<i>Diagnose</i>	
	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>mit E4</i>	<i>ohne E4</i>	<i>AD</i>	<i>Kontrolle</i>
HDL	69,80 (±16,42)	49,16 (±14,62)	54,12 (±14,95)	58,31 (±17,99)	59,30 (±18,39)	54,96 (±15,46)
LDL	155,60 (±40,80)	140,94 (±33,36)	162,71 (±44,31)	140,43 (±31,39)	148,64 (±41,24)	149,81 (±38,14)
Apo A-I	168,10 (±29,28)	146,67 (±25,45)	155,43 (±31,73)	161,81 (±28,15)	161,68 (±34,23)	157,61 (±25,44)
Apo B	116,02 (±33,72)	110,11 (±24,18)	125,65 (±35,24)	105,28 (±23,41)	112,44 (±28,23)	116,05 (±34,93)
Lp(a)	27,20 (±40,38)	28,05 (±33,80)	28,79 (±35,16)	26,30 (±39,64)	25,57 (±34,36)	28,14 (±35,24)

Tabelle 3.18: Mittelwerte (in mg/dl) der berechneten Vergleiche (Standardabweichung in Klammern; signifikant unterschiedliche Wertepaare fettgedruckt)

3.4.1 HDL

3.4.1.1 Vergleich nach Geschlecht

Frauen hatten in dieser Population einen HDL-Mittelwert von 69,80 mg/dl ($\pm 16,42$ mg/dl) und Männer von 49,16 mg/dl ($\pm 14,62$ mg/dl). Damit war der HDL-Wert bei Frauen mit $p = 0,000^{****}$ signifikant höher als bei Männern.

3.4.1.2 Vergleich nach APO E4-Genotyp

Der Mittelwert des HDL-Spiegels betrug bei APO E4-Trägern 54,12 mg/dl ($\pm 14,95$ mg/dl) und bei Personen ohne APO E4 lag er bei 58,31 mg/dl ($\pm 17,99$ mg/dl). Der HDL-Wert war also bei APO E4-negativen Studienteilnehmern mit $p = 0,033^*$ signifikant höher als bei E4-positiven.

3.4.1.3 Vergleich nach Diagnose

Der Mittelwert des Serum-HDL betrug in der Gruppe der Alzheimerpatienten 59,30 mg/dl ($\pm 18,39$ mg/dl) und in der Kontrollgruppe 53,96 mg/dl ($\pm 15,46$ mg/dl). Dieser Unterschied war mit $p = 0,018^*$ signifikant. Der HDL-Wert war bei Alzheimerpatienten demnach höher als bei nicht-dementen Kontrollpersonen.

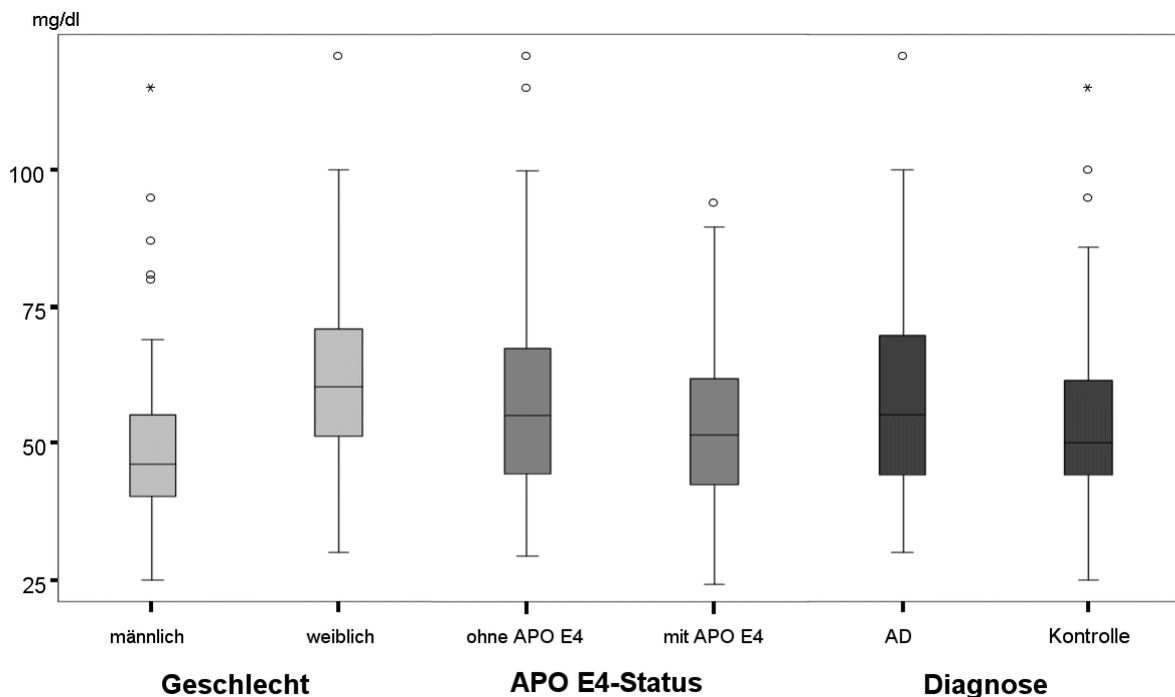


Abbildung 3-7: Vergleich der HDL-Werte nach Geschlecht, APO E4-Status und Diagnose

3.4.2 LDL

3.4.2.1 Vergleich nach Geschlecht

Der Mittelwert für LDL lag für Frauen bei 155,60 mg/dl ($\pm 40,80$ mg/dl). Beim männlichen Geschlecht betrug er 140,94 mg/dl ($\pm 33,36$ mg/dl). Somit war der LDL-Wert mit $p = 0,002^{***}$ bei Frauen signifikant höher als bei Männern.

3.4.2.2 Vergleich nach APO E4-Genotyp

In der Gruppe mit E4-Allel betrug der mittlere LDL-Wert 162,71 mg/dl ($\pm 44,31$ mg/dl) und in der Gruppe ohne APO E4 lag er bei 140,43 mg/dl ($\pm 31,39$ mg/dl). Auch dieser Unterschied ist mit $p = 0,000^{****}$ signifikant ausgeprägt. APO E4 war also mit einem höheren LDL-Wert assoziiert als andere APO E-Isoformen.

3.4.2.3 Vergleich nach Diagnose

Der LDL-Mittelwert betrug 148,64 mg/dl ($\pm 41,24$ mg/dl) in der Gruppe der Alzheimerpatienten und 149,81 mg/dl ($\pm 38,14$ mg/dl) in der Kontrollgruppe. Hieraus ließ sich kein Unterschied erkennen ($p = 0,843$).

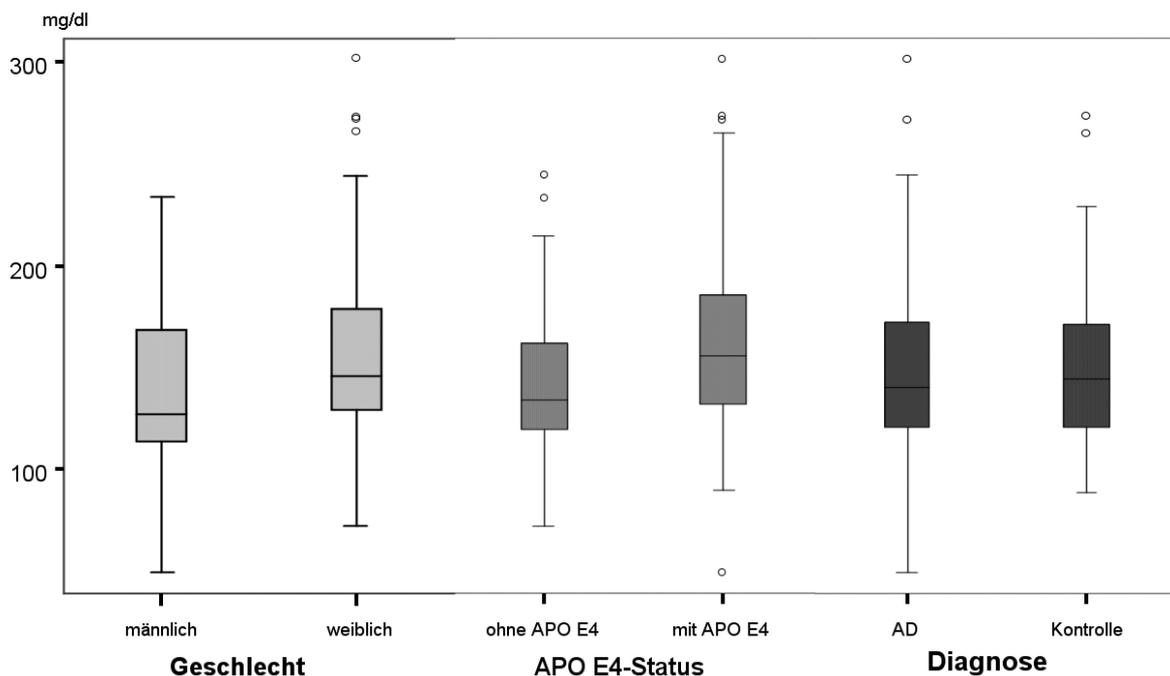


Abbildung 3-8: Vergleich der LDL-Werte nach Geschlecht, APO E4-Status und Diagnose

3.4.3 Apolipoprotein A-I

3.4.3.1 Vergleich nach Geschlecht

Der Apo A-I-Mittelwert lag in der Frauengruppe bei 168,10 mg/dl ($\pm 29,28$ mg/dl) und in der Männergruppe bei 146,67 mg/dl ($\pm 25,45$ mg/dl). Bei Frauen war der Apo A-I-Spiegel demnach signifikant höher als bei Männern; $p = 0,000^{****}$.

3.4.3.2 Vergleich nach APO E4-Genotyp

In der Gruppe mit APO E4 betrug der Mittelwert 155,43 mg/dl ($\pm 31,73$ mg/dl) und in der Gruppe ohne APO E4 161,81 mg/dl ($\pm 28,15$ mg/dl). Hier gab es mit $p = 0,134$ keinen signifikanten Unterschied.

3.4.3.3 Vergleich nach Diagnose

Die Mittelwerte des Apo A-I unterschieden sich kaum zwischen den beiden Diagnosegruppen. Für Alzheimerpatienten betrug er 161,68 mg/dl ($\pm 34,23$ mg/dl) und für Kontrollpersonen 157,61 mg/dl ($\pm 25,44$ mg/dl). Diese kleine Differenz war mit $p = 0,359$ nicht signifikant.

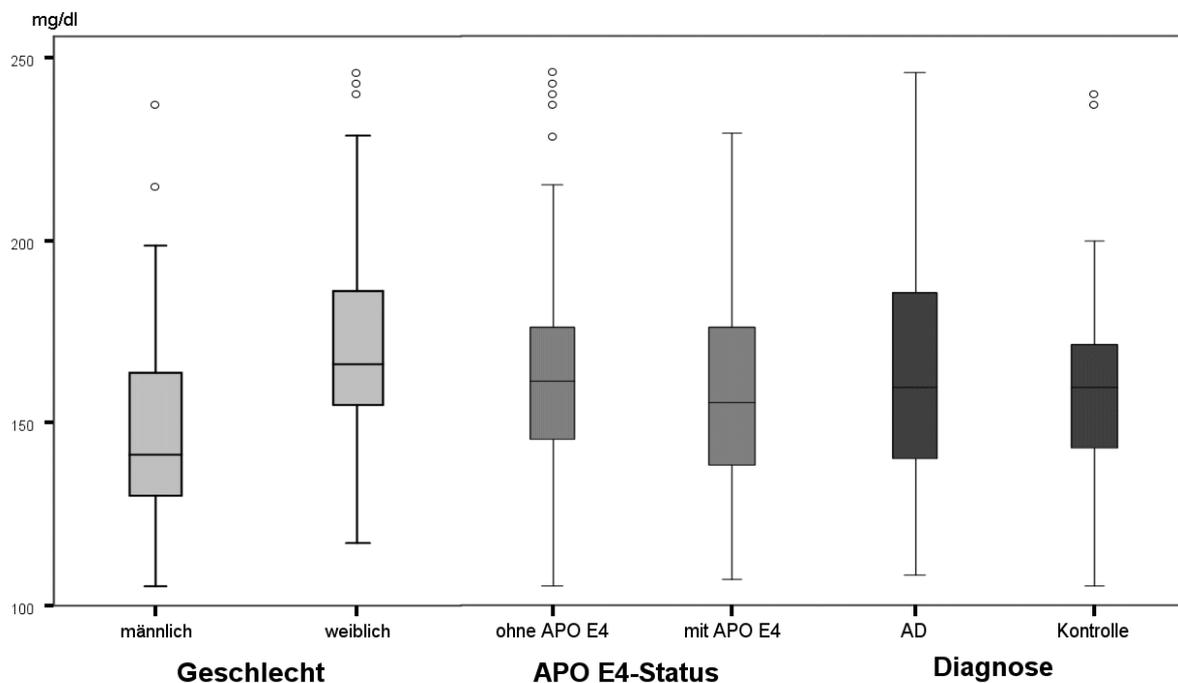


Abbildung 3-9: Vergleich der Apo A-I-Werte nach Geschlecht, APO E4-Status und Diagnose

3.4.4 Apolipoprotein B

3.4.4.1 Vergleich nach Geschlecht

Der Apo B-Mittelwert der Frauen betrug 116,02 mg/dl ($\pm 33,72$ mg/dl) und unterschied sich nicht von dem der Männer, welcher 110,11 mg/dl ($\pm 24,18$ mg/dl) betrug. Der berechnete p-Wert lautete 0,136.

3.4.4.2 Vergleich nach APO E4-Genotyp

In der Gruppe der APO E4-Träger lag der mittlere Apo B-Wert bei 125,65 mg/dl ($\pm 35,24$ mg/dl) und war damit deutlich höher als der Mittelwert derjenigen ohne APO E4, welcher bei 105,28 mg/dl ($\pm 23,41$ mg/dl) lag. Dieser Unterschied erreichte mit $p = 0,000^{****}$ Signifikanz.

