DEMENZ
FORSCHUNG
STIFTUNG SYNAPSIS SCHWEIZ

Medienmitteilung

ApoE4: Der wichtigste genetische Risikofaktor für Alzheimer im Alter

Bei der Alzheimerdemenz unterscheidet man zwischen der genetisch vererbbaren Frühform und der sogenannt sporadischen Form, die im höheren Alter auftritt. Die Frühform ist sehr selten und macht deutlich weniger als ein Prozent aller Krankheitsfälle aus. Verursacht wird sie durch Veränderungen in einem von drei «Alzheimer-Genen.» Betroffene erkranken typischerweise bereits zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr. Die allermeisten Alzheimerfälle treten dagegen erst nach dem 65. Lebensjahr auf. Auch wenn bei dieser Spätform viele verschiedene Faktoren eine Rolle spielen, sticht ein Faktor klar heraus: ApoE4 gilt als mit Abstand wichtigster genetischer Risikofaktor für die Alzheimerkrankheit im Alter.

ApoE ist die Abkürzung für Apolipoprotein E, ein Protein, das von verschiedenen Zellen des Körpers produziert wird und eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel spielt. ApoE kommt in drei verschiedenen Varianten vor: Als ApoE2, ApoE3 und ApoE4. Jeder Mensch erbt von beiden Elternteilen je eine Kopie des Gens. Das Risiko, an Alzheimer zu erkranken, hängt sehr stark davon ab, welche beide Kopien man erbt.

ApoE2 scheint Menschen vor Alzheimer zu schützen. Wer diese Variante von beiden Elternteilen erbt, erkrankt sehr selten an Alzheimer - und wenn, dann erst im höheren Alter (siehe Grafik unten). Ein mittleres Alzheimerrisiko haben Menschen, die mindestens eine Kopie ApoE3 tragen. Dies ist zugleich die häufigste Variante in der Bevölkerung: Etwa 70 bis 80 Prozent der Europäer tragen mindestens eine Kopie ApoE3. Das höchste Alzheimerrisiko geht mit der ApoE4-Variante einher. Etwa 15 Prozent der Bevölkerung tragen eine Kopie der ApoE4-Variante. Diese Personen haben ein vierfach höheres Risiko als Träger von ApoE3. Wer diese Variante gleich zweimal geerbt hat, also homozygot ist, hat sogar ein 16-mal höheres Risiko.

Weltweit tragen nur etwa zwei Prozent der Bevölkerung zwei Kopien von ApoE4. Dieses Risikoprofil findet sich aber bei rund 15 Prozent aller Menschen mit Alzheimer. Daraus lässt sich schliessen, dass ApoE4 eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der Alzheimerkrankheit spielt.

Aggressivere Erkrankung

Die verschiedenen Genvarianten beeinflussen das Krankheitsrisiko deutlich. «Mit der Variante ApoE2/ApoE3 liegt das Risiko, im Alter von 80 Jahren an Alzheimer zu erkranken, bei nur 25 Prozent. Bei der homozygoten Variante ApoE4/ApoE4 liegt das Risiko dagegen bei über 90 Prozent. Der Unterschied ist gewaltig», sagt Aurélien Lathuilière, Arzt und Alzheimerforscher an der Universität Genf.

Untersuchungen von Hirngewebe bei Autopsien zeigen, dass mehr als 95 Prozent der homozygoten ApoE4-Träger an Alzheimer starben. Die ersten Krankheitssymptome machen sich in dieser Personengruppe bereits im Alter von 65 Jahren bemerkbar, also etwa zehn Jahre früher als bei ApoE3-Trägern. «Bei den Betroffenen kommt es zu einer stärkeren und schnelleren Ablagerung von Amyloid im Gehirn, was eines der typischen Kennzeichen von Alzheimer ist», sagt Lathuilière. Und auch das andere Markenzeichen, die Tau-Knäuel, breiten sich schneller im Gehirn aus. «Es scheint sich bei der homozygoten ApoE4-Variante also um eine aggressivere Erkrankung zu handeln.»

