

Aus der Abteilung für Neuropathologie
(Leiter: Prof. Dr. med. habil. R. Warzok)
des Instituts für Pathologie
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. Lorenz)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

**Zur pathogenetischen Bedeutung des Apolipoprotein E-Genotyps
-Eine Autopsiestudie-**

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2002

vorgelegt von:
Natalja Simonova
geb. am 15.08.1976
in Krasnojarsk

Dekan: Prof. Dr. rer. Nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. Warzok

2. Gutachter: Prof. Dr. Beisiegel

(3. Gutachter:)

Raum: Hörsaal des Institutes für Pathologie

Tag der Disputation: 30.01.2003

*Ich weiß nicht, was ich bin; ich bin nicht, was ich weiß;
Ein Ding und nit ein Ding, ein Stüpfchen und ein Kreis.*

Angelus Silesius

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer`s Desease (Krankheit)
Apo B	Apolipoprotein B
Apo E	Apolipoprotein E
ARG	Arginin
AS	Aminosäuren
CIHK	Chronische ischämische Herzkrankheit
CYS	Cystein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ε-Allel	Allel des Apolipoprotein E
HbA1C	Hämoglobin A1C
HDL	High Density Lipoprotein
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
Ig G	Immunglobulin G
kDa	Kilodalton
LDL	Low Density Lipoprotein
m	Männer
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
PAGE	Polyacrylgelelektrophorese
PCR	Polymerase Chain Reaktion
RFLP	Restriktion Fragment Lenght Polymorphism
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
w	Frauen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Inhaltsverzeichnis	2
1. Einleitung.....	6
1.1 Die Alzheimer-Krankheit.....	6
1.2 Funktion des Apolipoprotein E	7
1.3 Struktur und Genetik des Apolipoprotein E.....	8
1.4 Ethnologische Verteilung der ϵ-Allele	10
1.5 Apolipoprotein E und verschiedene Krankheiten	Fehler!
Textmarke nicht definiert.	
1.5.1 Apolipoprotein E und neurologische Erkrankungen	12
1.5.2 Apolipoprotein E und Arteriosklerose.....	14
1.5.3 Apolipoprotein E und Karzinome.....	15
1.5.4 Apolipoprotein E und Cholezystolithiasis.....	17
1.5.5 Apolipoprotein E und Diabetes mellitus	18
2. Zielstellung.....	19
3. Material und Methodik	20
3.1 Autopsiegut und Probematerial	20
3.2 Bestimmung des Apolipoprotein E-Genotyps im	
Hirngewebe.....	21
3.3 DNA-Präparation für Hirngewebe	21
3.3.1 Materialien und Reagenzien	22

3.3.2 Präparation der DNA	22
3.4 Polymerasekettenreaktion (PCR).....	24
3.4.1 Reagenzien:	24
3.4.2 Durchführung der Amplifikation	25
3.4.3 Nachweis des Restriktionsfragmentlängenpoly- morphismus (RFLP)	27
3.4.3.1 Reagenzien:	27
3.4.3.2 Durchführung des RFLP-Nachweises mit PAGE und Silberfärbung nach Schuhmann.....	28
3.5 Statistische Verfahren	29
4. Ergebnisse	29
4.1 Verteilung der Apo E-Genotypen.....	29
4.1.1 Verteilung der Apo E-Genotypen innerhalb von Sterbealtergruppen.....	31
4.2 Unmittelbare Todesursachen.....	32
4.2.1 Lungenembolie	33
4.2.2 Maligne Tumoren	34
4.2.3 Pneumonien	35
4.2.4 Myokardinfarkte	36
4.2.5 Vergleich der unmittelbaren Todesursachen zwischen Männern und Frauen.....	37
4.3 Wesentliche zum Tode beitragende Krankheiten und Apo E-Genotyp.....	39
4.3.1 Lungenembolie	39
4.3.2 Beinvenenthrombosen	41
4.3.3 Pneumonien	42
4.3.4 Myokardinfarkte	44
4.3.5 Allgemeine Arteriosklerose	46
4.3.6 Zerebrale Blutung	47

4.3.7 Diabetes mellitus	49
4.3.8 Cholezystolithiasis	50
4.3.9 Kolitis, Enteritis	52
4.3.10 Peptische Ulzera	53
4.3.11. Maligne Tumoren	54
4.3.11.1 Spezielle Karzinomfälle	58
4.3.11.1.1 Bronchialkarzinome	58
4.3.11.1.2 Kolorektale Karzinome	59
4.3.11.1.3 Leberkarzinome	60
4.3.11.1.4 Magenkarzinome	60
4.3.11.1.5 Karzinome der Gallenblase	61
4.3.11.1.6 Pankreaskarzinome	62
4.3.11.1.7 Harnblasenkarzinome	63
4.3.11.1.8 Nierenzellkarzinome	64
4.3.11.1.9 Gynäkologische bösartige Neubildungen	65
a) Mammakarzinome	65
b) Endometriumkarzinome	65
c) Ovarialkarzinome	65
4.3.11.1.10 Prostatakarzinome	65
4.3.11.2 Einteilung der malignen Tumoren nach ihrem histologischen Typ	66
4.3.11.2.1 Adenokarzinome	66
4.3.11.2.2 Plattenepithelkarzinome	67
4.3.11.2.3 Maligne Lymphome	68
4.3.11.2.4 Übergangsepithelkarzinome	69
4.3.11.2.5 Kleinzellige Karzinome	70
4.3.11.2.6 Undifferenzierte/ anaplastische Karzinome	70
4.3.11.2.7 Sarkome	71

5. Diskussion	72
5.1. Verteilung der Apo E-Genotypen im Obduktionsgut	72
5.2. Verteilung der Apo E-Genotypen innerhalb von Sterbealtergruppen.....	73
5.3 Unmittelbare Todesursachen und ϵ4-Allelpräsenz ...	74
5.4 Krankheiten und ϵ4-Allelpräsenz	77
5.4.1 Lungenembolien und ϵ 4-Allelpräsenz.....	78
5.4.2 Beinvenenthrombosen und ϵ 4-Allelpräsenz.....	80
5.4.3 Pneumonien und ϵ 4-Allelpräsenz.....	81
5.4.4 Myokardinfarkte und ϵ 4-Allelpräsenz.....	82
5.4.5 Allgemeine Arteriosklerose und ϵ 4-Allelpräsenz....	83
5.4.6 Zerebrale Blutung und ϵ 4-Allelpräsenz.....	84
5.4.7 Diabetes mellitus und ϵ 4-Allelpräsenz.....	85
5.4.8 Cholezystolithiasis und ϵ 4-Allelpräsenz	86
5.4.9 Kolitis bzw. Enteritis und ϵ 4-Allelpräsenz.....	87
5.4.10 Peptische Ulzera und ϵ 4-Allelpräsenz.....	88
5.4.11 Tumorerkrankungen und ϵ 4-Allelpräsenz.....	88
 6. Zusammenfassung.....	 94
 Literaturverzeichnis	 99

Anhang

1. Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Krankheit

Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's disease, AD) war in den siebziger Jahren die viert- bis fünft-häufigste Todesursache der über 65jährigen in den USA (Katzman et al., 1975). Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehört das Alter. Durch die Zunahme der Lebenserwartung steigt folglich auch die Prävalenz von Patienten mit AD. Ende der Achziger litten 2,5 Millionen Menschen in den USA an dieser Krankheit, 14 Millionen Kranke werden nach Rechnungen des National Institute on Aging Mitte des 21. Jahrhunderts erwartet (Alzheimer's disease. In: The encyclopedia of genetic disorders and birth defects, 1991). In Deutschland gibt es derzeit 1,3 Millionen demente Menschen und eine Zunahme der Krankheitsfälle um 50 % im Jahr 2030 wird vom Statistischen Bundesamt prognostiziert (Blaha, 1996).

Die Diagnosestellung basiert auf klinischen Untersuchungen durch den Nachweis einer Demenz und den Ausschluß anderer Demenzursachen (Förstl et al., 1993; Jobst et al., 1997).

Morphologisch sind die Gehirnläsionen charakterisiert durch die Trias: Alzheimer-Plaques, Alzheimer-Fibrillen und Amyloidangiopathie (Schlote et al., 1995).

Die Ursache dieser Krankheit ist nicht geklärt. Neben dem Alter gilt das ϵ 4-Allel des Apolipoproteins E (Apo E) als Hauptrisikofaktor (Kurz et al., 1995; Martinez et al., 1998).

Das Apo E spielt auch in der Pathogenese vieler anderen Krankheiten eine Rolle (Isasi et al., 2000; Lahoz et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb das Apo E im Rahmen eines Forschungsprojektes zur AD unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht werden.

1.2 Funktion des Apolipoprotein E

Das Apo E wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Aber auch andere Organe und Zellen, wie Niere, Milz, Haut und Makrophagen sind an seiner Produktion beteiligt (Blue et al., 1983; Mahley, 1988). Zum Beispiel beim Fehlen der hepatischen ApoE-Synthese kann das von Makrophagen gebildete Apo E das Auf-fassungsvermögen von cholesterinreichen Lipoproteinen beein-flußen (Boisvert et al., 1995). Im peripheren Nervensystem erfolgt die Apo E-Synthese in den Schwannschen Zellen und im Zentralnervensystem in den Astrozyten und Oligodendrozyten (Boyles et al., 1985; Förstl et al., 1994; Katzman, 1994). Es läßt sich unter anderem im Plasma und Liquor cerebrospinalis nachweisen (Blue et al., 1983).

Das Apo E hat einen Einfluß auf die Lebensdauer des Menschen, seinen Fettstoffwechsel, kardiovaskuläre Erkrankungen, auf das Vorkommen der AD und sogar auf die Reaktion des Organismus auf ein Kopftrauma (Smith, 2000).

Das Apo E spielt eine wichtige Rolle im Lipidmetabolismus. Wegen ihrer Wasserunlöslichkeit werden Fette in Form von Lipoproteinen im Blut transportiert. Apolipoproteine auf der Oberfläche der Lipoproteine dienen als Strukturmoleküle, Enzyme, Aktivatoren von Enzymen, Lipidtransferfaktoren oder Liganden für Zelloberflächenrezeptoren (Windler et al., 1998). Das Apo E kommt in Chylomikronen, seinen Abbauprodukten (Remnants),

Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL), Intermediate-density-Lipoproteinen (IDL) und Low-density-Lipoproteinen (LDL) vor. Es tritt in einer Unterklasse des High-density-Lipoproteins (HDL), dem sog. HDL1, das einen besonders hohen Gehalt an Cholesterin aufweist, auf. Das Apo E stellt (gemeinsam mit Apo B) das Erkennungsmerkmal für den sog. LDL-bzw. Apo B,E-Rezeptor dar (Mahley et al., 1981). Dabei wird der Triglycerid- und Cholesterin-Metabolismus, abhängig von Isoformen dieses Proteins, im unterschiedlichen Maße beeinflusst.

Das Apo E scheint bei Reparatur-, Wachstums- und Remyelinisierungsprozessen des Nervensystems beteiligt zu sein. Nach Unfällen mit einem Hirntrauma, die zu Nervenzellverlusten führen, erhöht sich die Sekretion von Apo E dramatisch, wobei es die Bereitstellung von Cholesterin zur Membransynthese beeinflusst (Poirier, 1994).

Das Apo E wirkt auch auf das Immunsystem. Es hemmt die Proliferation der T-Lymphozyten (Pepe et al., 1986). Außerdem hat es einen Einfluß auf glatte Muskelzellen (Miyata et al., 1996). Schließlich soll die Lebensdauer des Menschen beim Vorhanden-sein des Apo E2 verlängert und des Apo E4 verkürzt sein (Smith, 2000).

1.3 Struktur und Genetik des Apolipoprotein E

Das Apo E ist ein 34 kDa Polypeptid, das aus 299 Aminosäuren (AS) besteht. Es enthält 2 strukturelle Bereiche, welche mit spe-

ziellen Funktionen korrelieren (Larkin et al., 2000). Diese Bereiche sind die amino-terminale Domäne mit der Rezeptorbindungsfunktion und die carboxyl-terminale Domäne, an der Bindung der Lipoproteine erfolgt (Wilson et al., 1991; Weisgraber et al., 1994).

Das Apo E-Gen ist auf dem langen Arm des Chromosom 19 (19q13.2) lokalisiert (McCarron et al., 2000). Die mRNA besteht aus 1163 Basen mit 4 kodierenden Exons, die durch 3 Introns getrennt sind (Larkin et al., 2000).

Es existieren 3 Isoformen von Apo E: E2, E3 und E4, die Produkte der 3 Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ sind. Daraus resultieren 6 Genotypen des Apo E: $\epsilon 2/2$, $2/3$, $2/4$, $3/3$, $3/4$, $4/4$, wobei $\epsilon 3/3$ am häufigsten vorkommt. Die Isoformen unterscheiden sich durch den Austausch der AS Arginin (ARG) und Cystein (CYS) an den Positionen 112 und 158 (McCarron et al., 2000), vergl. Tabelle 1.

Tabelle 1. ϵ -Allel und Aminosäuren

	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
Position 112	CYS	CYS	ARG
Position 158	CYS	ARG	ARG

Der Austausch der AS hat einen Einfluß auf die Bindungsaffinität von Lipoproteinen an der carboxyl-terminalen Domäne der verschiedenen ApoE-Isotypen. Die Interaktion von dem sog. LDL- bzw. Apo B,E-Rezeptor und Apo E ist von einem relativ hohen Arginingehalt dieses Proteins abhängig. Mit zunehmendem Austausch von Arginin durch Zystein erfährt die Rezeptoraktion eine mehr oder weniger ausgeprägte Störung (Gärtener et al., 1984).

So bindet das Apo E4 bevorzugt VLDL und das Apo E3 HDL. Personen mit dem ϵ 4-Allel haben höhere Cholesterin- und Triglyceridspiegel als diejenigen mit ϵ 3- und ϵ 2-Phänotypen. (Maley, 1988; Guz et al., 2000). Das spiegelt sich in den interindividuellen Schwankungen von Plasma-Totalcholesterin und LDL-Cholesterin wieder: die niedrigsten LDL-Cholesterin-Werte wurden bei Trägern des Apo ϵ 2, die höchsten bei Apo ϵ 4, die mittleren bei Apo ϵ 3 gefunden (McCarron et al., 2000).

Außerdem geht die Apo ϵ 2-Homozygotie mit einem verlangsamten Abbau von VLDL einher, was die Voraussetzung für die familiäre Hyperlipoproteinämie Typ III bildet (Mahley et al., 1981).

Der Apo E-Polymorphismus hat auch unterschiedliche Auswirkungen auf die Makrophagensekretion und die intrazellulären Degradationsprozesse (Curtiss, 2000).

Letztendlich spielt der Genpolymorphismus eine wichtige Rolle bei den Reparaturmechanismen nach einem ischämischen Hirninfarkt (McCarron et al., 2000).

1.4 Ethnologische Verteilung der ϵ -Allele

Die Apo E-Allelfrequenz variiert weltweit und unter den einzelnen Populationen.

Einige Beispiele sind in der Tabelle 2 aufgeführt (Guz et al., 2000).

Tabelle 2. Apo E –Phenotypen und Allelhäufigkeit (%) in verschiedenen gesunden Populationen

<i>Phenotyp</i>	<i>Germany</i>	<i>Spain</i>	<i>Finland</i>	<i>Sudan</i>	<i>Japan</i>	<i>Turkey</i>
<i>E 4/4</i>	2,8	0,8	5,9	8,7	1,3	1,1
<i>E 4/3</i>	22,9	13	35,5	35,9	11,3	12,9
<i>E 3/3</i>	59,8	72,6	46,8	39,8	72,1	74,2
<i>E 3/2</i>	12	11,5	9,9	9,7	13,8	10,6
<i>E 2/2</i>	1	1,5	0,5	1	0,6	0,4
<i>E 4/2</i>	1,5	0,5	1,5	4,9	0,9	0,8
<i>Allele</i>						
$\epsilon 4$	15,0	7,5	24,4	29,1	7,4	7,9
$\epsilon 3$	77,3	85,0	69,5	61,9	84,0	86,0
$\epsilon 2$	7,7	7,5	6,2	8,1	8,0	6,1

Es wird angenommen, daß das Auftreten einiger Krankheiten in bestimmten Populationen im Zusammenhang mit dem Apo E-Polymorphismus steht.

So hat z. B. die finnische Bevölkerung die höchste Inzidenz für Myokardinfarkte in der Welt, was auf die überdurchschnittlich hohe Cholesterinkonzentrationen und die fast doppelt so hohe $\epsilon 4$ -Allelfrequenz zurückgeführt werden könnte (Levy, 1981).

Auch geographische Unterschiede in den Verteilungen der Allelfrequenzen wurden beobachtet. Innerhalb Europas nehmen die $\epsilon 4$ -Allelfrequenz wie auch die erhöhte Mortalitätsrate der koronaren Herzkrankheit vom Süden zum Norden zu (Tiret et al., 1994; Mastana et al., 1998).

1.5 Apolipoprotein E und verschiedene Krankheiten

1.5.1 Apolipoprotein E und neurologische Erkrankungen

Das Apo E spielt bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle. Es wurde z. B. in Alzheimer-Plaques und neurofibrillären Tangles, in Kuru-Plaques bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und bei Amyloidangiopathien nachgewiesen (Namba et al., 1991).

Dabei haben die Apo E-Genotypen einen unterschiedlichen Einfluß auf die Genese dieser Krankheiten.

So gilt für die AD das Apo E4 als genetischer Risikofaktor, gleichzeitig soll das Apo E2 eine protektive Rolle spielen (Rodriguez et al., 2000).

Patienten, die an der AD leiden, weisen eine Anhäufung von oxidierten Proteinen auf. Es wurde vermutet, daß die Oxidation des Apo E zu einem gestörten Stoffwechsel im Gehirn führen könnte. Dabei wurde beobachtet, daß das Apo E4 empfindlicher gegenüber einer Oxidation als das Apo E3 und das Apo E3 empfindlicher als das Apo E2 ist (Jolivald et al., 2000).

Außerdem wurde bei neurodegenerativen Prozessen wie die AD eine Hyperphosphorylierung von mikrotubuliassozierten Tau Proteinen gefunden. Ueki et al. (1993) stellten die Hypothese auf, daß Apo E4 - im Gegensatz zu E3 und E2 - das Protein Tau nur unzureichend vor einer Phosphorylierung schützt. Dies könnte mikrotubuläre neuronale Transport- und Wachstumsmechanismen behindern, was zu einer Bildung von neurofibrillären Tangles und zum Zelltod beitragen könnte. Allerdings fand eine andere neuere Studie keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Apo E-Isoformen in ihrem Einfluß auf die Phos-

phorylierung des Tau Proteins (Caillet-Boudin, 1998).

Die Untersuchungen bezüglich des Zusammenhanges zwischen Demenz, Arteriosklerose und Apo E führten zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Einige Autoren berichten, daß das Vorhandensein des Apo E4 das Risiko für Demenz, z. B. vaskuläre Demenz und AD unabhängig von seinem Effekt auf Arteriosklerose und Dyslipoproteinämie erhöht (Prince et al., 2000; Rodriguez et al., 2000).

In Kontrast dazu finden Sparks et al. (2000) in ihrer Studie, daß Cholesterin (das bei Apo E4-Präsenz erhöht ist) zur Zunahme der β -Amyloidproduktion führt, die eine Akkumulation des β -Amyloids im Gehirn der Alzheimer Patienten bewirkt. Auch in der Rotterdam-Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Demenzen für ϵ 4-Allelträger mit Arteriosklerose beschrieben (Hofman et al., 1997).

Die Assoziation zwischen Apo E4 und anämischen Hirninfarkt wird kontrovers diskutiert. Einige Studien fanden, daß weder das ϵ 4- noch das ϵ 3-Allel einen Einfluß auf das Hirninfarktrisiko hatten (Basun et al., 1996; Ferrucci et al., 1997). Die neueren Studien berichten über eine erhöhte ϵ 4-Allelpräsenz bei Hirninfarkt-Patienten (Margaglione et al., 1998; McCarron et al., 1999).

Zhu et al. (2000) meinen, daß das Apo E4 das Risiko für eine Demenz ohne Schlaganfall, nicht aber für eine Demenz mit Schlaganfall erhöht. Beide Faktoren scheinen aber einen additiven Effekt zu haben.

Das Apo E spielt eine Rolle beim Lipidtransport zu geschädigten Neuronen. Einige Studien nehmen an, daß das Apo E4 die

Antwort des ZNS auf eine Schädigung beeinflussen kann (Samatovicz, 2000). Im Gegensatz dazu konnten McCarron et al. (2000) keinen großen Einfluß des Apo E-Polymorphismus auf das Ausmaß der Schädigung oder auf die funktionelle Erholung nach einem ischämischen Infarkt feststellen.

Ergänzend sei es noch erwähnt, daß das Apo E ebenso wie Amyloid β A4 einen neuronalen und lymphozytären Kalzium-einstrom begünstigt und dadurch potentiell zellschädigend wirkt (Hartmann et al., 1994).

1.5.2 Apolipoprotein E und Arteriosklerose

Das Apo E spielt eine protektive Rolle in der Entwicklung der Arteriosklerose. Es wird vermutet, daß dies unabhängig von seiner Fähigkeit, den Cholesterinspiegel zu normalisieren, geschieht. Drei Mechanismen kommen in Betracht. Erstens, das Apo E zusammen mit ApoA-I könnten den zellulären Cholesterinausstrom von Schaumzellen innerhalb der Intima der Läsion erleichtern. Zweitens, das Apo E könnte direkt die durch T-Lymphozyten- und glatte Muskelzellen vermittelte Entzündungsantwort modifizieren. Drittens, das Apo E besitzt eine antioxidierende Wirkung, d. h. es kann die Oxidation einschränken (Curtiss et al., 2000).

Die einzelnen ϵ -Alleltypen haben aber einen unterschiedlichen Einfluß auf die Entstehung der Arteriosklerose und deren spezielle Manifestationsformen (z. B. koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Arteriosklerose der Hirnbasisgefäße).

Das ϵ 4-Allel ist mit einem erhöhten Lipidspiegel und mit der

Arteriosklerose der Koronarien, Carotiden, Aorta thoracica und abdominalis assoziiert (Hixson et al., 1991; Guz et al., 2000). Auch eine erhöhte Mortalität aufgrund einer koronaren Herzkrankheit wurde bei ϵ 4-Allelträgern festgestellt (Stengard et al., 1996). In diesem Zusammenhang berichten mehrere Studien über erhöhte total- und LDL-Cholesterinkonzentrationen und erniedrigten HDL1-Konzentrationen (Sanghera et al., 1996; Hofman et al., 1997; Guz et al., 2000). Laut Framingham Offspring Studie könnte das ϵ 4-Allel als ein genetischer Marker für Dyslipidämien und koronare Herzkrankheit von Bedeutung sein (Wilson et al., 1994).

Demgegenüber wiesen die ϵ 2-Allelträger niedrigere Cholestrinkonzentrationen, aber auch erhöhte HDL-Werte, erhöhte Aktivität der Lipoproteinlipase und geringere Zunahme der postprandialen Triglyceridkonzentrationen in Vergleich zu ϵ 3- und ϵ 4-Allelträgern auf- was einen protektiven Effekt haben soll (Isasi et al., 2000; Minihane et al., 2000).

1.5.3 Apolipoprotein E und Karzinome

Apo E ist ein potenter Inhibitor für verschiedene Zelltypen einschließlich Endothel- und Tumorzellen und es hat einen Einfluß auf Gefäßbildung, Zellwachstum und Metastasierung von Tumoren (Vogel et al., 1994).

Einigen Studien berichten über einen protektiven Einfluß des Apo E4 auf die Entstehung von Adenomen und Karzinomen des proximalen Kolons. Personen, die das ϵ 4-Allel aufwiesen, hatten ein um die Hälfte geringeres Risiko, an dieser Erkrankung zu

leiden, in Vergleich zu den $\epsilon 2$ - und $\epsilon 3$ -Allelträgern (Davidson et al., 1996; Kervinen et al., 1996).

In einer anderen Studie, die den Zusammenhang zwischen dem Apo E-Polymorphismus und kardiovaskulären Erkrankungen und Tumoren untersuchte, wurde bei Frauen zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr, die $\epsilon 4$ -Allelträger waren, eine erhöhte Sterblichkeit bezogen auf kardiovaskuläre- und Karzinomerkrankungen gefunden. In der gleichen Studie konnten in der Untersuchungsgruppe jenseits des 70. Lebensjahres keine Unterschiede bezogen auf die Isotypen $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ festgestellt werden (Vogel et al., 1997).

Auch Lehrer (1998) vermutet einen Einfluß des Apo E-Polymorphismus auf das Auftreten maligner Tumorerkrankungen. Da Antioxidantien protektiv gegen Karzinome wirken (Duthie et al., 1996), stellt Lehrer die Hypothese auf, daß das $\epsilon 4$ -Allel aufgrund seiner gering ausgeprägten antioxidativen Aktivität prädisponierend für Tumorerkrankungen wirken könnte.

Demgegenüber hatten Patienten mit zentralnervösen Neoplasmen, die das $\epsilon 4$ -Allel aufwiesen, einen günstigeren klinischen Verlauf und längere Lebensdauer (Zunarelli et al., 2000).

Das Apo E4 wird in Assoziation zum Mammakarzinom diskutiert. Frauen mit erhöhten Triglyceridkonzentrationen hatten ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als Frauen mit niedrigeren Konzentrationen. Dieser Effekt war besonders deutlich bei $\epsilon 4$ -Allelträgerinnen (Moysich et al., 2000).

In einer älteren Studie konnte dagegen kein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom bei Frauen, die das $\epsilon 4$ -Allel trugen, festgestellt werden (Tanna, 1999).

1.5.4 Apolipoprotein E und Cholezystolithiasis

Der Apo E-Polymorphismus spielt eine Rolle im Metabolismus von Cholesterin und Gallensäuren.

Die Patienten, die ϵ 4-Allelträger sind, sollen einen höheren Spiegel von Cholesterin und Gallensäuren sowie eine kürzere Bildungszeit der Cholestrinkristalle haben als diejenigen, die dieses Allel nicht besitzen (Juvonen et al., 1993; Bertomeu et al., 1996). Außerdem wurde bei ϵ 4-Allelträgern nach einer Therapie eine schnellere Neubildung der Gallensteine beobachtet (Juvonen et al., 1993; Portincasa et al., 1996; Van Erpecum et al., 1998).

Es existiert eine Hypothese, die besagt, daß die Bildung von Gallensäuren von der de-novo Synthese des Cholesterols abhängig ist (Einarssen et al., 1979). Eine geringe Gallensäuremenge führt zur Übersättigung der Galle mit Cholesterol und zur Bildung von Gallensteinen. Die ϵ 4-Allelträger haben eine reduzierte de-novo-Synthese des Cholesterols und eine höhere Aufnahme von Cholesterol in Hepatozyten. Unter diesen Bedingungen könnte es zu einer Cholesterolübersättigung und damit zur Gallensteinbildung kommen (Kesäniemi et al., 1987).

Die ϵ 2-Allelträger mit Hyperbilirubinämie Typ III haben dagegen eine erhöhte Gallensäurebildung, was hemmende Auswirkungen auf die Entstehung der Gallensteine haben könnte (Juvonen et al., 1993).

Einige Studien konnten nur bei weiblichen ϵ 4-Allelträgern eine erhöhte und bei weiblichen ϵ 2-Allelträgern eine erniedrigte Prävalenz der Gallensteine beobachten (Niemi et al., 1999).

1.5.5 Apolipoprotein E und Diabetes mellitus

Der eventuelle Zusammenhang zwischen dem Apo E und Diabetes mellitus wurde von verschiedenen Studien untersucht.

Sowohl Choi et al. (1999) als auch Siegel et al. (1996) konnten keinen Einfluß des Apo E-Polymorphismus auf das Vorhandensein des Diabetes feststellen. Und auch in der Framingham Offspring Studie wurde keine Assoziation von Apo E-Polymorphismus und Insulin-Resistenz gefunden (Meigs et al., 2000).

Werle et al. (1998) dagegen berichteten, daß der Apo E-Polymorphismus die Lipoproteinkonzentration in Patienten mit IDDM (Typ-I-Diabetes) und NIDDM (Typ-II-Diabetes) beeinflusst und er ein Risikofaktor bei IDDM-Patienten mit Normolipidämie sein könnte.

Im Gegensatz dazu fanden einige Studien keinen Zusammenhang zwischen Apo E-Polymorphismus und Hypertriglyceridämie bei Typ-II-Diabetes bzw. Arteriosklerose bei Diabetes-Patienten (Kim et al., 1997; Vauhkonen et al., 1997).

Das Apo E2 ist mit einer Nephropathie bei NIDDM-Patienten assoziiert (Eto et al., 1995). Das ϵ 2-Allel könnte für die Entwicklung einer klinischen Albuminurie bei koreanischen Patienten mit NIDDM von Bedeutung sein (Ha et al., 1999). Es soll auch einen negativen Einfluß auf die Kreatinin-Clearance und einen positiven Effekt auf die Ausscheidung von Albumin und IgG haben. Außerdem wurde eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate in der folgenden Reihenfolge der Genotypen beobachtet: ϵ 4 > ϵ 3 > ϵ 2 (Werle et al., 1998).

Kimura et al. (1998) fanden dagegen, daß das Apo E4 eine protektive Wirkung auf die Progression der diabetischen Nephropathie hat.

Das Apo E3 soll einen Einfluß auf Glukosekonzentration haben. In einer Studie hatten an Diabetes erkrankten Frauen, die das ϵ 3-Allel aufwiesen, höhere Glukose- und HbA1C-Konzentrationen als die anderen Genotypen (Kataoka et al., 1996).

2. Zielstellung

Die vorliegende Studie ist ein Teil umfangreicher Untersuchungen zur Pathogenese der AD. Dabei wird u. a. der Einfluß von verschiedenen Gen-Polymorphismen auf die Entwicklung von Alzheimer-typischen morphologischen Veränderungen bei nicht-dementen älteren Personen untersucht (Warzok et al., 1998).

Es konnte gezeigt werden, daß die Ablagerung von β -Amyloid wesentlich durch Apo E-Genotyp beeinflusst wird.

Da Apolipoprotein E mit verschiedenen Krankheiten assoziiert wird, interessierte, ob unterschiedliche Apo E-Genotypen mit diesen Krankheiten im Zusammenhang stehen und ob dies im Obduktionsgut seinen Niederschlag findet.

In einer Pilotstudie hat Apel (2001) das Todesursachenspektrum ausgewertet. Die vorliegende Untersuchung stellt eine Analyse des wesentlich erweiterten Untersuchungsgutes dar.

Im einzelnen soll folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Welches Spektrum an Apo E-Genotypen ergibt sich im Obduktionsgut ?
2. Welche Unterschiede finden sich im Vergleich zur Bevölke-

rung hinsichtlich der Allelfrequenz, des mittleren Sterbealters und der Todesursachen ?

3. Hat die ϵ 4-Allelpräsenz einen Einfluß auf die Lebensdauer des Patienten und auf das Auftreten bestimmter Krankheiten ?

4. Finden sich Unterschiede in den Verteilungen bestimmter häufiger Krankheiten im Bezug auf das Geschlecht ?

3. Material und Methodik

3.1 Autopsiegut und Probematerial

Die Apo E-Genotypisierung wurde bei 578 Verstorbenen durchgeführt. Im Rahmen von Routineautopsien wurden ca. 1×1×1 cm große Gewebeproben der Kleinrinde für die Isolierung der DNA und die ApoE-Genotypisierung entnommen, die bis zur weiteren Verarbeitung bei -70°C tiefgefroren aufbewahrt wurden.

Der Grund für die Wahl der Kleinhirnrinde war der hohe Kerngehalt, der die Gewinnung notwendiger DNA-Mengen ermöglichte.

Zusätzlich wurden von 7 definierten Stellen des Gehirns Materialproben für die Darstellung der Alzheimerveränderungen im Paraffin fixiert. Auswertung dieser Proben war Gegenstand anderer wissenschaftlichen Arbeiten (A. Pahnke 1998; J. Pahnke 1998; Warzok et al., 1998).

Die Verstorbenen stammten aus dem Einzugsgebiet der Kliniken von Greifswald, Neubrandenburg, Erfurt und Stralsund.

