

# Genetische Aspekte der Alzheimer-Krankheit

**Alter ist der wichtigste Risikofaktor der Alzheimer-Krankheit. Verschiedene unabhängige Studien weisen allerdings darauf hin, dass auch die genetische Prädisposition einen wichtigen Stellenwert in der Entstehung und Ausprägung dieser neurodegenerativen Krankheit hat. Eigentliche monogenetische, familiäre Alzheimer-Erkrankungen sind dagegen sehr selten. Diese familiären Formen sind autosomal dominant vererbt und in der Regel von einem sehr frühen Beginn gekennzeichnet. Prinzipiell ist die Testung eines der drei bekannten Kandidatengene möglich.**

**Hans H. Jung und Manuela Neumann**



Hans H. Jung

Unabhängig davon, ob es sich um eine sporadische oder genetische Alzheimer-Krankheit handelt, finden sich neuropathologisch ähnliche makroskopische, histopathologische und biochemische Charakteristika. Den klinischen Symptomen der Alzheimer-Krankheit liegt ein fortschreitender Verlust von Neuronen zugrunde.

Auf *makroskopischer Ebene* kommt es zu einer kortikal betonten Atrophie des Hirnes mit Erweiterung des Sulci und einer sekundären Erweiterung des Ventrikelsystems. Erst in mittleren bis fortgeschrittenen Stadien der Alzheimer-Krankheit kann diese Hirnatrophie durch bildgebende Verfahren wie Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) dargestellt werden. Die Neurodegeneration betrifft jedoch nicht nur den Kortex, sondern auch subkortikale Hirnkerne und Projektionsbahnen. So kommt es frühzeitig zu degenerativen Veränderungen im Nucleus basalis Meynert, der in der Produktion des Neurotransmitters Acetylcholin eine wichtige Rolle einnimmt. In der Folge nimmt die Konzentration dieses Neurotransmitters im Kortex deutlich ab, was massgeblich zu den mnestischen Symptomen der Alzheimer-Krankheit beiträgt. Auf *mikroskopischer Ebene* finden sich, wie schon von Alois Alzheimer in seiner Originalpublikation beschrieben, typische Ablagerungen von Eiweissfragmenten in Form von Neurofibrillenbündeln und Amyloidplaques (*Abbildung Seite 10*). Erstere bestehen vor allem aus hyperphosphoryliertem Tau-Eiweiss, während bei den Plaques ein zentraler Amyloidkern von pathologisch veränderten Neuriten und Gliazellen umgeben ist. Häufig kommt es bei Alzheimer-Patienten auch zu einer Ablagerung von Amyloid in der Wand kleiner Blutgefäße, was zu zusätzlichen zerebrovaskulären Störungen führen kann. Auf *biochemischer Ebene* werden beim Abbau des Amyloidvorläuferproteins (APP) Amyloidpeptide abgespalten. Bei der Alzheimer-Krankheit wird vermehrt das Amyloid Beta-Peptid 1-42 ( $A\beta$ 1-42)

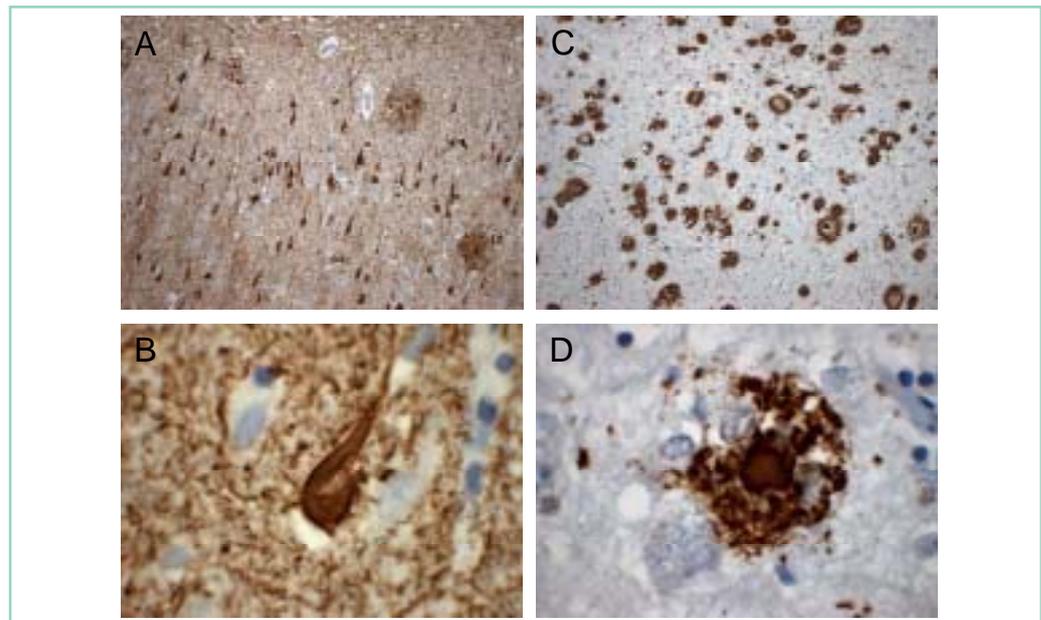
gebildet, das im Gegensatz zum im Normalzustand häufiger gebildeten  $A\beta$ 1-40 rascher aggregiert. Das Verhältnis zwischen  $A\beta$ 1-42 und  $A\beta$ 1-40 wird massgeblich durch die  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen beeinflusst. Daneben werden zusätzliche, kleinere, bis zu 12 Peptide grosse  $A\beta$ -Oligomere gebildet, welche ebenfalls eine neurotoxische Funktion ausüben können.

## Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit

Eine Reihe von Faktoren erhöhen das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit. In erster Linie ist hier das Alter zu nennen. So beträgt die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit für 65- bis 74-jährige Personen rund 2 Prozent, für 75- bis 84-Jährige etwa 11 Prozent und für Personen über 85 Jahre und Ältere etwa 30 Prozent. Aber auch für andere Faktoren wie Ethnie, kardiovaskuläre Risikofaktoren, frühere Schädel-Hirn-Traumata und niedriger Ausbildungsstand sowie sozioökonomischer Status wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass sie mit einem höheren Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit einhergehen.

Daneben sind offensichtlich auch genetische Faktoren für ein gehäuftes Auftreten der Alzheimer-Krankheit in Familien verantwortlich. Bei knapp einem Drittel aller Alzheimer-Patienten finden sich weitere Betroffene in der engeren Verwandtschaft. Eltern, Geschwister und Kinder als Verwandte ersten Grades haben durchschnittlich ein vierfach erhöhtes Risiko, eine Alzheimer-Krankheit zu entwickeln. Für Verwandte zweiten Grades ist diese Wahrscheinlichkeit gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt immerhin noch verdoppelt. Zudem ist ein Krankheitsbeginn des Ausgangspatienten vor dem 60. Lebensjahr mit einem höheren Wiederholungsrisiko für Verwandte verbunden.

Auch die Resultate von Zwillingsstudien zeigen, dass das Risiko zur Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit stark von genetischen Faktoren abhängig ist. In einer Studie von 12 000 Zwillingspaaren litt bei rund 400 über 65-jährigen Paaren mindestens ein Zwilling an ei-



**Abbildung: Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit**  
 Typische Neurofibrillen-Bündel (A, B), dargestellt mittels einer Phospho-Tau-Färbung (Übersicht 10 x; Ausschnitt 100 x), sowie zahlreiche Amyloidplaques (C, D), dargestellt mittels einer Aβ-Färbung (Übersicht 10 x; Ausschnitt 100 x)

