

Alzheimer Krankheit: Molekulare Diagnostik und genetische Beratung

Ulrich Müller¹, Matthias Riemenschneider², Alexander Kurz²

1) Institut für Humangenetik
der JLU Gießen

2) Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie,
Technische Universität
München

Zusammenfassung

Die Alzheimer Krankheit (AK) ist eine schwere, langsam progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung, von der primär Personen älter als 65 Jahre betroffen sind. Das Allel $\epsilon 4$ von APOE ist mit der bei weit über 90% der Patienten vorliegenden spät einsetzenden Form der AK assoziiert, sollte jedoch nicht für prädiktive Zwecke eingesetzt oder im Rahmen einer genetischen Beratung berücksichtigt werden. Ein kleiner Prozentsatz der AK (2%–5%) beginnt wesentlich früher (häufig im Alter zwischen 40 und 50 Jahren) und wird autosomal dominant vererbt. Mutationen sind in den Genen APP, PSEN1 und PSEN2 identifiziert worden. Etwa die Hälfte der Fälle von autosomal dominanter AK werden durch Mutationen in diesen Genen verursacht. Familienangehörigen Betroffener mit einer Mutation in einem dieser Gene kann sowohl prädiktive als auch pränatale Diagnostik angeboten werden.

Kennwörter

Alzheimer Krankheit, genetische Beratung, APOE, APP, PSEN1, PSEN2

Abstract

Alzheimer disease (AD) is a severe, slowly progressive neurodegenerative disorder primarily affecting persons older than 65 years. Allele $\epsilon 4$ of APOE is associated with late onset AD but ApoE typing should not be performed for predictive diagnosis or for purposes of genetic counselling. A small percentage of AD (2%–5%) has an early age of onset (frequently between 40 and 50 years of age) and is transmitted as autosomal dominant trait. Mutations have been identified in the genes APP, PSEN1 and PSEN2. Together, mutations in these genes account for about half of the autosomal dominant cases of AD. Predictive and prenatal diagnosis is possible in family members of patients carrying a mutation in one of these three genes.

Key words

Alzheimer disease, genetic counselling, APOE, APP, PSEN1, PSEN2

Einleitung

Die Alzheimer Krankheit (AK) ist eine progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung des Alters, die klinisch mit leichten psychischen Auffälligkeiten und kognitiven Störungen beginnt und nach einem Verlauf von etwa 10 Jahren mit schwerster Demenz endet. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der AK steil an. Während ca. 1.4% der 65- bis 69jährigen an AK erkrankt sind, leiden ca. 25% der über 85jährigen daran (Tabelle 1). Bei ungefähr zwei Dritteln aller Demenzen wird eine AK als zu Grunde liegende Ursache diagnostiziert.

Obwohl die definitive Diagnose einer AK erst post mortem durch den Nachweis von interneuronalen Plaques und intraneuronalen Fibrillenbündeln an Gehirnschnitten gestellt werden kann, ist die klinische Diagnose mit einer Trefferquote von 80%–90% bereits relativ sicher.

Der allergrößte Teil der Fälle von AK beginnt typischerweise jenseits des 65. Lebensjahres und weist eine multifaktorielle Ätiologie auf, d.h. sowohl Umwelteinflüsse als auch mehrere krankheitsbegünstigende Gene (Suszeptibilitätsgene) spielen bei der Entwicklung der Krankheit eine wesentliche Rolle. Es ist bisher nicht klar, ob es sich bei der multifaktoriellen AK um eine nosologische Entität handelt, oder aber um eine genetisch heterogene Gruppe von Neurodegenerationen. Sicher abzugrenzen von der häufigen Spätform der AK sind bisher nur die früh, häufig bereits in der 5. und

Tab 1 Altersabhängige Zunahme der Prävalenz der AK
(aus Alzheimer's disease international, 1999; <http://www.alz.co.uk>)

Altersgruppe	Prävalenz %
65–69	1,4
70–74	2,8
75–79	5,6
80–84	11,1
85+	23,6

Tab 2 Häufigkeit der ApoE-Genotypen bei gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit AK (%)

ApoE Genotyp	Kontrollen	Alzheimer-Kranke
ε2/ε2	0,8	0,2
ε2/ε3	12,7	4,8
ε3/ε3	60,9	36,4
ε2/ε4	2,6	2,6
ε3/ε4	21,3	41,1
ε4/ε4	1,8	14,8
ε4 negativ	74	41
ε4 positiv	26	59

modifiziert nach Farrer et al., 1997

6. Lebensdekade einsetzenden, autosomal dominant vererbten Varianten, bei denen eine Mutation in einem der 3 Gene *APP*, *PSEN1* oder *PSEN2* beschrieben ist.

