

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA APOLİPOPROTEİN E VE ANJİOTENSİN CONVERTİNG ENZİM GEN POLİMORFİZMİ

Göksel SOMAY, Handan MISIRLI, Meltem GÜLER, Tülay ÇALIŞKAN,
Nur SAYHAN, Y. Nuri ERENOĞLU

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Nöroloji Kliniği,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler, İstanbul

ÖZET

Apolipoprotein E (ApoE) ve Angiotensin Converting Enzyme (ACE) polimorfizmi, kardiovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite için artmış risk ile ilişkili bulunmuş ve son zamanlarda ateroskleroz, Alzheimer tipi demans ve serebrovasküler hastalıklarda anlamlı risk faktörü olarak rol aldıkları ileri sürülmüştür. ACE genotip grupları DD, ID, II temel özellikleri için, ApoE ise 3 major isoformu olan Epsilon 2 (E2), Epsilon 3 (E3), Epsilon 4 (E4) allelleri için incelenmiştir. Bu çalışmada, iskemik veya hemorajik strok'u olan hastalarda ApoE ve ACE gen polimorfizmi incelenmiş ve risk faktörleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, 2000-2001 yılları arasında strok tanısı ile izlenen 29 infarkt, 20 hemorajili hasta, yaş grubu ile uyumlu 20 kontrol ile karşılaştırılarak prospektif olarak incelenmiştir. Hastalar 45-88 yaş arasında olup hemorajili grubunda yaş ortalaması 65.80±10.92, infarkt grubunda 67.62±10.34 olarak bulunmuştur. Hemorajili grubunun %50'si kadın, %50'si erkek, infarkt grubunun %51.7'si kadın, %48.3'ü erkek olup yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. ACE gen polimorfizmine DD, ID, II genotipleri gruplandırılarak bakıldığında hemorajili ve infarkt grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=0.49$, $p>0.05$). ApoE dağılımları E2/E2, E2/E3, E3/E3, E3/E4 olarak gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=3.45$, $p>0.05$). Hemorajili ve infarkt grupları arasında risk faktörü olarak belirlenen hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü ve hiperlipidemi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Anahtar Sözcükler: Serebrovasküler hastalık, ApoE, ACE

APOLİPOPROTEİN E AND ANGIOTENSİN CONVERTING ENZYME GEN POLYMORPHISM IN STROKE PATIENTS

It was found that there was a relationship between ApoE and ACE polymorphism and the risk of morbidity and mortality in cardiovascular diseases. In nowadays, atherosclerosis, Alzheimer Disease and Cerebrovascular diseases have also such an accordance with ApoE and ACE as significant risk factors. ACE genotype groups were looked for basic specialty like DD, ID, II and ApoE for Epsilon 2 (E2), Epsilon 3 (E3), Epsilon 4 (E4) alleles as 3 major isophorms. In this study, we investigated ApoE and ACE polymorphism in ischemic and hemorrhagic stroke and evaluated the relationship of risk factors. We compared prospectively 29 ischemic and 20 hemorrhagic stroke with the same group of 20 control people. Patients were between 45 and 88 years old, ischemic group mean age 67.62±10.34 and hemorrhagic group was 65.80±10.92. Of hemorrhagic patients 50% were women and 50% men, ischemic patients 51.7% women and 48.3% men. We couldn't find any significant importance compared to age and sexes. There was no meaningful difference between hemorrhagic and ischemic group and control group in comparison with genotype group of ACE gen polymorphism ($\chi^2=0.49$, $p>0.05$). After making groups of E2/E2, E2/E3, E3/E3, E3/E4 and comparing them with control group, there was no significant difference ($\chi^2=3.45$, $p>0.05$). Also, there was no significant difference between ischemic and hemorrhagic group as compared with risk factors of hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarctus, hyperlipidemi and coronary heart disease.

Key words: Cerebrovascular disease, ApoE, ACE

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH)'larda genetik faktörler önemlidir. Strokta yatkınlık yapan bazı nadir metabolik ve koagülasyon bozukluklarının genetik temeli gibi çoğu stroklu hastada genetik predispozisyonun temeli tam bilinmiyor. Genetik etkiler, hem bağımsız olarak etkili olurlar hem de hipertansiyon gibi risk faktörlerini modüle ya da predispoze ederler (1).