Als Ausschlußkriterien galten eine klinisch diagnostizierte

Demenz, ein Alter unter 50 Jahren sowie eine beginnende Autolyse.

3.2 Bestimmung des Apolipoprotein E-Genotyps im Hirngewebe

Die Bestimmung der Apo E-Genotypen erfolgte im Institut für Klinische Chemie der EMA-Universität Greifswald durch den direkten Nachweis der Punktmutationen in der DNA.

Molekularbiologische Methoden wie die Polymerase Chain Reaction (PCR) und Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) wurden angewendet.

Die PCR diente zur Vervielfältigung der interessierenden DNA-Abschnitte, die dann mittels der RFLP-Methode analysiert wurden. Dabei wurden die DNA-Fragmente an den interessierenden Stellen durch die Restriktionsendonuclease gespalten und elektrophoretisch aufgetrennt. Die so entstandenen Bandenmuster wurden ausgewertet.

Wichtige Voraussetzungen für die Durchführung dieser Untersuchungen waren die sichere und effektive DNA-Präparation und Vermeidung der Verschmutzung der Proben durch fremde DNA.

3.3 DNA-Präparation für Hirngewebe

Die Präparation der genomischen DNA wurde nach einer modifizierten Methode für Zervixgewebe des Institutes für Humangenetik Greifswald durchgeführt.

3.3.1 Materialien und Reagenzien

Materialien:

- ∇ sterile Eppendorfröhrchen
- ∇ sterile Zentrifugenröhrchen mit Deckel (10 ml)
- ∇ ausgezogene Glasstäbe (Angelhakenform)/ Stäbe vor Gebrauch abflammen
- ∇ Zentrifuge

Reagenzien:

- ∇ Proteinase K (10 mg/ ml, Boehringer)
- ∇ NE-Puffer (0,1 M NaCl/ 25 mM EDTA)
Ansatz : 1,4611 g NaCl und 2,326 g EDTA
werden in ca. 200 ml Aqua bidest. gelöst,
mit 0,1 N NaOH auf
pH 8,0 eingestellt und mit Aqua bidest. auf
250 ml aufgefüllt
- ∇ Natriumchloridlösung (4 M NaCl-gesättigt)
- ∇ Chloform
- ∇ SDS (10%-Dodecylsulfate-Na-Salt, Merk)
- ∇ Chloroform-Phenol-Isoamylalkohol-Lösung (25:24:1, Sigma)
- ∇ Ethanol (96% und 70%, Merk)

3.3.2 Präparation der DNA

Um Kontaminationen mit Fremd-DNA der zu untersuchenden Gewebeproben zu vermeiden, erfolgte die Präparation der DNA in einem von PCR-Produkten freien Raum. Das bedeutet, daß weder die Durchführung der PCR-Reaktionen noch nachfolgende

Arbeiten mit PCR-Produkten in diesem Raum gestattet waren. Aus diesem Grund wurden alle verwendeten Glasgeräte und andere Arbeitsgeräte soweit wie möglich autoklaviert.

Die aufgetauten ca. 2×2 mm großen und ca. 30-50 mg schweren Hirngewebsproben wurden in einem sterilen Eppendorfröhrchen plaziert und mit folgenden Lösungen entsprechend der Tabelle 3 versetzt.

Tabelle 3. Ansatz zur DNA-Präparation

<i>Reagenzien</i>	<i>Volumen/ Menge</i>
Gewebeprobe	30-50-mg
NE-Puffer	1000 µl
SDS (10%)	10 µl
Proteinase K	10 µl

Die Ansätze wurden für ca. 24 h bei 37°C in den Brutschrank zur Verdauung gestellt, in diesem Zeitraum wurden sie 3-4 mal umgeschwenkt.

Aus der nun gelösten Gewebeprobe war es möglich, die DNA zu extrahieren. Falls die Gewebeprobe sich nicht vollständig auflöste, wurde das Gemisch kurz zentrifugiert und der so entstandene klare Überstand für die weitere Untersuchung verwendet.

1000 µl der gelösten Probe wurden mit 1000 µl Phenol/ Chloroform/ Isoamylalkohol (25:24:1) versetzt, mittels Monomixer 1 min gemischt und anschließend 1 min bei ca. 4000 U/min zentrifugiert.

Der klare Überstand wurde abpipetiert, mit der gleichen Menge Chloroform gemischt und kurz anzentrifugiert. Dieser Arbeitsschritt (abpipetieren des Überstandes, mischen, zentrifugieren)

wurde wiederholt, wodurch eine gute Phasentrennung erreicht werden konnte.

Anschließend wurde der Überstand (DNA-Phase ca. 500 µl) vorsichtig abpipetiert, mit 50 µl 4 M NaCl-Lösung versetzt und bei 8000/min für 5 Minuten zentrifugiert.

Um die DNA-Ausfällung zu erreichen, wurde der erneut abpipetierte Überstand mit 96% Ethanol im Verhältnis 1:2 Volumeneinheiten gemischt.

Mit einem an der Spitze gebogenen Glasstab wurde der entstandene DNA-Faden aus der Lösung aufgenommen und mit 70% Ethanol vorsichtig gewaschen. Durch die Verdunstung der Ethanols bei Raumtemperatur wurde die DNA am Glasstab fixiert.

Um die fixierte DNA vom Glasstab abzulösen, wurde dieser in ein mit 200 µl Aqua bidest oder PCR-Puffer gefülltes Zentrifugenglas eingetaucht und unter Verschluss mittels Steriolfolie zur Vermeidung von Kontaminationen stehengelassen.

Nach Ablösung der DNA und Entfernen des Glasstabes wurde die Probe bis zur Lösung des DNA-Fadens für ca. 2-3 h in den Schüttler gestellt.

Danach konnte die Probe bis zur weiteren Verarbeitung bei +4°C 7 Tage oder bei -20°C mehrere Monate aufbewahrt werden.

3.4 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Modifizierte Methode nach Hixson et al. (1990)

3.4.1 Reagenzien:

∇ PCR-Puffer (10 x Konzentrat) (fertig konfektioniert, Boehringer)

Tris-HCl (20 mmol/l, pH 8,0)

Kaliumchlorid (KCl, 50 mmol/l)

- ∇ Magnesiumchlorid (fertig konfektioniert, Boehringer)
- ∇ Taq-DNA-Polymerase (fertig konfektioniert, Gibco)
- ∇ Desoxynucleosidtriphosphate (dNTPs) (Boehringer)
(Mischung von je 0,2 mmol/l dATP, dCTP, dGTP, dTTP)
- ∇ Dimethylsulfoxid (DMSO) (Sigma)
- ∇ Mineralöl (Sigma)
- ∇ Aqua ad injectabilia (Braun)
- ∇ Polyethylenglycol 20000 (40%, Serva)

∇ Primerpaar:

F4 5'-ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3'

F6 5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3'

3.4.2 Durchführung der Amplifikation

Der PCR-Standardsatz wurde entsprechend der Tabelle 4 in einem Eppendorfröhrchen vorbereitet.

Tabelle 4. Standard-PCR-Ansatz

<i>Reagenzien</i>	<i>Volumen/ Menge</i>
PCR-Puffer	5,0 µl
DMSO	5,0 µl
Magnesiumchlorid-Lsg.	3,0 µl
DNTPs (10 mM)	1,0 µl
Primer (10 pmol)	1,0 µl
Taq DNA-Polymerase 1,5U	0,3 µl
Aqua ad injectabilia	Auffüllung auf 45,0 µl

Die Vorbereitung des PCR-Standardsatzes und dessen Anreicherung mit der DNA-Probe fanden aus Schutzgründen unter einer Laminarbox in einem separaten Raum statt, in dem weder die Präparation der DNA noch der Prozeß der PCR oder die Weiterverarbeitung der PCR-Produkte erfolgten.

Aufgrund der kleinen Volumina der Reagentien wurde ein vielfaches des Ansatzes vorbereitet. Diesem konnten dann die notwendigen Mengen für die einzelnen Ansätze entnommen werden. Um eine vorzeitige Aktivierung der Taq-DNA-Polymerase, die zur unerwünschten Bildung unspezifischer Produkte führen würde, zu verhindern, wurde die Herstellung des PCR-Standardansatzes und die darauf folgenden Arbeitsschritte bis zur Überführung des Ansatzes in den Cycler im Eisbad durchgeführt.

Zum PCR-Standardansatz (Tabelle 4) wurden 5 µl der DNA-Probe gegeben und mit einem Tropfen Mineralöl überschichtet. Das verschlossene Eppendorfröhrchen mit dem vollständigen PCR-Ansatz wurde nun in den bereits auf über 80°C erwärmten Cycler (Autogene II) eingesetzt.

Der Reaktionsablauf im Cycler läßt sich in mehrere Phasen untergliedern (Tab. 5).

Tabelle 5. Reaktionsablauf im Cycler

<i>Reaktionphase</i>	<i>Temperatur/°C</i>	<i>Dauer/min</i>
Denaturierung	95	5
Anlagerung	60	1
Verlängerung	70	1
Denaturierung	95	1
Nachbehandlung	70	5

Entsprechend der Tabelle erfolgte zu Beginn eine Vorbehandlung in Form einer DNA-Denaturierung.

Anschließend wurden 25 PCR-Zyklen durchgeführt, im Verlauf derer sich die Primer spezifisch an die DNA-Stränge anlagerten (Anlagerung) und mittels der Taq DNA-Polymerase zu neuen DNA-Strängen verknüpft wurden (Verlängerung), danach folgten die Phasen der Denaturierung und der Nachbehandlung.

Die Proben wurden bis zur ihrer Aufbereitung bei +4°C im Kühlschrank aufbewahrt.

3.4.3 Nachweis des Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP)

3.4.3.1 Reagenzien:

∇ Cfo I (Hha I)	(fertig konfektioniert, Boehringer)
∇ Polyacrylamidgel	15% mit 12 g Harnstoff ad 100 ml 0,5 mm dick auf eine Fläche von 200 mal 100 mm auftragen und mindestens 7 cm Laufweite
∇ Standard: DNA-Marker V	(Boehringer)
∇ SuRE/ Cut Puffer L	(fertig konfektioniert)
∇ Farbstoff: Bromphenolblau und Xylencyanol (1:1)	
∇ Fixierbad	250 ml Ethanol (96%) und 50 ml Essigsäure (konz.) ad 500 ml Aqua bidest.
∇ Entwickler	7,5 g Natriumhydroxid und 0,05 g Natriumbornhydrid ad 500 ml Aqua bidest.
∇ Stopper	3,75 g Natriumcarbonat ad 500 Aqua bidest.

3.4.3.2 Durchführung des RFLP-Nachweises mit PAGE und Silberfärbung nach Schuhmann

Ein Drittel des PCR-Produkt-Ansatzes (15 µl) wurde mit 3 Einheiten der Restriktionsendonuklease Cfo I versetzt und bei 37°C für 2 Stunden inkubiert.

Die verdauten Proben, Standard-DNA-Marker und Farbstoff wurden auf das Elektrophoresegel horizontal aufgetragen. Der Elektrophoreselauf erfolgte bei einer Spannung von 600 V und einer Stromstärke von 30 mA in einer DESAGA-Horizontal-elektrophoresekammer.

Die Prozeß wurde beendet, wenn die 2. hintere Bande des Farbstoffes 7 cm gelaufen war. Anschließend wurde das Elektrophoresegel in das vorbereitete Fixierbad für 15 bis 20 Minuten plaziert, wobei es kontinuierlich mittels eines Schüttlers durchgeschüttelt wurde.

Die nächsten Schritte waren die Färbung des Gels in der Silbernitratlösung für 10 Minuten, anschließende Spülung mit Aqua bidest (20 s) und der Zusatz des Entwicklers (2 ml 30% Formaldehyd). Nachdem Erscheinen der kleinsten Banden des DNA-Markers wurde der Vorgang mittels Natriumcarbonat-Lösung zum Stillstand gebracht (> 10 min). Abschließend erfolgte die Entquellung des Gels in Polyethylenglycollösung 20 000 (40%) eine Stunde lang.

Die Auswertung des entquellten Gels wurde auf einem Leuchttisch durchgeführt. Wobei für die einzelnen Genotypen ein typisches, eindeutiges Bandenmuster aufwies.

3.5 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Computerprogramms SPSS 10,0 für Windows.

Es wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Dieser Test dient zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p lag bei 0,05, das bedeutet, wenn $p < 0,05$ war, zeigten die Stichproben signifikanten Unterschiede in ihren Verteilungen (Bühl et al., 1996).

Die graphische Auswertung wurde mit Hilfe des Computerprogramms StarOffice durchgeführt.

Die Allelfrequenz für die einzelnen Isotypen wurde nach der Allelzählmethode berechnet. Die zugrundeliegenden Algorithmen sind dem Handbuch Heinecke et al. (1992) zu entnehmen.

4. Ergebnisse

4.1 Verteilung der Apo E-Genotypen

578 Autopsiefälle wurden untersucht, dabei interessierten der Genotyp, das Geschlecht und das Lebensalter des Patienten sowie die Krankheiten, an denen der Patient gelitten hat. In einigen Fällen konnten aufgrund der fehlenden Angaben in den Sektionsprotokollen nicht alle uns interessierenden Merkmale erfaßt werden. Diese Autopsiefälle werden in den entsprechen-

den Kapiteln angegeben.

Die Apo E-Genotypen wurden von Autopsiefällen aus Mecklenburg-Vorpommern (557 Fälle) und Thüringen (21 Fälle), speziell im Einzugsgebiet der Kliniken von Greifswald, Neubrandenburg, Stralsund und Erfurt bestimmt.

Die Anzahl der ApoE- Genotypen in unserem Autopsiegut kann der Tabelle A1 des Anhangs entnommen werden.

In der Abbildung 1 ist die prozentuale Verteilung der ApoE-Genotypen graphisch dargestellt.

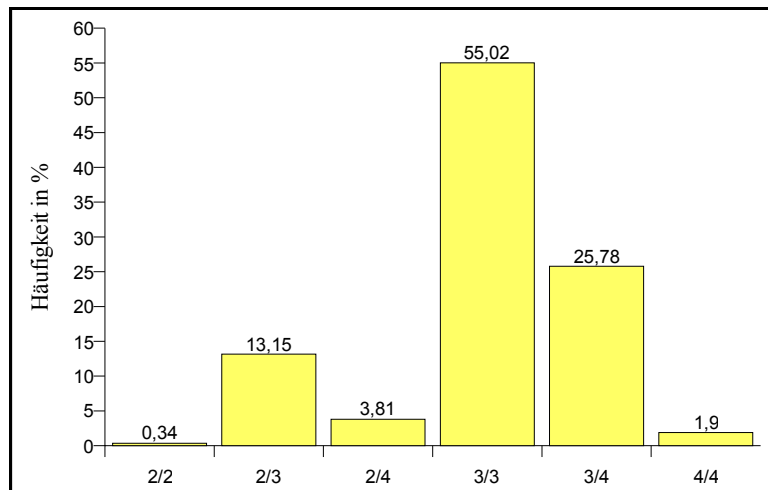


Abb. 1. Prozentuale Verteilung der ApoE-Genotypen

Mehr als die Hälfte des Gesamtkollektivs macht die Gruppe der Homozygoten für ApoE ϵ 3 aus, gefolgt von Heterozygoten (ϵ 3/4 und ϵ 2/3). Am seltensten traten die ApoE-Genotypen ϵ 4/4 (11 Fälle) und ϵ 2/2 (2 Fälle) auf.

182 (31,5 %) Verstorbene waren ϵ 4-positiv, das heißt sie trugen ein oder zwei ϵ 4-Allele. 396 (68,5 %) Patienten waren ϵ 4-negativ.

Die Allelfrequenz der drei Isotypen war 8,82% für $\epsilon 2$; 74,49% für $\epsilon 3$ und 16,69% für $\epsilon 4$.

Unter den 578 Verstorbenen waren 316 Männer (54,67 %) und 262 Frauen (45,33 %).

Das mittlere Sterbealter der Männer betrug 65,8 und das der Frauen 69,9 Jahre.

Der jüngste Kasus war bei den Männern 50, bei den Frauen 51 Jahre. Das maximale Alter betrug bei den Männern 94, bei den Frauen 93 Jahre.

4.1.1 Verteilung der Apo E-Genotypen innerhalb von Sterbealtergruppen

Um zu Prüfen, ob die $\epsilon 4$ -Allelpräsenz einen Einfluß auf die Lebensdauer hat, wurden aus den Apo E-Genotypen 2 neue Gruppen gebildet (Gruppe 1: $\epsilon 4$ -Allel nicht vorhanden = epsilon 4-; Gruppe 2: $\epsilon 4$ -Allel vorhanden = epsilon 4+). Außerdem wurden 6 Sterbealtergruppen gebildet (50-59, 60-69, 70-79, 80-89, $\geq 90^1$).

Die genauen Verteilungen innerhalb der Gruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz sind den Tabellen A2 und A3 des Anhangs zu entnehmen.

Die Abbildung 2 zeigt den graphischen Zusammenhang zwischen $\epsilon 4$ -Allelpräsenz und Sterbealtergruppen.

¹ In der Altersgruppe 50-59 sind Fälle enthalten, die nach dem 50. Geburtstag bis zur Vollendung des 59. Lebensjahres verstorben waren. Das gilt auch analog für die anderen Altersgruppen.

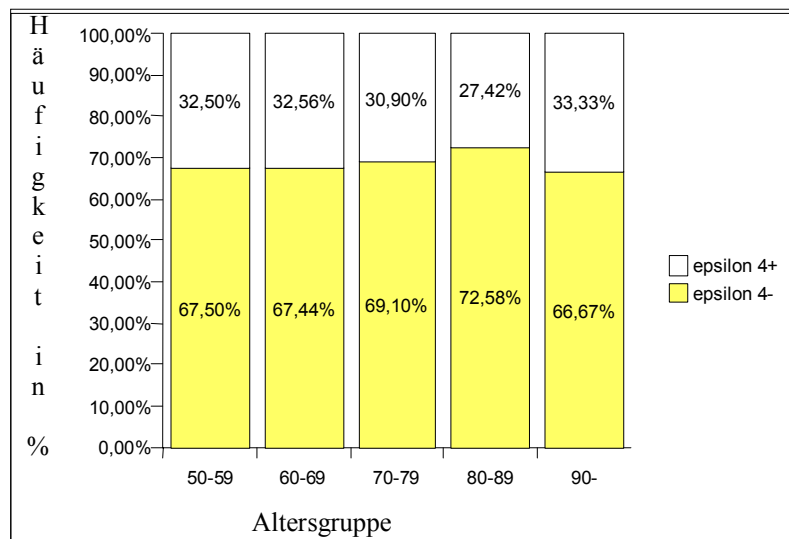


Abb. 2. Prozentuale Häufigkeit innerhalb der Sterbealtergruppen in Abhängigkeit von der ϵ 4-Allelpräsenz

Das mittlere Alter der ϵ 4-positiven Fälle betrug 67,41 Jahre (Frauen: 69,85 Jahre; Männer: 65,32 Jahre), das der ϵ 4-negativen Fälle betrug 67,76 Jahre (Frauen: 69,94 Jahre; Männer: 65,97 Jahre).

Die Häufigkeiten der Verstorbenen in den Altersgruppen variierten geringfügig untereinander. Der statistische Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen der Altersgruppen bezüglich der ϵ 4-Allelpräsenz (Mann-Whitney-Test: $p=0,504$). Somit läßt sich im vorliegenden Autopsiegut ein Einfluß des ϵ 4-Allels auf die Lebensdauer der Patienten nicht sichern.

4.2 Unmittelbare Todesursachen

Zunächst wurden die häufigsten unmittelbaren Todesursachen im Bezug auf das Geschlecht und den Apo E-Genotyp untersucht.

Da die Fallzahl einzelner Apo E-Genotypgruppen gering ist und vorallem die ϵ 4-Allelträger interessierten, wurden die 6 Genotypgruppen in 2 Gruppen zusammengefaßt: Gruppe 1: ϵ 4-Allel vorhanden = epsilon 4+; Gruppe 2: ϵ 4-Allel nicht vorhanden = epsilon 4-. Die statistischen Berechnungen beziehen sich auf diese beiden Gruppen.

4.2.1 Lungenembolie

Von 578 Personen starben 98 (16,96%) unmittelbar an einer Lungenembolie, darunter waren 46 Männer (14,56% aller Männer) und 52 Frauen (19,84% aller Frauen).

Die Anzahl der an dieser Krankheit Verstorbenen bezogen auf den Apo E-Genotyp kann der Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6. Lungenembolie- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotyp und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

	$E \in 2/2$	$E \in 2/3$	$E \in 2/4$	$E \in 3/3$	$E \in 3/4$	$E \in 4/4$	<i>Gesamt</i>
w	0 (1)	13 (34)	3 (12)	24 (143)	10 (66)	2 (6)	52 (262)
m	0 (1)	8 (42)	2 (10)	18 (175)	18 (83)	0 (5)	46 (316)

Von den 52 Frauen mit Lungenembolie trugen 15 das ϵ 4-Allel. Unter den 46 betroffenen Männern wiesen 20 dieses Allel auf. Im Gesamtkollektiv konnten mit dem Mann-Whitney-Test keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten der tödlich verlaufenden Lungenembolien zwischen den Geschlechtsgruppen sowie zwischen den ϵ 4-Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern festgestellt werden ($p=0,092$ bzw. $p=0,323$).

Es wurden aber signifikante Unterschiede in den Verteilungen innerhalb der Geschlechtsgruppen nachgewiesen. Während bei den männlichen ϵ 4-Allelträgern häufiger Lungenembolien als bei den Nicht- ϵ 4-Allelträgern auftraten ($p=0,048$), wurden innerhalb der weiblichen Gruppe keine Unterschiede ermittelt ($p=0,580$).

Bei 49 Patienten trat die Lungenembolie im Rahmen einer Karzinomkrankung auf. Das bedeutet, daß 50% aller tödlich verlaufenden Lungenembolien mit einem Karzinom im Zusammenhang standen. Ein statistisch signifikanter Einfluß einer Tumorerkrankung auf das Auftreten einer Lungenembolie konnte nicht festgestellt werden ($p=0,102$).

Bei 80 Patienten wurde gleichzeitig eine Beinvenenthrombose als Ursache der Lungenembolie nachgewiesen. Statistisch konnte der signifikante Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Lungenembolie und einer Beinvenenthrombose gesichert werden ($p=0,0001$).

4.2.2 Maligne Tumoren

Bei 67 (11,59 %) Patienten wurde ein malignes Tumorleiden als eigentliche Todesursache angegeben. Darunter waren 33 Frauen (12,59 % aller Frauen) und 34 Männer (10,76 % aller Männer). Die Anzahl an einem bösartigen Tumor Verstorbenen bezogen auf den Apo E-Genotyp und das Geschlecht kann der Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7. Maligne Tumoren - Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotyp und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

	<i>E</i> ∈ 2/2	<i>E</i> ∈ 2/3	<i>E</i> ∈ 2/4	<i>E</i> ∈ 3/3	<i>E</i> ∈ 3/4	<i>E</i> ∈ 4/4	<i>Gesamt</i>
w	0 (1)	1 (34)	1 (12)	17 (143)	12 (66)	2 (6)	33 (262)
m	0 (1)	4 (42)	0 (10)	22 (175)	8 (83)	0 (5)	34 (316)

Von den 33 Frauen trugen 15 das ∈4-Allel. Von den 34 Männern wiesen 8 dieses Allel auf.

Zwischen Männern und Frauen sowie zwischen ∈4-positiven und ∈4-negativen Personen wurden keine statistischen Unterschiede in den Verteilungen nachgewiesen (p=0,493 bzw. p=0,595).

Mit dem Mann-Whitney-Test konnten auch keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen innerhalb beider Geschlechter berechnet werden (w: p=0,078; m: p=0,319).

4.2.3 Pneumonien

An einer Pneumonie verstarben 77 (13,32 %) Personen, darunter waren 30 Frauen (11,45% aller Frauen) und 47 Männer (14,87% aller Männer).

Die genaue Anzahl der einzelnen Fälle bezogen auf den ApoE-Genotyp und das Geschlecht kann der Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8. Pneumonie - Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotyp und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

	<i>E</i> ∈ 2/2	<i>E</i> ∈ 2/3	<i>E</i> ∈ 2/4	<i>E</i> ∈ 3/3	<i>E</i> ∈ 3/4	<i>E</i> ∈ 4/4	<i>Gesamt</i>
w	0 (1)	1 (34)	1 (12)	20 (143)	8 (66)	0 (6)	30 (262)
m	1 (1)	9 (42)	3 (10)	23 (175)	10 (83)	1 (5)	47 (316)

Unter den 30 Frauen waren 9 ϵ 4-Allel-Trägerin. Von den 48 Männern wiesen 14 dieses Allel auf.

Zwischen Männern und Frauen sowie zwischen den ϵ 4–Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern konnten keine statistischen Unterschiede in den Verteilungen nachgewiesen werden (Mann-Whitney-Test: $p=0,228$ bzw. $p=0,743$)

Mit dem Mann-Whitney-Test konnten keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern berechnet werden (w: $p=0,798$; m: $p=0,844$).

4.2.4 Myokardinfarkte

99 (17,12%) Patienten verstarben an einem Myokardinfarkt. Darunter waren 37 Frauen (14,12% aller Frauen) und 62 Männer (19,62% aller Männer).

Die genaue Anzahl der einzelnen Fälle bezogen auf den ApoE-Genotyp und das Geschlecht ist in der Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9. Myokardinfarkte - Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotyp und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

	<i>E</i> ϵ 2/2	<i>E</i> ϵ 2/3	<i>E</i> ϵ 2/4	<i>E</i> ϵ 3/3	<i>E</i> ϵ 3/4	<i>E</i> ϵ 4/4	<i>Gesamt</i>
w	0 (1)	2 (34)	1 (12)	23 (143)	11 (66)	0 (6)	37 (262)
m	0 (1)	7 (42)	2 (10)	36 (175)	16 (83)	1 (5)	62 (316)

Unter 37 Frauen waren 12 ϵ 4-Allelträger. Von 62 Männern trugen 19 dieses Allel.

Zwischen Männern und Frauen sowie zwischen den ϵ 4–Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern fanden sich keine statistischen Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test:

p=0,081 bzw. p=0,967).

Mann-Whitney-Test ergab auch keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern (w: p=0,958; m: p=0,944).

4.2.5 Vergleich der unmittelbaren Todesursachen zwischen Männern und Frauen

In der Tabelle 10 sind die häufigsten Todesursachen bezogen auf das Geschlecht aufgeführt.

Tabelle 10. Unmittelbare Todesursachen bei Frauen (w) und Männern (m)

<i>Todesursache</i>	<i>w</i>	<i>%</i>	<i>m</i>	<i>%</i>	<i>Gesamt</i>	Δ^2
Lungenembolie	52	19,85	46	14,56	98	5,29%
Maligne Tumoren	33	12,59	34	10,76	67	1,83%
Pneumonie	30	11,45	47	14,87	77	3,42%
Myokardinfarkte	37	14,12	62	19,62	99	5,50%
Sonstige	110	41,98	127	40,18	209	1,80%
Gesamt	262	100	316	100	578	

Die häufigsten Todesursachen waren Lungenembolien, maligne Tumoren, Pneumonien und Myokardinfarkte. Ihre Prävalenz variierte zwischen Männern und Frauen.

Bei Männern traten an erster Stelle Myokardinfarkte (19,6 % aller Todesursachen bei Männern) auf, gefolgt von Pneumonien, Lungenembolien und malignen Tumoren.

²Differenz zwischen den Todesursachen der männlichen und der weiblichen Patienten in %

Dagegen kamen bei Frauen Lungenembolien (19,9 % aller Todesursachen bei Frauen) am häufigsten vor, gefolgt von Myokardinfarkten, malignen Tumoren und Pneumonien.

Die prozentualen Häufigkeiten der unmittelbaren Todesursachen in Abhängigkeit von Geschlecht variieren zwischen 1,8% und 5,5%, statistisch konnten aber keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Es wurden auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen der Todesursachen bezogen auf die ϵ 4-Allelpräsenz gefunden.

In der Abbildung 3 ist die prozentuale Verteilung der häufigsten Todesursachen in Abhängigkeit vom Geschlecht graphisch dargestellt.

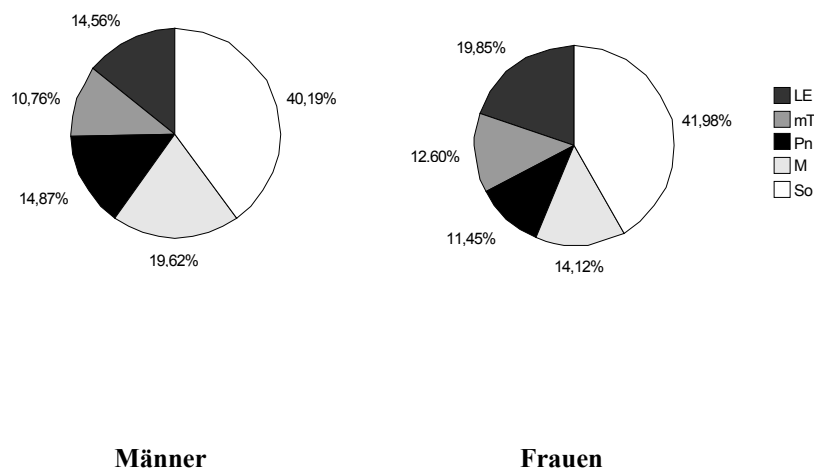


Abb. 3. Häufigste unmittelbare Todesursachen bei Männern und Frauen (LE= Lungenembolie; mT= maligne Tumoren; Pn= Pneumonie; MI= Myokardinfarkt; So= Sonstige)

4.3 Wesentliche zum Tode beitragende Krankheiten und Apo E-Genotyp

Neben den unmittelbaren Todesursachen wurden die Begleitkrankheiten registriert, die wesentlich zum Eintritt des Todes beigetragen haben.

Da hauptsächlich die ϵ 4-Allelträger interessierten und die Fallzahlen der Apo E -Genotypgruppen gering sind, wurden aus 6 Genotypgruppen wieder 2 Gruppen gebildet: Gruppe 1: ϵ 4-Allel vorhanden = epsilon 4+; Gruppe 2: ϵ 4-Allel nicht vorhanden = epsilon 4-. Diese wurden statistisch ausgewertet. Verstorbene, die nicht an der zu untersuchenden Krankheit litten, wurden als Vergleichsgruppe eingesetzt.

4.3.1 Lungenembolie

Von 578 Fällen hatten 150 Patienten eine Lungenembolie, darunter waren 79 Frauen (30,15% aller Frauen) und 71 Männer (22,47% aller Männer).

Bei 52 Verstorbenen (34,67 % aller Lungenembolien) fand sich eine Lungenembolie, die wegen ihrer relativ geringen Massivität bzw. des Emboliealters nicht unmittelbar für den Tod verantwortlich war.

Die genaue Verteilung der aufgetretenen Emboliefälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann den Tabellen A4 und A5 des Anhangs entnommen werden.

Unter den 79 betroffenen Frauen waren 22 Träger des ϵ 4-Allels. Von den 71 Männern wiesen 29 dieses Allel auf.

Männliche ϵ 4-Allelträger erkrankten häufiger an einer Lungen-

embolie als Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträger (+10,32%), weibliche $\epsilon 4$ -Allelträger waren dagegen seltener betroffen, wenn sie dieses Allel aufwiesen (-5,83%).

Bei Frauen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: w: $p=0,338$), bei Männern dagegen wurden signifikante Unterschiede in den Verteilungen zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern festgestellt (m: $p=0,042$).

Zwischen allen (Männer und Frauen zusammen) $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern konnten aber keine signifikanten Unterschiede berechnet werden ($p=0,442$).

Unter Betrachtung der Geschlechtsspezifik wurde statistisch ermittelt, daß Frauen häufiger an einer Lungenembolie erkrankten als Männer (Mann-Whitney-Test: $p=0,036$).

Die prozentualen Häufigkeiten der Lungenembolien wurden unter Berücksichtigung des Geschlechts und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz graphisch dargestellt (Abb. 4).