Multifaktorielle Form(en) der AK

Wiederholungswahrscheinlichkeit

Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie der meisten Fälle von AK ergibt sich für Verwandte eines an AK Erkrankten ein erhöhtes Risiko, selbst an AK zu erkranken. Dieses Risiko ist für Verwandte ersten Grades nach einer Studie von Breitner gegenüber der Bevölkerung um ein Vierfaches erhöht. Geht man bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 72 Jahren für Männer und von 78 Jahren für Frauen von einer Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Bevölkerung von 5% aus, so besteht ein Lebenszeitrisiko von ca. 19% für Verwandte ersten Grades und von 10% für Verwandte zweiten Grades (Breitner, 1991). Die Lebenszeitprävalenz scheint jedoch für Verwandte 1. Grades auch dann nicht wesentlich über 50% zu liegen, wenn diese ein sehr hohes Alter erreichen (Lautenschlager et al., 1996). In einer anderen Studie wird von einer 2,6fach erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für Verwandte ersten Grades gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt bei einem Betroffenen in der Familie ausgegangen. Dieses Risiko steigt mit der Zahl erkrankter Familienangehöriger bis auf das 7,5fache. Außerdem ist das Erkrankungsrisiko für Verwandte 1. Grades dann höher, wenn der Indexpatient bei Erkrankungsbeginn jünger als 70 Jahre gewesen ist.

So beträgt das relative Risiko für Kinder 3,5, wenn ein Elternteil vor dem 70. Lebensjahr erkrankt ist, jedoch nur 1,4, wenn er älter als 70 Jahre bei Erkrankungsbeginn gewesen ist (van Duijn et al., 1991).

Suszeptibilitätsgene und -loci

Zur Entschlüsselung der genetischen Komponente der AK werden Assoziationsstudien mit potentiellen Suszeptibilitätsgenen durchgeführt. Bisher sind Assoziationen bestimmter Polymorphismen in einer großen Zahl von Genen bei AK publiziert worden. Mit Ausnahme der gut etablierten Assoziation des Allels ε4 des Apolipoprotein E-Gens konnte jedoch der allergrößte Teil der beschriebenen Assoziationen in unabhängigen Studien nicht eindeutig bestätigt werden. Aufgrund von Ergebnissen, die durch Untersuchungen des gesamten Genoms (whole-genome scans) an großen Kohorten von Patienten und Kontrollen erzielt worden sind, vermutet man außerdem Suszeptibilitätsgene für verschiedene Formen der Erkrankung u.a. auf Chromosom 2q, 9p, 10q, 12 und 15q (Blacker et al., 2003).

Apolipoprotein E

Die einzige, immer wieder mit der Spätform der AK gefundene Assoziation ist die des Allels ε4 des für Apolipoprotein E kodierenden Gens *APOE* auf Chromosom 19 (19cen-q13.2) (s. Tabelle 2). Die Überrepräsentation dieses Allels scheint unabhängig vom Erkrankungsalter zu sein. Sowohl bei Patienten mit frühem (<65 Jahre) als auch mit spätem Erkrankungsbeginn (>65 Jahre) findet sich das ε4-Allel

gehäuft. Trotz seiner Bedeutung als Risikofaktor für AK ist das ApoE-ε4-Allel aber weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für das Auftreten der Krankheit. Einerseits findet sich in nur rund der Hälfte aller Patienten dieses Allel, andererseits können Träger des Allels ohne Krankheitszeichen ein hohes Alter erreichen. Der Nachweis des ApoE-ε4-Allels bei einem Patienten mit klinischen Symptomen einer Demenz erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit, dass er an der AK leidet, schließt andere Ursachen der kognitiven Störung jedoch nicht aus. Andererseits besagt das Fehlen dieses Allels nicht, dass keine AK vorliegt. Somit ersetzt die Bestimmung des ApoE-Genotyps bei einem Patienten keine anderen diagnostischen Verfahren.