Demenz Forschung Schweiz – Stiftung Synapsis
Josefstrasse 92, CH-8005 Zürich, +41 44 271 35 11
www.demenz-forschung.ch, info@demenz-forschung.ch
Spenden IBAN: CH31 0900 0000 8567 8574 7

Doch wie genau wirkt Apolipoprotein E und warum erhöht die ApoE4-Variante das Risiko für Alzheimer? Wenn man den Mechanismus verstehen würde, könnte man versuchen, mit Medikamenten dagegen vorzugehen.

Der Zusammenhang zwischen ApoE4 und der Alzheimerkrankheit ist schon lange bekannt. «Schon seit den 1990er Jahren weiss man, dass diese Variante ein wichtiger Risikofaktor für Alzheimer ist», sagt Jérôme Robert vom Institut für Klinische Chemie am Universitätsspital Zürich. «Doch die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen versteht man bis heute immer noch erst in Ansätzen.»

Eine frühe Hypothese besagte, dass das Apolipoprotein E beim Abbau und der Beseitigung von Amyloid im Gehirn eine Rolle spielt. Dabei ist die ApoE4-Variante die am wenigsten effiziente, weshalb sich das Amyloid bei den Trägerinnen und Trägern von ApoE4 im Lauf der Jahre am schnellsten anreichert. «Wahrscheinlich ist da was dran», sagt Aurélien Lathuilière.

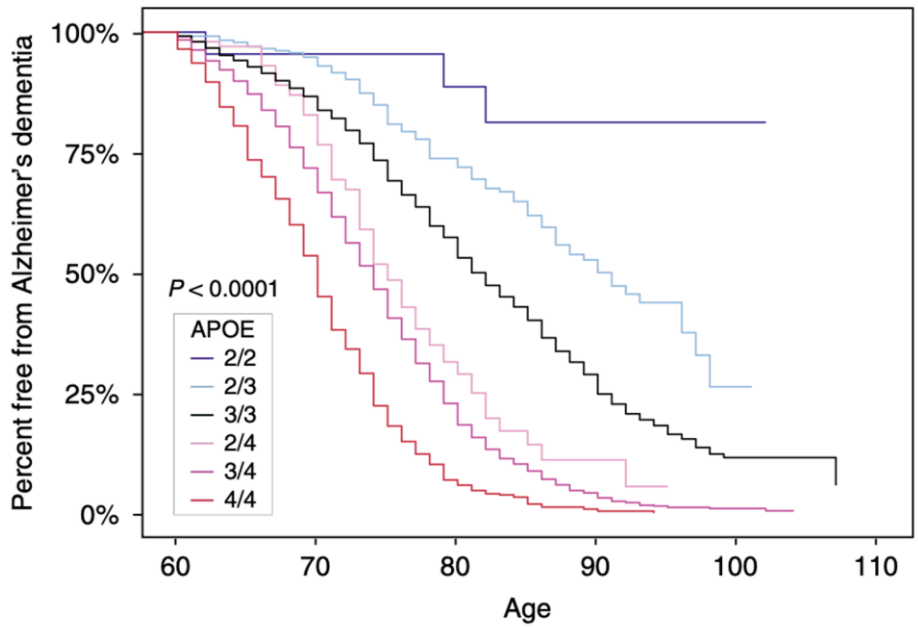
In seiner Forschung beschäftigt sich Lathuilière jedoch mit Tau, dem anderen wichtigen Kennzeichen der Alzheimerkrankheit. «Die Ausbreitung der Tau-Knäuel im Gehirn ist für die Vorhersage des kognitiven Abbaus viel wichtiger als die Ablagerungen von Amyloid», sagt er. Das Apolipoprotein E und Tau nutzen sehr ähnliche Mechanismen, um in die verschiedenen Gehirnzellen zu gelangen. Die Anwesenheit von ApoE könnte demnach die Verarbeitung und Beseitigung von Tau in den Zellen beeinflussen und somit den Tau-Spiegel im Gehirn verändern. «Möglicherweise hat die ApoE4-Variante zur Folge, dass Tau schlechter abgebaut wird und so zu einer höheren Tau-Belastung führt.»