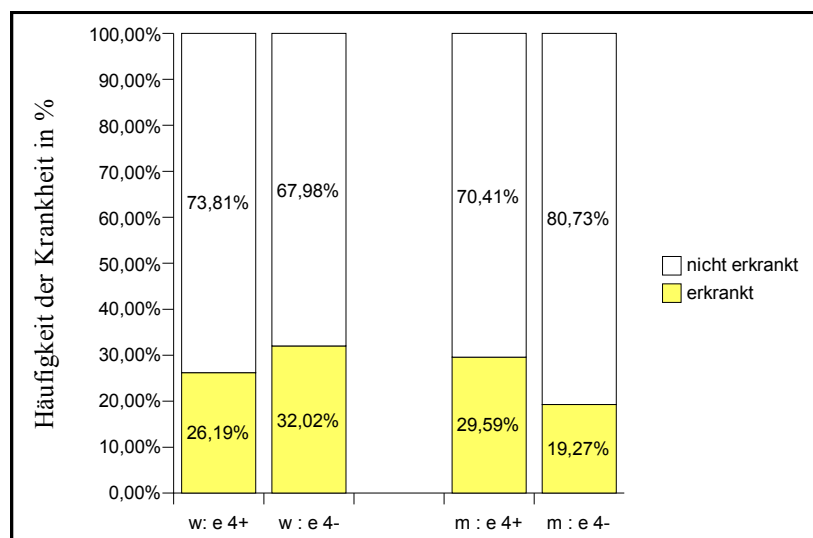


Abb. 4. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit Lungenembolien in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und bei Frauen (w) (e 4- = epsilon 4-, e 4+ = epsilon 4+)

Bei 74 Patienten trat die Lungenembolie im Rahmen einer Karzinomkrankung auf. Das bedeutet, daß 49,3% aller Lungenembolien mit einem Karzinom im Zusammenhang standen. Ein statistisch signifikanter Einfluß einer Tumorerkrankung auf das Auftreten einer Lungenembolie konnte nicht festgestellt werden ($p=0,051$).

Bei 114 Patienten wurde gleichzeitig eine Beinvenenthrombose als Ursache der Lungenembolie nachgewiesen. Statistisch konnte der signifikante Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Lungenembolie und einer Beinvenenthrombose gesichert werden ($p= 0,0001$).

4.3.2 Beinvenenthrombosen

Von 578 Autopsiefällen, die auf das Vorhandensein einer Beinvenenthrombose untersucht wurden, konnten 2 aufgrund der fehlenden Angaben in den Sektionsprotokollen nicht ausgewertet werden.

Eine Beinvenenthrombose konnte bei 125 Verstorbenen nachgewiesen, darunter waren 68 Frauen (25,95% aller Frauen) und 57 Männer (18,04% aller Männer).

Die genaue Verteilung der aufgetretenen Beinvenenthrombosefälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann den Tabellen A6 und A7 des Anhangs entnommen werden.

Unter den betroffenen 57 Männern wiesen 25 das $\epsilon 4$ -Allel auf, unter den betroffenen 68 Frauen waren 23 $\epsilon 4$ -Allelträger.

Frauen waren statistisch signifikant häufiger an einer Beinvenenthrombose erkrankt als Männer ($p=0,019$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -positiven und $\epsilon 4$ -negativen Patienten ergaben die Untersuchungen keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,058$).

Im Bezug auf das männliche Geschlecht konnten dagegen statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern nachgewiesen werden ($p=0,021$). Die $\epsilon 4$ -Allelträger waren häufiger betroffen. In der weiblichen Gruppe wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet ($p=0,696$).

In der Abbildung 5 sind die prozentualen Häufigkeiten der Beinvenenthrombosefälle unter Berücksichtigung des Geschlechts und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz graphisch dargestellt worden.

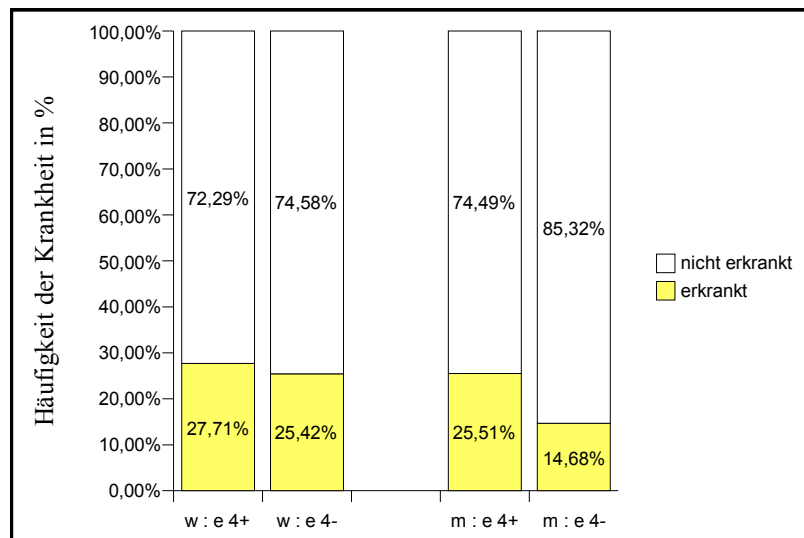


Abb. 5. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle der Beinvenenthrombosen in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und bei Frauen (w) ($\epsilon 4-$ = epsilon 4-, $\epsilon 4+$ = epsilon 4+)

4.3.3 Pneumonien

Von den 578 Verstorbenen waren 150 an einer Pneumonie erkrankt. Darunter waren 62 Frauen (23,67% aller Frauen) und 88 Männer (27,85% aller Männer).

Die genaue Verteilung der aufgetretenen Pneumoniefälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann den Tabellen A8 und A9 des Anhangs entnommen werden.

Von den 62 betroffenen Frauen trugen 21 das ϵ 4-Allel und von 88 Männern waren 22 ϵ 4-Allel positiv.

Frauen waren seltener an einer Pneumonie erkrankt als Männer. Mann-Whitney-Test ergab aber keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen zwischen Männern und Frauen ($p=0,254$).

Genotypspezifisch wurden keine Unterschiede in den Verteilungen ermittelt (Mann-Whitney-Test: $p=0,388$).

Mittels des gleichen Tests konnten keine statistisch gesicherten Unterschiede in den Häufigkeiten des Krankheitsauftretens bei beiden Geschlechtsgruppen im Bezug auf die ϵ 4-Allelpräsenz nachgewiesen werden (w: $p=0,727$; m: $p=0,152$).

Die prozentualen Häufigkeiten der Pneumoniefälle wurden unter Berücksichtigung des Geschlechts und der ϵ 4-Allelpräsenz graphisch dargestellt (Abb. 6).

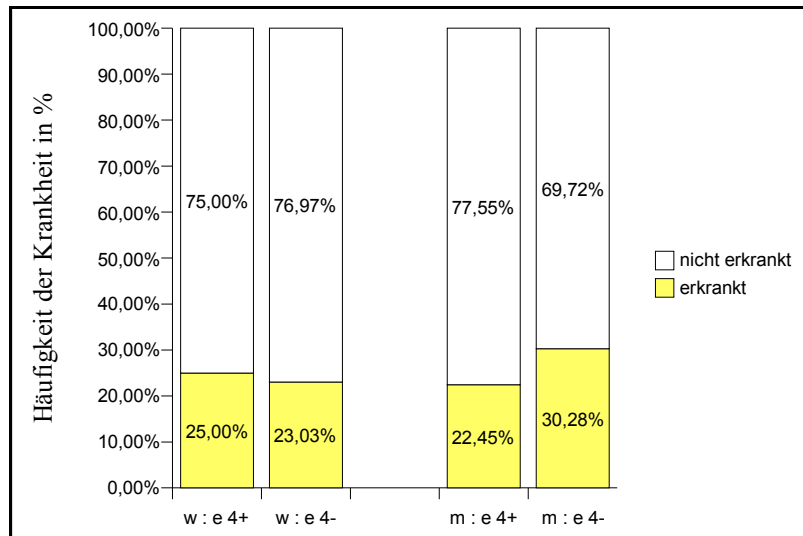


Abb. 6. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit Pneumonien in Abhängigkeit von der ϵ 4-Allelpräsenz bei Männern (m) und bei Frauen (w) (ϵ 4- = epsilon 4-, ϵ 4+ = epsilon 4+)

4.3.4 Myokardinfarkte

Bei 578 Verstorbenen wurde untersucht, ob sie im Laufe ihres Lebens an einem Herzinfarkt erkrankt waren. Aufgrund der fehlenden Angaben in 2 Sektionsprotokollen konnten 576 Fälle statistisch ausgewertet werden.

Von den 576 untersuchten Patienten erlitten 191 mindestens einen Myokardinfarkt im Laufe ihres Lebens. Unter den Betroffenen waren 71 Frauen (27,31 % aller Frauen) und 120 Männer (37,97 % aller Männer).

Die genaue Verteilung der Myokardinfarktfälle in Abhängigkeit vom Geschlecht und Apo E- Genotyp kann den Tabellen A10 und A11 des Anhangs entnommen werden.

Unter den 71 betroffenen Frauen waren 22 ϵ 4–Allelträger, unter

den 120 betroffenen Männern trugen 36 dieses Allel.

Männer waren häufiger betroffen als Frauen (+10,66 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied in den Verteilungen zwischen Männern und Frauen konnte auch errechnet werden ($p=0,007$).

In den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen (w: $p=0,907$; m: $p=0,761$).

Genotypspezifische Unterschiede ergaben sich nicht (Mann-Whitney-Test: $p=0,748$).

Die Abbildung 7 zeigt graphisch die Verteilung der Häufigkeiten der Myokardinfarktfälle unter Berücksichtigung des Geschlechts und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz.

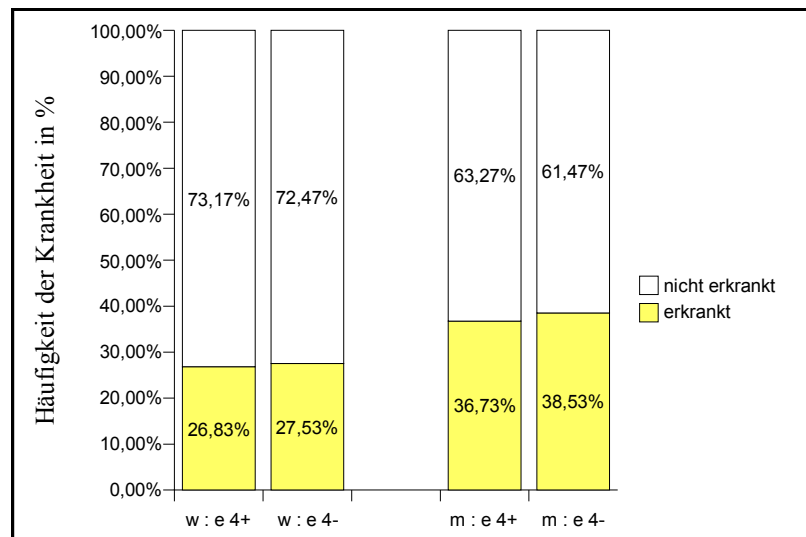


Abb. 7. Prozentuale Häufigkeiten der Myokardinfarktfälle in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und Frauen (w) (e 4- = epsilon 4-, e 4+ = epsilon 4+)

4.3.5 Allgemeine Arteriosklerose

578 Patienten wurden auf Arteriosklerose untersucht. Aufgrund der fehlenden Angaben in 8 Sektionsprotokollen konnten 570 Fälle statistisch ausgewertet werden.

Um die Stärke der Arteriosklerose beurteilen zu können, wurden 3 Ausprägungsgrade (gering=0, mäßig=1, stark=2) unterschieden. Einschränkend muß vermerkt werden, daß die Beurteilung der Schwere der Arteriosklerose in den Obduktionsberichten nicht nach einem einheitlichen Schema erfolgte und somit aus den Beschreibungen geschätzt wurde.

In der Tabelle A12 des Anhangs sind die Verteilungen der Häufigkeiten der Arteriosklerosefälle bezogen auf Geschlecht und ApoE ϵ 4- Allelpräsenz aufgeführt.

Von 256 Frauen trugen 81 das ϵ 4-Allel und von 314 Männern wiesen 98 dieses Allel auf.

Männer wiesen öfter schwere Formen der allgemeinen Arteriosklerose als Frauen auf (+8,31% bei ϵ 4-positiven Personen und +5,85% bei ϵ 4-negativen Personen). Mit dem Mann-Whitney-Test konnten aber keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten des Auftretens der Arteriosklerose zwischen den Männern und Frauen gesichert werden ($p=0,129$).

Es wurden auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen zwischen den ϵ 4-Allelträgern und Nicht- ϵ 4-Allelträgern nachgewiesen ($p=0,927$).

In der weiblichen Gruppe wiesen die ϵ 4-Allelträger im Vergleich

zu den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträger seltener leichtere Formen der Arteriosklerose auf (-2,49%). Statistisch wurden keine Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern berechnet (w: $p=0,966$; m: $p=0,851$).

In der Abbildung 8 sind die prozentualen Häufigkeiten der drei Schweregrade der allgemeinen Arteriosklerose in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz graphisch dargestellt.

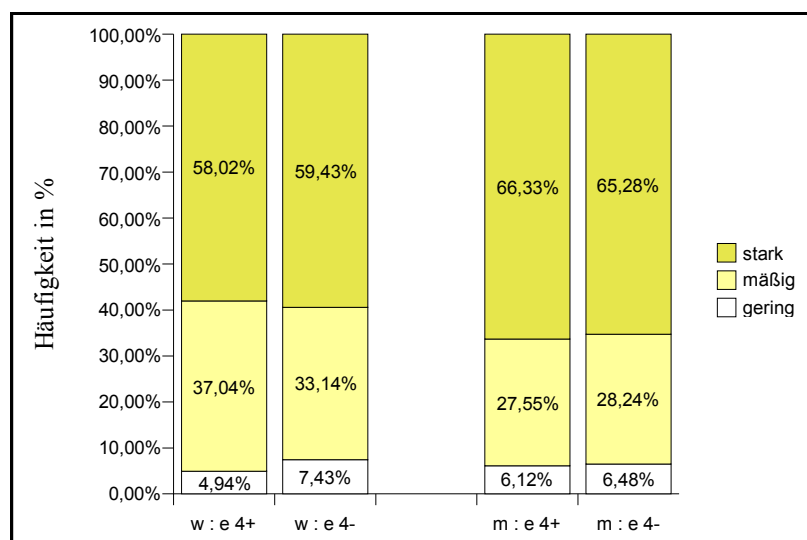


Abb. 8. Prozentuale Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade der allgemeinen Arteriosklerose in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und bei Frauen (w) ($\epsilon 4-$ = epsilon 4-, $\epsilon 4+$ = epsilon 4+)

4.3.6 Zerebrale Blutung

Von 578 Patienten wiesen 22 eine zerebrale Blutung auf. Auf das Geschlecht aufgeschlüsselt erkrankten 8 Frauen und 14 Männer. Die genaue Verteilung entsprechend dem Geschlecht und dem Apo E-Genotyp kann den Tabellen A13 und A14 des Anhangs

entnommen werden.

Von den 8 betroffenen Frauen trugen 3 das $\epsilon 4$ -Allel und von den 14 betroffenen Männern 4.

Unter Betrachtung der Geschlechtsspezifik und der Genotyspezifik zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,390$ bzw. $p=0,973$).

Sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen der Krankheit festgestellt werden (w: $p=0,738$; m: $p=0,840$).

In der Abbildung 9 sind die prozentualen Häufigkeiten der Fälle mit zerebralen Blutungen unter Berücksichtigung des Geschlechts und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz graphisch dargestellt.

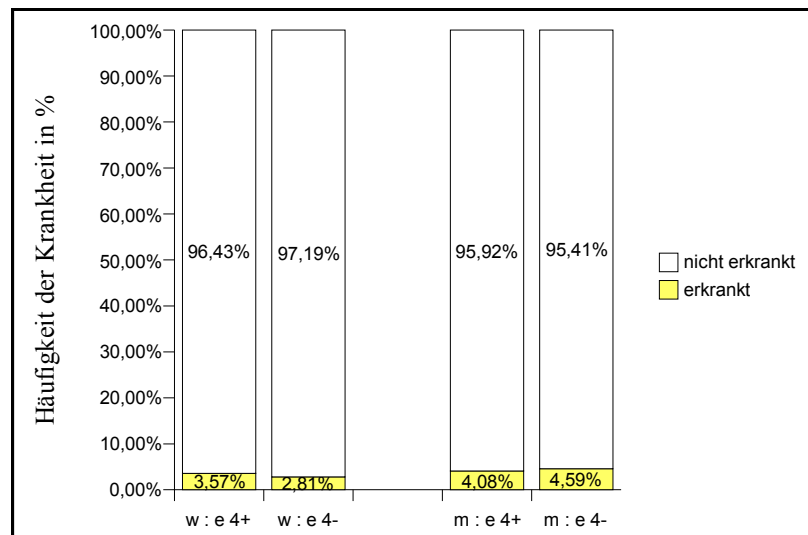


Abb. 9. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit zerebralen Blutungen Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und Frauen (w) (e 4- = epsilon 4-, e 4+ = epsilon 4+)

4.3.7 Diabetes mellitus

Von 578 untersuchten Fällen konnten 11 aufgrund der fehlenden Angaben in den Sektionsprotokollen nicht ausgewertet werden.

Unter 567 Patienten war bei 120 Patienten eine Erkrankung an Diabetes mellitus bekannt. 66 Frauen (25,48 % aller Frauen) und 54 Männer (17,53 % aller Männer) waren betroffen.

Genaue Angaben über den Diabetes-Typ waren den Unterlagen nicht zu entnehmen. Es dürfte sich aber fast ausschließlich um einen Typ 2-Diabetes gehandelt haben.

Die genaue Verteilung der Fallzahlen in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann den Tabellen A15 und A16 des Anhangs entnommen werden.

Von den 66 betroffenen Frauen trugen 17 das ϵ 4-Allel. Von den 54 erkrankten Männern wiesen 13 das ϵ 4-Allel auf.

Frauen erkrankten häufiger an Diabetes mellitus als Männer, was auch statistisch bestätigt werden konnte ($p=0,021$).

Sowohl Frauen als auch Männer waren seltener krank, wenn sie das ϵ 4-Allel trugen (w: -7,76%, m: -5,67%). Es wurden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei Männern und Frauen beobachtet (w: $p=0,180$; m: $p=0,236$).

In den Verteilungen zwischen den ϵ 4-Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern konnten keine statistisch relevanten Unterschiede berechnet werden ($p=0,81$).

Die prozentualen Häufigkeiten der Fälle mit Diabetes mellitus wurden unter Berücksichtigung des Geschlechts und der ϵ 4-Allelpräsenz graphisch dargestellt (Abb. 10).

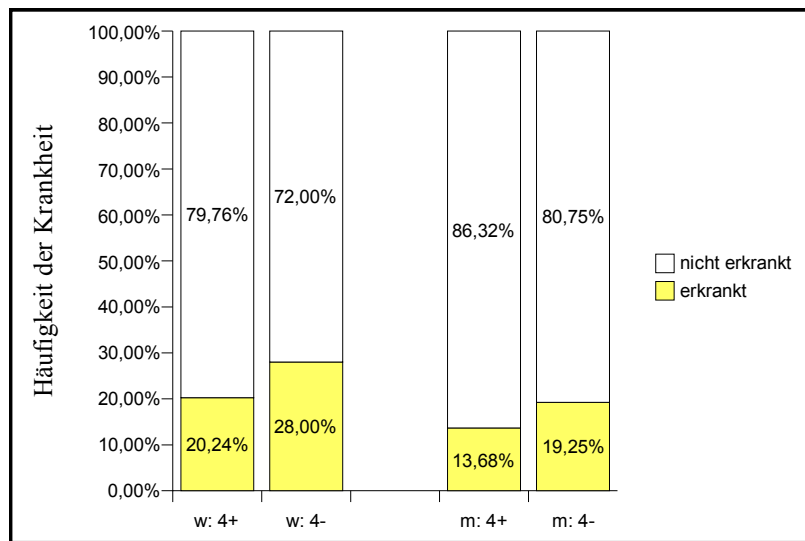


Abb. 10. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der ϵ 4-Allelpräsenz bei Männern (m) und Frauen (w) (e 4- = epsilon 4-, e 4+ = epsilon 4+)

4.3.8 Cholezystolithiasis

Von 578 Fällen, die das Vorhandensein einer Cholezystolithiasis untersucht wurden, konnten 2 aufgrund der fehlenden Angaben in den Sektionsprotokollen nicht ausgewertet werden.

Von 576 Verstorbenen wiesen 113 diese Erkrankung auf, 393 Personen hatten einen unauffälligen Befund und 70 Patienten wurden im Laufe ihres Lebens cholezystektomiert.

Die genaue Verteilung der Fälle mit Cholezystolithiasis in Abhängigkeit vom Geschlecht und Apo E-Genotyp kann den Tabellen A17 und A18 des Anhangs entnommen werden.

Unter den 60 betroffenen Frauen waren 21 ϵ 4-Allelträger. Von 53 Männern wiesen 19 dieses Allel auf.

Frauen waren statistisch signifikant häufiger betroffen als Männer (Mann-Whitney-Test: $p=0,020$).

Sowohl weibliche als auch männliche $\epsilon 4$ -Allelträger wiesen öfter diese Erkrankung auf im Vergleich zu den Personen, die dieses Allel nicht hatten (w: +3,27%; m: +3,79%). Aber sowohl in den Verteilungen der weiblichen als auch der männlichen Gruppe wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen (w: $p=0,209$; m: $p=0,657$).

Genotypspezifische Unterschiede konnten auch nicht ermittelt werden (Mann-Whitney-Test: $p=0,230$).

Die prozentualen Häufigkeiten der Fälle mit Cholezystolithiasis wurden unter Berücksichtigung des Geschlechts und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz graphisch dargestellt (Abb. 11).

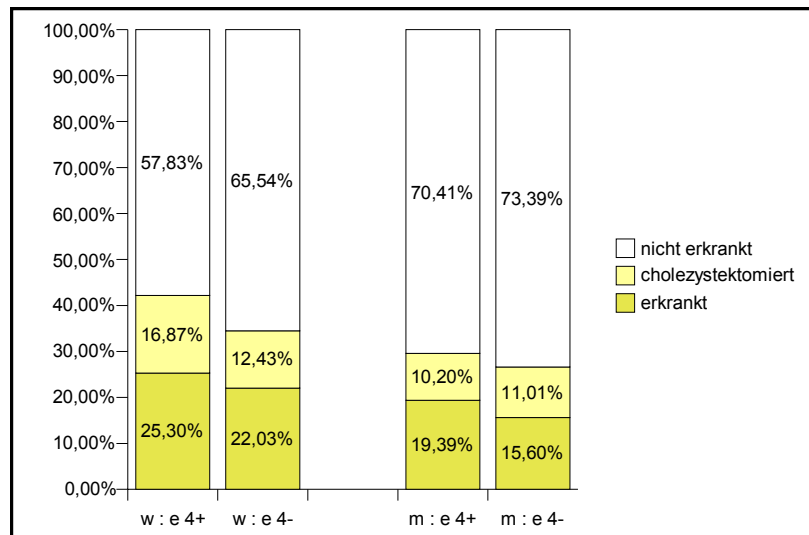


Abb. 11. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit Cholezystolithiasis in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und bei Frauen (w) ($e 4-$ = epsilon 4-, $e 4+$ = epsilon 4+)

4.3.9 Kolitis, Enteritis

Von 578 Verstorbenen litten 13 Personen an einer Kolitis bzw. Enteritis. Unter den Betroffenen waren 6 Männer und 7 Frauen.

Die genaue Verteilung der Fälle mit diesen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Apo E-Gengruppe und Geschlecht ist in den Tabelle A19 und A20 des Anhangs aufgeführt.

Unter 7 Frauen waren 3 ϵ 4-Allelträger, von 6 Männern wies einer dieses Allel auf.

Zwischen Männern und Frauen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,533$).

Zwischen den ϵ 4-Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede nachgewiesen ($p=0,955$).

Auch in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt (w: $p=0,536$; m: $p=0,444$).

Die Abbildung 12 zeigt graphisch die Verteilung der Häufigkeiten der Fälle mit Enteritis bzw. Kolitis unter Berücksichtigung des Geschlechts und der ϵ 4-Allelpräsenz.

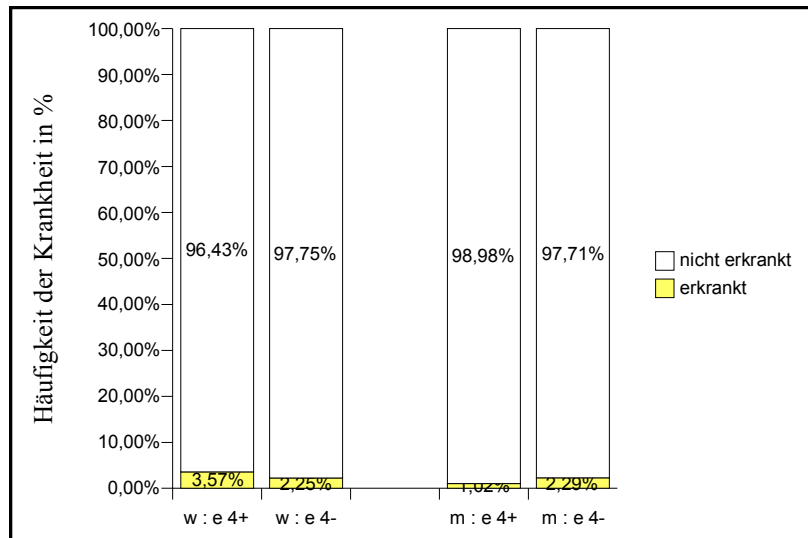


Abb. 12. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit Enteritis bzw. Kolitis in Abhängigkeit von der ϵ 4-Allelpräsenz bei Männern (m) und Frauen (w) (e 4- = epsilon 4-, e 4+ = epsilon 4+)

4.3.10 Peptische Ulzera (Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni)

Von 578 Patienten wiesen 39 ein Ulcus ventriculi bzw. duodeni auf. Darunter waren 20 Frauen (7,63% aller Frauen) und 19 Männer (6,02% aller Männer).

Die genaue Verteilung der Fälle mit diesen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann den Tabellen A21 und A22 des Anhangs entnommen werden.

Von 20 Frauen wiesen 4 das ϵ 4-Allel auf, unter 19 Männern waren 6 Träger dieses Allels.

In den Verteilungen zwischen Männern und Frauen und zwischen ϵ 4-positiven und ϵ 4-negativen Personen gab es keine statistisch

signifikanten Unterschiede ($p=0,440$ bzw. $p=0,416$).

Frauen waren mit 4,23% seltener an einem peptischen Ulcus erkrankt, wenn sie das $\epsilon 4$ -Allel trugen. Statistisch ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p=0,230$).

Auch in den Verteilungen innerhalb der männlichen Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden (Mann-Whitney-Test: $p=0,956$).

In der Abbildung 13 sind die prozentualen Häufigkeiten der Ulzerafälle unter Berücksichtigung des Geschlechts und der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz graphisch dargestellt.

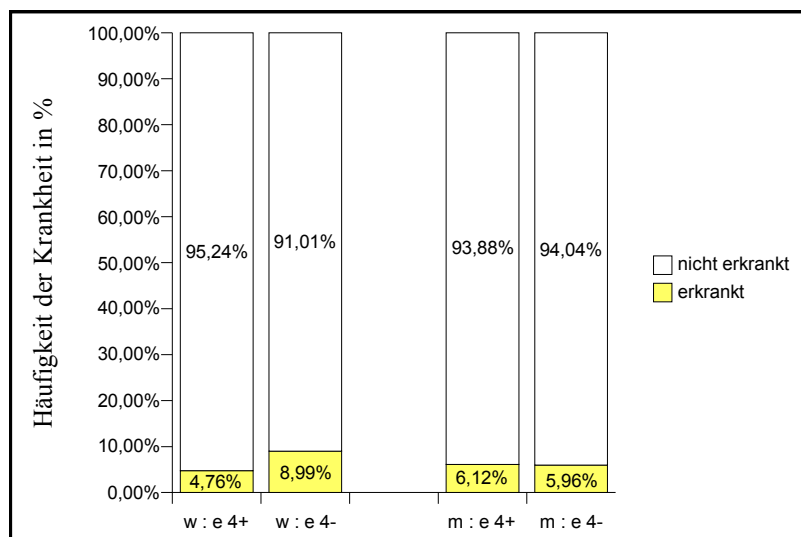


Abb. 13. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit peptischen Ulcera in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und Frauen (w) ($e 4-$ = epsilon 4-, $e 4+$ = epsilon 4+)

4.3.11. Maligne Tumoren

Von 578 Patienten waren 246 (42,56%) an einem malignen

Tumor erkrankt, darunter waren 136 Männer (43,04% aller Männer) und 110 Frauen (41,98% aller Frauen).

Von den betroffenen Personen wiesen 15 ein Zweitkarzinom auf, so daß im vorliegenden Autopsiegut 261 Karzinomfälle ausgewertet werden konnten.

Die genaue Anzahl der einzelnen Fälle bezogen auf den ApoE-Genotyp und das Geschlecht kann den Tabellen A23 und A24 des Anhangs entnommen werden.

Von 261 Karzinomfällen waren 41 weibliche ϵ 4-Allelträger und 45 männliche ϵ 4-Allelträger.

Zwischen Männern und Frauen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,890$).

In der weiblichen Gruppe waren ϵ 4-Allelträger öfter von einer bösartigen Karzinomerkrankung betroffen als Nicht- ϵ 4-Allelträger (+5,05%). Statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen bezüglich der ϵ 4-Allelpräsenz sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden (w: $p=0,435$; m: $p=0,970$).

In den Verteilungen zwischen den ϵ 4-positiven und den ϵ 4-negativen Personen konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede berechnet werden ($p=0,618$).

Die prozentualen Häufigkeiten der Fälle mit malignen Tumoren sind unter Berücksichtigung des Geschlechts und der ϵ 4-Allelpräsenz graphisch dargestellt (Abb. 14).

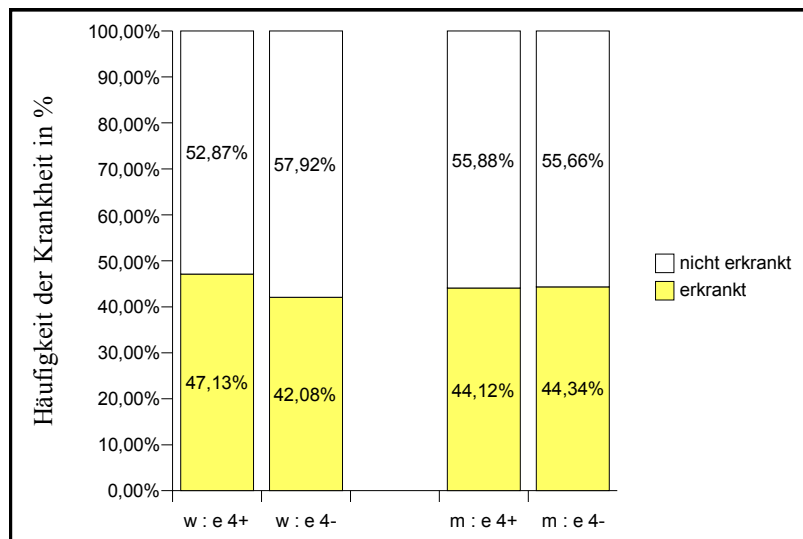


Abb. 14. Prozentuale Häufigkeiten der Fälle mit malignen Tumoren

in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Männern (m) und bei Frauen (w) (e 4- = epsilon 4-; e 4+ = epsilon 4+)

Von ausgewerteten Fällen sind die häufigsten Karzinome in der Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11. Zahl der einzelnen Karzinome aufgeschlüsselt nach Geschlecht

<i>Karzinomart</i>	<i>w</i>	<i>m</i>	<i>Gesamt</i>
Bronchialkarzinom	14	37	51
Kolorektales Karzinom	17	15	32
Nierenzellkarzinom	5	12	17
Harnblasenkarzinom	2	11	13
Pankreaskarzinom	6	6	12
Leberkarzinom	4	8	12
Mammakarzinom	12	0	12
Prostatakarzinom	0	11	11
Magenkarzinom	4	7	11
Gallenblasenkarzinom	7	3	10
Endometriumkarzinom	9	0	9
Ovarialkarzinom	9	0	9

In den Abbildungen 15 und 16 sind die häufigsten Karzinome nach Lokalisation in Abhängigkeit vom Geschlecht graphisch dargestellt.