In Anbetracht dessen, dass das ε4-Allel sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken auftreten kann, ist seine Bestimmung auch nicht für die prädiktive Testung bei symptomfreien Personen geeignet. Außerdem sollten nach einer Empfehlung des American College of Medical Genetics (1995) ApoE-4 Daten nicht in die genetische Beratung einfließen, da sich im Einzelfall weder Erkrankungswahrscheinlichkeit noch -beginn schätzen lassen und es sich außerdem bei mit ε4-assoziierten Fällen um unterschiedliche Formen der AK handeln könnte (s.o.). Darüber hinaus ist die ε4-Assoziation nicht krankheitsspezifisch. Beispielsweise findet sich auch bei der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) eine Häufung dieses Allels (Graeber und Müller, 2003).

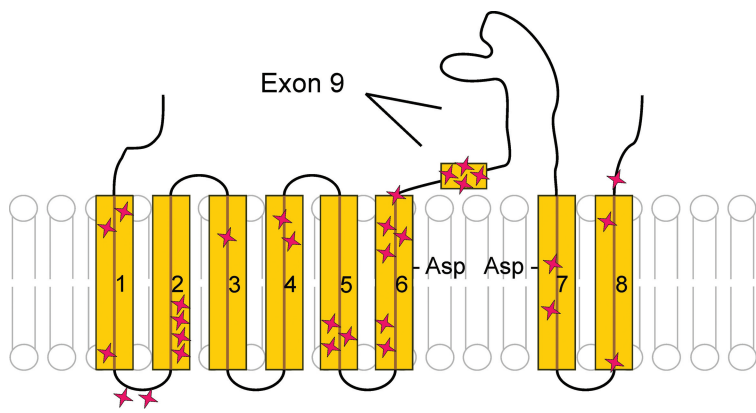


Abb 1 Struktur von Präsenilin

Bei AK gefundene Mutationen führen zu Aminosäureaustauschen in der durch Sterne markierten Regionen des Proteins.

Molekulare Diagnostik und genetische Beratung bei multifaktorieller AK

Aus obigen Ausführungen wird deutlich, dass bei der multifaktoriellen AK molekulare Analysen bisher nicht sinnvoll sind. Obwohl von einigen Labors angeboten, sollten Ergebnisse von ApoE Analysen nicht für Beratungszwecke eingesetzt werden. ApoE Analysen zur prädiktiven Diagnostik sind kontraindiziert. Gegenwärtig können Patienten und deren Angehörigen im Rahmen einer genetischen Beratung nur die oben genannten empirischen Wiederholungswahrscheinlichkeiten mitgeteilt werden.

Autosomal dominant vererbte Formen der AK

Ein kleiner Prozentsatz der Fälle von AK (2%–5%) hat monogene Ursachen und wird autosomal dominant vererbt. Die autosomal dominanten Formen unterscheiden sich außer durch ihre Familienanamnese (es finden sich Betroffene in mehreren Generationen und durchschnittlich sind 50% der Geschwister und Kinder eines Patienten ebenfalls erkrankt) nur durch einen wesentlich früheren Erkrankungsbeginn von den häufigen multifaktoriell verursachten Formen, sind aber ansonsten weder klinisch noch neuropathologisch zu unterscheiden. Allerdings bestehen durchaus Überlappungen im Erkrankungsalter zwischen autosomal dominanten und multifaktoriellen Formen, so dass auch ein frühes bzw. spätes Erkrankungsalter ohne eine klare positive Familienanamnese keine eindeutigen Hinweise zur Natur der AK bei einem gegeb-

nen Patienten zulässt. Bisher sind bei autosomal dominanter AK Mutationen in den Genen *APP*, *PSEN1* und *PSEN2* beschrieben.

APP

Das APP-Gen auf Chromosom 21 (21q21), setzt sich aus 19 Exons zusammen, wird alternativ gespleißt, und codiert für verschiedene Isoformen des Amyloid-Vorläuferproteins (amyloid precursor protein, APP), ein membranüberspannendes Polypeptid. So kommt beispielsweise eine Isoform (APP 695, kodiert von Exons 1–6, 9–18, nicht 13a) primär in neuronalem Gewebe vor, während eine andere (APP 751, kodiert von Exons 1–7, 9–18, nicht 13a) bevorzugt in anderen Organen auftritt. APP wird durch die 3 Sekretasen α , β und γ prozessiert. Sequentielle Spaltung von APP mit β -Sekretase in der extrazellulären Domäne und mit γ -Sekretase innerhalb der Membran führt zur Bildung von Amyloid β ($A\beta$), ein Oligopeptid, das aus 40 ($A\beta_{40}$) bzw. 42 ($A\beta_{42}$) Aminosäuren besteht. Bei der Spaltung entsteht zum größten Teil $A\beta_{40}$, das stark amyloidogene $A\beta_{42}$ macht nur etwa 10% des insgesamt gebildeten $A\beta$ aus. Das Amyloid in den für AK charakteristischen Plaques setzt sich zu einem wesentlichen Teil aus $A\beta_{42}$ zusammen. Die zwei Formen von $A\beta$ erklären sich durch unterschiedliche, nahe benachbarte Schnittstellen der γ -Sekretase in der Transmembran-Domäne von APP. Spaltung von APP durch α -Sekretase verhindert die Bildung von $A\beta$ dadurch, dass es innerhalb der $A\beta$ Sequenz, also zwischen den Schnittstel-

