

Relativ häufig in der Schweiz

Familiäre Formen der Hypercholesterinämie

ANDRÉ R. MISEREZ, BASEL

Résumé

■ Parmi les formes de hypercholestérolémies monogéniques transmises génétiquement, on compte:

- l'hypercholestérolémie familiale (FHC),
- l'hypercholestérolémie familiale de type apolipoprotéine B-100 déficiente (FDB),
- la dysbétalipoprotéinémie familiale (FDL).

Ces anomalies génétiques sont relativement fréquentes en Suisse. L'évolution de la maladie amène des complications cardio-vasculaires chez l'homme avant 55 ans et chez la femme avant 65 ans. Un comportement alimentaire adéquat et un traitement à base de statines et autres sont des mesures thérapeutiques efficaces.

Riassunto

■ L'ipercolesterolemia familiare (FH), il deficit familiare di apolipoproteina B-100 (FDB) e la disbetalipoproteinemia familiare (FDL) sono forme di ipercolesterolemia ereditaria. Queste anomalie geneticamente determinate sono presenti in Svizzera con una frequenza più o meno simile. In caso di malattia particolarmente avanzata, nell'uomo prima dei 55 anni e nella donna prima dei 65 anni, si sviluppano tra l'altro complicazioni cardiovascolari. Modifiche delle abitudini alimentari e terapia farmacologica con statine sono le misure terapeutiche efficaci.

■ Zu den erblich bedingten Formen der Hypercholesterinämie gehören die familiäre Hypercholesterinämie (FHC), das familiär-defektive Apolipoprotein B-100 (FDB) und die familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL). Diese genetischen Störungen sind in der Schweiz vergleichsweise häufig. Dabei führt ein fortschreitender Krankheitsprozess beim Mann vor dem 55. Lebensjahr und bei der Frau vor dem 65. Lebensjahr u.a. zu kardiovaskulären Komplikationen. Die medikamentöse Behandlung mit Statinen ist als therapeutische Massnahme sehr effektiv.

Einführung

Die Folgen atherosklerotischer Gefässveränderungen sind in den industrialisierten Ländern die häufigsten Todesursachen [1]. Trotz der Vermeidung von schädigenden Umweltfaktoren und Verhal-

tensweisen, die das Atherosklerose-Risiko erhöhen, kann es auch bereits bei jüngeren Erwachsenen zu einer ausgeprägten Atherosklerose bis hin zur manifesten Herzkrankheit kommen. In diesen Fällen spielen genetische Faktoren die entscheidende Rolle. Die molekularen Grundlagen der meisten dieser Erkrankungen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Bei einzelnen genetisch bedingten Störungen, zum Beispiel denjenigen, die als familiäre Hypercholesterinämien im weiteren Sinne bezeichnet werden können, kennt man die Ursache bereits heute. Diese genetischen Störungen sind insbesondere auch in der Schweiz mit rund 0,7% vergleichsweise häufig [2-5].

Pathophysiologie von Störungen der Aufnahme lipidreicher Partikel

Cholesterin ist wasserunlöslich und wird deshalb in kleinen Partikeln, den sogenannten Lipoproteinen, im Blut transportiert. Die cholesterinhaltigsten Lipoprotein-Partikel sind beim Menschen die Partikel niedriger Dichte, die Low-Density Lipoproteine (LDL). Cholesterin ist eine für die menschliche Zelle lebensnotwendige Substanz und insbesondere auch für den Aufbau der Zellmembranen essentiell. Die Aufrechterhaltung der intrazellulären Cholesterinkonzentration wird deshalb von den Zellen exakt kontrolliert. Der Cholesteringehalt wird sowohl über die Aufnahme von extrazellulärem Cholesterin (rezeptorvermittelte Aufnahme), das in den LDL-Partikeln enthalten ist, als auch über die intrazelluläre Synthese von Cholesterin reguliert (endogene Synthese) [6].

