

## 한국인 혈관성 치매환자에서 아포지단백 E ε4 대립유전자형의 발현빈도

강현욱 · 박미영

영남대학교 의과대학 신경과학교실

### Apolipoprotein E ε4 allele frequency in Korean Patients with Vascular Dementia

Hyun-Uk Kang, M.D., Mee Young Park, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

#### Address for correspondence

Mee Young Park, M.D.  
Department of Neurology, College of Medicine,  
Yeungnam University, 317-1 Daemyung-5-dong,  
Nam-gu, Daegu 705-035, Korea  
Tel: +82-53-620-3680  
Fax: +82-53-627-1688  
E-mail: mypark@med.yu.ac.kr

**Background:** The clinical significance of the apolipoprotein E (Apo E) ε4 allele in vascular dementia (VaD) has been a subject of debate. VaD is the most common subtype of dementia in Korean population. Apo E allele frequencies were evaluated in Korean patients with VaD diagnosed by the Erkinjuntti criteria of subcortical vascular dementia and mini-mental-state examination (MMSE) in this study. **Methods:** Forty patients participated in the study: 20 patients with VaD and 20 controls with no risk factors for stroke who had absolutely normal brain MRI findings. The Apo E genotype was determined by the polymerase chain reaction (PCR) and allele specific hybridization using the Apo E typing test kit. **Results:** The Apo E ε4 allele frequency in the VaD group was 20% and was not significantly different from those of normal controls (15%). The severity of dementia assessed by K-MMSE was not different between the VaD patients with Apo E ε4 allele and the VaD patients without Apo E ε4 allele. **Conclusions:** These results did not show neither increased frequency of Apo E ε4 allele in Korean VaD patients, nor any differences in trends compared to control subjects.

**Key Words:** Vascular dementia, Apolipoproteins E, Erkinjuntti criteria of subcortical vascular dementia

## 서 론

혈관성 치매(vascular dementia, 이하 VaD)는 뇌혈관의 죽상경화성 변화로 인한 대뇌 위축이 원인이 되어 의식(consciousness), 혹은 지각(perception)능력에는 거의 변화가 없이 지적(intellectual), 인지적(cognitive) 기능이 저하되는 질환으로 그 빈도에 있어서 서구에서는 알츠하이머형 치매(Alzheimer's disease, 이하 AD) 다음으로 많은 것으로 알려져 있으며 특히 한국 등 아시아에서는 가장 많은 빈도를 차지한다[1, 2]. 그러나, 임상 증상에 있어서 AD나 혼합성 치매 등, 기타 다른 치매와 감별이 어려운 경우가 많다. 특히 AD의 진단에 있어서 시행되고 있는 여러 가지 보조적인 검사들 중 하나가 Apolipoprotein E (이하 Apo E) 유전자형 검사이나 그 특이성에 대해서는 알려져 있지 않다[3]. Apo E 유전자에는 다형성(polymorphism)이 있어 3개의 대립유전자 ε2, ε3, ε4가 존재하는데, 이중 Apo E ε4 대립유전자는 현재까지 AD의 위험률을 높이고 발병연령을 낮추며[4, 5], 또한 choline acetyltransferase 활성도, 콜린성 신경세포의 감소 및 노인반 밀도의 증가와 관련이 있어 AD 환자의 조기진단과 조기 치료에 도움을 주는 것으로 알려져 있

으며, 신경손상에 대한 재생능력을 감소시킨다는 가설이 있다[6-8]. 그리고, Apo E ε4 대립유전자는 또한 동맥경화와 관련이 있다고 하며[9-13], 허혈 후의 뇌 조직에서 Apo E 면역반응성이 증가한다는 보고가 있다[14-16]. 또한 혈관성 병리 소견이 말기의 AD 환자에서 중복되어 나타나며 뇌혈관질환이나 심혈관계질환의 위험인자가 AD의 진행을 촉진하는 등 혈관성 요인이 AD와 VaD의 공통인자가 될 가능성이 많다. 이러한 심혈관계질환의 위험인자중의 하나로 Apo E ε4 대립유전자가 AD와 VaD발생에 불리하게 작용할 것이라고 하는데, 현재 VaD와 Apo E ε4 대립유전자의 관계에 대한 외국의 보고가 있으나 이견이 있으며[17-20], 한국인에서도 VaD환자에 있어 Apo E ε4 대립유전자의 발현빈도에 대한 연구가 있으나, VaD 환자의 진단 기준이 명확치 않거나, 대상환자의 수가 적은 점 등 아직 미비한 상태이다[21-23].

