

RISIKOTAKToren der Alzheimer-Krankheit

Was verraten uns die Gene?

Im Jahr 1906 beschrieb Alois Alzheimer (1864–1915) erstmals krankhafte Eiweißablagerungen im Gehirn einer Patientin, bei der er einige Jahre zuvor eine Demenz diagnostiziert hatte. Diese Ablagerungen machte er für den geistigen Abbau verantwortlich^{1/}. Über die zugrunde liegenden biologischen Ursachen der Krankheit («Ätiologie») konnte der Frankfurter Arzt jedoch nur Vermutungen anstellen. Inzwischen weiß man, dass die Gene mit darüber entscheiden, ob jemand im Alter an Alzheimer-Demenz (AD) erkrankt. Bei der seltener auftretenden familiären Form der AD sind die verantwortlichen Gene inzwischen bekannt. Doch auch bei der häufigeren sporadischen Form der Krankheit konnten

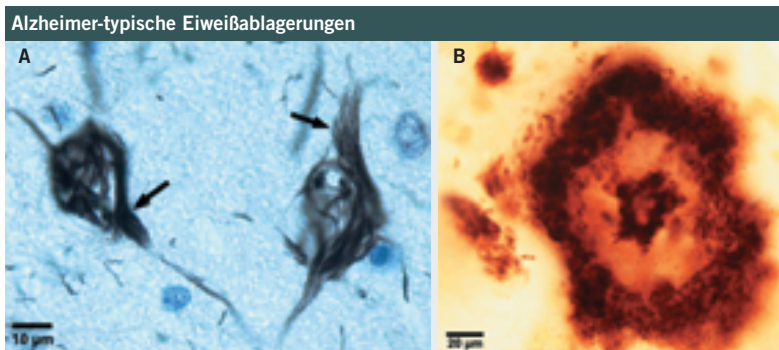
des Gehirns basierende, Kriterien zur Diagnose der Erkrankung. Als klinisches Leitsymptom der Alzheimer-Krankheit gilt die Demenz, die als Störung höherer geistiger Funktionen des Gehirns, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen, verstanden wird. Treten diese Symptome langsam und schleichend auf und können andere Demenzursachen ausgeschlossen werden, liegt die Diagnose der Alzheimer-Krankheit nahe^{2/}.

Neuropathologisch lassen sich in Gehirnen von Patienten mit Alzheimer'scher Krankheit charakteristische Ablagerungen von krankmachenden, unlöslich verklumpten Eiweißen innerhalb und außerhalb

charakteristischen Neurofibrillenbündel und schließlich zum Untergang (Degeneration) der betroffenen Nervenzellen. *Außerhalb* der Nervenzellen und in der Umgebung von Blutgefäßen finden sich ebenfalls Eiweißablagerungen, die sogenannten Plaques **1** B. Diese werden durch das Amyloid β ($A\beta$)-Protein gebildet, einem pathologischen Spaltprodukt des *amyloid precursor protein* (APP). Das APP ist ein normaler Bestandteil der meisten Zellmembranen mit bislang nicht voll aufgeklärter Funktion. Es wird im Krankheitsfall von zwei Enzymen, den β - und γ -Sekretasen so gespalten, dass es zur Bildung und Aggregation des krankhaften $A\beta$ -Proteins kommt **2**.

Die Alzheimer-typischen Pathologien beginnen im Regelfall in bestimmten Gebieten des Gehirns und breiten sich auf vorhersagbare Weise weiter aus. Das dadurch entstehende fortschreitende Schädigungsmuster – speziell der Tau-Pathologie – hat das Frankfurter Professoren-Ehepaar Eva und Heiko Braak, Institut für Klinische Neuroanatomie, 1991 für eine neuropathologische Stadiengliederung der Erkrankung verwendet^{3/}. Ihre Einteilung der Alzheimer-Krankheit in sechs Ver-

1 A, B: Alzheimer-typische Eiweißablagerungen. Für die Alzheimer-Krankheit sind krankhafte Ablagerungen von Neurofibrillenbündeln (Pfeile) in den Zellen (A) und krankhafte Ablagerungen von β -Amyloid (Plaques) außerhalb der Zellen charakteristisch.