Die rezeptorvermittelte Aufnahme von extrazellulärem Cholesterin aus den LDL-Partikeln kann durch Mutationen in den Genen, die an diesem Prozess beteiligte Proteine kodieren, stark beeinträchtigt werden. Defekte im LDL-Rezeptor-Gen (familiäre Hypercholesterinämie im engeren Sinne, FHC) [7] und Defekte in einem seiner zwei Liganden, dem Apolipoprotein B-100 (familiär-defektives Apolipoprotein B-100, FDB), [8] führen zu einer Akkumulation von cholesterinreichen LDL-Partikeln im Plasma, die zugleich die Entstehung einer Athe-

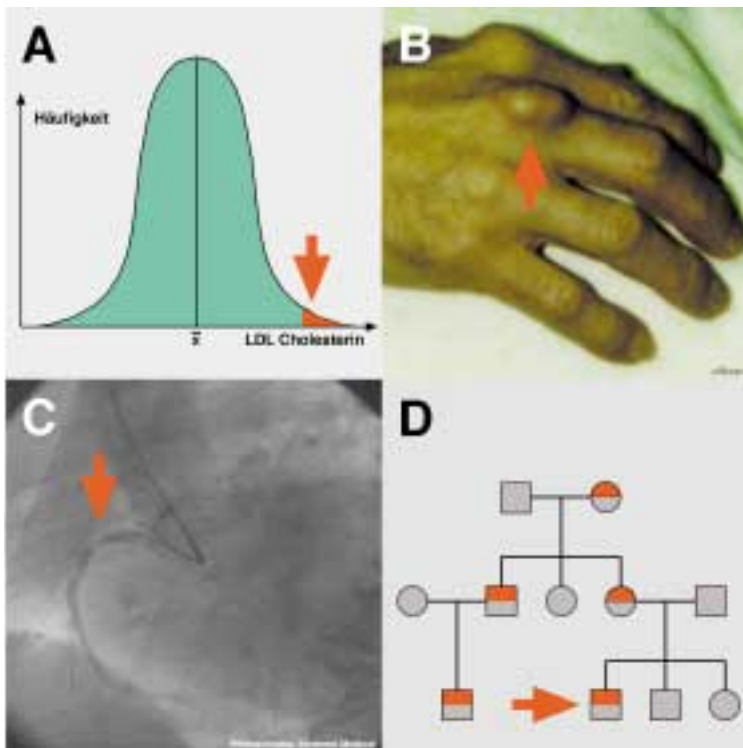


Abbildung 1: Die Verdachtsdiagnose einer familiären Hypercholesterinämie (FHC) kann anhand der stark erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma, der tendinösen Xanthomen (allerdings erst in späteren Stadien der Erkrankung), der atherosklerotischen Manifestationen sowie des dominanten Erbgangs gestellt werden. A: Die Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentrationen liegen bei der FHC weit oberhalb des Mittelwerts einer für Cholesterinwerte typischen Normalverteilung innerhalb einer Bevölkerung. B: Charakteristische tendinöse Xanthome aufgrund von Lipideinlagerungen findet man wie in diesem Beispiel in den Sehnen der Fingerextensoren, aber auch bevorzugt in den Achillessehnen. C: Parallel dazu kommt es zu Einlagerung in den Gefäßwänden, vorwiegend der Herzkranzgefäße, hier im Koronarogramm nachgewiesen. D: Dominanter Erbgang der oben genannten biochemischen bzw. klinischen Parameter. Bei erstgradigen Verwandten besteht ein rund 50-prozentiges Risiko, von der Erkrankung ebenfalls betroffen zu sein. Der eigentlich bei der FHC auftretende codominante Erbgang lässt sich nur bei den sehr seltenen Familien mit homozygoten Familienmitgliedern (hier nicht gezeigt) nachweisen.

rosklerose stark begünstigen, d.h. atherogen sind. Defekte im Apolipoprotein E (familiäre Dysbetalipoproteinämie, FDL) [9] führen zur einer Akkumulation der ebenfalls atherogenen Intermediate-Density Lipoproteine (IDL). Obwohl bei FHC und FDB in der Regel nur rund die Hälfte der Proteine nicht voll funktionstüchtig ist, reicht dies bereits aus, um die Konzentration cholesterinhaltiger Lipoproteine massiv im Blut ansteigen zu lassen. Wie die Klinik dieser Störungen zeigt, geht die Anhäufung sowohl von LDL als auch von IDL mit einer ausgeprägten Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen einher [10, 11].

Klinik

Zu den familiären Formen der Hypercholesterinämie zählen FHC, FDB und FDL [12]. FHC und FDB sind Störungen des LDL-Stoffwechsels, die autosomal-codominant bzw. autosomal-dominant vererbt werden [7, 13]. FDL betrifft hingegen den IDL-Stoffwechsel und wird autosomal-rezessiv vererbt [14]. Die genannten Störungen sind klassische Beispiele genetisch bedingter Erkrankungen [6]. Typischerweise führen sie – wenn sie nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden – nach einem jahrelang klinisch inapparent fortschreitenden Krankheitsprozess frühzeitig, d.h. schon vor dem 55. Lebensjahr beim Mann und vor dem 65. Lebensjahr bei der Frau, zu manifesten kardiovaskulären Komplikationen [12, 15, 16].

