

Aus der Medizinischen Poliklinik Campus Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

Genetisch charakterisierte familiäre Hypercholesterinämien:
Klinische Befunde, Risikoprofil für kardiovaskuläre
Komplikationen, insbesondere die koronare Herzkrankheit in
einem Münchner Patientenkollektiv.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Caroline Heigl

aus München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. C. Keller
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Klaus Parhofer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. N. Weiss
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	10.06.2010

1 EINLEITUNG	1
2 PATIENTEN UND METHODEN.....	3
2.1 Patienten.....	3
2.2 Methoden	4
2.2.1 Laboranalysen	4
2.2.2 MED PED	5
2.2.3 Klinische Untersuchung.....	6
2.2.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	7
2.2.5 Definitionen	7
2.2.6 Angaben zur Statistik	7
2.2.7 Angaben zur Textverarbeitung	8
3 ERGEBNISSE	9
3.1 Gruppe mit LDL-Rezeptordefekt.....	9
3.2 Gruppe mit Apo B100-Defekt.....	13
3.3 Vergleich von LDLR- mit Apo B100-Defekt.....	16
3.3.1 Lipide und Lipoproteine.....	16
3.3.2 Risikofaktoren für Atherosklerose	21
3.3.3 Folgeerkrankungen.....	22
3.4 Mutationen	28
3.4.1 LDL-Rezeptor-Gen	28
3.4.2 Apolipoprotein B100-Gen.....	29
3.5 MED PED	30
4 DISKUSSION	31
4.1 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe mit LDL-Rezeptordefekt	31
4.2 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe mit Apo B100-Defekt	42
4.3 Häufigkeit des LDL-Rezeptor-Defekts und des Familiären Apolipoprotein B100-Defekts in der Bevölkerung	53
4.4 Diskussion: Vergleich von LDLR-Defekt mit Apo B100-Defekt	55
4.4.1 Lipid- und Lipoproteinwerte	55
4.4.2 Phänotypische Expression.....	56
4.4.3 Äußere Manifestationen.....	56
4.4.4 Alter.....	57
4.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und atherosklerotische Folgekrankheiten: Unterschiede zwischen monogenetischen Hypercholesterinämien und nicht näher klassifizierter Hypercholesterinämie in der Bevölkerung	57
4.5.1 Risikofaktoren (RF)	57
4.5.2 MONICA/KORA Daten.....	61
4.5.3 EUROASPIRE Daten	62
4.5.4 MED PED	63
4.6 Atherosklerotische Folgekrankheiten.....	65
4.6.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)	65
4.6.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	69
4.6.3 Duplexsonographie und CVA	69

4.7 Mutationen und Genetisches Screening	71
4.8 Risikomanagement.....	74
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	76
6 ANHANG	78
6.1 Abkürzungen	78
6.2 Abbildungsverzeichnis	79
6.3 Tabellenverzeichnis.....	80
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	81
8 DANKSAGUNGEN.....	94
9 ROHDATEN.....	94

1 Einleitung

Nach den neuesten Erhebungen der World Health Statistics [1] wird bis 2030 ein dramatischer Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen und Todesfälle erwartet, von weltweit 17,1 Millionen 2003 auf 23,4 Millionen. Dann werden Dreiviertel aller Todesfälle eine kardiovaskuläre Ursache haben.

Infolgedessen müssen alle Anstrengungen unternommen werden, weitere wirksame Präventionsmaßnahmen auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen zu initiieren und laufende zu intensivieren, um die bereits erkannten Risikofaktoren energisch zu bekämpfen. Die InterHeart-Studie [2] belegt eindrücklich, dass in 52 Ländern weltweit 9 Risikofaktoren für mehr als 90% der akuten Myokardinfarkte verantwortlich sind, allen voran das Zigarettenrauchen und metabolische Erkrankungen, insbesondere Fettstoffwechselstörungen.

In der Gruppe der primären Erkrankungen des Fettstoffwechsels nehmen die Störungen des Cholesterinstoffwechsels eine wichtige Rolle ein, weil man sie leicht diagnostizieren und mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, sogenannten Statinen, gut und effektiv behandeln kann. Große Interventionsstudien der letzten 30 Jahre haben gezeigt, dass die Prognose der koronaren Herzerkrankung und ihrer Folgen durch frühzeitige Erkennung und Therapie einer Hypercholesterinämie verbessert werden kann, und damit ein wichtiger Beitrag zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen geleistet werden kann.

Erhöhtes LDL-Cholesterin im Plasma führt zu vermehrtem Einstrom von LDL in den subendothelialen Raum. Dort wird es chemisch modifiziert und von Makrophagen aufgenommen. Die Bildung von Schaumzellen aus Makrophagen durch ungezügelter Aufnahme von Cholesterin führt zu Veränderungen der Endotheloberfläche mit Änderung des Strömungsverhaltens der Monocyten und Thrombocyten. Die Einwanderung von T-Lymphocyten, Freisetzung von Cytokinen und Chemokinen und Aktivierung von Metalloproteinasen lösen Entzündungsreaktionen aus. Außerdem kommt es subendothelial zur Aktivierung und Einwanderung von glatten Muskelzellen mit Produktion von extrazellulärer Matrix, dem Untergang von Schaumzellen und Ablagerung von nekrotischem Material mit Cholesterinkristallen, amorphen Lipiden und Calcium. Diese Reaktionen führen zur Atherombildung. Die Entzündungsreaktionen und die aktivierten Metalloproteinasen schwächen die fibröse Kappe des stabilen Atheroms und bedingen schließlich seine Ruptur, wodurch die Koagulationskaskade im Blut in Gang gesetzt wird und zur Thrombusbildung mit akutem Gefäßverschluss führen kann.

Die familiäre Hypercholesterinämie (FHC) ist eine weltweit vorkommende genetische Stoffwechselerkrankung, die häufigste des Erwachsenen. Global werden etwa 10 Millionen Betroffene geschätzt. Sie ist biochemisch durch eine Erhöhung des Plasma-Cholesterins charakterisiert, die vor allem durch eine Vermehrung des LDL-Cholesterins zustande kommt. Wird die Hypercholesterinämie nicht behandelt, führt sie frühzeitig, d.h. vor dem 50. Lebensjahr bei Männern, vor dem 60. Lebensjahr bei Frauen zum Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod. Ohne cholesterinsenkende Therapie ist die Lebenserwartung der Betroffenen im Vergleich zur gesunden gleichaltrigen Bevölkerung deutlich verkürzt.

1938 beschrieben Thannhauser und Magendantz in Boston [3] und Müller in Oslo [4] unabhängig voneinander die Hypercholesterinämie als eigenständiges Krankheitsbild, das familiär gehäuft auftritt und sich durch eine Xanthomatose an Haut und Sehnen sowie eine Hypercholesterinämie manifestiert. Auf das gehäufte Auftreten einer Atherosklerose („Xanthomatose des Endokardiums und der Blutgefäße“) wurde in der Erstbeschreibung hingewiesen.

Khachadurian [5] führte 1964 als erster den Nachweis eines autosomal-dominanten Erbgangs.

Zwischen 1973 und 1985 führten die Arbeiten von Goldstein und Brown [6] zur biochemischen und molekulargenetischen Charakterisierung des LDL-Rezeptors, dessen genetisch determinierte Defekte die Pathogenese des Krankheitsbildes „Familiäre Hypercholesterinämie (FH)“ erklären. Der LDL-Rezeptor wird in der Zelle gebildet und in den Stachelgrübchen (coated pits) der Zellmembran exprimiert, um LDL-Cholesterin aus dem Plasma in die Zelle zu transportieren. LDL-Rezeptoren sind auf nahezu allen Körperzellen vorhanden, in besonders hoher Dichte in der Leber und in Organen mit hohem Cholesterinbedarf, z.B. der Nebenniere. Bei Rezeptormangel oder Funktionsdefekten ist der LDL-Abtransport aus dem Plasma gestört, es kommt dort zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins. Die Plasmakonzentrationen von HDL-Cholesterin und Triglyceriden sind in aller Regel normal.

Der LDL-Rezeptor ist ein transmembranöses Glykoprotein aus 839 Aminosäuren mit bis zu 18 O-verknüpften Oligosaccharidketten. Die Bindungsregion des LDL-Rezeptors für das Apolipoprotein B100 (Apo B) des LDL-Cholesterins umfasst 292 Aminosäuren. In dieser Region wird auch das Apolipoprotein E gebunden. Deswegen wird der Rezeptor auch als B, E-Rezeptor bezeichnet [7].

Die Zahl der identifizierten Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen übersteigt mittlerweile 1000. Im Falle der heterozygoten FH ist ein Allel defekt, bei homozygoter FH sind beide Allele mutiert. Die Bindung von LDL-Apolipoprotein B an seinen Rezeptor (LDLR) ist beim Heterozygoten um etwa 50% reduziert, beim Homozygoten unter 25%. Folglich ist bei heterozygoten Patienten das LDL im Plasma um das Zwei- bis Dreifache, bei homozygoten um das Sechs- bis Achtfache erhöht und zirkuliert deutlich länger im Plasma als beim Gesunden. Es besteht eine strenge Regulation zwischen der Expression von LDL-Rezeptoren und der intrazellulären Cholesterinkonzentration. Die intrazelluläre Cholesterinsynthese ist beim Gesunden zugunsten der Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Plasma supprimiert.

Die Häufigkeit des LDL-Rezeptordefektes (FH) wird mit 1:500 der Bevölkerung angegeben [7].

Durch molekulargenetische Untersuchungen zeigte sich, dass bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nicht immer ein LDL-Rezeptor-Defekt nachweisbar ist. Auf der Suche nach der Ursache der Hypercholesterinämie wurden Punktmutationen (Aminosäureaustausch: Arginin gegen Glutamin oder Tryptophan; Histidin gegen Tryptophan) im Apolipoprotein B100-Gen erkannt. Die strukturellen Veränderungen im Apolipoprotein B100 führen zu einer verminderten Bindung von LDL-Cholesterin an seinen Rezeptor und konsekutiv zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins im Plasma. Alle bisher bekannten Mutationen befinden sich in den Exonen 26 – 29 des Gens [8] und damit in der unmittelbaren Umgebung der Bindungsregion für den LDL-Rezeptor [9]. Dieser Abschnitt ist für die Tertiärstruktur des Apo B und seine Interaktion mit dem Rezeptor wichtig und im Falle von Mutationen ist die Bindung in unterschiedlichem Ausmaß behindert [10, 11]. VLDL und HDL-Cholesterin liegen in normaler Konzentration im Plasma vor.

Vega und Grundy beschrieben die ersten klinischen Fälle [12], Innerarity et al [13] zeigten als erste anhand von in vitro–Untersuchungen, dass die Bindung von LDL an den Rezeptor um 70% bis 80% reduziert ist. Soria und Mitarbeiter [14] fanden die erste Punktmutation (R3500Q), einige Jahre später wiesen Pullinger et al [15] bei 9 Familien eine weitere nach (R3531C). Neuerdings wurde eine Mutation (H3543Y) [16] identifiziert, die in der deutschen Bevölkerung häufiger sein soll als die zuerst beschriebene R3500Q. 2005 veröffentlichten Fouchier et al [17] sechs weitere selten

auftretende Mutationen in der Bindungsregion.

Die Häufigkeit des autosomal-dominant vererbten Familiären Apolipoprotein B100-Defekts (FDB) in der zentraleuropäischen Bevölkerung wird auf 1:500 bis auf 1:1000 geschätzt, in der Nordwest-Schweiz ist er mit 1:209 sehr viel häufiger [18], auch häufiger als der LDL-Rezeptordefekt. In Südeuropa ist der Apo B-Defekt sehr viel seltener [19, 20, 21], in Finnland [22] und Japan [23] bisher gar nicht nachgewiesen worden.

Selbst bei intensivem Mutationsscreening können auch heute etwa 30% der Mutationen nicht erkannt werden [24]. Innerhalb der Gruppe der Non-FH, non-Apo B autosomal dominant vererbten Hypercholesterinämien (FH3) ist erst kürzlich ein neuer Defekt im PCSK9-Gen aufgedeckt worden, über dessen Häufigkeit noch keine sicheren Erkenntnisse vorliegen [25].

Die vorzeitig entstehende Atherosklerose bei Familiären Hypercholesterinämien erfordert eine frühzeitige Diagnose und eine energische lebenslange Therapie. Wenn dies erfolgt, ist die Prognose dieser häufigsten Stoffwechselerkrankung des Erwachsenen in Hinblick auf Herzinfarkt und plötzlichen Herztod fast so gut wie die eines Erwachsenen mit ungestörtem Cholesterinstoffwechsel [26].

In der folgenden Arbeit sollen Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie beschrieben werden, deren Stoffwechselleiden durch klinisch-genetische Stammbaumanalyse und molekulargenetische Identifizierung des zugrundeliegenden Defektes charakterisiert ist. Besonderes Augenmerk soll dem Vergleich zwischen Rezeptordefekter FH und dem FDB gelten, insbesondere im Hinblick auf den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren. Zwei Gruppen von jeweils 54 Patienten werden in diese Untersuchung eingehen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Aus dem Patientenkollektiv der Jahre 1998 bis 2004 der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Poliklinik der LMU, Campus Innenstadt wurden Patienten ausgewählt, die wegen einer Hypercholesterinämie überwiesen worden waren.

In diesem Zeitraum suchten 54 Patienten mit Familiärem Apolipoprotein B100-Defekt, 38 Frauen und 16 Männer, die Ambulanz auf. Zum Vergleich wurden Daten von 54 Patienten mit Familiärer LDL-Rezeptor defekter Hypercholesterinämie aus dem Krankengut seit 1985, für die der LDL-Rezeptor-Defekt nachgewiesen worden war, herangezogen, 20 Frauen und 34 Männer. Bei diesen 108 Patienten lagen, meistens in Zusammenarbeit mit den überweisenden Hausärzten, unbehandelte Ausgangswerte für Cholesterin und Triglyceride vor. Alle in dieser Arbeit enthaltenen Daten wurden den MED PED-Akten entnommen, wozu die Betroffenen schriftlich zugestimmt hatten, als sie in das MED PED-Programm aufgenommen wurden. Die Daten von Kindern aus den betroffenen Familien und von homozygoten Patienten mit FH wurden nicht in diese Auswertung einbezogen.

2.2 Methoden

2.2.1 Laboranalysen

Nach wenigstens 12 Stunden Nahrungskarenz wurden venöse Blutproben für das klinisch-chemische Routinelabor (Bestimmungen im Zentrallabor des Klinikums) und für die Lipidanalysen (Bestimmungen im Stoffwechsellabor der Medizinischen Poliklinik) entnommen. Dort wurde auch eine EDTA-Probe von 5 ml Blut zur eventuellen späteren DNS-Analyse bei -20°C gelagert.

Klinisch-chemisches Routine-Labor

Blutbild, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Glucose, Leber-Transaminasen, γ -GT, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß und Elektrophorese, TSH, Urinstatus.

Lipidbestimmungen

Gesamt- und HDL-Cholesterin wurden mit einem 1101M-Photometer der Fa. Eppendorf unter Verwendung der CHOP-PAP-Enzym-Methode der Fa. Boehringer bestimmt.

HDL-Cholesterin wurde nach Ausfällung der Apolipoprotein B-haltigen Lipoproteine gemessen. Die **Triglyceride** wurden mit Hilfe der GPO-PAP-Enzym-Methode der Fa. Boehringer bestimmt.

Die **LDL-Konzentration** wurde mit der Friedewald-Formel [27] berechnet, wenn die Triglyceride unter 400 mg/dl lagen:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{Triglyceride} : 5 - \text{HDL-Cholesterin (mg/dl)}$$

In allen anderen Fällen wurde das LDL-Cholesterin durch Subtraktion von VLDL (gemessen aus dem Überstand nach Ultrazentrifugation) und HDL vom Gesamtcholesterin bestimmt (ein FDB Patient wegen hoher TG und ein LDLR Patient aus unbekanntem Grund ohne LDL-Wert.).

Lp(a) wurde mit einem Beckman Coulter Array 20 Protein System Nephelometer gemessen. Als Reagentien dienten Lipoprotein (a) Reagenz (Antikörper), Lipoprotein (a) Calibrator, APO diluent Reagenz, buffer und Vigil Lipid Kontrolle Level 3 (alle Fa. Beckman Coulter, USA).

Molekulargenetische Analysen

DNS-Präparation

Die genomische DNS der Patienten wurde mit Hilfe der Triton-X-Lyse-Methode [28] aus den Leukozyten einer EDTA-Probe gewonnen.

Identifizierung des Apo B100-Defekts

Bei allen 108 Patienten wurde nach den Mutationen R3500Q und R3531C gesucht, die für den Aminosäureaustausch im Kodon 3500 bzw. 3531 des Apolipoprotein B100-Gens kodieren. Auf die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) des ApoB-Gens folgte die allelspezifische Amplifikation des 144-bp Fragments anhand ASO-PCR [29] oder eine Restriktionsenzymdigestion mit den Primern ScaI (Mutation Kodon 3500 [14]) sowie NsiI (Mutation Kodon 3531 [15]). Nach Elektrophorese in Agarosegel (2%) konnte anhand des Bandenmusters eine Substitution von Arginin gegen Glutamin oder gegen Cystein im Nukleotid 10,708 diagnostiziert werden.

Bestimmung der Mutation im LDL-Rezeptor-Gen

Es wurde auf Daten von Patienten zurückgegriffen, die in den Jahren 1981 bis 2000 durch Zellkulturexperimente oder molekulargenetisch charakterisiert worden waren [30, 31, 32, 33].

Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen (vier oder fünf Genfragmente) wurden mit Hilfe von Multiplex PCR-basierenden Einzelstrang Konformationspolymorphismen (SSCP-Reaktion) nachgewiesen. Bei abweichendem Bandenmuster auf der Elektrophoreseplatte (Agarosegel (2%), 12V) wurde das entsprechende Exon amplifiziert, das Fragment sequenziert und mittels Restriktionsverdau identifiziert [33].

Charakterisierung des ApoE-Genotyps

Zur Bestimmung des ApoE-Genotyps wurde die Aminosäuresequenz in den Kodons 112 und 158 mittels PCR und Oligonukleotiden (HhaI-Verdau, Schnittstelle 112 + 158: E4, 158: E3, keine Schnittstelle: E2) amplifiziert. Nach Elektrophorese konnte anhand der Schnittstelle der jeweils vorliegende Phänotyp identifiziert werden [34].

2.2.2 MED PED

ist das Synonym für „Make Early Diagnosis and Prevent Early Death“ (mit Hilfe von **Medical Pedigrees** [Stammbäumen]). Das Programm entstand durch eine Initiative von Prof. Roger Williams, Gründer und ehemaliger Leiter der Cardiovascular Genetics Research Clinic der Universität Utah, USA. Williams und seine Mitarbeiter [35] suchten nach neuen Wegen, mit einfachen Methoden, aber höchst effizient, genetische Erkrankungen in der Bevölkerung aufzudecken, die mit frühzeitiger koronarer Herzerkrankung und Tod einhergehen, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden. Hieraus entwickelte sich das in der Folge in dreißig Ländern Europas, Asiens, Nord- und Südamerikas und Australiens eingeführte MED PED Programm zur Identifizierung der genetisch determinierten Hypercholesterinämien, den häufigsten erblichen Stoffwechselerkrankungen des Erwachsenen mit einem hohen Risiko einer frühzeitigen Koronarerkrankung.

Zur Standardisierung der lokalen Untersuchungsprogramme und der Formulierung der Arbeitsziele fanden regelmäßig Studientreffen auf internationaler und nationaler Ebene statt, für die europäischen Arbeitsgruppen bis heute zeitgleich mit den Tagungen der European Atherosclerosis Society (EAS) unter Vorsitz der niederländischen Arbeitsgruppe.

Die Medizinische Poliklinik – Campus Innenstadt hat seit den 1950er Jahren eine Stoffwechselambulanz, deren Schwerpunkt seit 1972 die Erforschung primärer Hyperlipoproteinämien und die Therapie von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen ist. Ausgehend von Thannhausers Beschreibung der Familiären Hypercholesterinämie [3] und den zunehmenden Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie seit der Entdeckung der Anionenaustauschharze und der Nikotinsäure in den 1950er Jahren konzentrierte sich das Interesse zunehmend auf die erblichen Hypercholesterinämien [36, 37]. Seit Mitte der 1970er Jahre wurden systematisch Familienuntersuchungen durchgeführt und an Kulturen von Hautfibroblasten der Patienten der LDL-Rezeptordefekt zellbiochemisch nachgewiesen [31, 32]. Seit 1985 nahm die Stoffwechselambulanz der Medizinischen Poliklinik München (unsere Ambulanz) neben vier weiteren deutschen lipidologischen Zentren an dem internationalen Med Ped-Programm teil (Hamburg, Berlin, Hannover, Freiburg). Zusammen wurde der im Anhang niedergelegte Frage- und

Untersuchungsbogen erarbeitet. Dieser diente in allen fünf Zentren der Untersuchung der Patienten im Rahmen des Programms. Ähnliche Dokumentationsbögen wurden auch in den ausländischen Zentren verwendet.

Das erste untersuchte Mitglied einer Familie ist der Indexpatient. Neben klinisch-genetischen Erhebungen und Laboranalysen bei dem Indexpatienten wurden möglichst viele Familienmitglieder untersucht, die zunächst durch Mithilfe des Indexpatienten mit einem Fragebogen zu Hypercholesterinämie und Gesundheitsdaten sowie kardiovaskulären Risikofaktoren kontaktiert und um eine Blutprobe gebeten wurden. Informationsmaterialien zur Familiären Hypercholesterinämie und zu einer eventuellen genetischen Untersuchung nebst einer Einverständniserklärung lagen dem Fragebogen bei. Diese schickte der Familienangehörige zusammen mit einer Nüchternblut-Probe per Post zurück. Ließ sich eine Hypercholesterinämie feststellen, wurde den Betroffenen angeboten, sich gründlich klinisch beim überweisenden Hausarzt oder in unserer Ambulanz untersuchen und beraten zu lassen. Dieses Angebot wurde von der großen Mehrzahl der Patienten gerne angenommen. Waren Fragebögen unzureichend ausgefüllt worden, erfolgte, wo immer möglich, eine telefonische Kontaktaufnahme, um die Daten zu vervollständigen. Hierbei ergaben sich niemals Schwierigkeiten mit den Betroffenen. So sind die kardiovaskulären Risikoprofile bei den allermeisten Patienten vollständig erfasst, wie die Daten in den nachfolgenden Tabellen ausweisen.

War die Anzahl der untersuchten Mitglieder einer Familie groß genug, um anhand des Stammbaumes den autosomal-dominanten Erbgang der Hypercholesterinämie nachzuweisen, wurde das schriftliche Einverständnis der Betroffenen, eine DNS-Analyse aus dem eingesandten Blut vorzunehmen und das restliche Probenmaterial tiefgefroren zu verwahren, eingeholt. Auch zu dieser Untersuchung erhielten wir in aller Regel die Einwilligung. Nach abgeschlossener Diagnostik bekamen alle Beteiligten einen Bericht über die Untersuchungsergebnisse. Die vorgesehenen Nachuntersuchungen, um etwas über eine eingeleitete Therapie und ihr Ergebnis zu erfahren, waren in der Regel sehr viel weniger erfolgreich als die Erstuntersuchung. Der Rücklauf für Fragebogen und Blutprobe betrug zwischen 90 und 95%, der Rücklauf für die Verlaufskontrollen maximal 30%.

2.2.3 Klinische Untersuchung

Die körperliche Untersuchung diente neben der Feststellung des allgemeinen Gesundheitszustandes einschließlich der Messung von Größe, Gewicht, Blutdruck und Pulsfrequenz vor allem der Erfassung von äußeren Zeichen der Hypercholesterinämie: Xanthomen, Xanthelasma oder Arcus lipoides der Cornea. Hinweise auf atherosklerotische Gefäßleiden wurden anhand des arteriellen Pulsstatus genau erhoben.

Der BMI wurde bei allen Patienten als Quotient aus dem Gewicht (in kg) und dem Quadrat der Körpergröße (in m) berechnet.

Als Hypertonie galt ein Blutdruck von >130/80 mmHg im Sitzen.

An technischen Untersuchungen wurden ein EKG, eine Doppler-Untersuchung der Beinarterien und eine Duplex-Sonographie der Halsarterien vorgenommen. Bei klinischem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung wurden ein Belastungs-EKG und eine Echokardiographie empfohlen oder auch in unserer kardiologischen Abteilung durchgeführt.

Die Untersuchungsergebnisse der Duplexsonographie [(Gerät ATL Mark 600 (7.5 kHz B-mode, 5

MHz pulsed-Doppler)); (Acuson, Fa. Aspen, 7 MHz Schallkopf) beide in der Angiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik] wurden in drei Gruppen eingeteilt:

0 = keine Plaques

1, 2, 3 = IMT in proximaler ACC > 90. Perzentile oder verkalkte Plaques > 1,5mm

4 = Stenose > 50%

2.2.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Neben den unabänderlichen Risikofaktoren Geschlecht und Alter wurden bei allen Patienten Bestehen und Dauer von Hochdruck, Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen abgefragt, außerdem die Arzneimittel zu ihrer Behandlung.

2.2.5 Definitionen

Angina pectoris (Ap) wurde angenommen, wenn es sich um rezidivierende, belastungsabhängige, Nitroglycerin-positive Thoraxschmerzen handelte und/oder im Belastungs-EKG eine Ischämiereaktion nachweisbar war.