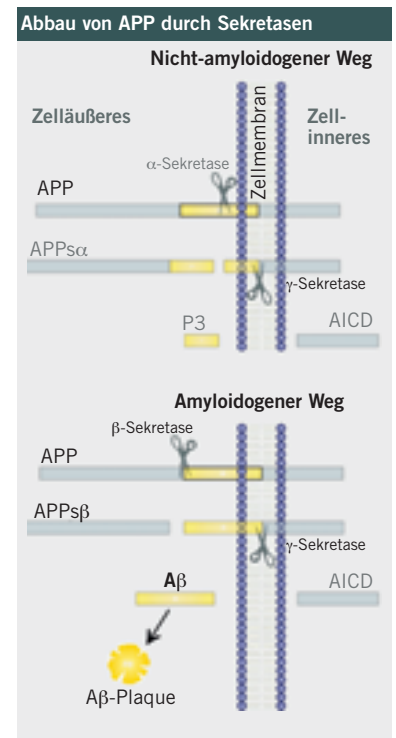
verschiedene Arbeitsgruppen, einschließlich unserer eigenen, inzwischen einige »Risiko-Gene« identifizieren.

Eine Erkrankung des Gehirns

Aufbauend auf den Befunden von Alois Alzheimer beschäftigten sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts immer mehr Forschergruppen mit der Alzheimer-Krankheit. Sie definierten sowohl klinische, auf den Symptomen eines Patienten basierende, als auch pathologische, auf der Untersuchung

der Nervenzellen nachweisen. So finden sich *innerhalb* der Nervenzellen so genannte »Neurofibrillenbündel«, die hauptsächlich aus dem Zytoskelett-Protein Tau bestehen **1** A. Dieses Protein ist beim gesunden Menschen an der Erhaltung der normalen Nervenzellstruktur und an intrazellulären Transportvorgängen beteiligt. Im Fall der Alzheimer-Krankheit verliert das Tau-Molekül diese Eigenschaften durch pathologische Veränderungen. Dadurch kommt es zu einer Zellstoffwechselstörung, zur Entstehung der cha-

2 Das Vorläufermolekül APP kann durch drei Sekretasen in kleinere Bruchstücke gespalten werden. Dabei unterscheidet man zwei Abbauewege: den »nicht-amyloiden« Abbaueweg, bei dem APP durch die α -Sekretase innerhalb der $A\beta$ -Region gespalten wird. Dadurch wird die Bildung des $A\beta$ -Moleküls verhindert, und es entsteht ein lösliches Peptid ($APP_{s\alpha}$). Das intrazelluläre Bruchstück wird anschließend durch die γ -Sekretase gespalten, die unter anderem Preseniline enthält. Dadurch entstehen das kurze Peptid P3 und ein intrazelluläres Fragment des APP (AICD). Und den »amyloiden« Abbaueweg, bei dem die β -Sekretase und die γ -Sekretase das APP-Molekül spalten. In diesem Fall entsteht das schädliche $A\beta$ -Peptid. Zahlreiche $A\beta$ -Moleküle lagern sich zu den charakteristischen Amyloid-Plaques zusammen.



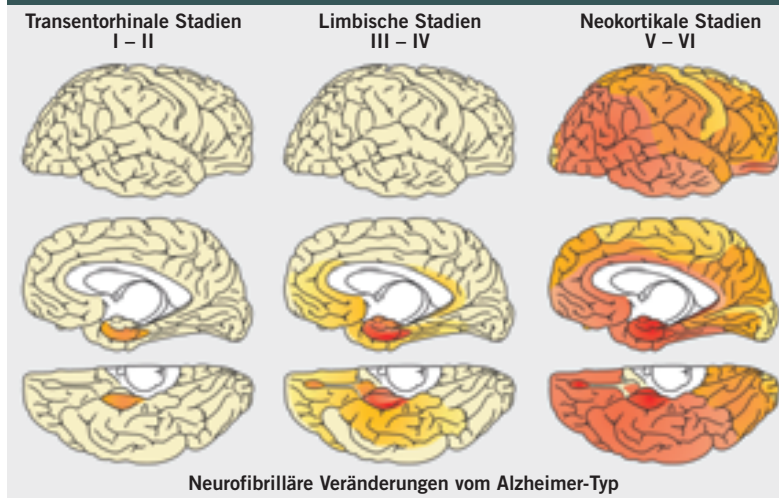
laufsstadien **3** wird seit 1997 aufgrund einer Empfehlung des amerikanischen *National Institute on Aging* (NIA) international eingesetzt und ist zum »Goldstandard« der Alzheimer-Stadieneinteilung geworden.