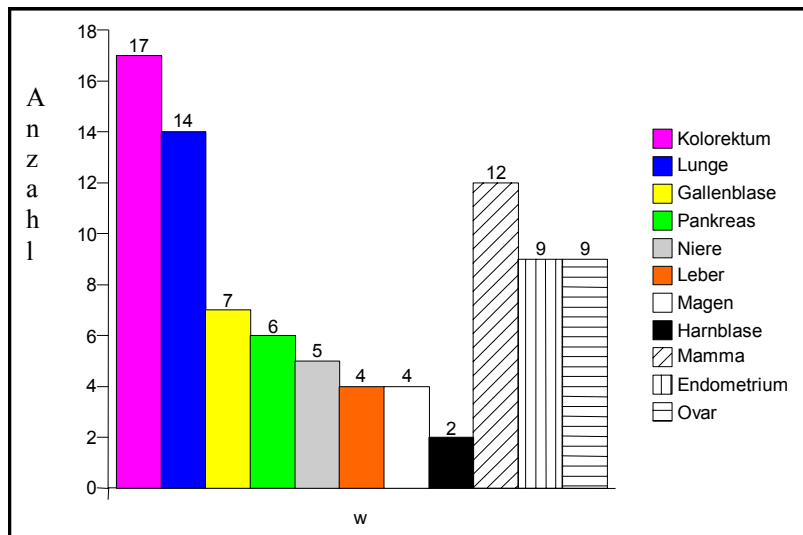


Abb.15. Häufigste Karzinomlokalisierungen bei Frauen

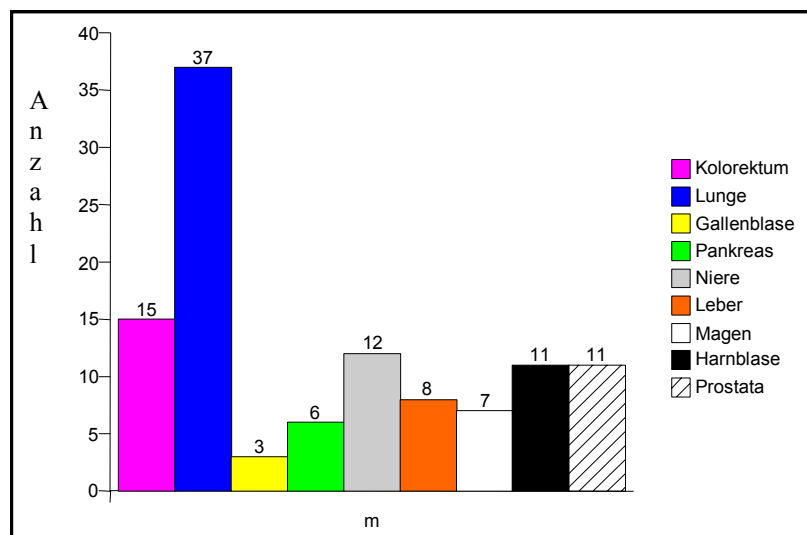


Abb. 16. Häufigste Karzinomlokalisierungen bei Männern

Bei Männern traten mit Abstand am häufigsten die Bronchialkarzinome auf, gefolgt von kolorektalen Karzinomen und Karzinomen des Urogenitalsystems wie Nieren-, Harnblasen- und Prostatakarzinome.

Frauen erkrankten häufiger an kolorektalen Karzinomen, gefolgt von Bronchialkarzinomen und gynäkologischen Karzinomen wie Mamma-, Endometrium- und Ovarkarzinomen.

4.3.11.1 Spezielle Karzinomfälle

Die im Autopsiegut am häufigsten vorkommenden Karzinome wurden auf ihre Häufigkeitsverteilungen bezüglich des Geschlechts und der ϵ 4-Allelpräsenz untersucht.

4.3.11.1.1 Bronchialkarzinome

Unter Bronchialkarzinomen wurden maligne Neoplasien der Trachea, Bronchien und des Lungengewebes zusammengefaßt.

An einem Bronchialkarzinom waren 51 Patienten erkrankt: 14 Frauen und 37 Männer. Die genaue Verteilung der Bronchialkarzinomfälle in Abhängigkeit vom Geschlecht und Apo E-Genotyp kann der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12. Bronchialkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	4 (87)	10 (102)
epsilon 4-	10 (183)	27 (221)
Gesamt	14 (270)	37 (323)

Männer waren öfter erkrankt als Frauen. Die statistische Prüfung mittels Mann-Whitney-Tests wies signifikanten Unterschiede in den Verteilungen zwischen Männern und Frauen nach ($p=0,007$).

In den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen sowie zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern gab es dagegen keine Unterschiede (w: $p=0,764$; m: $p=0,527$; Genotyp: $p=0,479$).

4.3.11.1.2 Kolorektale Karzinome

An einem kolorektalen Karzinom waren 32 Patienten erkrankt: 17 Frauen und 15 Männer. Die genaue Verteilung der Fälle mit kolorektalen Karzinome in Abhängigkeit vom Geschlecht und Apo E-Genotyp kann der Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13. Kolorektale Karzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	9 (87)	2 (102)
epsilon 4-	8 (183)	13 (221)
Gesamt	17 (270)	15 (323)

Zwischen Männern und Frauen fanden sich keine Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,376$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede in den Verteilungen berechnet ($p=0,755$).

Mann-Whitney-Test ergab keine Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern (w: $p=0,059$; m: $p=0,120$).

4.3.11.1.3 Leberkarzinome

An einem Leberkarzinom waren 12 Patienten erkrankt: 4 Frauen und 8 Männer. Die genaue Verteilung der Leberkarzinomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 14 entnommen werden

Tabelle 14. Leberkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	2 (87)	2 (102)
epsilon 4-	2 (183)	6 (221)
Gesamt	4 (270)	8 (323)

Zwischen Männern und Frauen und zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,392$ bzw. $p=0,913$).

Mann-Whitney-Test ergab keine Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern (w: $p=0,444$; m: $p=0,686$).

4.3.11.1.4 Magenkarzinome

An einem Magenkarzinom waren 11 Patienten erkrankt: 4 Frauen

und 7 Männer. Die genaue Verteilung der Fälle mit einem Magenkarzinom in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15. Magenkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	2 (87)	3 (102)
epsilon 4-	2 (183)	4 (221)
Gesamt	4 (270)	7 (323)

Unter Geschlechtsbetrachtung fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,538$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede in den Verteilungen berechnet ($p=0,330$).

Mann-Whitney-Test ergab auch keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen (w: $p=0,444$; m: $p=0,517$).

4.3.11.1.5 Karzinome der Gallenblase

An einem Gallenblasenkarzinom waren 10 Patienten erkrankt: 7 Frauen und 3 Männer. Die genaue Verteilung der Fälle mit Karzinomen der Gallenblase in Abhängigkeit vom Geschlecht und Apo E-Genotyp kann der Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 16. Gallenblasenkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	3 (87)	3 (102)
epsilon 4-	4 (183)	0 (221)
Gesamt	7 (270)	3 (323)

Zwischen Männern und Frauen und zwischen den ϵ 4-Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede in den Verteilungen berechnet (Mann-Whitney-Test: $p=0,117$ bzw. $p=0,054$).

Mann-Whitney-Test ergab keine Unterschiede in den Verteilungen bei Frauen (w : $p=0,543$). Bei Männern dagegen wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet (m : $p=0,011$).

4.3.11.1.6 Pankreaskarzinome

An einem Pankreaskarzinom waren 12 Patienten erkrankt: 6 Frauen und ebenfalls 6 Männer. Die genaue Verteilung der Todesfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 17 entnommen werden.

Tabelle 17. Pankreaskarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	3 (87)	3 (102)
epsilon 4-	3 (183)	3 (221)
Gesamt	6 (270)	6 (323)

Zwischen Männern und Frauen fanden sich keine Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,754$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede in den Verteilungen berechnet ($p=0,174$).

Mann-Whitney-Test ergab auch keine statistischen Unterschiede in den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen (w: $p=0,347$; m: $p=0,328$).

4.3.11.1.7 Harnblasenkarzinome

An einem Harnblasenkarzinom waren 13 Patienten erkrankt: 2 Frauen und 11 Männer. Die genaue Verteilung der Fälle mit Harnblasenkarzinomen in Abhängigkeit vom Geschlecht und Apo E-Genotyp kann der Tabelle 18 entnommen werden.

Tabelle 18. Harnblasenkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	1 (87)	2 (102)
epsilon 4-	1 (183)	9 (221)
Gesamt	2 (270)	11 (323)

Männer waren statistisch signifikant öfter an einem Karzinom der Harnblase erkrankt als Frauen (Mann-Whitney-Test: $p=0,027$).

Es wurden aber keine statistisch relevanten Unterschiede in den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen festgestellt

(w: $p=0,590$; m: $p=0,331$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede berechnet ($p=0,492$).

4.3.11.1.8 Nierenzellkarzinome

An einem Nierenkarzinom waren 17 Patienten erkrankt: 5 Frauen und 12 Männer. Die genaue Verteilung der Nierenkarzinomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19. Nierenzellkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	2 (87)	3 (102)
epsilon 4-	3 (183)	9 (221)
Gesamt	5 (270)	12 (323)

Zwischen Männern und Frauen fanden sich keine Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,176$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede berechnet ($p=0,825$).

Mittels Mann-Whitney-Tests wurden keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern nachgewiesen (w: $p=0,708$; m: $p=0,618$).

4.3.11.1.9 Gynäkologische bösartige Neubildungen

a) Mammakarzinome

An einem Mammakarzinom waren 12 Frauen erkrankt, unter ihnen waren 4 ϵ 4-Allelträger.

Mann-Whitney-Test ergab keine Unterschiede in den Verteilungen bei ϵ 4-positiven und bei ϵ 4-negativen Frauen ($p=0,933$).

b) Endometriumkarzinome

An einem Endometriumkarzinom waren 9 Frauen erkrankt, unter ihnen waren 2 Frauen, die das ϵ 4-Allel trugen.

Es wurden keine Unterschiede in den Verteilungen bei ϵ 4-Allelträgerinnen sowie bei den Frauen, die dieses Allel nicht besitzen, gefunden ($p=0,515$).

c) Ovarialkarzinome

An einem Ovarialkarzinom waren ebenfalls 9 Frauen erkrankt, unter ihnen waren 4 ϵ 4-Allelträger.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei ϵ 4-Allelträgerinnen sowie bei den Frauen, die dieses Allel nicht besitzen, gefunden ($p=0,426$).

4.3.11.1.10 Prostatakarzinome

An einem Prostatakarzinom waren 11 Männer erkrankt, von ihnen trugen 5 das ϵ 4-Allel.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei den ϵ 4-positiven sowie bei den ϵ 4-negativen Männern festgestellt ($p=0,315$).

4.3.11.2 Einteilung der malignen Tumoren nach ihrem histologischen Typ

Von 261 malignen Tumoren konnten 254 nach ihrem histologischen Typ ausgewertet werden. In 7 Fällen lag kein histologischer Befund bei Zustand nach operativer Tumorversorgung mehrere Jahre vor dem Exitus letalis des Patienten vor.

Die Anzahl der einzelnen histologischen Befunde kann der Tabelle 20 entnommen werden.

Tabelle 20. Aufteilung der malignen Tumore nach Histologie

<i>Histologie</i>	<i>Anzahl</i>
Adenokarzinom	123
Plattenepithelkarzinom	38
Lymphom	21
Übergangsepithelkarzinom	17
Kleinzelliges Karzinom	13
Undifferenziertes bzw. anaplastisches Karzinom	9
Sarkom	7
Sonstige	26

Im vorliegenden Autopsiegut kamen am häufigsten Adenokarzinome vor (123 Fälle), gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (38 Fälle) und Lymphomen (21 Fälle).

Es wurde überprüft, ob Unterschiede in den Verteilungen bei verschiedenen Karzinomarten bezüglich des Geschlechts und der Gengruppen bestehen.

4.3.11.2.1 Adenokarzinome

Ein Adenokarzinom wiesen 123 Patienten auf: 65 Frauen und 58

Männer. Die genaue Verteilung der Adenokarzinomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 21 entnommen werden.

Tabelle 21. Adenokarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	26 (42)	19 (45)
epsilon 4-	39 (71)	39 (96)
Gesamt	65 (113)	58 (141)

Frauen waren statistisch signifikant häufiger an einem Adenokarzinom erkrankt als Männer ($p=0,010$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen ermittelt ($p=0,449$).

Mann-Whitney-Test ergab auch keine Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern (w: $p=0,858$; m: $p=0,470$).

4.3.11.2.2 Plattenepithelkarzinome

An einem Plattenepithelkarzinom litten 38 Patienten : 7 Frauen und 31 Männer. Die Verteilung der Plattenepithelkarzinomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 22 entnommen werden.

Tabelle 22. Plattenepithelkarzinome-Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	1 (42)	8 (45)
epsilon 4-	6 (71)	23 (96)
Gesamt	7 (113)	31 (141)

Zwischen Männern und Frauen fanden sich statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen ($p=0,0001$). Männer waren häufiger betroffen als Frauen.

Mann-Whitney-Test ergab aber keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen innerhalb der beiden Geschlechtern (w: $p=0,198$; m: $p=0,410$) und zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern ($p=0,137$).

4.3.11.2.3 Maligne Lymphome

An einem malignen Lymphom waren 21 Patienten erkrankt: 13 Frauen und 8 Männer. Die Verteilung der Fälle mit malignen Lymphomen in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 23 entnommen werden.

Tabelle 23. Maligne Lymphome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	2 (42)	4 (45)
epsilon 4-	11 (71)	4 (96)
Gesamt	13 (113)	8 (141)

Zwischen Männern und Frauen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen ($p=0,094$).

Zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern wurden keine statistisch relevanten Unterschiede berechnet ($p=0,568$).

Mann-Whitney-Test ergab keine Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern (w: $p=0,085$; m: $p=0,260$).

4.3.11.2.4 Übergangsepithelkarzinome

An einem Übergangsepithelkarzinom litten 17 Patienten: 4 Frauen und 13 Männer. Die Verteilung der Übergangsepithelkarzinomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 24 entnommen werden.

Tabelle 24. Übergangsepithelkarzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen,m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	3 (42)	4 (45)
epsilon 4-	1 (71)	9 (96)
Gesamt	4 (113)	13 (141)

In Bezug auf Geschlecht und Genotyp fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,072$ bzw. $p=0,534$).

Mann-Whitney-Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bezüglich der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei Frauen ($p=0,112$) und bei Männern ($p=0,926$).

4.3.11.2.5 Kleinzellige Karzinome

An einem kleinzelligen Karzinom litten 13 Patienten: 6 Frauen und 7 Männer. Die Verteilung der Fälle mit kleinzelligen Karzinomen in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 25 entnommen werden.

Tabelle 25. Kleinzellige Karzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen,m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	4 (42)	2 (45)
epsilon 4-	2 (71)	5 (96)
Gesamt	6 (113)	7 (141)

Bezogen auf Geschlecht und Genotyp fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen (Mann-Whitney-Test: $p=0,901$ bzw. $p=0,354$).

Mann-Whitney-Test ergab auch keine Unterschiede in den Verteilungen bei Frauen und bei Männern bezüglich der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz (w: $p=0,126$; m: $p=0,846$).

4.3.11.2.6 Undifferenzierte/ anaplastische Karzinome

An einem undifferenzierten bzw. anaplastischen Karzinom litten 9 Patienten: 2 Frauen und 7 Männer. Die Verteilung dieser Karzinomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 26 entnommen werden.

Tabelle 26. Undifferenzierte bzw. anaplastische Karzinome- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen,m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	1 (42)	3 (45)
epsilon 4-	1 (71)	4 (96)
Gesamt	2 (113)	7 (141)

Zwischen Männern und Frauen ($p=0,172$) sowie zwischen den $\epsilon 4$ -Allelträgern und den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern ($p=0,513$) fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen.

Mann-Whitney-Test ergab keine Unterschiede in den Verteilungen bei beiden Geschlechtern (w: $p=0,706$; m: $p=0,526$).

4.3.11.2.7 Sarkome

An einem Sarkom litten 7 Patienten: 4 Frauen und 3 Männer. Die Verteilung der Sarkomfälle in Abhängigkeit vom Apo E-Genotyp und Geschlecht kann der Tabelle 27 entnommen werden.

Tabelle 27. Sarkome - Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Gengruppe und Geschlecht (w=Frauen,m=Männer)

<i>Gengruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>
epsilon 4+	1 (42)	1 (45)
epsilon 4-	3 (71)	2 (96)
Gesamt	4 (113)	3 (141)

Bezogen auf Geschlecht und Genotyp fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen ($p=0,495$ bzw. $p=0,749$). In den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen ergaben sich keine Unterschiede (w: $p=0,610$; m: $p=0,958$).

5. Diskussion

5.1. Verteilung der Apo E-Genotypen im Obduktionsgut

In der vorliegenden Studie wurden 578 Autopsiefälle untersucht. Unter 578 Verstorbenen waren 316 Männer (54,67%) und 262 Frauen (45,33%).

Im Obduktionsgut ergaben sich Apo E- Isotypen und-Genotypenspektren, welche, wie erwartet, mit denen für die europäische, vor allem die deutsche Bevölkerung vergleichbar sind.

In der Tabelle 28 sind die Häufigkeiten der Apo E-Isotypen und – Genotypen in einigen gesunden Populationen des europäischen Raums, die von Guz et al. (2000) ermittelt wurden, sowie die eigenen Studienergebnisse dargestellt.

Tabelle 28. Apo E-Genotypen- und -Allelhäufigkeit (%) in verschiedenen Populationen und im Autopsiegut

<i>Genotyp</i>	<i>Deutschland</i>	<i>Spanien</i>	<i>Finnland</i>	<i>Eigene Ergebnisse</i>
<i>E 4/4</i>	2,8	0,8	5,9	1,9
<i>E 4/3</i>	22,9	13	35,5	25,78
<i>E 3/3</i>	59,8	72,6	46,8	55,02
<i>E 3/2</i>	12	11,5	9,9	13,25
<i>E 2/2</i>	1	1,5	0,5	0,34
<i>E 4/2</i>	1,5	0,5	1,5	3,81
<i>Allele</i>				
€4	15,0	7,5	24,4	16,69
€3	77,3	85,0	69,5	74,49
€2	7,7	7,5	6,2	8,82

5.2. Verteilung der Apo E-Genotypen innerhalb von Sterbealtergruppen

Um zu Prüfen, ob die ϵ 4-Allelpräsenz einen Einfluß auf die Lebensdauer hat, wurden aufgrund der geringen Fallzahlen 6 Sterbealtergruppen gebildet (50-59, 60-69, 70-79, 80-89, ≥ 90). Die Häufigkeiten der Verstorbenen variierten sehr geringfügig untereinander. Unter den Patienten, die in der 8. Lebensdekade verstarben, waren im Vergleich zu den anderen Lebensdekaden weniger ϵ 4-Allelträger (ca. 5%). Der Mann-Whitney-Test ergab aber keine signifikanten Unterschiede. Somit ließ sich im Autopsiegut ein Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz auf das Sterbealter nicht sichern.

Die Studie von Vogt et al. (1997), die unter anderem die Zusammenhänge zwischen den Apo E-Genotypen und Sterblichkeit unter älteren Frauen untersuchte, zeigte keine Unterschiede in den Verteilungen bei Frauen jenseits der 7. Lebensdekade bezüglich der ϵ 3- und ϵ 4-Allelpräsenz. Demgegenüber lag in der gleichen Studie bei ϵ 4-Allelträgerinnen zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr eine erhöhte Sterblichkeit bezogen auf kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen vor.

Das mittlere Sterbealter der Frauen betrug im vorliegenden Untersuchungsgut 69,9 und das der Männer 65,8 Jahre.

Die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland beträgt für Männer 77 und für Frauen 85 Jahre (Kantschev, 1994). In Vergleich dazu liegen unsere Ergebnisse deutlich unter dem angegebenen Bundesdurchschnitt. Das zeigt, daß die Autopsieergebnisse nicht vorbehaltlos auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können und daß die niedrige Autopsiefrequenz die exakte Todesursachenstatistik erschwert.

Das relativ niedrige mittlere Sterbealter in unserem Autopsiegut kann dadurch erklärt werden, daß nur spezielle Fälle- Patienten mit bestimmten Erkrankungen, die während ihres Aufenthaltes in der Klinik verstarben, und bei denen eine Autopsieeinwilligung der Angehörigen vorlag, untersucht werden konnten. Diese Personen repräsentieren nur ein geringes Prozent aller Verstorbenen.

Die Tatsache, daß Frauen durchschnittlich länger leben als Männer, fand sich auch in unserer Studie.

5.3 Unmittelbare Todesursachen und ϵ 4-Allelpräsenz

Da das Apo E vielfältige Interaktionen aufweist, interessierte, ob das Apo E im Zusammenhang mit einigen Krankheiten steht und ob speziell die ϵ 4-Allelpräsenz einen Einfluß auf die Ausprägung dieser Krankheiten hat. Dazu wurden alle Verstorbenen im vorliegenden Autopsiegut bezüglich der häufigsten unmittelbaren Todesursachen unter Einbeziehung des Geschlechts und des Apo E-Genotypes untersucht.

Die häufigsten unmittelbaren Todesursachen waren Lungenembolien, maligne Tumoren, Pneumonien und Myokardinfarkte.

Laut Kantschev (1994) waren die häufigsten Todesursachen im Zeitraum von 1961-1990 in der BRD (West) folgendermaßen verteilt:

- 53 % Krankheiten des Kreislaufsystems
- 26 % bösartige Neubildungen (Karzinome)
- 5 % Krankheiten der Atemwege

- 4 % Krankheiten der Verdauungsorgane
- sonstige Todesursachen

Im Vergleich zu diesen Angaben fanden wir in unserem Autopsiegut eine andere Wichtung der unmittelbaren Todesursachen. Während bei Männern Herzinfarkte als eine Form der Heizkreislaufkrankheiten an der ersten Stelle auftraten, was mit den Ergebnissen von Kantschev (1994) korreliert, waren bei Frauen Lungenembolien die häufigste Todesursache. Erkrankungen an bösartigen Neubildungen sowie Krankheiten der Atemwege (in unserem Fall Pneumonie) gehören auch in unserem Autopsiegut zu den häufigsten Todesursachen, die allerdings eine andere prozentuelle Verteilung zeigen.

Die Ursachen für diese Unterschiede lassen sich durch die Auswahl der Verstorbenen und Todesursachen erklären. In unserer Studie wurden Personen ab einem bestimmten Alter untersucht (ab 50 Jahre). Das bedeutet, daß zum Beispiel ein nicht geringer Anteil der an einem Herzinfarkt Verstorbenen nicht miterfaßt wurde (Riede et al., 1995).

Dazu kommt, daß uns vordergründig die Sterblichkeit an einem Herzinfarkt interessierte, und deswegen wurden andere Krankheiten des Kreislaufsystems wie Herzversagen, Krankheiten des Endokards, Myokards und Perikards, Cor pulmonale sowie CIHK und Hochdruckherzkrankheiten- insgesamt 84 Verstorbenen nicht mitberücksichtigt. Zusammen mit den Herzinfarkt-patienten würde diese Gruppe mit 183 Verstorbenen die größte Gruppe unter den häufigsten Todesursachen bilden und somit den Verteilungen von Kantschev (1994) entsprechen.

Eine wichtige Rolle spielen auch die regionalen Unterschiede der

Herz-Kreislauf-Mortalität, die wir in unserer Studie nicht berücksichtigt haben. So soll im Nordosten Europas die Zahl der Myokardinfarktfälle höher liegen als im Südwesten Europas (Tunstall-Pedoe, 1988; Tunstall-Pedoe et al., 1994). Auch innerhalb Deutschlands sollen nach den Daten des statistischen Bundesamtes von 1996 deutliche Unterschiede der Gesamtmortalität durch Herz-Kreislauf-Krankheiten vorhanden sein. Als mögliche Ursachen werden unter anderem sozioökonomische Bedingungen, Umwelteinflüsse, medizinische Versorgung und genetische Faktoren diskutiert (Willich et al., 1999).

Ein anderer wichtiger Aspekt, der die Interpretation erschwert, ist die Tatsache, daß aufgrund der Rechtsgebung die Zahl der Autopsiefälle stark zurückgegangen ist. Zur Zeit können Autopsien nur bei bestimmten Fragestellungen, zum Beispiel beim plötzlichen Tod mit unklarer Todesursache, und nur nach der Einwilligung der Angehörigen durchgeführt werden, was die Palette der Todesursachen stark modifiziert.

Generell gilt, dass für eine exakte Bewertung des Einflusses der Apo E-Gendosis auf die Sterblichkeit und die Pathogenese verschiedener Krankheiten prospektive standartisierte Studie notwendig sind. Andererseits können sich in retrospektiven Analysen (wie z. B. der hier vorgelegten) bestimmte pathogenetische Zusammenhänge erkennen lassen, die Ansatzpunkte für gezielte weitere Untersuchungen liefern. Autopsieanalysen haben daher nach wie vor eine Berechtigung. Das trifft insbesondere für Untersuchungen der Rolle des Apo E-Genotyps zu, um so mehr, als bisher dieser Frage an Autopsiefällen nicht nachgegangen wurde.

In unserer Studie wurde kein statistisch gesicherter Einfluß des Geschlechts bzw. der ϵ 4-Allelpräsenz auf die Häufigkeiten der untersuchten unmittelbaren Todesursachen bis auf die Verteilungen bei den an einer Lungenembolie verstorbenen männlichen Personen gefunden. Hier trat bei ϵ 4-Allelträgern eine Lungenembolie signifikant häufiger als bei Nicht- ϵ 4-Allelträgern auf ($p=0,048$), so daß ein möglicher Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz auf das Auftreten einer Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden kann. Die gleiche Schlußfolgerung konnte im Kapitel 5.4.1. gezogen werden, wo Lungenembolien als wesentliche zum Tode beitragende Krankheiten betrachtet werden.

5.4 Krankheiten und ϵ 4-Allelpräsenz

Neben den unmittelbaren Todesursachen wurden solche Krankheiten registriert, die zwar in den konkreten Fällen nicht unmittelbar zum Tode führten, die aber wesentlich zum Eintritt des Todes beigetragen haben.

Speziell handelt es sich um folgende Krankheiten:

- Lungenembolien
- Beinvenenthrombosen
- Pneumonien
- Myokardinfarkte
- Allgemeine Arteriosklerose
- Zerebrale Blutung
- Diabetes mellitus
- Cholezystolithiasis

- Kolitis, Enteritis
- Peptische Ulzera
- Maligne Tumoren

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen ApoE- Genotypgruppen wurden alle 6 Gruppen in 2 Gengruppen zusammengefaßt. Die Gruppe 1 bildeten Personen, die ein bzw. zwei ϵ 4-Allele besaßen, in der Gruppe 2 waren Personen, die kein ϵ 4-Allel trugen.

5.4.1 Lungenembolien und ϵ 4-Allelpräsenz

Von 578 bearbeiteten Fällen hatten 150 (25,95 %) Patienten eine Lungenembolie. Unter den 79 betroffenen Frauen waren 22 Träger des ϵ 4-Allels. Von den 71 Männern wiesen 29 dieses Allel auf.

Bei Sektionen werden im Durchschnitt bei 20 % aller Krankenhauspatienten eine Lungenembolie gefunden (Riede u. Schaefer, 1995). Unsere Studie zeigt eine etwas höhere Erkrankungshäufigkeit, was wir zum Beispiel durch den hohen Anteil an Karzinomfällen (42,56 %) in unserem Autopsiegut erklären können, da im Rahmen dieser Krankheit oft Lungenembolien auftreten.

Bei 52 Verstorbenen (34,67 % aller Lungenembolien) fand sich eine Lungenembolie, die wegen ihrer Massivität bzw. des Alters nicht unmittelbar für den Tod verantwortlich war.

Im allgemeinen verlaufen ca. 80% aller Lungenembolien klinisch stumm (Herold, 2000) und die schnell einsetzende Therapie hat die Sterblichkeit auf unter 10 % gesenkt (Magnussen u. Kanzow,

1998). In 65 % aller schweren Lungenembolien sterben die Betroffenen allerdings kurz nach der Embolisierung des Thrombus (Kantschev, 1994). Unser Ergebnis zeigt eine überdurchschnittlich hohe Letalität an einer Lungenembolie. Erklären läßt sich diese Tatsache dadurch, daß eine massive Lungenembolie zum plötzlichen Tod führen kann, der zu den häufigen Autopsieindikationen zur Abklärung der genauen Todesursache gehört.

Bei 74 (49,33 %) Patienten trat die Lungenembolie im Rahmen eines malignen Tumors auf. Dieser Fakt kann auf paraneoplastische Syndrome bei Karzinomerkrankungen zurückgeführt werden. Mehrere epidemiologische Studien, die an Verstorbenen die Frequenz der Lungenembolien untersuchten, konnten feststellen, daß bei Patienten, die an einem malignen Tumor verstarben, Lungenembolien am häufigsten auftraten und somit häufige Komplikationen bei Tumorkranken darstellten (Bussani et al., 1990; Vertun-Baranowska et al., 1996).

Frauen waren statistisch signifikant häufiger an einer Lungenembolie erkrankt als Männer, was mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung der Beinvenenthrombosefälle, die die häufigste Lungenembolieursache darstellen (Herold, 2000), korreliert.

Mit Hilfe statistischer Tests wurden keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten der Lungenembolien den ϵ 4-Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern festgestellt.

Es wurden jedoch signifikante Unterschiede in den Verteilungen innerhalb der Geschlechtsgruppen nachgewiesen. Während bei

den männlichen $\epsilon 4$ -Allelträgern häufiger Lungenembolien als bei den Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträgern auftraten ($p=0,042$), wurden innerhalb der weiblichen Gruppe keine Unterschiede ermittelt. Somit läßt sich aufgrund unserer Ergebnisse einen Einfluß der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz bei männlichen Personen bezüglich des Auftretens einer Lungenembolie feststellen.

Unser Ergebnis korreliert mit der Aussage von Nordoy et al. (2000), die vermuten, daß $\epsilon 4$ -positive Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Hyperlipidämie haben, die wiederum das Risiko für thrombotische Komplikationen erhöht.

Andere Studien, die Lungenembolien in Bezug auf die $\epsilon 4$ -Allelpräsenz untersuchten, wurden bisher nicht veröffentlicht, so daß eine vergleichende Diskussion nicht möglich ist.

5.4.2 Beinvenenthrombosen und $\epsilon 4$ -Allelpräsenz

125 Patienten wiesen eine Beinvenenthrombose auf. Unter den 68 betroffenen Frauen waren 23 $\epsilon 4$ -Allelträger, unter den 57 betroffenen Männern wiesen 25 dieses Allel auf.

Frauen waren statistisch signifikant häufiger an einer Beinvenenthrombose erkrankt als Männer ($p=0,019$). Diese Tatsache erklärt das häufigere Auftreten der Lungenemboliefälle in der weiblichen Gruppe in Vergleich zu der männlichen Gruppe.

Statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Beinvenenthrombosen in Abhängigkeit von der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz wurden nicht gefunden.

Männlichen $\epsilon 4$ -Allelträger waren häufiger an einer Beinvenen-

thrombose erkrankt als Nicht- ϵ 4-Allelträger. Innerhalb der weiblichen Gruppe wurden keine Unterschiede ermittelt. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung der Lungenemboliefällen.

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, die Beinvenenthrombosen in Bezug auf die ϵ 4-Allelpräsenz untersuchten, so daß eine vergleichende Diskussion nicht möglich ist.

5.4.3 Pneumonien und ϵ 4-Allelpräsenz

Von den 578 Verstorbenen waren 150 (25,95 %) an einer Pneumonie erkrankt. Von den 62 betroffenen Frauen trugen 21 das ϵ 4-Allel und von 88 Männern waren 22 ϵ 4-Allel positiv.

Frauen waren seltener an einer Pneumonie erkrankt als Männer. Männer erkrankten seltener an einer Pneumonie, wenn sie das ϵ 4-Allel trugen. Statistisch konnten diese Beobachtungen aber nicht bestätigt werden.