Eine koronare Herzerkrankung wurde angenommen, wenn der Patient Befunde einer Koronarangiographie hatte oder nachweislich einen Herzinfarkt erlitten hatte bzw. revaskularisierende Maßnahmen vorgenommen worden waren.

Eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mussten in den Krankenunterlagen eindeutig belegt sein.

Für die Lipidbefunde wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Normalwerte als Vergleichswerte zugrunde gelegt.

Tabelle 1. Normalwerte

LDL	< 130 mg/dl
Gesamtcholesterin	< 240 mg/dl
HDL	> 40 mg/dl
Triglyceride	< 150 mg/dl
Lp(a)	< 30 mg/dl

2.2.6 Angaben zur Statistik

Die relevanten Patientendaten wurden in einer Microsoft Excel-Datei tabellarisch erfasst und ausgewertet. Sie sind im Anhang niedergelegt.

Folgende statistische Verfahren wurden verwendet:

- Zweistichproben t-Test (verschiedene Varianzen)
- Test auf verschiedene Häufigkeiten [38]

2.2.7 Angaben zur Textverarbeitung

Die in dieser Arbeit dargestellten Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2003 erstellt.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Verwendung des Textverarbeitungsprogramms Microsoft Word 2003 verfasst.

Eine Liste für alle im Text verwendeten Abkürzungen findet sich im Anhang.

3 Ergebnisse

Lipidwerte aller Patienten

Bei der Auswertung der vorhandenen Daten zeigte sich, dass nicht bei allen Patienten unbehandelte Lipidwerte vorlagen. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, unterscheiden sich die unbehandelten Werte nicht wesentlich von den behandelten, so dass in spätere Auswertungen alle Patienten einbezogen wurden.

Tabelle 2a. Vergleich der Lipidwerte der Unbehandelten mit denen der Behandelten in der LDLR-Gruppe

LDLR	Fraglich Unbeeinflusste	Alle	Nur Beeinflusste
Gesamtcholesterin	374,7	370,6	337,7
LDL	303,2	298,4	260,2
Triglyceride	129,0	132,7	162,5
HDL	43,3	43,5	45,0

Tabelle 2b. Vergleich der Lipidwerte der Unbehandelten mit denen der Behandelten in der Apo B-Gruppe

Apo B	Fraglich Unbeeinflusste	Alle	Nur Beeinflusste
Gesamtcholesterin	319,3	314,3	293,0
LDL	245,6	239,0	205,6
Triglyceride	139,6	132,1	92,4
HDL	48,4	49,1	54,6

3.1 Gruppe mit LDL-Rezeptordefekt

Tabelle 3a. Alter (Jahre), Gewicht (BMI [kg/m²])

LDLR	Frauen		Männer	
Standardabweichung		(+)SD		(+)SD
Anzahl	20		34	
Alter	53,1	±15,5	58,1	±12,9
BMI	23,3	±4,4	24,1	±2,8

Tabelle 3b. Lipide (mg/dl)

LDL	261,4	±110,4	320,8	±91,5
Ges.chol.	327,9	±106,0	395,8	±95,9
HDL	46,3	±10,9	41,8	±13,0
TG	110,8	±50,8	145,7	±62,9

Das Alter der Männer bewegte sich zwischen 21 und 79 Jahren, 12 waren älter als 65 Jahre. Bei den Frauen umfasste die Altersspanne 24 bis 73 Jahre, 7 waren älter als 65 Jahre. Die Frauen waren durchschnittlich 5 Jahre jünger als die Männer.

Der durchschnittliche **BMI** war bei Männern und Frauen annähernd gleich. Bei der Aufschlüsselung der Einzeldaten hatten 5 Frauen und 9 Männer einen BMI $>25 \text{ kg/m}^2$, d.h. sie waren mäßig übergewichtig, 2 Frauen und 1 Mann hatten einen BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, sie waren adipös.

Die Werte für das **Gesamtcholesterin** lagen im Mittel bei Männern bei 395,8 mg/dl (217 – 587 mg/dl, in 23 Fällen $>350 \text{ mg/dl}$), bei Frauen bei 327,9 mg/dl (200- 624 mg/dl, in 6 Fällen $>350 \text{ mg/dl}$). Im Vergleich zu den Frauen wiesen die Männer knapp signifikant höhere Werte bei 5% - Niveau auf (Frauen \bar{x} 332,7 mg/dl vs Männer \bar{x} 391,4 mg/dl).

Die **LDL**-Plasmaspiegel betragen im Mittel bei Männern 320,8 mg/dl (147 – 534 mg/dl, bei 25 $>250 \text{ mg/dl}$). Bei den Frauen bewegte sich das LDL-Cholesterin durchschnittlich bei 261,4 mg/dl (143 – 476 mg/dl, bei 8 $>250 \text{ mg/dl}$). Die Männer aus dieser Gruppe wiesen durchschnittlich höhere LDL-Cholesterinwerte auf als die Frauen. Der Unterschied ist auf 5%-Niveau nicht signifikant.

Das **HDL**-Cholesterin belief sich im Mittel bei Männern auf 41,8 mg/dl (23 – 88 mg/dl, bei 16 $<40 \text{ mg/dl}$, bei 3 $>55 \text{ mg/dl}$), bei Frauen durchschnittlich auf 46,3 mg/dl (31 – 68 mg/dl, bei 7 $<40 \text{ mg/dl}$, bei 1 $>65 \text{ mg/dl}$). Bei 2 Männern und einer Frau war das erniedrigte HDL mit aktivem Zigarettenrauchen assoziiert. Die HDL-Plasmawerte der Frauen lagen im Mittel über denen der Männer.

Männer hatten einen durchschnittlichen Triglyceridspiegel von 146 mg/dl (63 – 309 mg/dl, 12 $>150 \text{ mg/dl}$), Frauen 110,8 mg/dl (42 – 235 mg/dl, 4 $>150 \text{ mg/dl}$).

Lp(a)-Messungen lagen nur für 15 Patienten und 7 Patientinnen vor. Bei 9 Männern bewegten sich die pathologisch erhöhten Werte zwischen 37 und 113 mg/dl, bei den Frauen war das Lp(a) nur in einem Fall gerade oberhalb des Normwertes und betrug 31 mg/dl. Bei 3 Männern und 5 Frauen lagen die Werte für das Lp(a) unter 10 mg/dl, bei 3 Männern und 1 Frau über 10 mg/dl.

**Tabelle 4a. FH. Erhöhtes Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK.
Männer (M) und Frauen (W)**

Ge- schlecht	Alter	Lp(a)	TC	LDL	HDL	TG	TC/ HDL	Rauchen	BMI	KHK
M	21	81	564	515	25	63	22,6	-	20,6	-
M	43	87	618	540	46	358	14,6	+	24,8	+
M	43	113	486	383	88	74	5,5	+	21,8	+
M	46	54	596	534	41	107	14,5	+	21,0	-
M	49	44	462	399	44	93	10,5	-	21,5	-
M	60	37	380	308	39	167	9,7	+	27,0	+
M	60	86	450	392	41	94	11,0	-	21,3	+
M	62	38	204	156	33	76	6,2	+	23,9	+
M	83	73	567	-	-	-	-	-	24,4	+
W	53	31	301	233	42	158	7,2	-	27,5	+

**Tabelle 4b. FH. Normales Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK.
Männer (M) und Frauen (W)**

Ge- schlecht	Alter	Lp(a)	TC	LDL	HDL	TG	TC/ HDL	Rauchen	BMI	KHK
M	53	3	452	398	30	121	15,1	+	27,0	+
M	57	12	360	306	30	122	12,0	-	24,8	-
M	59	24	474	416	33	112	14,4	+	22,2	-
M	60	8	429	340	51	191	8,4	+	25,3	-
M	65	15	374	317	38	122	9,8	-	25,0	+
M	66	3	357	269	50	192	7,1	-	21,7	+
W	33	5	308	219	37	235	8,3	-	21,8	-
W	35	2	227	174	36	88	6,3	+	22,9	+
W	43	2	251	207	31	65	8,1	+	25,8	-
W	46	14	308	246	45	85	6,8	+	20,8	-
W	64	9	223	174	41	42	5,4	+	22,4	+
W	66	6	200	146	42	83	4,8	-	21,7	-

Weder das LDL- noch das Gesamtcholesterin wiesen einen altersabhängigen Anstieg der Werte auf (Korrelationskoeffizient für das TC -0,12 für das LDL -0,22).

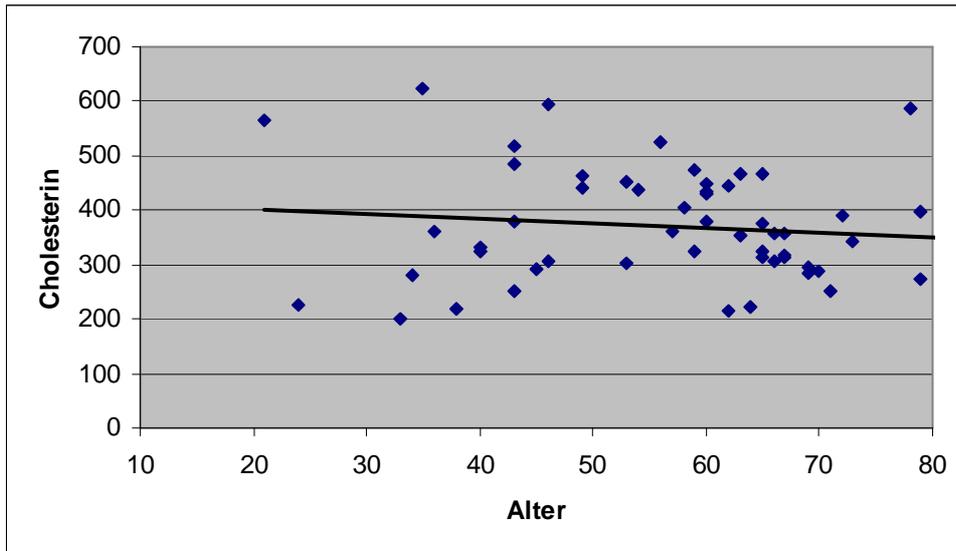


Abbildung 1: Abhängigkeit des Gesamtcholesterins (mg/dl) vom Lebensalter (Jahre)

Die Werte für das HDL und für die Triglyceride waren ebenfalls kaum mit dem Alter korreliert (Korrelationskoeffizient für das HDL 0,15 für die Triglyceride 0,15).

Die **Triglyceride** waren durchschnittlich bei den LDLR-Patienten mit Xanthomatose um 8% höher als bei denjenigen ohne Xanthome (nicht signifikant, mit Xanthom \bar{x} 138,37 mg/dl, ohne Xanthom \bar{x} 127,11 mg/dl).

Innerhalb der LDLR-Gruppe hatten Patienten mit **Xanthomen** signifikant höhere Mittelwerte sowohl für das Gesamt- als auch für das LDL-Cholesterin. Bei 9 Männern, die nur Xanthome in den Achillessehnen (n=8) oder nur in den Fingerstrecksehnen (n=1) hatten, bewegte sich das LDL-Cholesterin zwischen 206 und 518 mg/dl, bei Xanthomen in Achilles- und Fingerstrecksehnen zwischen 264 und 534 mg/dl. 6 Frauen hatten nur Achillessehnenxanthome (LDL-Cholesterin 143 - 570 mg/dl), 3 Frauen hatten Xanthome in den Achilles- und Fingerstrecksehnen (LDL-Cholesterin 233 - 476 mg/dl). Der jüngste Mann mit Xanthomen war 21 Jahre alt, der älteste 79 Jahre, die jüngste Frau mit Xanthomen war 33 Jahre alt, die älteste 73 Jahre.

3.2 Gruppe mit Apo B100-Defekt

Tabelle 5a. Alter (Jahre), Gewicht (BMI [kg/m²])

Apo B	Frauen		Männer	
Standardabweichung		±SD		±SD
Anzahl	38		16	
Alter	50,0	±17,4	53,1	±14,4
BMI	23,3	± 4,3	26,0	± 3,3

Tabelle 5b. Lipide (mg/dl)

LDL	240,1	±63,3	236,4	±71,2
Gesamtcholesterin	314,0	±62,3	314,9	±72,8
HDL	51,6	±11,0	43,2	±13,5
TG	100,3	±34,9	207,8	±207,2

Das Alter der Männer betrug zwischen 18 und 75 Jahren, 2 waren älter als 65 Jahre. Die Frauen waren 21 bis 79 Jahre alt, 10 waren älter als 65 Jahre. Im Schnitt waren die Frauen 3 Jahre jünger als die Männer.

Bei 7 Männern und 6 Frauen betrug der BMI >25 kg/m², je 2 Frauen und 2 Männer waren adipös mit einem BMI von >30 kg/m², drei Frauen und ein Mann waren untergewichtig, der BMI lag <18 kg/m².

Das **Gesamt-Cholesterin** der Männer bewegte sich zwischen 208 und 430 mg/dl (bei 6 >350 mg/dl). Die Werte der Frauen lagen im Mittel unter denen der Männer, ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen (206 – 537 mg/dl, bei 12 >350 mg/dl).

Die **LDL-Cholesterinwerte** betragen bei den Männern zwischen 139 und 359 mg/dl, bei 5 >250 mg/dl, bei Frauen fanden sich LDL-Cholesterinwerte zwischen 141 und 476 mg/dl, bei 15 >250 mg/dl. Es konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden (Frauen ø 240,1 mg/dl vs Männer ø 236,4 mg/dl).

Bei den **HDL**-Werten wiesen die Frauen Werte zwischen 33 und 80 mg/dl auf, 4 <40mg/dl, 3 >65 mg/dl, fünf Frauen rauchten aktiv. Männer hatten Werte zwischen 25 und 74 mg/dl, 7 lagen <40 mg/dl, 3 >55 mg/dl. In 5 Fällen handelte es sich um aktive Raucher, 7 waren Ex-Raucher. Die Frauen hatten im Mittel höhere Werte als die Männer (Frauen ø 51,6 mg/dl vs Männer ø 43,2 mg/dl).

Im Durchschnitt waren bei den Frauen die **Triglyceridwerte** signifikant niedriger als bei den Männern (Frauen 48 – 195 mg/dl, bei 3 >150 mg/dl vs. Männer 59 – 786 mg/dl, bei 7 >150 mg/dl). Die Herausnahme zweier Extremwerte bei den Männern veränderte diese Aussage nicht.

Von 26 FDB-Patienten lagen Messungen des **Lp(a)** vor. Bei Männern fanden sich pathologisch erhöhte Lp(a)-Werte in 2 Fällen (68 bzw. 91 mg/dl), normale Werte bestanden in 4 Fällen (3 <10 mg/dl). Frauen hatten in 6 Fällen erhöhte Werte (38 – 82 mg/dl), in 14 Fällen normale Werte (< 30 mg/dl, bei 10 <10 mg/dl, bei 4 zwischen 10 und 20 mg/dl)).

Tabelle 6a. FDB. Erhöhtes Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK. Männer (M) und Frauen (W)

Ge- schlecht	Alter	Lp(a)	TC	LDL	HDL	TG	TC/ HDL	Rau- chen	BMI	KHK
M	36	91	267	197	40	148	6,7	-	22,1	-
M	56	68	320	160	25	780	12,8	+	27,1	-
W	21	70	265	209	41	73	6,4	+	20,5	-
W	34	38	324	256	58	48	5,6	-	21,8	-
W	36	56	271	217	36	88	7,5	-	29,8	-
W	48	57	206	141	48	84	4,2	+	37,3	-
W	67	41	310	150	48	61	6,5	-	22,0	-
W D.m.*	70	82	353	249	80	122	4,4	+	33,7	-

Tabelle 6b. FDB. Normales Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK. Männer (M) und Frauen (W)

Ge- schlecht	Alter	Lp(a)	TC	LDL	HDL	TG	TC/ HDL	Rau- chen	BMI	KHK
M	39	2	251	187	36	142	7,0	-	22,3	-
M	41	18	326	249	60	86	5,4	+	22,5	-
M	44	2	430	359	38	167	11,3	+	28,0	-
M	57	3	401	304	74	114	5,4	+	22,4	-
W	23	2	374	293	56	126	6,6	-	22,0	-
W	25	5	241	173	57	56	4,2	-	19,6	-
W	27	2	351	262	61	142	5,8	-	21,5	-
W	27	13	355	278	52	124	6,8	+	18,7	-
W	30	2	290	198	72	100	4,1	-	20,7	-
W	30	4	270	191	54	127	5,0	+	20,8	-
W	33	2	260	212	35	64	7,4	-	17,9	-
W	40	11	240	176	51	66	4,7	-	20,4	-
W	43	4	284	202	62	148	4,6	-	26,7	-
W	49	19	300	230	54	78	5,6	-	21,2	-
W	55	5	354	283	44	137	8,0	-	21,1	-
W	58	10	322	261	41	110	7,8	-	28,9	-
W	64	2	313	225	52	179	6,0	-	28,8	-
W	75	6	364	292	55	85	6,6	-	24,3	-

* Abkürzungen siehe Anhang

Bei den FDB-Patienten stiegen die Gesamtcholesterin- und LDL-Werte mit dem Lebensalter leicht an (Korrelationskoeffizient für Gesamtcholesterin 0,28, für LDL 0,20).

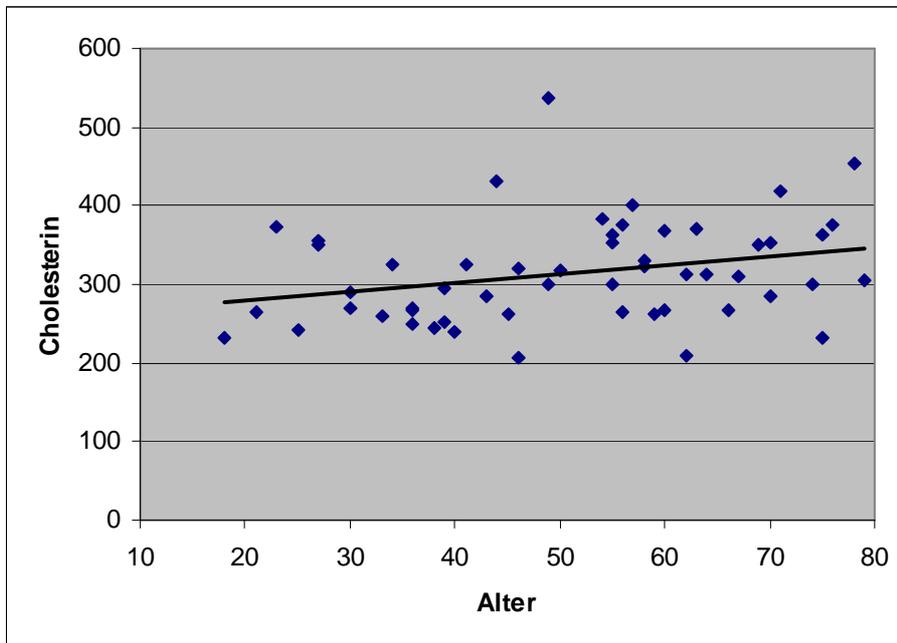


Abbildung 2: Abhängigkeit des Gesamtcholesterins (mg/dl) vom Lebensalter (Jahre)

Die HDL-Werte und die Triglyceride waren nicht mit dem Alter korreliert (Korrelationskoeffizient 0,11 für HDL, 0,12 für TG).

Fünf Männer im Alter von 36 bis 71 Jahren und 3 Frauen, 49, 50 und 58 Jahre alt, hatten **Xanthome**. Bei den Männern fanden sich Xanthome viermal nur in den Achillessehnen (LDL-Cholesterin 236 – 334 mg/dl), einmal in Achilles- und Fingerstrecksehnen (LDL-Cholesterin 319 mg/dl). Frauen hatten in zwei Fällen nur Achillessehnenxanthome (LDL-Cholesterin 238 bzw. 273 mg/dl), einmal in Achilles- und Fingerstrecksehnen (LDL-Cholesterin 476 mg/dl).

Als signifikant erwiesen sich bei Patienten mit Xanthomen die höheren Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte im Vergleich zu den ApoB-Patienten ohne Xanthomatose. Ein Zusammenhang einer Xanthomatose mit erhöhten Triglyceridspiegeln konnte innerhalb der FDB-Gruppe nicht festgestellt werden.

3.3 Vergleich von LDLR- mit Apo B100-Defekt

3.3.1 Lipide und Lipoproteine

Tabelle 7a. Alter (Jahre), Gewicht (BMI [kg/m²])

	Apo B*	LDL-R
Anzahl	54	54
M/W*	16/38	34/20
Alter	50,9 ± 16,5	56,2 ± 14,0
Frauen	50,0 ± 17,4	53,1 ± 15,5
Männer	53,1 ± 14,4	58,1 ± 12,9
BMI*	24,0 ± 4,2	23,8 ± 3,4
Frauen	23,3 ± 4,3	23,3 ± 4,4
Männer	26,0 ± 3,3	24,1 ± 2,8

Tabelle 7b. Lipide (mg/dl)

	Apo B*	LDL-R
LDL Durchschnittswert	239,0 ± 64,9	298,4 ± 102,2
Frauen	240,1 ± 63,3	261,4 ± 110,4
Männer	236,4 ± 71,2	320,8 ± 91,5
Gesamtcholesterin	314,3 ± 64,9	370,6 ± 104,2
Frauen	314,0 ± 62,3	327,9 ± 106,0
Männer	314,9 ± 72,8	395,8 ± 95,9
HDL	49,1 ± 12,3	43,5 ± 12,3
Frauen	51,6 ± 11,0	46,3 ± 10,9
Männer	43,2 ± 13,5	41,8 ± 13,0
Triglyceride	132,1 ± 124,3	132,7 ± 60,7
Frauen	100,3 ± 34,9	110,8 ± 50,8
Männer	207,8 ± 207,2	145,7 ± 62,9
Lp(a)	23,7 ± 28,8	34,0 ± 34,0

* Abkürzungen siehe Anhang

38 Frauen, 16 Männer mit Apo B-Defekt und 20 Frauen, 34 Männer mit LDL-Rezeptor-Defekt konnten untersucht werden. Das Durchschnittsalter in den beiden Frauengruppen war mit 50,0 (FDB) bzw. 53,1 Jahren (LDLR) nahezu gleich, während zwischen den beiden Männergruppen der Altersunterschied 5 Jahre betrug, 53,1 Jahre (FDB) bzw. 58,1 Jahre (LDLR).

Die überwiegende Anzahl der Patienten beider Gruppen war normalgewichtig (BMI bis 25 kg/m²) oder mäßig übergewichtig (BMI 25,1 – 29,9 kg/m²), 7 (3 Männer, 4 Frauen) von insgesamt 108 Patienten waren deutlich adipös (BMI >30 kg/m²), 4 Patienten (3 Frauen, 1 Mann) waren untergewichtig (BMI <18 kg/m²).