Nicht nur ein medizinisches Problem

Das Interesse an einer Erforschung der Alzheimer-Krankheit ist in den vergangenen Jahren immer größer geworden. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass der Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung gestiegen ist und die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, mit dem Alter zunimmt. So ist bei den über 65-Jährigen jeder Zehnte und bei den über 90-Jährigen jeder Dritte von einer Demenz betroffen. In Deutschland gibt es derzeit nahezu eine Million Demenzkranke, und jedes Jahr treten fast 200 000 neue Erkrankungsfälle auf^{14/}. Die Alzheimer-Krankheit ist zu 60 Prozent Ursache dieser Demenzen, das bedeutet, bei den über 90-Jährigen ist jeder Vierte an Alzheimer erkrankt **4**. Diese Zunahme der Demenzerkrankungen im Allgemeinen und der Alzheimer-Krankheit im Speziellen ist mit viel Leid für die Betroffenen und ihre Familien verbunden und hat zahlreiche medizinische und medizin-ethische Fragen aufgeworfen. Darüber hinaus stellen die Kosten zur Behandlung und Pflege Demenzkranker eine erhebliche Belastung der Volkswirtschaft dar (die durchschnittlichen Kosten in Deutschland pro Alzheimer-Patient und Jahr betragen 45000 Euro^{14/}).

Daher ist es von großem gesellschaftlichem Interesse, die Ursachen der Alzheimer-Krankheit besser zu verstehen. Diese Ursachenforschung verfolgt zwei Ansätze: Sie beschäftigt sich zum einen mit den molekular- und zellbiologischen Zusammenhängen, um auf dieser Grundlage neue Medikamente zur Behandlung der Krankheit zu entwickeln. Zum anderen wird nach Risikofaktoren gesucht, die das Auftreten und den Verlauf der Krankheit beeinflussen können. Hierbei werden zwei Formen der Alzheimer-Krankheit unterschieden: die sogenannte »familiäre Form« der Alzheimer-Krankheit, die häufig vor dem 65. Lebensjahr auftritt und von der zirka 5 bis 10 Prozent der Patienten betroffen sind, und die »sporadische Form« der Krankheit,

Einteilung der Alzheimer-Krankheit nach Braak und Braak (1991)



3 Die Alzheimer-typischen Neurofibrillenbündel entstehen zunächst im Schläfenlappen des Gehirns (Stadien I und II), als nächstes im Hippocampus (wichtige Struktur für Lernen und Gedächtnis) und anderen Teilen des limbischen Systems (Stadien III und IV) und schließlich in der Hirnrinde (Stadien V und VI).

die in der Regel jenseits des 65. Lebensjahres auftritt und an der 90 bis 95 Prozent der Patienten leiden^{14/}. Während die familiäre Form der Alzheimer-Krankheit zum Teil auf Genmutationen im APP-Gen oder Genen des Sekretasekomplexes (Presenilin-Gene) zurückgeführt werden konnte **4**, sind die Ursachen der sporadischen Form vermutlich »multifaktoriell«, also nicht durch ein einzelnes Gen verursacht. Die Lebensumstände können hier ebenso eine Rolle spielen wie bestimmte Gene, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