Defekte des Rezeptors

■ **Familiäre Hypercholesterinämie (FHC):** Die FHC ist eine autosomal-codominant vererbte Störung (codominant bedeutet hier: homozygote Patienten sind stärker betroffen als heterozygote), die durch funktionelle Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen bedingt ist [17,18]. Mittlerweile sind bis über tausend verschiedene Mutationen, meist Punktmutationen, die FHC verursachen, im LDL-Rezeptor-Gen identifiziert worden [19]. In diesem Gen wurden zudem multiple Regionen entdeckt, in denen gehäuft Rekombinationen vorkommen, die wiederum das Auftreten von grossen Insertionen und Deletionen begünstigen [2].

Die Diagnose einer FHC kann mit Hilfe der Erhebung klinischer Befunde oder Bestimmung des Lipidprofils allein nicht gestellt werden, da die Differentialdiagnose zum FDB dadurch nicht möglich ist [20]. Typischerweise findet man

- zwei- bis dreifach erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma (bei homozygoten Patienten bis fünffach),
- charakteristische Lipideinlagerungen in den Achillessehnen oder in den Sehnen der Fingerextensoren (tandinöse Xanthome),
- frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen bei den Patienten und weiteren Familienmitgliedern,
- einen autosomal-codominanten Erbgang der oben genannten Befunde.

Um die letzten zwei Kriterien abklären zu können, bedarf es einer genügend grossen Familie, einer ausführlichen Familienanamnese und einer Stammbaumanalyse (Abbildung 1).

Defekte der Liganden

■ **Familiär-defektives Apolipoprotein B-100 (FDB):** FDB ist eine autosomal-dominant vererbte Störung des Cholesterinstoffwechsels und wird durch einige

wenige Mutationen in dem Gen, welches das Apolipoprotein B-100 kodiert, verursacht [13]. Letzteres ist das Bindungsprotein, das das LDL gürtelförmig umschliesst und die Bindung an den LDL-Rezeptor vermittelt. Die mit Abstand häufigste Mutation ist die wahrscheinlich vor 8000 bis 10000 Jahren entstandene R3500Q Substitution [4]. FDB tritt insbesondere in der Schweiz häufig auf (weltweit höchste Prävalenz, rund 1:200 in der schweizerischen Bevölkerung) [3]. Die Diagnose kann mittels klinischer Befunde oder Bestimmung der Lipidprofile nicht gestellt werden, da die Differentialdiagnose zur FHC dadurch nicht möglich ist [20]. Typischerweise findet man

- normale bis dreifach erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma,
- charakteristische Lipideinlagerungen in der Achillessehne oder in den Sehnen der Fingerextensoren (tendinöse Xanthome),
- frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen bei den Patienten und weiteren Familienmitgliedern,
- einen autosomal-dominanten Erbgang der oben genannten Befunde.

■ **Familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL):** FDL wird durch einige wenige Mutationen im Apolipoprotein E-Gen verursacht. Die häufigste Form wird autosomal-rezessiv vererbt und ist wie FDB sehr einfach molekulargenetisch zu diagnostizieren [15, 17]. Auf der Grundlage einer obligaten homozygoten R158C-Mutation sind zusätzliche auslösende Faktoren (z.B. Hypothyreose, Diabetes mellitus) notwendig [14]. Eine Verdachtsdiagnose kann aufgrund des Vorhandenseins von

- zwei- bis dreifach erhöhten Cholesterin- sowie in der Regel parallel erhöhten Triglycerid-Konzentrationen im Plasma (autosomal-rezessiver Erbgang),
- charakteristischen, gelblichen Lipideinlagerungen in den Handlinien der Handinnenflächen (palmaröse Xanthome),
- frühzeitigem Auftreten einer kardiovaskulären Komplikation bei den Patienten und weiteren Familienmitgliedern,
- autosomal-rezessivem Erbgang der oben genannten Befunde gestellt werden.