Die LDLR-Defekt-Patienten wiesen signifikant höhere LDL- und Gesamtcholesterinwerte auf als die FDB-Patienten. Beim Vergleich der Männer der beiden untersuchten Gruppen stellte sich das gleiche signifikante Ergebnis heraus. Bei den Frauen war die gleiche Tendenz erkennbar ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

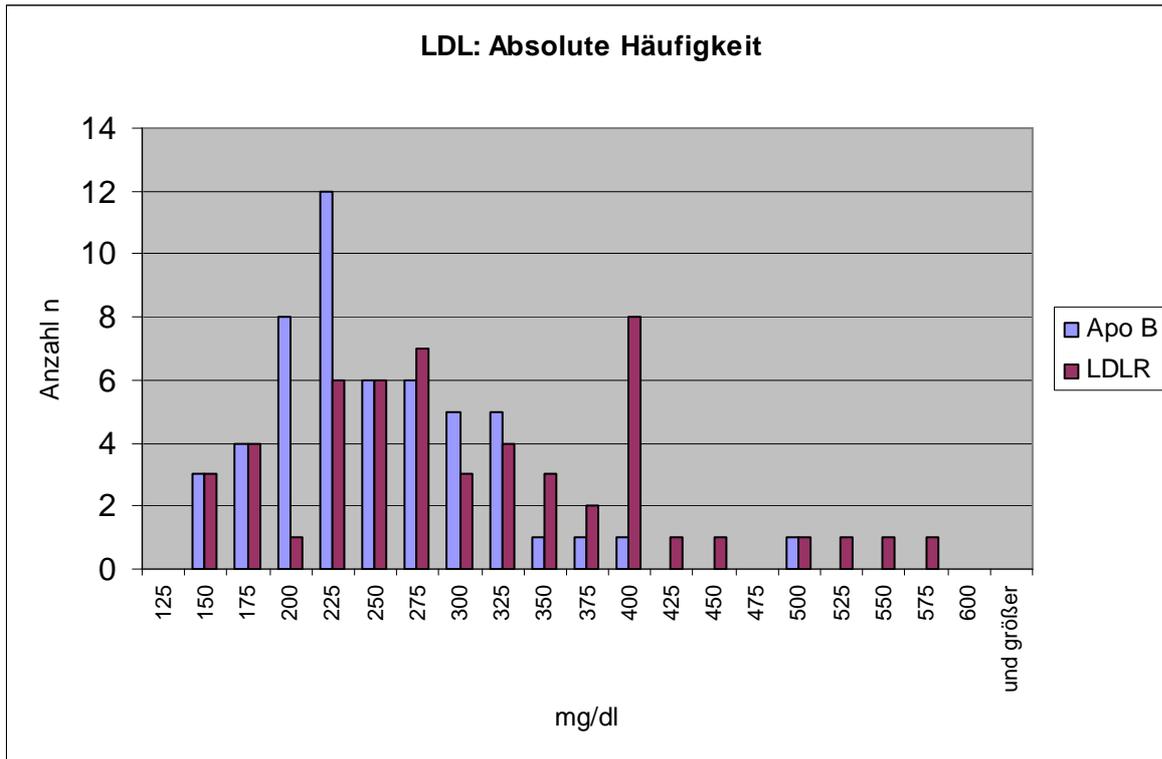


Abbildung 3: Vergleich der absoluten Häufigkeiten des LDL-Cholesterins von FDB mit FH

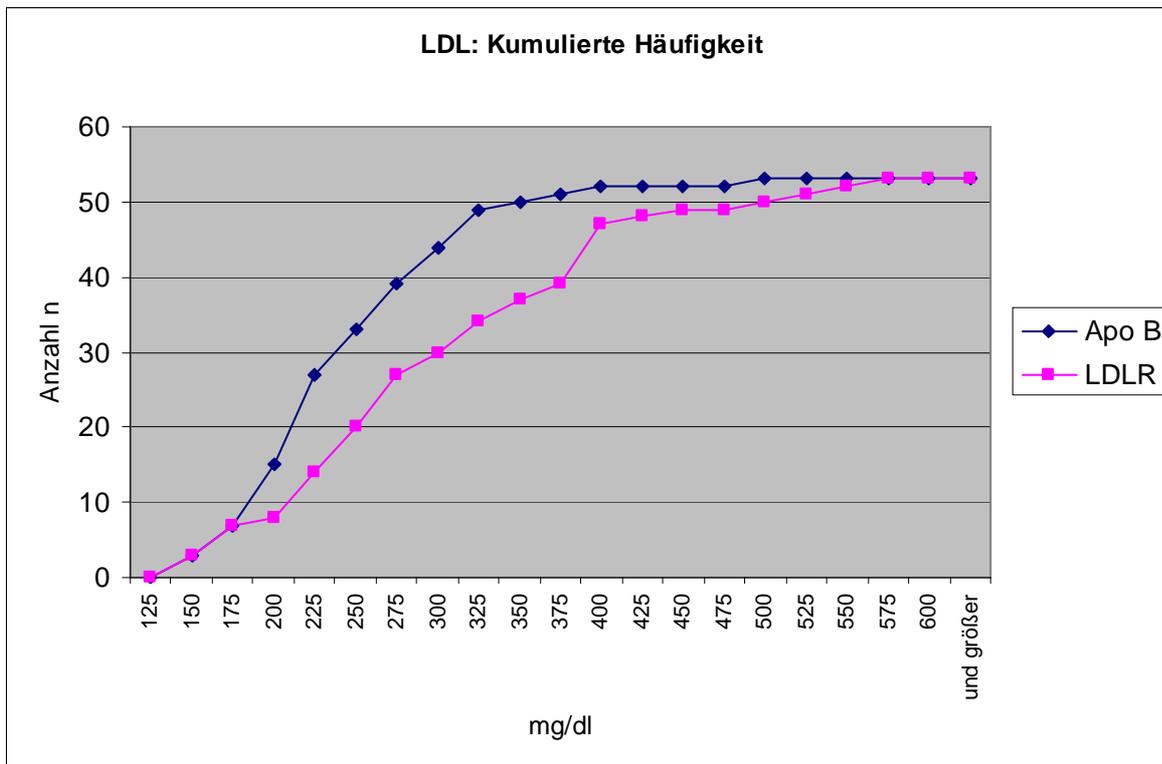


Abbildung 4: Vergleich der kumulierten Häufigkeiten des LDL-Cholesterins von FDB mit FH

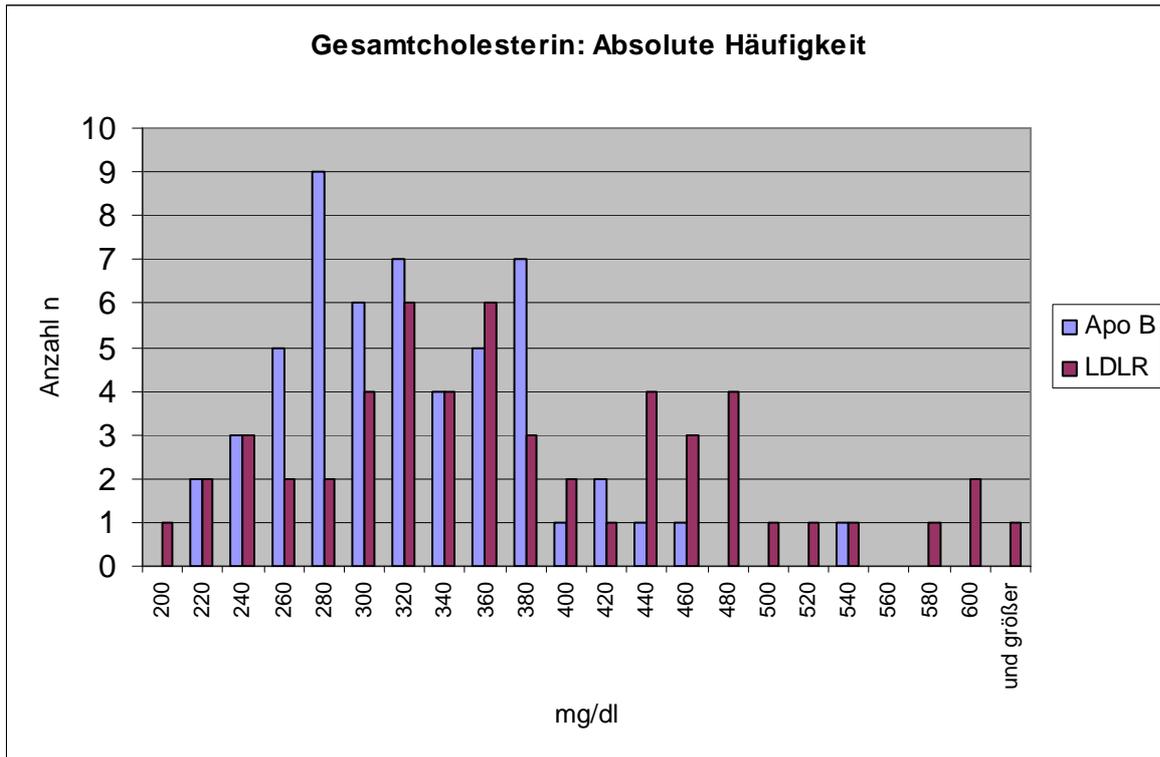


Abbildung 5: Vergleich der absoluten Häufigkeiten des Gesamtcholesterins von FDB mit FH

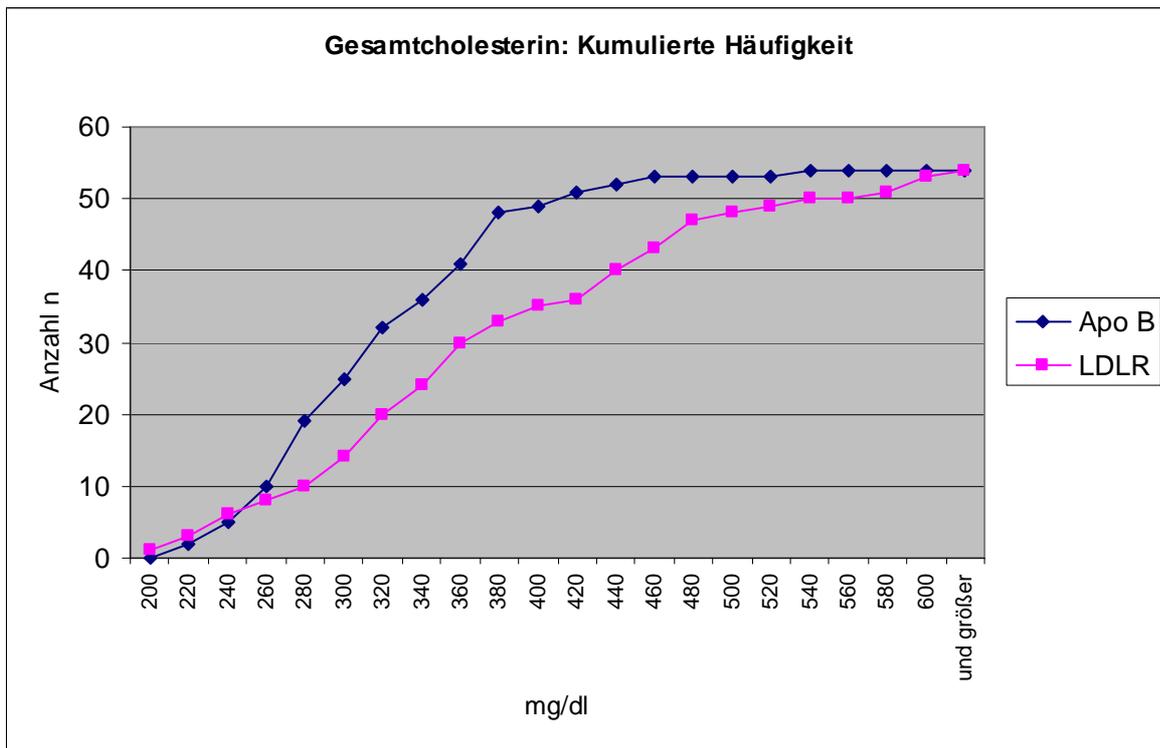


Abbildung 6: Vergleich der kumulierten Häufigkeiten des Gesamtcholesterins von FDB mit FH

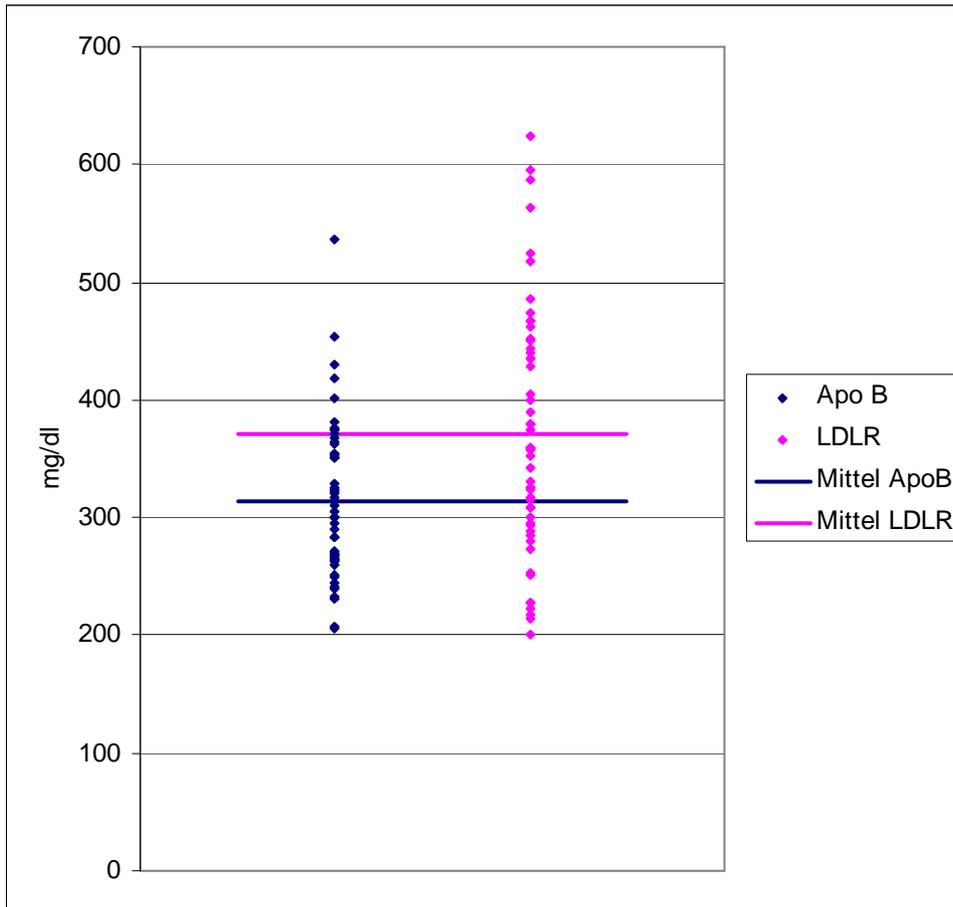


Abbildung 7: Vergleich der Gesamtcholesterinwerte (mg/dl) von FDB mit FH

Die HDL-Werte der Apo B100-Patienten lagen signifikant höher als die der FH-Gruppe. Sowohl die Frauen als auch die Männer aus der FDB-Gruppe wiesen im Vergleich zu der FH-Gruppe höhere HDL-Spiegel auf.

Ein HDL <40 mg/dl hatten in der FDB-Gruppe 7 Männer und 4 Frauen, in der FH-Gruppe 16 Männer und 7 Frauen. Bei den 7 FDB-Männern war das niedrige HDL in 6 Fällen von Triglyceriden von >150 mg/dl begleitet, der BMI bei diesen 6 lag in 5 Fällen >25 kg/m², bei den 4 Frauen mit FDB und niedrigem HDL waren bei allen die Triglyceride <150 mg/dl, 2 von ihnen hatten einen BMI >25 kg/m².

Von 16 FH-Männern mit einem HDL <40 mg/dl hatten 6 Triglyceride von >150 mg/dl und 4 einen BMI >25 kg/m². Von 7 Frauen mit einem HDL <40 mg/dl hatten nur 2 Triglyceride >150 mg/dl, einmal begleitet von einem BMI >25 kg/m². 4 Frauen mit niedrigem HDL hatten einen BMI >25 kg/m², aber Triglyceride <150 mg/dl.

Bei den Triglyceriden waren im Vergleich geringfügig höhere Werte bei den Apo B-Patienten als bei den LDLR-Patienten zu verzeichnen.

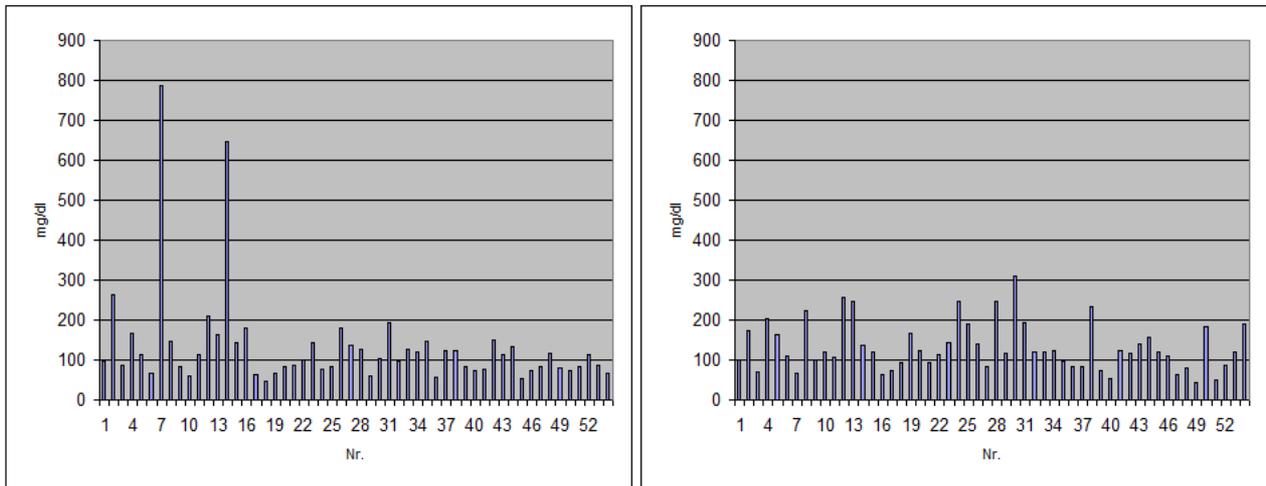


Abbildung 8 (links): Triglyceride innerhalb Apo B-Gruppe
Abbildung 9 (rechts): Triglyceride innerhalb LDLR-Gruppe

Bei 48 von 108 Patienten war eine Lp(a)-Messung erfolgt. Bei 2 Männern mit FDB bewegte sich das Lp(a) oberhalb von 30 mg/dl (68, 91 mg/dl), bei 9 Männern mit FH fanden sich pathologische Werte (37 – 113 mg/dl). 6 Frauen mit FDB hatten erhöhte Lp(a)-Werte (38-82 mg/dl), nur eine Frau mit LDL-Rezeptor-Defekt hatte ein gering erhöhtes Lp(a) von 31 mg/dl. Die übrigen Patienten beider Gruppen hatten Werte < 30 mg/dl, überwiegend sogar < 10 mg/dl.

Tabelle 8. Vergleich der Plasmalipidspiegel von Patienten mit Xanthomen oder ohne Xanthome

Gesamtcholesterin	mit Xanthom	ohne Xanthom	Signifikanz
LDLR*	410,0	331,3	s
Apo B*	365,3	305,4	s
LDL*			
LDLR	335,7	262,4	s
Apo B	297,3	228,7	s, einseitig
TG*			
LDLR	138,4	127,1	n.s.
Apo B	106,0	136,7	n.s.

* Abkürzungen siehe Anhang

Xanthome wurden signifikant häufiger bei LDLR-Patienten diagnostiziert als in der FDB-Gruppe.

Sowohl in der LDLR- als auch in der FDB-Gruppe wiesen die Xanthomträger signifikant höhere Gesamtcholesterin- und LDL-Werte auf als diejenigen ohne Xanthome. In der FDB-Gruppe erreichte das LDL nur einseitig das Signifikanzniveau.

In keiner der beiden Gruppen wiesen Patienten mit Xanthomen höhere Triglyceridwerte auf als Patienten ohne Xanthomatose.

3.3.2 Risikofaktoren für Atherosklerose

Tabelle 9. Übersicht über die Risikofaktoren

	Apo B*	LDL-R*	Sign.versch.* zu 5% Niveau
BMI*	24,0	23,8	nein
Arterielle Hypertonie	14,8%	14,8%	nein
Diabetes mellitus	1,9%	0,0%	nein
Hyperurikämie	4,0%	3,8%	nein
Raucher	42,6%	48,0%	nein

*Abkürzungen siehe Anhang

Bezüglich des Zigarettenkonsums und des BMI gab es in den beiden untersuchten Gruppen kaum Unterschiede:

23 (43%) der **FDB**-Patienten und 24 (44%) der **LDLR (FH)**-Patienten waren **Raucher**. Vier LDLR-Patienten machten diesbezüglich keine Angaben (48,0% vs 42,6% bezogen auf die jeweilige Stichprobengröße).

In der Gruppe mit **FDB** befanden sich 12 Raucher, jetzt 41 – 75 Jahre alt. 7 waren Ex-Raucher (41 – 57 Jahre mit 11 bis 40 packyears [py]). 9 hatten vor dem 20. Lebensjahr begonnen zu rauchen. Die 5 noch aktiven Raucher (12 bis 22 py) waren 60 – 75 Jahre alt, hatten LDL-Werte zwischen 139 und 305 mg/dl. In einem Fall wurde ein erhöhtes Lp(a) gemessen.

Unter den weiblichen FDB-Patienten befanden sich 11 Raucherinnen, 6 davon Ex-Raucherinnen (0,3 bis 34 py). Die 5 aktiven Raucherinnen (3,5 bis 42 py), 27 bis 76 Jahre alt (4: 30 – 46 Jahre), hatten ein LDL-Cholesterin zwischen 141 und 302 mg/dl, bei 3 von ihnen war das Lp(a) erhöht.

In der Gruppe mit **FH** fanden sich 18 Raucher, jetzt 43 bis 79 Jahre alt (8: 43 – 60 Jahre), 16 von ihnen waren Ex-Raucher (6 bis 44 py). 9 hatten vor dem 20. Lebensjahr zu rauchen begonnen. Die 2 noch aktiven Raucher (12,75 ; 17,25 py) hatten LDL-Cholesterinwerte von 236 und 534 mg/dl, bei einem war das Lp(a) erhöht.

In der weiblichen FH-Gruppe waren alle 6 ehemalige/Ex-Raucherinnen (35 bis 73 Jahre, 0,25 bis 25 py), 2 hatten vor dem 20. Lebensjahr begonnen. Ihr LDL-Cholesterin lag zwischen 170 und 570 mg/dl, keine hatte ein erhöhtes Lp(a).

Der Mittelwert für den **BMI** aller Personen lag bei den Apo B-Patienten bei 24,0 kg/m² und bei den LDLR- Patienten bei 23,8 kg/m².

In den beiden untersuchten Gruppen wiesen gleich viele Patienten eine **Hypertonie** auf (jeweils 8 Patienten, 14,8%).

Ein LDLR-Patient litt an einem **Diabetes mellitus** Typ II, kein Apo B-Patient (1,9% zu 0%).

Eine **Hyperurikämie** wurde bei jeweils zwei Personen in beiden Gruppen diagnostiziert. Bei vier Apo B-Patienten und bei zwei LDLR-Patienten lagen diesbezüglich keine Angaben vor (4,0%, bzw. 3,8% bezogen auf die Stichprobengröße).

3.3.3 Folgeerkrankungen

Tabelle 10. Übersicht über die Folgeerkrankungen

	Apo B*	LDL-R*	Sign.versch.*
KHK*	5,6%	41,8%	ja
Angina pectoris	3,7%	30,9%	ja
Infarkt	5,6%	20,4%	ja
Bypass	0,0%	18,5%	ja
PTCA*	3,7%	18,5%	ja
TIA*	1,9%	3,7%	nein
Insult	1,9%	1,9%	nein
pAVK*	3,7%	5,6%	nein
Xanthom	14,8%	50,0%	ja

*Abkürzungen siehe Anhang

3.3.3.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Als KHK definierten wir: Angina pectoris (positives Belastungs-EKG für Ischämie), erlittener Infarkt, Bypass-Träger und Patienten mit erfolgter PTCA (Perkutane Transluminale Coronarangioplastie mittels Ballonkatheter).

Tabelle 11a. FH. KHK und Risikofaktoren. Männer (M) und Frauen (W)

Ge- schlecht	Alter KHK Ap, MI Interv.	TC	LDL	HDL	TG	Lp(a)	Rau- chen	Hyper- tonie	Dm	Hyper- uri- kämie	BMI	Aktuel les Alter
M	32 Ap	440	382	50	82	-	-	-	-	-	23	49
M	32 MI/60 Ap	374	317	38	122	15	-	+	-	-	25	65
M	32 P/33 Ap	380	293	37	248	-	+Ex	+	-	-	25	43
M	37 P	486	383	68	74	113	+Ex	-	-	-	23,9	43
M	37 Ap,B	518	431	46	205	87	+Ex	-	-	-	24,8	43
M	38Ap/39MI/ 45B/47TIA/ 48P	444	391	25	138	36	+Ex	-	-	-	23,9	62+
M	40 Ap	435	359	31	246	-	k.A.	-	-	-	26	60+
M	40 Ap,MI,B	353	266	48	256	-	+Ex	-	-	-	23,6	63
M	41 Ap/ 42 B	359	299	36	120	-	-	-	-	-	24,9	66
M	41MI/45 B	326	240	37	246	-	-	+	-	-	30,2	65
M	42 B	450	392	41	94	86	-	-	-	-	21,8	60+
M	43Ap, MI, P	452	398	30	121	3	+Ex	-	-	-	27	53
M	45 Ap	315	264	27	119	-	+Ex	-	-	-	28,4	65
M	46 Ap	343	266	48	145	-	+Ex	-	-	+	26,8	73
M	47 MI/ 48 B/51P/ 46 Insult	357	269	50	192	3	+Ex	+	-	-	21,7	67
M	50 Ap	587	-	-	309	73	-	-	-	-	24,4	78+
M	57 Ap, MI	399	323	48	140	-	+Ex	+	-	-	23,9	79+
W	38 MI, B/ 42 TIA	524	476	42	119	-	-	-	-	-	26,3	56
W	39 Ap, B, P	301	233	36	158	31	-	-	-	-	27,5	53
W	57 MI, P/ 63 Ap, P	285	191	57	185	-	+Ex	+	-	-	24,8	69
W	62 Ap	253	170	68	73	-	+Ex	+	-	-	21,2	71
W	72 MI, P	228	143	61	121	-	+Ex	-	-	-	-	73+

***M** Männer, **W** Frauen, **MI** Myokardinfarkt, **Interv.** Intervention, **B** aortocoronarer Bypass, **TIA** Transitorisch-ischämische Attacke, **P** PTCA, **Ap** Angina pectoris, **Ex** Ex-Raucher, + verstorben

Tabelle 11b. FDB. KHK und Risikofaktoren. Männer (M) und Frauen (W)

Ge- schlecht	Alter KHK Ap, MI Interv.	TC	LDL	HDL	TG	Lp(a)	Rau- chen	Hypert- onie	Dm	Hyperu- rikämie	BMI	Aktuelle s Alter
M	41,Ap,MI,P	301	236	32	163	-	+18	-	-	-	26,6	55
M	62,MI	231	171	43	85	-	+Ex	+	-	-	24,4	75
W	53Ap,MI/ 59P,TIA/ 60 Insult	351	265	47	195	-	-	+	-	-	22,6	69

***M** Männer, **W** Frauen, **MI** Myokardinfarkt, **Interv.** Intervention, **B** aortocoronarer Bypass, **TIA** Transitorisch-ischämische Attacke, **P** PTCA, **Ap** Angina pectoris, **Ex** Ex-Raucher, + verstorben

Unter den 23 KHK-Patienten in der LDLR-Gruppe waren fünf Frauen, die im Mittel mit $53,6 \pm 14,8$ Jahren an ersten KHK-Symptomen litten und 18 Männer, die bei Erstmanifestation im Mittel $41,0 \pm 6,5$ Jahre alt waren.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren in der Gruppe FH 5 Männer (60, 60, 62, 78, 79 Jahre) und 1 Frau (73 Jahre) an ihrer KHK verstorben, in der FDB-Gruppe keiner. Zwischen dem akuten Herzinfarkt und dem Tod lagen bei den Männern 17, 18, 20, 22 und 28 Jahre, bei der Frau 1 Jahr. Bei den Überlebenden des akuten Infarkts betrug der Abstand vom Zeitpunkt des Infarkts bis zu unserer Datenauswertung 2005 zwischen 5 und 27 Jahren.