Es wurde auch kein statistisch gesicherter Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz auf die Häufigkeiten des Auftretens einer Pneumonie gefunden.

Aufgrund der statistischen Ergebnissen gehen wir davon aus, daß das ϵ 4-Allel und das Geschlecht keinen Einfluß auf die Häufigkeit des Auftretens von Pneumonien hat.

Zu dieser Problematik wurden keine Veröffentlichungen gefunden.

5.4.4 Myokardinfarkte und ϵ 4-Allelpräsenz

Von den 576 untersuchten Patienten waren 191 im Laufe ihres Lebens mindestens einmal an einem Herzinfarkt erkrankt. Unter 71 Frauen waren 22 ϵ 4-Allelträger, unter 120 Männern trugen 36 dieses Allel.

Genotypspezifische Unterschiede sowie Unterschiede in den Verteilungen innerhalb beider Geschlechtsgruppen ergaben sich nicht.

Unter Betrachtung der Geschlechtsspezifität konnte ermittelt werden, daß Männer signifikant häufiger als Frauen betroffen waren ($p=0,07$). Unser Resultat korreliert positiv mit den Ergebnissen verschiedener Studien, die belegten, daß das männliche Geschlecht 2 bis 3 mal häufiger als das weibliche Geschlecht von einer koronaren Herzerkrankung - die Vorstufe des Herzinfarkts betroffen ist (Herold, 2000).

In unserer Studie wurden keine Zusammenhänge zwischen der ϵ 4-Allelpräsenz und dem Auftreten der Myokardinfarkte nachgewiesen. Hubacek et al. (2001) kamen zum gleichen Ergebnis.

In Kontrast dazu existieren einige Studien, die das Gegenteil beobachten. Sie berichten über erhöhte Mortalitätsraten aufgrund einer koronaren Herzkrankheit bei ϵ 4-Allelträgern (Stengard et al., 1996; Lahoz et al., 2001; Pena et al., 2001). Dagegen konnte in der Studie von Scuteri et al. (2001) nur bei Frauen, die ϵ 4-Allelträger waren, ein erhöhtes Risiko für CHK nachgewiesen werden.

5.4.5 Allgemeine Arteriosklerose und ϵ 4-Allelpräsenz

Von 578 Fällen wurden 570 statistisch ausgewertet. In 8 Fällen fehlten die Angaben in Sektionsprotokollen

Die Stärke der Arteriosklerose wurde in 3 Ausprägungsformen (gering, mäßig, stark) unter Berücksichtigung des Geschlechts und der ϵ 4-Allelpräsenz erfaßt.

In unserer Studie waren die Differenzen zwischen den ϵ 4-Allelträgern und den Nicht- ϵ 4-Allelträgern sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Gruppen minimal: -ca. 1%.

Mittels Mann-Whitney-Tests wurden keine signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bezüglich der ϵ 4-Allelpräsenz nachgewiesen.

Einige Studien konnten auch keinen Zusammenhang zwischen dem Apo E-Polymorphismus und der Stärke der Arteriosklerose nachweisen (Horejsi et al., 2000; Slooter et al., 2001).

Mehrere andere Studien beobachteten aber, daß die einzelnen ϵ -Alleltypen einen unterschiedlichen Einfluß auf die Entstehung der Arteriosklerose und deren spezielle Manifestationsformen (z. B. koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Arteriosklerose der Hirnbasisgefäße) haben (Wilson et al., 1994; Guz et al., 2000).

So zum Beispiel ist das ϵ 4-Allel mit einem erhöhten Lipidspiegel und mit der Arteriosklerose der Koronarien, Carotiden, Aorta thoracica und abdominalis assoziiert (Hixson et al., 1991; Guz et al., 2000; Sheehan et al., 2000).

Demgegenüber fanden Ilveskoski et al. (1999) nur bei männlichen ϵ -Allelträgern im mittleren Alter ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose der Koronarien.

Unter Betrachtung der Geschlechtsspezifität zeigte sich, daß Männer öfter schwere Formen der allgemeinen Arteriosklerose aufwiesen. Mittels statistischer Tests konnte aber diese Vermutung nicht bestätigt werden.

Apel (2001) fand dagegen, daß die Arteriosklerose bei Männern statistisch signifikant stärker auftrat als bei Frauen. Auch andere Studien nehmen an, daß das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für Arteriosklerose ist (Wilson et al., 1994).

Abschließend muß gesagt werden, daß die Einstufung der Arteriosklerosagrade sehr von den subjektiven Faktoren des Obduzenten abhängig ist, somit sollten die Resultate mit einer Zurückhaltung bewertet werden.

5.4.6 Zerebrale Blutung und ϵ 4-Allelpräsenz

Von 578 Patienten wiesen 22 eine zerebrale Blutung auf. Von den 8 betroffenen Frauen trugen 3 das ϵ 4-Allel und von den 14 Männern waren 4 ϵ 4-positiv.

Unter Betrachtung der Geschlechtsspezifität konnten keine statistischen Unterschiede in den Verteilungen zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden. Es wurden auch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf die ϵ 4-Allelpräsenz feststellen, so daß wir davon ausgehen, daß die ϵ 4-Allelpräsenz und das Geschlecht keinen Einfluß auf das Auftreten zerebraler Blutungen hat.

Die geringe Fallzahl in den Gruppen könnte negative Auswirkungen auf die statistischen Ergebnisse haben.

Da keine vergleichbaren Studien gefunden wurden, ist eine Diskussion nicht möglich ist.

5.4.7 Diabetes mellitus und ϵ 4-Allelpräsenz

Unter 560 Patienten war bei 118 Patienten eine Erkrankung an Diabetes mellitus bekannt. Von den 58 betroffenen Frauen trugen 14 das ϵ 4-Allel. Von den 60 erkrankten Männern wiesen 15 das ϵ 4-Allel auf.

Frauen erkrankten häufiger an Diabetes mellitus als Männer, was auch statistisch bestätigt werden konnte ($p=0,027$). Ähnliche Ergebnisse wurden in den Studien von Gross et al. (1987) und Kantschev (1994) erzielt, die besagen, daß nach dem 45. Lebensjahr die Diabetesmorbidity der Frauen überwiegt.

In Deutschland leiden durchschnittlich 5 % der Bevölkerung an Diabetes mellitus (Herold, 2000; Rinninger et al., 1998). In unserem Autopsiegut lag die Häufigkeit dieser Krankheit mit 21% überdurchschnittlich hoch. Diese hohe Differenz können wir dadurch erklären, daß unsere Patientenauswahl nicht der Durchschnittsbevölkerung entspricht. Wir untersuchten überwiegend Patienten, die nach dem 50. Lebensjahr verstarben, und gerade ab dem 50. Lebensjahr zeigt die Inzidenz für Diabetes mellitus einen besonders auffälligen Anstieg (Rinninger et al., 1998). Außerdem sind die Diabetes mellitus-Kranke aufgrund von Spätkomplikationen häufiger im Krankenhaus und beeinflussen im Falle eines Ablebens auch die Autopsierate.

Sowohl Frauen als auch Männer waren seltener erkrankt, wenn

sie das ϵ 4-Allel trugen (w: -7,35%, m: -5,1%). Es wurden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Verteilungen bei Männern und Frauen beobachtet. Aufgrund unserer Ergebnisse können wir keinen Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz auf die Erkrankungshäufigkeit an Diabetes mellitus feststellen.

Unser Ergebnis läuft konform mit mehreren Studien, die auch keinen Zusammenhang zwischen Apo E und Diabetes mellitus nachweisen konnten (Siegel et al., 1996; Vauhkonen et al., 1997; Choi et al., 1999; Meigs et al., 2000).

Kimura et al. (1998) fanden dagegen, daß das Apo E4 eine protektive Wirkung auf die Progression der diabetischen Nephropathie hat. Auch andere Studien diskutieren über unterschiedliche Wirkungen verschiedener Apo E ϵ -Genotypen auf Diabetes mellitus (Eto et al., 1995; Kataoka et al., 1996; Werle et al., 1998; Ha-SK et al., 1999).

In Zukunft bedarf es weiterer Studien mit größeren Fallzahlen, die die verschiedene Apo E-Genotypen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus untersuchen.

5.4.8 Cholezystolithiasis und ϵ 4-Allelpräsenz

Von 576 Fällen wiesen 113 Patienten eine Cholezystolithiasis auf, 393 Personen hatten einen unauffälligen Befund und 70 Patienten wurden im Laufe ihres Lebens cholezystektomiert. Unter den 60 betroffenen Frauen waren 21 ϵ 4-Allelträger. Von 53 Männern wiesen 19 dieses Allel auf.

Frauen waren statistisch signifikant häufiger betroffen als Männer (Mann-Whitney-Test: $p=0,020$). Unser Ergebnis wird in der Lite-

ratur bestätigt. Laut Herold (2000) sollen Frauen zwei- bis dreimal häufiger an einer Cholelithiasis leiden als Männer.

Sowohl weibliche als auch männliche ϵ 4-Allelträger wiesen öfter diese Erkrankung auf im Vergleich zu den Personen, die dieses Allel nicht hatten (w: +3,27%; m: +3,79%). Statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen innerhalb der Geschlechtsgruppen bezüglich der ϵ 4-Allelpräsenz wurden nicht nachweisen.

Während wir keinen Einfluß des ϵ 4-Allels auf das Auftreten von Gallensteinen gefunden haben, berichten Juvonen (1993) und Van Erpecum (1998), daß ϵ 4-Allelträger eine kürzere Bildungszeit der Cholesterinkristalle haben und nach einer Therapie eine schnellere Neubildung der Gallensteine zeigen als Nicht- ϵ 4-Allelträger.

5.4.9 Kolitis bzw. Enteritis und ϵ 4-Allelpräsenz

Von 578 Verstorbenen litten 13 Personen an einer Kolitis bzw. Enteritis. Unter 7 Frauen waren 3 ϵ 4-Allelträger, von 6 Männern wies einer dieses Allel auf.

Wir konnten weder geschlechtsspezifische noch genotypspezifische statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen ermitteln.

Die sehr geringen Fallzahlen in den Gruppen verringern die Aussagekraft unserer Ergebnisse.

Eine vergleichende Diskussion ist nicht möglich, da zu dieser Problematik keine Veröffentlichungen gefunden wurden.

5.4.10 Peptische Ulzera und ϵ 4-Allelpräsenz

Von 578 Patienten wiesen 39 ein Ulcus ventriculi bzw. duodeni auf. Von den 20 betroffenen Frauen wiesen 4 das ϵ 4-Allel auf, unter 19 Männern waren 6 Träger dieses Allels.

In den Verteilungen zwischen Männern und Frauen und zwischen ϵ 4-positiven und ϵ 4-negativen Personen wurden keine signifikanten Unterschiede berechnet. Wir können annehmen, daß das ϵ 4-Allel keinen Einfluß auf das Auftreten eines Ulkus hat.

In den graphischen Abbildungen zeigte sich bei weiblichen Patienten, die das ϵ 4-Allel trugen, eine geringere Erkrankungshäufigkeit als bei den Patienten, die dieses Allel nicht hatten. Hier könnte sich die geringe Fallzahl innerhalb der Gruppen negativ auf das statistische Ergebnis ausgewirkt haben.

Da keine vergleichbaren Studien gefunden wurden, ist eine Diskussion nicht möglich.

5.4.11 Tumorerkrankungen und ϵ 4-Allelpräsenz

578 Verstorbene wurden auf das Vorhandensein eines malignen Tumorleidens untersucht, in 246 (42,56 %) Fällen konnte mindestens eine maligne Tumorerkrankung diagnostiziert werden.

In der BRD trugen 1989 maligne Neoplasien mit 24,4 % zur Gesamtmortalität bei (Brennecke et al., 1993). Die im vorliegenden Autopsiegut fast doppelt so hohe Prävalenz maligner Neoplasien kann durch die Auswahl der Verstorbenen erklärt werden. So wurden Patienten nach dem 50. Lebensjahr, die im

Krankenhaus verstorben sind, bei denen eine Autopsie unter bestimmter Fragestellung durchgeführt wurde, ausgewertet.

Von den betroffenen Personen wiesen 15 ein Zweitkarzinom auf, so daß im vorliegenden Autopsiegut 261 Karzinomfälle ausgewertet werden konnten. Darunter waren 41 weibliche und 45 männliche ϵ 4-Allelträger.

In den Verteilungen zwischen den ϵ 4-Trägern und den Nicht- ϵ 4-Trägern wurden keine statistischen Unterschiede berechnet, so daß wir davon ausgehen können, daß die ϵ 4-Allelpräsenz keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Todesfälle aufgrund eines bösartigen Geschehens hat.

In der Literatur dagegen existieren diesbezüglich kontroverse Meinungen.

Vogel et al. (1994) stellen die Hypothese auf, daß das Apo E ein potenter Inhibitor für verschiedene Zelltypen einschließlich Endothel- und Tumorzellen ist und es einen Einfluß auf Gefäßbildung, Zellwachstum und Metastasierung von Tumoren hat.

In ihrer späteren Studie, die den Zusammenhang zwischen dem Apo E-Polymorphismus und kardiovaskulären Erkrankungen und Tumoren untersuchte, wurde bei Frauen zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr, die ϵ 4-Allelträger waren, eine erhöhte Sterblichkeit bezogen auf kardiovaskuläre- und Karzinomerkrankungen gefunden. Bei Frauen jenseits des 70. Lebensjahres wurden keine Unterschiede bezogen auf die Isotypen ϵ 3 und ϵ 4 festgestellt (Vogel et al., 1997).

Auch Lehrer (1998) vermutet, daß das ϵ 4-Allel aufgrund seiner geringen antioxidativen Aktivität prädisponierend für Tumorerkrankungen wirken könnte.

In Kontrast dazu wird in anderen Studien über einen protektiven Einfluß des Apo E4 auf die Entstehung von Adenomen und Karzinomen des proximalen Kolons sowie über einen günstigeren klinischen Verlauf und längere Lebensdauer bei ϵ 4-positiven Patienten mit zentralnervösen Neoplasmen berichtet (Davidson et al., 1996; Kervinen et al., 1996; Zunarelli et al., 2000).

In den Verteilungen zwischen Frauen und Männern wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt. Aufgrund der höheren Lebenserwartungen von Frauen und damit steigenden Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom zu erkranken, vermuteten wir eine höhere Karzinompräsenz bei Frauen. Unsere Vermutung konnte allerdings nicht bestätigt werden. Eine Erklärungsmöglichkeit sind die Früherkennungsmaßnahmen, die zu einem starken Rückgang der Zahl gynäkologischer Krebserkrankungen mit infauster Prognose führten.

Als erstes wurden maligne Tumorerkrankungen nach ihrer Lokalisation untersucht. Folgende Karzinome wurden ausgewertet:

- Bronchialkarzinome (51 Fälle)
- kolorektale Karzinome (32 Fälle)
- Nierenzellkarzinome (17 Fälle)
- Harnblasenkarzinome (13 Fälle)
- Pankreaskarzinome (12 Fälle)
- Leberkarzinome (12 Fälle)
- Magenkarzinome (11 Fälle)
- Gallenblasenkarzinome (10 Fälle)
- gynäkologische Karzinome: -Mammakarzinom (12 Fälle)
 - Endometriumkarzinom (9 Fälle)
 - Ovarialkarzinom (9 Fälle)
- Prostatakarzinome (11 Fälle)

Bei Männern traten mit Abstand am häufigsten die Bronchialkarzinome, gefolgt von kolorektalen Karzinomen und Karzinomen des Urogenitalsystems.

Frauen erkrankten häufiger an kolorektalen Karzinomen, gefolgt von Bronchialkarzinomen und gynäkologischen Karzinomen wie Mamma- und Endometriumkarzinomen.

Statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen bezüglich des Geschlechts wurden bei den Patienten, die an einem Bronchialkarzinom oder an einem Karzinom der Harnblase litten, berechnet. In beiden Fällen waren Männer statistisch signifikant häufiger betroffen als Frauen (Mann-Whitney-Test: Bronchialkarzinom $p=0,007$; Harnblasenkarzinom $p=0,027$).

Unsere Ergebnisse sind mit den Angaben der World Health Statistics von 1990 vergleichbar (Brennecke et al., 1993). Die besagen, daß bei Männern am häufigsten Malignome der Trachea, Bronchien und des Lungengewebes (26 % aller Krebstodesfälle), gefolgt von Prostatakarzinomen vorkommen. Bei Frauen steht an der ersten Stelle das Mammakarzinom. Die Malignome der Trachea, Bronchien und des Lungengewebes stehen mit 8 % aller Krebstodesfälle auf Platz vier. Männer erkrankten mit 4 % aller Krebstodesfälle häufiger an einem Harnblasenkarzinom als Frauen (2 % aller Krebstodesfälle). Neoplasien des Dickdarms, Magens und Mastdarms finden sich bei beiden Geschlechtern unter den fünf häufigsten Lokalisationen.

In allen von uns untersuchten speziellen Karzinomsarten mit Ausnahme des Gallenblasenkarzinoms konnten wir keinen Einfluß des $\epsilon 4$ -Allels auf das Auftreten der Erkrankungen fest-

stellen. Männliche Gallenblasenkarzinom-Patienten, die das ϵ 4-Allel trugen, waren statistisch signifikant häufiger betroffen als Nicht- ϵ 4-Allelträger, wobei die geringe Fallzahl in den Gruppen diese Aussage stark einschränkt.

Bisher existieren nur wenige Veröffentlichungen, die eine Diskussion ermöglichen. So berichten einige Studien über einen protektiven Einfluß des Apo E4 auf die Entstehung von Adenomen und Karzinomen des proximalen Kolons. Personen, die das ϵ 4-Allel besitzen, haben ein um die Hälfte geringeres Risiko, daran zu erkranken, in Vergleich zu den ϵ 2- und ϵ 3-Allelträgern (Davidson et al., 1996; Kervinen et al., 1996).

Auch wird das Apo E4 in Assoziation zum Mammakarzinom diskutiert. Frauen mit erhöhten Triglyceridkonzentrationen hatten ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als Frauen mit niedrigeren Konzentrationen. Dieser Effekt war besonders deutlich bei ϵ 4-Allelträgerinnen (Moysich et al., 2000).

In einer anderen Studie konnte dagegen kein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome bei Frauen, die das ϵ 4-Allel trugen, gefunden werden (Tanna et al., 1999).

261 maligne Tumoren wurden histologisch ausgewertet. Folgende Histologiebefunde wurden unterschieden:

- Adenokarzinom (123 Fälle)
- Plattenepithelkarzinom (38 Fälle)
- Lymphom (21 Fälle)
- Übergangsepithelkarzinom (17 Fälle)
- Kleinzelliges Karzinom (13 Fälle)
- Undifferenziertes bzw. anaplastisches Karzinom (9 Fälle)
- Sarkom (7 Fälle)
- Sonstige (26 Fälle)

Statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen bezüglich des Geschlechts fanden sich bei Patienten, die an einem Plattenepithel- oder einem Adenokarzinom erkrankt waren.

An einem Plattenepithelkarzinom litten häufiger männliche Patienten ($p=0,0001$). Frauen dagegen waren statistisch signifikant häufiger an einem Adenokarzinom erkrankt ($p=0,010$).

In Bezug auf Genotyp konnte kein Einfluß der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz auf die Erkrankungshäufigkeit festgestellt werden.

Aufgrund der fehlenden Publikationen zu diesem Thema ist es nicht möglich, vergleichende Diskussion durchzuführen.

Da wir in vielen Fällen nur geringe Fallzahlen hatten, wäre es angebracht, anhand umfangreicheren Studien einen eventuellen Zusammenhang zwischen speziellen Karzinomarten bzw. Histologiebefunden und den verschiedenen Isotypen des ϵ -Allels weiter zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ist ein Teil umfangreicher Untersuchungen zur Pathogenese der Alzheimer Krankheit, dabei wird u. a. der Einfluß von Apo E-Genpolymorphismus auf die Entwicklung von AD untersucht. Da Apo E mit verschiedenen Krankheiten assoziiert wird, interessierte, ob unterschiedliche Apo E-Genotypen mit diesen Krankheiten im Zusammenhang stehen und ob dies im Obduktionsgut seinen Niederschlag findet.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Mittels PCR wurden 6 Apo E-Genotypen bestimmt und die Allelhäufigkeiten berechnet.

Im Obduktionsgut ergaben sich Apo E- Isotypen und-Genotypenspektren, welche mit denen für die europäische, vor allem die deutsche Bevölkerung vergleichbar sind.

Das mittlere Sterbealter lag deutlich unter der durchschnittlichen Lebenserwartung der Bevölkerung der BRD. Frauen wiesen höheres mittleres Sterbealter als Männer auf.

Ein Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz auf das Sterbealter ließ sich nicht sichern.

Die häufigsten unmittelbaren Todesursachen waren Lungenembolien, maligne Tumoren, Pneumonien und Myokardinfarkte.

Ihre Frequenz unterschied sich von der Todesursachenhäufigkeit der Durchschnittsbevölkerung.

Ein möglicher Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz auf die Todesursachenhäufigkeiten konnte nur bei den männlichen an einer Lungenembolie verstorbenen Personen nicht ausgeschlossen werden.

Folgende Nebendiagnosen- Krankheiten, die nicht unmittelbar zum Tode führten- wurden ausgewertet:

- Lungenembolien
- Beinvenenthrombosen
- Pneumonien
- Myokardinfarkte
- Allgemeine Arteriosklerose
- Zerebrale Blutung
- Diabetes mellitus
- Cholezystolithiasis
- Kolitis, Enteritis
- Peptische Ulzera
- Maligne Tumoren

Das Geschlecht beeinflusste das Auftreten von folgenden Krankheiten:

Lungenembolien, Beinvenenthrombosen, Diabetes mellitus und Cholezystolithiasis traten statistisch häufiger bei Frauen auf; Herzinfarkte- bei Männern.

Ein statistisch gesicherter Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz konnte bei männlichen Personen, die an Beinvenenthrombosen oder an Lungenembolien erkrankt waren, festgestellt werden. ϵ 4-Allelträger waren häufiger betroffen.

ϵ 4-Allelträgerinnen waren seltener an peptischen Ulzera erkrankt, als die Patienten , die dieses Allel nicht hatten.

Männer waren seltener an einer Pneumonie erkrankt, wenn sie das ϵ 4-Allel trugen.

Auch bei Frauen und Männern, die an Diabetes mellitus (ϵ 4-Allelträger seltener betroffen) oder an Cholezystolithiasis (ϵ 4-Allelträger häufiger betroffen) erkrankt waren, zeigte sich eine Tendenz, die einen möglichen Einfluß der ϵ 4-Allelpräsenz vermuten lässt.

Statistisch konnten diese Einflüsse nicht gesichert werden. Hier könnten sich die geringen Fallzahlen innerhalb der Gruppen negativ auf das statistische Ergebnis ausgewirkt haben.

In der Studie wurden keine Zusammenhänge zwischen der ϵ 4-Allelpräsenz und dem Auftreten der Myokardinfarkte bzw. der Ausprägung der Arteriosklerose nachgewiesen.

Unser Ergebnis zeigt eine überdurchschnittlich hohe Letalität an einer Lungenembolie. Dies könnte durch den überdurchschnittlich hohen Anteil an Karzinomfällen im Autopsiegut erklärt werden, da im Rahmen dieser Krankheit oft Lungenembolien auftreten.

Auch die Erkrankungshäufigkeit an Diabetes mellitus lag überdurchschnittlich hoch.

Im Autopsiegut lag eine fast doppelt so hohe Prävalenz maligner Neoplasien im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung vor.

Von den betroffenen Personen wiesen ca. 6% ein Zweitkarzinom auf.

Die $\epsilon 4$ -Allelpräsenz und das Geschlecht hatten keinen statistisch gesicherten Einfluß auf die Häufigkeiten der Todesfälle aufgrund eines bösartigen Tumors.

Folgende Karzinome wurden nach Lokalisation in Abhängigkeit von Geschlecht und $\epsilon 4$ -Allelpräsenz ausgewertet:

- Bronchialkarzinome
- kolorektale Karzinome
- Nierenzellkarzinome
- Harnblasenkarzinome
- Pankreaskarzinome
- Leberkarzinome
- Magenkarzinome
- Gallenblasenkarzinome
- gynäkologische Karzinome: -Mammakarzinom
 - Endometriumkarzinom
 - Ovarialkarzinom
- Prostatakarzinome

Bei Männern traten mit Abstand am häufigsten die Bronchialkarzinome, gefolgt von kolorektalen Karzinomen und Karzinomen des Urogenitalsystems.

Frauen erkrankten häufiger an kolorektalen Karzinomen, gefolgt von Bronchialkarzinomen und gynäkologischen Karzinomen wie Mamma- und Endometriumkarzinomen.

Statistisch signifikante Unterschiede in den Verteilungen bezüglich des Geschlechts wurden bei den Patienten, die an einem Bronchialkarzinom oder an einem Karzinom der Harnblase litten, berechnet. In beiden Fällen waren Männer statistisch signifikant häufiger betroffen als Frauen

In allen untersuchten speziellen Karzinomlokalisationen mit Ausnahme des Gallenblasenkarzinoms konnte kein Einfluß des $\epsilon 4$ -Allels auf das Auftreten der Erkrankungen festgestellt werden. Männliche Patienten, die das $\epsilon 4$ -Allel trugen, hatten statistisch signifikant häufiger ein Gallenblasenkarzinom als Nicht- $\epsilon 4$ -Allelträger.

Nach dem histologischen Befund wurden unterschieden:

- Adenokarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Lymphom
- Übergangsepithelkarzinom
- Kleinzelliges Karzinom
- Undifferenziertes bzw. anaplastisches Karzinom
- Sarkom
- Sonstige

Ein statistisch signifikanter Einfluß des Geschlechts fand sich bei Patienten, die an einem Plattenepithel- oder einem Adenokarzinom erkrankt waren. An einem Plattenepithelkarzinom litten häufiger männliche Patienten, Frauen dagegen waren häufiger an einem Adenokarzinom erkrankt.

In Bezug auf Genotyp konnte kein Einfluß der $\epsilon 4$ -Allelpräsenz auf die Erkrankungshäufigkeit festgestellt werden.

Literaturverzeichnis

Alzheimer's disease. In: J Wynbrandt, MD Ludman, M.D.: The encyclopedia of genetic disorders and birth defects. Facts on File, New York, Oxford; 1991; 18-19.

Apel G: Hat der Apolipoprotein E-Polymorphismus einen Einfluß auf die Todesursachen ? Autopsiestudie. Med. Diss., Greifswald 2001.

Basun H, Corder EH, Guo Z, Lannfelt L, Corder LS, Manton KG, Winblad B, Viitanen M: Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population sample aged 75 years or more. Stroke 1996; 27: 1310-1315.

Bertomeu A, Ros E, Zambon D, Vela M, Perez-Ayuso RM, Targarona E, Trias M, Sanllethy C, Casals E, Ribo JM: Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. Gastroenterology 1996, 111: 1603-10.

Blaha L: Morbus Alzheimer und kein Ende ? Psychologie 1996; 8: 547.

Blue ML, Williams DL, Zucker S, Khan SA, Blum C: Apolipoprotein E synthesis in human kidneys, adrenal glands and liver. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 283-287.

Boisvert WA, Spangenberg J, Curtiss LK: Treatment of severe hypercholesterolemia in apolipoprotein E-deficient mice by bone marrow transplantation. J Clin Invest. 1995; 96: 1118-1124.

Boyles JK, Pitas RE, Wilson E, Mahley RW, Taylor JM: Apolipoprotein E associated with astrocyte glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *J Clin Invest* 1985; 76: 1501-13.

Brennecke R, Schelp FP: *Krebserkrankungen. Epidemiologie.* In: Brennecke R, Schelp FP: *Sozialmedizin.* Ferdinand Enke, Stuttgart 1993; 97.

Bühl A, Zöfel P: *Professionelle Datenanalyse mit SPSS für Windows.* Bonn, Paris: Addison-Wesley, 1996; 418-420.

Bussani R, Cosatti C: Pulmonary embolism: epidemiologic analysis of 27410 autopsies during a 10-year period. *Medicina-Firenze* 1990; 10: 40-43.

Caillet-Boudin ML, Dupont-Wallois L, Soulie C, Delacourte A: Apolipoprotein E and Tau phosphorylation in human neuroblastoma cells. *Neurosci Lett* 1998; 250: 83-86.

Choi KH, Song HY, Shin SK, Noh H, Kang SW, Kim JH, Lee HY, Han DS: Influence of apolipoprotein E genotype on lipid and lipoprotein levels in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 243-246.

Curtiss LK: Apo E in atherosclerosis: a protein with multiple hats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1852-1853.

Curtiss LK, Boisvert WA: Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 243-251.

Davidson NO: Apolipoprotein E Polymorphism: Another Player in the Genetics of Colon Cancer Susceptibility? *Gastroenterology* 1996; 110: 2006-2009.

Duthie SJ, Ma A, Ross MA, Collinis AR: Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res* 1996; 56: 1291-1295.

Einarsson K, Ahlberg J, Angelin B, Holnström B: Evidence for the presense of different hepatic cholesterol precursor pools in man. In: Preisig R, Bircher J, eds. *The Liver*. Ed Cantor, Aulendorf 1979: 233-238.

Eto M, Horita K, Morikawa K, Nakata H, Okado M, Saito M, Nomura M, Abiko A, Iwashima Y, Ikoda A: Increased frequency of apolipoprotein epsilon 2 allele in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients with nephropathy. *Clin Genet* 1995; 48: 288-292.

Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, Harris T, Corti MC, Hyman BT, Wallace RB, Havlik RJ: Apolipoprotein E epsilon 2 allele and risk of stroke in the older population. *Stroke* 1997; 12: 2410-2416.

Förstl H, Sattel H, Bahro M: Alzheimer's disease: clinical features. *Int Rev Psychiatry* 1993; 5: 327-349.

Förstl H, Czech C, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Besthorn C, Kreger S, Mönning U, Hartmann T, Masters C, Beyreuther K: Apolipoprotein E und Alzheimer Demenz. *Nervenarzt* 1994; 65: 780-786.

Gärtner J, Peiffer J, Schaefer HE, Schätzle W, Schröder JM: Neurodegenerative Läsionen. In: Pathology. Remmele W. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo;1984; 554-555.

Gross G, Schölmerich P, Gerok W: Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer, Stuttgart-New York 1987.

Guz G, Nurhan Ozdemir F, Sezer S, Isiklar I, Arat Z, Turan M, Haberal M: Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid, lipoproteins, and atherosclerosis in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 36: 826-836.

Ha SK, Park HS, Kim KW, Kim SJ, Kim DH, Kim JH, Lee HY, Han DS: Association between apolipoprotein E polymorphism and macroalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2144-2149.

Hartmann H, Eckert A, Müller WE: Apolipoprotein E and cholesterol affect neuronal calcium signalling: the possible relationship to β -amyloid toxicity. Biochem Biophys Res Commun 1994; 200: 1185-1192.

Heinecke A, Hultsch E, Reppes R: Medizinische Biometrie. Springer, Berlin 1992.

Herold G: Innere Medizin. Herold Eigenverlag, Köln 2000; 182, 454, 661, 663.

Hixson JE, Vernier DT: Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31: 545-548.

Hixson JE: Apolipoprotein E polymorphism affect atherosclerosis in young males. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1237-1244.

Hofman A, Ott A, Breteler M, Bots M, Slooter A, Van Harskamp F, Van Duijn C, Van Broeckhoven C, Grobbee D: Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349: 151-154.

Horejsi B, Spacil J, Ceska R, Vrablik M, Haas T, Horinek A: The independent correlation of the impact of lipoprotein (a) levels and the apolipoprotein E polymorphism on carotid artery intima thickness. *Int Angiol* 2000; 19: 331-336.

Hubacek JA, Stavek P, Pit'ha J, Skodova Z, Poledne R: (Plasma level of Lp(a) in patients with myocardial infarct is not controlled by the apolipoprotein E gene polymorphism). *Cas Lek Cesk* 2001; 140: 332-334.

Ilveskoski E, Perola M, Lehtimäki T, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, Penttilä A, Lulu KH, Männikkö A, Liesto KK, Koivula T, Karhunen PJ: Age-Dependent Association of Apolipoprotein E Genotype With Coronary and Aortic Atherosclerosis in Middle-Aged Men. An Autopsy Study. *Circulation* 1999; 608-613.