Anjiotensin I converting enzim (ACE) gen polimorfizmi, yeni bir potent risk faktörü olarak

strok ile ilişkilidir. ACE gen polimorfizmi, standart PCR metodu ile genomik DNA kullanılarak periferik kan lökositlerinden bakılır. ACE gen polimorfizmi 3 genotip olarak; II genotipi, DD genotipi, ID genotipi şeklinde sınıflandırılır (2). ACE, renin-anjiotensin sisteminde hız kısıtlayıcı bir enzim olup vasküler olaylarda onarım ve aterosklerozda görevlidir. Fakat iskemik strok'ta patogenezdaki önemi tam olarak bilinmiyor (3). ACE'de delesyon (D)/ insersiyon (I) polimorfizmi son zamanlarda kalp hastalığı, strok ve Alzheimer tipi demans (AD) ile ilişkili bulunmuştur. Öte

yandan ACE'in nörolojik hastalığı olanlarda aktiviteyi artırdığı bildirilmektedir (4).

Apolipoprotein E (ApoE), polimorfik bir glikoproteindir. Spesifik lipoprotein reseptörlerine lipid partiküllerini bağlamada aracıdır. Esas olarak karaciğerde sentezlenir, fakat beyin içinde de önemli miktarlarda salınır ki Apo E, kolesterol ve lipid transportunda temel aracıdır. Bu da membran korunması ve onarımı için önemli role sahip olmasını sağlar. ApoE, 19. kromozomun uzun kolunda lokalize olan 4- exon geni ile şifrelenir. 3 major izoformu olarak bilinen Epsilon 2 (E2), Epsilon 3 (E3), Epsilon 4(E4) farklı amino asitlerin değişimi ile oluşurlar (5). ApoE allelleri (E4/E4 gibi) ve taşıyıcıları (E3/E4 gibi) alt grupları olup bunlara çeşitli hasta gruplarında bakılmıştır. Özellikle ApoE-E4 alleli çeşitli çalışmalarda Alzheimer tipi demans, ateroskleroz, iskemik strok ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ApoE-E4 allelinin serebral amiloid anjiyopati (SAA)'ye predispozan olduğu kesin kanıtlarla ileri sürülmüş olup E2 allelinin SAA'ye sekonder hemorajilerde ilişkili bulunmuştur (6,7).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2000-2001 yılları arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Nöroloji servisinde yatırılarak incelenen iskemik strok'lu 29, İntraserebral hemoraji (ISH)'li 20 hasta ve yaş grubu uyumlu herhangi bir hastalık anamnezi olmayan 20 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı iskemi ve hemoraji grubunda etkilenen damar alanı dikkate alınmamıştır.

Hastaların tanısı anamnez, muayene bulgusu ve görüntüleme yöntemleri olarak Kranyal Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile konulmuştur. Risk faktörleri olarak hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü, hiperlipidemi araştırılmıştır.

Hastalar infarkt ve hemoraji grubu olarak sınıflandırılmıştır. Her bir hasta grubu ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri ACE ve ApoE gen polimorfizmi için incelenmiştir. ACE genotip grupları DD, ID, II temel özellikleri için; ApoE dağılımları ise E2/E2, E2/E3, E3/E3, E3/E4 olarak gruplandırılarak çalışılmıştır. ACE ve ApoE gen polimorfizmi çalışması, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde genomik DNA izolasyonu için standart PCR metodu ile periferik

kan lökositlerinden bakılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler, SPSS V.10 paket programı ile yapılmıştır. Grupların yaşları tek yönlü ANOVA testi ile, diğer kıyaslamalar ise X^2 testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hemoraji grubundaki hastalar 45-84 yaş arasında olup yaş ortalaması 65.80 ± 10.92 idi. Infarkt grubunda ise hastalar 46-88 yaş arasında olup yaş ortalaması 67.62 ± 10.34 idi. Kontrol grubu 50-72 yaş arasında olup yaş ortalaması 61.2 ± 5.03 idi. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($F=2,84$ $p > 0.05$) (Tablo I).