Von den 5 verstorbenen Männern hatten 2 nie geraucht, 1 ohne Angabe, 2 Ex-Raucher. Bei den Frauen mit KHK waren 3 Ex-Raucherinnen, 2 hatten nie geraucht.

64 Männer und 2 Frauen hatten eine arterielle Hypertonie.

Die KHK-Betroffenen in der FDB-Gruppe waren eine Frau (Erstmanifestation 53 Jahre) und zwei Männer (Erstmanifestationen 62 Jahre bzw. 41 Jahre).

Eine Angina pectoris wurde mit 30,9% signifikant häufiger bei der FH-Gruppe diagnostiziert als in der FDB-Gruppe (3,7%).

Signifikant mehr LDLR-Patienten erlitten einen Herzinfarkt als Apo B-Patienten (20,4% vs 5,6%). Beide Männer mit KHK waren Raucher (1 aktiv, 1 Ex), die Frau mit KHK rauchte nicht. Einer der beiden Männer und die Frau hatten einen arteriellen Hochdruck.

Der Zeitabstand vom Herzinfarkt zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 13, 14, 16 Jahre.

Unter den LDLR-Patienten befanden sich signifikant mehr Bypasssträger als in der Gruppe der Apo B-Patienten (18,5% vs. 0%).

Eine PTCA war in der Gruppe der LDLR-Patienten signifikant häufiger durchgeführt worden als in der Vergleichsgruppe (18,5% vs 3,7%).

3.3.3.2 Extrakardiale Atherosklerose, Duplexsonographie

Tabelle 12a. FH. Duplexbefunde, Risikofaktoren. Männer und Frauen (M/W)

Ge- schlecht	Alter TIA pAVK	LDL	Rauchen	Blutdruck	Carotis	TIA/ pAVK	Aktuelles Alter
M	-	236	+	120/70	1	-	45
M	-	263	unbek	120/80	1	-	59
M	-	216	-	140/85	4	-	79
M	-	431	+Ex	140/95	4	-	43
M	-	221	unbek	135/70	1	-	69
M	-	392	+	130/85	1	-	
M	-	264	+Ex	120/70	4	-	65
M	-	392	-	110/80	3	-	60+
M	-	308	+Ex	120/80	1	-	60
M	-	266	+Ex	110/70	1	-	73
M	-	340	+Ex	155/80	3	-	60
M	-	323	+Ex	180/90	1	-	79+
M	-	293	+Ex	145/98	1	-	43
M	-	269	+Ex	120/80	4	-	67
M	-	398	+Ex	115/80	1	-	53
M	-	306	-	130/80	1	-	57
M	-	399	-	155/100	1	-	49
M	38	383	+Ex	130/80	2	pAVK	43
M	47	240	-	120/90	1	-	65
M	47 38	391	+Ex	140/80	4	TIA pAVK	62+
W	-	246	+Ex	120/80	1	-	46
W	-	170	+Ex	145/80	2	-	71
W	-	345	-	130/80	1	-	58
W	-	375	-	120/80	1	-	54
W	-	207	-	130/80	1	-	43
W	-	174	-	120/80	1	-	64
W	-	191	+Ex	150/85	2	-	69
W	-	253	-	110/70	1	-	67
W	-	570	+Ex	120/80	1	-	35
W	-	143	+Ex	125/80	4	-	73+
W	42	476	-	120/80	4	TIA	56
W	44	233	-	110/60	1	pAVK	53

*M Männer, W Frauen, TIA Transitorische Ischämische Attacke, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, Ex Ex-Raucher, Carotis Untersuchungsergebnis der Duplexsonographie (siehe 2.2.3), + verstorben

Tabelle 12b. FDB. Duplexbefunde. Risikofaktoren. Männer und Frauen (M/W)

Ge- schlecht	Alter TIA pAVK	LDL	Rauchen	Blutdruck	Carotis	TIA/ pAVK	Aktuelles Alter
M	-	334	-	170/110	3	-	71
M	-	182	+Ex	180/100	1	-	60
M	-	171	+Ex	150/95	1	-	75
M	-	305	+Ex	125/80	1	-	63
M	-	319	+Ex	110/80	1	-	54
M	-	226	+Ex	120/80	1	-	62
M	-	-	+Ex	120/85	1	-	56
W	-	201	-	125/80	1	-	74
W	-	230	-	130/80	1	-	49
W	-	308	-	110/60	1	-	55
W	-	225	+Ex	140/90	1	-	64
W	-	283	-	120/80	1	-	55
W	-	265	-	120/80	1	-	69
W	-	249	+Ex	180/85	1	-	70
W	-	273	-	170/90	1	-	58
W	-	224	-	150/100	1	-	79
W	-	206	-	110/70	1	-	66
W	36	476	-	130/85	2	pAVK	49
W	47 47	294	+Ex	160/85	4	TIA pAVK	60
W	60	265	-	150/80	4	TIA	69

***M** Männer, **W** Frauen, **TIA** Transitorische Ischämische Attacke, **pAVK** periphere arterielle Verschlusskrankheit, **Ex** Ex-Raucher, **Carotis** Untersuchungsergebnis der Duplexsonographie (siehe 2.2.3), + verstorben

Bei 48 Patienten mit **FH** lag ein Duplexsonographiebefund vor.

- 16 (33,3%) keine Plaques
- 25 (52,1%) Plaques
- 7 (14,6%) Stenose der A. carotis interna

Bei 46 Patienten mit **FDB** lag ein Duplexsonographiebefund vor.

- 26 (56,5%) keine Plaques
- 18 (39,1%) Plaques
- 2 (4,3%) Stenose der A. carotis interna

Bei zwei LDLR-Patienten und einem Apo B-Patienten wurde eine transitorische ischämische Attacke diagnostiziert (3,7% vs 1,9%). Dieses Ergebnis war nicht signifikant. Von den jeweils 54 Patienten aus beiden Gruppen hatten ein FH-Patient und ein FDB-Patient einen **apoplektischen Insult** erlitten (jeweils 1,9%).

Die Symptome eines **arteriellen Verschlusses** der Beinarterien wiesen drei LDLR-Patienten im Vergleich zu zwei Apo B-Patienten auf (5,6% vs 3,7%).

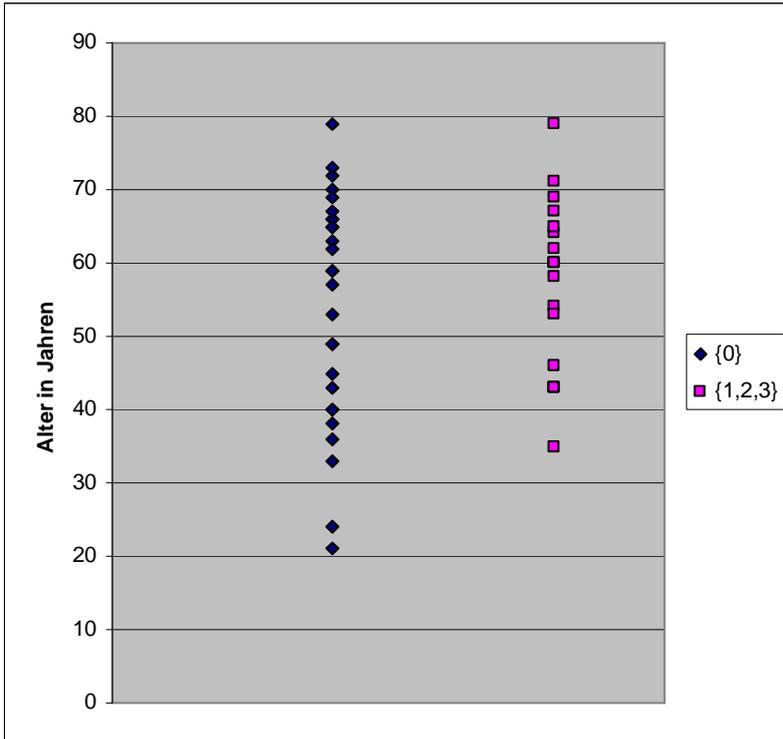


Abbildung 10: Zusammenhang von Lebensalter und Ergebnis der Duplexsonographie-Untersuchung in der LDLR-Gruppe

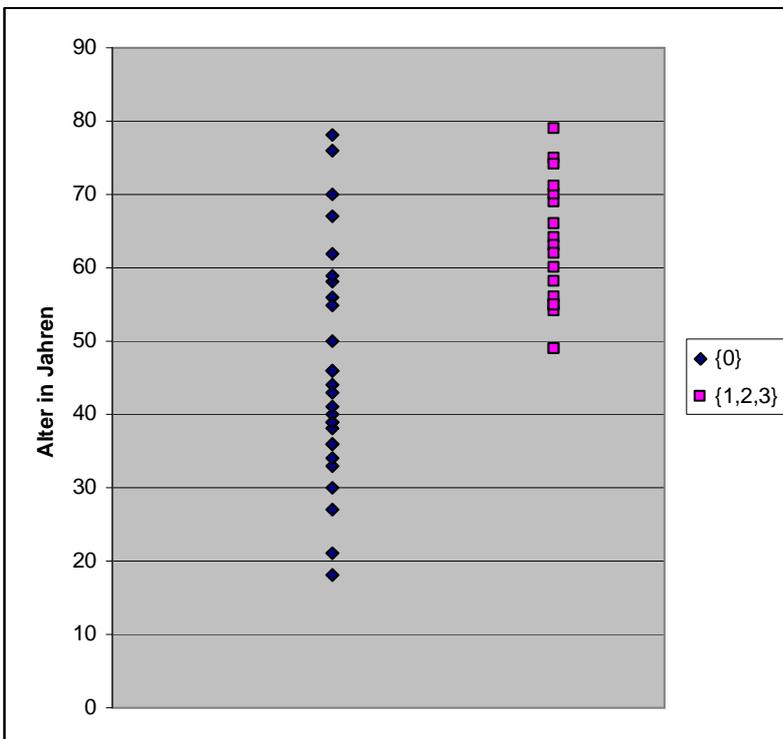


Abbildung 11: Zusammenhang von Lebensalter und Ergebnis der Duplexsonographie-Untersuchung in der Apo B100-Gruppe

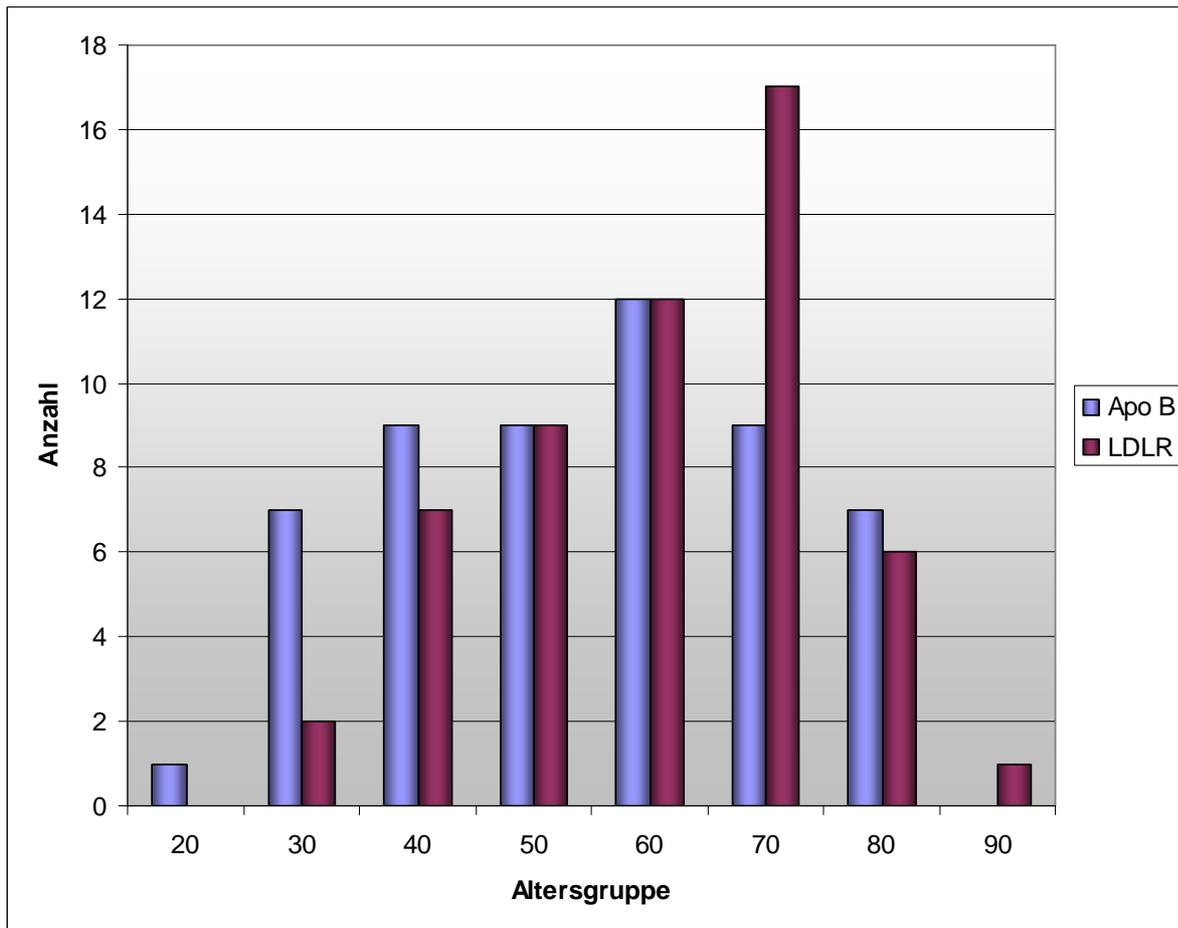


Abbildung 12: Altersverteilung der Apo B100-Gruppe und der LDLR-Gruppe
 Altersgruppe 30 bedeutet > 20 und ≤ 30 Jahre etc

3.4 Mutationen

3.4.1 LDL-Rezeptor-Gen

Zur Identifikation und Charakterisierung der LDL-Rezeptor-defekten Familiären Hypercholesterinämie benutzten wir seit 1980 zellbiochemische Methoden, die auf Goldstein und Brown [39] zurückgingen. Mithilfe der in der Zellkultur aus Hautfibroblasten gemessenen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase (pmol/mg x min) und einem Quotienten aus verestertem zu Gesamtcholesterin konnten wir Patienten mit heterozygotem oder homozygotem Rezeptordefekt und Gesunde sicher voneinander unterscheiden [31]. Bei den meisten Patienten haben wir später durch molekulargenetische Analysen den früheren Befund bestätigt [30]. Unter den untersuchten Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (FH) [40] fand sich bei einem Indexpatienten und seinem Sohn die Val408Met- Mutation [41], die bis dahin nur in Südafrika [42] und in den Niederlanden [43] beschrieben worden war.

In unserer Publikation von 1995 [44] sind zwei interessante Stammbäume enthalten. Zu dem ersten gehört der Patient # 15 der hier beschriebenen FH-Gruppe. Der Vater des Patienten mit Normo-Cholesterinämie hat einen LDL-Rezeptor-Defekt, die Mutter mit phänotypisch klassischer Familiärer Hypercholesterinämie eine andere Mutation als der Ehemann. Der gemeinsame Sohn hat die defekten Allele beider Eltern geerbt und eine medikamentös therapieresistente Hypercholesterinämie, begleitet von einem sehr hohen Lp(a) von 113 mg/dl. Er wird seit dem 16.

Lebensjahr durch LDL-Apherese behandelt. Im Alter von 22 Jahren sind noch keine kardiovaskulären Schäden nachweisbar.

Im zweiten Stammbaum ist Patientin # 20 aus der FH-Gruppe enthalten, die 23jährige Schwester eines homozygoten 15jährigen Knaben. Sie weist wie ihre Eltern und zwei Geschwister als heterozygote Merkmalsträger grenzwertig erhöhte Cholesterinwerte auf. Der älteste Bruder ist nicht von FH betroffen, der jüngste Bruder, bei dem die Mutation auf beiden Allelen vorliegt (homozygoter LDLR-Defekt), hat sehr hohe Cholesterinwerte.

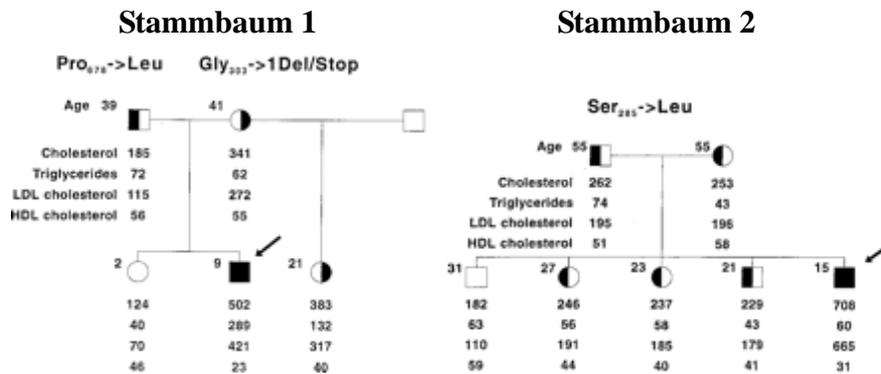


Abbildung 13 : Beispiel zweier Familienuntersuchungen [44]

Bis 1991 waren in unserer Ambulanz 31 Familien molekulargenetisch charakterisiert worden. Im Rahmen des MED PED Programms identifizierten Weiss et al [33] weitere 13 bis dato nicht beschriebene Mutationen, die sie bei der Untersuchung der ganzen Länge des LDL-Rezeptor-Gens fanden (Promotor und Exone 1-18). Am häufigsten fanden sich Mutationen im Exon 4. In der Literatur [45] finden sich insgesamt 186. Das Exon 4 kodiert für die Bindungsregion des Rezeptors. Es wurden 15 missense und 2 nonsense Mutationen identifiziert, 4 kleine Insertionen/Deletionen, 2 in frame Insertionen/Deletionen und 1 splice site Mutation.

Die in fünf Klassen von Funktionsstörungen eingeteilten Mutationen [46] im LDL-Rezeptor-Gen reduzieren die Bindungsaktivität des Rezeptors auf weniger als 2% des Normalen. Wenigstens sieben unserer Patienten hatten eine Rezeptor-Restfunktion unter 2%. Sie hatten besonders hohe Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte (TC 437 ± 63 mg/dl), ein Befund, der auch in der Literatur belegt ist [46]. 17 Münchner Patienten hatten Rezeptordefekte mit einer Restfunktion von mehr als 5% oder einer unbekanntem Restfunktion.

Neben Mutationen, die zu deutlicher Reduktion der Rezeptorfunktion führen, sind auch Polymorphismen [47; 47a] bekannt, die keine Veränderung der Funktion nach sich ziehen („silent mutations“). In unserem Patientengut wurden acht Polymorphismen ohne begleitende Störung der Rezeptorfunktion beschrieben [48].

Insgesamt sind in unserer Ambulanz 52 verschiedene Mutationen festgestellt worden, 11 waren aus der Literatur bereits bekannt. 3 Mutationen fanden sich bei je zwei Familien (z.T. nicht publizierte Daten: International Workshop on Familial Hypercholesterolemia and LDL-Receptor, Amsterdam 1997).

3.4.2 Apolipoprotein B100-Gen

In Übereinstimmung mit Befunden aus der Literatur suchten wir bei allen Patienten nach den zwei Mutationen, die bei der europäischen Bevölkerung am häufigsten vorkommen, R3500Q [11] und

R3531C [14]. In der Gruppe der Münchner Poliklinik wurde nur die R3500Q-Mutation gefunden [33].

3.5 MED PED

Im Folgenden werden beispielhaft für die Dauer der deutschlandweiten Studie zur Erfassung von familiären Störungen des Cholesterinstoffwechsels Zahlen des Jahres 1996 vorgestellt.

Im Jahr 1996 wurden in die Münchner Stoffwechselambulanz 350 Männer und 296 Frauen mit Hyperlipidämien überwiesen. 147 Männer und 202 Frauen hatten nach den oben genannten Kriterien ein erhöhtes Cholesterin, 122 Männer und 56 Frauen hatten eine Hypertriglyceridämie, 81 Männer und 38 Frauen eine kombinierte Hyperlipidämie (erhöhtes Cholesterin und erhöhte Triglyceride). 26 Männer (7,4%) und 16 Frauen (4,4%) hatten eine bekannte koronare Herzerkrankung.

21 Männer hatten außer der Hypercholesterinämie keinen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, 16 einen weiteren Risikofaktor, 4 hatten 2 zusätzliche Risikofaktoren, 1 hatte 3 RF. 26, davon 11 ohne RF außer Hypercholesterinämie, 11 mit einem weiteren RF, hatten eine koronare Herzerkrankung, von denen 7 mit einem Statin behandelt wurden, 3 mit Statin und Anionenaustauschharz, 3 mit anderen Lipidsenkern, in der Regel mit einem Fibrat. Von 26 Männern mit KHK waren 12 unbehandelt, von 16 Frauen mit KHK 9 unbehandelt. Alle Männer mit zwei oder drei kardiovaskulären Risikofaktoren stellten sich ohne cholesterinsenkende Therapie vor, während unter den Frauen mit gleicher Konstellation drei eine lipidsenkende Therapie durchführten.

Zusammenfassend stellen sich die Zahlen des Jahres 1996 bei der Gesamtheit der mit Hyperlipidämie Überwiesenen so dar: Von 296 Frauen hatten 14,9% eine arterielle Hypertonie, 7,1% einen Diabetes mellitus Typ II, 27% waren aktive Raucherinnen. 8 Frauen hatten einen Myokardinfarkt erlitten (2,7%), von denen 1 mit PTCA, 2 mit aortokoronarem Bypass behandelt worden waren. 3 (0,3%) litten unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, 3 (0,3%) hatten eine TIA überstanden, 2 (0,6 %) einen apoplektischen Insult.

350 Männer hatten in 11,4% eine arterielle Hypertonie, in 5,4% einen Diabetes mellitus Typ II, 29,7% waren Raucher. 33 hatten einen Myokardinfarkt erlitten, je vier waren mit PTCA oder aortokoronarem Bypass versorgt worden. In 5 (1,4%) Fällen bestand eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, 1 (0,3%) TIA und 7 (2%) apoplektische Insulte hatten sich ereignet.

In der Gruppe der Patienten mit reiner Hypercholesterinämie fanden wir 38 (5,9%) mit einer familiären Form, in 29 (76%) Fällen bewegte sich das Gesamtcholesterin im Plasma zwischen 250 und 300 mg/dl, bei 8 (21%) zwischen 301 und 400 mg/dl, bei einem Patienten lag der Wert über 400 mg/dl. Von diesen Patienten waren 7 in der Vergangenheit behandelt worden. 163 Familienmitglieder dieser 38 Patienten schickten Fragebögen und eine Blutprobe. Von ihnen hatten 106 (65%) eine Hypercholesterinämie, 118 (25%) hatten unterschiedliche gemischte Hyperlipidämien.

Im gleichen Zeitraum wurden in Hamburg 39 Patienten mit einer Familiären Hypercholesterinämie identifiziert. Von 372 antwortenden Verwandten hatten 73 ebenfalls eine Hypercholesterinämie, 209 andere Hyperlipidämien. In Hannover hatten 20 von 29 überwiesenen Patienten eine Hypercholesterinämie und von 121 Verwandten 82 eine Hyperlipidämie, davon 39 eine reine Hypercholesterinämie. In Berlin wurden aus 160 Überweisungen wegen Hyperlipidämie 56 mit Hypercholesterinämie isoliert, 68 von 300 Verwandten litten ebenfalls an einer Hypercholesterinämie.

Aus den langjährigen Münchner Zahlen ergibt sich ein Verhältnis von Indexpatient zu rekrutierten Verwandten von 4,7, auf einen Patienten mit weitgehend gesicherter familiärer Hypercholesterinämie entfallen im Durchschnitt 2,2 Angehörige, Verwandte ersten oder zweiten Grades, mit bisher nicht bekannter Hypercholesterinämie.

4 Diskussion

Die Gesamtzahl der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie beträgt 108, 58 Frauen und 50 Männer. Verteilt auf die beiden Untersuchungsgruppen (FH, FDB) zeigen die Zahlen ein relatives Ungleichgewicht, in der Gruppe mit FDB stehen 38 Frauen 16 Männern gegenüber, beim LDL-Rezeptordefekt 20 Frauen 34 Männern.