3.4.4.3 Vergleich nach Diagnose

In der Gruppe der Alzheimerpatienten betrug der mittlere Apo B-Wert 112,44 mg/dl ($\pm 28,23$ mg/dl). In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 116,05 mg/dl ($\pm 34,93$ mg/dl). Es gab demnach mit $p = 0,454$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Apo B-Mittelwerten der beiden Diagnosegruppen.

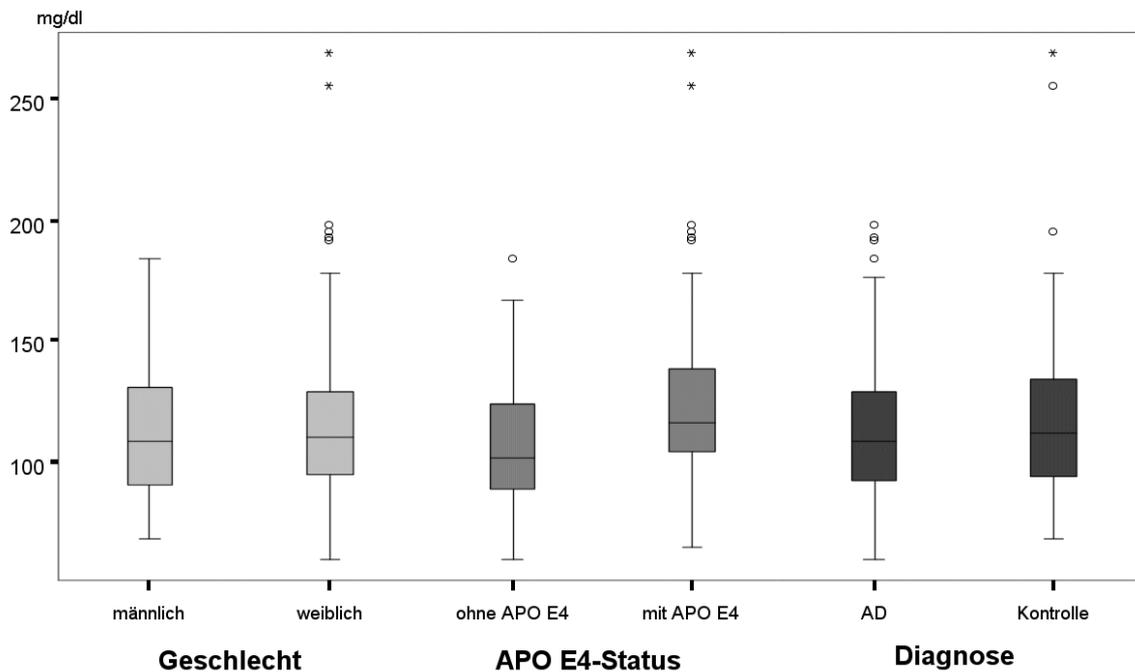


Abbildung 3-10: Vergleich der Apo B-Werte nach Geschlecht, APO E4-Status und Diagnose

3.4.5 Lipoprotein(a)

3.4.5.1 Vergleich nach Geschlecht

Die Frauengruppe hatte einen Lp(a)-Mittelwert von 27,20 mg/dl ($\pm 40,38$ mg/dl) und die Männergruppe von 28,05 mg/dl ($\pm 33,80$ mg/dl). Dieser Unterschied war mit $p = 0,866$ nicht signifikant.

3.4.5.2 Vergleich nach APO E4-Genotyp

Der Mittelwert lag bei 28,79 mg/dl ($\pm 35,16$ mg/dl) in der Gruppe der APO E4-positiven und bei 26,30 mg/dl ($\pm 39,64$ mg/dl) in jener der APO E4-negativen. Auch hier gab es mit $p = 0,630$ keinen signifikanten Unterschied.

3.4.5.3 Vergleich nach Diagnose

Der Lp(a)-Mittelwert betrug bei den Alzheimerpatienten 25,57 mg/dl ($\pm 34,36$ mg/dl) und bei den Kontrollpersonen 28,14 mg/dl ($\pm 35,24$ mg/dl). Hier existierte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,622$).

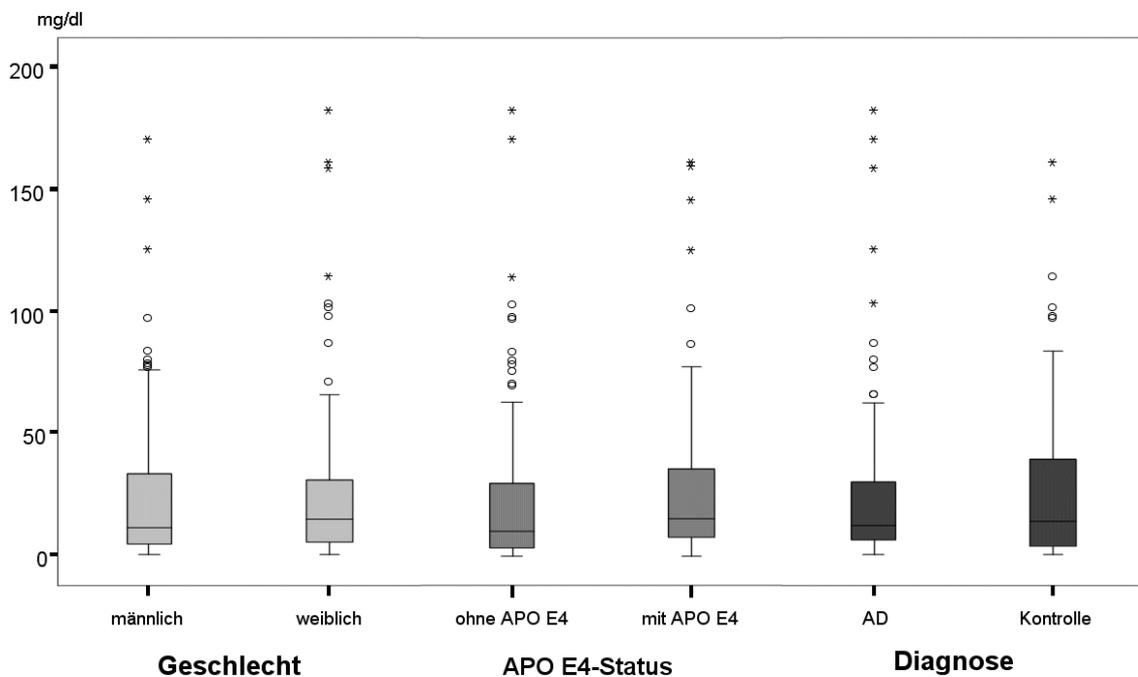


Abbildung 3-11: Vergleich der Lp(a)-Werte nach Geschlecht, APO E4-Status und Diagnose

	Frauen versus Männer	APO E4-positiv versus APO E4-negativ	AD versus Kontrolle
HDL	0,000****	0,033*	0,018*
LDL	0,002***	0,000****	n.s.
Apo A-I	0,000****	n.s.	n.s.
Apo B	n.s.	0,000****	n.s.
Lp(a)	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Tabelle 3.19: Ergebnisse der Mittelwertvergleiche mit Angabe der p-Werte bei signifikanten Unterschieden

In der untersuchten Population ließen sich also signifikant unterschiedliche Werte für HDL bei allen drei Vergleichskriterien (Geschlecht, APO E-Genotyp und Diagnose) feststellen. Die LDL-Werte differierten zwischen den unterschiedlichen Geschlechtern und bei unterschiedlichem APO E-Genotyp. Für Apo A-I ließen sich zwischen Männern und Frauen unterschiedliche Mittelwerte bestimmen und für Apo B zwischen Personen mit und ohne APO E4-Allel. Die Lp(a)-Werte differierten in keiner der miteinander verglichenen Gruppen. Da bei jedem Vergleich die Daten der selben Personen - nur in unterschiedlichen Gruppierungen - miteinander verglichen worden waren, stellte sich nun die Frage, ob z.B. die Differenz im HDL-Wert, die es zwischen den Diagnosegruppen gab, nur auf der Verteilung des APO E-Genotyps bzw. des Geschlechts beruhte oder ob eine Alzheimer-Demenz als eigenständiger Faktor mit einer Erhöhung des Serum-HDL einherging. Ebenso war es aus den bisherigen Berechnungen nicht erkennbar, ob LDL überwiegend durch das Geschlecht oder den APO E-Genotyp oder durch beides gleichzeitig beeinflusst wurde. Um differenziertere Zusammenhänge herauszufinden, wurden die Gruppen nach den Faktoren Diagnose, Geschlecht und APO E4-Status aufgeteilt und auf Unterschiede hinsichtlich der Lipidwerte getestet. Dazu wurde die gesamte Stichprobe anhand von einem der genannten Kriterien in zwei Gruppen geteilt. Anschließend wurde jede der beiden Gruppen entsprechend den beiden übrigen Kriterien in vier Untergruppen unterteilt. Durch diese Aufteilung entstanden sehr kleine Gruppen, die nicht mehr die notwendigen Voraussetzungen zur Durchführung von Mittelwertvergleichen mit t-Tests nach Student erfüllten. Deshalb wurden folgende Vergleiche der Serumlipidwerte mit Permutation-Tests berechnet.

3.5 Lipidparameter bei unterschiedlichem Geschlecht

3.5.1.1 Alzheimerpatienten mit APO E4

Frauen und Männer, die positiv für APO E4 waren und unter einer Alzheimer-Demenz litten, unterschieden sich sowohl im HDL-, als auch im LDL-Wert voneinander. HDL war bei Frauen mit einem p-Wert von 0,0045*** und LDL mit $p = 0,0080^{**}$ signifikant höher als bei Männern.

Variable	p-Wert
HDL	0,0045***
LDL	0,0080**
Apo A-I	0,0628
Apo B	0,2797
Lp(a)	0,3133

Tabelle 3.20: Vergleich der Lipidparameter nach Geschlecht bei Alzheimerpatienten mit APO E4

3.5.1.2 Alzheimerpatienten ohne APO E4

Beim Vergleich der dementen Frauen und Männer, die alle kein APO E4-Allel trugen, gab es wiederum einen Unterschied im HDL-Wert, der mit $p = 0,0002^{****}$ bei Frauen signifikant erhöht war. Zudem war auch der Apo A-I-Wert bei Frauen mit $p = 0,0002^{****}$ höher als bei Männern.

Variable	p-Wert
HDL	0,0002****
LDL	0,3607
Apo A-I	0,0002****
Apo B	0,2388
Lp(a)	0,2505

Tabelle 3.21: Vergleich der Lipidparameter nach Geschlecht bei Alzheimerpatienten ohne APO E4

3.5.1.3 Kontrollpersonen mit APO E4

Zusätzlich zu HDL und Apo A-I gab es beim Vergleich von Frauen mit Männern, die alle der Kontrollgruppe angehörten und positiv für APO E4 waren, Unterschiede im Apo B-Wert. Alle drei Variablen waren bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Die berechneten exakten p-Werte lauteten 0,0413* für HDL, 0,0084** für Apo A-I und 0,0322* für Apo B.

Variable	p-Wert
HDL	0,0413*
LDL	0,1080
Apo A-I	0,0084**
Apo B	0,0322*
Lp(a)	0,4231

Tabelle 3.22: Vergleich der Lipidparameter nach Geschlecht bei Kontrollpersonen mit APO E4

3.5.1.4 Kontrollpersonen ohne APO E4

Beim Vergleich zwischen den Geschlechtern in der APO E4-negativen Kontrollgruppe gab es wiederum signifikante Unterschiede im HDL- und Apo A-I-Wert. In beiden Fällen waren die Werte bei Frauen mit einer Signifikanz von $p = 0,0031^{***}$ bzw. $p = 0,0008^{****}$ höher als bei Männern.

Variable	p-Wert
HDL	0,0031***
LDL	0,4169
Apo A-I	0,0008****
Apo B	0,2727
Lp(a)	0,3208

Tabelle 3.23: Vergleich der Lipidparameter nach Geschlecht bei Kontrollpersonen ohne APO E4

	Frauen versus Männer
AD mit APO E4	HDL ***; LDL **
AD ohne APO E4	HDL ****; Apo A-I ****
Kontrolle mit APO E4	HDL *; Apo A-I **; Apo B *
Kontrolle ohne APO E4	HDL ***; Apo A-I ****

Tabelle 3.24: Übersicht über signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen den Geschlechtern

3.6 Lipidparameter bei unterschiedlichem APO E4-Status

3.6.1.1 Frauen mit Alzheimer-Demenz

Alzheimerpatientinnen mit APO E4 hatten im Vergleich zu Frauen mit Alzheimer-Demenz, welche keine APO E4-Allel trugen, niedrigere HDL-Werte, sowie erhöhte Lipidwerte für LDL, Apo A1 und Apo B. Diese Unterschiede waren alle signifikant und zwar mit $p = 0,0171^*$ für HDL, $p = 0,0068^{**}$ für LDL, $p = 0,0170^*$ für Apo A-I und $p = 0,0018^{***}$ für Apo B.

Variable	p-Wert
HDL	0,0171*
LDL	0,0068**
Apo A-I	0,0170*
Apo B	0,0018***
Lp(a)	0,2783

Tabelle 3.25: Vergleich der Lipidparameter nach APO E4-Status bei Frauen mit Alzheimer-Demenz

3.6.1.2 Frauen der Kontrollgruppe

Unter den Frauen der Kontrollgruppe hatten jene, die ein APO E4-Allel tragen, niedrigere Serumwerte für HDL, sowie erhöhte Werte für LDL und Apo B im Vergleich zu denen, welche kein APO E4-Allel besaßen. HDL war bei APO E4-Trägerinnen mit $p = 0,0300^*$ signifikant erniedrigt und LDL mit $p = 0,0025^{***}$ sowie Apo B mit $p = 0,0005^{****}$ signifikant erhöht.

Variable	p-Wert
HDL	0,0300*
LDL	0,0025***
Apo A-I	0,2043
Apo B	0,0005****
Lp(a)	0,2461

Tabelle 3.26: Vergleich der Lipidparameter nach APO E4-Status bei Frauen der Kontrollgruppe

3.6.1.3 Männer mit Alzheimer-Demenz

Beim Vergleich der Männer mit Alzheimer-Demenz, die ein APO E4-Allel trugen, mit den APO E4-negativen Männern, welche an Alzheimer erkrankt waren, gab es keinen signifikanten Unterschied in den Lipidwerten.