이에 본 연구는 한국인에서 임상적으로 VaD로 진단된 환자군과 정상대조군에서의 Apo E 유전자형 각각의 발현빈도를 알아보고 차이가 있는지 확인함으로써 Apo E 유전자형의 차이가 VaD의 발생에 기여하는 가를 평가하였다. 특히 VaD를 진단함에 있어서 Erkinjuntti의 피질하 혈관성 치매의 척도[24]를 이

용함으로써 피질의 허혈성 병변에 의한 VaD를 대상으로 제외하여, 타 연구에서와는 달리 VaD의 좀 더 공통된 병리적 기전을 가진 환자군을 대상으로 하여 Apo E ε4 대립유전자형의 발현빈도를 VaD에서 보고자 하였다. 또한 성별에 따른 Apo E 유전자형의 차이와 VaD환자군에서 Apo E ε4 대립유전자의 보유여부에 따른 치매정도의 차이 유무를 분석하였다.

## 대상과 방법

연구 대상은 1997년 11월부터 2002년 2월까지 영남대학병원 신경과에 내원한 55세 이상의 한국인으로, 각각은 VaD환자군과 정상대조군으로 나눠 분석하였다. 두 군 모두에서 일반적인 인구학적 정보(나이, 성별, 이름 등)와 병력과 관계된 정보(발병연도, 두부외상/고혈압/당뇨/심질환/고지혈증/갑상선질환/흡연/음주/약물투여의 과거력)를 조사하였고 일반적인 검사실 소견을 조사하였으며 신경학적 검사소견 및 Hachinski 허혈 척도를 조사하였으며 인지기능의 임상척도로 Korean Mini-mental state examination (이하 K-MMSE)[25]을 실시하였다. 모든 환자를 대상으로 뇌 자기공명영상을 시행하였다. 정상대조군은 과거병력이 없고 내원당시 두통 등 경미한 증상 외에는 특이한 신경계 질환이나 정신과적 질환이 없으며 신경학적 검사에서 이상소견이 없고 K-MMSE에서 27점 이상이며 뇌 자기공명영상이 정상인 경우를 대상으로 하였다. 치매는 DSM-IV[26]를 만족하고 K-MMSE가 24점 이하인 경우로, Hachinski 허혈 척도가 7점 이상이며 Erkinjuntti 피질하 혈관성 치매 진단기준을 만족할 때 VaD로 진단하였다.

Apo E 유전자형 검사는 우선 환자의 혈액을 채취하여 EDTA 관에 보관 후 Wizard Genomic DNA purification kit (Promega)를 이용하여 DNA를 추출한 뒤, 상용화된 INNO-LiPA (Line Probe Assay) Apo E test kit를 사용하여 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)을 실시하고 nitrocellulose strip상에서의 역보합결합의 원리를 이용한 band를 분석함으로 측정하였다.

통계처리로 각 환자군의 일반적 특성의 차이 및 Apo E ε4 대립유전자의 보유 여부와 K-MMSE의 관계는 Student's t-test를 이용하였고, VaD군과 정상대조군에서 각 Apo E 대립유전자의 빈도(allele frequencies) 및 Apo E ε4 대립유전자의 보유율(carrier frequency)은 Pearson Chi-square test를 이용하여 분석하였다.

## 결 과

VaD군(M:F=5:15)과 정상대조군(M:F=8:12)은 각각 20명으로, 두 군의 평균연령은 각각 67.6세와 61.1세이었다. VaD

군에서 치매 증상이 시작된 평균 연령은 66세로, 평균 이환 기간은 18.7개월이었다. 교육수준은 VaD군이 평균 4.5년, 정상군이 7.5년으로 정상군에 비해 VaD군에서 유의하게 낮았다( $p<0.05$ ). K-MMSE의 평균점수는 VaD군에서  $16.4\pm5.0$ , 정상군에서  $28.2\pm1.3$ 이었다( $p<0.05$ ). VaD군의 Hachinski 허혈 척도의 평균은  $11.9\pm1.7$ 로 나타났다(Table 1). 그 외에도 VaD군은 5예에서 뇌경색에 의한 국소 신경학적 장애를 보였고, 고혈압이 13예, 당뇨병이 8예, 그리고 고지혈증, 심방세동이 각각 1예에서 관찰되었으며, 그 외 두부외상이나 갑상선질환의 병력을 가진 예는 관찰되지 않았고, 정상군에서는 이상과 같은 병력을 가진 예가 없었다.