len für β -Sekretase und γ -Sekretase, spaltet (Esler und Wolfe, 2001).

Mutationen wurden in den Exons 16 und 17 des *APP*-Gens, von denen Teile für $A\beta$ kodieren, bei Patienten mit einer früh einsetzenden und autosomal dominant vererbten Form von AK gefunden. Das Erkrankungsalter der Betroffenen lag zwischen 40 und 65 Jahren. Die häufigste Mutation in *APP* führt zu einem Austausch eines Valins durch Isoleucin an Codon 717 (V717I, „London mutation“). An Codon 717 fanden sich auch Austausche durch Phenylalanin (V717F) und durch Glycin (V717G). Darüber hinaus wurde bei Betroffenen einer weit verzweigten schwedischen Familie mit familiärer, früh einsetzender AK (EO-FAD, early-onset familial Alzheimer disease) eine Doppelmutation (K670N+M671L, „Swedish mutation“) beschrieben. In weiteren Familien fanden sich ein Austausch eines Isoleucins durch ein Valin an Codon 716 (I716V, „Florida mutation“), ein Austausch eines Threonins durch ein Isoleucin an Codon 714 (T714I) sowie an Codon 714 ein Threonin-Alanin Austausch (T714A). Interessanterweise führen Mutationen an Codon 693 (E693Q) des *APP*-Gens nicht zu einer AK, sondern zu einer cerebralen β -Amyloid Angiopathie (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type). Ein Aminosäureaustausch im benachbarten Codon 692 (A692G) kann alternativ zu cerebraler β -Amyloid Angiopathie oder aber zu früh einsetzender familiärer AK führen. Ein E693G-Austausch führt wie-

derum zu EOFAD (z. B. Kowalska, 2003).

Die primär bei EOFAD gefundenen Mutationen im *APP*-Gen führen zu einem Aminosäureaustausch in der Nähe einer der für die Amyloidbildung relevanten β - und γ -Sekretasespaltstellen. Folge ist eine verstärkte Spaltung des APP. So kommt es beispielsweise im Falle der „Swedish mutation“ zu vermehrter Freisetzung aller $A\beta$ -Formen. Die „London“- und die „Florida“-Mutationen führen jedoch zu einer selektiv erhöhten Bildung des hoch amyloidogenen $A\beta_{42}$. Die eine cerebrale β -Amyloid Angiopathie verursachende Mutation E693Q liegt in der Region der α -Sekretase-Spaltstelle, ebenso wie die A692G, die sowohl bei cerebraler β -Amyloid Angiopathie als auch bei FAD gefunden wird. Auch diese Mutationen erhöhen die Menge des gebildeten $A\beta$ und somit auch des amyloidogenen $A\beta_{42}$. Dies erfolgt vermutlich über geringere α -Spaltung. Bei Patienten mit der E693G Mutation finden sich reduzierte $A\beta$ -Werte im Plasma, dennoch führt das mutierte $A\beta$ zu einer stark beschleunigten Protofibrillen-Bildung. Somit könnte bei dieser Mutation ein neuartiger Pathomechanismus vorliegen, der durch beschleunigte Protofibrillen-Bildung zu einer beschleunigten Anhäufung von nicht löslichem $A\beta$ intra- und/oder extrazellulär führen könnte (Nilsberth et al., 2001).

Schließlich soll noch erwähnt werden, dass das frühe Auftreten einer AK bei Patienten mit Down-Syndrom direkt auf eine Verdreifachung der *APP*-Gendosis zurückzuführen ist.