Klinische Unterschiede zwischen den einzelnen Formen der familiären Hypercholesterinämien:

LDL-Rezeptor Defekte (FHC) verursachen erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen, die in der Regel alterskorrigiert schon bei Geburt nachweisbar sind [21]. Im Gegensatz dazu führen Mutationen im Apolipoprotein B-100 (FDB) in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter oft zu keiner oder nur zu einer mässigen Erhöhung des Cholesterins [13, 22]. Später tendieren die Cholesterinwerte zu einem

Anstieg und können das bei der FHC beobachtete Niveau erreichen [13]. Wenn beispielsweise bei einem Patienten im Alter von vierzig Jahren die Cholesterinkonzentration zum ersten Mal bestimmt wird, spiegelt die gemessene Plasmakonzentration nicht notwendigerweise die «Cholesterinbelastung» und somit das kardiovaskuläre Risiko wider. Ist der zugrundeliegende Defekt im LDL-Rezeptor lokalisiert lagen typischerweise über die ganze bisherige Lebensspanne (d.h. 40 Jahre) deutlich erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen vor; ist der Defekt im Apolipoprotein B-100 lokalisiert, ist es wahrscheinlich, dass dies über einen wesentlich kürzeren Zeitraum der Fall war und die entsprechende Person beispielsweise erst 10 bis 20 Jahre lang erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen ausgesetzt war. Deshalb erlaubt die Bestimmung des aktuellen Cholesterinwerts alleine keine exakte Prädiktion des zu erwartenden kardiovaskulären Risikos [23]. Auf der anderen Seite haben Patienten mit FDB, wie dies am Beispiel von homozygoten FDB-Patienten gezeigt wurde, kleinere, dichtere LDL-Partikel, die zwar quantitativ weniger Cholesterin enthalten, aber atherogener sind [24].

Unterschiede im Phänotyp wurden nicht nur zwischen FHC und FDB [13,22], sondern auch zwischen den verschiedenen Arten von LDL-Rezeptor Defekten [25] und den verschiedenen Apolipoprotein B-100-Defekten [26] beschrieben.

Prävalenz

Weltweit sind über 20 Millionen Personen von zumindest einem der Gendefekte, die eine der drei Formen von familiären Hypercholesterinämien verursachen, betroffen [5,12]. FHC betrifft weltweit ungefähr 10 Millionen Personen (in der Schweiz ungefähr 14000 Personen, Prävalenz 1:500) und ist in Kanada, Finnland, Israel, im Libanon und in Südafrika (Prävalenz bis zu 1:60) besonders verbreitet [27-30]. Von FDB sind weltweit mehrere Millionen (in der Schweiz ungefähr 35000, Prävalenz rund 1:200) und von FDL weltweit bis zu 6 Millionen (in der Schweiz bis zu 7000 Personen, Prävalenz 1:1000 – 10000) betroffen. Dabei ist FDB besonders verbreitet in der Schweiz, wird aber auch in Süddeutschland und in Belgien häufig beobachtet [3, 31, 32]. In anderen europäischen Ländern nördlich der Alpen und in auch von Auswanderern aus Mitteleuropa besiedelten Gebieten (z.B. Nordamerika, Australien), tritt FDB üblicherweise mit einer Prävalenz von rund 1:1000 auf [33].

Weitere Hyperlipoproteinämien wie die familiär-kombinierte Hyperlipidämie (FCH) betreffen weltweit ungefähr 40 Millionen (in der Schweiz ungefähr 140.000), die polygene Hypercholesterinämie (PHC) weltweit ungefähr 200 Millionen (in der Schweiz ungefähr 210.000) Personen [12,16].

Diagnostik

■ **Konventionelle Diagnostik:** Gemäss der oben genannten klinischen Kriterien stützt sich die konventionelle Diagnostik, die die Verdachtsdiagnose «familiäre Form der Hypercholesterinämie» erlaubt, auf die Hypercholesterinämie unterschiedlichen Ausmasses, ggf. vorhandene klinische Anzeichen wie tendinöse oder palmare Xanthome, kardiovaskuläre Komplikationen sowie auf das typische Vererbungsmuster. Die Quantifizierung des LDL- und HDL-Cholesterin-Anteils (Lipidprofil) gibt gewisse Hinweise zur Risikoeinschätzung [34], die aber aufgrund der klinisch nicht einschätzbaren Cholesterinbelastung nur bedingt weiterhelfen. Zur Risikoevaluation sind Familienanamnese und Analyse des Stammbaums der Familie eines Patienten wertvoll, geben sie doch indirekt Auskunft über die Konstellation weiterer genetischer, ggf. auch schützender Faktoren innerhalb einer bestimmten Familie. Auf der anderen Seite ist auch die molekulargenetische Diagnostik dieser Störungen derart einfach geworden, dass die exakte molekulare Diagnose heute innerhalb weniger Tage (bei FHC weniger Wochen) gestellt werden kann [23, 35].