Variable	p-Wert
HDL	0,1692
LDL	0,3900
Apo A-I	0,1954
Apo B	0,1432
Lp(a)	0,4009

Tabelle 3.27: p-Werte für die Lipidparameter bei Männern mit Alzheimer-Demenz

3.6.1.4 Männer der Kontrollgruppe

Auch die Männer der Kontrollgruppe unterschieden sich in ihren Lipidwerten nicht in Abhängigkeit des APO E4-Status.

Variable	p-Wert
HDL	0,2957
LDL	0,0850
Apo A-I	0,2437
Apo B	0,2869
Lp(a)	0,1190

Tabelle 3.28: Vergleich der Lipidparameter nach APO E4-Status bei Männern der Kontrollgruppe

	APO E4-positiv versus APO E4-negativ
Frauen mit AD	HDL *; LDL **; Apo A1 *; Apo B ***
Frauen der Kontrollgruppe	HDL *; LDL ***; Apo B ****
Männer mit AD	-
Männer der Kontrollgruppe	-

Tabelle 3.29: Übersicht über signifikante Unterschiede beim Vergleich nach APO E4-Status

3.7 Lipidparameter bei Alzheimer-Demenz

Zur besseren Übersicht der Serumspiegel aller gemessenen Lipidparameter sind die Mittelwerte jeder einzelnen kleinen Gruppe in *Tabelle 3.30* dargestellt.

	Alzheimerpatienten				Kontrollgruppe			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer	
	+ E4	- E4	+ E4	- E4	+ E4	- E4	+ E4	- E4
n	35	31	14	22	14	26	10	29
HDL	60,06 (±16,77)	69,68 (±19,12)	46,64 (±14,00)	51,55 (±14,89)	53,93 (±10,14)	61,85 (±13,58)	45,80 (±11,32)	49,72 (±17,67)
LDL	166,46 (±43,97)	141,32 (±36,71)	133,79 (±41,44)	137,59 (±35,30)	181,21 (±51,97)	141,50 (±28,66)	156,50 (±38,42)	139,79 (±30,21)
Apo A-I	161,09 (±40,50)	179,47 (±27,25)	142,14 (±23,38)	150,09 (±28,22)	164,43 (±17,26)	170,08 (±20,96)	141,60 (±25,14)	148,66 (±26,97)
Apo B	122,49 (±30,01)	101,87 (±25,57)	116,86 (±26,43)	107,05 (±26,07)	150,36 (±55,85)	105,62 (±21,95)	114,50 (±27,08)	109,38 (±23,43)
Lp(a)	25,52 (±31,36)	20,39 (±35,77)	30,34 (±36,59)	27,36 (±37,33)	34,94 (±45,44)	26,57 (±30,73)	38,36 (±46,01)	22,75 (±29,74)

+ E4 = mit APO E4-Allel; - E4 = ohne APO E4-Allel

Tabelle 3.30: Mittelwerte der Serumlipide in den einzelnen Untergruppen (Standardabweichung in Klammern; signifikante Unterschiede im Vergleich der Alzheimerpatienten mit der Kontrollgruppe fettgedruckt)

3.7.1.1 Frauen mit APO E4

Alzheimerpatientinnen mit APO E4 unterschieden sich von den APO E4-positiven Frauen der Kontrollgruppe im Apo B-Wert. Dieser war bei den dementen Frauen mit $p = 0,0192^*$ signifikant niedriger als bei den gesunden.

Variable	p-Wert
HDL	0,1049
LDL	0,1609
Apo A-I	0,4119
Apo B	0,0192*
Lp(a)	0,2056

Tabelle 3.31: Vergleich der Lipidparameter nach Diagnose bei Frauen mit APO E4

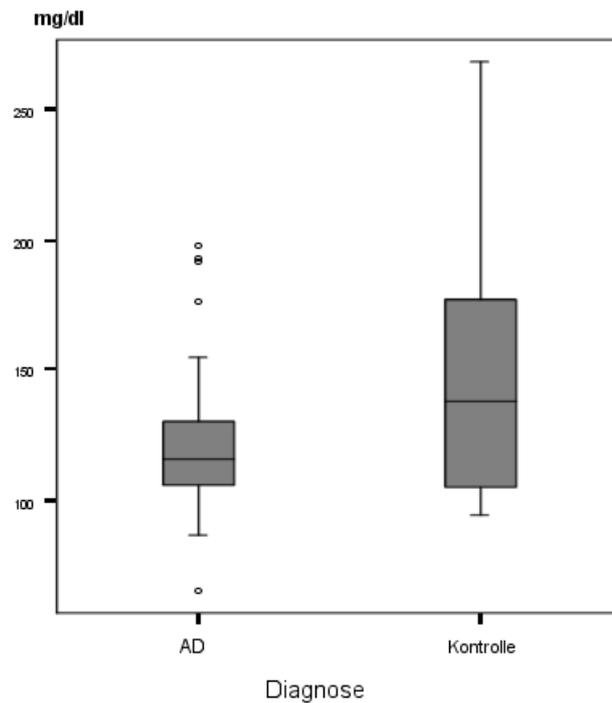


Abbildung 3-12: Vergleich der Apo B-Werte bei Frauen mit APO E4

3.7.1.2 Frauen ohne APO E4

Frauen ohne APO E4 unterschieden sich zwischen den beiden Diagnosegruppen in ihrem HDL-Wert. Dieser war bei Alzheimerpatientinnen im Vergleich zu Frauen der Kontrollgruppe mit $p = 0,0429^*$ signifikant erhöht.

Variable	p-Wert
HDL	0,0429*
LDL	0,4927
Apo A-I	0,0802
Apo B	0,2813
Lp(a)	0,2544

Tabelle 3.32: Vergleich der Lipidparameter nach Diagnose bei Frauen ohne APO E4

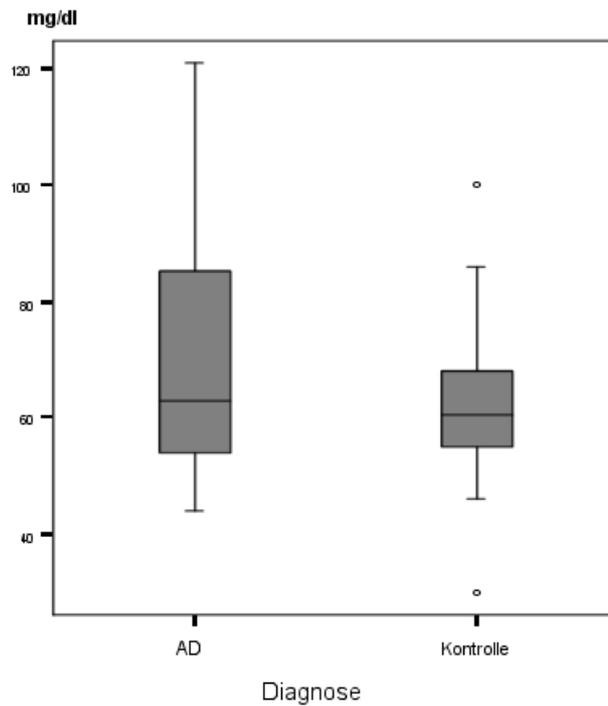


Abbildung 3-13: Vergleich der HDL-Werte bei Frauen ohne APO E4

3.7.1.3 Männer mit APO E4

Beim Vergleich der Männer mit E4-Allel aus der Gruppe der Alzheimerpatienten mit denjenigen aus der Kontrollgruppe gab es für keinen der untersuchten Lipidwerte einen signifikanten Unterschied.

Variable	p-Wert
HDL	0,4492
LDL	0,0929
Apo A-I	0,4850
Apo B	0,4206
Lp(a)	0,3164

Tabelle 3.33: Vergleich der Lipidparameter nach Diagnose bei Männern mit APO E4

3.7.1.4 Männer ohne APO E4

Auch beim Vergleich der Männer, welche APO E4-negativ waren, gab es hinsichtlich ihrer Lipidwerte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen.

Variable	p-Wert
HDL	0,3517
LDL	0,4097
Apo A-I	0,4274
Apo B	0,3734
Lp(a)	0,3164

Tabelle 3.34: Vergleich der Lipidparameter nach Diagnose bei Männern ohne APO E4

	AD versus Kontrolle
Frauen mit APO E4	Apo B *
Frauen ohne APO E4	HDL *
Männer mit APO E4	-
Männer ohne APO E4	-

Tabelle 3.35: Übersicht über signifikante Unterschiede beim Vergleich der Diagnosegruppen

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich von Lipidparametern:

- **HDL:**
 - Das Geschlecht hat einen Einfluss auf den HDL-Spiegel, Frauen haben höhere Werte.
 - Bei Frauen mit einem APO E4-Allel finden sich niedrigere HDL-Werte als bei Frauen ohne APO E4.
 - Bei Frauen ohne APO E4-Allel sind die HDL-Werte bei Patientinnen mit Alzheimer-Demenz höher als bei nicht-dementen Frauen.
- **Apo A-I:**
 - Apo A-I ist das Hauptprotein von HDL. Es ist bei Alzheimerpatientinnen, welche positiv für APO E4 sind, signifikant erhöht gegenüber Alzheimerpatientinnen ohne APO E4.
 - APO E4-negative Frauen mit einer Alzheimer-Demenz zeigen die höchsten Apo A-I-Spiegel aller untersuchter Gruppen.
- **LDL:**
 - Bei Frauen hat der APO E4-Genotyp Einfluss auf den LDL-Wert. Bei APO E4-positiven Frauen ist er signifikant höher als bei Frauen ohne APO E4.
 - Die Diagnose beeinflusst den LDL-Spiegel nicht.
- **Apo B:**
 - Apo B ist Markerprotein von LDL und ist bei Frauen mit APO E4 signifikant erhöht.
 - Bei APO E4-positiven Frauen der Kontrollgruppe findet sich eine signifikante Erhöhung des Apo B-Spiegels gegenüber APO E4-positiven Alzheimerpatientinnen.
- **Lp(a):**
 - Lp(a) wird weder durch die Diagnose, noch durch das Geschlecht oder den APO E4-Status beeinflusst.

4. DISKUSSION

Es bestehen enge Beziehungen zwischen einem Verfall der Lipidhomöostase im Gehirn, Gefäßveränderungen und der Pathogenese der Alzheimer-Demenz und es gibt Hinweise darauf, dass Cholesterin selbst an der Entstehung von Demenzerkrankungen beteiligt sein könnte (Übersichtsarbeiten von Cedazo-Mínguez et Cowburn (14) und von Poirier (91)). Anhaltspunkte dafür geben unter anderem die Erkenntnis, dass ein Schlüsselprotein des Cholesterintransports, Apolipoprotein E, einen wichtigen genetischen Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz darstellt. Weiterhin bringen epidemiologische Studien die Entstehung einer Demenz mit vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie oder hohe Plasma-cholesterinspiegel in Verbindung. Kalmijn et al. (55) wiesen z.B. einen synergistischen Effekt von zerebrovaskulärer Erkrankung und APO E4 auf den kognitiven Abbau bei alten Menschen nach (Risikoerhöhung um den Faktor 4,7 bei Personen mit zerebrovaskulärer Erkrankung, 3,3faches Risiko bei APO E4-Trägern und eine *Odds ratio* von 17,2 bei Personen, die sowohl ein APO E4-Allel hatten als auch unter einer zerebrovaskulären Erkrankung litten). Weitere Hinweise auf die Bedeutung der Cholesterinhomöostase in der Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz geben der günstige Einfluss von Cholesterinsenkenenden Medikamenten. Mehrere epidemiologische Studien konnten zeigen, dass die Einnahme von Statinen, also Substanzen, die den Cholesterinspiegel senken, das Demenzrisiko signifikant reduzieren (53, 96, 122). Statine greifen nicht nur in den Cholesterinstoffwechsel ein, sondern senken auch die Ablagerung von β -Amyloid im Nervengewebe (29, 93, 104). Neuere Erkenntnisse über die Modulation des Abbaus von APP durch die Zugabe von Cholesterin in Zellkulturen und Tiermodelle mit einer Überproduktion von β -Amyloid und über eine Assoziation einer verminderten Enzymaktivität der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) mit der sporadisch auftretenden Alzheimer-Demenz unterstützen ebenfalls den Verdacht, dass der Cholesterinmetabolismus eine wichtige Rolle in der Entstehung der Alzheimer-Demenz einnimmt (91).

Deshalb wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang von Serumlipidparametern mit der Alzheimer-Demenz untersucht, wobei geschlechtsspezifische Einflüsse und die Rolle des APO E4-Allels berücksichtigt wurden. Zunächst wurde die Assoziation von APO E4 mit der Alzheimer-Demenz in dieser Studienpopulation überprüft, da das APO E4-Allel ein wichtiger genetischer Risikofaktor ist und gleichzeitig das Apo E-Protein ein zentrales Element des bei einer Demenz beeinträchtigten Lipidstoffwechsels im Gehirn darstellt. Im weiteren Verlauf interessierten die Effekte von Geschlecht und APO E-Polymorphismus auf die Serumspiegel verschiedener Lipidparameter (HDL, LDL, Apo A-I, Apo B und Lp(a)), um zuletzt differenziert den Zusammenhang von Alzheimer-Demenz und Lipidwerten untersuchen zu können.

4.1 Population

Die in dieser Studie untersuchte Population entstammt einer Inanspruchnahmepopulation einer Spezialambulanz an einem Zentrum der Maximalversorgung der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg. Deshalb darf auch die aus dieser Population gewonnene Kontrollgruppe nicht in jeder Hinsicht der Allgemeinbevölkerung gleichgestellt werden, da zumeist subjektive Klagen und gelegentlich leicht kognitive Störungen vorlagen.

Es kann mit dieser Studie ohne prospektive Nachuntersuchung nicht ausgeschlossen werden, dass die Kontrollgruppe Personen einschließt, welche zu einem späteren Zeitpunkt eine Alzheimer-Demenz entwickeln.