VaD군의 Apo E ε4 대립유전자의 빈도 및 보유율은 각각 20%, 35%로 나타났으며, 정상대조군에서는 각각 15%, 30%로 나타나 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 외 Apo E ε2 및 E ε3 대립유전자의 빈도에서도 VaD군이 각각 7.5%, 72.5%로 나타났으며, 정상대조군에서는 각각 5%, 80%로 나타나 Apo E 유전자형은 두 군에서 동일하게 ε3/3가 가장 많았으며 역시 유의한 차이를 보이지 않았다. Apo E ε4 대립유전

**Table 1.** General characteristics of subjects (Mean±SD)

Groups	Vascular dementia patients (N=20)	Normal controls (N=20)
Sex (M:F)	5:15	8:12
Age	67.6±9.1	61.1±9.2
Age of onset	66.0±9.1	-
Duration of disease (months)	18.7±13.8	-
Education (years)	4.5±4.5*	7.5±4.5
K-MMSE Score	16.4±5.0*	28.2±1.3
HIS Score	11.9±1.7	-

K-MMSE: Korean Mini-mental state examination, HIS: Hachinski ischemia score. \* $p<0.05$ .

**Table 2.** Apolipoprotein E genotypes and allele frequencies in vascular dementia patients and normal controls

	Vascular dementia patients (N=20)	Normal controls (N=20)
Genotype frequency		
ε2/2	-	-
ε2/3	3	2
ε3/3	10	12
ε2/4	-	-
ε3/4	6	6
ε4/4	1	-
Allele frequency (%)*		
ε2	7.5%	5.0%
ε3	72.5%	80.0%
ε4	20.0%	15.0%
Carrier frequency (%)†		
ε4≥1	35.0%	30.0%
ε4<1	65.0%	70.0%

\*:  $p=0.729$  by Pearson Chi-square test, †:  $p=0.379$  by Pearson Chi-square test.

**Table 3.** Comparison of Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  carrier with respect to MMSE in vascular dementia patients (Mean $\pm$ SD)

Apo E $\epsilon 4$ Carrier	Duration of disease* (months)	Age	MMSE <sup>†</sup>
$\epsilon 4 \geq 1$	15.6 $\pm$ 11.5	74.0 $\pm$ 6.8	14.0 $\pm$ 5.6
$\epsilon 4 < 1$	20.4 $\pm$ 15.1	64.1 $\pm$ 8.4	17.6 $\pm$ 4.4

\*:  $p=0.437$  by Student's t-test, <sup>†</sup>:  $p=0.249$  by Student's t-test.

**Table 4.** Comparison of Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele frequencies with respect to sex in subjects

Sex	Apo E $\epsilon 4$ allele frequency*
Men (N=26)	4 (15%)
Women (N=54)	10 (18%)

\*:  $p=0.730$  by Pearson Chi-square test.

자를 보유한 경우 VaD군의 1예에서만 동종 접합형(homozygote)이었으며, 그 외의 모든 예에서  $\epsilon 3/4$  이형 접합형(heterozygote)으로 나타났다(Table 2).

VaD군에서 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 보유자와 비보유자의 K-MMSE 평균점수의 비교시 각각 14.0 $\pm$ 5.6, 17.6 $\pm$ 4.4로 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 보유자가 비 보유자에 비해 낮게 나타났으나 두 군간의 연령을 보정한 후 유의한 차이는 없었으며 질환에 이환된 평균기간도 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

전체 40명중 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 보유율은 남성 15%, 여성 18%로서 남녀간의 차이는 없었다(Table 4).

## 고 찰

현재까지 서양에서 보고된 바에 의하면 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자를 보유한 경우 AD의 임상적 진단에 도움이 될 수 있음을 시사하였으며[27, 28], 또한 한국인과 같은 동양인에 있어서도 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 존재는 AD의 유전적 위험인자가 됨이 보고되고 있다[17, 21, 28, 29]. 그러나, VaD환자의 경우에 있어서 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 발현 빈도는 아직 이견이 있는 상태로, AD와 유사하다는 보고가 있는 반면[20, 27], 정상군과 AD의 중간정도이거나[19, 30] 정상군과 차이가 없다는 등 보고마다 그 결과가 다양하다[3, 31, 32].