■ **Genetische Diagnostik:** Mit Hilfe klinischer und biochemischer Parameter (Lipidprofil) ist eine frühzeitige Diagnose von familiären Hypercholesterinämien nicht garantiert, da definitionsgemäss bereits ausgeprägte Krankheitszeichen (z.B. tendinöse Xanthome bei FHC und FDB; palmare Xanthome bei FDL) für die rein klinische Verdachtsdiagnose verlangt werden [7-9].

Eine frühzeitige Diagnose bzw. Differentialdiagnose zu einem Zeitpunkt, wo noch keine Komplikationen (Xanthome, koronare Herzkrankheit) vorliegen, erlaubt hingegen der Nachweis der zugrundeliegenden Mutation im LDL-Rezeptor-, Apolipoprotein B-100- oder Apolipoprotein E-Gen. Die Kenntnis der Ätiologie kann die prognostische Aussage insbesondere im Kontext der gesamten Risikokonstellation der Familie ergänzen und dazu beitragen, den nicht durch den aktuellen Cholesterinwert erklärbaren Anteil des individuellen kardiovaskulären Risikos weiter zu reduzieren. Darüberhinaus ermöglicht die Identifizierung der zugrundeliegenden Mutation weitere Träger der Mutation innerhalb derselben Familie schnell und eindeutig zu finden und diese Störungen bei nicht betroffenen Familienmitgliedern sicher auszuschliessen. Molekulargenetische Untersuchungen erleichtern deshalb die Aufgabe erheblich, die Diagnose einer FHC, FDB oder FDL auch bei den weiteren Familienmitgliedern frühzeitig zu stellen. Diese weitergehende Abklärung mit dem Ziel, nicht nur die bereits von den Komplikationen betroffenen Personen, sondern weitere betroffene Familienmitglieder früh-

zeitig zu identifizieren, ist nicht nur im Sinne einer präventiven, sondern einer Art «protektiven» Massnahme zu verstehen, da diese Krankheiten klinisch inapparent verlaufen, aber unbehandelt nach einer gewissen Zeit zu plötzlich auftretenden, schweren Komplikationen führen [5, 12, 15, 17].

Ausblick

Das zunehmende Verständnis der Bedeutung genetischer Faktoren kann unter der Voraussetzung, dass eine Behandlung zur Verfügung steht, zum Nutzen der Betroffenen eingesetzt werden. Familiäre Formen der Hypercholesterinämie, dienen deshalb bereits heute als Modell für zukünftige Anstrengungen zur Beeinflussung ererbter, aber behandelbarer Krankheiten.

Entscheidend für die tägliche Praxis ist allerdings, dass diese Störungen frühzeitig diagnostiziert und konsequent therapiert werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr.med. A.R. Miserez
Leiter Kardiovaskuläre Genetik
Institut für Biochemie und Genetik
Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften, Universität Basel
Vesalgasse 1, CH-4051 Basel
Leiter Kardiovaskuläre
Risikosprechstunde
Medizinische Universitätsklinik
Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
Tel.: +41 61 267 07 67



Literatur

1. National Center for Health Statistics. International Health Data Reference Guide. Hyattsville: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics (1999).
2. Miserez AR, Schuster H, Chioldetti N, Keller U: Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet* (1993), 52: 808-826.
3. Miserez AR, Laager R, Chioldetti N, Keller U. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* (1994), 35:574-583.
4. Miserez AR, Muller PY. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation emerged in the mesolithic ancestors of Celtic peoples? *Atherosclerosis* (2000), 148:433-436.
5. World Health Organisation: First WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation. (1998).

