



Fachinformation

▶ **ALZHEIMER-DEMENZ**



MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum

■ GENETISCHE URSACHEN DER ALZHEIMER-DEMENZ

Alzheimer-Demenz ist eine komplexe neurodegenerative Erkrankung, die im Alter zu kognitivem Abbau, Gedächtnisverlust und Funktionsbeeinträchtigungen führt. Charakteristische neuropathologische Befunde sind β -Amyloid-Plaques zwischen den Neuronen, intraneuronale Aggregationen des Tau-Proteins (sog. neurofibrilläre Tangles) und eine Amyloid-Angiopathie.

Obwohl die Mehrheit der Alzheimer-Fälle sporadisch auftritt, haben genetische Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der Krankheit.

■ GENETISCHE RISIKOFAKTOREN

Die meisten, nicht familiären Formen der Alzheimer-Demenz sind wahrscheinlich auf ein komplexes Zusammenspiel von exogenen und einer Vielzahl von einzeln betrachtet jeweils nur schwachen genetischen Risikofaktoren zurückzuführen.

▶ **APOE-Gen**

Das *APOE*-Gen (Apolipoprotein E) ist der stärkste bekannte genetische Risikofaktor für eine spät-manifestierende Alzheimer-Demenz (Erkrankungsbeginn >60-65 Jahre). Es existieren drei Hauptvarianten dieses Gens: *APOE2*, *APOE3* und *APOE4*. Personen, die zwei Kopien von *APOE4* erben (homozygotes *APOE4*-Allel), haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. Eine Genotypisierung im diagnostischen Kontext ist jedoch weder hochsignifikant noch hochspezifisch und sollte nicht für eine prädiktive Testung herangezogen werden. Es ist allerdings zu erwarten, dass in Zukunft weitere polygene Risikofaktoren identifiziert werden, die gemeinsam als polygener Risiko-Score eine bessere Risikoeinschätzung erlauben oder auch als Biomarker herangezogen werden können.

Im Zusammenhang mit den neuen monoklonalen Antikörpertherapien (Donanemab, Lecanemab, Aducanumab) ist die Genvariante *APOE4* möglicherweise Risikofaktor für das unerwünschte Auftreten von ARIA («amyloid-related imaging abnormalities«).

▶ **Familienanamnese**

Eine positive Familienanamnese ist ein weiterer bedeutender genetischer Risikofaktor. Wenn nahe Verwandte, insbesondere Eltern oder Geschwister, an Alzheimer-Demenz erkrankt sind, erhöht sich das individuelle Risiko erheblich.

■ SELTENE MONOGENE FORMEN DER ALZHEIMER-DEMENZ

Bei den seltenen monogen-erblichen Formen der Alzheimer-Demenz lässt sich die Erkrankung jeweils auf eine einzelne pathogene Varianten in einem bestimmten Gen zurückführen. Der Erbgang ist autosomal dominant mit reduzierter Penetranz.

Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise vor dem 65. Lebensjahr, damit gehören die monogenen Formen zur früh manifestierenden familiären Alzheimer Krankheit (EOFAD; englisch = Early-Onset Familial Alzheimer Disease)

Drei Gene sind für die Subtypen verantwortlich:

- ▶ **APP** (Amyloid-Vorläuferprotein),
- ▶ **PSEN1** (Presenilin-1) und
- ▶ **PSEN2** (Presenilin-2)

■ GENETISCHE DIFFERENTIALDIAGNOSEN ZUR ALZHEIMER-DEMENZ

Neben der Alzheimer-Demenz gibt es monogene Demenzerkrankungen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, die klinisch ein überlappendes Krankheitsbild zeigen können. Zu nennen sind hier insbesondere die frontotemporale Demenz oder CADASIL.

■ DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

Eine molekulargenetische Diagnostik ist sinnvoll, wenn aufgrund eines jungen Erkrankungsalters und/oder multipler betroffener Familienangehöriger der Verdacht auf eine familiäre Demenz besteht.

- ▶ Es gibt keine spezifische Altersgrenze, die allgemeine Regel lautet, dass bei einer einzelnen Person mit Alzheimer Demenz eine genetische Ursache umso wahrscheinlicher ist, je früher die Erkrankung beginnt. Bei einer Manifestation vor dem 50. Lebensjahr ist die Wahrscheinlichkeit einer monogenen Ursache am höchsten, nach dem 70. Lebensjahr am geringsten.
- ▶ Eine positive Familienanamnese (≥ 3 Betroffene) mit früh beginnender Demenz erhöht die Wahrscheinlichkeit einer monogenen Ursache.

Eine NGS-basierte Paneldiagnostik erfasst die bekannten monogenen Ursachen einer Alzheimer- oder anderen familiären Demenz. Bei differential-diagnostischem V.a. auf eine frontotemporale Demenz oder auf eine Chorea Huntington ist es wichtig, zusätzlich die Repeat-Expansion des *C9orf72*- bzw. *HTT*-Gens zu untersuchen, die in der NGS-basierten Diagnostik nicht erfasst werden.

■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter www.mgz-muenchen.de



Prof. Dr. med.
Elke Holinski-Feder



Prof. Dr. med.
Angela Abicht



Dr. med.
Teresa Neuhann

Fachärztinnen für Humangenetik



Dr. med. Pia Ahren^{2,6}
Dr. med. Stefanie Balg^{1,2}
Dr. med. Kerstin Becker^{1,2}
Dr. med. Anne Behnecke^{1,2}
Dr. med. Anna Lena Burgemeister^{1,2}
Dr. med. Carolina Courage^{1,2}
Prof. Dr. med. Isabel Diebold^{1,2,4}
Hannes Erdmann^{2,6}
Dr. med. Christian Gebhard^{2,6}
Dr. med. Antonia Kirchoff^{2,6}
Dr. med. Gloria Leszinski^{1,2,5}
Dr. med. Felicitas Maier^{1,2}
Dr. med. Yvonne Müller-Koch^{1,2}
Dr. med. Caroline von Plettenberg^{2,6}
Dr. med. Silja Robling^{1,2,3}
Dr. med. Zelia Schmederer^{2,6}
Dr. med. Miriam Stampfer^{1,2}
Dr. med. Verena Steinke-Lange^{1,2}
Dr. med. Maximilian Witzel^{2,4,6}

¹ Facharzt für Humangenetik

² in Anstellung

³ Fachärztin für Innere Medizin,
am MGZ nicht praktizierend

⁴ Facharzt/-ärztin für Kinder- und Jugendmedizin,
am MGZ nicht praktizierend

⁵ Fachärztin für Gynäkologie,
am MGZ nicht praktizierend

⁶ in Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
Prof. Dr. med. Angela Abicht
Dr. med. Teresa Neuhann

Partnerschaft von Fachärztinnen für Humangenetik mbB, MVZ



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13242-01-00

Die Akkreditierung gilt nur für den in
der Urkundenanlage D-ML-13242-01-00
festgelegten Umfang.

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de