Familiäre Formen: Die molekularen Mechanismen entschlüsseln

Wenngleich die familiären Formen der Alzheimer-Krankheit vergleichsweise selten sind, war die neurogenetische Untersuchung dieser Patienten und ihrer Familien von herausragender Bedeutung für die Aufklärung der molekularen Mechanismen der Krankheit. Durch die Untersuchung der betroffenen Familien konnten das APP-Gen und die Presenilin-Gene (PS-Gene) identifiziert und ihre Rolle für das Krankheitsgeschehen teilweise aufgeklärt werden. Es gelang auf diese Weise, grundlegende Einsichten in den APP-Stoffwechselweg zu gewinnen. Auch konnten mit Hilfe dieser Erkenntnisse transgene Mäuse gezüchtet werden, bei denen – ähnlich wie bei Alzheimer-Patienten – pathologische Proteinablagerungen im Gehirn **5** und Lernstörungen auftreten^{15,6/}. In freier Wildbahn lebende Mäuse (Wildtyp) entwickeln keine Alzheimer-Demenz. Das geschieht erst, wenn ih-

nen die Krankheit verursachende Gene eingepflanzt werden. Mit Hilfe dieser »Alzheimer-Mäuse« konnten neue experimentelle Therapieansätze getestet werden. Die spektakulärste neue Therapiestrategie, die »Impfung gegen Alzheimer«, die auf der Bildung von Antikörpern gegen das A β -Protein basiert^{17/}, wird jedoch noch weitere Forschungsanstrengungen erfordern. Vor einem therapeutischen Einsatz müssen zunächst schwere Nebenwirkungen, wie Hirnblutungen^{18,9/}, ausgeschlossen werden.

Risikofaktoren bei sporadischen Formen

Die Ursachen der sporadischen Form der Alzheimer-Krankheit zu finden, ist schwierig. Da viele Einflussgrößen eine Rolle spielen können, werden Risikofaktoren mit Hilfe epidemiologischer Untersuchungen identifiziert, das heißt mittels aufwändiger statistischer Verfahren. Ob jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen der Krankheit und den Risikofaktoren besteht, bleibt oftmals unklar. Sicher ist, dass das Alter der entscheidende Risikofaktor ist **4**. Da sich Alterungsprozesse aber nicht aufhalten lassen, sucht man nach weiteren Risikofaktoren, die sich beispielsweise durch eine Änderung des Verhaltens abschwächen lassen. Inzwischen zeichnet sich ab, dass geringe geistige und körperliche Aktivität die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an Alzheimer zu erkranken. Auch das Bildungsniveau ist von Bedeutung. Inwiefern die Ernährung eine Rolle spielt, bleibt umstritten. Cholesterinarme Kost (»Mittelmeerdiät«) und verschiedene

4 Bei der selteneren familiären Form der Alzheimer-Krankheit, die oft auch schon vor dem 65. Lebensjahr auftritt, sind einige der verantwortlichen Gene inzwischen identifiziert. Für die sporadische Form wurden »Risiko-Gene« ermittelt, die neben dem Risikofaktor Alter die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an Alzheimer zu erkranken.

Gene: Ursachen und Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit

A. Familiäre Form der Alzheimer-Krankheit (circa 5–10%)

Ursache: Genmutationen im APP-Gen, den Presenilin-Genen und unbekannt Genen.

Gen	Relative Häufigkeit (% Alzheimer-Erkrankung)	Zahl bekannter Mutationen im Gen	Durchschnittliches Manifestationsalter
Amyloid precursor protein	ca. 0,1%	ca. 25	ca. 50 Jahre
Presenilin 1	ca. 0,85%	ca. 160	ca. 45 Jahre
Presenilin 2	ca. 0,05%	ca. 10	ca. 60 Jahre
Weitere unbekannte Gene	ca. 4–9%	unbekannt	unbekannt

B. Sporadische Form der Alzheimer-Krankheit (circa 90–95%)

Ursache: Unbekannt, multifaktoriell. Gene/Allele können als Risikofaktoren wirken (»Risiko-Gene«).