**Kasten 1:**

**Risikogene bei der Alzheimer-Krankheit**

Risikogen	Rolle in der Alzheimer-Krankheit	Erhöhung des Alzheimer-Risikos
ApoE	ApoE-Isoformen binden Aβ in einer Isoform-spezifischen Art und tragen zur Clearance von Aβ bei. ApoE4-Allele sind assoziiert mit einer vermehrten Amyloidablagerung und einer cholinergen Dysfunktion.	3–10 x
GSK3β	GSK3β (Glycogen Synthase Kinase 3β) phosphoryliert das Tau-Eiweiss und begünstigt die Neurofibrillenbildung. APP und PSEN-Komplexe können GSK3β aktivieren.	1,7 x
DYRK1A	DYRK1A (Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-regulated Kinase 1A) wird durch Aβ aufreguliert und phosphoryliert das Tau-Eiweiss, bevor es durch GSK3β weiter phosphoryliert wird. DYRK1A ist auch bei der Phosphorylierung von APP beteiligt, was die Amyloidbildung fördert.	T-Allel seltener in Alzheimer-Patienten
Tau	Hyperphosphoryliertes Tau-Eiweiss ist Bestandteil der Neurofibrillenbündel. Tau-Mutationen und Haplotypen beeinflussen das Splicing der Mikrotubuli-Bindungskapazität.	H1-Haplotyp häufiger in Alzheimer-Patienten
TOMM40	TOMM40 ist eine mitochondriale Translokase, interagiert mit APP und ist mit einem früheren Beginn der Alzheimer-Krankheit assoziiert.	Odds Ratio 0,66 für rs8106922
CLU	CLU (Clusterin) ist ein Chaperon, welches an der Aβ-Bildung beteiligt und mit dem Schweregrad sowie der Progression der Alzheimer-Krankheit assoziiert ist.	Odds Ratio 0,87 für rs1113600
PICALM	PICALM (Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein) findet sich in Endosomen, welche bei der Alzheimer-Krankheit vergrößert sind.	Odds Ratio 0,87 für rs541458

ner Alzheimer-Krankheit. Bei monozygoten Zwillingen waren deutlich häufiger beide Geschwister betroffen als bei zweieiigen Zwillingen. Auch das Alter bei Krankheitsausbruch war bei monozygoten Zwillingen sehr viel ähnlicher als bei den zweieiigen. Aufgrund der Resultate dieser Studie wurde abgeleitet, dass das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit zu rund 80 Prozent vererbt und nur zu 20 Prozent von Umweltfaktoren bestimmt werde.

**Genetische Risikofaktoren**

In den letzten Jahren wurde erkannt, dass eine Reihe von Genen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Alzheimer-Krankheit begünstigen kann, ohne dass sie jedoch die alleinige Ursache der Erkrankung darstellen. Der wichtigste dieser genetischen Risikofaktoren ist die sogenannte ε4-Variante des Apolipoprotein-E-Gens (ApoE). Das ApoE-Gen hat drei häufige Varianten, welche man als ε2-, ε3- und ε4-Allele bezeichnet. Bei gesunden Personen beträgt die Häufigkeit des ε4-Allels rund 10 Prozent, bei Alzheimer-Patienten aber 30 bis 42 Prozent. Es besteht aufgrund vieler Studien eine konvergierende Evidenz, dass das Vorliegen von einer oder zwei Kopien des ε4-Allels die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Alzheimer-Krankheit zu entwickeln. Die Bestimmung des ε4-Allels kann aber nicht für diagnostische oder prognostische Zwecke herangezogen werden, da diese Genvariante weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit darstellt. Weitere bis heute bekannte genetische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit sind tabellarisch aufgeführt (Kasten 1).

**Hereditäre Alzheimer-Krankheit**

Nur rund 0,1 Prozent aller Fälle von Alzheimer-Krankheit werden monogenetisch vererbt. Bis anhin sind drei

krankheitsverursachende Gene bekannt, welche alle einen autosomal-dominanten Erbgang aufweisen (*Kasten 2*). Es handelt sich dabei um das Amyloidvorläufer-eiweiss-Gen auf Chromosom 21 (APP) sowie die Gene Präsenilin 1 (PSEN1) und Präsenilin 2 (PSEN2) auf den Chromosomen 14 beziehungsweise 1. Im Vergleich zu Patienten mit sporadischer Alzheimer-Krankheit ist bei familiären Formen das Alter bei Beginn der Erkrankung meist tiefer und beträgt in der Regel weniger als 60 Jahre. Das Erkrankungsalter ist bei APP-Mutationen oft besonders niedrig (um das 40. Lebensjahr), bei PSEN2-Mutationen kann es aber auch manchmal jenseits des 70. Lebensjahres liegen. Die mutmasslichen Krankheitsmechanismen sind im *Kasten 1* aufgeführt. APP-Mutationsträger zeigen prinzipiell eine ähnliche Pathologie wie die sporadische Alzheimer-Krankheit. Einige Patienten weisen aber eine ausgeprägte Amyloid-angiopathie auf, und APP-Mutationen wurden auch in Fällen von familiärer Amyloidangiopathie ohne Alzheimer-Demenz nachgewiesen. PSEN1-Mutationen können mit ausgeprägter Amyloid-Plaque-Bildung einhergehen. Zudem entwickelten einige Mutationsträger neben der Alzheimer-Demenz eine spastische Paraparese, und andere hatten einen frontalen Schwerpunkt der Pathologie, was zum Bild einer frontotemporalen Demenz führte. PSEN2-Mutationsträger zeigen in der Regel das Alzheimer-typische klinische und histopathologische Bild.