In 15 Fällen konnte nicht endgültig festgelegt werden, ob die erste uns bekannte Lipidanalyse tatsächlich unbehandelte Werte wiedergab. Da die LDL-Werte der unbehandelten und der fraglich behandelten Patienten aber keinen wesentlichen Unterschied aufwiesen, schien es uns gerechtfertigt, alle Befunde gemeinsam auszuwerten (s. *Ergebnisse* Tabellen 2a. und 2b.). Die kardiovaskulären Risikoprofile (Anzahl Hypertonie, Zigarettenrauchen und der BMI) beider Gruppen wiesen keine statistisch relevanten Unterschiede auf.

4.1 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe mit LDL-Rezeptordefekt

Beim Gesunden übernimmt der LDL-Rezeptor etwa 65% des gesamten LDL-Umsatzes und hiervon 80% die Leber. Für die exzessiv erhöhten LDL-Plasmaspiegel von FH-Patienten sind defekte LDL-Rezeptoren verantwortlich, deren Funktionsstörungen durch Mutationen im Rezeptor-Gen zustande kommen. Durch die Dysfunktion des Rezeptors mit verringerter und verzögerter Aufnahme von LDL aus der Blutbahn in die Zellen verlängert sich die Verweildauer der LDL-Partikel in der Blutbahn auf das Dreifache [49]. Gleichzeitig ist die Syntheserate von Apolipoprotein B erhöht. Beide Störungen haben zur Folge, dass Plasma-LDL in hoher Konzentration länger als beim Gesunden auf die Gefäßwand einwirkt. Die Entwicklung der Atherosklerose wird so begünstigt.

Lipide und Lipoproteine

LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin

Die LDL-Plasmaspiegel in der Münchner FH-Gruppe lagen ($298,6 \pm 110,3$ mg/dl) im Mittel um mehr als 100% höher als die Werte der Normalbevölkerung, wenn man einen Referenzwert Gesunder von 130 mg/dl (siehe Tabelle 1.) zugrunde legt. Die Berechnung des mittleren LDL-Cholesterinwertes des Patientenkollektivs aus vier deutschen MED PED-Zentren (Hamburg, Berlin, Hannover, München), insgesamt 95 Frauen und 63 Männer, ergab im Mittel 209 mg/d.

In einer Untersuchung von 263 Frankokanadiern mit LDL-Rezeptordefekt lagen die LDL-Cholesterinwerte im Mittel mit 282 mg/dl [50] etwas niedriger als die Werte unserer Patienten, die Werte von 221 FH-Patienten aus Italien lagen mit im Mittel 307 mg/dl [51] etwas höher. In einer neueren niederländischen Studie mit 546 FH-Patienten (56,1% Männer; Durchschnittsalter der Gesamtgruppe 47 ± 13 Jahre) betrug das LDL-Cholesterin im Durchschnitt 323 mg/dl ± 82 mg/dl [52].

Die Werte des Münchner Patientenkollektivs liegen zwischen den Werten der Frankokanadier und der Niederländer mit FH.

Schlüsselt man die Daten nach **Geschlechtern** auf, dann ergeben sich für Frauen und Männer in beiden Stichproben Unterschiede.

Die **LDL**-Plasmaspiegel der Frauen mit FH lagen in der Regel unterhalb derer der Männer (Frauen 269 mg/dl vs Männer 316 mg/dl), bei vier Patientinnen über dem Mittelwert der männlichen Patienten. Bei Gesunden der Normalbevölkerung liegen die LDL-Spiegel der Frauen ebenfalls im Mittel niedriger als die der Männer. Im Laufe des Lebens beobachtet man ein Ansteigen von Gesamt- und LDL-Cholesterin. Neben dem Geschlecht scheint das Lebensalter für steigende LDL-Werte verantwortlich zu sein. Der größte Unterschied der LDL-Spiegel besteht zwischen 50jährigen Frauen (mittlerer Beginn der Menopause) und 20jährigen Männern. Für den geschlechtsspezifischen Unterschied wird das Östrogen verantwortlich gemacht [53], das die Synthese von Apolipoprotein AI steigert, die Aktivität der Postheparin-Lipase in der Leber vermindert und so begünstigt, dass Frauen im Gegensatz zu Männern höhere HDL₂-Spiegel haben und LDL-Partikel, die größer und weniger dicht sind als bei Männern. Beides vermindert das Risiko einer frühzeitigen koronaren Atherosklerose. In der prospektiven Pittsburgh Studie wurde festgestellt, dass der Östrogenabfall bei der Frau in der Menopause das LDL bis zum 60. Lebensjahr stark ansteigen lässt [54, 55].

Das LDL-Cholesterin von 61 Frauen (320 ± 85 mg/dl) einer Schweizer Studie [56] lag leicht über dem der 68 Männer, die Münchner Frauen wiesen deutlich niedrigere Werte auf (269 mg/dl). Bei den 68 Schweizer Männern war das LDL-Cholesterin (317 ± 73 mg/dl) auf gleichem Niveau wie das der männlichen Patienten der vorliegenden Arbeit (316 mg/dl).

In der Studie von Bertolini et al [51] wiesen 119 Italienerinnen mit FH im Mittel höhere LDL-Werte auf als 102 Italiener mit FH (Männer 298 mg/dl vs Frauen 315 mg/dl). Bei den von Ferrières et al [50] untersuchten Französisch-Kanadiern mit FH hatten die 116 Männer im Mittel minimal niedrigere LDL-Werte als die 147 Frauen (Männer 277 mg/dl vs Frauen 286 mg/dl). Trotzdem litten nur 35 von 147 Frauen an einer KHK im Vergleich zu 54 von 116 Männern. Die Ursache für die höheren LDL-Spiegel der Frauen im Vergleich zu den Männern in den Vergleichsstudien ist ungeklärt. Die Auswertung der Daten von vier deutschen MED PED-Zentren (Hamburg, Berlin, Hannover, München) der Jahre 2002-2003 ergab für 95 Frauen mit FH im Mittel unwesentlich niedrigere LDL-Spiegel als für 63 Männer (205 ± 45 mg/dl vs 213 ± 56 mg/dl).

Die Werte unserer Probanden mit FH, auch in den kumulierten MED PED Daten, liegen im Vergleich zu denen anderer Industrieländer niedriger.

Bei unseren FH-Patienten stellten wir eine Erhöhung des **Gesamtcholesterins** (370 mg/dl) gegenüber dem Referenzwert Gesunder von 240 mg/dl (Tab.1 Normalwerte) um durchschnittlich 130 mg/dl (54,3%) fest. Ein Großteil davon ist auf das erhöhte LDL zurückzuführen. Die von Miserez et al [56] untersuchten Patienten mit LDL-Rezeptordefekt wiesen durchschnittlich sogar ein um 174 mg/dl (79%) höheres Gesamtcholesterin als die Kontrollgruppe auf. Die von Garcia-Alvarez et al [57] untersuchten spanischen Patienten mit LDL-Rezeptordefekt hatten im Mittel Gesamtcholesterinwerte von 415 mg/dl, bei den von Bertolini et al [51] untersuchten 221 Italienern mit FH lag das Gesamtcholesterin im Mittel bei 381 mg/dl.

Frauen hatten ein signifikant niedrigeres Gesamtcholesterin [TC] (333 mg/dl), nur vier Werte überschritten den Mittelwert der Männer (391 mg/dl). Die niedrigeren Gesamtcholesterinwerte verbessern wahrscheinlich die Prognose der Frauen und erhöhen somit ihre Lebenserwartung.

Miserez et al [56] fanden bei ihren Untersuchungen keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in Gesamtcholesterin- und LDL-Werten (61 Frauen TC 398 ± 89 mg/dl, 68 Männer TC 390 ± 73 mg/dl). Entsprechend den LDL-Werten lagen die Werte für das Gesamtcholesterin in den deutschen MED PED-Zentren bei den 95 Frauen mit 290 ± 53 mg/dl und bei den 63 Männern mit 287 ± 56 mg/dl niedriger als in der Schweiz.

HDL

Wir fanden in dem Münchner Patientenkollektiv in Übereinstimmung mit der Literatur einen milderen Krankheitsverlauf bei Frauen mit FH im Vergleich zu Männern, der unter anderem auf die bei Frauen höheren HDL-Spiegel als bei Männern zurückgeführt wird. Die Folgekrankheiten der Hypercholesterinämie, vor allem die KHK, treten bei Frauen um etwa 10 Jahre später auf als bei Männern. Die Frauen in dieser Arbeit haben zwar höhere HDL-Spiegel als die Männer, aber dennoch sind sie grenzwertig niedrig im Vergleich zu den Leitlinien für KHK-Prävention der wissenschaftlichen europäischen und amerikanischen Gesellschaften, die sich der Prävention der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch Bekämpfung der kardiovaskulären Risikofaktoren verschrieben haben [58, 59].

HDL-Werte unter 50 mg/dl bei Frauen und unter 40 mg/dl bei Männern werden als Risikofaktor für die Entstehung einer KHK angesehen. Das mit 45 mg/dl im Mittel als Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK einzustufende mittlere HDL-Cholesterin der Frauen lag durchschnittlich um 4 mg/dl höher als der HDL-Spiegel der Männer (41 mg/dl). Die durchschnittlichen Werte in der gesamten MED PED-Kohorte lagen für beide Geschlechter in den meisten Fällen im Normbereich, für die Frauen im Mittel bei 65 ± 20 mg/dl und über denen der Männer (50 ± 9 mg/dl [$p < 0,001$]).

Das HDL der Frauen in der Schweizer Studie [56] übertraf ebenfalls die Werte der Männer (Frauen 50 ± 12 mg/dl vs Männer 43 ± 12 mg/dl). In der französisch-kanadischen FH-Population mit bekannter LDLR-Mutation [50] lagen die HDL-Werte der Frauen mit im Mittel 39 mg/dl sehr niedrig, die der französisch-kanadischen Männer mit 32 mg/dl noch niedriger. Die italienischen FH-Patienten [51] hatten ebenfalls niedrige Werte und niedriger als die Patientinnen (44 mg/dl vs 54 mg/dl).

In der niederländischen Untersuchung von 546 FH-Patienten (43,9% Frauen und 56,1% Männer, Durchschnittsalter der Gesamtgruppe 47 ± 13 Jahre) bestanden bei 15% ($n = 77$) der Patienten sogar HDL-Spiegel unter 35 mg/dl [52].

Eine Erklärung könnte sich aus den Versuchen von Schaefer et al [49] ergeben. Eine Umsatzstudie mit autologem Apolipoprotein AI, das mit dem stabilen Isotop $^{13}\text{C}_6$ -Phenylalanin markiert war, wies nach, dass bei homozygoter und heterozygoter FH im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen die fraktionelle katabole Rate von Apolipoprotein AI deutlich höher ist ($0,038 \text{ Tage}^{-1}$ vs $0,26 \text{ Tage}^{-1}$) und die Produktionsrate vermindert ($6,5 \text{ mg/kg und Tag}$ vs $11,1 \text{ mg/kg und Tag}$), so dass bei FH ein erniedrigter HDL-Plasmaspiegel resultiert. Die metabolische Verknüpfung beider Störungen wird intrazellulär vermutet und ist nicht geklärt.

Triglyceride

Die Triglyceride unserer FH-Patienten lagen im Normbereich (Frauen 106 mg/dl vs Männer 146 mg/dl). In den vier MED PED-Zentren lagen die kumulierten Triglyceridwerte der Frauen im Mittel bei 103 ± 32 mg/dl und die der Männer bei 111 ± 29 mg/dl.

In der Schweizer Studie [56] gab es keine geschlechtsspezifische Differenz der Triglyceridwerte (Frauen 159 ± 106 mg/dl, Männer 159 ± 89 mg/dl).

Die Plasma-Triglyceridwerte der Frankokanadier [50] lagen im Mittel bei 145 mg/dl für beide Geschlechter. In der italienischen Studie [51] bewegte sich der Mittelwert der Triglyceride bei 135 mg/dl (Frauen 127 mg/dl, Männer 143 mg/dl). In allen fünf Studien lagen die Plasma-Triglyceride mit einzelnen Ausnahmen im Normbereich unter 200 mg/dl. Phänotypisch erfüllten somit fast alle FH-Patienten die Definition der Hyperlipoproteinämie Typ 2a nach Fredrickson [60].

In der schon genannten niederländischen Studie hatten 154 von 546 Patienten (30%) Plasma-Triglyceride von mehr als 195 mg/dl [52].

Die Triglyceride hängen stark vom Körpergewicht, von der Zusammensetzung der Nahrungsfette und dem Alkoholkonsum ab [61], auch das Geschlecht scheint eine Rolle zu spielen. Die niederländischen Patienten waren nach MED PED-Kriterien in die Studie aufgenommen worden, in vielen Fällen war die Mutation im LDLR-Gen bekannt, so dass an einer Rezeptor-defekten Familiären Hypercholesterinämie kein Zweifel bestand. Der BMI betrug $25,8 \pm 3,5$ kg/m², differierte also nicht von den übrigen zitierten Studien. Es bleibt unklar, weshalb die Triglyceride dieser Patienten erhöht waren, zumal auch eine strenge Überwachung der Ernährungsgewohnheiten stattfand (NCEP Diät Stufe1 (<30% der Kalorien als Fett, <10% gesättigte Fettsäuren, <300 mg Cholesterin) [62]).

Die Literaturangaben zur Plasma-Triglyceridkonzentration sind widersprüchlich. Es finden sich große Studien, deren Patienten normale Triglyceride aufweisen [50, 51, 56, 63], ebenso wie Studien mit deutlich erhöhten Triglyceridwerten [52, 53, 64, 65, 66]. Es überwiegt die Meinung, dass Triglyceride eher leicht erhöht sind und HDL leicht erniedrigt.

Lp(a)

Lp(a), strukturell dem LDL verwandt und mit engen Strukturhomologien zum Plasminogen gilt als eigenständiger genetischer Risikofaktor für Atherosklerose, wenn auch die Mechanismen, die zur Atherosklerose führen, nur zum Teil geklärt sind. Lp(a) verstärkt die Schaumzellbildung und die Kalzifizierung von Endothelläsionen und fördert die Invasion von Monocyten sowie die Proliferation glatter Muskelzellen in der atherosklerotischen Gefäßwand. In Plaques wird es ebenso wie Fibrin gefunden. In vivo konnte trotz der Strukturhomologien zum Plasminogen bisher keine veränderte fibrinolytische Aktivität durch erhöhtes Lp(a) nachgewiesen werden. Eine aktuelle Übersicht findet sich bei Deb und Caplice [67].

Lp(a) wird in Kulturen humaner Fibroblasten von denselben Rezeptoren wie LDL gebunden, aber mit 30% weniger Affinität, wie Krempler et al [68] in Umsatzstudien mit markiertem Lp(a) und LDL zeigen konnten.

Bei 22 Münchner LDLR-Patienten waren Lp(a)-Werte erhoben worden (Frauen 2 – 31 mg/dl; Männer 3 – 113 mg/dl). Der Mittelwert für die gesamte Gruppe lag bei 34 mg/dl. Zehn FH-Patienten wiesen Werte über 30 mg/dl auf (31 mg/dl bis 113 mg/dl). In den deutschen MED PED-Zentren lag das Lp(a) im Mittel bei 16 mg/dl (Frauen 1 – 178 mg/dl; Männer 2 - 116 mg/dl).

Die Lp(a)-Plasmakonzentration des einzelnen Menschen ist, auch über lange Zeiträume hinweg, kaum einer Variation unterworfen und gilt als fast ausschließlich genetisch determiniert. Utermann et al [69] fanden bei Patienten mit LDLR-Defekt dreifach höhere Lp(a)-Spiegel als bei Gesunden.

Die Höhe des Lp(a) hing nicht von dem Genotyp des Apolipoprotein (a) ab, dessen zahlreiche Allele die Höhe der Plasmakonzentration variieren, sondern für jeden einzelnen Phänotyp fand sich bei FH ein höheres Lp(a) als ohne LDLR-Defekt. Utermann schloss aus diesen Befunden, dass mehrere Genloci für die Unterschiede verantwortlich sein müssen und diese sich nicht nur addieren, sondern multiplizieren. Bis heute ist dieses Problem nicht gelöst.

In einer umfangreichen Metaanalyse prospektiver Studien zum Zusammenhang zwischen erhöhter Lp(a)-Konzentration und koronarer Herzerkrankung war erkennbar [70], dass Lp(a) die Entwicklung der KHK fördert. Die neueste Untersuchung von 36 prospektiven Studien mit 126.634 Teilnehmern (1970 bis 2009) bestätigt die Assoziation von Lp(a) und erhöhtem Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall [71].

Zur Risikoabschätzung sollte deshalb bei allen Patienten mit FH das Lp(a) erfasst und im Therapieplan berücksichtigt werden.

Apolipoprotein E und andere Gen-Gen-Interaktionen mit dem LDLR-Gen

Seit der Erstbeschreibung der Apolipoprotein E-Polymorphismen 1979 durch Utermann et al [72] wurde der Einfluss der drei Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ auf die Höhe der einzelnen Lipoproteinfraktionen im Plasma in vielen Arbeiten untersucht und kontrovers diskutiert [73].

1988 veröffentlichten Boerwinkle und Utermann [74] Untersuchungen zum Einfluss der Apolipoprotein E-Polymorphismen auf den Metabolismus der Apolipoproteine E und B und des Cholesterins. Der größte Effekt der Apolipoprotein E-Polymorphismen betrifft die Plasmakonzentration von Apolipoprotein E (interindividuelle Varianz 20,3%) und die Apo E-haltigen Lipoproteine mit einem nachgeordneten Effekt auf die Apolipoprotein B-Konzentration (11,9%) und das Cholesterin (4,0%). Der Apo E-Genotyp $\epsilon 2/2$ mit hohem Plasma-Apo E-Spiegel ist mit niedrigen Apo B- und Cholesterinspiegeln im Plasma assoziiert, der Genotyp $\epsilon 4/4$ mit niedrigem Apo E-Spiegel, hohem Apo B und Cholesterin. Apolipoprotein E spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels. Es vermittelt die zelluläre Aufnahme triglyceridreicher Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL, IDL) durch E-spezifische Rezeptoren der Leber und den LDL-(B, E)-Rezeptor der Leber und anderer peripherer Gewebe. Darüber hinaus ist es ein wichtiges Strukturprotein der Chylomikronen, der VLDL sowie des HDL. Da beim $\epsilon 2/2$ Genotyp durch reduzierte Bindung der E-haltigen Lipoproteine an ihren Rezeptor wenig Cholesterin in die Zellen gelangt, wird die LDL-Rezeptorexpression hoch geregelt und mehr LDL-Cholesterin in die Zelle transportiert, Apo B- und LDL-Spiegel im Plasma sinken (im Durchschnitt um 14,2 bzw. um 9,46 mg/dl). Umgekehrt wird bei dem $\epsilon 4/4$ Genotyp mehr Cholesterin über die triglyceridreichen Lipoproteine in die Zelle gebracht und konsekutiv die Aktivität der LDL-Rezeptoren herabreguliert, das Apo B und das Cholesterin im Plasma steigen (+7,09 bzw. +4,92 mg/dl).

Bei der Suche nach Gen-Gen-Interaktionen mit Einfluss auf das Lipoproteinprofil molekulargenetisch definierter Hypercholesterinämien entdeckten Williams und Mitarbeiter [75] in mehreren großen Familien eine gleichzeitig bestehende familiäre Dysbetalipoproteinämie, die definiert ist durch eine frühe generalisierte Atherosklerose bei Homozygotie von Apolipoprotein $\epsilon 2/\epsilon 2$, niedrigem Plasma-LDL mit gleichzeitiger Vermehrung von IDL. Ob in den Familien mit beiden genetischen Defekten die Atherosklerose der Koronararterien zusätzlich über die FH hinaus verstärkt wird, ließ sich an dem vorliegenden Zahlenmaterial nicht entscheiden.

Untersuchungen der genetisch relativ homogenen frankokanadischen Patientengruppen zur Frage des Einflusses von Apo E auf die FH-Expression sind widersprüchlich.

Carmena et al [76] fanden in einer frankokanadischen Population 15 Personen mit den typischen frankokanadischen LDLR-Mutationen (in 12 Fällen Deletion >10 kb 5` (FH-1); 3x Exon 3 Trp66Gly (FH-2)) und gleichzeitiger familiärer Dysbetalipoproteinämie (Apo ϵ 2/2 Homozygotie). Da zwei Kontrollgruppen, die eine mit isolierter Dysbetalipoproteinämie (n=75), die andere mit isolierter LDLR-defekter FH (n=42) zur Verfügung standen, konnten mögliche, sich verstärkende Effekte beider genetischer Hyperlipidämien aufeinander studiert werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Vorhandensein der ϵ 2/2 -Homozygotie die Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen bei FH nicht steigert.

Dagegen war bei den von Dallongeville et al [77] untersuchten 98 FH-Patienten mit der frankokanadischen Mutation-1 (10 kb-Deletion) im LDLR-Gen der Cholesterin-modulierende Effekt der Apolipoprotein E-Polymorphismen eindeutig und größer als bei Kontrollpersonen und Patienten mit Hypertriglyceridämie.

Ferrières et al [50] fanden bei 147 Frauen mit familiärer Hypercholesterinämie (frankokanadische Mutation-1), dass bei Männern weniger als 20% der Variabilität des Plasma-Cholesterins durch den Apolipoprotein-Genotyp ϵ 3/2 zustande kommt. Bei ihnen korrelierte die Variabilität des VLDL-Cholesterins und der Triglyceride mit Apo ϵ 3/2 (korrigiert für Alter und Gewicht). Bei Frauen ließ sich eine Korrelation für Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und LDL-Apolipoprotein B nachweisen. In dieser Population spielten Umwelteinflüsse eine deutliche Rolle neben den genetischen Grundlagen.

Gylling et al [78] untersuchten bei 51 Patienten mit einer bisher nur in Finnland identifizierten Mutation (große Deletion am 3` Ende des LDLR-Gens (FH-Helsinki), die bei einem Drittel bis der Hälfte der finnischen FH-Bevölkerung vorkommt, den Einfluss des Xba1-Polymorphismus im Apolipoprotein B-Gen und des Apolipoprotein-E-Genotyps auf verschiedene Lipoproteine. Beim Vorhandensein eines Apo B X2-Allels bestand ein eindeutig höheres LDL-Cholesterin als bei fehlendem Polymorphismus. Homozygote Träger des Apolipoprotein ϵ 4- und des X2-Allels hatten die höchsten Plasma-LDL-Cholesterinwerte. Außerdem ist bei den ϵ 4/4-Trägern die intestinale Cholesterinresorption gesteigert.

Bei 154 niederländischen Kindern mit bekannter LDLR-Mutation [79] hatte das ϵ 4-Allel keinen Einfluss auf die Variabilität von LDL, aber die ϵ 4-Träger hatten deutlich niedrigere HDL-Werte als die Nicht-Träger. Unabhängig vom Apo E-Genotyp hatten Mädchen höhere LDL-Spiegel als Knaben und das HDL stieg bei den Mädchen mit zunehmendem Alter an.

Zwei Metaanalysen aus den Jahren 1996 [80] und 2004 [81] untersuchten, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Apo E-Genotyp und koronarem Risiko belegen lässt. Beide Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Apo ϵ 4-Allel und dem koronaren Risiko seines Trägers besteht. Die Untersuchungen im Rahmen der Copenhagen Heart Study [82] an fast 10 000 Dänen ergeben eine mögliche Erklärung. Der Einfluss des Apo E-Genotyps auf die Variabilität von HDL-Cholesterin, Apolipoprotein AI, postprandialen Triglyceriden und Lp(a) hängt von den persönlichen Lebensumständen ab, bei Frauen spielt vor allem die Höhe des Alkoholkonsums eine Rolle.

Bertolini et al [51] untersuchten bei FH-Patienten mit bekannter Mutation im LDLR-Gen den Einfluss einer Vielzahl von Genen, die im Stoffwechsel der Lipoproteine eine wichtige Rolle

spielen. Befunde von 221 Indexpatienten und 349 genotypisierten Verwandten gingen in die Untersuchung ein. Die Plasmacholesterinspiegel der Patienten bewegten sich zwischen 189 und 465 mg/dl. FH-Index-Patienten mit dem ϵ 4-Allel hatten höhere Cholesterinwerte als mit den anderen Allelen im Apolipoprotein E-Gen. Der Polymorphismus im Apolipoprotein B -516T/T war mit einer Erhöhung des LDL verbunden.

Ein Polymorphismus im **MTP** [mikrosomales Triglycerid Transferprotein]-Gen (-493T/T) war mit niedrigerem LDL-Cholesterin assoziiert, aber die Höhe der Serum-Triglyceride war davon nicht beeinflusst [51]. Im Gegensatz dazu fanden Lundahl et al [83] bei FH-Patienten (217 Männer, 211 Frauen) mit homozygotem MTP Polymorphismus -493T/T um 40 bis 50% niedrigere Triglyceridspiegel als mit dem G/G-Genotyp.

Abschließend kann aus den verschiedenen Untersuchungen der Schluss gezogen werden, dass bei den genetisch determinierten Hypercholesterinämien der Einfluss der Apo E-Allele und anderer Gene auf die individuelle Variabilität der Lipoproteine meistens gering und daher nicht immer erkennbar ist.

