



## **Dysbetalipoproteinämie (MIM 107741) / Morbus Alzheimer (MIM 104300)**

syn. Typ III-Hyperlipidämie

### **Wissenschaftlicher Hintergrund / Genetik**

Das Apolipoprotein E (ApoE) ist ein polymorphes Lipoprotein, welches sich vor allem in triglyceridreichen Lipoproteinen (Very Low Density Lipoprotein = VLDL-Remnants) und Chylomikronen findet. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Aufnahme der VLDL-Remnants in die Leber durch Endozytose. Ist diese Aufnahme durch ein verändertes ApoE reduziert, entfalten VLDL-Remnants ihre atherogene Wirkung. Es kann zu Xanthomen sowie zu arteriellen Verschlüssen wie KHK, Apoplex und AVK kommen.

Zwei häufig vorkommende Punktmutationen im ApoE-Gen führen zum Austausch zweier Aminosäuren. Hierdurch entstehen drei verschiedene Isoformen des ApoE:

- E2 Cystein112 / Cystein158
- E3 Cystein112 / Arginin158
- E4 Arginin112 / Arginin158

Das ApoE3 ist mit ca. 73% das häufigste Allel in der westeuropäischen Bevölkerung. Die Häufigkeit der anderen Allele wird auf ca. 11% (ApoE2) und ca. 16% (ApoE4) geschätzt. Die verschiedenen Isoformen besitzen einen Einfluß auf die Lipidkonzentration im Serum und auf das relative Risiko für Arteriosklerose:

Die Isoform E2 prädisponiert in heterozygoter Form für eine milde Dyslipidämie. Homozygote Träger dieser Isoform entwickeln in ca. 5% der Fälle eine Typ III-Hyperlipidämie mit stark erhöhtem Arterioskleroserisiko; typisch ist eine breite  $\beta$ -Lipoprotein-Bande in der Elektrophorese. Günstig wirken Diät und evtl. HMG-CoA-Reduktasehemmer. Allerdings spielen bei der Ausprägung dieser Erkrankung andere Faktoren wie Adipositas, Ernährung, Diabetes und das Alter ebenfalls eine Rolle. Das Risiko, an einem M. Alzheimer zu erkranken, ist für hetero- und homozygote Träger dieser Isoform gering. Hier wird ein schützender Mechanismus des E2 Allels angenommen.

Die in der Bevölkerung häufigste vorkommende Isoform E3 ist nicht mit einer Hyperlipoproteinämie assoziiert.

Die Isoform E4 ist einer der Hauptrisikofaktoren für spät beginnende familiäre Formen und für sporadische Formen der Alzheimer-Erkrankung. ApoE4 ist außerdem mit erhöhten LDL- bzw. verringertem HDL-Cholesterinspiegel und mit der Typ V-Hyperlipidämie assoziiert. Das Risiko für den M. Alzheimer und das Erkrankungsalter sind stark davon abhängig, wie viele der beiden Allele in der Isoform E4 vorliegen. Bei homozygoten Trägern von ApoE4 steigt die Wahrscheinlichkeit, an M. Alzheimer zu erkranken, von 20% auf 50% und das

durchschnittliche Alter für den Beginn der Erkrankung sinkt von 84 auf 68 Jahre.

### **Methodik, Vorgehen und Dauer der Untersuchung**

DNA-Isolierung aus einer Blutprobe, Polymerase-Kettenreaktion und nachfolgende direkte Sequenzierung. Identifizierung des ApoE-Allels durch Bestimmung der Basensequenz an Position 112 und 158.

### **Material**

2 ml EDTA-, Citrat- oder Heparin-Blut.

### **Indikation zur Untersuchung**

Klinischer Verdacht auf Typ III-Hyperlipidämie (Hypercholesterolämie, erhöhte Triglyceride, trübes Serum und Vermehrung der IDL-Fraktion). Im Rahmen der Familienberatung.

### **Kosten der Untersuchung**

Die Kosten berechnen sich nach den EBM-Ziffern 172, 4977, 4982 und 4984 bzw. nach den GOÄ-Ziffern 80, 3920, 3922 und 3926. Die Abrechnung erfolgt mit Überweisungsschein oder mit einem privaten Untersuchungsauftrag.

### **Literatur**

- Breslow JL et al. J Lipid Res 23: 1224-35 (1982).
- Corder EH et al. Science 261: 921-3 (1993).
- Lambert J-C et al. Hum Mol Genet 9: 57-61 (2000).
- Saunders AM et al. Neurology 43: 1467-72 (1993).