In der Gruppe der Alzheimerpatienten entspricht das Verhältnis von Frauen zu Männern 1,9:1 und damit der epidemiologischen Verteilung der Alzheimer-Demenz (74) und somit ist es repräsentativ. Eine Auffälligkeit im Vergleich zu epidemiologischen Feldstudien stellt jedoch der hohe Anteil an Alzheimerpatienten, die jünger als 60 Jahre alt sind, dar. Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass bei relativ jungen Menschen eine intensivere medizinische Abklärung der Beschwerden erfolgt, als dies bei sehr alten Personen der Fall ist, und junge Demenzpatienten in besonderem Maße Spezialambulanzen zugewiesen werden.

In der Gesamtgruppe der hier untersuchten dementen Personen entspricht der Anteil an Patienten mit vaskulärer Demenz (24%) dem Anteil an Patienten vaskulärer Ursache, welche eine allgemeinärztliche Behandlung aufsuchen (15-25%). Im Vergleich zu Feldstudien, die über eine höhere Quote von Alzheimerpatienten berichten, ist der Anteil an Patienten mit vaskulärer Demenz leicht erhöht (7).

4.2 APO E4 bei Alzheimer-Demenz

Der APO E4-Genotyp stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz dar. Histologisch wurde das Apolipoprotein E innerhalb der neuritischen Plaques und assoziiert mit der neurofibrillären Degenerationen gefunden. Damit scheint Apo E mit den Hauptläsionsmechanismen der Alzheimer-Demenz, der Amyloidplaquesbildung und der Veränderung des neuronalen Zytoskeletts, zu interagieren (15, 46, 56).

Die epidemiologische Assoziation des APO E4-Allels mit der Alzheimer-Demenz ist in zahlreichen Untersuchungen wiederholt gezeigt worden (Übersichtsarbeit von Roses (97)) und auch in diesem Patientenkollektiv lässt sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für eine Alzheimer-Demenz durch den Besitz eines APO E4-Allels nachweisen. Die Verteilung des APO E4-Allels ist in dieser Population vergleichbar mit anderen epidemiologischen Studien. Die Allelfrequenzen in der Kontrollgruppe dieser Studie (APO E2: 0,08, APO E3: 0,76 und APO E4: 0,16) entsprechen denen anderer nicht-dementer Populationen in Europa und Nordamerika (z.B. die Übersichten von Lucotte et al. (68) über große westeuropäische Arbeiten oder von Gerdes et al. (39) über weltweite Studien). Die in dieser Studie gefundenen Frequenzen sind sogar fast identisch mit der Allelverteilung in anderen großen deutschen Stichproben. Menzel et al. (77) fanden z.B. bei 1000 gesunden Kontrollpersonen Allelfrequenzen von 0,08 für E2, 0,78 für E3 und 0,14 für E4. Utermann et al. (115) untersuchten die Allelfrequenzen von mehr als 1000 Blutspendern aus Marburg (APO E2: 0,08, APO E3: 0,77 und APO E4: 0,15) und Corbo et Scacchi (12) fanden in einer Gruppe von mehr als 2000 deutschen Teilnehmern Allelfrequenzen für APO E2 von 0,08, für APO E3 von 0,78 und für APO E4 von 0,15.

4.2.1 Gesamtkollektiv

Wie schon vielfach in der Literatur beschrieben (z.B. von Saunders (100), Lucotte (67), Tsai (114) oder Kurz (60)), sowie von zahlreichen anderen Autoren bestätigt (2, 19, 25, 35, 42, 45, 61, 65, 106, 118, 121), kommt auch in dieser Inanspruchnahmepopulation das APO E4-Allel bei Alzheimerpatienten (50%) häufiger vor als bei gesunden Personen (30,4%). Das Risiko für eine Alzheimer-Demenz ist dabei in der hier vorgestellten Studie durch den Besitz eines E4-Allels um den Faktor 2,29 erhöht. In der Literatur wird ebenfalls meist von einer Risikoerhöhung um den Faktor zwei bis drei gesprochen. Evans et al. (28) fanden z.B. in einer Stichprobe von 578 Personen ein um 2,27fach erhöhtes Erkrankungsrisiko unter Trägern des E3/4- oder E4/4-Genotyps im Vergleich zu Personen mit dem Genotyp APO E3/3. Notkola et al. (87) berechneten bei vorhandenem APO E4-Allel ein *Odds ratio* von 2,2, Kurz et al. (60) von 2,97 und Kalmijn et al. (55) von 3,3. Auffallend sind die Ergebnisse von

Studien mit einem hohen Anteil homozygoter APO E4-Träger, deren Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, deutlich über dem Risiko heterozygoter E4-Allelträger liegt. So berechneten z.B. Czech et al. (20) für den APO E4/4-Genotyp eine *Odds ratio* von ca. 7 und van Duijn et al. (116) sogar von 16,6.

Vergleicht man die Allelfrequenz der hier untersuchten Population von 0,29 für APO E4 mit anderen publizierten Gruppen von Alzheimerpatienten findet man eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse. In einer großen Studie mit 146 Alzheimerpatienten von Dupuy et al. (25) betrug die E4-Allelfrequenz 0,21. Zahlreiche andere Autoren fanden ein vergleichbar häufiges Vorkommen von APO E4 bei Alzheimer-Demenz (Tsai et al. (114) und Czech et al. (20) von 0,35, Mayeux et al. (73) bei 1643 pathologisch bestätigten Fällen von 0,40, Helisalmi et al. (45) von 0,44 und Lucotte et al. (67) sowie Gustafson et al. (42) von 0,45), womit die Bedeutung dieses Allels als Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz unterstützt wird. Geringe Unterschiede in der Allelfrequenz zwischen einzelnen Studien können durch die Altersverteilung der Alzheimerpatienten in den Stichproben verursacht sein. Deshalb werden nachfolgend Patienten mit frühem bzw. spätem Krankheitsbeginn getrennt diskutiert.

4.2.2 Altersgruppe unter 60 Jahren

Betrachtet man ausschließlich die Alzheimerpatienten, die jünger als 60 Jahre alt sind, so besteht in dieser Altersgruppe in der hier vorgestellten Studie kein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch APO E4 (unter den Alzheimerpatienten sind 36,7% APO E4-positiv und in der Kontrollgruppe 36,6%). Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit anderen Studien. Auch Saunders et al. (100) fanden keinen signifikanten Unterschied in der APO E4-Frequenz zwischen der Kontrollgruppe und Alzheimerpatienten, deren Erkrankung vor dem 65. Lebensjahr begann. Locke et al. (65) und Frisoni et al. (36) konnten zwar eine mäßig erhöhte Häufigkeit von APO E4 bei *early onset*-Alzheimer-Demenz jedoch keine signifikante Assoziation nachweisen.

Manche Autoren fanden allerdings ein erhöhtes Alzheimer-Risiko durch APO E4 unabhängig vom Alter und auch in Krankheitsfällen mit frühem Beginn. In einer großen Studie von van Duijn et al. (116), die 175 niederländische Alzheimerpatienten mit frühem Krankheitsbeginn einschloss, war das Krankheitsrisikos durch ein APO E4-Allel 2,47fach erhöht. In zwei weiteren Studien von Kurz et al. (60) und Lehtovirta et al. (63) war die Häufigkeit des APO E4-Allels bei Patienten mit einem Krankheitsbeginn vor dem 65. Lebensjahr ebenfalls signifikant höher als bei den gesunden Kontrollpersonen. Beide berücksichtigten in ihren Berechnungen jedoch nur eine kleine Patientenzahl von 17 bzw. 18 Personen. Außerdem muss bei der Interpretation dieser Ergebnisse auch die Altersgrenze zwischen Alzheimer-

Demenz mit frühem oder mit spätem Krankheitsbeginn beachtet werden. Alle diese Autoren gehen bei der Auswahl der Grenze, anders als in der hier vorliegenden Studie, nach den Kriterien der ICD-10 vor und setzen sie bei 65 Jahren. Vor allem bei kleinen Populationsgrößen ist aber der Anteil an *early onset*-Alzheimerpatienten mit einem Beginn der Erkrankung zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr relativ hoch. Da APO E4 gerade in diesen Jahren als Risikofaktor an Bedeutung gewinnt, könnten die Ergebnisse dieser Studien im Gegensatz zu den hier vorgelegten Ergebnissen von einem hohen Anteil von Patienten, die nahe am 65. Lebensjahr erkrankten, bestimmt sein.

In dieser Altersgruppe wäre es besonders wünschenswert, alle Personen in Folgestudien über mehrere Jahre hinweg zu beobachten. Interessanterweise nahmen deutlich mehr APO E4-positive Frauen (48,6%) vor Vollendung des 60. Lebensjahres die Sprechstunde in Anspruch, als aufgrund der Epidemiologie (15-20%) zu erwarten wäre. Insofern könnten bereits subjektiv wahrgenommene Defizite in Abwesenheit eines diagnostizierbaren Demenzsyndroms zur Vorstellung geführt haben. Diese Beobachtung fand sich nicht bei Männern, was evt. durch ein anderes, geschlechts-bedingtes Inanspruchnahmeverhalten zu erklären wäre.

4.2.3 Altersgruppe ab 60 Jahren

Bei Alzheimerpatienten, welche 60 Jahre und älter sind, ist die Risikoerhöhung durch APO E4 in dieser Stichprobe deutlich ausgeprägt. Auch in der Literatur wird die stärkste Assoziation von APO E4 und Alzheimer-Demenz erst ab 60 Jahren beschrieben. Saunders et al. (100) fanden z.B. eine signifikante Differenz der Häufigkeit von APO E4 bei insgesamt 281 *late onset*-Alzheimerpatienten im Vergleich zu 91 gesunden Kontrollpersonen vergleichbaren Alters. Ähnliche Ergebnisse erhielten Locke et al. (65) in einer Studie mit 67 Alzheimerpatienten, die nach dem 65. Lebensjahr erkrankten. In beiden Arbeiten wurde auch ein Unterschied zwischen Fällen mit frühem und spätem Krankheitsbeginn, wie er in der hier untersuchten Population erkennbar ist, nachgewiesen. Beide fanden einen signifikanten Zusammenhang des E4-Alles mit der Alzheimer-Demenz nur bei *late onset*- und nicht bei *early onset*-Fällen.

In weiteren Studien wurden Stichproben mit einem insgesamt höheren Altersdurchschnitt untersucht, die fast ausschließlich Alzheimerpatienten mit spätem Krankheitsbeginn einschlossen. Unter anderen fanden Tsai et al. (114) bei 77 Patienten der Mayo Clinic, Frisoni et al. (34) bei 62 italienischen Alzheimerpatienten, Evans et al. (28) bei 88 und Lucotte et al. (67) bei 93 Patienten eine signifikante Häufung von APO E4 bei *late onset* Alzheimer-Demenz.

Wenn man das Risiko für eine Alzheimer-Demenz durch APO E4 bei Frauen und Männern getrennt betrachtet, bleibt es in der hier untersuchten Population nur in der Frauengruppe signifikant erhöht ($p = 0,010$), während bei den Männern eine Signifikanz knapp verfehlt wird ($p = 0,073$). APO E4-positive Frauen dieser Altersgruppe haben ein 4,32fach erhöhtes Risiko einer Alzheimer-Demenz. Bei gleichaltrigen Männern wird das Risiko durch dieses Allel um den Faktor 3,61 erhöht. Die verfehlt Signifikanz in der Gruppe der Männer mit einer Alzheimer-Demenz liegt vermutlich an der geringen Anzahl an Männern ($n=14$) in der Stichprobe. Denn falls nur einer der APO E4-negativen Männer mit einer Alzheimer-Demenz ein solches Allel in seinem Genom tragen würde, bestünde auch in dieser Gruppe ein signifikanter Zusammenhang (der p-Wert wäre dann 0,039). In Arbeiten anderer Autoren ließ sich ein signifikanter Einfluss von APO E4 sowohl bei Männern als auch bei Frauen nachweisen (z.B. Corder et al. (17) und Kurz et al. (60)). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen wie er hier gefunden wurde, ist in der Literatur nicht beschrieben.

Interessanterweise scheint der Einfluss des APO E-Genotyps auf das Erkrankungsrisiko in hohem Alter abzunehmen. Corder et al. (18) beschrieben eine Abschwächung der Assoziation von APO E4 mit der Alzheimer-Demenz ab einem Alter von etwa 75 Jahren. Frisoni et al. (36) fanden in einer Studie mit 156 Alzheimerpatienten, die zwischen dem 46. und 89. Lebensjahr erkrankten, ein maximales Vorkommen des E4-Allels in einer Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren. Bei jüngeren und älteren Patienten war die Häufigkeit von APO E4 gering. Auch Murman et al. (81) beobachteten einen Anstieg der E4-Frequenz bei Patienten zwischen 55 und 75 Jahren, aber nicht davor oder danach. Damit wäre die Bedeutung von APO E4 im Alter von ca. 60 bis 75 Jahren am größten, was vermuten lässt, dass der Einfluss anderer Faktoren als APO E4 in jüngeren und älteren Jahren wichtiger ist.

Jarvik et al. (52) beobachteten bei Alzheimerpatienten eine deutlichere Abnahme der APO E4-Frequenz mit zunehmendem Alter als bei gesunden Personen. Dafür gibt es verschiedene Erklärungsversuche: zum einen die Assoziation von E4 mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (88, 103), zum anderen ein sekundärer Effekt, wonach die Mehrheit der E4-Träger bis zu diesem Alter schon eine Demenz entwickelt hätten (52, 81). Für sehr alte Menschen besteht demnach aufgrund früherer Selektion kein erhöhtes Demenzrisiko durch den APO E-Genotyp mehr (18).

Die hier untersuchte Population ist nicht groß genug, um sie auf mehr als zwei Altersgruppen aufzuteilen. Insbesondere in sehr hohem Alter nimmt die Stichprobengröße ab, weshalb der Einfluss des Gens nicht gesondert für eine Altersgruppe ab 75 Jahren untersucht wurde.