뿐만 아니라 정상인 중 기억력 장애나 인지력 장애를 호소하는 경우에 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 발현빈도가 높은 것과 관계 있다는 보고가 있고, 최근에는 혈관성 병리가 AD에서 공존한다는 가설이 강력히 대두되는데, 이는 VaD와 AD의 병리적 원인이 서로 공통점을 가질 수 있으며 AD에서 불리하게 작용하는 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자가 VaD에서도 동일한 효과를 나타낼 수 있음을 시사한다. 이외에도 아포지단백의 신경계 보호작용기능과 관련하여 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자는 비 특이적으로 모든 치매의 공통된 위험인자일 가능성도 있다[10, 27, 33, 34]. 또한

Apo E  $\epsilon 4$  유전자형은 동양인의 경우 서양인에 비해 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자형의 빈도가 비교적 낮게 나타나고 있으며[35, 36], VaD환자에 있어서 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 빈도가 인종에 따라 달리 보고되고 있어[17-20], 한국인 VaD 환자에 있어서 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 빈도를 조사하는 것이 타 인종과의 비교 및 AD와의 감별진단 가능성 여부를 파악하는데 도움이 되리라고 여겨진다. 특히 본 연구에서는 VaD 환자군을 선별함에 있어 현재까지의 대부분의 보고에서 이용한 NINDS-AIREN 척도[37]와는 달리 Erkinjuntti 피질하 혈관성 치매 척도와 이에 따른 뇌 자기공명영상의 기준에 합당한 예를 선별함으로써 혼합성 치매나 기타 다른 원인의 치매가 대상이 될 수 있음을 최대한 배제하였으며, 피질의 병변에 의한 VaD의 가능성 또한 배제하였으므로, VaD 환자군의 병리적 기전이 보다 동일하다고 할 수 있다.

본 연구의 결과로서 VaD 환자군의 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 발현 빈도는 기존의 한국인을 대상으로 한 연구결과와 마찬가지로 정상대조군에서와 큰 차이를 보이지 않았다[21-23]. 따라서 한국인에서 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자가 AD의 유전적 위험 인자로 진단적 가치를 가질 때 이는 또한 치매환자의 원인을 진단함에 있어서 VaD와의 감별진단에도 도움을 줄 가능성이 있음을 시사하며, 혼합성 치매의 진단에도 기여하는 바가 있을 가능성이 있다.

Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 보유율이 여성에서 높으며, 이는 치매의 유병률에 영향을 미친다는 보고가 있다[38]. 본 연구에서는 성별에 따른 Apo E 유전자형의 차이를 관찰할 수는 없었다.

Apo E 유전자형과 치매의 정도는 무관하다는 보고가 있으며[39, 40], 본 보고에서는 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자를 보유한 경우 치매의 정도가 좀 더 심한 양상으로 나타났으나, 두 군간의 연령을 보정한 후에는 역시 유의한 차이를 보이지는 않았다.

본 연구의 결과로서 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 발현빈도가 정상인에 비해 증가되어 있지 않으며 이는 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자는 한국인 VaD 환자에 있어 유전적 위험인자가 되지 않는다는 것을 시사한다고 할 수 있다. 이는 Apo E  $\epsilon 4$  대립유전자의 발현빈도가 높은 서양인 VaD 환자의 연구결과와는 다소 다른 결과이며 기타 Apo E  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  대립유전자의 빈도도 정상군과 차이를 보이지 않음을 알 수 있었다. 그러나, 한국인을 대표하기에는 그 대상수가 많지 않아 향후 보다 큰 규모의 조사가 필요할 것이며 동시에 기타 다른 원인의 치매에 있어서의 Apo E 유전자형의 빈도도 같이 연구되어야 할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Nyenhuis DL, Gorelick PB. Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1437-48.

2. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-years-olds. *N Engl J Med* 1993; 328: 153-8.
3. Pirttilä T, Lehtimäki T, Rinne J, Mattila K, Frey H, Nikkari T. The frequency of apolipoprotein E4 allele is not increased in patients with probable vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 352-4.
4. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E phenotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697-9.
5. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 and risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
6. Poirier J, Aubert I, Bertrand P. Apolipoprotein E4 and cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease: A role for the amyloid/apoE4 complex? In: Giacolini E and Becker RE, eds. *Alzheimer's disease: Therapeutic strategies*. Boston: Birkhauser 1994: 72-6.
7. Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9649-53.
8. Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, Weisgraber KH, Mahley RW, Pitas RE. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1997; 264: 850-2.
9. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240: 622-30.
10. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.
11. Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C, Yki-Jarvinen H, Valle M, Nikkila EA, et al. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease. Increased prevalence of apolipoprotein E4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 237-41.
12. Van Bockmeer FM, Mamotte CDS. Apolipoprotein E4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 879-80.
13. Eichner JE, Kuller LH, Orchard TJ, Granitis GA, McCallum LM, Ferrell RE, et al. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 160-5.
14. Kida E, Pluta R, Lossinsky AS, et al. Complete cerebral ischemia with short-term survival in rat induced by cardiac arrest. II. Extracellular and intracellular accumulation of apolipoprotein E and J in the brain. *Brain Res* 1995; 674: 341-6.
15. Strittmatter WJ, Saunders AM, Alberts MJ, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to B-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977-81.
16. Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, Wakita H, Nakamura S, Kimura J, et al. Immunohistochemical study of apolipoprotein E in human cerebrovascular white matter lesions. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90: 608-14.
17. Jun Kawamata, Seigo Tanaka, Shun Shimohama, Kunihiko Ueda, Jun Kimura. Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994; 57: 1414-6.
18. Stengård JH, Pekkanen J, Sulkava R, Ehnholm C, Erkinjuntti T, Nissinen A. Apolipoprotein E polymorphism, Alzheimer's disease and vascular dementia among elderly Finnish men. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 297-8.
19. Kálmán J, Juhász A, Császár A, Kanka A, Rimanóczy Á, Janka Z, et al. Increased apolipoprotein E4 allele frequency is associated with vascular dementia in the Hungarian population. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 166-8.
20. Aldrin E, Molero, Gloria Pino-Ramirez, Gladys E. Maestre. Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E- $\epsilon$ 4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study. *Neuroscience Letters* 2001; 307: 5-8.
21. Bang OY, Kwak YT. Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis and differential diagnosis of Alzheimer's Disease. *J Korean Neurol Assoc* 2000; 18: 568-74.
22. Song JH, Kim JQ. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele in Korean patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *Korean J Clin Pathol* 1996; 6: 95-100.
23. Lee YS, Na DL, Kim JW. Association of Apolipoprotein E Genotypes with Late-onset Alzheimer's Disease in Korea. *J Korean Neurol Assoc* 1996; 14: 538-42.
24. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl.* 2000; 59: 23-30.
25. Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-8.
26. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*. *Stroke* 2000; 31: 2952-7.
27. Zuliani G, Ble' A, Zanca R, Munari MR, Zurlo A, Vavalle C, et al. Genetic polymorphisms in older subjects with vascular or Alzheimer's dementia. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 304-8.
28. Isoe K, Urakami K, Sato K, Takahashi K. Apolipoprotein E in patients with dementia of the Alzheimer type and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 133-7.
29. Nobutsugu H, Minoru Y, Satoshi T, Hajime K, Etsuro M. Effect of the apolipoprotein E (epsilon)4 allele on white matter hyperintensities in demen-

- tia. *Stroke* 2000; 31: 1263-8.
30. Treves TA, Bornstein NM, Chapman J, Kimovitzki S, Verchovsky R, Asherov A, et al. ApoE-epsilon 4 in patients with Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996; 10: 189-91.
  31. Palumbo B, Parnetti L, Nocentini G, Cardinali L, Brancorsini S, Riccardi C, et al. Apolipoprotein-E genotype in normal aging, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Neurosci Lett* 1997; 231: 59-61.
  32. Higuchi S, Arai H, Nakagawa T, Muramatsu T, Sasaki H, Trojanowski JQ. The apolipoprotein E gene in Binswanger's disease and vascular dementia. *Clin Genet* 1996; 50: 459-61.
  33. Deborah BM, Brenda B, Michael LM, Jeremy S, James S, David G, et al. The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular illness. *Atherosclerosis* 1998; 140: 173-80.
  34. Hixson JE. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males: pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1237-44.
  35. Kao JT, Tsai KS, Chang CJ, Huang PC. The effects of apolipoprotein E polymorphism on the distribution of lipids and lipoproteins in the Chinese population. *Atherosclerosis* 1995; 114: 55-9.
  36. Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, et al. Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 1995; 41: 1068-86.
  37. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
  38. Payami H, Zarepari S, Montee KR, Sexton GJ, Kaye JA, Bird TD, et al. Gender difference in apolipoprotein E associated risk for familial Alzheimer's disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer's disease in women. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 803-11.
  39. Frisoni GB, Govoni S, Gergold C, Bianchetti A, Calabresi L, Franceschini G, et al. Gene dose of the epsilon 4 allele of apolipoprotein E and disease progression in sporadic late onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 37: 596-604.
  40. Holmes C, Levy R, McLoughlin DM, Powell JF, Lovestone S. Apolipoprotein E: Non-cognitive symptoms and cognitive decline in late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 61: 580-3.