Isasi CR, Shea S, Deckelbaum RJ, Couch SC, Starc TJ, Otvos JD, Berglund L: Apolipoprotein epsilon2 allele is associated with an anti-atherogenic lipoprotein profile in children: The Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics* 2000; 106: 568-575.

Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ: Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and APO E4 medial temporal lobe dementias. The Oxford Project to Investigate Memory and Aging. *Int Psychogeriatr (United States)* 1997; 9 Suppl 1: 191-222; discussion 247-252.

Jolival C, Lininger-Muller B: Differential oxidation of apolipoprotein E isoforms and interaction with phospholipids. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 129-140.

Juvonen T, Kervinen K, Kairaluoma MI, Lajunen LHJ, Kesäniemi YA: Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology* 1993; 104: 1806-1813.

Kantschev T: *Sozialmedizin*. Fischer, Stuttgart 1994.

Kataoka S, Robbins DC, Cowan LD, Go O, Yeh JL, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK, Howard BV: Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoprotein and diabetes: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 918-925.

Katzman R, Karasu TB (1975) Differential diagnosis of dementia. In: Fields WS (ed) Neurological and sensory disorders in the elderly. Stratton Intercontinental Medical Book Corp, New York.

Katzman R: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 703-707.

Kervinen K, Söderik H, Mäkela J, Lehtola J, Niemi M, Kairalioma MI, Kesäniemi A: Is the development of adenoma and carcinoma in proximal colon related to apolipoprotein E phenotype? *Gastroenterology* 1996; 110: 1785-1790.

Kesäniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA: Intestinal absorption efficiency in man is related to apolipoprotein E phenotype. *J Clin Invest* 1987; 80: 578-581.

Kim JH, Lee EJ, Kwon OH: Apolipoprotein E genotyping and phenotyping in type II diabetes mellitus patients with hypertriglyceridemia. *Clin Biochem* 1997; 30: 47-52.

Kimura H, Suzuki Y, Gejyo F, Karasawa R, Miyazaki R, Suzuki S, Arakawa M: Apolipoprotein E4 reduces risk of diabetes nephropathy in patients with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998; 4: 666-673.

Kurz A, Egensperger R, Lautenschlager N, Haupt M, Altland K, Graeber MB, Müller U: Das Apolipoprotein E-Gen und der Phänotyp der Alzheimer-Krankheit. *Z Gerontol Geriatr* 1995; 28: 195-199.

Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, Wilson PW, Levy D, Osgood D, Parpos S, Pedro-Botet J, Daly JA, Ordovas JM: Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 529-537.

Larkin L, Khachigian LM, Jessup W: Regulation of apolipoprotein E production in macrophages (review). *Int J Mol Med* 2000; 6: 253-258.

Lehrer S: Possible relationship of the apolipoprotein E (ApoE) epsilon 4 allele to prostate cancer. *BJC* 1998; 10 (78): 1398.

Levy RI: Declining mortality in coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 312-325.

Magnussen H, Kanzow G: Lunge. In: Schettler G, Greten H: *Inner Medizin*. Georg Thieme, Stuttgart- New York 1998; 485.

Mahley RW, Hui DY, Innerarity TL, Weisgraber KH: Two independent lipoprotein receptors on hepatic membranes of the dog, swine and man: The apo-B,E and apo E-receptors. *J Clin Invest* 1981; 68: 1197.

Mahley RW: Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240: 622-630.

Margaglione M, Seripa D, Gravina C, Grandone E, Vecchione G, Cappucci G, Merla G, Papa S, Postiglione A, Di-Minno G, Fazio VM: Prevalence of apolipoprotein E alleles in healthy subjects and

survivors of ischemic stroke: an Italian Case-Control Study. *Stroke* 1998; 29: 399-403.

Martinez M, Campion 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 epsilon4 allele and familial aggregation of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 810-816.

Mastana SS, Calderon R, Pena J, Reddy PH, Papiha SS: Anthropology of the apolipoprotein E (apo E) gene: low frequency of E4 allele in Basques and tribal (Baiga) populations of India. *Annals of Human Biology* 1998; 25: 137-143.

McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ: APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology* 1999; 53: 1308-1311.

McCarron MO, Muir KW, Nicoll JA, Stewart J, Currie Y, Brown K, Bone I: Prospective study of apolipoprotein E genotype and functional outcome following ischemic stroke. *Arch Neurol* 2000; 57: 1480-1484.

Meigs JB, Ordovas JM, Cupples LA, Singer DE, Nathan DM, Schaefer EJ, Wilson PW: Apolipoprotein E isoform polymorphisms are not associated with insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 669-674.

Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, Griffin BA, Williams CM: Apo E polymor-

phism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1990-1997.

Miyata M, Smith JD: Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet* 1996; 14: 55-61.

Moysich KB, Freudenheim JL, Baker JA, Ambrosone CB, Bowman ED, Schisterman EF, Vena JE, Shields PG: Apolipoprotein E genetic polymorphism, serum lipoproteins, and breast cancer risk. *Mol Carcinog* 2000; 27: 2-9.

Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 1991; 541: 163-6

Niemi M, Kervinen K, Rantala A, Kauma H, Päivänsalo M, Savolainen MJ, Lilja M, Kesaniemi Ya: The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut* 1999; 44: 557-62.

Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H: Relationship between apolipoprotein E polymorphism, postprandial hyperlipemia and hemostatic variables in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 15-23.

Pahnke A: Molekularbiologische und morphometrische Untersuchungen an der terminalen Hirnrinde (Area 28 nach Brodmann)

zur Bedeutung des Apolipoproteins E ϵ 4-Gens für die Pathogenese der Alzheimer Krankheit. Med Diss., Greifswald 1998.

Pahnke J: Molekularbiologische und morphometrische Untersuchungen zur Bedeutung des Apolipoprotein E ϵ 4-Gens für die Pathogenese der Alzheimer Krankheit- Eine neuropathologische Studie an der frontalen Hirnrinde (Area 9 nach Brodmann). Med. Diss., Greifswald 1998.

Pena R, M Mostaza J, Lahoz C, Jimenez J, Subirats E, Pinto X, Taboada M, Lopez-Pastor A, del Estudio PAPg.: (Apo E polymorphism and coronary heart disease). Med Clin (Barc) 2001; 116: 681-685.

Pepe MG, Curtiss LK: Apolipoprotein E is a biologically active constituent of the normal immunoregulatory lipoprotein, LDL-In. J Immunol 1986; 136: 3716-3723.

Poirier J: Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. Trends Neurosci 1994; 17: 525-530.

Portincasa P, van Erpecum KJ, van De Meeberg PC, Dallinga-Thie GM, de Bruin IW, van Berge-Henegouwen GP: Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. Hepatology 1996; 24: 580-7.

Prince M, Lovestone S, Cervilla J, Joels S, Powell J, Russ C, Mann A: The association between APOE and dementia does not seem to be mediated by vascular factors. Neurology 2000; 54: 397-402.

Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme, Stuttgart-New York, 1995; 488, 422.

Rinninger F, Greten H: Glukosestoffwechsel. In: Schettler G, Greten H: Innere Medizin. Georg Thieme, Stuttgart- New York, 1998; 637, 640.

Rodriguez MT, Callela AM, Silva S, Munna E, Modena P, Chiesa R, Terrevazzi S, Ruggieri RM, Palermo R, Piccoli F, Confalonieri R, Tiraboschi P, Fragiaco C, Quadri P, Lucca U, Forloni G: Apolipoprotein E and intronic polymorphism of presenilin 1 and alpha-1-antichymotrypsin in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 239-244.

Samatovicz RA: Genetics and brain injury: apolipoprotein E. *J Head Trauma Rehabil* 2000; 15: 869-74.

Sanghera DK, Ferrell RE, Aston CE, McAllister AE, Kamboh MI, Kimm SY: Quantitative effects of the apolipoprotein E polymorphism in a biracial sample of 9-10-year-old girls. *Atherosclerosis* 1996; 126: 35-42.

Schlote W, Riede UN, Wiesler OD: Neurodegenerative Läsionen. In: Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme, Stuttgart-New York; 1995; 1055-1056.

Scuteri A, Bos AJ, Zonderman AB, Brant LJ, Lakatta EG, Fleg JL: Is the apoE4 allele an independent predictor of coronary

events? *Am J Med* 2001; 110: 28-32.

Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PW: Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham Offspring Study. *Metabolism* 1996; 45: 1267-1272.

Sheehan D, Bennett T, Cashman K: Apolipoprotein E gene polymorphism and serum cholesterol in healthy Irish adults: a proposed genetic marker for coronary artery disease risk. *Ir J Med Sci* 2000; 169: 50-54.

Slooter AJ, Bots ML, Havekes LM, del Sol AI, Cruts M, Grobbee DE, Hofman A, Van Broeckhoven C, Witteman JC, van Duijn CM: Apolipoprotein E and carotid artery atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001; 32: 1947-1952.

Smith JD: Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann Med* 2000; 32: 118-127.

Sparks L, Martin TA, Gross DR, Hunsaker JC: Link between heart disease, cholesterol, and Alzheimer's disease: a review. *Microscopy Research and Technique* 2000; 50: 287-290.

Stengard JH, Pekkanen J, Ehnholm C, Nissinen A, Sing CF: Genotypes with the apolipoprotein epsilon 4 allele are predictors of coronary heart disease mortality in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Hum Genet* 1996; 97: 677-684.

Tanna JH: ApoE 4 gene linked to breast cancer. *BJM* 1999; 319: 662.

Tiret L, de Knijff P, Menzel HJ, Ehnholm C, Nicaud V, Havekes LM: Apo E polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study. *European Atherosclerosis Research Study. Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1617-24.

Tunstall-Pedoe H: The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.

Tunstall-Pedoe H, Kuukasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.

Ueki A, Kawano M, Namba Y, Kawakami M, Ikeda K: A high frequency of apolipoprotein E4 in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1993; 163: 166-168.

Van Erpecum KJ, Van Berge-Henegouwen GP, Eckhardt ER, Portincasa P, Van De Heijning BJ, Dallinga-Thie GM, Groen AK: Cholesterol crystallization in human gallbladder bile: relation to gallstone number, bile composition, and apolipoprotein E4 isoform. *Hepatology* 1998; 27: 1508-16.

Vauhkonen J, Niskanen L, Ryyanen M, Voutilainen R, Partenen J, Toyry J, Mercuri M, Rauramaa R, Uusitupa M: Divergent association of apolipoprotein E polymorphism with vascular disease in patients with NIDDM and control subjects. *Diabet Med* 1997; 14: 748-755.

Vertun-Baranowska B, Filjakowski A, Tomkowski W, Filipecki S, Szymanska D: Pulmonary embolism in malignancy of the lung: a retrospective clinical evaluation and pathomorphologic personal material. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64: 392-402.

Vogel T, Guo NH, Guy R, Drezlich N, Krutzsch HC, Blake DA, Panet A, Roberts DD: Apolipoprotein E: a potent inhibitor of endothel and tumor cell proliferation. *J Cell Biochem* 1994; 54: 299-308.

Vogel MT, Cauley JA, Kuller LH: Apolipoprotein E phenotype, arterial disease, and mortality among older women: the study of osteoporotic fractures. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 147-156.

Warzok RW, Kessler C, Apel G, Schwarz A, Egensperger R, Schreiber D, Herbst EW, Wolf E, Walther R, Walker L: Apolipoprotein E4 promotes incipient Alzheimer pathology in the elderly. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 51-58.

Weisgraber KH, Pitas RE, Mahley RW: Lipoproteins, neurobiology, and Alzheimer's disease: structure and function of apolipoprotein E. *Curr Opin Struct Biol* 1994; 4: 507-515.

Werle E, Fliehn W, Hasslacher C: Apolipoprotein E polymorphism and renal funktion in German typ 1 and typ 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 994-998.

Willich SN, Löwel H, Mey W, Trautner C: Regionale Unterschiede der Herz-Kreislauf-Mortalität in Deutschland. *Dtsch Ärztebl* 1999; 8: 349-354.

Wilson C, Wardell MR, Weisgraber KH, Mahley RW, Agard DA: Tree-Dimensional Structure of the LDL Receptor-Binding Domain of Human Apolipoprotein E. *Science* 1991; 6: 1817-22.

Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ: Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994; 272: 1666-1671.

Windler E, Greten H: Fettstoffwechsel. In: Schettler G, Greten H: *Innere Medizin*. Georg Thieme, Stuttgart, New York; 1998; 677-694.

Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Basun H, Corder EH, Winblad B, Viitanen M: Incidence of dementia in relation to stroke and the apolipoprotein E epsilon4 allele in the very old. Findings from a population-based longitudinal study. *Stroke* 2000; 31: 53-60.

Zunarelli E, Nicoll JA, Trentini GP: Apolipoprotein E polymorphism and central nervous system tumors: correlation with cell proliferation indices and clinical outcome. *Clin Neuropathol* 2000; 19: 1-6.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 10.02.2002

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Natalja Simonova
Wohnort: Mendelejewweg 5
17491 Greifswald

Geburtstag: 15.08.1976
Geburtsort: Krasnojarsk, Russland
Familienstand: ledig
Nationalität: russisch

Schulbildung

1983-1993: Grundschule und Realschule
(Ukraine, Ungarn, Deutschland)
1992: Abschluss der russischsprachigen Gesamtschule Tutow mit Abitur
1993: Erlangen der Mittleren Reife an der Realschule 11 Greifswald
1993-1995: Herder-Gymnasium Greifswald, Highschool Circleville, Ohio, USA
1995: Abitur am Herder-Gymnasium Greifswald (Note: 1,6)

Hochschule

10.1995-12.2001 Medizinstudium an der EMA-Universität, Greifswald

26.09.1997 Ärztliche Vorprüfung, Note „gut“
27.08.1998 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note
„befriedigend“
18.09.2000 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“
13.12.2001 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“

Abschluß des Medizinstudiums mit der Note „gut“

Praktisches Jahr

10.2000-02.2001 Wahlfach Anästhesiologie, Universitätsklinik Greifswald
02.2001-06.2001 Chirurgie, Universitätsklinik Greifswald
06.2001-09.2001 Innere Medizin, Universitätsklinik Greifswald

Greifswald, den 10.02.2002

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran danke ich Herrn Prof. Dr. Warzok für die Vergabe des spannenden Themas und die ständige Förderung und Ermutigung während der Bearbeitung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Vogelgesang für die unmittelbare Unterstützung und Anleitung. Die anregenden Gespräche ließen mich mit Begeisterung an die Lösung meiner Aufgaben gehen.

Weiterhin danke ich Frau Schröder für ihre Anregungen und Hilfe.

Danken möchte ich Herrn Dr. Kolyschkow, mit dessen Hilfe die Durchführung der statistischen Auswertung möglich wurde.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern, meine Schwester und meine Freunde. Mit ihrer praktischen und moralischen Unterstützung waren sie mir eine große Hilfe.

Anhang I

Autopsietabelle- Todesursachen und Krankheiten in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Apo E- Genotyp

reg-code	age	sex	gtyp	AS	HI	cause	Ndia1	Ndia2	CZL	Vth	DM	Neuro	Tu	Tumor	Tuhisto	Tumorhi
ef-082-96	70	w	3/3	2	1	*411			0	0	1		1	^180		
ef-084-96	63	w	3/3	1	0	*785	#567	#562	0	0	0		0			
ef-085-96	72	m	3/3	2	1	*410	#577		1	0	1		0			
ef-089-96	56	m	3/4	0	0	*156	#415.1	#531	1	1	0		1		8481/3	AdCA
ef-091-96	76	m	3/3	2	0	*785	#531	#571	2	0	0		0			
ef-093-96	69	w	3/3	1	0	*183	#428		0	0	0		1		8460/3	AdCA
ef-095-96	66	m	3/4	2	0	*162	#011	#491	0	0	0		1		8140/3	AdCA
ef-097-96	53	m	3/4	2	0	*410	#492		0	0	0		0			
ef-100-96	83	w	3/3	2	1	*410	#557		0	0	0		1	^173	8070/3	PeCA
ef-111-96	67	m	3/3	1	0	*421	#137		0	0	0		0			
ef-182-95	68	w	3/3	2	0	*402			0	0	1		0			
ef-183-95	73	w	3/4	1	0	*182	#453		0	1	0		1		8140/3	AdCA
ef-184-95	64	m	3/4	1	0	*410			2	0	0		0			
ef-186-95	62	w	3/4	2	1	*785			1	0	0		0			
ef-188-95	58	m	2/3	1	0	*481	#571	#491	0	0	0		1	^161	8071/3	PeCA
ef-193-95	58	m	3/3	1	0	*162			0	0	0		1		8250/3	AdCA
ef-195-95	75	w	3/3	1	0	*441	#415.1	#491	0	0	0		0			
ef-197-95	63	m	3/3	1	1	*410	#303		0	0	0		0			
ef-203-95	74	m	3/3	2	1	*410			0	0	1		0			
ef-204-95	62	m	3/3	1	0	*009			2	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
ef-206-95	71	w	2/4	1	1	*415	#491	#414	0	0	0		0			
gw-001-97	61	m	2/3	1	0	*415.1	#482	#421	0	1	0	430.0	0			
gw-001-98	59	m	3/3	2	1	*410	#577		0	0	0	434.9	0			
gw-002-97	82	w	3/3	2	0	*415.1	#401		0	1	0		0			
gw-002-98	85	w	2/3	2	0	*415.1	#451		1	1	0		0			
gw-003-96	84	w	3/3	2	0	*415.1			0	1	0		1	^153	8440/3	AdCA
gw-003-97	57	w	3/3	2	0	*481	#577		2	0	0		1	^145	8140/3	AdCA
gw-003-98	62	m	3/3	2	0	*415.1	#416		2	1	0		1	^188	8021/3	u/aCA
gw-004-96	82	w	3/3	2	0	*567	#531		0	0	0	331.9	1	^153	8140/3	AdCA
gw-004-97	70	w	3/4	2	1	*410	#401	#491	2	0	0		0			
gw-004-98	72	w	3/3	1	0	*415.1			2	0	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-005-97	61	w	2/3	1	1	*519	#410	#278	0	0	1		0			
gw-006-96	68	m	3/3	2	1	*410			2	0	0	303.0	0			

gw-007-96	57	m	3/3	1	0	*153			0	0	0	331.9	1		8140/3	AdCA
gw-008-96	80	w	2/3	2	0	*415.1		#491	1	1	1	331.9	0			
gw-008-97	66	m	3/3	2	1	*519	#410	#491	0	0	0	430.0	1	^185	8140/3	AdCA
gw-009-95	71	m	3/3	2	0	*162			0	0	0		1		8071/3	PeCA
gw-009-96	59	m	4/4	2	0	*567	#560	#531	0	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-009-97	79	w	3/4	2	1	*481	#410	#415.1	1	1	0		0	^227	8870/0	Mye
gw-010-97	76	w	3/3	1	0	*162	#577	#531	0	0	0		1		8070/3	PeCA
gw-011-96	64	w	3/4	2	0	*415.1			1	1	0		1	^156	8141/3	AdCA
gw-012-96	60	w	3/3	2	0	*009	#415.1	#491	0	0	0		1	^182	8240/3	AdCA
gw-012-97	67	w	3/3	2	0	*038	#567	#415.1	0	1	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-013-97	63	w	2/3	2	0	*038	#577		2	0	0		0			
gw-013-98	70	w	2/3	1	0	*411	#738	#491	0	0	0		0			
gw-014-95	71	w	3/3	1	0	*183	#482	#491	0	0	0		1		8441/3	AdCA
gw-014-96	66	m	3/3	2	1	*410	#415.1	#482	0	1	0	434.9	0			
gw-014-97	72	w	3/3	2	1	*410	#571	#401	2	0	1		1	^155	8170/3	hCA
gw-015-95	73	m	3/3	1	0	*415.1	#416	#492	1	0	0		0			
gw-015-96	52	m	3/3	2	0	*038	#582	#421	1	0	0	434.9	0			
gw-015-97	68	w	2/3	1	0	*415.1			2	1	0	202.9	1	^202	9590/3	Lym
gw-016-96	62	m	3/4	1	1	*410		#491	0	0	1		0			
gw-016-97	59	m	3/3	2	1	*428	#582	#482	0	0	0	434.9	0			
gw-017-96	93	w	2/3	1	0	*428	#421		1	0	0		0			
gw-017-97	72	w	3/3	2	0	*436	#482	#401	0	0	1	436.0	0			
gw-017-98	69	m	2/4	2	0	*481	#571		1	0	0		0			
gw-018-98	60	w	2/4	1	0	*162			0	0	0		1		8020/3	u/aCA
gw-019-96	62	m	2/3	2	1	*410	#531	#491	0	0	0	331.9	0			
gw-020-96	54	w	3/3	0	0	*171			0	0	0	331.9	1		8830/3	SA
gw-020-97	74	m	3/4	2	0	*481	#577	#482	1	0	0		0			
gw-020-98	56	m	3/4	2	0	*415.1	#577	#491	0	1	0		1	^150	8073/3	PeCA
gw-021-96	74	m	3/3	1	1	*112	#421	#410	0	0	1	430.0	0			

gw-021-97	75	w	3/3	2	0	*415.1	#491		0	1	0		1	^193	8330/3	AdCA
gw-022-96	87	w	3/3	2	1	*531			1	0	0	430.0	0			
gw-023-97	61	w	3/3	2	0	*415.1	#011	#303	0	1	0		1	^162	8042/3	kICA
gw-024-96	78	m	3/4	1	0	*415.1	#290	#491	1	0	0	331.9	0			
gw-024-98	73	w	3/3	2	0	*415.1	#482	#444	0	1	0	436.0	0			
gw-025-97	56	m	3/3	2	1	*410			2	0	1		0			
gw-026-96	73	m	3/4	2	0	*481	#491	#009	0	0	0	331.9	1	^151	8144/3	AdCA
gw-026-98	61	w	3/3	2	1	*481	#424	#531	0	0	1		0			
gw-027-98	60	w	3/3	1	0	*402	#531	#278	0	0	0		0			
gw-028-96	65	m	3/3	2	0	*162			0	0	0		1		8073/3	PeCA
gw-028-97	79	m	3/3	2	1	*410	#491	#070	0	0	0	434.9	0			
gw-028-98	66	w	3/3	2	1	*410	#414	#491	0	0	1		0			
gw-029-96	62	m	3/3	2	0	*430			0	0	0	430.0	0			
gw-029-98	77	w	3/3	2	0	*436	#433	#422	2	0	0		0			
gw-030-96	61	m	3/3	2	0	*481			0	0	0	331.9	1	^148	8070/3	PeCA
gw-030-97	59	m	3/4	2	1	*151	#401	#482	0	0	1	303.0	1		8145/3	AdCA
gw-030-98	58	w	3/4	2	0	*038	#785	#482	0	0	1		0			
gw-031-96	82	w	4/4	1	0	*287	#571		1	0	0	331.9	0			
gw-031-97	75	m	3/3	2	0	*785		#491	0	0	0	434.9	1	^153	8140/3	AdCA
gw-031-98	62	m	3/4	2	1	*481	#428	#303	0	0	0		0			
gw-032-97	64	m	3/3	2	0	*785	#482	#401	0	0	1		0			
gw-032-98	59	m	3/4	1	0	*415.1		#482	1	1	0		1	^162	8020/3	u/aCA
gw-033-95	65	m	3/4	2	0	*481			2	0	0		1	^162	8073/3	PeCA
gw-033-97	86	w	3/3	2	1	*410	#482	#414	0	0	0	434.9	0			
gw-033-98	77	m	3/3	2	1	*038	#415.1	#482	1	1	0		0			
gw-034-95	68	m	3/4	2	1	*410	#531		0	0	0		0			
gw-034-98	67	w	2/3	1	0	*415.1	#394	#571	1	0	1		0			
gw-035-96	82	m	3/4	2	0	*415	#482	#491	1	0	0	331.9	0			
gw-036-96	71	w	3/4	2	0	*415.1		#424	1	1	1	253	0			

gw-036-97	73	w	3/3	2	1	*410	#415.1	#482	0	0	1		0			
gw-036-98	58	m	3/3	2	1	*410	#414	#401	0	0	0		0			
gw-037-95	70	w	3/4	1	0	*180	*009		1	0	0		1		8070/3	PeCA
gw-037-96	66	w	3/3	2	0	*415.1	#482	#401	2	1	0		0			
gw-037-97	66	m	3/3	2	0	*481	#482	#415.1	2	1	0		0			
gw-037-98	70	w	3/3	2	0	*441	#401		0	0	0		0			
gw-038-96	62	m	3/3	0	0	*162	#491		0	0	0	331.9	1		8070/3	PeCA
gw-039-97	70	w	3/3	2	1	*410			0	0	0		0			
gw-040-98	77	w	3/3	2	1	*410	#414	#571	0	0	0		0			
gw-041-96	73	w	3/3	2	1	*410			0	0	1	434.9	0			
gw-041-98	62	m	3/3	1	0	*162			0	0	0		1		8041/3	kICA
gw-042-95	70	w	3/3	1	0	*193			0	0	0		1		8020/3	u/aCA
gw-042-97	70	m	3/4	2	1	*410	#394	#491	1	0	0		0			
gw-043-96	69	w	3/3	2	0	*481	#444		2	0	0		1	^162		
gw-043-97	67	w	3/3	2	0	*428	#582	#491	1	0	1		0			
gw-044-95	74	m	3/4	2	0	*481	#284		0	0	0		0			
gw-044-96	74	w	2/3	2	0	*415.1			1	1	0	225.2	0			
gw-045-96	71	m	3/3	2	0	*415	#482	#491	0	0	0		0			
gw-045-98	78	m	2/3	2	1	*410	#414		1	0	1		0			
gw-046-97	69	w	3/3	2	1	*410	#998		0	0	0	205.1	1	^205	9863/3	Lym
gw-047-95	58	m	2/3	2	1	*415.1	#414	#531	0	1	0	854.0	0			
gw-047-97	56	m	3/4	2	0	*481	#482		0	0	1		0			
gw-048-96	69	w	3/3	2	0	*415.1	#482		0	0	0		1	^150	8071/3	PeCA
gw-048-97	78	w	3/3	2	1	*415.1	#424	#421	0	1	0	434.9	0			
gw-048-98	67	w	3/4	1	0	*998			2	0	0		1	^157	8140/3	AdCA
gw-049-95	53	m	3/3	2	1	*162	#424	#571	0	0	0		1		8072/3	PeCA
gw-049-96	61	m	3/3	2	1	*162	#577		0	0	0	331.9	1		8071/3	PeCA
gw-049-97	70	w	3/4	2	1	*410	#410		0	0	0		1	^172	8720/3	me
gw-050-96	67	m	2/3	2	0	*415.1	#491	#482	0	1	0		1	^162	8071/3	PeCA

gw-050-97	75	w	2/3	2	1	*410	#424	#415.1	1	0	1		0			
gw-051-95	73	w	2/3	1	0	*415.1			0	1	0		1	^156	8481/3	AdCA
gw-051-96	84	m	3/3	2	1	*481			0	0	0	434.9	1	^188	8140/3	AdCA
gw-051-97	64	m	3/4	2	0	*430	#491	#571	0	0	0	430.0	0			
gw-052-96	62	w	3/3	2	1	*410	#414		0	0	0		0			
gw-052-97	67	w	2/4	1	0	*424	#401	#491	1	0	0		0			
gw-052-98	69	m	3/3	2	0	*415.1			0	1	1		0			
gw-053-95	76	w	3/4	2	0	*415.1			1	1	0		1	^189	8120/3	UeCa
gw-053-96	82	w	3/4	1	0	*481	#577	#591	1	0	0	434.9	0			
gw-053-97	76	w	3/3	1	0	*162			0	0	0		1		8070/3	PeCA
gw-054-97	76	w	3/4	2	0	*428	#424	#491	1	0	0		0			
gw-054-98	88	w	3/4	2	0	*415.1			0	1	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-055-96	62	w	3/3	2	1	*481	#424	#531	1	0	0		0			
gw-055-97	53	w	3/4	1	0	*415.1	#421	#009	0	1	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-055-98	66	m	3/4	2	1	*402			2	0	0		1	^205	9861/3	Lym
gw-056-96	85	m	3/3	2	1	*410			0	0	1		0			
gw-057-96	74	m	3/3	2	1	*410			1	0	1		0			
gw-057-98	73	m	3/3	2	1	*410	#571	#491	0	0	1		0			
gw-058-96	81	w	3/3	2	0	*415.1	#345		0	0	0	225.2	0			
gw-058-97	69	w	3/3	2	1	*415.1	#410	#715	1	0	0		0			
gw-058-98	88	w	3/3	2	1	*481			2	0	0		0			
gw-059-96	68	m	3/4	2	0	*303	#491		0	0	0	303.0	0			
gw-059-97	56	m	3/4	0	0	*441			1	0	0	436.0	0			
gw-059-98	75	w	3/4	2	0	*153	#491		2	0	0		1		8140/3	AdCA
gw-060-96	61	w	3/3	2	0	*189			0	0	1		1		8312/3	Nz
gw-060-98	81	m	3/3	1	0	*428	#491		0	0	0		1	^202	9680/3	Lym
gw-061-96	67	w	3/3	1	0	*415.1	#562		0	1	0		0			
gw-061-97	59	m	3/4	2	1	*410		#491	0	0	0	434.9	0			
gw-061-98	60	m	3/4	2	1	*415.1	#531	#453	1	1	0		1	^162	8043/3	klCA

gw-062-98	54	w	3/4	0	0	*571	#303	#482	0	0	0		0			
gw-065-95	74	m	3/4	2	1	*415.1			1	1	0		1	^162	8022/3	u/aCA
gw-066-98	77	m	3/3	2	1	*410			0	0	1		0			
gw-067-96	51	w	3/4	1	1	*415.1	#410	#444	0	1	0	331.9	0			
gw-067-97	67	w	2/3	2	0	*441	#747	#415.1	2	0	0		1	^182		
gw-068-96	59	m	3/3	0	0	*481	#415.1		0	0	1		1	^162	8071/3	PeCA
gw-068-97	56	m	3/4	2	0	*038	#577	#491	0	0	0		0			
gw-068-98	65	m	2/3	2	0	*155	#482		0	0	0		1		8170/3	hCa
gw-069-97	77	w	3/4	2	1	*410	#424	#491	2	0	1		0			
gw-069-98	67	m	3/3	2	0	*162	#482	#491	2	0	0		1		8043/3	kICA
gw-070-96	57	w	3/3	1	0	*038	#558	#491	0	0	0	430.0	1	^174	8500/3	AdCA
gw-070-98	66	w	2/4	1	0	*415.1			0	1	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-071-96	76	m	3/3	1	1	*410	#414		0	0	0		0			
gw-071-98	71	m	2/3	2	0	*441	#491		1	0	0		0			
gw-072-96	74	w	2/4	1	0	*531			1	0	0		0			
gw-072-98	68	m	2/4	2	1	*410	#303	#491	0	0	0		0			
gw-073-95	63	m	3/3	2	1	*410	#038		0	0	0		1	^188	8120/3	UeCa
gw-073-96	55	w	3/4	1	0	*430			0	0	0	430.0	0			
gw-074-95	56	w	3/3	1	0	*481	#424	#491	0	0	0		0	^212		
gw-074-96	68	w	3/4	2	0	*038	#482		0	0	0	331.9	0			
gw-074-97	68	m	3/3	2	1	*410	#415.1	#401	0	1	1		0			
gw-075-96	72	m	3/3	2	0	*481	#491		0	0	0		0			
gw-075-97	91	m	2/3	2	0	*441	#491		1	0	0		0			
gw-076-96	86	w	3/4	1	0	*481			0	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-076-97	82	w	3/3	2	0	*572	#415.1		0	1	0		1	^156	8141/3	AdCA
gw-076-98	76	w	3/3	2	1	*560	#557	#444	0	0	1	331.2	0			
gw-077-98	67	m	3/4	2	1	*410			2	0	1	331.2	0			
gw-078-95	82	m	3/4	2	1	*410			0	0	0		1	^189	8120/3	UeCa
gw-078-96	71	w	3/3	2	1	*410	#531	#444	0	0	1	436.0	1	^162		