4.2.4 Familienanamnese

Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, gibt es bei Alzheimerpatienten, die in ihrem Genom ein APO E4-Allel tragen, signifikant häufiger weitere Fälle einer Alzheimer-Demenz in der Familie als bei E4-negativen Patienten. Bei Alzheimerpatienten mit positiver Familienanamnese kommt APO E4 über fünf mal häufiger vor als bei Patienten ohne familiäre Häufung der Erkrankung. Werden die Alzheimerpatienten getrennt nach der Familienanamnese mit der Kontrollgruppe verglichen, ist APO E4 nur bei Fällen mit familiärer Häufung der Demenz, nicht jedoch bei einzeln aufgetretenen Erkrankungsfällen signifikant häufiger. APO E4 tritt also bei der hier untersuchten Inanspruchnahme-Population besonders bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz und einer positiven Familienanamnese hervor. Ob der Besitz bzw. die Verteilung des APO E4-Allels innerhalb der Familie bereits der Hauptgrund für das gehäufte Auftreten einer Alzheimer-Demenz in den einzelnen Familien ist oder ob weitere genetische Faktoren in den einzelnen Familien mit dem APO E4-Allel interagieren, könnte nur durch systematische Familienuntersuchungen belegt werden. Bei insgesamt kleinen Fallzahlen war jedoch das Vorhandensein eines APO E4-Allels in Abwesenheit einer Familienanamnese für eine Demenzerkrankung nicht mehr als genetischer Risikofaktor nachweisbar.

Wie verschiedene Studien berichteten, erhöht in anderen Populationen der Besitz eines APO E4-Allels das Risiko einer Alzheimer-Demenz sowohl für sporadische als auch für familiäre Fälle. So wiesen z.B. Saunders et al. (100) eine Häufung des E4-Allels sowohl bei 36 Patienten mit positiver Familienanamnese als auch bei 245 einzeln aufgetretenen Fällen nach. Auch Lehtovirta et al. (63) fanden bei 25 sporadischen und 15 familiären Fällen keinen durch eine Familienanamnese bedingten Unterschied der APO E4-Frequenz. Und in einer Studie von Kurz et al. (60) war die Häufigkeit des E4-Allels sowohl bei 8 Fällen familiärer Alzheimer-Krankheit als auch bei 25 Patienten mit sporadischer Erkrankung signifikant höher als bei den gesunden Kontrollpersonen. Locke et al. fanden ebenfalls eine signifikante Häufung von APO E4 ($p = 0,02$) bei sporadischen Fällen der Alzheimer-Demenz. Jedoch enthielt diese Stichprobe nur 6 Personen, wodurch die Aussagekraft dieses Ergebnisses in Frage gestellt werden kann.

Von einem häufigeren Vorkommen des E4-Allels bei Patienten mit weiteren Erkrankungsfällen in der Familie (E4-Allelfrequenz von 0,56) als bei Patienten ohne Familienanamnese (E4-Allelfrequenz von 0,41) berichteten Frisoni et al. (35) in einer Studie mit 93 Alzheimerpatienten. Doch auch in diesem Fall war in beiden Gruppen die Allelfrequenz signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (E4-Allelfrequenz von 0,18).

Vermutlich werden die Ergebnisse derartiger Untersuchungen vom Alter der Patienten beeinflusst. Familien in denen eine Alzheimer-Demenz gehäuft in jungen Jahren vorkommt, tragen möglicherweise eine Mutation in ihrem Genom, die zu einer der seltenen autosomal-dominant vererbten Formen führt, wobei der APO E-Polymorphismus keine Rolle spielt. Wenn diese Fälle nicht durch gezielte Untersuchungen selektiert werden, spielt das APO E4-Allel eine verhältnismäßig geringere Rolle und wird erst bei Fällen, die in späteren Jahren erkranken, epidemiologisch auffällig.

4.2.5 CRP-Erhöhung

CRP, der Prototyp eines Akute-Phase-Proteins, konnte inzwischen mehrfach in den klassischen zerebralen Läsionen einer Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden. Dabei wurde es von Iwamoto et al. (51) in Amyloidablagerungen und von Duong et al. (24) auch in neurofibrillären Degenerationen gefunden. Ein Anstieg der Expression von mRNA für CRP um ein Vielfaches in den von einer Alzheimer-Demenz betroffenen Hirnarealen wurde von Yasojima et al. (124) beschrieben. Dennoch wurden im Serum der Patienten normale Werte gemessen, die sich nicht von gesunden Kontrollpersonen unterschieden, wie es McGeer et al. (75) in einer Übersichtsarbeit berichteten und Licastro et al. (64) in einer Studie mit 137 Alzheimerpatienten und 89 Kontrollpersonen nachwies. Ein Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem APO E4-Status bei Alzheimer-Demenz konnte bisher nicht festgestellt werden. Schmidt et al. (101) fanden in einer Studie mit 95 Alzheimerpatienten keine signifikante Interaktion zwischen diesen Variablen.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine Assoziation von APO E4 mit dem CRP-Wert im Serum. Sowohl bei Alzheimerpatienten als auch bei Kontrollpersonen kommt das E4-Allel bei Personen mit hohem (bei 45,7% der Patienten und 25,8% der gesunden Personen) und mit niedrigerem CRP-Wert (57,1% der Patienten und 19,4% der gesunden Personen) vergleichbar häufig vor.

Man geht davon aus, dass CRP zwar eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz spielt, doch es gibt keine diagnostischen Hinweise durch den CRP-Spiegel im Serum.

4.3 APO E4 bei vaskulärer Demenz

Als bedeutender Risikofaktor für eine Alzheimer-Demenz steht APO E4 in Verdacht, auch an der Pathogenese anderer Demenzformen beteiligt zu sein. Insbesondere wird eine Assoziation mit Demenzen vaskulärer Ursache diskutiert. Daher wurde in dieser Studie die Häufigkeit des APO E4-Allels auch bei 33 Patienten mit vaskulären Demenzen betrachtet. Demenzformen vaskulärer Ursache bilden eine ätiologisch, histopathologisch und klinisch sehr heterogene Gruppe von Krankheiten. Zudem sind Kombinationen der zerebrovaskulären Veränderungen mit Alzheimer-typischen Befunden häufig.

In dieser Inanspruchnahmepopulation der Memory-Ambulanz besteht bei Patienten mit einer vaskulären Demenz keine signifikante Assoziation mit dem APO E4-Allel. Die Allelfrequenz von E4 ist zwar tendenziell aber nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (0,23 bei vaskulärer Demenz und 0,16 bei gesunden Personen, $p = 0,239$). Auch in anderen Studien konnten leicht erhöhte APO E4-Frequenzen bei Patienten mit vaskulärer Demenz beobachtet werden. Helisalmi et al. (45) fanden eine E4-Allelfrequenz von 0,35 bei 29 Patienten und 0,17 in der Kontrollgruppe. Thilmann et al. (112) und Slooter et al. (106) berechneten Häufigkeiten des APO E4-Allels von 0,26 bzw. 0,21 (Stichprobe mit 19 bzw. 90 Patienten). In den jeweiligen Vergleichsgruppen betrug die Frequenz des E4-Allels 0,13 bzw. 0,14. In allen drei Studien kam APO E4 bei Patienten mit vaskulären Demenzen häufiger vor als bei Kontrollpersonen, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen.

Andere Autoren berichten, dass sich Patienten mit vaskulären Demenzen hinsichtlich der Häufigkeit des APO E4-Allels sogar noch deutlicher von der Kontrollgruppe unterscheiden. Frisoni et al. (35) fanden bei 21 Patienten eine Allelfrequenz von 0,45 und Wehr et al. (118) bei 34 Patienten von 0,32. In beiden Fällen ist der Unterschied zur Kontrollgruppe (E4-Frequenzen von 0,18 bzw. 0,12) signifikant.

Ein Problem bei der Beurteilung solcher Ergebnisse ist sicherlich die Möglichkeit, dass Patienten mit vaskulären Demenzen zusätzlich unter einer nicht erkannten Alzheimer-Demenz leiden. Aufgrund geringerer Spezifität der Kriterien für die Diagnosestellung einer vaskulären Demenz, können häufig rein vaskuläre Formen nur ungenügend von anderen Demenztypen unterschieden werden. Kosunen et al. (57) berichteten in einer neuropathologischen Studie zur Überprüfung der Genauigkeit klinischer Diagnosekriterien, dass in einer Gruppe von zehn Patienten mit klinisch diagnostizierter vaskulärer Demenz nur zwei Personen unter rein vaskulären Demenzformen litten. Bei acht der zehn Patienten fanden sich zumindest einige für eine Alzheimer-Demenz typische pathologische Veränderungen. Mit Vorsicht sind diese Studienergebnisse auch aufgrund der häufig geringen Fallzahlen zu bewerten.

4.4 Interaktion des Geschlechts mit Lipidparametern

Die gemessenen Lipoprotein- und Apolipoproteinwerte der Frauen wurden mit denen der Männer verglichen, um durch das Geschlecht bedingte Unterschiede der Lipidparameter in dieser speziellen Stichprobe aufzudecken. Damit sollte gewährleistet werden, dass beim späteren Vergleich der Alzheimerpatienten mit den Kontrollpersonen derartige geschlechtsspezifische Einflüsse berücksichtigt werden können. Die Ergebnisse des Vergleichs von Frauen und Männern sollten gegenüber den anerkannten Werten in der Gesamtbevölkerung auf Kongruenz überprüft werden. Bekannt sind geschlechtsspezifische Unterschiede in den jeweiligen Konzentrationen der Lipidparameter für HDL, LDL, Apo A-I und Apo B. Die Serumkonzentration von Lp(a) unterliegt keinem Einfluss durch das Geschlecht (44, 113).

In dieser Inanspruchnahmepopulation der Memory-Ambulanz sind die Serumspiegel von **HDL** und **LDL**, sowie von **Apo A-I** bei Frauen im Durchschnitt höher als bei Männern. (HDL: 69,80 mg/dl bei Frauen und 49,16 mg/dl bei Männern; LDL: 155,60 mg/dl bei Frauen und 140,94 mg/dl bei Männern; Apo A-I: 168,10 mg/dl bei Frauen und 146,67 mg/dl). Die Mittelwerte von **Apo B** und **Lp(a)** unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern, wobei der Apo B-Wert bei Frauen tendenziell etwas höher ist als bei Männern. (Apo B: 116,02 mg/dl bei Frauen und 110,11 mg/dl bei Männern; Lp(a): 27,20 mg/dl bei Frauen und 28,05 mg/dl bei Männern).

In zwei großen Populationsstudien von Kottke et al. (58) und von Mattila et al. (72) wurden die Lipidwerte von 538 bzw. 163 Frauen mit den Werten von 446 bzw. 184 Männern verglichen. Beide fanden signifikant höhere HDL- und Apo A-I-Werte bei den weiblichen Studienteilnehmern. In der von Mattila et al. untersuchten finnischen Population wurden bei Frauen auch erhöhte Werte für LDL sowie für Apo B gemessen. Unabhängig vom Geschlecht fielen die Serumkonzentrationen dieser beiden Parameter mit zunehmendem Alter signifikant ab.

Somit stimmen die zwischen den Geschlechtern unterschiedlich gemessenen Lipidwerte weitgehend mit den Resultaten anderer Populationen überein. Die Ursache für leichte Abweichungen zwischen den einzelnen Stichproben mag in der Auswahl der Studienteilnehmer liegen. In der hiesigen Population fand im Gegensatz zu den anderen Studien kein Ausschluss von Personen aufgrund von Medikamenteneinnahme, einer kardialen Vorgeschichte oder eines Diabetes mellitus statt. Insbesondere für Diuretika und β -Blocker sind jedoch Einflüsse auf den Lipidmetabolismus bekannt. Auch das durchschnittliche Alter der Stichprobe mag die Ergebnisse beeinflussen, da vor allem die LDL- und Apo B-Werte in hohem Lebensalter sinken.

4.5 Interaktion von APO E4 mit Lipidparametern

Apo E spielt eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel und die verschiedenen Apo E-Isoformen haben unterschiedliche Einflüsse auf die Konzentrationen von Lipoproteinen und Apolipoproteinen im Plasma. Während der E3-Genotyp mit einer Normolipidämie assoziiert ist, führt APO E2 zu verminderten Blutspiegeln des Gesamtcholesterins sowie der LDL-Fraktion und zu höheren Triacylglycerinwerten. Andererseits werden bei Trägern des APO E4-Allels erhöhte Cholesterin- und verminderte Triacylglycerinwerte beobachtet. Weiterhin korreliert E4 mit verminderten Apo E- und erhöhten Apo B-Plasmaspiegeln, während E2 den umgekehrten Effekt hat.

Für die hier vorliegende Studie interessierte der Einfluss des APO E4-Allels auf die untersuchten Lipoprotein- und Apolipoproteinspiegel, um diesen ebenfalls beim Vergleich der Patienten mit Alzheimer-Demenz gegenüber der Kontrollgruppe berücksichtigen zu können. Dazu wurden die durchschnittlichen Serumwerte von Personen, welche ein oder zwei E4-Allele in ihrem Genom tragen, mit den Lipidspiegeln der APO E4-negativen Personen verglichen.

Die Mittelwerte von **LDL**-Cholesterin und dessen Hauptprotein **Apo B** sind in der hier untersuchten Population bei Trägern des APO E4-Allels signifikant höher als bei Personen ohne dieses Allel. (LDL: 162,71 mit APO E4 und 140,43 ohne APO E4; Apo B: 125,65 mit APO E4 und 105,28 ohne APO E4). Der Serumwert von **HDL** verhält sich genau umgekehrt und ist bei Personen, die ein E4-Allel in ihrem Genom tragen, niedriger als bei solchen ohne E4 (54,12 mit APO E4 und 58,31 ohne APO E4). Der **Apo A-I**-Spiegel unterscheidet sich bei APO E4-Trägern nicht von Personen ohne E4-Allel. Und auch auf **Lp(a)** ist kein Einfluss durch APO E4 zu vermerken.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen anderer Autoren (z.B. Sing et Davignon (105), Ehnholm et al. (27), Xu et al. (123), Robitaille et al. (95), Garcés et al. (38) und Lussier-Cacan et al. (71) mit Stichprobengrößen zwischen 122 und 1695 Teilnehmern), so besteht weltweit eine gute Übereinstimmung für den positiven Einfluss von APO E4 auf LDL und Apo B sowie für den fehlenden Effekt auf Apo A-I. Der in dieser Inanspruchnahmepopulation festgestellte Einfluss auf den HDL-Wert, wurde jedoch nur in einer weiteren Arbeit mit 435 Studienteilnehmern von Robitaille et al. (95) genauso beobachtet. Allerdings ließ sich dort ein signifikant niedriger HDL-Spiegel nur bei APO E4-positiven Männern und nicht bei Frauen nachweisen. Alle andern erwähnten Autoren fanden keinen Einfluss des APO E-Polymorphismus auf die Serumkonzentration von HDL. Vermutlich ist der hier beobachtete Effekt nur gering oder inkonstant, bzw. sekundär durch den Einfluss anderer, nicht berücksichtigter Faktoren bedingt.