PSEN1 und PSEN2

Das auf Chromosom 14 (14q24.3) lokalisierte Gen *PSEN1* besteht aus 13 Exons, von denen 10 (Exons 3–12) Präsenilin1, ein Protein mit 8 membranüberspannenden Domänen (Abb. 1) kodieren (Hutton und Hardy, 1997). Bisher sind über 70 verschiedene Mutationen in *PSEN1* bei früh auftretender, autosomal dominant vererbter AK beschrieben worden. Am häufigsten wurden Mutationen bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn in der 5. und beginnenden 6. Dekade gefunden, jedoch sind auch Mutationen bei

Personen mit einem Erkrankungsbeginn im 4. und 7. Lebensjahrzehnt beschrieben. Die Mutationen in *PSEN1* führen zu Missense-Mutationen in vielen Regionen des Proteins (Abb. 1), wobei eine Häufung in bestimmten Domänen beobachtet wird (Wolfe, 2002).

PSEN2 besteht aus 13 Exons, liegt auf Chromosom 1 (1q31-q42) und kodiert für Präsenilin 2, das ähnlich wie PS1 aufgebaut ist (Abb. 1). *PSEN2* Mutationen wurden ursprünglich bei Wolga-Deutschen mit familiärer AK gefunden. Bisher sind nur sechs Mutationen in *PSEN2* bei Patienten mit autosomal dominant vererbter AK bekannt. Der Erkrankungsbeginn bei Mutationen in *PSEN2* ist etwas später als bei Patienten mit *APP* und *PSEN1* Mutationen und liegt in einem Bereich von 40 bis zu 75 Jahren.

Alle bisher genauer untersuchten *PSEN1* Mutationen führen zu einem Anstieg der $A\beta_{42}$ -Produktion und somit zur Plaque-Bildung bei Betroffenen. Dies bedeutet, dass diese Mutationen die γ -Sekretase-Aktivität so ändern, dass deren Spezifität zugunsten der zum größeren $A\beta_{42}$ führenden Schnittstelle verändert wird. Dies ist konsistent mit dem Befund, dass die Präseniline eine wesentliche Komponente der γ -Sekretase darstellen (Wolfe, 2002). Nach neueren Erkenntnissen ist davon auszugehen, dass es sich bei der γ -Sekretase um einen Komplex, bestehend aus Präsenilin(en) und den ebenfalls membranüberspannenden Proteinen APH1, PEN2 und Nicastrin handelt (Kopan und Xenia, 2004).

Häufigkeit von APP, PSEN1 und PSEN2 Mutationen bei EOFAD

Insgesamt finden sich bei etwas über 50% der Fälle mit autosomal dominanter AK und frühem Erkrankungsbeginn (EOFAD) Mutationen in einem der drei bekannten Gene. Die Häufigkeit von Mutationen in *PSEN1* wird mit 30–70%, die von *PSEN2* mit <5% und die von *APP* mit 10%–15% angegeben (Bird, 2003). Daraus folgt, dass es Mutationen in weiteren, bisher nicht bekannten Genen geben muss, die zu monogenen Formen der AK führen können.

Molekulare Diagnostik und genetische Beratung bei autosomal dominanter AK

Findet sich ein Hinweis auf autosomal dominante Vererbung einer AK in einer Familie, die bei Betroffenen darüber hinaus noch früh (im Alter von 40–65 Jahren) eingesetzt hat, (wobei einzelne Betroffene bei Erkrankungsbeginn bis zu 75 Jahre alt sein können), so besteht der Verdacht auf eine Mutation in einem der bekannten Gene. In diesem Fall kann eine Mutationsanalyse bei einem Betroffenen durchgeführt werden, wobei man, entsprechend der Häufigkeit der einzelnen Mutationen, mit der Untersuchung des *PSEN1*-Gens beginnt. Im Falle eines negativen Befundes werden anschließend die Exons 16 und 17 von *APP* und schließlich die kodierenden Exons von *PSEN2* sequenziert. Findet sich bei einem Betroffenen eine Mutation, so kann, wenn gewünscht, ein prädiktiver Test bei nicht Betroffenen der Familie angeschlossen werden. Dies sollte, ähnlich wie bei der prädiktiven Testung auf Huntington Krankheit, innerhalb von drei Beratungsgesprächen erfolgen. Im ersten Gespräch wird der Fragesteller über die Möglichkeiten und Aussagekraft eines Tests sowie über die bisher noch nicht vorhandenen kausalen Therapien im Fall eines positiven Befundes informiert. Nach einer Bedenkzeit von ca. 6 Wochen werden in einem 2. Gespräch die Implikationen eines prädiktiven Tests noch einmal besprochen und dann, sollte ein prädiktiver Test weiterhin gewünscht werden, EDTA-Blut zur molekularen Diagnostik abgenommen. Wenn die Test-Resultate vorliegen, wird in einem dritten Gespräch, das in Anwesenheit eines Psychologen oder einer Person des Vertrauens des Fragestellers erfolgt, der Befund mitgeteilt. Zu jedem Zeitpunkt der Beratung hat der Fragesteller die Möglichkeit, auf Befundmitteilung zu verzichten. Minderjährige sind grundsätzlich von einem prädiktiven Gentest ausgeschlossen, da bisher keine präventiven therapeutischen Verfahren zur Verhinderung oder Verzögerung des Ausbruchs einer AK bestehen.