1. Risikofaktor Alter

Altersgruppe (Jahren)	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Häufigkeit von Alzheimer	ca. 1%	ca. 2%	ca. 4%	ca. 8%	ca. 15%	ca. 25%

2. Risikofaktor Apolipoprotein E Gen (APOE)

Genotypen	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$
Relatives Risiko an Alzheimer zu erkranken (im Vergleich zum $\epsilon 3/\epsilon 3$ Genotyp)	< 0,1	< 1	2	1	3	5-8

3. Weitere Kandidatengene (mögliche Risikofaktoren):

$\alpha 2$ -macroglobulin-Gen (A2M), Butyrylcholinesterase-Gen (BCHE), 24S-Cholesterin Hydroxylase Gen (CYP46), Interleukin-1 α - und Interleukin-1 β -Gene (IL-1A und IL-1B), Low-density lipoprotein receptor-related protein Gen (LRP) und Saitohin Gen (STH)

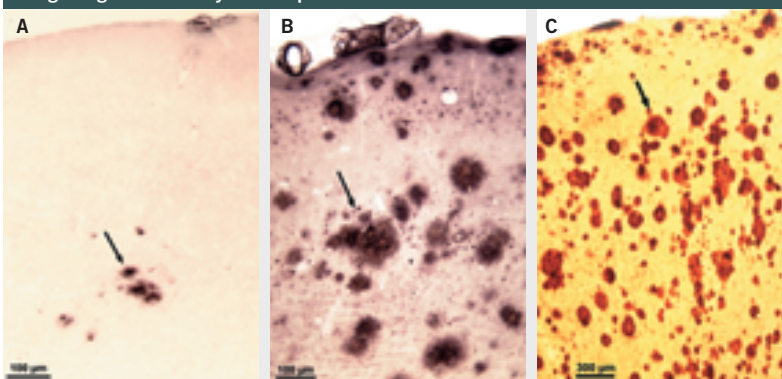
Vitamine werden empfohlen, allgemeingültige Ernährungsempfehlungen existieren jedoch nicht. Auch gibt es keine Belege für eine umweltbedingte Auslösung der Krankheit, etwa durch Umweltgifte ^{11/}. Durch Familien- und Zwillingsuntersuchungen sowie mithilfe genetischer epidemiologischer Studien konnte jedoch belegt werden, dass es bestimmte genetische Risikofaktoren gibt ^{12/}. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind allerdings erst wenige dieser Alzheimer »Risiko-Gene« identifiziert worden ^{13/}.

Ein Alzheimer-»Risiko-Gen« Das $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E-Gens (APOE) ist bislang das einzige gesicherte Risiko-Gen für die sporadische Form der Alzheimer-Krankheit ^{13/}. Das APOE Genprodukt (ApoE) ist Bestandteil der Lipoproteine und wichtig für den Transport von Fetten im Organismus. ApoE ist das wichtigste Apolipoprotein im Gehirn und fördert dort Entwicklungs-, Regenerations- und Wachstumsprozesse. Das APOE-Gen befindet sich auf Chromosom 19 und kommt in drei Genvarianten (Alle-

len) vor, die als $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ bezeichnet werden. In der Allgemeinbevölkerung ist das $\epsilon 3$ -Allel mit einer Häufigkeit von 78 Prozent weitaus häufiger als das $\epsilon 4$ -Allel mit etwa 14 Prozent. Das $\epsilon 2$ -Allel ist mit zirka 8 Prozent am seltensten vertreten. Da das $\epsilon 4$ -Allel bei Alzheimer-Patienten dreifach häufiger nachweisbar ist, gilt es als Risikofaktor für die Entstehung der Krankheit. Dem $\epsilon 2$ -Allel wird hingegen ein protektiver Effekt in Bezug auf die Entstehung der Krankheit zugeschrieben 4. Menschen mit diesem Allel haben nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, im Alter an Alzheimer-Demenz zu erkranken.