4.6 Interaktion der Diagnose Alzheimer-Demenz mit Lipidparametern

Die Cholesterinhomöostase und der Transport bzw. die Verteilung von Lipiden im Gehirn haben im zentralen Nervensystem eine besondere Bedeutung während der Entwicklung und der Alterung. Insbesondere bei der Synthese von Zellmembranen sowie bei der Aufrechterhaltung eines der wichtigsten zerebralen Neurotransmittersysteme, dem cholinergen System, nimmt das Lipidgleichgewicht eine zentrale Rolle ein (92).

Zwei der wichtigsten neuropathologischen Kennzeichen einer Alzheimer-Demenz, die cholinerge Dysfunktion und Amyloidablagerungen, sind von der Unversehrtheit lokaler Prozesse im Lipidgleichgewicht abhängig. Dieses wiederum ist auf eine regelrechte Verteilung der Lipide durch das Apo E-Transportsystem angewiesen. Bei Alzheimerpatienten ist jedoch die Funktion von Apo E und somit der Cholesterintransport beeinträchtigt, was einen Verlust der Neuroplastizität und der synaptischen Integrität zur Folge hat. Störungen der Lipidhomöostase sind also vermutlich direkt an der Pathogenese der Alzheimer-Demenz beteiligt sind.

Pathophysiologische Befunde verstärken den klinischen und epidemiologischen Hinweis darauf, dass Menschen mit erhöhten Serumcholesterinspiegeln im Vergleich zu normolipidämischen Personen ein größeres Risiko haben, später eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Dieser Verdacht wird auch durch die Erkenntnis unterstützt, dass Cholesterinsenkende Medikamente, wie z.B. Statine, eine Reduktion des Alzheimer-Risikos und bei bereits erkrankten Personen eine Stabilisierung der Symptome bewirken (Übersichtsarbeiten von Poirier (91), und Cedazo-Mínguez (14)).

Die bekannte Assoziation des APO E4-Allels sowohl mit erhöhten Serumcholesterinwerten als auch mit einem Anstieg des Alzheimer-Risikos führt ebenfalls zu der Frage nach einer Beziehung zwischen Cholesterinspiegeln und Prävalenz der Alzheimer-Demenz. In einer Kohortenstudie von Notkola et al. (87) mit 444 Männern im Alter von 70-89 Jahren, wurde ein hoher Serumcholesterinspiegel als unabhängiger Risikofaktor für eine Alzheimer-Demenz nachgewiesen. Männer, deren Cholesterinwerte in mittlerem Lebensalter erhöht gewesen waren, hatten ein ca. 3fach höheres Erkrankungsrisiko.

Daher war es Ziel der hier vorliegenden Studie, Zusammenhänge von Serumwerten verschiedener Lipidparameter mit der Alzheimer-Demenz in einer Population von 102 dementen und 79 gesunden Besuchern der Memory-Ambulanz der psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg zu untersuchen. Um derartige Zusammenhänge aufzudecken, wurden nicht nur Einflüsse auf HDL und LDL, sondern auch auf Lipoprotein(a) und die Apolipoproteine A-I und B beobachtet. Wie oben beschrieben, haben auch das Geschlecht

und der APO E4-Status Einflüsse auf die Lipidwerte, die bei der Untersuchung des Effekts durch die Diagnose berücksichtigt werden müssen. Deshalb wurden die Studienteilnehmer nach dem Vergleich aller Alzheimerpatienten mit der Gesamtgruppe der Kontrollpersonen auf Untergruppen aufgeteilt. So konnten jeweils kleinere Populationen gleichen Geschlechts und gleichen APO E4-Status miteinander verglichen werden. Unterschiede in den Lipidwerten sind demnach durch die Diagnose bedingt und werden nicht durch einen der beiden anderen Faktoren beeinflusst.

Beim Vergleich der Alzheimerpatienten mit der Kontrollgruppe ist der mittlere **HDL**-Wert der dementen Personen signifikant erhöht (59,30 mg/dl bei Alzheimer-Demenz und 54,96 mg/dl bei Kontrollpersonen). Bei der Überprüfung dieses Unterschiedes in nach Geschlecht und APO E-Status aufgeteilten Gruppen bleibt er bei Frauen ohne APO E4-Allel bestehen. In allen anderen Untergruppen sind die Mittelwerte von HDL bei Alzheimerpatienten nur noch leicht erhöht, der Unterschied erreicht jedoch keine Signifikanz mehr.

LDL ist in der hier vorliegenden Studie nicht durch die Diagnose einer Alzheimer-Demenz beeinflusst (im Mittel 148,64 mg/dl bei erkrankten und 149,81 mg/dl bei gesunden Personen). Keinen Einfluss hat die Diagnose auch auf den **Apo A-I**-Wert (161,68 mg/dl bei Alzheimerpatienten und 157,61 mg/dl in der Kontrollgruppe). In der Gesamtgruppe unterscheiden sich Alzheimerpatienten und Kontrollgruppe im **Apo B**-Wert ebenfalls nicht signifikant voneinander (112,44 mg/dl mit Demenz und 116,05 mg/dl ohne Demenz). In einer der Untergruppen lässt sich jedoch ein signifikanter Unterschied beobachten: bei den APO E4-positiven Frauen ist der mittlere Serumwert für Apo B bei Alzheimerpatienten (122,49 mg/dl) niedriger als bei Kontrollpersonen (150,36 mg/dl). **Lp(a)** lässt sich weder in der Gesamtgruppe noch in einer der Untergruppen durch die Diagnose einer Alzheimer-Demenz beeinflussen (25,57 mg/dl bei erkrankten und 28,14 mg/dl bei gesunden Personen).

In keiner bisher veröffentlichten Arbeit wurden alle diese Lipidparameter gleichzeitig untersucht.

Was den erhöhten HDL-Wert bei Alzheimer-Demenz betrifft, kommt keine andere Studie zu demselben Ergebnis. Hoshino et al. (48), die 82 japanische Alzheimerpatienten mit 40 nicht-dementen Personen verglichen, sowie Giubilei et al. (40) in einer Studie mit jeweils zehn Patienten unterschiedlicher Demenzerkrankungen fanden keinen Unterschied zwischen Alzheimerpatienten und Kontrollpersonen. Besonders das Ergebnis der zweiten Studie ist aufgrund der kleinen Populationsgröße mit Vorsicht zu bewerten. In einer dritten Studie fanden Merched et al. (78) bei 98 französischen Alzheimerpatienten signifikant niedrigere HDL-Werte als bei 59 gesunden Kontrollpersonen.

Soweit der LDL-Wert bestimmt und verglichen wurde, stimmen die Ergebnisse miteinander überein. Weder Hoshino et al. (48) noch Giubilei et al. (40) fanden einen Einfluss auf den LDL-Spiegel durch die Alzheimer-Demenz. Auch andere kleine Studien mit jeweils weniger als 40 Alzheimerpatienten (Bonarek et al. (10), Wieringa et al. (121) und Isbir et al. (50)) kamen zu dem gleichen Ergebnis.

Der fehlende Effekt der Diagnose auf Apo A-I wurde ebenfalls bereits von anderen Autoren aufgedeckt (Giubilei et al. (40) und Fernandes et al. (30) in einer Studie mit 45 Alzheimerpatienten). Einen Unterschied stellten Merched et al. (78) fest, die bei Patienten einen niedrigeren Serumspiegel maßen als bei Kontrollpersonen.

Merched et al. (78) und Fernandes et al. (30) untersuchten den Serumspiegel von Apo B und konnten keinen Einfluss durch die Diagnose feststellen. Das Ergebnis des Vergleichs der beiden Gesamtgruppen in der hiesigen Stichprobe stimmt damit überein. Jedoch ist der Serumwert bei APO E4-positiven Frauen signifikant erniedrigt im Zusammenhang mit einer Alzheimer-Demenz. In anderen Studie wurden Einflüsse der Diagnose nicht in differenzierten Untergruppen untersucht, wodurch dieser Effekt bisher möglicherweise übersehen wurde.

Lp(a), das weder einem Einfluss durch das Geschlecht oder den APO E4-Status noch durch die Diagnose einer Alzheimer-Demenz unterliegt, wurde bisher in keiner weiteren Arbeit untersucht.

Zusammenfassend wurde also in dieser Untersuchung eine Assoziation der Diagnose Alzheimer-Demenz mit erhöhten Serumspiegeln von HDL sowie mit erniedrigten Apo B-Werten bei Patientinnen mit APO E4-Allel gefunden. Diese im Vergleich zu bisherigen Arbeiten neuen Erkenntnisse geben weitere Hinweise auf die Bedeutung der Lipidhomöostase in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz. Sie erfordern weitere Untersuchungen zur Bestätigung, wobei größere Populationen und longitudinale Studien wünschenswert sind. Insbesondere sollte auch zerebrovaskulären Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz, dem Lipidmetabolismus im Gehirn und der Rolle von Lipiden und Lipoproteinen bei der Schädigung bzw. Regeneration von Nervenzellen Beachtung geschenkt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Alzheimer-Demenz ist eine Erkrankung des Seniums, deren Bedeutung aufgrund demographischer Veränderungen mit einer steigenden Lebenserwartung weiter zunehmen wird. Die Pathogenese konnte bis heute noch nicht endgültig aufgeklärt werden, doch ist APO E4 als ein wichtiger genetischer Risikofaktor bekannt. Der E4-Genotyp des APO E-Polymorphismus kodiert das Protein Apo E4, welches insbesondere für den Transport von Lipiden zuständig ist. Zudem ist Apo E4 im Gehirn histologisch mit den typischen Läsionen der Alzheimer-Demenz assoziiert. Dadurch stellt sich automatisch die Frage nach der Bedeutung der Lipidhomöostase für die Pathogenese der Alzheimer-Demenz.

In dieser Studie sollte der Einfluss des APO E4-Allels auf das Risiko einer Alzheimer-Demenz bei einer Inanspruchnahmepopulation der Memory-Ambulanz an einem Zentrum der Maximalversorgung der Universitätsklinik Freiburg überprüft werden. Bei 96 Alzheimerpatienten und 79 nicht-dementen Kontrollpersonen bestätigte sich die Assoziation des APO E4-Allels mit der Alzheimer-Demenz ab einem Alter von 60 Jahren. Insbesondere trat dieser Zusammenhang bei Patienten, in deren Familie weitere Fälle einer Alzheimer-Demenz bekannt waren, sowie bei Frauen hervor. Vor Vollendung des 60. Lebensjahres spielte APO E4 statistisch keine Rolle als Risikofaktor. Auffälligerweise nahmen in dieser Altersgruppe unabhängig von der Diagnose überproportional mehr Frauen als Männer mit einem APO E4-Allel die Memory-Ambulanz in Anspruch. Diese Beobachtung lässt Fragen nach geschlechtsspezifischen Unterschieden in der subjektiven Wahrnehmung früher, noch nicht klinisch verifizierbarer Krankheitssymptome offen.

Aufgrund der Bedeutung von APO E4 für die Lipidhomöostase wurde diese Studienpopulation auch auf Zusammenhänge zwischen einer Alzheimer-Demenz und Serumlipidwerten untersucht. Dabei unterlagen die Lipidparameter dieser Studienteilnehmer den bekannten Einflüssen durch Geschlecht und APO E-Genotyp. Eine differenzierte Betrachtung der Werte gab darüber hinaus Hinweise auf Veränderungen im Fettstoffwechsel bei einer Alzheimer-Demenz. Als erste Auffälligkeit war der HDL-Spiegel bei Alzheimerpatienten und darunter insbesondere bei Frauen ohne APO E4-Allel erhöht. Weiterhin fiel ein bei Alzheimer-Demenz erniedrigter Spiegel von Apo B bei APO E4-positiven Frauen auf. Alle anderen untersuchten Lipidparameter, LDL, Apo A-I und Lp(a), unterlagen keinem messbaren Einfluss durch eine Alzheimer-Demenz.

Diese Veränderungen der HDL- und Apo B-Werte im Stoffwechsel von Alzheimerpatienten verlangen Bestätigung durch weitere epidemiologische Studien sowie durch Erkenntnisse über die Rolle von HDL und Apo B im Gehirn.