Pränatale Diagnostik kann bei autosomal dominanten Formen der AK

angeboten werden, wenn einer der Eltern eine Mutation in einem der drei Gene trägt. Dies trifft auch für präimplantationsdiagnostische Verfahren, einschließlich der Polkörper-Diagnostik zu. Die erste erfolgreiche Präimplantationsdiagnostik mit Selektion von Embryonen, die das mutierte Gen trugen, wurde bereits an Polkörpern von Eizellen einer noch nicht symptomatischen Trägerin einer APP Mutation durchgeführt (Verlinsky et al., 2002). Bei pränatal- und präimplantationsdiagnostischen Verfahren ist jedoch zu berücksichtigen, dass der betroffene Elternteil mit hoher Wahrscheinlichkeit relativ früh an AK erkrankt und somit das nicht betroffene Kind weitgehend ohne diesen Elternteil aufwachsen wird.

Literatur

American-College-of-Medical-Genetics (1995) Consensus statement: statement in use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA* 274: 1627-1629.

Bird TB (2003) Early-Onset Familial Alzheimer Disease. <http://www.geneclinics.org>

Blacker D, Bertram L, Saunders AJ, Moscarillo TJ, Albert MS, Wiener H, Perry RT, Collins JS, Harrell LE, Go RC, Mahoney A, Beaty T, Faillin MD, Avramopoulos D, Chase GA, Folstein MF, McInnis MG, Bassett SS, Doherty KJ, Pugh EW, Tanzi RE, NIMH genetics initiative Alzheimer's disease study group (2003) Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. *Hum Mol Genet* 12: 23-32.

Breitner JC (1991) Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer's disease. *Ann Intern Med* 115: 601-606.

Esler WP, Wolfe MS (2001) A portrait of Alzheimer secretases – new features and familial faces. *Science* 293: 1449-1454.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 278: 1349-1356.

Graeber MB, Müller U (2003) Dementia with Lewy bodies: disease concept and genetics. *Neurogenetics* 4: 157-162.

Hutton M, Hardy J (1997) The presenilins and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 6: 1639-1646.

Kopan R, Ilagan MXG (2004) α -Secretase: proteasome of the membrane? *Nature Rev Molec Cell Biol* 5: 499-504.

Kowalska A (2003) Amyloid precursor protein gene mutations responsible for early-onset autosomal dominant Alzheimer disease. *Folia Neuro-pathol.* 41: 35-40.

Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Folea EJ, Glatt SL, Green RC, Jones R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Voliver L, Waring SC, Growdon JH, Farrer LA (1996) Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology* 46: 641-650.

Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, Sten C, Luthman J, Treplow DB, Younkin S, Naslund J, Lannfelt L (2001) The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci* 4: 887-893.

van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, et al. (1991) Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM risk factors research group. *Int J Epidemiol* 20, suppl 2: S13-S20.

Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, Mascian-gelo C, Lederer K, Kuliev A (2002) Preimplantation diagnosis for early-onset Alzheimer disease caused by V717L mutation. *JAMA* 287: 1018-1021.

Wolfe MS (2002) APP, Notch, and presenilin: molecular pieces in the puzzle of Alzheimer's disease. *International Immunopharmacology* 2: 1919-1929.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. A. Köhler für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrich Müller
Institut für Humangenetik
Justus-Liebig-Universität Gießen
Schlangenzahl 14
35392 Gießen
Tel. 0641 99-41600
Fax 0641/99-41609
ulrich.mueller@humangenetik.med.uni-giessen.de