Tablo I: Hasta ve kontrol gruplarının yaş özellikleri

	HEMORAJİ GRUBU	İNFARKT GRUBU	KONTROL GRUBU	F	P
YAŞ	$65,80 \pm 10,92$	$67,62 \pm 10,34$	$61,2 \pm 5,03$	2,84	>0,05

Hemoraji grubunda 10 (%50) kadın, 10 (%50) erkek hasta vardı. Infarkt grubunda 15 (%51.7) kadın, 14 (%48.3) erkek hasta vardı. Kontrol grubunda 15 (%75) kadın, 5 (%25) erkek vardı. Hemoraji grubu, infarkt grubu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=3,36$ $p > 0.05$) (Tablo II).

Tablo II: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

	KADIN	ERKEK
HEMORAJİ GRUBU	10(%50)	10 (%50)
İNFARKT GRUBU	15 (%51,7)	14 (%48,3)
KONTROL GRUBU	15 (%75)	5 (%50)

Hasta ve kontrol grubu arasında ACE ve ApoE dağılımları Grafik I ve II'de gösterilmektedir.

ACE polimorfizmine DD, ID, II genotipleri gruplandırılarak bakıldığında hemoraji grubu ile infarkt grubu arasında ACE dağılımları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=2,40$ $p > 0.05$). Ayrıca çalışılan hasta grubu (hemoraji+infarkt) ile kontrol grubu ($X^2=0.49$ $p > 0.05$); hemoraji grubu, infarkt grubu ve kontrol grubu ACE dağılımları açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında da ($X^2=2,85$ $p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo III).

Tablo III: Hasta ve kontrol grupları arasında ACE dağılımı

	DD	ID	II
HEMORAJI GRUBU	9	7	4
INFARKT GRUBU	7	15	7
KONTROL GRUBU	7	10	3

ApoE dağılımları E2/E2, E2/E3, E3/E3, E3/E4 şeklinde gruplandırılmıştır. Hemoraji grubu ile infarkt grubu ApoE dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,92$ $p>0.05$). Ayrıca çalışma grubu (Hemoraji+infarkt) ile kontrol grubu ($X^2= 3,45$ $p>0.05$); hemoraji, infarkt ve kontrol grupları ApoE dağılımları açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında da ($X^2=5.68$ $p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo IV).

Tablo IV: Hasta ve kontrol grupları arasında ApoE dağılımı

	E2/E2	E2/E3	E3/E3	E3/E4
HEMORAJI	2	3	13	2
INFARKT	1	2	22	4
KONTROL	0	2	11	7

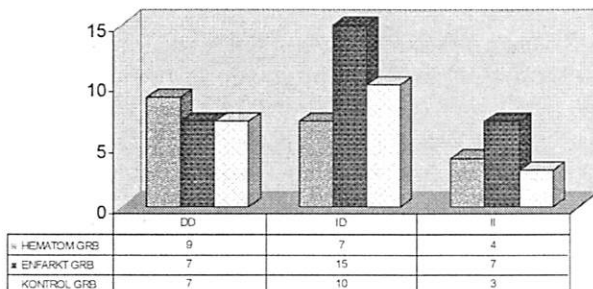
Bu çalışmada hemoraji ile infarkt grupları arasında risk faktörleri olarak kabul edilen hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü ve hiperlipidemi dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=1,62$, $X^2= 0,15$, $X^2= 0,19$, $X^2= 0,74$, $X^2=1,27$ $p>0.05$) (Tablo V).