6. Miserez AR: Die molekulare Basis der intra- und extrazellulären Cholesterin-Homöostase. *Swiss Med Forum* (2001), 12:320-324.
7. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* (1986), 232:34-47.
8. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ: Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* (1989), 86: 587-591.
9. Utermann G, Hees M, Steinmetz A: Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* (1977), 269: 604-607.
10. Scientific Steering Committee. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Brit Med J* (1991), 303: 893-896.
11. Utermann G. Apolipoprotein E: Polymorphism in health and disease. *Am Heart J* (1987), 113: 433-440.
12. Defesche JC, Stephenson S, Kostner GM, Hegele RA, Gaudet D, Freiburger T et al.: Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. World Health Organisation, Geneva (1999).
13. Miserez AR, Keller U: Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1995), 15: 1719-1729.
14. Rall SC, Mahley RW: The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders. *J Intern Med* (1992), 231: 653-659.
15. Miserez AR: Present and future significance of molecular genetic testing in familial forms of hypercholesterolemia. In JC Defesche, S Stephenson, GM Kostner, RA Hegele, D Gaudet, T Freiburger, P Benlian, B Tomlinson, AE Czeizel, V Gudnason, J Mann, L Ose, P Drewla, E Schwartz, PP Malshev, AD Marais, AR Miserez, V Boulyjenkov (Eds.). Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia, (1999), pp. A14-A16. Geneva: World Health Organisation.
16. Miserez AR: Familiäre Hypercholesterinämie: Zweite WHO-Konferenz und Internationales MED PED program. *Swiss Med Forum* (2001), 29/30: 760-764.
17. Miserez AR, Braun JR: Anwendung genetischer Prinzipien zur Ursachenabklärung der Atherosklerose. *Ther Umsch* (1995), 52:835-843.
18. Miserez AR, Keller U: Prävention der koronaren Herzkrankheit bei familiären Hypercholesterinämien. *Ther Umsch* (1994), 51: 671-676.
19. Muller PY, Miserez AR: Large heterogeneity of mutations in the gene encoding the low-density lipoprotein receptor in subjects with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* (2002), (in press)
20. Defesche JC, Pricker KL, Hayden MR, van der Ende BE, Kastelein JJP: Familial defective apolipoprotein B-100 is clinically indistinguishable from familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* (1993), 153: 2349-2356.
21. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K: Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1997), 17: 3332-3337.
22. Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJP: Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1997), 17: 826-833.
23. Miserez AR: Present and future significance of molecular genetic testing in familial forms of hypercholesterolemia. In JC Defesche, S Stephenson, GM Kostner, RA Hegele, D Gaudet, T Freiburger, P Benlian, B Tomlinson, AE Czeizel, V Gudnason, J Mann, L Ose, P Drewla, E Schwartz, PP Malshev, AD Marais, AR Miserez, V Boulyjenkov (Eds.). Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. World Health Organisation, Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. (2000), pp. A14-A16.
24. März W, Baumstark MW, Schrnagl H, Ruzicka V, Buxbaum S, Herwig J, Pohl T, Russ A, Schaaf L, Berg A, Böhles H-J, Usadel KH, Gross W: Accumulation of „small dense“ low density lipoproteins (LDL) in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL subfractions with the LDL receptor. *J Clin Invest* (1993), 92: 2922-2933.
25. Moorjani S, Roy M, Torres A, Bétard C, Gagné C, Lambert M, Brun D, Davignon J, Lupien P: Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* (1993), 341: 1303-1306.
26. Rabès J-P, Varret M, Devillers M, Aegerter P, Villéger L, Krempf M, Junien C, Boileau C: R3531C mutation in the apolipoprotein B gene is not sufficient to cause hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2002), 20: e76-e82.
27. Hobbs HH: Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* (1987), 317:734-737.
28. Vuorio AF, Turtola H, Piilahti K-M, Repo R, Kanninen T, Kontula K: Familial hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia a molecular, clinical, and genealogical study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1997), 17: 3127-3138.
29. Kotze MJ: The identification of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in South African familial hypercholesterolemia. *S Afr Med J* (1989), 76: 399-401.
30. Lehrman MA, Schneider WJ, Brown MS, Davis CG, Elhammer A, Russell DW, Goldstein JL: The Lebanese allele at the low density lipoprotein receptor locus. Nonsense mutation produces truncated receptor that is retained in endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* (1987), 262,401-410.
31. Miserez AR, Muller PY: Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation emerged in the mesolithic ancestors of Celtic peoples? *Atherosclerosis* (2001), 158: 253-254.
32. Fisher E, Gross W, März W. High prevalence of FDB3500 mutation in the Swiss population. *Letter. Atherosclerosis* (2000), 153: 519-521.
33. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ: Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* (1990), 31: 1337-1349.
34. Battagay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Keller U, Nigg C, Nosedà G, Mordasini R, Riesen WF: Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. *Schweiz Ärztezeitung* (2000), 81(38): 2139-2143.
35. Flaadt H, Miserez AR: Molekulare Diagnose von Störungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Vom internationalen Primärpräventionsprogramm in die diagnostische Praxis. *Swiss Med Forum* (2002), 21:523-526.