Mutationen

Bis 1998 waren weltweit 421 LDLR-Mutationen bekannt, jetzt sind es über 1000. Goldstein et al [7] haben sie in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation im Gen (s. Abbildung 14) in fünf funktionelle Klassen unterteilt, die unterschiedlichen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung haben.

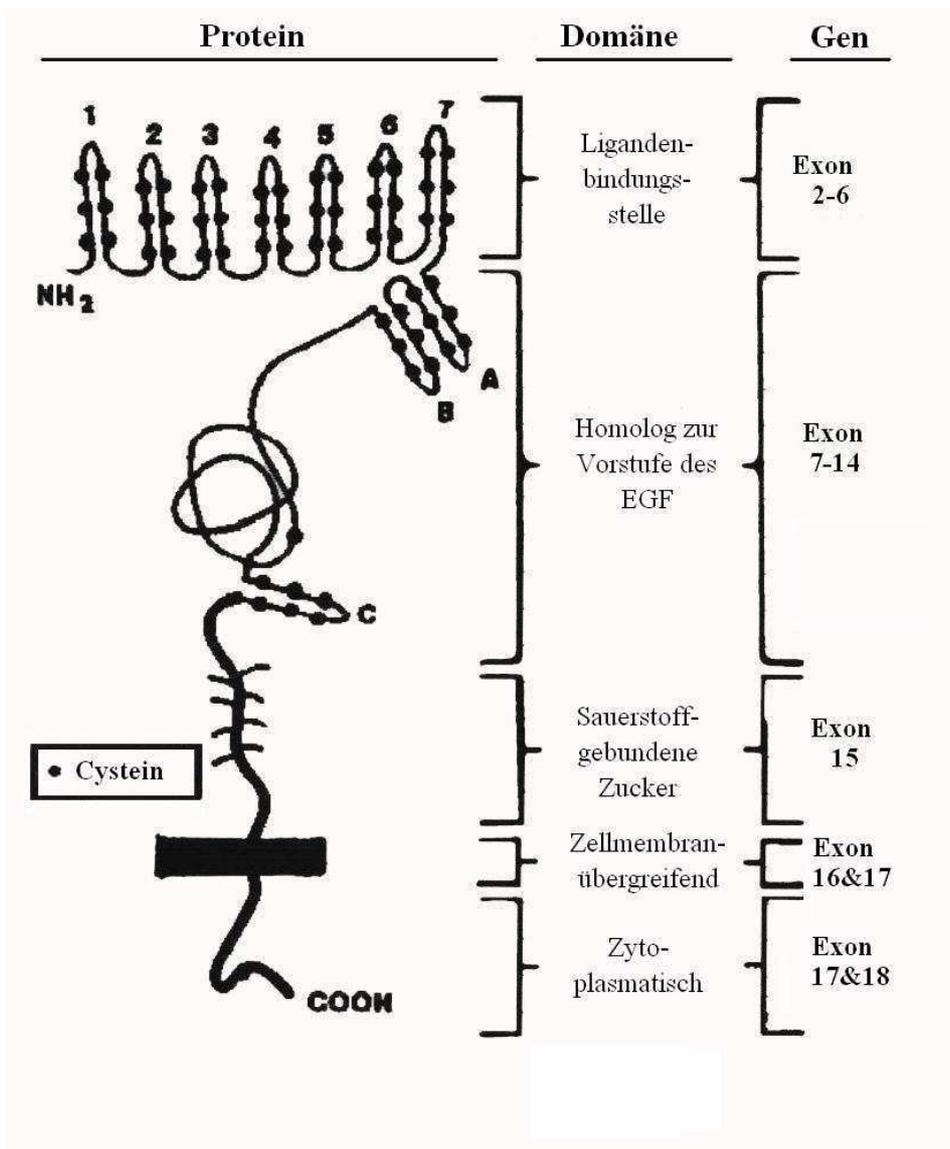


Abbildung 14 : Gliederung des LDL-Rezeptorproteins (linker Bildausschnitt) in funktionelle Abschnitte (Domänen, mittlerer Bildausschnitt) und Bezug zu den kodierenden Exonen des zugehörigen Gens (rechter Bildausschnitt) (HH Hobbs et al 1990 [46])

In unserer Ambulanz sind 52 verschiedene Mutationen festgestellt worden, 11 waren aus der Literatur bereits bekannt. 3 Mutationen fanden sich bei je zwei Familien (z.T. nicht publizierte Daten).

Koeijvoets et al [84] identifizierten bei 645 niederländischen Kindern und Jugendlichen mit FH im Alter von 1,4 bis 19,9 Jahren 75 verschiedene LDL-Rezeptor-Mutationen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Plasmaspiegel. 7 verschiedene Mutationen fanden sich bei 63% der Kinder. 21,6% der Kinder hatten eine identische Mutation (N543H/2393 del9), die die Exone 11 (missense Mutation) und 17 (Deletion 9 Basenpaare) auf dem gleichen Allel betrifft. Sie geht mit einer geringen Erhöhung des LDL-Cholesterins (170 mg/dl) einher im Vergleich zu Null-Allelen (249 mg/dl) und Rezeptor-defekten Allelen (225 mg/dl). In Spanien wurden ebenfalls Patienten mit der Doppelmutation und nur mäßig erhöhten LDL-Werten entdeckt [85]. Insgesamt handelte es sich bei diesen 75 Mutationen um 19 Null-Allele (186 Kinder), um 26 Rezeptor-defektive Allele (372 Kinder) und 30 Mutationen mit unbekannter Restfunktion (87 Kinder).

Während bei den Kindern die genetisch bedingte Variation des LDL mit 50,4% berechnet wurde, betrug sie bei den zugehörigen Eltern nur 9,5%, was in Einklang mit den Befunden aus den englischen und schwedischen Zwillingsuntersuchungen steht [86].

Daten in der Literatur belegen, dass Patienten trotz der gleichen Mutation starke Schwankungen der LDL-Cholesterinwerte aufweisen [85, 87, 88]. Dies könnte mit Umweltfaktoren, z.B. der Ernährung, dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und dem damit verbundenen Körpergewicht, aber auch mit genetischen Polymorphismen, die Einfluss auf den Lipidstoffwechsel nehmen, mit hormonellen Einflüssen oder mit der Einnahme von Arzneimitteln zusammenhängen. Alter und Geschlecht sind auch zu berücksichtigen.

Mehrere Gen-Gen-Interaktionen sind für das LDL-Rezeptor-Gen beschrieben worden, die auffällig niedrige Cholesterin- und LDL-Spiegel zur Folge hatten. Die erste Mitteilung stammt von Hobbs et al [89]. Knoblauch et al [90] konnten durch Linkage-Analysen in einer Familie mit LDL-Rezeptor-Defekt nachweisen, dass neben dem defekten Allel im Rezeptor-Gen auf Chromosom 13 ein Gen lokalisiert ist, das das Cholesterin im Plasma erniedrigt und in dieser Familie auch bei den vom Rezeptor-Defekt Betroffenen zu fast normalen Cholesterinspiegeln führt. In einer franko-kanadischen Familie mit der FH-2 Mutation (5 kb Deletion Exon 2/3) hatten 2 von 8 Heterozygoten normnahe LDL-Werte. Sie waren gleichzeitig Träger des Apo E ϵ 2/2 Genotyps, der in ihren Fällen für das niedrige LDL-Cholesterin verantwortlich war [91]. Kürzlich zeigten Cohen et al [92], dass Polymorphismen im PCSK 9-Gen zu niedrigerem Serum-Cholesterin und verminderter Herzinfarkttrate führen („loss of function“). Der in England [93] beschriebene Polymorphismus R46L im PCSK 9-Gen bedingt ein niedriges LDL-Cholesterin und ein vermindertes KHK-Risiko bei gesunden Männern. Andere Punktmutationen in diesem Gen führen zu einer posttranskriptionellen Verminderung des LDL-Rezeptorproteins durch reduzierte hepatische LDL-Rezeptorsynthese („gain of function“). Die Folge ist eine autosomal-dominant vererbte Hypercholesterinämie, die zuerst in Frankreich beschrieben wurde [94].

Xanthome

Xanthome sind, wenn sie vorhanden sind, ein pathognomonisches Zeichen der familiären Hypercholesterinämien. Es sind Ablagerungen von Cholesterin in bradytrophem Gewebe, z.B. in Sehnen. Am häufigsten sind sie in den Achillessehnen oder in den Fingerstrecksehnen, selten in der subpatellaren Sehne, epicondylar am Ellenbogen oder in der Tarsalplatte des Fußes. Sie können eine beträchtliche Größe erreichen, oft sind sie klein und nur durch Abtasten der Sehnen feststellbar. Daher können sie leicht übersehen werden.

Bei Patienten mit heterozygoter LDLR-defekter Hypercholesterinämie treten, je nach Alter des Patienten und der Höhe des Plasmacholesterins, Sehnenxanthome auf, in seltenen Fällen auch Hautxanthome. Hautxanthome sind in der Regel ein Zeichen der kindlichen homozygoten Hypercholesterinämie. Beim FDB, auch in der homozygoten Form, sind Hautxanthome bisher nicht beschrieben worden.

In neu entstandenen Xanthomen entspricht die Konzentration von Cholesterin der Konzentration im Plasma. Später überwiegen Cholesterinester, Triglyceride und freie Fettsäuren. Sehnenxanthome sind herdförmige Ansammlungen von Schaum- und Riesenzellen, aber auch von frei liegenden Cholesterinkristallen zwischen den Sehnenfasern. Bei Hautxanthomen finden sich die Veränderungen in den oberen zwei Dritteln des Corium in der Nähe subpapillärer Gefäße. Die Höhe des Plasmacholesterins und das Alter des Patienten spielen bei der Entwicklung der Xanthome eine Rolle, auch genetische Faktoren sind vermutet worden [95]. Ein Zusammenhang zwischen

Sehnenxanthomen und Plasmatriglyceriden wurde nicht festgestellt.

In einzelnen Leitlinien zur Diagnose der familiären Hypercholesterinämie gelten Xanthome beim Betroffenen oder einem Verwandten als obligates Diagnosekriterium. Patienten ohne Xanthome, sofern sie keine molekulargenetische Diagnose haben, werden nur als „wahrscheinliche“ FH eingestuft [96]. In unserem molekulargenetisch bestätigtem Krankengut hatten nicht mehr als 50% Sehnenxanthome, Befunde, die mit der Literatur [52] übereinstimmen.

Fünf der von uns untersuchten Männer (36%) und drei Frauen (9,4%) mit Xanthomen in den Achillessehnen (6 Fälle) und in Achilles- und Fingerstrecksehnen wiesen signifikant höhere Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte auf als die Patienten ohne Xanthome. Die Männer mit Xanthomen waren im Mittel 65 Jahre alt, ihr Plasmacholesterin betrug im Schnitt 278 mg/dl, die Frauen waren jünger, 55 Jahre, ihr Cholesterin deutlich höher, 329 mg/dl. Obwohl das Vorhandensein von Xanthomen in den Screeningprotokollen für FH für den Indexpatienten oder in seiner nächsten Verwandtschaft (1. und 2. Grad) in England [96], den Niederlanden [97] und in Anlehnung an diese Protokolle auch in anderen Ländern für die sichere klinische Diagnose obligatorisch ist, hat selbst im höheren Lebensalter nicht jeder Patient mit einer molekulargenetisch gesicherten familiären Hypercholesterinämie Xanthome. Es ist nicht geklärt, warum Xanthome auftreten oder nicht. Auch dieses Phänomen gehört zu den variablen Aspekten des Phänotyps, selbst in Familien, in denen in der Regel alle Mitglieder die gleiche Mutation aufweisen.

In einer neuen spanischen Untersuchung wurde eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Achillessehnenxanthomen und einer pathologischen IMT der A. carotis gefunden. Sie war schon positiv, wenn die Xanthome nur im Ultraschall nachweisbar waren, aber noch nicht palpabel waren [98]. Eine englische Untersuchung über die Schwere und die Komplikationsrate bei FH mit oder ohne begleitende Xanthome kam zu dem Schluss, dass Patienten mit Xanthomen schwerere Verlaufsformen der FH haben [26]. Die jüngste niederländische Metaanalyse [99] zur Frage des Zusammenhangs von Xanthomen und KHK-Risiko zeigte bei den Xanthomträgern, deren FH durchgehend molekulargenetisch gesichert war, ein dreimal höheres KHK-Risiko.

In der Literatur werden verschiedene begünstigende Einflüsse auf die Entstehung von Xanthomen diskutiert: Die Abhängigkeit von Alter und Plasmacholesterinspiegel gilt für beide Erkrankungen als wahrscheinlich. Bei den LDLR-Patienten scheint außerdem die Art der Mutation eine Rolle zu spielen [51, 63]. Die Meinungen gehen darüber auseinander, ob Frauen oder Männer häufiger betroffen sind. In der Studie von Miserez war eine Prädominanz des Apo $\epsilon 3/3$ bei Xanthomträgern feststellbar [56]. Die Bestimmung des ApoE-Genotyps liegt in unserer Arbeit nur bei einem Teil der untersuchten Propositi vor, $\epsilon 3/3$ ist aber wie in der Allgemeinbevölkerung der vorherrschende Genotyp. Da sich dieser Genotyp im Hinblick auf die Höhe des Cholesterins im Plasma neutral verhält, ist die Wahrscheinlichkeit, dass hierdurch die Xanthombildung begünstigt wird eher gering.

In Studien mit Kindern unter 20 Jahren mit FH wurden zu 0%-7,9% Sehnenxanthome diagnostiziert [100, 101].

In Kanada lebende FH-Patienten chinesischer Herkunft [102] zeigten höhere LDL-Cholesterinspiegel begleitet von vermehrtem Vorkommen von Sehnenxanthomen und KHK als noch in China lebende FH-Patienten mit der gleichen Mutation. Äußere Lebensumstände, z.B. die Zusammensetzung der Nahrungsfette oder ein veränderter körperlicher Trainingszustand wirken sich möglicherweise auf die LDL-Konzentration und somit die Häufigkeit von Xanthomen aus.

Alter

In einer Übersicht über Zwillingsstudien von Snieder et al [86] wird die Altersabhängigkeit von genetischen Einflüssen auf den Lipidstoffwechsel besprochen. Die eindruckvollsten Veränderungen in den Plasma-Konzentrationen von Lipiden, Lipoproteinen und Lp(a) ergeben sich in den ersten Lebensjahren, eine Verdoppelung bis eine Verdreifachung der Werte lässt sich in den ersten sechs Lebensmonaten feststellen. Bis zum dritten Lebensjahr verlangsamt sich der Anstieg. Nach der Pubertät steigen bei Männern bis zum 30. Lebensjahr Cholesterin, LDL, Triglyceride und Apolipoprotein B an, HDL ändert sich nicht, während bei Frauen nach der Pubertät und bis zum 50. Lebensjahr Cholesterin, LDL und Apo B wenig Änderungen zeigen, HDL und Apolipoprotein AI aber ansteigen. Waren bis um das 50. Lebensjahr herum die cholesterinreichen Lipoproteine bei Frauen etwas niedriger als bei Männern, ergibt sich in der Menopause ein Anstieg von LDL bei einem leichten, aber signifikanten Rückgang von HDL. Nach dem 65. Lebensjahr fällt das Serum-Cholesterin vor allem bei Männern ab. HDL verändert sich nicht. Lp(a) steigt in allen Altersgruppen bei beiden Geschlechtern bestenfalls leicht an. Die interindividuelle Variabilität ist ebenfalls vom Alter und von erblichen wie äußeren Einflüssen abhängig. Darüber hinaus variiert auch die Expression verschiedener Gene, die Einfluss auf die Lipide entfalten, mit dem Lebensalter und hat für die Altersabhängigkeit der Veränderungen Bedeutung [55].

Die genannten Zwillingsstudien aus Großbritannien und Schweden [86] zeigten, dass erbliche Faktoren für die Höhe von Lipiden und Apolipoproteinen eine wesentliche Rolle spielen (in den verschiedenen Altersgruppen zwischen 35 und 74%). Zwischen Männern und Frauen besteht für die Wirkung der erblichen Faktoren auf die Triglyceride eine eindeutige Differenz, 56% bei Frauen, 35% bei Männern, während Lp(a) über den Verlauf des Lebens in etwa gleich bleibt. Mit zunehmendem Alter spielen Umweltfaktoren für die Expression des Phänotyps eine zunehmend wichtigere Rolle gegenüber den genetischen Einflüssen.

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob es mit zunehmendem Lebensalter zu einem Anstieg des Cholesterins bei FHC-Patienten kommt, wie man ihn aus der Normalbevölkerung kennt. Longitudinalstudien an entsprechenden FH-Kollektiven fehlen. Bei den Münchner Patienten und denen der übrigen MED PED-Zentren ließ sich kein eindeutiger altersbedingter Anstieg nachweisen.

Beaty et al [103] stellten in ihrer Studie (402 Individuen aus 62 zufällig ausgesuchten Familien) eine deutliche Altersauswirkung auf die Gesamtcholesterin- und LDL-Werte fest, nicht aber für HDL. Auch die FH-Patienten in der Studie von Miserez et al [56] wiesen einen altersabhängigen Anstieg der Cholesterinwerte auf.

Dieser Effekt könnte die Prognose des Krankheitsverlaufs mit steigendem Lebensalter verschlechtern und den Fortgang der Atherosklerose beschleunigen.

Menopause

In drei Münchner Studien lag das mittlere Alter der Frauen zwischen 47 und 50 Jahren [104, 105, 106]. In den vier MED PED-Zentren betrug das Durchschnittsalter 48 Jahre. In den genannten Veröffentlichungen befanden sich die Frauen wahrscheinlich kurz vor oder bereits in der Menopause. Die Frage, wie viele Münchner Frauen hormonelle Veränderungen aufwiesen, wurde nicht untersucht.

Ohne exogene Hormoneinwirkung tritt die Menopause im Durchschnitt mit 51 Jahren ein [107] und

ist begleitet von einem langsamen, aber kontinuierlichen Rückgang der Oestrogenproduktion. Ein Drittel ihrer Lebensspanne verbringt die Frau in der Postmenopause und ist in diesem Lebensabschnitt hohen Cholesterinspiegeln ausgesetzt. Trotzdem bleibt der Anstieg der kardiovaskulären Mortalität auch bei Frauen in hohem Alter hinter der männlichen zurück, obwohl das LDL-Cholesterin ansteigt und das HDL niedriger wird [108]. Cauley et al [109] haben bei ihren Patientinnen gefunden, dass der Abfall des HDL mit einem Anstieg des Körpergewichts im Zusammenhang steht und unabhängig von der zurückgehenden Oestrogenproduktion ist.

Schaefer et al [55] werteten die Daten des Framingham Offspring Kollektivs hinsichtlich Alter, Geschlecht und Menopause mit Bezug zu LDL, Apolipoprotein B und HDL aus. 716 Frauen im Alter von 41 ± 6 Jahren hatten ein Gesamtcholesterin von 193 ± 35 mg/dl, ein LDL von 118 ± 33 mg/dl und ein HDL von 57 ± 14 mg/dl. Menopausale Frauen (n=723, Durchschnittsalter 56 ± 7 Jahre) hatten ein Gesamtcholesterin von 229 ± 42 mg/dl, ein LDL von 146 ± 38 mg/dl und ein HDL von 57 ± 16 mg/dl.

Als Risikofaktoren für eine KHK nach der Menopause gelten ein früher Eintritt der Menopause schon im 5. Lebensjahrzehnt und niedrige Oestrogenspiegel in der Prämenopause [108].

Oestrogenen werden kardioprotektive Effekte zugeschrieben, die durch unterschiedliche Wirkungen infolge der Oestrogenbindung an seine spezifischen Rezeptoren (ESR α [1] und β [2]), die auf vaskulären Endothelzellen und vaskulären glatten Muskelzellen (auch der Koronararterien) exprimiert werden, zustande kommen. Kurzfristig begünstigen Oestrogene eine Vasodilatation (nicht-genomisch, durch Stimulation des K-Kanals durch NO). Längerfristig (genomisch) modulieren sie die Genexpression und Proteinsynthese für die Prostacyclin- und die NO-Synthasen und führen zu einer schnellen Endothelialisierung von Gefäßläsionen, hindern die Proliferation glatter Muskelzellen und wirken antiapoptotisch. Sie behindern auch die Aggregation von Thrombocytin [110].

Lu et al [111] untersuchten ein FH-Kollektiv aus 197 Männern und 98 postmenopausalen Frauen hinsichtlich der Assoziation von Oestrogenrezeptor (ER)- α -Genpolymorphismen und Koronarerkrankung. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen den PuvII- und dem XbaI-Polymorphismen und der Häufigkeit und Schwere der KHK bei FH-Patienten. Ihre Daten stimmen mit dem kürzlich an postmenopausalen Frauen mit manifester KHK [112] erhobenen Befund des Einflusses der Oestrogenrezeptor-Polymorphismen auf die Schwere der KHK überein.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der Gruppe mit Apo B100-Defekt

Die Ursache für den FDB liegt in der defekten 3D-Struktur der Bindungsregion des Apo B100, dem Strukturprotein des LDL [113]. Durch die veränderte räumliche Struktur ist die Affinität des Apo B an den Rezeptor stark herabgesetzt und die Aufnahme in die Zelle messbar vermindert.

Vega und Grundy, die Erstbeschreiber des Krankheitsbildes [12] zeigten an 5 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und normaler Rezeptorfunktion, dass die fraktionelle Abbauraten des körpereigenen LDL im Vergleich zu allogenem LDL Gesunder quantitativ geringer war. Die um 70% verminderte LDL-Aufnahme in Hautfibroblasten-Kulturen bestätigte die These, dass der Defekt im Apo B und nicht am Rezeptor zu suchen war. In späteren Studien zeigten Innerarity et al die verminderte Clearance von LDL aus dem Plasma [13].

Schaefer [114] wies in Apolipoprotein B-Umsatzstudien an einem homozygoten Patienten mit FDB

und im Vergleich zu 6 Normalpersonen die verminderte Synthese von Apolipoprotein B nach, zeigte aber auch, dass LDL- und VLDL-Apolipoprotein B verlängert in der Blutbahn verbleiben, während VLDL-Apolipoprotein E kürzer als normal zirkuliert. Der verminderte Flux von Cholesterin in die Zelle bewirkt eine gesteigerte Expression von LDL-Rezeptoren. Pietzsch et al [115] bestätigten die Befunde durch Umsatzstudien an heterozygoten Patienten mit FDB.

Lipide und Lipoproteine

LDL-Cholesterin und Gesamt-Cholesterin

Die LDL-Plasmaspiegel (246 mg/dl) der Münchner FDB-Patienten lagen um 89% höher als die Referenzwerte Gesunder (130 mg/dl) (s. Tabelle 1).

Die ersten 18 Münchner Patienten mit FDB umfassten drei Familien mit zehn betroffenen Angehörigen sowie acht einzelne nicht verwandte Personen mit Cholesterinwerten zwischen 222 und 448 mg/dl (LDL 165 – 342 mg/dl) [104]. Die von Rauh et al [116] 1991 untersuchten FDB-Patienten aus der Münchener Poliklinik wiesen im Mittel einen LDL-Spiegel von 242 ± 58 mg/dl und ein Gesamtcholesterin von 308 ± 62 mg/dl auf. Alle in den frühen 1990er Jahren untersuchten Patienten stammten aus einem größeren Patientenkollektiv mit 131 Fällen klinisch eindeutig familiärer Hypercholesterinämie, bei dem keine LDLR-Mutation nachgewiesen werden konnte.

Rader et al [120] beschrieben signifikant höhere LDL-Cholesterinwerte (um ca 100 mg/dl) amerikanischer FDB-Patienten im Vergleich zu der gleichaltrigen Normalbevölkerung.

In der Schweizer Studie mit 28 FDB- Patienten [56] hatten die Frauen höhere LDL-Werte als die Männer (274 ± 66 mg/dl vs 220 ± 46 mg/dl).

Die Niederländerinnen mit FDB [117] wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ihrer gesunden Verwandten im Mittel um 96,5 mg/dl höhere LDL-Cholesterinspiegel auf, bei den Niederländern betrug der Unterschied zu den 51 gesunden Verwandten nur 69,5 mg/dl (Frauen 235 ± 43 mg/dl vs Männer 208 ± 50 mg/dl). 23 niederländische weibliche Heterozygote mit FDB unter 20 Jahren hatten höhere LDL-Plasmaspiegel als 15 altersgleiche junge Männer [118].

Die Veröffentlichung von Hansen et al [119] fasste Befunde FDB-Heterozygoter aus Dänemark, den Niederlanden und Deutschland zusammen. Die LDL-Spiegel (im Mittel 229 ± 56 mg/dl) der 118 Frauen (Altersdurchschnitt 43 ± 21 Jahre) lagen geringfügig über denen der 87 Männer (mittleres Alter 37 ± 17 Jahre; LDL im Mittel 203 ± 47 mg/d).

Signifikant höhere LDL-Plasmaspiegel mit einem Trend zu höherem Gesamtcholesterin von Frauen im Vergleich zu Männern wurden aus England [101], Norwegen [121] und aus Australien [118] berichtet. Schon Kinder unter 10 Jahren und Jugendliche unter 20 Jahren zeigten signifikant höhere Gesamtcholesterin- und LDL-Plasmaspiegel als die Kontrollgruppe gleichaltriger Gesunder. Die Autoren sahen ihre Ergebnisse als Beweis für die frühe klinische Manifestation des FDB [118].