Tablo V: Risk faktörlerinin dağılımı

	HT	DM	KKH	MI	H.LIP.
HEMORAJI	12 (%60)	4 (%20)	1 (%0,5)	3 (%15)	1 (%0,5)
INFARKT	19 (%65,5)	6 (%20,6)	6 (%20,6)	0	0

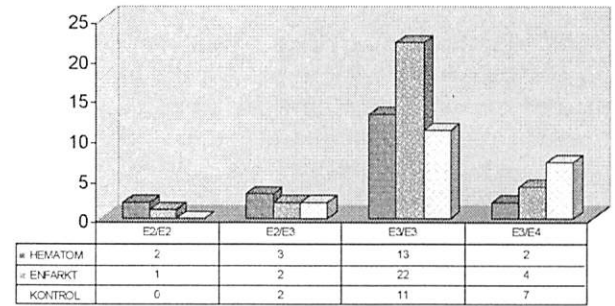
GRAFİK I: ACE Dağılımları

ACE DADILIMLAR



GRAFİK II: ApoE Dağılımları

ApoE DADILIMLAR



TARTIŞMA

ACE gen delesyon polimorfizmi (D), son zamanlarda strok için anlamlı risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Strok'larda patogenezdaki önemi tam bilinmiyor. ACE geninin İnsersiyon(I)/ Delesyon (D) polimorfizmi bazı popülasyonlarda miyokard infarktüsü, laküner strok ve artmış intimal-medial kalınlaşma ile ilişkili bulunmuştur. ACE genotip grupları DD, ID, II temel özellikleri için karşılaştırılmış. ACE'in I/D polimorfizmi ve strok arasındaki ilişkiyi tespit etmek için iskemik strok olan hastalarda risk faktörü olarak rolüne bakılmış. 181 iskemik strok'lu hastalar ile kontrol grubu arasında ACE genotipleri ve allellerinin dağılımında farklılık tespit edilmemiş. Bu hastalarda kortikal ve laküner infarkt arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir (8). Aynı amaçlı bir başka çalışmada, ekstrakraniyal arter stenozu % 50 veya üzerinde olanlarda olmayanlara göre DD genotipi daha yüksek bulunmuş ki bu hastalar aynı zamanda hipertansif durumdaymış (9).

Bazı kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olarak ACE geninin I/D polimorfizmi ileri sürülmüştür. Kardiyovasküler faktörler, iskemik strok için iyi bilinen risk faktörleri olduğundan nonhipertansif iskemik strok'lu hastalarda ACE polimorfizmine bakılmış ve anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bundan dolayı nonhipertansif hastalarda strok için ACE polimorfizminin tek başına risk faktörü olamayacağı düşünülmüştür (10). İskemik strok ve iskemik kalp hastalığı olan hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırmalı kıyaslanmış ve hasta gruplarında (İskemik strok'ta % 22, İskemik kalp hastalığında %43) D/D genotipi frekansı daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiş

olup bu hastalarda cinsiyet ve yaş farkı da bulunmamıştır (11).

Intrakranyal sakküler anevrizmalarda ACE gen polimorfizmine bakıldığında anevrizma grubunda D/D genotipi kontrollere göre daha düşük olarak bulunmuş ve bu hastalarda hipertansif olan ve olmayanlar arasında fark bulunmamış ve burada ACE gen heterojenitesinin intrakranyal anevrizmanın etyolojisi ile korele olabileceği düşünülmüştür (2).

İskemik strok'lar üzerinde yapılan yoğun çalışmalardan başka üç strok grubunu karşılaştıran bir çalışmada (ISH, iskemik strok alt grupları olarak büyük damar hastalığı, küçük damar hastalığı, laküner) yine anlamlılık tespit edilmemiştir (12).

Bizim çalışma grubumuzda hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı etkilenen damar alanı dikkate alınmadan hastalar hemoraji, infarkt, kontrol grubu olarak sınıflandırılarak karşılaştırılmış olup ACE gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Grupların yaşları ve cinsiyetleri arasında ve belirlenen risk faktörleri arasında da anlamlı fark yoktu.

ApoE-E4 allellerinden biri veya daha fazlası Alzheimer tipi demans da kontrollere göre daha yüksek bulunmuş(13,14,15,16). Lökoaryozis gibi serebral beyaz cevher lezyonları, serebral iskemiden veya Alzheimer hastalığındaki dejeneratif proseslerden oluşabilir. ApoE-E4 genotipi Alzheimer tipi demans için genetik risk faktörü ve ateroskleroz sürecinde iskemik beyin hasarı genetik risk faktörü olabilir düşüncesi ile beyaz cevher lezyonları olan Alzheimer tipi demanslı hastalarda ApoE-E4 ilişkisine bakılmış ve Apo-E4 ile AD arasında güçlü birlikteliğin saptanmasına rağmen Alzheimer tipi demans'daki beyaz cevher lezyonunun derecesi ile ilişkili bulunmamıştır (17).