Welche Rolle spielt jedoch das APOE-Gen für den Krankheitsverlauf? Dieser Frage konnten wir nachgehen, indem wir die neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Krankheit mit der Verteilung der APOE-Allele verglichen haben. In diesen Studien konnten wir zeigen, dass es in Gehirnen von Patienten mit $\epsilon 4$ -Allel zu einer vermehrten Bildung von Neurofibrillen und A β -Plaques kommt ^{14/} und dass die Häufigkeit des $\epsilon 4$ -Allels von APOE bei jungen Patienten mit beginnender Alzheimer-Pathologie im Vergleich zu Gesunden erhöht ist ^{15/}. Zusammen mit klinischen Daten legen unsere

Ablagerungen von β -Amyloid Plaques in der Hirnrinde einer »Alzheimer-Maus«



5 Im Gehirn von transgenen Mäusen, die ein mutiertes menschliches APP bilden, entstehen Alzheimer-typische A β -Ablagerungen. Diese Ablagerungen nehmen mit dem Alter der Mäuse zu: So finden sich in der Hirnrinde junger Mäuse (A) nur wenige Plaques, während sich in der Hirnrinde alter Mäuse (B) eine Plaquemenge und PlaquerVerteilung nachweisen lässt, die derjenigen im Gehirn von Menschen mit Alzheimer'scher Krankheit (C) ähnlich ist.

Befunde nahe, dass durch das $\epsilon 4$ -Allel das Manifestationsalter der Krankheit gesenkt wird, das bedeutet, die Krankheit tritt bei diesen Personen im Durchschnitt früher auf als bei Trägern der anderen Allele.

Auf der Suche nach weiteren »Risiko-Genen«

Das $\epsilon 4$ -Allel des APOE-Gens ist nur eines von mehreren Risiko-Genen der Alzheimer-Krankheit. Eine Vielzahl weiterer Gene, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, stehen als Risikofaktoren zur Diskussion^{/13/}. Am Institut für Klinische Neuroanatomie werden zurzeit einige dieser Kandidaten-Risikogene, darunter das $\alpha 2$ -macroglobulin-Gen (A2M), das Butyrylcholinesterase-Gen (BCHE), das 24S-Cholesterin Hydroxylase-Gen (CYP46) und weitere Gen-Kandidaten **4** untersucht und bezüglich ih-

rer Auswirkung auf die Alzheimer-Krankheit, insbesondere auf das Erstmanifestationsalter, den Schweregrad und die Geschwindigkeit des Verlaufs der Krankheit, analysiert. Wir versprechen uns von diesen klinischen, neuropathologischen und genetischen Studien neue Einsichten in die genetischen Ursachen der sporadischen Form der Alzheimer-Krankheit.

Wem nutzt die Forschung nach den genetischen Ursachen?

Für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit stehen nur wenige Medikamente zur Verfügung. Dies wirft zwangsläufig die Frage auf, wozu man neurogenetische Forschung und eine Risikoabschätzung von Patienten braucht, wenn man doch »ohnehin nichts machen kann«. Die Risikoabschätzung ist aber nur eine von mehreren Facetten der

neurogenetischen Forschung. Durch die Identifikation von mutierten Genen bei der familiären Form der Alzheimer-Krankheit und durch die Analyse genetischer Risikofaktoren der sporadischen Form haben sich grundlegende Einsichten in die Stoffwechselwege der Amyloid-Biosynthese ergeben. Auch die Entwicklung von transgenen Tiermodellen für die Alzheimer-Forschung wäre ohne die Neurogenetik nicht möglich gewesen. Die auf diese Weise gewonnenen Erkenntnisse stellen heute die Basis für die Entwicklung neuer pharmakologischer Therapieansätze dar. Insofern ist die neurogenetische Forschung in vielerlei Hinsicht grundlegend für ein tieferes Verständnis, für eine frühe Diagnose und – hoffentlich – für die Entwicklung neuer und effektiver Therapien der Alzheimer-Krankheit. ◆

Die Autoren

Dr. Estifanos Ghebremedhin, 44, studierte Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen (1986–1993). 1996 promovierte er im Zentrum der Pathologie des Universitätsklinikums Göttingen. Seit 1995 arbeitet er im Institut für Klinische Neuroanatomie, zuerst unter der Leitung von Prof. Dr. Heiko Braak (1995–2000) und seit 2000 unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas Deller. Sein wissenschaftliches Interesse

gilt der Neuropathologie, Epidemiologie und Risikofaktoren neurodegenerativer Krankheiten.