gw-078-97	68	m	3/4	1	0	*415.1			0	1	0		1	^185	8140/3	AdCA
gw-078-98	75	w	3/4	2	0	*415.1			2	1	1	331.2	0			
gw-079-95	67	m	2/3	2	0	*531	#303		0	0	0		1	^155	8170/3	hCa
gw-079-96	70	m	3/3	2	1	*402	#571	#582	0	0	0	303.0	0			
gw-079-97	63	m	3/3	2	0	*430	#424		0	0	0	431.0	1	^162	8140/3	AdCA
gw-079-98	72	m	3/3	1	0	*415	#571		1	0	0		1	^162		
gw-080-96	56	m	3/3	2	0	*162	#577		0	0	0		1		8022/3	u/aCA
gw-080-97	67	m	3/3	1	0	*481			0	0	1		1	^153	8140/3	AdCA
gw-080-98	67	w	3/3	2	1	*410	#491		0	0	0		0			
gw-082-95	62	m	2/3	0	0	*415.1			0	1	0		0			
gw-082-97	72	w	2/3	2	0	*590	#491	#531	0	0	1		0			
gw-082-98	70	m	3/4	2	0	*411	#415.1		0	1	0		0			
gw-083-96	59	m	3/4	1	0	*481	#571		0	0	0	303.0	1	^150	8070/3	PeCA
gw-083-97	61	m	3/4	1	0	*415.1	#491		0	1	0		1	^157	8140/3	AdCA
gw-083-98	54	w	3/4	2	1	*410			0	0	0	331.2	0			
gw-084-96	70	m	3/3	2	1	*481	#571	#410	0	0	1	303.0	0			
gw-085-96	58	w	3/3	1	0	*415.1			0	1	1	225.2	0			
gw-086-96	55	m	3/3	1	0	*436	#482	#424	1	0	1	436.0	0			
gw-086-97	71	m	3/3	2	1	*410	#401		0	0	0		0			
gw-086-98	80	m	3/3	1	0	*578	#415.1		0	0	0	331.2	0			
gw-087-97	71	m	3/3	2	1	*556	#401	#009	0	0	0		0			
gw-087-98	75	m	3/4	2	1	*410			0	0	1		0			
gw-088-96	56	m	2/3	1	0	*481	#303	#482	0	0	0	303.0	0			
gw-088-98	65	w	3/3	2	1	*410	#415.1		1	1	1	331.6	0			
gw-089-96	70	m	3/3	1	1	*430	#415.1	#482	0	0	1	431.0	0			
gw-090-96	67	m	3/4	2	0	*155	#491		0	0	0	331.9	1		8170/3	hCa
gw-090-98	71	m	3/3	2	1	*411	#531		1	0	1		0			
gw-091-98	60	w	3/3	2	0	*415.1			0	1	0	331.2	1	^162	8070/3	PeCA
gw-092-95	65	w	3/4	2	0	*183			0	1	0		1		8470/3	AdCA

gw-092-96	63	m	3/3	1	0	*415.1			0	1	0		1	^144	8070/3	PeCA
gw-092-97	81	m	3/3	2	1	*410	#415.1		1	0	0		1	^188	8120/3	UeCa
gw-092-98	64	m	3/4	2	1	*188	#482		2	0	0		1		8120/3	UeCa
gw-093-96	52	m	2/3	0	0	*038	#577	#567	0	0	0		0			
gw-093-97	57	w	3/3	2	1	*459	#415.1	#410	0	1	0		0			
gw-093-98	77	m	3/3	2	0	*038	#482	#424	2	0	0		0			
gw-094-95	67	m	3/3	1	1	*481			0	0	0		1	^162	8041/3	klCA
gw-094-96	78	w	3/3	2	1	*410	#531	#491	0	0	0	436.0	0			
gw-095-97	64	m	2/3	1	0	*415.1		#112	0	0	0	202.8	1	^202	9612/3	Lym
gw-095-98	55	m	2/3	0	0	*578	#531	#577	0	0	0	331.2	0			
gw-096-96	80	w	3/4	2	1	*410	#491	#414	1	0	1		0			
gw-096-98	76	w	3/4	2	0	*038	#582	#011	1	0	0	331.2	0			
gw-097-96	69	m	2/3	0	0	*415.1			0	1	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-098-96	56	m	3/4	1	0	*415.1	#577		0	1	0		1	^162	8071/3	PeCA
gw-098-97	60	w	4/4	2	0	*511	#441	#402	0	0	0	430.0	0			
gw-099-95	70	w	3/4	1	0	*481	#491	#577	0	0	0		0			
gw-099-96	75	w	2/3	1	0	*424	#415.1		0	0	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-099-98	62	w	2/3	2	0	*415.1	#288		2	1	0	331.2	0			
gw-100-96	55	w	3/3	2	0	*572		#415.1	1	0	1		0			
gw-100-97	57	m	2/4	1	0	*481	#303		0	0	0		0			
gw-100-98	53	m	3/4	1	0	*481	#303	#577	0	0	0		0			
gw-101-97	68	w	3/4	1	0	*785	#482	#582	2	0	0		1	^189	8120/3	UeCa
gw-102-97	58	m	3/3	1	0	*428	#425	#571	0	0	0		0			
gw-103-95	58	m	3/3	1	0	*567	#009	#401	1	0	1		1	^189	8312/3	Nz
gw-103-96	63	m	3/4	1	1	*410	#415.1		0	1	0		0			
gw-104-96	64	m	2/3	2	1	*410	#414	#415.1	2	0	0	331.9	0			
gw-104-98	59	m	3/3	1	0	*415.1	#453	#482	0	1	0		0			
gw-105-96	61	m	3/4	1	0	*571	#303		0	0	0	303.0	0			
gw-105-97	54	m	3/3	2	0	*421	#303		0	0	0		0			

gw-105-98	67	w	3/4	2	1	*410	#414	#491	2	0	0		0			
gw-106-95	56	w	2/3	0	0	*183	#582		0	0	0		1		8380/3	AdCA
gw-106-97	54	m	3/4	1	1	*415.1			0	1	0	191.3	1	^191	9401/3	Glio
gw-106-98	76	w	3/3	2	0	*428	#394	#009	0	0	0		0			
gw-107-95	84	w	3/3	2	1	*410	#531		1	0	1		0			
gw-107-96	74	m	3/4	2	1	*415.1	#410	#491	0	1	0		0			
gw-108-98	60	w	2/4	0	0	*038	#577	#491	2	0	0		1	^182	8890/3	SA
gw-109-98	50	m	2/3	2	0	*423	#491	#401	0	0	0		0			
gw-110-95	82	w	3/3	2	0	*415.1	#401		1	1	0		1	^157	8200/3	azCA
gw-110-97	67	w	3/3	1	0	*567			1	0	0		1	^202	9683/3	Lym
gw-110-98	77	m	3/3	2	1	*425	#410		0	0	1		0			
gw-111-97	83	w	2/3	1	0	*428	#582	#332	0	0	0	436.0	0			
gw-111-98	74	w	3/4	2	1	*410	#394	#491	2	0	0		0			
gw-112-97	65	m	3/3	2	0	*481			0	0	0	434.9	0			
gw-113-96	52	w	3/3	2	0	*481	#414	#482	0	0	0		1	^159	8140/3	AdCA
gw-113-97	75	w	3/3	1	0	*428	#482		2	0	0		1	^157	8503/3	AdCA
gw-114-96	62	w	3/4	0	0	*415.1	#428		0	1	0		0			
gw-114-97	55	m	2/3	2	0	*424	#421	#491	0	0	0	436.0	0			
gw-115-97	68	w	2/3	2	1	*410	#415.1		1	1	1	191.1	1	^191	9382/3	Glio
gw-116-96	67	w	3/4	1	0	*162	#482		0	0	0	331.9	1		8042/3	kICA
gw-117-96	72	w	3/3	1	0	*162					0	331.9	1			
gw-117-97	57	m	2/3	2	1	*481	#491		0	0	0	434.9	0			
gw-117-98	55	m	3/3	0	0	*579	#577	#303	1	0	0		0			
gw-118-97	74	w	3/3	2	0	*357	#482		1	0	0		0	^225		
gw-119-96	61	m	3/3	2	0	*112	#009	#482	0	0	0	436.0	0			
gw-119-97	72	m	4/4	2	1	*481	#491		0	0	0		1	^162	8042/3	kICA
gw-119-98	71	w	3/3	2	1	*413	#491		0	0	1		0			
gw-120-97	68	m	3/4	2	1	*410	#401	#491	1	0	0	225.2	0	^225		
gw-121-96	60	m	3/4	2	1	*415.1			0	1	0		1	^157	8140/3	AdCA

gw-121-97	60	m	3/4	2	0	*410	#401		0	0	1		0			
gw-122-96	68	m	2/4	2	1	*481	#410	#414	0	0	0	436.0	0			
gw-122-97	55	m	3/4	2	0	*428	#394	#303	0	0	0		0			
gw-123-95	53	m	3/4	1	0	*428	#421	#415.1	0	1	0		0			
gw-123-96	75	w	3/3	1	0	*415.1	#424		1	1	0	225.2	1	^156	8141/3	AdCA
gw-123-97	72	m	3/3	1	0	*567		#577	2	0	0	434.9	0			
gw-124-96	72	m	3/3	1	0	*185			0	0	0		1		8020/3	u/aCA
gw-125-95	82	w	3/3	2	1	*481			1	1	1		0			
gw-125-96	72	w	3/4	2	1	*428	#424	#531	0	0	1	331.9	0			
gw-125-97	57	m	3/4	2	1	*410	#401		0	0	0	434.9	1	^189	8312/3	Nz
gw-126-95	64	m	3/3	1	0	*415.1			2	0	0		1	^185	8140/3	AdCA
gw-126-96	74	w	3/4	2	1	*320	#482		0	0	0	320.1	0			
gw-128-95	59	w	3/3	1	0	*481	#482		1	0	0		1	^182	8140/3	AdCA
gw-128-96	70	w	3/4	2	0	*415.1	#482		1	1	1	434.9	0			
gw-128-97	74	m	3/3	2	1	*410			2	0	1		0			
gw-129-97	84	m	3/4	2	1	*410	#571	#482	2	0	0	438.0	0			
gw-130-95	74	w	3/3	2	0	*571	#303		1	0	0		0			
gw-130-97	65	w	3/4	2	0	*205	#491		0	0	0	205.1	1		9863/3	Lym
gw-131-96	72	w	3/3	2	1	*410	#415.1	#444	1	0	1	331.9	0			
gw-132-96	58	m	2/3	2	0	*424	#303	#482	0	1	0	434.9	0			
gw-132-98	94	m	2/4	2	0	*402	#261		1	0	1		1	^153	8140/3	AdCA
gw-133-95	75	w	3/3	1	0	*560	#491		0	0	1		1	^182	8140/3	AdCA
gw-133-96	62	m	3/3	1	0	*567	#415.1	#482	0	1	0		1	^188	8120/3	UeCA
gw-133-97	67	m	3/3	2	1	*481	#550	#482	0	0	0		0			
gw-134-96	76	m	3/3	1	0	*481	#482		0	0	0	191.0	1	^189		
gw-134-97	77	w	4/4	1	0	*156			2	0	0		1		8481/3	AdCA
gw-134-98	65	m	3/4	2	0	*413	#593	#491	1	0	0		0			
gw-135-96	67	m	3/3	2	1	*459	#441	#491	0	0	0		0			
gw-135-97	73	w	3/3	2	1	*410	#592		1	0	1		0			

gw-135-98	74	w	3/4	2	0	*038	#491		0	0	0		1	^155	8170/3	hCA
gw-136-95	66	m	3/3	2	0	*481	#491		0	0	0		1	^157	8141/3	AdCA
gw-136-96	59	m	3/3	2	1	*430	#410		0	0	0	431.0	0			
gw-136-97	58	w	3/3	1	0	*348	#405		0	0	1	348.5	1	^202	9685/3	Lym
gw-136-98	80	m	3/3	2	0	*567	#562	#491	0	0	0		1	^193	8021/3	u/aCA
gw-137-95	71	m	3/3	2	0	*530	#530	#553	1	0	0		0			
gw-137-97	58	m	3/4	2	0	*785	#738	#424	0	0	0		0			
gw-137-98	68	w	3/4	2	0	*415.1	#453		0	1	0		0			
gw-138-96	76	m	3/3	2	1	*415.1	#410	#415.1	0	0	0	331.9	0	^212		
gw-138-98	75	w	3/3	2	1	*415.1	#410		0	1	1		1	^153	8140/3	AdCA
gw-139-96	54	m	3/4	2	0	*424	#303		0	0	0	331.9	0			
gw-139-97	70	m	3/3	2	0	*481	#424	#482	2	0	0	191.3	1	^191	9440/3	Glio
gw-140-95	70	w	3/4	2	0	*411	#410	#553	0	0	0		0			
gw-140-97	66	w	3/3	2	1	*410	#414	#482	2	0	0		0			
gw-141-96	78	w	4/4	2	0	*415.1			0	1	0	331.9	0			
gw-141-97	67	m	3/3	1	0	*157	#482		2	0	0		1		8481/3	AdCA
gw-142-96	66	m	3/3	2	0	*567			0	0	1	303.0	1	^155	8140/3	AdCA
gw-142-97	60	w	3/3	1	0	*730	#303	#401	0	0	1	303.0	0			
gw-143-96	76	w	3/4	1	0	*428		#009	0	0	1		0			
gw-143-97	62	w	3/3	1	0	*481	#720	#401	0	0	1	348.5	0			
gw-146-95	73	m	3/4	2	0	*415.1	#491		1	0	0		1	^185	8021/3	u/aCA
gw-146-98	77	m	3/3	2	1	*415.1	#491	#424	1	1	0		0			
gw-147-96	60	w	3/4	2	0	*150	#491		0	0	0		1		8041/3	klCA
gw-147-97	77	w	3/3	2	0	*558	#414	#401	0	0	0		0			
gw-148-95	74	m	3/3	2	0	*415.1			0	1	0		1	^162	8072/3	PeCA
gw-148-97	70	m	3/3	2	1	*410	#441	#482	0	0	0		0			
gw-149-96	53	m	3/3	0	0	*577	#567		1	0	0		0			
gw-149-97	77	m	3/3	2	1	*413	#600	#491	0	0	0		0			
gw-150-96	63	w	4/4			*415.1			0	1	0	430.0	0			

gw-150-98	64	w	2/3	1	0	*415.1				1	1	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-151-95	63	m	3/3	2	0	*415.1	#303			0	1	0		1	^189	8312/3	Nz
gw-151-97	68	m	2/4	2	1	*415.1				0	0	0		1	^189	8312/3	Nz
gw-151-98	74	m	2/3	2	0	*481	#402	#482		0	0	1		1	^153	8140/3	AdCA
gw-152-96	86	w	3/3	2	0	*402		#009		0	0	1	331.9	0			
gw-152-97	76	w	3/3	2	1	*428	#410	#011		1	0	0		0			
gw-153-96	63	m	3/3	1	0	*577	#491			0	0	0	331.9	1	^151	8041/3	AdCA
gw-153-97	58	w	3/3	2	0	*038	#582			0	0	1		0			
gw-154-96	66	w	3/4	2	1	*410		#415.1		0	1	1		0			
gw-154-97	55	m	3/3	2	0	*415.1	#451			0	1	0	434.9	0			
gw-155-95	61	w	3/4		0	*038	#415.1	#482		2	0	0	324.0	0			
gw-155-96	68	w	2/4	1	0	*481				0	0	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-155-97	77	w	3/3	2	0	*481	#531	#491		0	0	0		0			
gw-156-95	70	w	3/3	2	0	*415.1				0	0	1		1	^172	8720/3	me
gw-156-96	74	m	2/3	2	0	*590	#482			0	0	0		1	^189	8312/3	Nz
gw-156-98	84	m	3/3	1	0	*481	#415.1			0	1	0	191.0	1	^197	8140/3	AdCA
gw-157-97	73	w	3/3	2	1	*568	#459	#491		0	0	0		0			
gw-158-96	74	w	3/3	1	1	*415.1	#401			0	0	0	331.9	0			
gw-158-97	53	w	3/3	0	0	*183	#491			1	0	0		1		8380/3	AdCA
gw-159-95	53	m	3/3	2	0	*428	#415.1			2	0	0		1	^162	8070/3	PeCA
gw-159-97	81	w	3/4	1	0	*556				0	0	0		1	^188	8120/3	UeCA
gw-159-98	76	m	3/3	1	0	*402	#577	#401		2	0	0		1	^189	8120/3	UeCA
gw-160-95	60	m	3/3	2	1	*410	#491	#482		0	0	1	434.9	0			
gw-160-97	77	w	3/4	1	0	*423	#441			0	0	0		0			
gw-161-95	71	m	3/4	2	1	*410	#491	#482		0	0	0	434.9	0			
gw-161-98	68	m	3/4	2	0	*530	#415.1	#491		0	1	0		1	^155	8160/3	AdCA
gw-162-95	82	m	2/3	2	1	*410	#414			1	0	0		0			
gw-162-96	64	m	2/3	1	0	*415.1		#415.1		0	1	1		1	^153	8140/3	AdCA
gw-163-95	56	w	3/3	1	1	*410				0	0	1		0			

gw-163-97	59	m	3/3	2	0	*415.1	#577	#303	2	1	0		0			
gw-163-98	84	w	3/3	2	1	*428	#424	#491	1	0	0		0			
gw-164-94	75	w	2/3	1	0	*572	#573	#482	1	0	0		1	^155	8170/3	hCA
gw-164-95	60	m	3/3	2	1	*410			1	0	1		0			
gw-164-96	74	m	3/3	2	1	*410	#482		0	0	1		0			
gw-165-94	70	w	3/3	2	0	*158	#415.1		0	1	0		1		9540/3	SA
gw-165-95	62	m	3/3	2	1	*411	#410		0	0	0		0			
gw-165-96	58	m	3/3	2	1	*415.1			0	1	0	436.0	0			
gw-165-97	61	m	4/4	2	1	*410	#424	#444	0	0	1		0			
gw-165-98	78	w	3/3	2	0	*459	#491		0	0	0		1	^202	9863/3	Lym
gw-166-94	61	w	2/3	0	0	*415.1	#425	#401	1	1	0	331.9	0			
gw-166-96	71	m	3/4	2	1	*415.1	#428		0	1	0	430.0	0			
gw-166-98	72	m	3/4	2	0	*415.1			0	1	0		1	^162	8072/3	PeCA
gw-167-94	55	m	3/4	0	0	*577		#576	1	0	0		0			
gw-167-96	64	w	3/3	1	1	*428	#492		0	0	0		1	^162	8012/3	GrCA
gw-167-98	71	m	3/4	2	0	*415.1	#424	#402	1	0	0		0			
gw-168-95	83	w	3/4	2	0	*155	#571	#491	0	0	0		1		8170/3	hCA
gw-168-96	58	w	2/3	0	0	*038	#482		0	0	0	331.9	1	^200	9683/3	Lym
gw-169-96	56	w	3/4	1	0	*567		#557	2	0	1	225.2	0			
gw-170-94	70	m	3/3	2	0	*428	#595	#600	0	0	1		0			
gw-170-96	63	w	3/4	2	1	*410	#414				0		0			
gw-170-97	59	m	2/3	2	1	*428		#444	0	0	0		0			
gw-170-98	68	w	3/3	2	0	*428			1	0	0		1	^182	8140/3	AdCA
gw-171-94	85	m	3/3	2	1	*481	#410	#482	2	0	0	430.0	1	^205	9861/3	Lym
gw-171-95	61	w	3/3	1	0	*415.1			1	1	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-171-96	63	m	2/3	2	0	*481			0	0	0	303.0	1	^146	8072/3	PeCA
gw-171-97	64	w	3/4	0	0	*571	#303		0	0	0		0			
gw-172-95	69	m	3/3	2	0	*481	#531	#560	0	0	0		1	^188	8120/3	UeCA
gw-172-96	64	m	3/3	2	0	*444			0	0	0	434.9	1	^153	8140/3	AdCA

gw-172-97	67	w	3/3	2	0	*481	#415.1	#482	0	1	0		1	^157	8140/3	AdCA
gw-173-94	63	m	3/3	1	0	*155	#491		0	0	0		1		8170/3	hCA
gw-173-95	62	m	3/3	2	0	*415.1			0	1	0		1	^162	8042/3	kICA
gw-173-97	75	m	3/4	1	0	*998	#567		2	0	0		1	^156	8140/3	UeCA
gw-174-95	71	w	3/3	2	0	*481			0	0	1	437.9	0			
gw-174-96	80	m	2/3	2	1	*410	#491		1	0	1		1	^142	8072/3	PeCA
gw-174-97	76	m	3/4	2	0	*415.1	#401		2	1	0		0	^235	8580/3	Thy
gw-175-94	69	w	2/3	0	0	*785	#482	#242	0	0	0		0			
gw-175-95	64	m	3/3	2	0	*038	#421	#424	2	0	1		1	^153	8140/3	AdCA
gw-175-97	76	w	3/3	1	1	*410	#577	#415.1	0	0	0	430.0	0			
gw-176-96	80	m	3/4	2	1	*038	#491		0	0	0	331.9	1	^185	8140/3	AdCA
gw-176-97	82	w	3/3	2	0	*590		#482	2	1	0		1	^182	8140/3	AdCA
gw-177-95	58	m	3/3	2	0	*428	#571	#303	0	0	0		0			
gw-177-96	85	w	3/3	2	0	*413	#401	#491	1	0	0	331.9	1	^188	8120/3	UeCA
gw-177-97	75	m	4/4	1	0	*038	#582	#415.1	0	1	0		0			
gw-177-98	67	w	3/4	2	0	*421	#491	#421	0	0	0	331.0	1	^153	8140/3	AdCA
gw-178-95	64	m	3/3	2	0	*481	#502		0	0	1		1	^162	8072/3	PeCA
gw-178-96	70	w	3/3	2	0	*415.1			2	1	0	331.9	0			
gw-178-97	85	w	3/4	2	1	*410	#415.1	#401	1	1	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-178-98	73	w	3/4	2	1	*410	#401	#491	0	0	0		0			
gw-179-97	72	m	3/4	2	0	*430		#576	0	0	0	430.0	0	^227		
gw-180-94	59	m	2/2	2	1	*481			0	0	0		1	^203	9731/3	Lym
gw-180-95	64	m	4/4	1	0	*577		#415.1	1	1	0		0			
gw-180-96	62	w	2/3	1	0	*430	#491		0	0	0	430.0	0			
gw-180-97	60	m	3/3	2	1	*410			0	0	0		1	^155	8170/3	hCA
gw-181-94	84	w	2/3	2	0	*428	#424	#492	1	0	0		0			
gw-181-95	56	m	2/4	1	0	*430	#303	#482	0	0	0		1	^141	8071/3	PeCA
gw-181-96	81	w	2/3	1	0	*415.1	#011	#492	0	0	0		0			
gw-181-97	80	w	3/4	2	0	*038			0	0	0		1	^153	8140/3	AdCA

gw-181-98	62	w	3/4	2	0	*481	#401	#415.1	1	1	1		1	^174	8500/3	AdCA
gw-182-95	76	w	2/4	2	1	*410	#491		2	0	1		0			
gw-182-97	62	m	3/3	1	1	*576	#560		0	0	0	430.0	1	^151	8144/3	AdCA
gw-182-98	74	m	3/3	2	1	*038	#567	#415.1	0	1	0		1	^151	8490/9	AdCA
gw-183-94	57	m	3/4	2	0	*200			0	0	0		1		9685/3	Lym
gw-183-96	52	m	3/3	2	1	*410	#414		0	0	0		0			
gw-184-97	55	m	3/3	2	1	*410	#428	#482	0	0	0		0			
gw-184-98	68	w	3/3	0	0	*560			1	0	0		1	^202	9591/3	Lym
gw-185-97	81	m	3/3	2	0	*415			0	1	0		1	^163	9053/3	SA
gw-185-98	65	m	2/3	1	0	*571	#491	#571	0	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-186-95	55	m	3/4	2	0	*415.1	#038	#414	0	1	0		0			
gw-186-98	61	w	2/3	2	0	*415.1	#451	#401	0	1	0		0			
gw-187-95	85	w	3/4	2	0	*481	#421	#577	0	0	0		1	^203	9730/3	Lym
gw-188-96	75	w	3/3	2	0	*402	#482	#242	1	0	1		0			
gw-188-98	68	m	3/3	2	0	*189	#482		0	0	0		1		8312/3	Nz
gw-189-96	56	m	3/3	1	0	*421	#571		0	0	0	434.9	1	^141	8032/3	sCA
gw-189-98	70	w	3/3	2	1	*421	#415.1	#242	0	1	0		0			
gw-190-95	57	m	3/3	1	1	*481	#491	#482	0	0	0	436.0	0			
gw-190-97	83	m	3/4	2	1	*531	#410		0	0	1		0			
gw-191-95	56	m	2/4	1	1	*410	#401		0	0	0		0			
gw-192-96	65	w	3/3	2	0	*413	#999	#491	0	0	0		0			
gw-193-96	59	w	3/3	1	0	*204	#482		0	0	0		1		9823/3	Lym
gw-193-97	68	m	3/4	2	0	*560	#414	#491	0	0	0		0			
gw-193-98	69	w	2/2	2	0	*038	#491		1	0	0		0			
gw-194-97	56	m	3/3	0	0	*415.1		#401	1	0	0	851.0	1	^158	8830/3	SA
gw-195-96	85	w	3/3	2	0	*415.1	#491	#571	0	1	1		1	^173	8070/3	PeCA
gw-195-97	77	w	2/4	2	1	*428	#424	#414	1	0	0		0			
gw-198-97	70	m	2/3	2	0	*162	#424	#577	0	0	0		1		8073/3	PeCA
gw-199-96	65	m	2/3	2	1	*410	#414	#531	0	0	0		0			

gw-199-97	79	m	2/4	2	1	*415.1	#482		1	1	0		1	^156	8140/3	AdCA
gw-200-96	65	m	3/3	2	1	*410	#401	#491	0	0	0		0			
gw-200-97	65	m	3/4	1	0	*038	#511	#415.1	0	1	0		1	^150	8072/3	PeCA
gw-201-96	70	m	3/4	2	0	*038	#567	#424	2	0	1	436.0	0			
gw-201-97	64	w	3/3	1	0	*162	#482	#117	0	0	0		1		8042/3	kICA
gw-202-96	63	m	3/3	2	1	*410	#414		2	0	1		0			
gw-202-97	69	m	3/4	2	0	*481	#577	#303	0	0	0		1	^150	8073/3	PeCA
gw-202-98	68	m	3/4	2	0	*428	#425		0	0	0		0			
gw-203-96	83	m	3/3	1	0	*151		#482	1	0	0		1		8072/3	PeCA
gw-203-97	66	w	2/3	2	0	*423	#421	#491	0	0	0		0			
gw-203-98	58	m	3/3	1	0	*728	#571	#428	0	0	0		0			
gw-204-98	62	m	3/3	2	0	*567	#558	#482	0	0	1		0			
gw-205-96	62	w	3/3	1	0	*430			0	0	0	430.0	0			
gw-205-97	66	m	3/3	2	1	*410	#414		0	0	1		0			
gw-206-96	56	w	3/3	1	0	*481	#324	#394	0	0	0		0			
gw-206-97	57	m	3/3	1	0	*481	#571	#303	0	0	0		0			
gw-207-96	55	m	2/3	1	0	*481	#401	#295	1	0	0	348.5	0			
gw-207-97	53	m	3/3	1	0	*567	#560		0	0	0		1	^189	8312/3	Nz
gw-208-96	81	w	3/3	2	1	*415.1	#531	#242	0	1	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-209-96	63	w	3/3	1	0	*481		#415.1	0	1	0	225.2	1	^204	9670/3	Lym
gw-210-96	73	m	3/3	2	1	*402			2	0	0	434.9	1	^188	8130/3	UeCA
gw-210-97	58	m	3/3	2	0	*261	#530	#491	0	0	0		0			
gw-211-96	55	m	3/3	2	1	*348	#414	#401	0	0	0	348.1	0			
gw-211-97	71	m	3/3	2	1	*531	#410		2	0	1		0			
gw-212-97	67	w	2/3	2	0	*481	#577	#482	1	0	0		1	^174	8500/3	AdCA
gw-213-97	73	w	3/3	2	0	*038	#582	#531	0	0	0		0			
gw-214-96	73	w	3/3	2	0	*202	#491	#582	0	0	0		1		9671/3	Lym
gw-214-97	79	m	3/3	2	1	*410	#414	#394	1	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
gw-215-97	58	m	3/3	0	0	*038	#482	#303	1	0	0		1	^150	8071/3	PeCA

gw-216-97	73	m	3/3	2	1	*410	#441	#482	0	1	0		0			
gw-218-96	74	m	3/3	2	0	*185			1	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-003-96	61	w	3/3	0	0	*531		#255	2	0	0		0			
nb-004-96	74	w	3/3	1	0	*153			2	1	1		1		8140/3	AdCA
nb-005-96	60	w	2/3	1	0	*415.1	#415.1	#401	0	1	1		0			
nb-006-96	73	m	2/3	2	1	*481	#492	#571	0	0	0		0			
nb-006-97	59	m	3/3	2	0	*009		#491	1	0	1		0			
nb-007-96	67	m	2/4	1	1	*428	#421		1	0	0		1	^185	8032/3	sCA
nb-008-96	53	w	3/3		0	*567	#531		0	0	0		1	^153	8490/3	AdCA
nb-008-97	50	m	3/4	0	0	*162		#491	0	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-009-96	72	w	3/4	2	1	*481	#492	#531	1	0	0	434.9	0			
nb-009-97	64	m	3/3	1	0	*481	#491	#303	0	0	0	323.0	1	^161	8070/3	PeCA
nb-011-96	67	m	3/3		0	*481	#491	#112	0	0	0		0			
nb-014-97	67	m	3/4	1	0	*197	#491		2	0	0		1		9050/3	SA
nb-015-97	52	w	3/3	1	0	*481	#491	#303	0	0	0		0			
nb-016-96	78	w	3/3	0	1	*415	#491	#496	0	0	0	332.0	0			
nb-016-97	73	m	3/4	2	0	*481	#491	#421	0	0	0		0			
nb-017-97	58	m	3/3	1	0	*413	#482		0	0	0		1	^146	8071/3	PeCA
nb-018-96	50	m	3/3		0	*567	#577	#571	0	0	0		0			
nb-018-97	81	m	3/3	1	0	*577		#491	1	0	0		0			
nb-019-96	66	w	2/4	2	0	*411		#303	0	0	1		1	^156	8140/3	AdCA
nb-019-97	54	m	3/3	2	0	*410	#414	#482	0	0	0		1	^185	8140/3	AdCA
nb-022-97	79	w	3/4	2	0	*934	#290	#401	2	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
nb-023-96	57	m	3/4	0	1	*491	#531	#303	0	0	0		1	^142		
nb-024-96	68	m	2/3	2	1	*415.1	#491		0	1	0		0			
nb-025-96	76	m	3/3	2	1	*567	#577	#410	0	0	0		0			
nb-026-96	63	m	3/4	1	0	*491			0	0	0	348.1	1	^203	9731/3	Lym
nb-027-96	72	m	3/3	2	0	*415.1	#491		1	1	0		0			
nb-028-96	60	m	3/3	1	0	*162	#482	#401	0	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-028-97	72	m	3/3	1	0	*491		#414	0	0	0		0			
nb-029-96	67	m	3/4	0	0	*421	#511	#592	0	0	0	290.9	0			
nb-030-96	71	w	3/3	1	0	*162	#491	#415.1	0	1	0		1		8140/3	AdCA
nb-033-96	56	w	4/4	1	0	*151	#560	#491	0	0	0		1		8490/3	AdCA
nb-033-97	69	m	3/3	0	0	*560	#415.1	#582	0	0	0		1	^188	8120/3	UeCA
nb-034-96	82	w	3/4	1	0	*481	#491	#011	0	0	0	331.0	0			
nb-035-96	63	m	3/3	1	0	*162	#571	#482	0	0	0		1		8041/3	kICA
nb-035-97	59	m	3/4	1	1	*410	#414	#491	0	0	1		0			
nb-037-96	68	w	3/3	1	0	*156	#746		2	0	1		1		8160/3	AdCA
nb-043-97	63	w	3/3	1	0	*428	#491	#394	0	0	0		0			
nb-044-97	65	m	3/3	1	0	*415.1	#491		0	0	0		1	^153	8140/3	AdCA
nb-045-96	74	w	3/4	2	0	*162		#482	1	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-046-96	61	m	3/4	2	1	*402	#410	#582	0	0	1		0			
nb-047-96	69	w	3/4	1	0	*153			1	0	1		1		8041/3	kICA
nb-048-97	68	w	3/3	1	0	*567	#531	#414	0	0	0		1	^151	8480/3	AdCA
nb-049-96	61	m	2/3	1	0	*441			0	0	0		0			
nb-049-97	59	m	3/3	2	0	*571	#482	#424	0	0	0		0			
nb-050-97	76	w	3/4	1	0	*428	#415.1	#531	0	1	1		0			
nb-051-96	67	m	3/3	1	0	*428	#730	#482	0	0	0		0			
nb-053-96	61	m	2/3	1	0	*162			0	0	0		1		8140/3	AdCA