Die im Vergleich zu den Frauen geringfügig höheren Gesamtcholesterin-Werte der Münchner Männer mit FDB (316 ± 64 mg/dl vs 327 ± 70 mg/dl) sind möglicherweise in ihrem durchschnittlich 6 Jahre höheren Lebensalter begründet. Wir konnten eine schwache Korrelation bezüglich des Anstiegs der Lipidwerte mit steigendem Lebensalter zeigen.

In der Studie von Miserez et al [56] wiesen die Frauen höhere Gesamtcholesterin-Spiegel auf als die

Männer (TC 344 ± 70 mg/dl vs 290 ± 54 mg/dl). Niederländische Patientinnen hatten im Vergleich zu den Patienten ebenfalls höhere Gesamtcholesterinwerte (317 ± 39 mg/dl vs 274 ± 42 mg/dl) [117]. In der dänisch-niederländisch-deutschen Gemeinschaftsstudie von Hansen et al [119] wiesen die Frauen im Mittel ein Gesamtcholesterin von 303 ± 56 mg/dl und damit höhere Werte als die Männer (274 ± 51 mg/dl) auf.

Charakteristisch für den Apo B-Defekt ist eine größere Standardabweichung der Cholesterinwerte als bei Gesunden, die vor allem altersabhängig zu sein scheint [56].

Die phänotypische Expression des FDB weist eine signifikant größere Variation auf als die rezeptordefekte FH [113, 117]. Über ein Viertel der europäischen Patienten hat LDL-Werte unter der 95. Perzentile der Bevölkerung [120, 125].

Unter unseren FDB-Indexpatienten befanden sich 2 Personen mit normalen Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten (Mann 62 Jahre: TC 208, LDL 139 mg/dl; Frau 46 Jahre: TC 206, LDL 141 mg/dl), eine bereits mehrfach beschriebene Beobachtung [Innerarity [122]: Mann: TC 197, LDL 122 mg/dl; Rabès [123]: Mann TC 189, LDL 97 mg/dl, Frau TC 182mg/dl, LDL 122 mg/dl].

Die Bindung von Apolipoprotein B an den Rezeptor scheint auch bei Einzelpersonen mit normaler Plasma-LDL-Konzentration und nachgewiesenem FDB defekt zu sein. Myant et al [124] stellten fest, dass die Mutation R3500Q bei Heterozygoten immer zu einer defekten Bindung des Apolipoproteins B an den LDL-Rezeptor führt. In unklaren Fällen empfiehlt sich aus wissenschaftlichen Gründen eine detaillierte genetische Analyse der Gene, die den Cholesterinstoffwechsel regulieren.

HDL

Selten sollen sich bei FDB-Patienten von den Normalwerten abweichende HDL- und Triglycerid-Spiegel finden. Bei einer Gegenüberstellung der Literaturdaten bezüglich der Plasmakonzentrationen von HDL ist die Streuung erheblich und bewegt sich bei Frauen zwischen 35 und 82 mg/dl, bei Männern zwischen 27 und 79 mg/dl.

Die FDB-Frauen unserer Untersuchung hatten ein als normal geltendes HDL-Cholesterin, im Mittel genau den kritischen Wert von 50 mg/dl. Niedrigere Werte gelten bei Frauen als Risikofaktor für KHK (4 Frauen: HDL 33 – 36 mg/dl, 11: 40 - 48 mg/dl, 6: 61 – 80 mg/dl).

Die HDL-Spiegel der Männer (43,4 mg/dl) lagen im Mittel um 7,2 mg/dl niedriger als die Werte der Frauen (7 Männer: HDL 25 – 38 mg/dl, 4: 40 – 45 mg/dl, 4: 54 – 74 mg/dl).

Ähnliche Befunde erhoben Miserez et al (Frauen 58 mg/dl, Männer im Mittel 54 mg/dl) [56] und Hansen et al [119] (Frauen 51 mg/dl, Männer 43 mg/dl).

Schaefer et al [126] zeigten für den FDB, anders als bei FH und im Gegensatz zu gesunden Kontrollen eine gesteigerte Produktionsrate von Apolipoprotein AI ($18,4$ mg/kg und Tag vs $10,8 \pm 2,3$ mg/kg und Tag) und eine gesteigerte FCR ($0,34$ /Tag vs $0,19 \pm 0,03$ /Tag). Aus diesen Befunden erklärt sich, dass beim FDB die Plasma-HDL-Konzentration in der Regel normal ist.

Triglyceride

Die Triglyceride der Münchner FDB-Gruppe entsprachen im Mittel den Referenzwerten Gesunder:

Frauen 102 mg/dl vs Männer 227 mg/dl [einschließlich zweier Extremwerte von 646 bzw. 786 mg/dl in der Gruppe der Männer; ohne Extremwerte: 145 mg/dl].

In der Studie von Hansen et al [119] lagen die Plasmawerte für Triglyceride durchschnittlich bei den 118 untersuchten Frauen bei 115 mg/dl und bei den 87 Männern bei 111 mg/dl. Miserez et al [56] beschrieben bei Frauen ebenfalls geringfügig niedrigere Triglyceridwerte als bei Männern (106 ± 44 mg/dl vs 115 ± 44 mg/dl, gesunde Kontrollen 115 ± 71 mg/dl).

Unsere Befunde stimmen gut mit der Literatur überein, geringfügige Abweichungen vom oberen Normwert von 150 mg/dl (bis 199 mg/dl in der Literatur) finden sich in allen Kollektiven.

Lp(a)

Das Lp(a) von 26 Münchner ApoB-Patienten (20 Frauen, 6 Männer) lag bei 8 (6 Frauen, 2 Männer) über dem Referenzwert Gesunder (≤ 30 mg/dl). Bei den 2 Frauen betrug das durchschnittliche Lp(a) 80 mg/dl, das LDL 179 mg/dl, bei den 4 Männern Lp(a) 57 mg/dl, LDL 204 mg/dl. Ein normales Lp(a) von 6 mg/dl (Frauen und Männer) war von einem LDL von 273 bzw. 225 mg/dl begleitet. Entgegen den Angaben in der Literatur, Patienten mit FDB hätten erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel, hatten unsere Patienten mit erhöhtem Lp(a) niedrigere LDL-Werte als diejenigen mit normalem Lp(a). Die geringe Stichprobengröße reicht für weitergehende Ableitungen nicht aus.

Perombelon et al [127] untersuchten 14 Probanden aus zwei Familien mit FDB (R3500Q), 8 mit normalem Cholesterinspiegel, davon 1 mit erhöhtem Lp(a) von 42 mg/dl, 6 mit Apo B-Mutationen, davon 3 mit erhöhtem Lp(a). In der FDB-Gruppe betrug das normale Lp(a) durchschnittlich 12 mg/dl, das LDL 251 mg/dl. In der Kontrollgruppe war das normale Lp(a) durchschnittlich 14 mg/dl, das LDL 128 mg/dl. In der FDB-Gruppe lag das erhöhte Lp(a) im Durchschnitt bei 54 mg/dl, das LDL bei 229 mg/dl. Die Untersuchung der Lp(a)-Partikel zeigte, dass der Anteil an LDL-ApoB (R3500Q) und normalem Apo B pro Partikel in etwa gleich hoch war. In der Geschwisterpaar-Analyse (n=5) dieser Studie zeigte sich im Vergleich, dass die vom FDB Betroffenen höhere Lp(a)-Werte hatten als die Stoffwechselgesunden.

Van der Hoek et al [117] wählten in ihrer Untersuchung ebenfalls den Geschwisterpaar-Vergleich. In 13 Familien (13 Indexpatienten, 85 Familienmitglieder mit heterozygotem FDB (R3500Q-Mutation), 106 non-FDB) wurde bei allen Untersuchten der Lp(a)-Genotyp festgestellt. Während zwischen FDB-Patienten und non-FDB-Verwandten eine signifikante Differenz für LDL-Cholesterin bestand, war sie für Lp(a) nicht vorhanden. In der Geschwisterpaar-Analyse ergab sich jedoch für die Lp(a)-Plasmakonzentration ein signifikanter Unterschied. Bei Geschwisterpaaren mit identischem Haplotyp für das Apolipoprotein (a)-Gen, aber diskordantem Genotyp für FDB, hatten die FDB-Betroffenen höhere Lp(a)-Spiegel. Alle Geschwisterpaare (n=105) wurden im Folgenden in drei Gruppen eingeteilt entsprechend dem Vorhandensein/der Abwesenheit von R3500Q. Die Lp(a)-Variabilität im Plasma stieg in Abhängigkeit von der Zahl der R3500Q-Mutationen (0, 1, 2) bei den Geschwisterpaaren, sodass die Vermutung naheliegt, dass der FDB-Status die Plasmakonzentration und Variabilität von Lp(a) steigert und das Apo B-Gen die Variabilität von Lp(a) beeinflusst.

Durovic et al [128] untersuchten mit in vitro-Experimenten, in wie weit defektes Apolipoprotein B (von heterozygoten und einem homozygoten FDB-Patienten) Einfluss auf die Assemblierung von Lp(a) nimmt. Durch den Einsatz des monoklonalen Antikörpers MB47, der das Bindungsepitop im LDL erkennt, zeigte sich, dass dieses Epitop auch für die Assemblierung von Lp(a) nötig ist. Bei FDB zirkuliert mehr mutiertes als normales LDL (60:40 bis 75:25), aber weniger defektes ApoB

komplexiert mit Apo(a) im Plasma, sodass sich das Verhältnis von Lp(a)-Partikeln mit defektem ApoB zugunsten normal komplexierter Lp(a)-Partikel verschiebt und ein Verhältnis von 50:50 entsteht.

Apolipoprotein E

Der Apo E-Genotyp hatte bei einer Gruppe früherer FDB-Patienten unserer Ambulanz einen mäßigen modulierenden Einfluss auf die Plasma-Cholesterinwerte [129]. Bei den Patienten mit dem Genotyp $\epsilon 3/2$ (n=3) betrug das LDL-Cholesterin durchschnittlich 226 + 54 mg/dl, mit dem Genotyp $\epsilon 3/3$ (n=20) 234 + 48 mg/dl, mit dem Genotyp $\epsilon 4/3$ (n=13) 252 + 74 mg/dl. Das $\epsilon 2$ -Allel verminderte die LDL-Konzentration um 6%, das $\epsilon 4$ -Allel erhöhte LDL um 3,7%, $\epsilon 2$ steigerte die Triglyceridkonzentration um 7,3% und $\epsilon 4$ erniedrigte TG um 3,6% im Verhältnis zur Gesamt-FDB-Gruppe. In der normocholesterinämischen Kontrollgruppe (n=272) bedingte der Apo E-Locus eine Variabilität des LDL um 6%.

Mutationen

Während LDL-Rezeptor-Mutationen, die sich über die gesamte Länge des Gens aus Promotor und 18 Exonen erstrecken Punktmutationen, Deletionen, Insertionen und splice site Mutationen umfassen, sind die bisher beschriebenen Mutationen im Apolipoprotein B-100 Gen, die zum Familiären Apo B-Defekt führen, sämtlich Punktmutationen (missense mutations) in einem kurzen Abschnitt des Gens [11]. In Letzterem sind die Bindungsepitope für die Apolipoproteine B und E lokalisiert. Die Bindungsregion wurde auf zwei Aminosäureabschnitte, 3147 bis 3151 und 3345 bis 3381 eingegrenzt, die sich durch eine Anhäufung basischer Aminosäuren auszeichnen. Die Mehrheit der Mutationen wurde im Exon 26 aufgedeckt. Die Substitution des Arginin 3500 durch eine andere Aminosäure, z.B. Glutamin oder Tryptophan verändert das Bindungsverhalten. Der Austausch des positiv geladenen Arginins gegen eine polare ungeladene Aminosäure verhindert die für die Bindung notwendige Interaktion von Arginin 3500 mit Tryptophan 4369 am 5` Carboxyl-Ende des Apo B. Dies führt zu einem Konformationswechsel, der die Bindungsstelle B überlagert und die Bindung an den LDL-Rezeptor erschwert. Eine schematische Darstellung des Apo B-Partikels verdeutlicht die Strukturen [10].

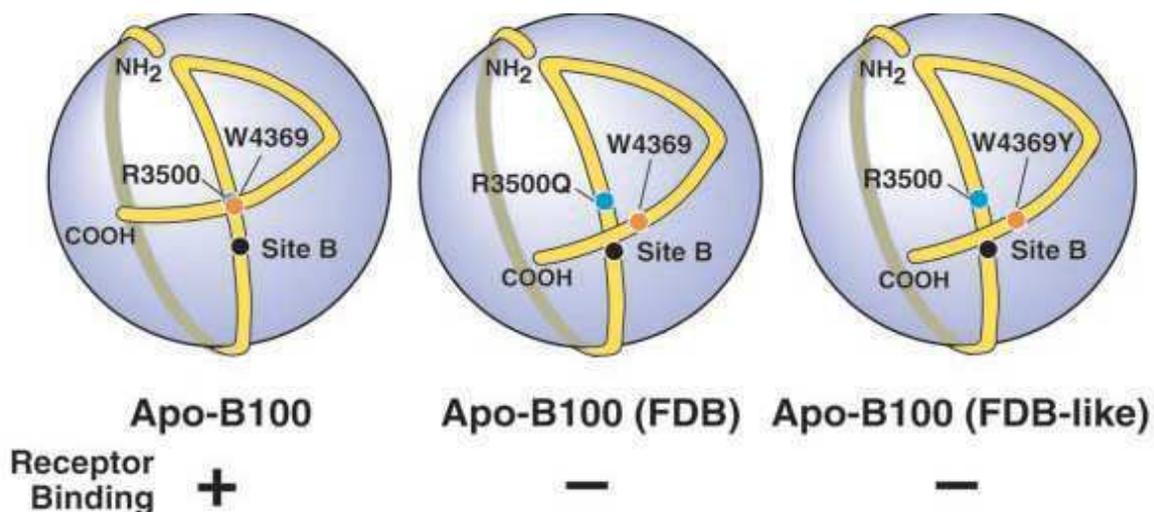


Abbildung 15 : Modell des LDL-Partikels und Anordnung von Apolipoprotein B auf der Partikeloberfläche (nach Borén et al 2001[10]). Site B: Rezeptorbindungsstelle (Aminosäuren 3359-3369). R3500Q (Arginin) bezeichnet die Lage der zuerst beschriebenen Mutation für den FDB.

Erst in jüngster Zeit wurden in den Niederlanden drei Mutationen im Exon 29 gefunden, die die Bindungsaffinität des Apo B herabsetzen und phänotypisch zu einer familiären Hypercholesterinämie führen [17].

Aus den folgenden Tabellen geht die Lage der inzwischen beschriebenen Mutationen, die den Phänotyp einer familiären Hypercholesterinämie verursachen, hervor.

Tabelle 13. FDB. Angaben aus der Literatur

Tabelle 13a. Mutation R3500Q: Lipide und Lipoproteine

Autor	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Ludwig 1997 USA [130]	11	M 52±4 F 45±15	265±95 305±36	187±58 222±30	32±5 59±23
Miserez 1995 Schweiz [56]	28	M 41 F 41	313±66 290±54	224±58 220±46	54±8 50±19
Hansen 1997 Dänemark	45	M 35±14 F 42±18	262±35 309±60	188±39 230±54	42±9 49±14
Niederlande	87	M 36±17 F 45±23	260±36 291±49	190±3 213±48	41±10 53±13
Deutschland [119]	73	M 39±19 F 41±21	298±63 315±61	229±56 247±61	44±11 49±10
Ejarque 2008 Spanien [20]	16	M 42±19 F 42±14	280±53 295±47	221±59 222±46	ND ND

Tabelle 13b. Mutation R3531C: Lipide und Lipoproteine

Autor	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Ludwig 1997 USA [130]	3	M 58±9 F 64	230±20 261	156±25 190	36±4 46
Pullinger 1999 USA [15]	24	M 40±13 F 48±16	227±56 245±81	147±43 158±78	47±11 57±18
Rabès 2000 Frankreich [123]	6	M 28±27 F 45±24	217±39 194±17	133±53 127±10	53±25 56±21

Tabelle 13c. Mutation R3500W: Lipide und Lipoproteine

Autor	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Gaffney 1995 England [131]	10	M 45±16 F 29±12	291±30 232±44	218±27 166±30	44±8 50±14
Choong 1997 China [132]	4	M 41 F 53±16	305 193±61	218 267±40	34 48±7
Tai 1998 Taiwan [133]	14	M 51±19 F 49±4	249±46 278±61	ND*	ND

* ND nicht bestimmt

Tabelle 13d. Mutation H3543Y: Lipide und Lipoproteine

Autor	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Soufi 2004/08 Deutschland [16, 134]	4	M 56±13	236±48	143±55	48±14

Tabelle 13e. Mutation Thr3492Ile: Lipide und Lipoproteine

Autor	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Bednarska-Makaruk 2001 Polen[135]	1	M 49	281	203	41

Die Daten unserer eigenen FDB-Patienten, die ohne Ausnahme Träger der R3500Q-Mutation sind, stimmen mit den zitierten Befunden gut überein und bestätigen zugleich die Erfahrung, dass auch beim FDB der Phänotyp von Patient zu Patient eine erhebliche Variation zeigt. Mit wenigen Ausnahmen führt die R3500Q-Mutation zu einer Hypercholesterinämie, während Träger der R3531C-Mutation in Europa häufiger eine Normocholesterinämie aufweisen [123], aber nicht in den USA [15]. Wenn sich diese Mutation mit einer Hypercholesterinämie manifestiert, steigen die Cholesterinwerte weniger stark an (32 mg/dl, entsprechend 16%) als durch die R3500Q-Mutation [15]. Die Folgeerkrankungen scheinen bei den R3531C-Patienten milder zu verlaufen, was der Beschreibung von Rader et al [120] entspricht, dass die Höhe des LDL-Cholesterins mit dem Auftreten von tödlicher und nicht-tödlicher KHK korreliert.

Die vorwiegend in Asien beschriebene R3500W-Mutation (zuerst in Schottland bei einem Patienten mit chinesischem Hintergrund entdeckt [131]) führt zu Hypercholesterinämie. Wie erkennbar wird, wurde bei den meisten Patienten die R3500Q-Mutation gefunden, nur im asiatischen Raum (ohne Japan) ist die R3500W-Mutation prävalent, in den USA wurde sie bisher nicht beobachtet. Alle weiteren Mutationen sind sehr selten, sodass wir uns bei den Screening-Untersuchungen auf die R3500Q- und die R3551C-Mutationen beschränkt haben. R3551C wurde in München in keinem Fall gefunden.

Die in Marburg identifizierte H3543Y-Mutation [16] in einem Kollektiv angiographierter KHK-Patienten soll in Deutschland häufiger vorkommen als R3500Q. 2008 [134] wurden zusätzliche biochemische Befunde für H3543Y publiziert. In der gleichen Arbeit wird auf weitere 12 Träger dieser Mutation verwiesen, die in einer großen epidemiologischen Studie im Rhein-Main-Gebiet identifiziert wurden, deren Daten aber bisher nicht publiziert worden sind.

Die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit ergab aufgrund der Mutation R3500Q um 79,3 mg/dl (33%) erhöhte Gesamtcholesterinspiegel (319,3 mg/dl) im Vergleich zu den Referenzwerten Gesunder von 240 mg/dl (siehe Tabelle 1). Bei 34 von Pullinger et al [15] untersuchten Betroffenen mit der gleichen Mutation waren die Gesamtcholesterinwerte um durchschnittlich 67 mg/dl (35%) höher als bei den gesunden Verwandten. Miserez et al [56] berichteten anhand der Daten von 28 Patienten mit der Mutation R3500Q von einem Anstieg der Gesamtcholesterinwerte um ca. 93 mg/dl (42%). Die Patienten von van der Hoek et al [117] wiesen im Mittel um 77 mg/dl (35%) höhere Werte auf als die Kontrollgruppe gesunder Verwandter. Die Befunde unserer Patienten passen gut zu den in der Literatur beobachteten.

Im Gegensatz zum LDLR-Defekt wurden bisher nur einzelne homozygote FDB-Patienten identifiziert, alle mit der R3500Q-Mutation, deren Phänotyp dem eines Heterozygoten mit LDLR-Defekt ähnelt.

Tabelle 14. FDB: Homozygote Patienten (R3500Q)

Autor	Jahr	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Lp(a) (mg/dl)	KHK (Alter)
März [136]	1992	M	54	331	265	ND	11	keine
Gallagher [137]	1995	M F	66 69	367 464	ND	ND	ND	+ -
Horinek[138]/ Ceška [139]	1999/2000	M	34	394	329	45	17	2 MI (34/42)
Ejarque [20]	2001	M	58	415	352	ND	ND	+
Gaffney [140]	2002	M	46	398	336	56	5	+
Loggen [141]	2003	F	49	323	265	42	ND	+ (46)

In unserem eigenen Krankengut [142], aber auch in der Literatur sind einzelne Patienten beschrieben worden, die Träger zweier Mutationen (n=7) sind, einer LDLR-Mutation und einer Apolipoprotein B-Mutation. Die folgende Tabelle zeigt unsere Befunde und solche aus der Literatur. Auch bei dieser kleinen Gruppe von Patienten ist auffällig, wie wenig die Apolipoprotein B-Mutation zur Ausprägung des Phänotyps beiträgt, wenn gleichzeitig ein LDLR-Defekt vorliegt. Atherosklerotische Komplikationen traten nur bei drei Patienten auf, wobei ein Patient aus

Südafrika nicht nur eine FDB-Mutation hatte, sondern zusätzlich zwei LDLR-Defekte (FH-1, FH-2) und sich klinisch wie ein homozygoter Patient mit LDLR-Defekt präsentierte [143].

Tabelle 15. FDB- und LDLR-Doppelmutationen. In Einzelfällen werden Lipide und Lipoproteine gesunder Familienmitglieder oder Träger nur einer Mutation mit aufgeführt.

Autor	Jahr	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Mutation	Lokalisation
Rauh [142]	1991	M	35	331	271	44	FDB LDLR	R3500Q Zellkultur
		M	37	308	224	61	LDLR	Zellkultur
		M	33	331	267	37	FDB	R3500Q
		M	31	226	132	48	keine	
Rubinsztein [143]	1993	M	23	448	356	32	FDB LDLR	R3500Q FH-1
		4F	2-48	354-620	305-568	31-54	LDLR	FH-1
		M	12	837	804	20	FDB LDLR	R3500Q FH-1 +-2
		7M	5-51	278-382	213-298	20-60	LDLR	FH-1
		F	21	417	325	73	LDLR	FH-1
		M	23	338	267	48	LDLR	FH-2
		F	50	507	387	41	LDLR	FH-2
		4M	6-31	193-290	139-224	23-68	FDB	R3500Q
		2F	28 ;30	366 ;369	286 ;263	62 ;97	FDB	R3500Q
		10M	2-56	159-282	104-216	41-42	Keine	
		11F	0,5-41	124-186	-101	-28	keine	
Benlian [144]	1996	M	10	648	583	ND	FDB LDLR	R3500Q W66G
		M	55	475	411	ND	FDB LDLR	R3500Q E207K
		2F	18;36	306;324	246;264	ND	FDB LDLR	R3500Q W66G
		F	73	294	213	ND		
		F	66	170	105	ND	keine	-
		3M	5-29	289-409	242-316	ND	LDLR	E207K
		F	31	349	298	ND	LDLR	E207K
		M	31	298	209	ND	keine	
		F	50	179	126	ND	keine	
Rabès [123]	2000	3M	5-40	344-379	255-274	ND	FDB LDLR	R3531C P664L
		F	41	325	224	ND	FDB LDLR	R3531C P664L
		2M	8;47	189;244	97;170	ND	FDB	R3531C
		4F	11-70	182-213	131-135	ND	FDB	R3531C
		M	12	302	213	ND	LDLR	P664L
		F	37	305	232	ND	LDLR	P664L
		4M	15-46	197-298	139-220	ND	keine	
		5F	10-71	147-228	73-162	ND	keine	
Tai [133]	2001	F	43	450	336	60	FDB LDLR	R3500W Asp407Lys
		3M	14-32	206-285	145-223	41-51	FDB	R3500W
		F	63	285	213	53	FDB	R3500W
		F	29	252	157	65	LDLR	Asp407Lys
		2F	27;39	205;304	138;215	56;66	keine	

Tabelle 16. Zum Vergleich Doppelmutation LDLR und PCSK9

Pisciotta [145]	2006	M	62	371	312	39	LDLR PCSK9	E228K R496R
		F	62	358	216	81	LDLR PCSK9	E228E R496W
		F	35	580	518	50	LDLR PCSK9	E228K R496W
		5F;4M	25-86	224-400	114-316	40-78	LDLR PCSK9	Y419X N425N
		2F	48;62	487;522	405;455	48;70	LDLR PCSK9	Y419X N425N

In den von Pisciotta et al [145] beschriebenen 3 Familien mit einer Doppelmutation im LDLR-Gen und im PCSK9-Gen präsentierten sich alle Familienmitglieder bis auf eines mit stark erhöhten TC- und LDL-Werten. Zwei Patienten wiesen die phänotypischen Merkmale eines homozygoten FH-Patienten auf, waren aber für die LDLR-Mutation heterozygot. Fünf Patienten hatten eine deutliche Atherosklerose der Carotis, einer eine symptomatische pAVK, bei zwei war ein Herzinfarkt bei Drei-Gefäßerkrankung im Alter von 35 bzw. 57 Jahren aufgetreten. Beide Patienten waren mit einem aortokoronaren Bypass versorgt, bei einem war außerdem eine PTCA vorgenommen worden. Diese Kombination von Mutationen hatte somit schwere kardiovaskuläre Folgen.