**Genetische Tests**

Bei Hinweisen auf eine hereditäre Form einer Alzheimer-Krankheit aufgrund von positiver Familienanamnese und frühem Erkrankungsbeginn ist es prinzipiell möglich, bei einem Patienten das Vorhandensein einer Mutation in einem der drei bekannten Gene zu testen. Vorgängig ist eine fachärztliche genetische Beratung und Aufklärung unerlässlich. Und vor einem allfälligen Gentest muss eine hinreichend lange Bedenkfrist eingeräumt werden. Bei einer bekannten Mutation ist es prinzipiell auch möglich, gesunde Verwandte auf die Trägerschaft dieser Mutation zu untersuchen. Der Nutzen eines solchen prädiktiven Gentests muss aber sorgfältig und mit den möglichen Risiken und Schwierigkeiten wie einer psychologischen Belastung und finanziellen Nachteilen, zum Beispiel beim Abschluss von Versicherungen, abgewogen werden, insbesondere auch vor dem Hintergrund der fehlenden kausalen Therapiemöglichkeiten und vorbeugenden Behandlungen. Die Beratung bezüglich eines prädiktiven Gentests sollte immer auch durch einen Facharzt für medizinische Genetik erfolgen. Wie oben erwähnt, sollten nicht mendelisch vererbte Risikofaktoren wie das ε4-Allel nicht für diagnostische oder prognostische Zwecke herangezogen werden, da diese Genvarianten weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit darstellen und somit keine individuelle Voraussage für die Testperson möglich ist.

**Perspektiven**

In den letzten Jahren hat sich die Kenntnis der genetischen Grundlagen und Risikofaktoren deutlich erweitert. Hieraus ergibt sich die Perspektive einer verbesserten Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit

**Kasten 2:**

**Familiäre Gene in der Entstehung der Alzheimer-Krankheit**

Familiäre Gene	Rolle in der Alzheimer-Krankheit	Erbmodus
APP	APP wird durch Sekretasen gespalten, wobei nicht-amyloide Spaltprodukte wie auch Aβ entstehen. APP-Mutationen führen zu einem präferenziellen Prozessieren von APP über den amyloiden Pathway.	AD
PSEN1	PSEN1 ist ein Bestandteil der α-Sekretase, welche in der Abspaltung von Aβ aus APP beteiligt ist. PSEN1-Mutationen können die Entstehung von Aβ1–42 und damit die Plaquebildung fördern.	AD
PSEN2	PSEN2 ist ebenfalls ein Bestandteil der α-Sekretase, und PSEN2-Mutationen können ebenfalls die Entstehung von Aβ1–42 und damit die Plaquebildung fördern.	AD

**Abkürzungen:**  
 AD: autosomal-dominant  
 APP: Amyloid Precursor Protein  
 PSEN: Präsenilin

aufgrund des genetischen Risikoprofils. Dies könnte dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, welche ein hohes Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit aufweisen. Diese Identifikation würde eine frühe Therapie mit den zugelassenen Antidementiva bei Patienten mit minimaler kognitiver Einschränkung und hohem Alzheimer-Risiko ermöglichen und könnte dabei helfen, Probanden zu identifizieren, welche geeignete Kandidaten für den Einschluss in Studien mit krankheitsmodifizierenden Ansätzen sind.

*Korrespondenzadresse:*  
 Prof. Dr. Hans H. Jung  
 Klinik für Neurologie  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Frauenklinikstrasse 26  
 8091 Zürich  
 E-Mail: [hans.jung@usz.ch](mailto:hans.jung@usz.ch)

Literatur:  
 Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E.: Alzheimer's disease: Lancet 2011; 377: 1019–1031.  
 Bertram L, Lill CM, Tanzi RE.: The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron 2010; 68: 270–281.  
 Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL.: Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 168–174.  
 Brouwers N, Sleegers K, Van Broeckhoven C.: Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. Ann Med 2008; 40: 562–583.  
 Querfurth HW, LaFerla FM.: Alzheimer's Disease: N Engl J Med 2010; 362: 329–344.