Prof. Dr. Thomas Deller, 42, studierte Humanmedizin an der Universität Frankfurt und der Yale University, USA. Nach seiner Promotion 1992 und Forschungsaufenthalten in den USA (1994 und 1998) habilitierte er sich 1997 an der Universität Freiburg. 1998 wurde

Deller mit dem Heinz Maier-Leibnitz-Preis ausgezeichnet. 2000 folgte er dem Ruf auf eine Professur an der Universität Frankfurt. Seit 2005 ist er Direktor des Instituts für Klinische Neuroanatomie am Frankfurter Universitätsklinikum. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den Ursachen neurodegenerativer Krankheiten und der Suche nach neuen Therapieansätzen.

Literatur

- ^{/1/}Maurer K., Maurer U. (1998), Alzheimer – Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit, Verlag Piper, München.
- ^{/2/}Dilling H., Mombour W., Schmidt M. H. (Hrsg.), (1993), ICD-10, Internationale Klassifikation psychischer Störungen, Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle.
- ^{/3/}Braak H., Braak E. (1991), Neuropathological staging of Alzheimer-related changes, *Acta Neuropathol.* 82: S. 239–259.
- ^{/4/}Robert Koch-Institut (Hrsg.), (2005), Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Altersdemenz, Heft 28, Berlin.
- ^{/5/}Sommer B., Sturchler-Pierrat C., Abramowski D., Wiederhold K. H., Calhoun M., Jucker M., Kelly P., Staufenbiel M. (2000), Transgenic approaches to model Alzheimer's disease, *Rev. Neurosci* 11: S. 47–51.
- ^{/6/}Burbach G.J., Dehn D., Del Turco D., Staufenbiel M., Deller T. (2004), Laser microdissection reveals regional and cellular differences in GFAP mRNA upregulation following brain injury, axonal denervation, and amyloid plaque deposition, *Glia* 48: S. 76–84.
- ^{/7/}Schenk D., Robbin Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg L., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandever C., Walker S., Wogulis M., Yednock T., Games D., Seubert P. (1999), Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse, *Nature* 400: S. 173–177.
- ^{/8/}Pfeifer M., Boncristiano S., Bondolfi L., Stalder A., Deller T., Staufenbiel M., Jucker M. (2002), Cerebral hemorrhage after passive anti-Abeta immunotherapy, *Science* 298: S. 1379.
- ^{/9/}Burbach G. J., Vlachos A., Ghebremedhin E., Del Turco D., Coomaraswamy J., Staufenbiel M., Jucker M., Deller T. (2007), Vessel ultrastructure in APP23 transgenic mice after passive anti-Ab immunotherapy and subsequent intracerebral hemorrhage, *Neurobiol. Aging* 28: S. 202–212.
- ^{/10/}Bickel H. (2000), Demenzsyndrom und Alzheimer-Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland, *Gesundheitswesen* 62: S. 211–218.
- ^{/11/}Blennow K., de Leon M., Zetterberg H. (2006), Alzheimer's disease, *Lancet* 368: S. 387–403.
- ^{/12/}Shih R. A., Belmonte P. L., Zandi P. P. (2004), A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders, *Int. Rev. Psychiatry* 16: S. 260–283.
- ^{/13/}Bertram L., McQueen M. B., Mullin K., Blacker D., Tanzi R. E. (2007), Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database, *Nat. Genet.* 39: S. 17–23.
- ^{/14/}Ghebremedhin E., Schultz C., Thal D. R., Rüb U., Ohm T. G., Braak E., Braak H. (2001), Gender and age modify the association between ApoE and AD-related neuropathology, *Neurology* 56: S. 1696–1701.
- ^{/15/}Ghebremedhin E., Schultz C., Braak E., Braak H. (1998), High frequency of apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele in young individuals with very mild Alzheimer's disease – related neurofibrillary changes, *Exp. Neurol.* 153: S. 152–155.