nb-054-96	64	w	3/3		0	*153			2	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-056-97	56	m	3/3	0	0	*428	#531	#491	0	0	0	431.4	0			
nb-057-96	63	m	3/4	2	0	*421	#415.1	#444	0	1	0		1	^162	8140/3	AdCA
nb-059-96	84	w	3/3	2	0	*481	#401	#491	0	0	0		0			
nb-059-97	56	w	3/3	1	0	*009	#482	#414	0	0	0		0			
nb-060-96	88	m	2/3	0	0	*157	#421		0	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-060-97	60	w	3/3		0	*481	#571	#303	0	0	0		0			
nb-061-96	54	m	3/3	1	0	*148	#491	#303	0	0	0		1		8070/3	PeCA
nb-064-96	76	w	2/3	0	0	*402	#492		2	1	1		0			
nb-066-96	61	m	3/3	2	1	*410	#414	#401	0	0	1		0			
nb-067-97	60	w	3/4	2	1	*402	#482		1	0	0		0			
nb-069-97	65	m	3/3	2	0	*162	#137		2	0	1		1		8550/3	ZiCA
nb-070-97	63	m	3/3	2	1	*162	#491	#410	1	0	0		1		8012/3	GrCA
nb-075-96	67	w	3/4	1	0	*162	#482	#582	0	0	0		1		8041/3	kICA
nb-076-96	70	m	3/3	1	1	*410	#424		1	0	0		0			
nb-077-96	62	w	2/3	1	0	*428	#482		1	0	0	434.9	0			
nb-081-97	72	w	3/4	2	0	*157	#415.1	#491	0	1	1		1		8140/3	AdCA
nb-083-96	64	m	3/4	1	0	*415.1	#451		0	1	1		1	^157	8140/3	AdCA
nb-085-96	66	m	3/3	1	0	*560		#415.1	2	0	0		1	^188	8120/3	UeCA
nb-089-96	75	w	3/3	2	0	*422	#421		0	0	0	436.0	0			
nb-094-96	63	w	3/3	0	1	*410	#577		0	0	1		1	^151	8140/3	AdCA
nb-095-96	80	m	3/3	2	0	*162	#491		1	0	0		1		8140/3	AdCA
nb-096-96	52	m	3/3	0	0	*567			0	0	0		1	^144	8070/3	PeCA
nb-097-96	74	w	3/3	0	0	*560	#577		0	0	0		1	^189	8312/3	Nz
nb-119-95	53	w	3/4			*183	#560	#482	0	0	0		1		8460/3	AdCA
nb-123-95	86	w	3/3	2	1	*410	#286		0	0	1	434.9	0			
nb-128-95	61	m	2/3	2	1	*410	#401	#491	0	0	0		1	^162	8250/3	AdCA
nb-130-95	81	w	3/3	2	0	*415.1	#416	#401	0	1	0	436.0	0			
nb-132-95	70	w	3/3	2	1	*410			0	0	0		1	^174		
nb-133-95	63	w	3/3	2	1	*428	#414	#401	0	0	1		0			
rm-011-96	57	w	2/3	0	0	*415.1	#577		0	1	1		0			
rm-048-96	64	m	3/4	2	0	*428			0	0			0			
rm-052-96	78	w	3/3	2	0	*999	#482		0	0			0			
rm-138-97	80	m	3/3	2	1	*999	#577		0	0			0			
rm-175-97	59	m	2/3	2	1	*999	#402		0	0			0			
rm-177-96	55	m	3/4	1	1	*348	#481		0	0			0			
rm-235-95	50	m	3/3	1	0	*999	#402		0	0			0			
rm-240-95	82	w	2/3	1	0	*999			1	0			0			
rm-245-95	73	w	3/3	1	0	*999			2	0			0			
rm-269-95	58	m	3/4	1	0	*999			0	0			0			
rm-284-95	61	m	3/3	2	0	*999			0	0			0			
rm-285-95	53	m	3/3	1	0	*577	#531	#491	0	0			0			
st-017-96	74	m	3/3	2	0	*413	#429	#401	0	0	1		1	^153	8211/3	AdCA
st-018-96	75	m	3/3	2	1	*481	#491	#531	0	0	0		0			
st-019-96	52	m	3/3	2	1	*410	#518	#492	0	0	0		0			
st-021-96	61	w	3/3	1	0	*481		#582	0	1	0		1	^158	9050/3	SA
st-022-96	77	m	2/3	2	1	*481	#289	#492	0	1	0	434.9	0			
st-023-96	84	w	2/4	1	0	*415.1	#577		0	1	0	332.0	1	^151	8140/3	AdCA
st-026-96	74	w	3/3	2	0	*428	#401		0	0	1		0			
st-028-96	63	m	3/3	1	0	*531	#416	#492	0	0	0		1	^162	8050/3	pCA

st-029-96	61	w	3/3	1	0	*481	#582	#415.1	0	1	0		0			
st-030-96	65	m	3/3	1	0	*424	#429	#491	1	0	0		0			
st-031-96	57	m	2/3	2	0	*571	#429	#491	0	0	1		0			
st-033-96	63	w	2/4	1	1	*415.1			0	1	1		1	^183	8460/3	AdCA
st-046-96	60	m	2/3	2	1	*481		#401	0	0	0		1	^150	8071/3	PeCA
st-049-96	69	m	3/3	2	0	*481	#415.1	#571	0	1	0		0			
st-050-96	70	m	3/3	2	1	*410	#571		1	0	0		1	^155	8170/3	HCA
st-052-96	58	w	3/3	1	1	*456	#481	#571	2	0	1		0			
st-053-96	78	w	3/3	2	1	*592	#592		0	0	0		0			
st-059-96	81	w	3/3	2	0	*428	#592	#491	0	0	1	436.0	0			
st-067-96	87	m	3/3	2	1	*415.1	#414	#491	0	1	1		0			

Patienten mit einem Zweitkarzinom

reg-code	age	sex	gtyp	AS	HI	cause	Ndia1	Ndia2	CZL	Vth	DM	Neuro	Tu	Tumor	Tuhisto	Tumorhi
gw-14-95	71	w	3/3										1	^182	8140/3	AdCA
gw-51-96	84	m	3/3										1	^185	8122/3	UeCA
gw-61-98	60	m	3/4										1	^204	9823/3	Lym
gw-70-98	66	w	2/4										1	^157	8140/3	AdCA
gw-78-95	82	m	3/4										1	^185	8140/3	AdCA
gw-113-96	52	w	3/3										1	^204	9823/3	Lym
gw-125-97	57	m	3/4										1	^188	8130/3	UeCA
gw-150-98	64	w	2/3										1	^189	8960/3	Neph
gw-164-94	75	w	2/3										1	^183	8470/3	AdCA
gw-181-97	80	w	3/4										1	^153	8481/3	AdCA
gw-198-97	70	m	2/3										1	^189	8312/3	Nz
gw-200-97	65	m	3/4										1	^151	8140/3	AdCA
nb-033-96	56	w	4/4										1	^183	8490/3	AdCA
nb-097-96	74	w	3/3										1	^174	8520/3	LoCA
st-o46-96	60	m	2/3										1	^189	8312/3	Nz

**Aufschlüsselung der im Anhang I verwendeten Abkürzungen
und Codierungen**

	-
reg-code	Registrierungscode
age	Alter
sex	Geschlecht (w-weiblich, m-männlich)
gtyp	Apo E- Genotyp
AS	Arteriosklerose (Ausprägungsgrad: 0-gering, 1-mäßig, 2-stark)
HI	Herzinfarkt (0-nicht erkrankt, 1-erkrankt)
cause	Todesursache
Ndia1	Nebendiagnose 1
Ndia2	Nebendiagnose 2
CZL	Cholezystolithiasis (0-nicht erkrankt, 1-erkrankt, 2-Z. n. Chozystektomie)
Vth	Venenthrombose (0-nicht erkrankt, 1-erkrankt)
DM	Diabetes mellitus (0-nicht erkrankt, 1-erkrankt)
Neuro	Neurologischer Befund
Tu	Tumor (0-nicht erkrankt, 1-erkrankt)
Tumor	Tumorlokalisation
Tuhisto	Histologischer Befund des Tumors
Tumorhi	Histologischer Befund des Tumors

-

-

Abkürzungsverzeichnis:

bez.	bezeichnete
B. N.	bösartige Neoplasie
G. N.	gutartige Neoplasie
Krh.	Krankheit
N.	Neoplasie
n. n. bez.	nicht näher bezeichnet
o. n. A.	ohne nähere Angabe
prim.	primär
sekund.	sekundär
sonst.	sonstige

Todesursachen:

*009	Kolitis, Enteritis und Gastroenteritis
*038	Sepsis
*122	Candidosis

- *148 B. N. des Hypopharynx
- *150 B. N. des Ösophagus
- *151 B. N. des Magens
- *153 Kolorektale B. N.
- *155 B. N. der Leber
- *156 B. N. der Gallenblase
- *157 B. N. des Pankreas
- *158 B. N. des Retroperitoneums und Peritoneums
- *162 B. N. der Lunge
- *171 B. N. des Bindegewebes und sonst. Weichteilgewebe
- *180 B. N. der Cervix uteri
- *182 B. N. des Corpus uteri
- *183 B. N. des Ovars
- *185 B. N. der Prostata
- *188 B. N. der Harnblase
- *189 B. N. der Niere
- *193 B. N. der Schilddrüse
- *197 Sekundäre B. N. des Atmungs- und Verdauungssystems
- *200 Lymphosarkom und Retikulosarkom, sonst. näher bez. Varianten
- *202 Sonst. Lymphome
- *204 Lymphatische Leukämie
- *205 Myeloische Leukämie
- *261 Alimentärer Marasmus
- *287 Purpura und sonstige hämorrhagische Zustände
- *303 Alkoholismus
- *320 Pneumokokkenmeningitis
- *348 Hypoxämische Hirnschädigung
- *357 Akute infektiöse Polyneuritis (Guillain- Barre' Syn.)
- *402 Hochdruck-Herzkrankheit
- *410 Myokardinfarkt
- *411 Sonst. akute und subakute Formen der ischämischen Herzkrankheit
- *413 KHK (koronare Herzkrankheit)
- *415 Pulmonale Herzkrankheit
- *415.1 Lungenembolie
- *421 Akute und subakute Endokarditis
- *422 Akute Myokarditis
- *423 Sonst. Krankheiten des Perikards
- *424 Sonst. Krankheiten des Endokards
- *425 Kardiomyopathie, inklusive Myokardiopathie
- *428 Herzversagen
- *430 Zerebrale Blutung

- *436 Akute, aber ungenau bez. zerebrovaskuläre Krankheiten
- *441 Aneurysma
- *444 Arterielle Embolie und Thrombose
- *456 Ösophagusvarizen
- *459 Sonst. Krankheiten des Kreislaufsystems, Blutung, n. n. bez.
- *461 Akute Sinusitis, inklusive Nebenhöhlenabszeß
- *481 Pneumonie
- *495 Farmerlunge
- *491 Chronische Bronchitis
- *511 Pleuritis, sonst. näher bez. nichttuberkulöse Formen eines Ergusses
- *519 Mediastinitis
- *530 Krankheiten des Ösophagus
- *531 Ulkus
- *556 Colitis ulcerosa (idiopathische Proktokolitis)
- *560 Ileus
- *567 Peritonitis
- *568 Sonst. Krankheiten des Peritoneums
- *571 Alkoholische Leberzirrhose
- *572 Leberabszeß und Folgezustände chronischer Leberkrankheiten
- *576 Sonstige Krankheiten der Gallengänge
- *577 Akute Pankreatitis
- *578 Gastrointestinale Blutung
- *579 Intestinale Malabsorption
- *590 Pyelonephritis
- *592 Harnsteine, n. n. bez.
- *728 Krankheiten der Muskeln, Bänder und Faszien
- *730 N. n. bez. Osteomyelitis
- *785 Schock ohne Angabe eines Traumas
- *934 Fremdkörper in Trachea, Bronchus und Lunge
- *998 Blutung oder Hämatom als Komplikation eines Eingriffs
- *999 Unnatürliche Todesursache

Nebendiagnosen 1 und 2 :

- #009 Kolitis, Enteritis und Gastroenteritis
- #011. Lungentuberkulose
- #038 Sepsis, n. n. bez.
- #070 Virushepatitis, ohne Angabe eines Coma hepaticum
- #112 Candidosis
- #117 Aspergillose

#137	Spätfolgen der Tuberkulose
#242	Struma
#255	Nebennierenrindeinsuffizienz
#278	Fettsucht
#261	Alimentärer Marasmus
#284	Aplastische Anämie
#286	Von- Willebrand- Jürgens' Krankheit
#288	Krankheiten der Leukozyten
#289	Sonst. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, n.n. bez.
#290	Senile Demenz, einfache Form
#295	Schizophrene Psychosen
#303	Alkoholismus
#324	Intraspinaler Abszeß
#332	Parkinson' Krankheit
#345	Partielle Epelepsie mit Bewußtseinsstörung
#394	Erkrankungen der Herzklappen
#401	Essentieller Hochdruck
#405	Sekundärer Hochdruck
#410	Myokardinfarkt
#414	KHK (koronare Herzkrankheit)
#415.1	Lungenembolie
#416	Pulmonale Herzkrankheit
#421	Perikarditis und Endokarditis
#422	Akute Myokarditis
#424	Sonstige Krankheiten des Endokards
#425	Kardiomyopathie, inklusive Myokardiopathie
#428	Herzversagen
#429	Unzureichend beschriebene Herzkrankheit, Komplikationen einer Herzkrankheit
#433	Verschluß und Stenose präzerebraler Arterien
#441	Aneurysma
#444	Arterielle Embolie und Thrombose
#451	Phlebitis und Thrombophlebitis
#459	Sonst. Krankheiten des Herzkreislaufsystems
#482	Pneumonie
#491	Bronchitis
#492	Emphysem
#496	Chronische Atemwegsobstruktion
#502	Pneumokoniose durch sonst. freie kristalline Kieselsäure oder Silikate
#511	Pleuritis
#518	Sonst. Krankheiten der Lunge
#530	Krankheiten des Ösophagus

#531	Ulkus ventrikuli bzw. duodeni
#550	Hernia inguinalis mit Einklemmung, ohne Angabe von Gangrän
#553	Hernia diaphragmatika
#557	Gefäßinsuffizienz des Darmes, n. n. bez.
#558	Sonstige Formen der nichtinfektiösen Gastroenteritis und Kolitis
#560	Ileus, ohne Angabe einer Hernie
#562	Dünndarmdivertikel, Dünndarm
#567	Peritonitis
#571	Chronische Leberkrankheit und Leberzirrhose
#573	Chronische Blutungstauung der Leber
#576	Cholangitis
#577	Krankheiten des Pankreas
#578	Blutung aus dem Gastrointestinaltrakt, n. n. bez.
#582	Infektiöse Krankheiten der Niere
#591	Hydronephrose
#592	Nieren- und Ureterstein
#593	Zyste der Niere (multipel) (solitär), erworben
#595	Akute Zystitis
#600	Hyperplasie der Prostata
#715	Osteoarthritis und verwandte Krh., lokalisiert ohne Angabe, ob prim. o. sekund.
#720	Spondylitis ankylosans und sonstige Spondylitiden
#730	Osteomyelitis, Peritonitis und sonstige den Knochen betreffende Infektionen
#738	Erworbene Deformität der Nase
#746	Sonstige angeborene Anomalien des Herzens
#747	Coarctatio aorte
#785	Gangrän
#998	Blutung oder Hämatom als Komplikation eines Eingriffs
#999	Komplikationen bei medizinischer Behandlung

Neurologischer Befund:

117.3	Aspergillose
191.0	B. N. des Cerebrum, exklusive Lappen und Ventrikel
191.1	B. N. des Frontallappens
191.3	B. N. des Parietallappens
202.8	Sonst. Lymphome
202.9	Sonst. und n. n. bez. Lymphome
204.1	Lymphatische Leukämie, chronische
205.1	Myeloische Leukämie, chronische
225.2	Gutartige N. der Hirnhäute, Meninge

227.3	G. N. der Hypophyse und Duktus craniopharyngealis
253	Krankheiten der Hypophyse und hypothalamisch-hypophysäre Regulationsstörungen
290.9	Senile und präsenile organische psychotische Zustände, n. n. bez.
295.8	Sonstige Psychosen
303	Alkoholismus
320.1	Pneumokokkenmeningitis
323.0	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis
324.0	Intrakranieller Abszeß
331.0	Alzheimer' Krankheit
331.2	Senile Degeneration des Gehirns
331.6	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
331.9	Sonstige zerebrale Degenerationen, n. n. bez.
332.0	Paralysmus agitans (Parkinsonismus)
345	Epilepsien
348.1	Hypoxämische Hirnschädigung
348.5	Hirnödem
430	Subarachnoidalblutung
431	Intrazerebrale Blutung
432.9	N. n. bez. intrakranielle Blutung
434.9	Verschluß zerebraler Arterien, n. n. bez.
436	Akute, aber ungenau bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheit
437.3	Zerebrales Aneurysma, nichtrupturiert
437.9	Sonst. und ungenau bez. Zerebrovaskuläre Krankheiten
438	Spätfolgen einer zerebrovaskulären Krankheit
800	Schädelfraktur, inklusive Os frontale und Os parietale
851.0	Commotio cerebri, ohne einer offenen intrakraniellen Wunde
854	Intrakranielle Verletzung sonstiger und n. n. bez. Art

Tumorlokalisation:

^141	B. N. der Zunge
^142	B. N. der großen Speicheldrüsen
^144	B. N. des Mundbodens
^145	B. N. sonst. und n. n. bez. Teile des Mundes
^146	B. N. des Oropharyngs
^148	B. N. des Hypopharyngs
^150	B. N. des Ösophagus
^151	B. N. des Magens
^153	B. N. des Kolons und des Rektums

- ^155 B. N. der Leber und der extrahepatischen Gallengänge
- ^156 B. N. der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge
- ^157 B. N. des Pankreas
- ^158 B. N. des Retroperitoneums und des Peritoneums
- ^159 B. N. des Intestinaltraktes, n. n. bez. Teil; Darm o. n. A.
- ^161 B. N. der Larynx
- ^162 B. N. der Trachea, des Bronchus und der Lunge
- ^163 B. N. der Pleura
- ^172 Bösartiges Melanom der Haut
- ^173 Sonst. B. N. der Haut
- ^174 B. N. der weiblichen Brustdrüse
- ^181 B. N. der Plazenta
- ^182 B. N. des Corpus uteri
- ^183 B. N. der Ovarien und sonst. Uteriner Adnexe
- ^185 B. N. der Prostata
- ^188 B. N. der Harnblase
- ^189 B. N. der Niere sowie sonstiger und n. n. bez. Harnorgane
- ^191 B. N. des Gehirns
- ^193 B. N. der Schilddrüse
- ^197 Sekundäre B. N. des Kolons und Rektums
- ^199 B. N. ohne nähere Angabe der Lokalisation
- ^200 Lymphosarkom und Retikulosarkom
- ^202 Sonstige B. N. des lymphoiden und histiozytären Gewebes
- ^203 Multiples Myelom und immunoproliferative Neubildungen
- ^204 Lymphatische Leukämie
- ^205 Myeloische Leukämie
- ^212 G. N. der atmonsorgane und der intrathorakalen Organe
- ^227 G. N. sonstiger endokriner Drüsen und verwndter Strukturen
- ^235 N. ungewissen Verhaltens des Verdauungssystems und des Atmungssystems

Tumorhistologie:

- GrCA** 8020/3 Großzelliges Karzinom
- 8012/3 Großzelliges Karzinom
- u/aCA** **Undifferenziertes/ anaplastisches Karzinom**
- 8020/3 Karzinom, undifferenzierter Typ o.n.A.
- 8021/3 Karzinom, anaplastischer Typ o.n. A.
- 8022/3 Pleomorphes Karzinom
- SCA** 8032/3 Spindelzelliges Karzinom

KICA	Kleinzelliges Karzinom
	8041/3 Kleinzelliges Karzinom
	8042/3 Haferzelliges Karzinom
	8043/3 Kleinzelliges Karzinom, fusiformer Zelltyp
PCA	8050/3 Papilläres Karzinom
PeCA	Plattenepithelkarzinom
	8070/3 Plattenepithelkarzinom
	8071/3 Plattenepithelkarzinom, verhornernder Typ o. n. A.
	8072/3 Plattenepithelkarzinom, großzellig, nichtverhornender Typ
	8073/3 Plattenepithelkarzinom, kleinzellig, nichtverhornender Typ
UeCA	Übergangsepithelkarzinom
	8120/3 Übergangsepithelkarzinom o.n. A.
	8122/3 Übergangsepithelkarzinom, spindelzelliger Typ
	8130/3 Papillöres Übergangsepithelkarzinom
AdCA	Adenokarzinom
	8140/3 Adenokarzinom o. n. A.
	8141/3 Szirrhöses Adenokarzinom
	8144/3 Adenokarzinom, intestinaler Typ
	8145/3 Karzinom, diffuser Typ
	8160/3 Cholangiokarzinom
	8211/3 Tubuläres Adenokarzinom
	8250/3 broncho-alveoläres Adenokarzinom
	8330/3 Follikuläres Adenokarzinom
	8380/3 Endometrioides Karzinom
	8440/3 Zystadenokarzinom
	8441/3 Seröses Zystadenokarzinom o. n. A
	8460/3 Papilläres seröses Zystadenokarzinom
	8470/3 Muzinöses Zystadenokarzinom
	8480/3 Muzinöses Adenokarzinom
	8481/3 Schleimbildendes Adenokarzinom
	8490/3 Siegelringzellkarzinom
	8500/3 Infiltrierendes duktales Karzinom
	8503/3 Juveniles Karzinom der Brustdrüse
Nz	8312/3 Pleomorphzelliges Nierenzellkarzinom
HCA	8170/3 Hepatozelluläres Karzinom o. n. A.
AzCA	8200/3 Adenoid-zystisches Karzinom
LoCA	8520/3 Lobuläres Karzinom
ZiCA	8550/3 Azinuszellkarzinom
Thy	8580/3 Thymom, bösartig
Me	8720/3 Bösartiges Melanom o. n. A.
Mye	8870/0 Myelolipom

Neph	8960/3	Nephroblastom
SA		Sarkom
	8800/3	Sarkom o. n. A.
	8830/3	Fibröses Histiocytom, bösartig
	8890/3	Leiomyosarkom o.n. A.
	9540/3	Neurogenes Sarkom
	9050/3	Mesotheliom, bösartig
	9053/3	Mesotheliom, biphasoscher Typ, bösartig
Glio		Gliom
	9382/3	Gemischtes Gliom
	9401/3	Astrozytom, anaplastischer Typ
	9440/3	Glioblastom o. n. A.
Lym		Lymphom
	9590/3	Bösartiges Lymphom o. n. A.
	9591/3	Bösartiges Lymphom, Nicht-Hodgkin-Typ
	9612/3	Bösartiges Lymphom, immunoblastischer Typ
	9670/3	Bösartiges Lymphom
	9671/3	Bösartiges Lymphom
	9685/3	Bösartiges Lymphom
	9690/3	Bösartiges Lymphom, nodulär o.n.A.
	9693/3	Bösartiges Lymphom, lymphozytisch, hochdifferenziert, nodulär
	9730/3	Plasmazellmyelom
	9731/3	Plasmazelltumor, bösartig
	9822/3	Bösartiges Lymphom
	9823/3	Chronische lymphatische Leukämie
	9683/3	Bösartiges Lymphom
	9861/3	Akute myeloische Leukämie
	9863/3	Chronische myeloische Leukämie

Anhang II

Tabelle A1. Anzahl der ApoE-Genotypen im Autopsiegut

Genotyp		<i>Eε2/2</i>	<i>Eε2/3</i>	<i>Eε2/4</i>	<i>Eε3/3</i>	<i>Eε3/4</i>	<i>Eε4/4</i>	Gesamt
w	Anzahl	1	34	12	143	66	6	262
	Prozent %	0,38	12,98	4,58	54,58	25,19	2,29	100
m	Anzahl	1	42	10	175	83	5	316
	Prozent %	0,32	13,29	3,16	55,38	26,27	1,58	100
Gesamt	Anzahl	2	76	22	318	149	11	578
	Prozent %	0,34	13,15	3,81	55,02	25,78	1,9	100

Tabelle A2. Anzahl der Fälle innerhalb der Sterbealtergruppen in Abhängigkeit von der ε4-Allelpräsenz

<i>Altersgruppe</i>	<i>epsilon 4-</i>	<i>epsilon 4+</i>	Gesamt
50-59	81	39	120
60-69	145	70	215
70-79	123	55	178
80-89	45	17	6
90-	2	1	3
Gesamt	396	182	578

Tabelle A3. Anzahl der Fälle innerhalb der Sterbealtergruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht

<i>Altersgruppe</i>	<i>w</i>	<i>m</i>	Gesamt
50-59	31	89	120
60-69	92	123	215
70-79	98	80	178
80-89	40	22	62
≥ 90	1	2	3
Gesamt	262	316	578

Kreuztabelle A4. Lungenemboliefälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	22	62	84
	APOE 4-	57	121	178
m	APOE 4+	29	69	98
	APOE 4-	42	176	218
insgesamt		150	428	578

Tabelle A5. Lungenemboliefälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	17 (34)	3 (12)	40 (143)	17 (66)	2 (6)	79 (262)
m	0 (1)	9 (42)	2 (10)	33 (175)	25 (83)	2 (5)	71 (316)

Kreuztabelle A6. Beinvenenthrombosefälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	23	60	83
	APOE 4-	45	132	177
m	APOE 4+	25	73	98
	APOE 4-	32	186	218
insgesamt		125	451	576

Tabelle A7. Beinvenenthrombosefälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	13 (34)	3 (12)	32 (143)	18 (66)	2 (6)	68 (262)
m	0 (1)	9 (42)	1 (10)	23 (175)	22 (83)	2 (5)	57 (316)

Kreuztabelle A8. Pneumoniefälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	21	63	84
	APOE 4-	41	137	178
m	APOE 4+	22	76	98
	APOE 4-	66	152	218
insgesamt		150	428	578

Tabelle A9. Pneumoniefälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	5 (34)	1 (12)	36 (143)	20 (66)	0 (6)	62 (262)
m	1 (1)	14 (42)	5 (10)	51 (175)	16 (83)	1 (5)	88 (316)

Kreuztabelle A10. Myokardinfarktfälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	22	60	82
	APOE 4-	49	129	178
m	APOE 4+	36	62	98
	APOE 4-	84	134	218
insgesamt		191	385	576

Tabelle A11. Myokardinfarktfälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	3 (34)	4 (12)	46 (143)	18 (66)	0 (6)	71 (262)
m	1 (1)	15 (42)	6 (10)	68 (175)	28 (83)	2 (5)	120 (316)

Tabelle A12. Allgemeine Arteriosklerose in Abhängigkeit von der ϵ 4-Allelpräsenz bei Frauen (w) und Männern (m).

Geschlecht	Gengruppe		Arteriosklerose			Gesamt
			<i>gering</i>	<i>mäßig</i>	<i>stark</i>	
w	APOE 4+	Anzahl	4	30	47	81
		Prozent %	494,00%	37,04	58,02	100
	APOE 4-	Anzahl	13	58	104	175
		Prozent %	7,43	33,14	59,43	100
m	APOE 4+	Anzahl	6	27	65	98
		Prozent %	612,00%	27,55	66,33	100
	APOE 4-	Anzahl	14	61	141	216
		Prozent %	6,48	28,24	65,28	100
Gesamt	Anzahl		37	176	357	570
	Prozent %		6,49	30,88	62,63	100

Kreuztabelle A13. Zerebrale Blutungsfälle×Geschlecht×APO E 4

Geschlecht	Gengruppe	erkrankt	nicht erkrankt	insgesamt
w	APOE 4+	3	81	84
	APOE 4-	5	173	178
m	APOE 4+	4	94	98
	APOE 4-	10	208	218
insgesamt		22	556	578

Tabelle A14. Zerebrale Blutungsfälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

Genotyp	$E \in 2/2$	$E \in 2/3$	$E \in 2/4$	$E \in 3/3$	$E \in 3/4$	$E \in 4/4$	insgesamt
Anzahl w	0 (1)	1 (34)	0 (12)	4 (143)	1 (66)	2 (6)	8 (262)
m	0 (1)	1 (42)	1 (10)	9 (175)	3 (83)	0 (5)	14 (316)

Kreuztabelle A15. Diabetes mellitus-Fälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	17	67	84
	APOE 4-	49	126	175
m	APOE 4+	13	82	95
	APOE 4-	41	172	213
insgesamt		120	447	567

Tabelle A16. Diabetes mellitus-Fälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	9 (33)	3 (12)	40 (141)	14 (66)	0 (6)	66 (259)
m	0 (1)	5 (41)	1 (10)	36 (171)	11 (80)	1 (5)	54 (308)

Kreuztabelle A17. Cholezystolithiasisfälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>cholezystektomiert</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	21	48	14	83
	APOE 4-	39	116	22	177
m	APOE 4+	19	69	10	98
	APOE 4-	34	160	24	218
insgesamt		113	393	70	576

Tabelle A18. Cholezystolithiasisfälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	1 (1)	14 (34)	3 (12)	24 (143)	17 (66)	1 (6)	60 (262)
m	0 (1)	6 (42)	4 (10)	28 (175)	14 (83)	1 (5)	53 (316)

Kreuztabelle A19. Kolitis-bzw. Enteritisfälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	3	81	84
	APOE 4-	4	174	178
m	APOE 4+	1	97	98
	APOE 4-	5	213	218
insgesamt		13	565	578

Tabelle A20. Kolitis- bzw. Enteritisfälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	0 (34)	0 (12)	4 (143)	3 (66)	0 (6)	7 (262)
m	0 (1)	0 (42)	0 (10)	5 (175)	1 (83)	0 (5)	6 (316)

Kreuztabelle A21. Ulkusfälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	4	80	84
	APOE 4-	16	162	178
m	APOE 4+	6	92	98
	APOE 4-	13	205	218
insgesamt		39	539	578

Tabelle A22. Ulkusfälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	1 (34)	1 (12)	15 (143)	3 (66)	0 (6)	20 (262)
m	0 (1)	5 (42)	0 (10)	8 (175)	5 (83)	1 (5)	19 (316)

Kreuztabelle A23. Tumorfälle×Geschlecht×APO E 4

<i>Geschlecht</i>	<i>Gengruppe</i>	<i>erkrankt</i>	<i>nicht erkrankt</i>	<i>insgesamt</i>
w	APOE 4+	41	46	87
	APOE 4-	77	106	183
m	APOE 4+	45	57	102
	APOE 4-	98	123	221
insgesamt		261	332	593

Tabelle A24. Tumorfälle- Anzahl der Todesfälle bezogen auf ApoE-Genotypen und Geschlecht (w=Frauen, m=Männer)

<i>Genotyp</i>	<i>E ∈ 2/2</i>	<i>E ∈ 2/3</i>	<i>E ∈ 2/4</i>	<i>E ∈ 3/3</i>	<i>E ∈ 3/4</i>	<i>E ∈ 4/4</i>	<i>insgesamt</i>
Anzahl w	0 (1)	12 (36)	8 (13)	65 (146)	30 (67)	3 (7)	118 (270)
m	1 (1)	19 (44)	5 (10)	78 (176)	38 (87)	2 (5)	143 (323)