İskemik ve hemorajik strok'ta ApoE poliformizmi çeşitli populasyonlarda incelenmiştir. Özellikle ApoE-E4 alleli AD, aterosklerozis, iskemik kalp hastalığında gösterilmiştir. İskemik strok ve geçici iskemik ataklı hastalarda kontrollere göre ApoE-E4 alleli ve E3 allelinde anlamlı derecede yükseklik bulunmuş ancak E2 allelinde bu farklılık bulunmamıştır. Yine E4 taşıyıcılarında kontrollere göre iskemik strok oranı daha fazla imiş. Bu da iskemik strok'ların patogeneğinde ApoE'nin rolünü gösterdiğini düşündürmüştür (6,18).

Strok subtipleri ile ApoE genotipi arasındaki ilişkiye bakılmış; Serebral infarkt, İSH, Subaraknoid

kanama(SAK)'lı hastalar kontrol grubu ile çalışılmış. Apo E3/E3 ve E2 taşıyıcıları serebral infarktlılarda 2 kat fazla bulunmuş, E2 taşıyıcılarında kortikal infarkt, aterotromboz, kardioembolizm riski artmış olarak tespit edilmiştir. Apo-E4 taşıyıcılarında SAK riski 2.5 kat fazla, ApoE2/E2 olanlarda İSH riski yüksek, Apo E3/E4 olan bireylerde aterotromboz ve İSH riski 2 kat fazla bulunmuş. Sonuç olarak E2'nin aterotromboz, kardioembolizm, İSH için, oysa ki E4'ün aterotromboz, İSH, SAK için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (19). Daha sonra benzer amaçlı yapılan bazı incelemelerde infarkt ve İSH'lu hastalardaki ApoE genotipleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (19,20,21). Diğer bazı çalışmalarda ise özellikle E2 veya E4 alleli taşıyıcılarında SAA da reküren hemoraji riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda ApoE genotipinin erken rekürrens riskini saptamada lobar İSH'lu hastalarda prognoz için bakılabileceği ve rekürrensi engellemede strateji oluşturabileceği bildirilmiştir (22,23,24). Bizim çalışma grubumuzda infarkt ve hemoraji grubu arasında, ayrıca hasta grubu (infarkt+hemoraji) ile kontrol grubu arasında Apo E gen polimorfizmi ve belirlenen risk faktörleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hasta grubumuza bazı çalışmalardan farklı olarak SAK'lı hastalar dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak, çalışma grubumuzda elde ettiğimiz bulgular günümüze kadar yapılmış olan birçok çalışmada da ileri sürüldüğü gibi ApoE, ACE gen polimorfizminin risk faktörü olarak ileri sürülmesinin henüz ortak bir görüş kazanmadığını ortaya çıkarmıştır.

KAYNAKLAR

1. Markus HS, Barley J, Lunt R, Bland JM, Jeffery S, Carter ND, Brown MM. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. *Stroke* 1995, 26 (8): 1326-1333.
2. Takenaka K, Yamakawa H, Sakai H, Yoshimura S, Murase S, Okumura A, Nakatani K, Kimura T, Nishimura Y, Yoshimi N, Sakai N. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in intracranial saccular aneurysm individuals. *Neurol Res* 1998, 20 (7): 607-611.
3. Peterlin B, Milanez T, Kobal J, Peterlin-Potisk K, Petrovic D, Grad A, Poganič T. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene and stroke in Slovenian population. *Pflugers Arch* 2000, 436 (3): R38-39.
4. Farrer LA, Sherbatich T, Keryanov SA, Korovaitseva GI, Rogaeva EA, Petruk S, Premkumar S, Moliaka Y, Song YQ, Pei Y, Christine S, Selezneva S, Voskresenskaya S, Golimbet V, Sorbi S, Duara R, Gavrilova S, George-Hyslop PH, Rogaev EI. Association between angiotensin-converting enzyme and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000, 57: 210-214.