6. QUELLENVERZEICHNIS

1. **American Psychiatric Association**, (1994), Diagnostic and statistical manual of mental disorders, *Fourth edition (DSM-IV)*, Washington, D.C.
2. **Anttila, T., E.L. Helkala, M. Kivipelto, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Heinonen, A. Mannermaa, J. Tuomilehto, H. Soininen, and A. Nissinen**, (2002), Midlife income, occupation, APO E status, and dementia: a population-based study, *Neurology* 59:887-893.
3. **Assmann, G., G. Schmitz, H.J. Menzel, and H. Schulte**, (1984), Apolipoprotein E Polymorphism and Hyperlipidemia, *Clin.Chem.* 30:641-643.
4. **Bauer, J., M. Hüll und M. Berger**, (1995), Pathogenetische Faktoren der Alzheimer-Krankheit, *Z.Gerontol.Geriat.* 28:155-162.
5. **Berger, M.**, (1999), Psychiatrie und Psychotherapie, 1.Aufl. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore.
6. **Beyreuther, K., K.M. Einhäupl, H. Förstl und A. Kurz**, (2002), Demenzen: Grundlagen und Klinik, 1.Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
7. **Bickel H.**, (2000), Demenzsyndrom und Alzheimer-Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland, *Gesundheitswesen* 62:211-218.
8. **Blacker, D., J.L. Haines, L. Rodes, H. Terwedow, R.C.P. Go, L.E. Harrell, R.T. Perry, S.S. Bassett, G. Chase, D. Meyers, M.S. Albert, and R. Tanzi**, (1997), Apo E-4 and age at onset of Alzheimer's disease: The NIMH genetics initiative, *Neurology* 48:139-147.
9. **Blacker, D., M.S. Albert, S.S. Bassett, R.C.P. Go, L.E. Harrell, and M.F. Folstein**, (1994), Reliability and Validity of NINCDS-ADRDA Criteria for Alzheimer's Disease, *Arch.Neurol.* 51:1198-1204.
10. **Bonarek, M., P. Barberger-Gateau, L. Letenneur, V. Deschamps, A. Iron, B. Dubroca, and J.F. Dartigues**, (2000), Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study, *Neuroepidemiology* 19:141-148.
11. **Boss, M.A.**, (2000), Diagnostic approaches to Alzheimer's disease, *Biochim.Biophys.Acta.* 1502:188-200.
12. **Breitner, J.C.S.**, (1996), The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of alzheimer's disease, *Annu.Rev.Med.* 47:401-411.
13. **Bullido, M.J., and F. Valdivieso**, (2000), Apolipoprotein E gene promoter polymorphisms in Alzheimer's disease, *Microsc.Res.Tech.* 50:261-267.
14. **Cedazo-Minguez, A., and R.F. Cowburn**, (2001), Apolipoprotein E: a major piece in the Alzheimer's disease puzzle, *J.Cell.Mol.Med.* 5:254-266.
15. **Cole, G.M., and M.D. Ard**, (2000), Influence of lipoproteins on microglial degradation of Alzheimer's amyloid beta-protein, *Microsc.Res.Tech.* 50:316-324.
16. **Corbo, R.M., and R. Scacchi**, (1999), Apolipoprotein E (APO E) allele distribution in the world. Is APO E*4 a 'thrifty' allele?, *Ann.Hum.Genet.* 63:301-310.
17. **Corder, E.H., A.M. Saunders, W.J. Strittmatter, D.E. Schmechel, P.C. Gaskell, G.W. Small, A.D. Roses, J.L. Haines, and M.A. Pericak-Vance**, (1993), Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families, *Science* 261:921-923.

18. **Corder, E.H., H. Basun, L. Lannfelt, M. Viitanen, and B. Winblad**, (1996), Attenuation of apolipoprotein E Epsilon4 allele gene dose in late age, *Lancet* 347:542.
19. **Czech, C., H. Förstl, F. Hentschel, U. Mönning, C. Besthorn, C. Geiger-Kabisch, H. Sattel, C. Masters, and K. Beyreuther**, (1994), Apolipoprotein E-4 gene dose in clinically diagnosed Alzheimer's disease: prevalence, plasma cholesterol levels and cerebrovascular change, *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 243:291-292.
20. **Czech, C., V. Mönning, P.J. Tienari, T. Hartmann, C. Masters, K. Beyreuther, and H. Förstl**, (1993), Apolipoprotein E-epsilon 4 allele and Alzheimer's disease, *Lancet* 342:1309-1310.
21. **Dartigues, J.F.**, (1999), Dementia: epidemiology, intervention and concept of care, *Z.Gerontol.Geriat.* 32:407-411.
22. **Dartigues, J.F., and L. Letenneur**, (2000), Genetic epidemiology of Alzheimer's disease, *Curr.Opin.Neurol.* 13:385-389.
23. **Deiana, L., G.M. Pes, C. Carru, A. Errigo, S. Pettinato, C. Carcassi, G. Baggio, and L. Contu**, (1998), Lack of influence of apolipoprotein E4 on lipoprotein levels in the island population of Sardinia, *Eur.J.Clin.Invest* 28:290-294.
24. **Duong, T., M. Nikolaeva, and P.J. Acton**, (1997), C-reactive protein-like immunoreactivity in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease, *Brain Res.* 749:152-156.
25. **Dupuy, A.M., E. Mas, K. Ritchie, B. Descomps, S. Badiou, J.P. Cristol, and J. Touchon**, (2001), The relationship between apolipoprotein E4 and lipid metabolism is impaired in Alzheimer's disease, *Gerontology* 47:213-218.
26. **Eckart, W.U. und C. Gradmann**, (2001), *Ärzte Lexikon: Von der Antike bis zur Gegenwart*, 2.Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
27. **Ehnholm, C., M. Lukka, T. Kuusi, E. Nikkila, and G. Utermann**, (1986), Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations, *J.Lipid Res.* 27:227-235.
28. **Evans, D.A., L.A. Beckett, T.S. Field, L. Feng, M.S. Albert, D.A. Bennett, B. Tycko, and R. Mayeux**, (1997), Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons, *JAMA* 277:822-824.
29. **Fassbender, K., M. Simons, K. Bergmann, M. Stroick, D. Lutjohann, P. Kellere, H. Runz, S. Kuhl, T. Bertsch, K. von Bergmann, M. Hennerici, K. Beyreuther, and T. Hartmann**, (2001), Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 98:1699-1705.
30. **Fernandes, M.A., M.T. Proenca, A.J. Nogueira, L.M. Oliveira, B. Santiago, I. Santana, and C.R. Oliveira**, (1999), Effects of apolipoprotein E genotype on blood lipid composition and membrane platelet fluidity in Alzheimer's disease, *Biochim.Biophys.Acta* 1454:89-96.
31. **Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh**, (1975), Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J.Psychiatr.Res.* 12:189-198.
32. **Fratiglioni, L., L.J. Launer, K. Andersen, M.M.B. Breteler, J.R.M. Copeland, J.-F. Dartigues, A. Lobo, J. Martinez-Lage, H. Soininen, and A. Hofman**, (2000), Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts, *Neurology* 54:S10-S15.
33. **Frisoni G.B., A. Bianchetti, S. Govoni, M. Trabucchi, L. Calabresi, and G. Franceschini**, (1994), Association of Apolipoprotein E4 with Vascular Dementia, *JAMA* 271:1317.

34. **Frisoni G.B., S. Govoni, C. Geroldi, A. Bianchetti, L. Calabresi, G. Franceschini, and M. Trabucchi**, (1995), Gene Dose of the epsilon 4 Allele of Apolipoprotein E and Disease Progression in Sporadic Late-Onset Alzheimer's Disease, *Ann.Neurol.* 37:596-604.
35. **Frisoni, G.B., L. Calabresi, C. Geroldi, A. Bianchetti, A.L. D'Acquarica, S. Govoni, C.R. Sirtori, M. Trabucchi, and G. Franceschini**, (1994), Apolipoprotein E epsilon 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia, *Dementia.* 5:240-242.
36. **Frisoni, G.B., M. Manfredi, C. Geroldi, G. Binetti, O. Zanetti, A. Bianchetti, and M. Trabucchi**, (1998), The prevalence of apoE-epsilon4 in Alzheimer's disease is age dependent, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 65:103-106.
37. **Gage, F.H.**, (2002), Neurogenesis in the Adult Brain, *J.Neurosci.* 22:612-613.
38. **Garcés C, M. Benavente, M.A. Lasunción, H. Ortega, G. Nájera, and M. de Oya**, (2002), Gender-specific effects of apolipoprotein E genotype on plasma lipid levels in a population-based sample of 6-7-year-old children in Spain, *Acta Paediatr.* 91:1039-1043.
39. **Gerdes, L.U., I.C. Klausen, I. Sihm, and O. Færgeman**, (1992), Apolipoprotein E Polymorphism in a Danish Population Compared to Findings in 45 Other Study Populations Around the World, *Genet.Epidemiol.* 9:155-167.
40. **Giubilei, F., R. D'Antona, R. Antonini, G.L. Lenzi, G. Ricci, and C. Fieschi**, (1990), Serum lipoprotein pattern variations in dementia and ischemic stroke, *Acta Neurol.Scand.* 81:84-86.
41. **Gregg, R.E., L.A. Zech, E.J. Schaefer, and H.B. Brewer, Jr.**, (1984), Apolipoprotein E metabolism in normolipoproteinemic human subjects, *J.Lipid Res.* 25:1167-1176.
42. **Gustafson, L., M. Abrahamson, A. Grubb, K. Nilsson, and G. Fex**, (1997), Apolipoprotein-E genotyping in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, *Dementia* 8:240-243.
43. **Haas, C., P. Cazorla, C. de Miguel, F. Valdivieso, and J. Vázquez**, (1997), Apolipoprotein E forms stable complexes with recombinant Alzheimer's disease beta-amyloid precursor protein, *Biochem.J.* 325:169-175.
44. **Hanefeld, M.**, (1999), Statine: Neue Perspektiven der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und Prävention der Arteriosklerose, 1.Aufl. *Uni-Med, Bremen*.
45. **Helisalmi, S., K. Linnaranta, M. Lehtovirta, A. Mannermaa, O. Heinonen, M. Rynänen, P. Riekkinen, Sr., and H. Soininen**, (1996), Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders, *Neurosci.Lett.* 205:61-64.
46. **Higgins, G.A., C.H. Large, H.T. Rupniak, and J.C. Barnes**, (1997), Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: A review of recent studies, *Pharmacol.Biochem.Behav.* 56:675-685.
47. **Honig, L.S. and R. Mayeux**, (2001), Natural history of Alzheimer's disease, *Aging (Milano.)* 13:171-182.
48. **Hoshino, T., K. Kamino, and M. Matsumoto**, (2002), Gene dose effect of the APO E-epsilon4 allele on plasma HDL cholesterol level in patients with Alzheimer's disease, *Neurobiol.Aging* 23:41-45.
49. **In't Veld, B.A., A. Ruitenbergh, A. Hofman, L.J. Launer, C.M. van Duijn, T. Stijnen, M.M.B. Breteler, and B.H.C. Stricker**, (2001), Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease, *N.Engl.J.Med.* 345:1515-1521.
50. **Isbir, T., B. Agachan, H. Yilmaz, M. Aydin, I. Kara, E. Eker, and D. Eker**, (2001), Apolipoprotein-E gene polymorphism and lipid profiles in Alzheimer's disease, *Am.J.Alzheimers.Dis.Other Demen.* 16:77-81.

51. **Iwamoto, N., E. Nishiyama, J. Ohwada, and H. Arai**, (1994), Demonstration of CRP immunoreactivity in brains of Alzheimer's disease: immunohistochemical study using formic acid pretreatment of tissue sections, *Neurosci.Lett.* 177:23-26.
52. **Jarvik, G.P., E.M. Wijsman, W.A. Kukull, G.D. Schellenberg, C. Yu, and E.B. Larson**, (1995), Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: A case-control study, *Neurology* 45:1092-1096.
53. **Jick, H., G.L. Zornberg, S.S. Jick, and D.A. Drachman**, (2000), Statins and the risk of dementia, *Lancet* 356:1627-1631.
54. **Jorm, A.F. and D. Jolley**, (1998), The incidence of dementia: A meta-analysis, *Neurology* 51:728-733.
55. **Kalmijn, S., E.J.M. Feskens, L.J. Launer, and D. Kromhout**, (1996), Cerebrovascular Disease, the Apolipoprotein e4 Allele, and Cognitive Decline in a Community-Based Study of Elderly Men, *Stroke* 27:2230-2235.
56. **Kamboh, M.I.**, (1995), Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease, *Hum.Biol* 67:195-215.
57. **Kosunen, O., H. Soininen, L. Paljärvi, O. Heinonen, S. Talasniemi, and P.J. Riekkinen, Sr.**, (1996), Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a neuropathological study, *Acta Neuropathol.* 91:185-193.
58. **Kottke, B.A., P.P. Moll, V.V. Michels, and W.H. Weidman**, (1991), Levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in a defined population, *Mayo.Clin.Proc.* 66:1198-1208.
59. **Kreutzig, Th.**, (2002), Kurzlehrbuch Biochemie, 11.Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, Jena.
60. **Kurz, A., N. Lautenschlager, M. Haupt, R. Zimmer, B. von Thülen, K. Altland, H. Lauter und U. Müller**, (1994), Das Apolipoprotein E-ε4-Allel ist ein Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn, *Nervenarzt* 65:774-779.
61. **Kurz, A., R. Egensperger, N. Lautenschlager, M. Haupt, K. Altland, M.B. Graeber und U. Müller**, (1995), Das Apolipoprotein-E-Gen und der Phänotyp der Alzheimer-Krankheit, *Z.Gerontol.Geriatr.* 28:195-199.
62. **Launer, L.J., K. Andersen, M.E. Dewey, L. Letenneur, A. Ott, L.A. Amaducci, C. Brayne, J.R.M. Copeland, J.-F. Dartigues, P. Kragh-Sorensen, A. Lobo, J. Martinez-Lage, T. Stijnen, and A. Hofman**, (1999), Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses, *Neurology* 52:78-84.
63. **Lehtovirta, M., H. Soininen, S. Helisalmi, A. Mannermaa, E.L. Helkala, P. Hartikainen, T. Hanninen, M. Ryynanen, and P.J. Riekkinen**, (1996), Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism, *Neurology* 46:413-419.
64. **Licastro, F., E. Masliah, S. Pedrini, and L.J. Thal**, (2000), Bloodlevels of alpha-1-antichymotrypsin and risk factors for Alzheimer's disease: Effects of gender and apolipoprotein E genotype, *Dement.Geriatr.Cogn.Disord.* 11:25-28.
65. **Locke, P.A., P.M. Conneally, R.E. Tanzi, J.F. Gusella, and J.L. Haines**, (1995), Apolipoprotein E4 allele and Alzheimer disease: examination of allelic association and effect on age at onset in both early- and late-onset cases, *Genet.Epidemiol.* 12:83-91.
66. **Löffler, G. und P.E. Petrides**, (1998), Biochemie und Pathobiochemie, 6.Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

