



Das Wichtigste **4** Die Genetik der Alzheimer-Krankheit

In 90 % der Fälle wirken bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit erbliche Faktoren, Alterungsprozesse des Gehirns, Vorerkrankungen des Gehirns und Umwelteinflüsse zusammen.

Krankheitsrisiko bei Verwandten

Genetische Faktoren sind verantwortlich für gehäuftes Auftreten der Alzheimer-Krankheit in Familien. Deshalb finden sich bei ungefähr 30 % aller Alzheimer-Patienten weitere Betroffene in der engeren Verwandtschaft. Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) haben im Durchschnitt ein vierfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Das entspricht einer Wahrscheinlichkeit von fast 20 %, irgendwann im Leben die Krankheit zu bekommen. Für Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Onkel, Tanten, Neffen, Nichten etc.) ist diese Wahrscheinlichkeit mit 10 % gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt verdoppelt. Diese Werte beruhen auf einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 72 Jahren für Männer und von 78 Jahren für Frauen. Im höheren Lebensalter steigt die Gefahr an, bleibt jedoch deutlich unter 50 %. Sind mehrere Personen in einer Familie erkrankt, erhöht sich das Wiederholungsrisiko für Verwandte weiter. Außerdem ist ein früher Krankheitsbeginn des Ausgangspatienten (vor dem 60. Lebensjahr) mit einem höheren Wiederholungsrisiko für Verwandte verbunden als ein späterer.

Risikofaktoren

Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit. So beträgt die Wahrscheinlichkeit zu erkranken unter Berücksichtigung mehrerer Studien für 65-74jährige Personen etwa 1,7 %, für 75-84jährige etwa 11 % und für Personen über 84 Jahre etwa 30 %. Es gibt auch Gene, die das Auftreten der Alzheimer-Krankheit begünstigen, jedoch alleine als Ursache nicht ausreichen. Von diesen genetischen Risikofaktoren ist bisher erst die Variante $\epsilon 4$ des Gens für Apolipoprotein E (ApoE) gesichert. Das ApoE-Gen kommt in drei häufigen Varianten vor, die man als Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ bezeichnet. Die Häufigkeit des $\epsilon 4$ -Allels beträgt 10 % bei gesunden Personen, aber 30-42 % bei Alzheimer-Patienten. Das Vorliegen von einer oder zwei Kopien des $\epsilon 4$ -Allels erhöht also die Wahrscheinlichkeit, die Alzheimer-Krankheit zu bekommen. Allerdings stellt das $\epsilon 4$ -Allel weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für die Krankheit dar. Deswegen kann die Bestimmung des $\epsilon 4$ -Allels nicht für prognostische Zwecke herangezogen werden. Bestimmungen von ApoE sind allenfalls von begrenztem Nutzen für diagnostische Fragestellungen

Erbliche Formen der Alzheimer-Krankheit

Weniger als 2 % aller Fälle von Alzheimer-Krankheit werden dominant vererbt. Dies bedeutet, dass die Veränderung (Mutation) eines einzigen Gens für die Entstehung der Krankheit ausreicht und dass statistisch gesehen die Hälfte der Nachkommen eines Betroffenen ebenfalls erkranken. Bisher sind drei Gene bekannt, die bei autosomal dominant vererbten Formen der Alzheimer-Krankheit mutiert sein können. Es handelt sich um die Gene Präsenilin 1 und Präsenilin 2 auf den Chromosomen 14 bzw. 1, sowie um das auf Chromosom 21 gelegene Gen für das Amyloid-Vorläufer-Molekül (siehe Informationsblatt 2 zur Neurobiologie). Patienten mit Mutationen in einem dieser drei Gene erkranken in der Regel unter 60 Jahren. Das Erkrankungsalter ist bei Mutationen im Amyloid-Vorläufer-Gen besonders niedrig (um das 40. Lebensjahr), bei Präsenilin-2-Mutationen kann es in manchen Fällen auch jenseits des 70. Lebensjahres liegen.

Genetische Tests

Wenn der Familienstammbaum eines früh erkrankten Patienten Anhaltspunkte für die Vererbung der Alzheimer-Krankheit nach Mendelschen

Regeln ergibt, kann in seinem Blut festgestellt werden, ob er Träger einer Mutation in einem der drei gegenwärtig bekannten Gene ist. Selbstverständlich muss der Patient dafür nach gründlicher Aufklärung sein Einverständnis geben. Falls bei ihm eine Mutation nachgewiesen werden kann, ist es grundsätzlich auch möglich, bei seinen gesunden Verwandten nach dieser Mutation zu suchen. Von besonderer Bedeutung ist dies in der Regel für die Kinder. Ein solcher prädiktiver Gentest wirft aber erhebliche ethische Probleme auf. Vor allem gibt es gegenwärtig noch keine Möglichkeit für eine vorbeugende Behandlung.

Für dieses Informationsblatt danken wir

Prof. Dr. Ulrich Müller
Direktor der Instituts für Humangenetik
Justus-Liebig-Universität Gießen

08/99

Das Wichtigste - Informationsblätter

- 1 Die Epidemiologie der Demenz
- 2 Die neurobiologischen Grundlagen der Alzheimer-Krankheit
- 3 Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit
- 4 Die Genetik der Alzheimer-Krankheit
- 5 Die medikamentöse Behandlung der Alzheimer-Krankheit
- 6 Die nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer-Krankheit
- 7 Die Entlastung pflegender Angehöriger
- 8 Die Pflegeversicherung
- 9 Das Betreuungsrecht
- 10 Vorsorgevollmacht, Betreuungsverfügung, Patientenverfügung
- 11 Frontotemporale Demenz



**Deutsche Alzheimer
Gesellschaft e.V.**

Friedrichstr. 236
10969 Berlin

Tel.: 030/259 37 95 - 0
Fax: 030/259 37 95 - 29

Alzheimer-Telefon: 01803/17 10 17
9 Cent pro Minute
Mo - Do 9 - 18 Uhr
Fr 9 - 15 Uhr

E-Mail:
info@deutsche-alzheimer.de

Internet:
www.deutsche-alzheimer.de

Spendenkonto:
Bank für Sozialwirtschaft Berlin
BLZ 100 205 00
Konto 3377800