5. McCarron MD, Muir KW, Weir CJ, Dyker AG, Bone I, Nicoll JAR, Lees KR. The Apolipoprotein E E4 allele and outcome in cerebrovascular disease. *Stroke* 1998, 29 (9): 1882-1887.
6. McCarron MO, Delong D, Alberts MJ. ApoE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 1999, 53 (6): 1308-1311.
7. McCarron MO, Nicoll JAR, Ironside JW, Love S, Alberts MJ, Bone I. Cerebral amyloid angiopathy- related hemorrhage interaction of ApoE E2 with putative clinical risk factors. *Stroke* 1999, 30: 1643-1646.
8. Doi Y, Yoshinari M, Yoshizumi H, Ibayashi S, Wakisaka M, Fujishima M. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. *Atherosclerosis* 1997, 132(2): 145-150.
9. Pfohl M, Fetter M, Koch M, Barth CM, Rudiger W, Haring HU. Association between angiotensin I- converting enzyme genotypes, extracranial artery stenosis and stroke. *Atherosclerosis* 1998 140 (1): 161-166.
10. Moliaka IuK, Petruk SV, Kir'ianov SA, Dzhibladze AN, Chechetkin AO, Shcherbatykh TV, Rogaev EN. Association analysis of polymorphism in angiotensin- converting enzyme gene in ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikiatr* 1998, 98 (6): 35-37.
11. Linn JJ, Yueh KC, Harn HJ, Chang DC, Chang CY, Yeh YH. Lack of association between deletion polymorphism of the ACE gene and ischemic vascular diseases in a Chinese population in Taiwan. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1999, 62 (11): 756-763.
12. Linn JJ, Yueh KC, Lin GY, Chang DC, Chang DY, Shieh HL, Harn HJ. Lack of association between angiotensin I-converting enzyme gene deletion polymorphism and cerebrovascular disease in Taiwanese. *J Formas Med Assoc* 2000 99 (12): 895-901.
13. Devi G, Ottman R, Tang M, Marder K, Stern Y, Tycko B, Mayeux R. Influence of APOE genotype on familial aggregation of AD in an urban population. *Neurology* 1999, 53 (4): 789-794.
14. Martinez M, Champion D, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Didierjean O, Michon A, Thomas-Anterion C, Puel M, Frebourg T, Agid Y, Clerget- Darpoux F. Apolipoprotein E E4 allele and familial aggregation Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998, 55: 810-816.
15. Growdon JH. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998, 55: 1053-1054.
16. Horsburgh K, McCarron MO, White F, Nicoll JA. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiol Aging* 2000, 21(2): 245-255.
17. Sawada H, Udaka F, Izumi Y, Nishinaka K, Kawakami H, Nakamura S, Kameyama M. Cerebral white matter lesions are not associated with apoE genotype but with age and female sex in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 68 (5): 653-656.
18. Morgaglione M, Seripa D, Gravina C, Grandone E, Vecchione G, Cappucci G, Merla G, Papa S, Postiglione A, Minno G, Fazio VM. Prevalence of Apolipoprotein E alleles in healthy subjects and survivors of ischemic stroke. *Stroke* 1998, 29: 399-403.
19. Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, Yokoyama T, Sobue H, Tanaka H. Age-dependent association of apolipoprotein E genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population. *Stroke* 2000, 31(6): 1299-1306.
20. Catto AJ, McCormack LJ, Mansfield MW, Carter AM, Bamford JM, Robinson P, Grant PJ. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand* 2000 101 (6): 399-404.
21. Frikke -Schmidt R, Nordestgaard BG, Thudium D, Moes Gronholdt ML, Tybjaerg-Hansen A. APOE genotype predicts AD and other dementia but not ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 2001 56 (2):194-200.
22. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000, 342(4): 240-245.
23. Garcia C, Pinhoe MT, Rocha L, Lechner MC. Cerebral hemorrhage and apoE. *J Neurol* 1999 246(9): 830-834.
24. Chowdhury AH, Yokoyama T, Kokubo Y, Zaman MM, Hague A, Tanaka H. Apolipoprotein E genetic polymorphism and stroke subtypes in a Bangladeshi hospital-based study. *J Epidemiol* 2001, 11(3): 131-138.