67. **Lucotte, G., F. David, S. Visvikis, B. Leininger-Müller, G. Siest, M.C. Babron, and R. Couderc**, (1993), Apolipoprotein E-epsilon 4 allele and Alzheimer's disease, *Lancet* 20;342:1309.
68. **Lucotte, G., F. Loirat, and S. Hazout**, (1997), Pattern of gradient of apolipoprotein E allele *4 frequencies in western Europe, *Hum.Biol.* 69:253-262.
69. **Luley, C., B. Haas, B. Buhrer, and H. Wieland**, (1992), Improvement of Apolipoprotein E Phenotyping by Isoelectric Focusing/Immunofixation, *Clin.Chem.* 38:168.
70. **Luley, C., M.W. Baumstark, and H. Wieland**, (1990), Rapid apolipoprotein E phenotyping by immunofixation in agarose, *J.Lipid Res.* 30:880-883.
71. **Lussier-Cacan, S., A. Bolduc, M. Xhignesse, T. Niyonsenga, P.W. Connelly, and C.F. Sing**, (2000), Impact of age and body size on inter-individual variation in measures of lipid metabolism: influence of gender and apolipoprotein E genotype, *Clin.Genet.* 57:35-47.
72. **Mattila, K.S., J. Marniemi, J. Mäki, and K. Juva**, (1986), Lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the elderly, *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 46:131-136.
73. **Mayeux, R., A.M. Saunders, S. Shea, S. Mirra, D. Evans, A.D. Roses, B.T. Hyman, B. Crain, M.X. Tang, and C.H. Phelps**, (1998), Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease, *N.Engl.J.Med.* 338:506-511.
74. **McDowell, I.**, (2001), Alzheimer's disease: insights from epidemiology, *Aging (Milano.)* 13:143-162.
75. **McGeer, E.G., K.Yasojima, C. Schwab, and P.L. McGeer**, (2001), The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases, *Neurobiol.Aging* 22:843-848.
76. **McKhann, G., D. Drachmann, M. Folstein, R. Katzmann, D. Price, and E.M. Stadlan**, (1994), Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ARDRA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease, *Neurology* 34:939-944.
77. **Menzel, H-J., R. Kladetzky, and G. Assmann**, (1983), Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease, *Arteriosclerosis* 3:310-315.
78. **Merched, A., Y. Xia, S. Visvikis, J.M. Serot, and G. Siest**, (2000), Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease, *Neurobiol.Aging* 21:27-30.
79. **Morishima-Kawashima, M., N. Oshima, H. Ogata, H. Yamaguchi, M. Yoshimura, S. Sugihara, and Y. Ihara**, (2000), Effect of apolipoprotein E allele epsilon4 on the initial phase of amyloid beta-protein accumulation in the human brain, *Am.J.Pathol.* 157:2093-2099.
80. **Mulder, M. and D. Terwel**, (1998), Possible link between lipid metabolism and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: A role for high-density lipoproteins?, *Haemostasis* 28:174-194.
81. **Murman, D.L., N.L. Foster, S.P. Kilgore, C.A. McDonagh, and J.K. Fink**, (1996), Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: strength of association is related to age at onset, *Dementia* 7:251-255.
82. **Murphy Jr., G.M., J. Taylor, H.C. Kraemer, J. Yesavage, and J.R. Tinklenberg**, (1997), No association between apolipoprotein E epsilon 4 allele and rate of decline in Alzheimer's disease, *Am.J.Psychiatry* 154:603-608.

-
83. **Myers, A.J. and A.M. Goate**, (2001), The genetics of late-onset Alzheimer's disease, *Curr.Opin.Neurol.* 14:433-440.
 84. **Nauck, M. und H. Wieland**, (1993), Die Lipoproteincholesterinbestimmung mit der Cholesterindehydrogenasemethode nach elektrophoretischer Auftrennung der Lipoproteine. Ein Methodenvergleich mit der quantitativen Lipoproteinelektrophorese und der Ultrazentrifugationstechnik, *Klin.Lab.* 39:757-765.
 85. **Nauck, M., M.M. Hoffmann, H. Wieland, and W. März**, (2000), Evaluation of the apo E genotyping kit on the LightCycler, *Clin.Chem.* 46:722-724.
 86. **Nauck, M., W. März, and H. Wieland**, (1996), Adding Albumin Normalizes Electrophoretic Mobility of Lipoproteins in Sera with High Concentration of Free Fatty Acids, *Clin.Chem.* 42:1283-1284.
 87. **Notkola, I.L., R. Sulkava, J. Pekkanen, T. Erkinjuntti, C. Ehnholm, P. Kivinen, J. Tuomilehto, and A. Nissinen**, (1998), Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease, *Neuroepidemiology* 17:14-20.
 88. **Olichney, J.M., M.N. Sabbagh, C.R. Hofstetter, D. Galasko, M. Grundman, R. Katzman, and L.J. Thal**, (1997), The impact of apolipoprotein E4 on cause of death in Alzheimer's disease, *Neurology* 49:76-81.
 89. **Poirier, J.**, (1996), Apolipoprotein E in the brain and its role in Alzheimer's disease, *J.Psychiatry Neurosci.* 21:128-134.
 90. **Poirier, J.**, (2000), Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease: A Role in Amyloid Catabolism, *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 924:81-90.
 91. **Poirier, J.**, (2003), Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease, *Trends Mol.Med.* 9:94-101.
 92. **Poirier, J., A. Minnich, and J. Davignon**, (1995), Apolipoprotein E, synaptic plasticity and Alzheimer's disease, *Ann.Med.* 27:663-670.
 93. **Refolo, L.M., M.A. Pappolla, J. LaFrancois, B. Malester, S.D. Schmidt, T. Thomas-Bryant, G.S. Tint, R. Wang, M. Mercken, S.S. Petanceska, and K.E. Duff**, (2001), A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Neurobiol.Dis.* 8:890-899.
 94. **Richard, F. and P. Amouyel**, (2001), Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease, *Eur.J.Pharmacol.* 412:1-12.
 95. **Robitaille, N., G. Cormier, R. Couture, D. Bouthillier, J. Davignon, and L. Perusse**, (1996), Apolipoprotein E polymorphism in a French Canadian population of northeastern Quebec: allele frequencies and effects on blood lipid and lipoprotein levels, *Hum.Biol.* 68:357-370.
 96. **Rockwood, K., S. Kirkland, D.B. Hogan, C. MacKnight, H. Merry, R. Verreault, C. Wolfson, and I. McDowell**, (2002), Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people, *Arch.Neurol.* 59:223-227.
 97. **Roses, A.D.**, (1996), Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease, *Annu.Rev.Med.* 47:387-400.
 98. **Saunders, A.M.**, (2000), Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses, *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 59:751-758.
 99. **Saunders, A.M., M.K. Trowers, R.A. Shimkets, S. Blakemore, D.J. Crowther, T.A. Mansfield, D.M. Wallace, W.J. Strittmatter, and A.D. Roses**, (2000), The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease: pharmacogenomic target selection, *Biochim.Biophys.Acta* 1502:85-94.

100. **Saunders, A.M., W.J. Strittmatter, D. Schmechel, P.H. George-Hyslop, M.A. Pericak-Vance, S.H. Joo, B.L. Rosi, J.F. Gusella, D.R. Crapper-MacLachlan, and M.J. Alberts**, (1993), Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease, *Neurology* 43:1467-1472.
101. **Schmidt, R., H. Schmidt, J.D. Curb, K. Masaki, L.R. White, and L.J. Launer**, (2002), Early Inflammation and Dementia: A 25-Year Follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study, *Ann.Neurol.* 52:168-174.
102. **Selkoe, D.J.**, (2001), Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy, *Physiol.Rev.* 81:741-766.
103. **Seshadri, S., D.A. Drachman, and C.F. Lippa**, (1995), Apolipoprotein E4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease - What physicians know, and what they should know, *Arch.Neurol.* 52:1074-1079.
104. **Simons, M., P.Keller, B. De Strooper, K. Beyreuther, C.G. Dotti, and K. Simons**, (1998), Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 95:6460-6464.
105. **Sing, C.F. and J. Davignon**, (1985), Role of the Apolipoprotein E Polymorphism in Determining Normal Plasma Lipid and Lipoprotein Variation, *Am.J.Hum.Genet.* 37:268-284.
106. **Slooter, A.J., M.X. Tang, C.M. van Duijn, Y. Stern, A. Ott, K. Bell, M.M. Breteler, C. Van Broeckhoven, T.K. Tatemichi, B. Tycko, A. Hofman, and R. Mayeux**, (1997), Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation, *JAMA* 277:818-821.
107. **Smit, M., P. de Knijff, M. Rosseneu, J. Bury, E. Klasen, R. Frants, and L. Havekes**, (1988), Apolipoprotein E polymorphism in The Netherlands and its effect on plasma lipid and apolipoprotein levels, *Hum.Genet.* 80:287-292.
108. **Smith, J.D.**, (2000), Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases, *Ann.Med.* 32:118-127.
109. **Strittmatter, W.J., A.M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak Vance, J. Enghild, G.S. Salvesen, and A.D. Roses**, (1993), Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 90:1977-1981.
110. **Stryer, L.**, (1996), Biochemie, 4.Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
111. **Teter, B., J. Raber, B. Nathan, and K.A. Crutcher**, (2002), The presence of Apo E4, not the absence of Apo E3, contributes to AD pathology, *J.Alzheimers.Dis.* 4:155-163.
112. **Thilman, P., C. Ernst, C. Czech, S. Kaumeier, K. Beyreuther, and H. Förstl**, (1996), Low apolipoprotein E4 allelic frequency in Alzheimer's disease and functional psychiatric disorders, *Dementia.* 7:118-119.
113. **Thomas, L.**, (1998), Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5.Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main.
114. **Tsai, M.S., E.G. Tangalos, R.C. Petersen, G.E. Smith, D.J. Schaid, E. Kokmen, R.J. Ivnik, and S.N. Thibodeau**, (1994), Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer disease, *Am.J.Hum.Genet.* 54:643-649.
115. **Utermann G., I. Kindermann, H. Kaffarnik, and A. Steinmetz**, (1984), Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia, *Hum.Genet.* 65:232-236.
116. **van Duijn, C.M., P. de Knijff, A. Wehnert, J. De Vocht, J.B. Bronzova, L.M. Havekes, A. Hofman, and C. Van Broeckhoven**, (1995), The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated

-
- with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival, *Ann.Neurol.* 37:605-610.
117. **Voet, D., J.G. Voet und C.W. Pratt**, (2002), Lehrbuch der Biochemie, 1.Aufl., WILEY-VCH Verlag, Weinheim.
118. **Wehr, H., T. Parnowski, S. Puzynski, M. Bednarska-Makaruk, M. Bisko, S. Kotapka-Minc, M. Rodo, and M. Wolkowska**, (2000), Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia, *Dement.Geriatr.Cogn.Disord.* 11:70-73.
119. **Weltgesundheitsorganisation**, (1999), Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 1.Aufl., Verlag Hans Huber, Bern.
120. **Wetterling, T.**, (1998), Vaskuläre Demenz – ein schlüssiges Konzept?, *Z.Gerontol.Geriat.* 31:36-45.
121. **Wieringa, G.E., S. Burlinson, J.A. Rafferty, E. Gowland, and A. Burns**, (1997), Apolipoprotein E genotypes and serum lipid levels in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia, *Int.J.Geriatr.Psychiatry* 12:359-362.
122. **Wolozin, B., W. Kellman, P. Rousseau, G.G. Celesia, and G. Siegel**, (2000), Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, *Arch.Neurol.* 57:1439-1443.
123. **Xu, C.F., P.J. Talmud, F. Angelico, M. Del Ben, J. Savill, and S.E. Humphries**, (1991), Apolipoprotein E polymorphism and plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in Italian children, *Genet.Epidemiol.* 8:389-398.
124. **Yasojima, K., C. Schwab, E.G. McGeer, and P.L. McGeer**, (2000), Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease, *Brain Res.* 887:80-89.

ALPHABETISCHES ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APO E	Gen für das Apolipoprotein E
Apo E	Apolipoprotein E
APP	Amyloidpräkursorprotein
AS	Aminosäure
A β	β -Amyloid
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CREB	<i>CAMP Response Element Binding Protein</i>
CRP	C-reaktives Protein
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
IDL	<i>Intermediate density lipoprotein</i>
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LRP	<i>LDL receptor-related protein receptor</i>
MMSE	<i>Mini-mental State Examination</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion
PHF	Paarig helikale Filamente
PS	Präsenilin
SD	Standardabweichung
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

CURRICULUM VITAE

Nathalie Maria Frank, geboren am 3. Juli 1975 in Heidelberg
wohnhaft Gutleuthofweg 14, 69118 Heidelberg

Schulbildung

- 1982-1986 Grundschule Leimen
1986-1987 Deutsche Schule Tokyo, Japan
1995-1995 Friedrich-Hölderlin-Gymnasium Heidelberg

Studium

- 1995-1997 Vorklinisches Studium an der Karl-Ruprechts-Universität Heidelberg
1997-2002 Klinisches Studium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Nov. 2002 3. Staatsexamen
Medizinische Dissertation bei PD Dr. M. Hüll in der Abteilung für Psychiatrie und Psychosomatik der Uniklinik Freiburg über Veränderungen der Serumlipidwerte bei Alzheimer-Demenz mit Berücksichtigung von APO E4 und Geschlecht

Praktika

- März 1998 Famulatur in der Chirurgie am Kantonspital Burgdorf, Schweiz
Sept. 1998 Famulatur in der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Freiburg
März 1999 Famulatur in der Allgemeinmedizinischen Praxis Dr. Rübsam Bammental
Sept. 1999 Famulatur in der Gynäkologie & Geburtshilfe am Nityaseva Hospital Shevgaon, Indien
März 2000 Famulatur in der Inneren Medizin und Gynäkologie & Geburtshilfe am Holy Cross Hospital Kottiyam, Indien
2001-2002 1. Terial des Praktischen Jahres am Klinikum Konstanz, Wahlfach Pädiatrie
2. Terial am St. Thomas' Hospital London, Großbritannien, Innere Medizin
3. Terial am Hôpital Saint-Antoine Paris, Frankreich, Chirurgie