Einen ganz anderen Ansatz verfolgt die Gruppe von Jérôme Robert. Anstatt sich auf die Wechselwirkung von ApoE mit Amyloid und Tau zu konzentrieren, den beiden bekanntesten Merkmalen von Alzheimer, wählt das Team einen bewusst offenen Zugang. «Es ist gut möglich, dass ApoE über bisher unbekannte Mechanismen wirkt, unabhängig von Amyloid oder Tau», so Robert. «Es könnte sich um einen völlig anderen Faktor handeln, den wir noch gar nicht kennen.» Apolipoprotein E wird von verschiedenen Zelltypen im Gehirn freigesetzt und dient als Trägermolekül für Lipide. Lange Zeit ging man davon aus, dass seine einzige Aufgabe darin besteht, Lipide von einer Zelle zur anderen zu transportieren. Heute weiss man jedoch, dass sich verschiedene Lipide und Proteine um das Apolipoprotein E aggregieren können. Die Doktorandin Evelina Voloviceva in der Gruppe von Jerôme Robert untersucht, ob die genaue Zusammensetzung dieser «Fracht» je nach Zelltyp und ApoE-Variante variiert. In ihrer Arbeit konzentriert sie sich auf die Gefässzellen im Gehirn. «Eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke zählt zu den ersten pathologischen Veränderungen bei Demenzpatienten, bevor sich erste kognitive Beschwerden oder Amyloid-Ablagerungen zeigen», sagt sie. Es ist möglich, dass bestimmte Bestandteile der «Fracht» bereits frühzeitig einen Einfluss auf die Gefässzellen und die Entstehung von Demenz haben.

Das sind allerdings noch alles Hypothesen. Doch schon heute stellt sich die Frage, ob man sich auf das ApoE-Gen testen lassen sollte - etwa um zu klären, ob die Hochrisikovariante vorliegt. **«**In der Vergangenheit haben wir die Patienten und Patienten in der Regel nicht getestet, da das Ergebnis keinen Einfluss auf ihre Behandlung hatte», sagt Lathuilière.
Das hat sich im vergangenen Jahr mit der Einführung des neuen Anti-Amyloid-Antikörpers Donanemab geändert. Denn homozygote ApoE4-Trägerinnen und -Träger weisen ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Hirnblutungen auf. In Europa werden diese Personen deshalb von einer Behandlung ausgeschlossen. Dies gilt auch für die Schweiz. «Aus diesem Grund testen wir nun immer mehr Menschen auf ApoE», sagt Lathuilière. «Ausserhalb der Behandlung mit den Antikörpern raten wir jedoch weiterhin von einem Test ab, da das Ergebnis keinen Einfluss auf die Art und Weise hat, wie wir Patienten versorgen.» Das könnte sich in Zukunft ändern, sollten irgendwann Medikamente verfügbar werden.

Homozygot, aber nicht krank
ApoE4 ist ein Risiko-, aber kein deterministisches Gen. Nicht jeder, der diese Genvariante aufweist, erkrankt an Alzheimer. «Es gibt 80-Jährige mit zwei Kopien, die kognitiv gesund sind», sagt Lathuilière. «Es spielen immer auch andere Risikofaktoren eine Rolle.» Der Zusammenhang zwischen der Genetik und anderen Risikofaktoren ist komplex. Ein geistig, körperlich und sozial aktives Leben, der Verzicht auf Rauchen und übermässigen Alkoholkonsum, die Behandlung von Seh- und Hörbeeinträchtigungen sowie die Kontrolle von Blutdruck, Blutzucker und Cholesterin können das Risiko beeinflussen. Dies trifft allerdings auf alle Genvarianten zu. «Auch Trägerinnen und Träger der ApoE3-Variante haben ein moderates Risiko und sollten ebenfalls auf einen gesunden Lebensstil achten.»

Und was die ApoE2-Variante betrifft: Zwar senkt diese Genvariante das Risiko für Alzheimer deutlich, in seltenen Fällen kann sie jedoch das Risiko von bestimmten Herz- und Gefässkrankheiten erhöhen. Kaum etwas im Leben hat ausschliesslich positive Seiten. Das gilt auch für die meisten Genvarianten.



Zürich, November 2026

Autorin
Demenz Forschung Schweiz – Stiftung Synapsis
Dr. Theres Lüthi, Scientific Writer

Kontakt
Demenz Forschung Schweiz – Stiftung Synapsis
Andrea Traber, Verantwortliche Public Fundraising & Kommunikation
Telefon: +41 (0)44 271 35 11
traber@demenz-forschung.ch
www.demenz-forschung.ch