Tabelle 17. Doppelmutation LDLR-Gen, PCSK9-Gen, Apo B (FDB) und ApoB (FHBL)

Autor	Jahr	Anzahl	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Mutation	Apo B Mutation (FHBL)*
Leren [146]	2008	3M	18 19 54	108 101 213	39 43 155	70 58 43	LDLR C210G 313+1G>A Y555C	R2486X Y1719X 6636-6638delCAC
		F	23	166	85	43	PCSK9 R215H	13480-3482delCAC
Fouchier [147]	2005	F	8	120	91	48	Apo B100 (FDB) R3500Q	11712delC

***FHBL** Familiäre **Hypob**etacholesterinämie

Im Gegensatz zum LDL-Rezeptor-Defekt sind für den Apo B-Defekt bisher keine Gen-Gen-Interaktionen gefunden worden, die zu einer Erniedrigung des Cholesterins führen. Auf der anderen Seite gibt es Mutationen, die in der Bindungsregion im Exon 26 des Apo B-Gens liegen (z. B. R3531C, R3500W) und deren defektes Genprodukt trotz eingeschränkter Affinität zum LDL-Rezeptor keine Erhöhung des Cholesterins im Plasma bewirkt. Die Ursache ist bislang nicht aufgeklärt. Eine Erklärung könnten Beobachtungen von Leren [146] und Fouchier [147] sein, die im Zusammenhang mit genetischen Screening von Patienten mit niedrigem Plasma-Cholesterin gemacht wurden.

Kürzlich fanden Leren und Berge [146] 4 Individuen mit Normocholesterinämie, bei 3 Patienten auf dem Boden eines LDLR-Defektes und bei einem mit einer „gain of function“-Mutation im PCSK9-Gen. Bei der erweiterten genetischen Analyse fanden sich zusätzlich bei diesen Patienten Apolipoprotein B-100 Mutationen, deren Genprodukt ein verkürztes Apolipoprotein B ist, das phänotypisch zu einer Hypocholesterinämie (FHBL) führt. Die gleichzeitig auftretenden Mutationen mit verkürztem Apo B und der LDLR- bzw. PCSK9-Mutation hatten bei den Betroffenen eine Normalisierung des Plasma-Cholesterins zur Folge. Im Gegensatz dazu ist die mit

einem niedrigen Cholesterin verbundene „loss of function“ Mutation im PCSK9-Gen nach Lerens Untersuchungen nicht in der Lage, das hohe Cholesterin einer FH im Falle beider Mutationen zu normalisieren.

Das Zusammentreffen der Apo B-Mutationen R3500Q und 11712delC (FHBL) [147] führte zu einem normalen Lipoproteinprofil. Fouchier et al [147] entdeckten bei der Suche nach Mutationen mit niedrigem Plasma-Cholesterin eine Familie, in der zwei verschiedene Mutationen im Apolipoprotein B-Gen auftraten, eine R3500Q-Mutation mit Hypercholesterinämie und eine Hypobetalipoproteinämie. Ein achtjähriges Kind war Trägerin beider Mutationen mit einem normalen Plasma-Cholesterin (für Alter und Geschlecht).

Xanthome

Xanthome sind auch beim FDB ein Indiz für erhöhte LDL- und Gesamtcholesterinwerte. Das Auftreten von Xanthomen und die Höhe des LDL-Cholesterins scheinen auch beim FDB abhängig voneinander zu sein. Entsprechend den niedrigeren Lipid- und Lipoproteinwerten im Vergleich zum LDLR-Defekt ist auch die Häufigkeit der Xanthome geringer.

Xanthome gelten als ein Indiz für die Schwere einer Hypercholesterinämie. FDB-Patienten mit der Mutation R3531C wiesen neben niedrigeren Cholesterinwerten auch seltener Xanthome auf [15, 113] als Patienten mit der R3500Q-Mutation. Heterozygote Patienten mit LDLR-Defekt und höheren Cholesterinwerten als heterozygote FDB-Patienten haben häufiger Xanthome. Homozygote FH-Patienten haben zu fast 100% Xanthome, bei Homozygoten mit FDB scheinen Xanthome eher die Ausnahme zu sein. Die Münchner FH-Patienten hatten signifikant häufiger Xanthome als die FDB-Patienten (50% vs 14,8%).

In englischen und niederländischen Studien gelten Xanthome beim Betroffenen oder einem Verwandten als obligates Kriterium einer sicheren LDLR-defekten FH. Miserez et al [56] und Garcia-Alvarez et al [57] konnten bei der Gegenüberstellung ihrer FDB- und FH-Patienten keinen phänotypischen Unterschied in Bezug auf Xanthome feststellen.

4.3 Häufigkeit des LDL-Rezeptor-Defekts und des Familiären Apolipoprotein B100-Defekts in der Bevölkerung

In Europa und in den USA rechnet man für den LDL-Rezeptor-Defekt mit einer Häufigkeit von 0,2% (jeder 500. der Bevölkerung). In Europa wurde eine Fülle von Mutationen mit niedriger Frequenz gefunden, jede Familie hat sozusagen ihre „private“ Mutation. Es gibt einige Ausnahmen in der europäischen Bevölkerung, z.B. in Finnland. Hier sind mehr als 75% aller Fälle von Familiärer Hypercholesterinämie auf nur vier verschiedene Mutationen zurückzuführen und die Apolipoprotein-B-defekte FH ist bisher gar nicht nachgewiesen worden.

Wenn in größeren Patientengruppen mit Hypercholesterinämie, z.B. in Lipidambulanzen, nach Ausschluss von Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen nach Mutationen im Apolipoprotein B100-Gen gesucht wird, findet sich in Deutschland oder in den USA eine Apo B100-Mutation bei jeder 500. bis 700. Person. Ohne die Vorauswahl in einer Lipidambulanz ist die Häufigkeit geringer. Besonders hoch ist die Frequenz heterozygoter Apo B-Mutationen in der Schweiz, in Bulgarien und in Deutschland im Rhein-Main-Gebiet (1:200 – 1:250) [16, 134, 148, 149, 150].

Die bei weitem am häufigsten nachgewiesene Punktmutation im Apolipoprotein B100-Gen ist die R3500Q-Mutation mit einem Austausch von Arginin gegen Glutamin. Anhand von Berechnungen der Rekombinationsraten zwischen dem Apo B-Gen und drei Mikrosatelliten-Markern haben Myant et al [151] gezeigt, dass die Mutation vor ca. 6000 Jahren in der keltischen Bevölkerung Nordeuropas entstanden ist. Im Gegensatz zu weiteren Apo-B-Mutationen mit Hypercholesterinämie, bei denen mehrere Haplotypen in der hypervariablen Domäne des ApoB-Gens nachgewiesen wurden, ist die R3500Q-Mutation nahezu immer mit dem gleichen Haplotyp [130] vergesellschaftet, sodass hier ein founder effect vorliegt.

Gašparovič [152] hat Häufigkeitsangaben aus zahlreichen Ländern zusammengetragen. Insgesamt umfasst die Tabelle 320 Patienten mit FDB und 8951 mit FH. Die Angaben für den FDB schwanken zwischen 1% aller Hypercholesterinämien in den USA und 10,8% in Polen.

Tabelle 18. Lokalisation der dem FDB zugrundeliegenden Mutationen und Affinität von Apolipoprotein B zum LDL-Rezeptor

Autor	Jahr	Mutation	Aminosäureaustausch	Nukleotid	Affinität zum Rezeptor	Häufigkeit
Soria	1989	R3500Q	Arg3500Gln	10708	65,7%	1:500, 1:1000
Pullinger	1995	R3531C	Arg3531Cys	10800	63%	1:206, 1:1000
Pullinger	1996	-	Glu3405Gln	-	normal, kosegregiert nicht mit HC*	
Gaffney	1998	-	Glu3405Gln	-	normal; Wachstum von U937 Zellen auf 77% reduziert	
Fisher	1999	Q3405E	Glu3405Gln	10422	Bindung normal, Aufnahme, Abbau verzögert	
Gaffney	1995	R3500W	Arg3500Trp			2 Patienten
Choong	1997	R3500W	Arg3500Trp			
Tai	1998	R3500W	Arg3500Trp			
Fisher	1999	R3500W	Arg3500Trp	10707	58%	
Borén	2001	R3480W	Arg3480Trp		76%	1 Patient
Bednarska	2001		Thr3492Ile		ND	1 Patient
Soufi	2004	H3543Y	Hs3443Tyr	10836	FCR**LDL-ApoB↓ PR LDL-Apo-B ↓ 35%	1:250
	2008	H3534Y Marburg				1:213
Fouchier	2005	R3489W	Arg3489Trp	10519 #1	↓	
		R3500L	Arg3500Leu	10580 #2	↓	
		R3458H	Arg3458His	13133 #2	↓	
		V4367A	Val4367Ala	13181 #2	↓	

HC** Hypercholesterinämie, *FCR** fraktionelle Abbaurrate, **PR** Produktionsrate, **#1** Exon 26, **# 2** Exon 29

Die obige Tabelle führt die bisher beschriebenen Mutationen, die sich in der Regel mit einer Hypercholesterinämie manifestieren, auf. Ob die in Polen beschriebene Mutation tatsächlich hinzugezählt werden kann, muss offen bleiben, da der funktionelle Nachweis fehlt [135]. Ebenso bleibt die Frage offen, wie die Punktmutation Glu3405Gln bewertet werden muss [153, 154, 155].

4.4 Diskussion: Vergleich von LDLR-Defekt mit Apo B100-Defekt

4.4.1 Lipid- und Lipoproteinwerte

Tabelle 19. Daten der Münchner Patienten (LDLR-Defekt und FDB) nach Altersklassen, Mittelwert und Standardabweichung

Mittelwert \pm SD

FDB Altersklassen

Männer

Alter	Alter	TC	LDL	HDL	TC/HDL
<20-39	31 \pm 11	250 \pm 18	187 \pm 10	39 \pm 3	6,4 \pm 0,7
40-59	52 \pm 7	354 \pm 59	271 \pm 71	43 \pm 18	9,2 \pm 3,4
60-79	66 \pm 6	302 \pm 82	226 \pm 78	46 \pm 12	6,7 \pm 0,9

Frauen

20-39	31 \pm 6	291 \pm 45	221 \pm 40	51 \pm 12	5,9 \pm 1,3
40-59	50 \pm 6	315 \pm 80	251 \pm 82	47 \pm 9	7,0 \pm 2,3
60-79	71 \pm 6	337 \pm 51	249 \pm 61	57 \pm 10	6,1 \pm 1,3

FH Altersklassen

Männer

Alter	Alter	TC	LDL	HDL	TC/HDL
<20-39	30 \pm 12	391 \pm 245	340 \pm 247	32 \pm 10	14,1 \pm 12,0
40-59	49 \pm 7	427 \pm 90	357 \pm 89	44 \pm 17	10,6 \pm 3,2
60-79	67 \pm 6	378 \pm 85	296 \pm 71	42 \pm 11	9,4 \pm 3,2

Frauen

20-39	32 \pm 5	338 \pm 171	274 \pm 172	44 \pm 11	8,2 \pm 5,1
40-59	50 \pm 7	364 \pm 95	305 \pm 97	41 \pm 8	9,0 \pm 2,7
60- >80	70 \pm 6	290 \pm 55	215 \pm 60	52 \pm 11	5,9 \pm 2,2

Gesamt- und LDL-Cholesterin der Patienten mit LDLR-Defekt lagen mit einer Ausnahme in allen Altersklassen bei Männern und Frauen signifikant höher als die der FDB-Patienten ($p=0,01$). Nur Frauen zwischen 60 und 80 Jahren mit FDB hatten höhere Werte als die mit LDLR-Defekt. In allen FH Altersgruppen ist der Quotient aus Gesamtcholesterin (TC) und HDL höher als in der entsprechenden FDB-Gruppe und spiegelt das unterschiedlich hohe Risiko für atherosklerotische Komplikationen in den beiden Gruppen wider.

Im Vergleich der Frauen mit FDB und FH erreichten die deutlich höheren LDL-Plasmaspiegel der FH-Frauen nicht das Signifikanzniveau (240 mg/dl vs. 261 mg/dl). Die Männer mit LDLR-Defekt hingegen wiesen signifikant höhere LDL-Werte auf als die an FDB Erkrankten (321 mg/dl vs. 236 mg/dl) (Tabelle 7b.).

Auch bezüglich der **HDL**-Werte zeigten die beiden Krankheitsbilder im Vergleich signifikante Unterschiede. Die Apo B-Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen einen deutlichen Trend zu höheren Werten auf als die LDLR-Gruppe ($p=0,04$). Betrachtet man die Aufteilung nach Altersklassen (Tabelle 19), haben allerdings die jungen Männer mit FDB eine Tendenz zu

erniedrigten HDL-Werten. Nach **Geschlechtern** unterteilt, wiesen in beiden Gruppen die Frauen höhere HDL-Werte auf als die Männer, wenn auch das geschlechtsspezifische Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Eine Korrelation der HDL-Werte mit dem Lebensalter konnten wir ebenso wenig feststellen wie mit dem Körpergewicht.

Die beiden Krankheitsbilder unterschieden sich phänotypisch kaum in Bezug auf ihre **Triglycerid**werte (LDLR 132 mg/dl vs FDB 140 mg/dl). Einen Anstieg der Triglyceridwerte mit steigendem Lebensalter konnten wir nicht feststellen (Korrelationskoeffizient für LDLR 0,08, für FDB 0,19).

Lp(a), dessen Plasmakonzentration überwiegend genetisch determiniert ist, ist dennoch in gewissem Umfang von der Funktion des LDL-Rezeptors und des Apolipoprotein B abhängig [69, 156]. Bei der geringen Zahl von uns gemessener Werte konnten wir keine Tendenz in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden metabolischen Störung feststellen.

4.4.2 Phänotypische Expression

In der Literatur existiert eine größere Zahl von Untersuchungen, die die phänotypische Expression zweier familiärer Hypercholesterinämien, LDLR-Defekt und Apo B100-Defekt, beschreibt. Vom klinischen Standpunkt aus sind beide nicht zu trennen, da sie beide autosomal-dominant vererbt werden und sich in der Regel schon in der Jugend mit erhöhten Cholesterinwerten äußern.

Einige Studien vergleichen (unterschiedlich große) Kollektive von FH und FDB ihres eigenen Landes [56, 57], andere fassen Ergebnisse Länder übergreifend zusammen [119], wieder andere vergleichen mit gesunden Kontrollkollektiven der eigenen Bevölkerung, zum einen aus der gesunden Verwandtschaft der untersuchten Familien, zum anderen aus der allgemeinen Bevölkerung [15, 56]. Angesichts der großen Vielfalt von LDL-Rezeptor-Gen Mutationen wurde auch versucht, möglichst homogene FH-Gruppen (z.B. Frankokanadier, Niederlande, Italien) untereinander und mit FDB oder Gesunden zu vergleichen.

In allen Arten von Studien findet sich eine große Variation des Phänotyps, die alle Manifestationen (Lipide und Lipoproteine, Xanthome und andere äußere Zeichen, vor allem aber auch Zeitpunkt und Schwere atherosklerotischer Komplikationen) betrifft, unabhängig von der identifizierten Mutation, sei es im LDLR-Gen oder im Apo B-Gen.

Es bleibt festzuhalten, dass FH-Patienten in der Regel höhere Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte haben als FDB-Patienten. In beiden Gruppen gibt es gelegentlich auch im Erwachsenenalter normale Cholesterinwerte, für die FH sind diesbezüglich einige (seltene) Geninteraktionen beschrieben worden. Linsel-Nitschke et al [154] konnten kürzlich nachweisen, dass zwei häufig auftretende Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen (11% der Bevölkerung), zwei single nucleotide polymorphisms (SNP) rs 222 8 671 und rs 599839, mit niedrigem LDL-Cholesterin und geringerem KHK-Risiko assoziiert sind (-7,3 mg/dl, 95% Konfidenzintervall 5,0 – 9,2 mg/dl, $p=1,5 \times 10^{10}$). Patienten mit der Apo-B-Mutation R3531C weisen generell deutlich niedrigere Werte auf als mit allen anderen Apo B-Mutationen, manchmal sieht man bei ihnen Normalwerte [14].

4.4.3 Äußere Manifestationen

Die äußeren Zeichen der Hypercholesterinämie, insbesondere Xanthome, weniger Xanthelasmen

oder ein Arcus lipoides, die auch unabhängig von Störungen des Cholesterinstoffwechsels auftreten, hängen vom Alter und der Höhe des Cholesterins des Betroffenen ab, aber das Erscheinungsbild ist weit gefächert.

Selbst die entscheidenden Komplikationen, kardiovaskuläre Erkrankungen, deren Datenlage im nächsten Abschnitt erörtert wird, zeigen ein breites Spektrum mit deutlichen Unterschieden in Häufigkeit und Manifestationsalter, auch in relativ homogenen Gruppen mit nur einer oder einigen wenigen Mutationen.

4.4.4 Alter

Eine Altersabhängigkeit für die Lipidkonzentrationen wie sie bei Gesunden existiert, lässt sich für die familiären Hypercholesterinämien nicht durchgängig zeigen wie auch das Manifestationsalter bei Kindern und Jugendlichen eine breite Variation zeigt [66, 79, 85, 121, 155]. Ein Einfluss weiterer Gene auf die Höhe der einzelnen Lipoproteinfraktionen ist nicht ohne weiteres nachweisbar, das gilt insbesondere für die Apolipoprotein E-Polymorphismen, deren Wirkung auf die Höhe des Plasma-Cholesterins bei Gesunden in vielen Bevölkerungsgruppen weltweit gut belegt ist [82, 156].

4.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und atherosklerotische Folgekrankheiten: Unterschiede zwischen monogenetischen Hypercholesterinämien und nicht näher klassifizierter Hypercholesterinämie in der Bevölkerung

Neben den nicht modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren (RF) Alter und Geschlecht sind weitere, modifizierbare zu nennen, Übergewicht, Rauchen, arterielle Hypertonie, sitzende Lebensweise, Diabetes mellitus.

4.5.1 Risikofaktoren (RF)

Hypercholesterinämie

In wieweit die von Geburt an bestehenden pathobiochemischen Abweichungen der beiden grundverschiedenen Mutationen im Lipidstoffwechsel und Umweltfaktoren wie Lebensstil, Zigarettenrauchen, Ernährung, weitere Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus oder Hyperurikämie, arterielle Hypertonie oder das Geschlecht für den Manifestationszeitpunkt und die Schwere der KHK eine Rolle spielen, ist immer noch Anlass zu zahlreichen Untersuchungen und trotz vieler inzwischen bekannter Details nicht abschließend geklärt.

Die Gewichtung der einzelnen RF im Gesamtrisiko eines Patienten für die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, vor allem der Koronararterien ist eine schwierige Aufgabe, die zwei wesentliche Ziele hat: den Patienten mit dem höchsten Risiko zu identifizieren und die Notwendigkeit einer Therapie festzustellen. Die Risikoabschätzung mit Hilfe existierender Leitlinien betrifft in der Regel die kommenden zehn Jahre, stellt also eine eher kurzfristige Beurteilung der Situation dar und führt daher vorzugsweise zur Therapie älterer Menschen.

Wenn man versucht, mit Hilfe der vorhandenen Leitlinien das hohe kardiovaskuläre Risiko

familiärer Stoffwechselkrankheiten zu erfassen, wird man unter Umständen das Risiko unterschätzen, da der Patient mit familiärer Hypercholesterinämie keinen weiteren RF braucht, um frühzeitig an einer koronaren Atherosklerose mit allen Folgen zu erkranken. Im Gegensatz zu polygenetischen Hyperlipidämien, die sich erst im Laufe des Lebens entwickeln, meistens unter dem Einfluss von Umweltfaktoren [160], ist beim monogenetisch determinierten Stoffwechseldefekt das kardiovaskuläre System von Kindheit an einem hohen Cholesterin ausgesetzt. In jungen Jahren ist das (kurzfristige) 10-Jahres-Risiko zwar gering, aber das langfristige Risiko ist hoch und macht sich im mittleren Lebensalter mit klinisch manifester KHK bemerkbar.

Die Beurteilung des Lebenszeit-Risikos für KHK in der Allgemeinbevölkerung, wie es Lloyd-Jones et al [161] mit Hilfe der Erhebungen der Framingham Heart Study vorgenommen haben, könnte für die Beantwortung des oben genannten Problems hilfreich sein. Sie erfassten diejenigen 50jährigen, die beim Eintritt in die Studie zwischen 1971 und 2002 keine Anzeichen einer atherosklerotischen Gefäßkrankheit zeigten (3564 Männer, 4362 Frauen oder 111 777 Patienten-Jahre). Im Beobachtungszeitraum traten 1757 kardiovaskulär bedingte Todesfälle auf, weitere 1641 Patienten starben, ohne an Atherosklerose und ihren Folgen zu leiden.

Fehlende kardiovaskuläre RF im Alter von 50 Jahren bedeuten ein sehr niedriges Risikoniveau und ein entscheidend längeres Überleben im Vergleich zu Gleichaltrigen mit einem oder mehreren RF im Alter von 50 Jahren.

Ohne zusätzlichen RF beträgt die prospektive Lebensdauer 30 Jahre für Männer, 36 Jahre für Frauen. Ein günstiger RF-Status im mittleren Lebensalter scheint darüber hinaus auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität im höheren Lebensalter positiv zu beeinflussen.

Der zweite Aspekt dieser Untersuchung ist, dass mit ≥ 2 zusätzlichen Risikofaktoren das Lebenszeitrisiko für eine klinisch relevante Atherosklerose steil ansteigt: bei Männern um 68%, bei Frauen um 50%. Unter günstigen Bedingungen, d.h. bei fehlenden Risikofaktoren (im Vergleich zu 2 und mehr) nimmt das mittlere Überleben substantiell zu: um ≥ 11 Jahre bei Männern, um ≥ 8 Jahre bei Frauen.

Werden in die Berechnungen ein niedriges HDL (<40 mg/dl bei Männern, <50 mg/dl bei Frauen) und eine bestehende Fettsucht ($\text{BMI} \geq 30$ kg/m²) mit einbezogen, steigt das Langzeitrisiko deutlich an. Ein erhöhter BMI im Alter von 50 Jahren verkürzt die Überlebenszeit um 3 bis 4 Jahre.

Frauen und Männer mit bereits bestehender koronarer Herzerkrankung haben ein 20fach höheres Herzinfarktrisiko als diejenigen ohne KHK [162].

In großen epidemiologischen Untersuchungen zeigt sich ein kontinuierlich ansteigendes kardiovaskuläres Risiko mit gesteigerter Mortalität schon im mittleren Lebensalter in Abhängigkeit von der Höhe des Plasma-Cholesterins.

Stamler et al [163] werteten die Daten dreier Langzeitstudien aus. Für jüngere Männer mit einem Serum-Cholesterin <200 mg/dl ergab sich gegenüber Gleichaltrigen mit einem Serum-Cholesterin von >240 mg/dl ein Überlebensvorteil von 3,8 bis 8,7 Jahren. Wurde ein Blutdruck von $<120/80$ mm Hg mit in die Berechnungen einbezogen, betrug der Gewinn von Überlebenszeit für 18 bis 39jährige Männer 9,5 Jahre, für 40 bis 59jährige Frauen 5,8 Jahre. Es ist deshalb anzunehmen, dass die lebenslange Belastung der Gefäßwand durch eine genetisch determinierte Hypercholesterinämie mit weit höheren Cholesterinwerten als in den zitierten Studien das Risiko deutlicher steigert.

Rauchen

Europaweit rauchen nach WHO-Statistik etwa 30% der Bevölkerung. Raucher im Alter von 30-39 Jahren haben ein circa 6-fach höheres Herzinfarkttrisiko als Nichtraucher, das Herzinfarkttrisiko 70-79-jähriger Raucher ist doppelt so hoch wie von Nichtrauchern [164]. Raucher haben bis zum 70. Lebensjahr fast doppelt so viele kardiovaskuläre Komplikationen wie Nichtraucher, aber andere mit dem Rauchen assoziierte Krankheiten verkürzen die Überlebenszeit des Rauchers gegenüber dem Nichtraucher schon frühzeitig um mehr als 5 Jahre. Rauchen und Hochdruck erhöhen das Risiko nicht-atherosklerotischer und nicht-kardiovaskulärer Todesursachen, anders als ein hohes Cholesterin, das die kardiovaskuläre Mortalität, aber nicht die nicht-kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität steigert. So wird das unterschiedliche Risiko mit Blick auf Kurzzeit- oder Langzeitüberleben durch die verschiedenen RF erst in längeren Überwachungsperioden sichtbar. Diese Beobachtung ist vor allem für die Präventionsmaßnahmen im jugendlichen Lebensalter entscheidend.

Das Beibehalten von Rauchgewohnheiten bei bereits bestehender koronarer Herzerkrankung birgt ein 5-Jahresrisiko von 1:10, an den Folgen des Rauchens zu sterben [165].

In Großbritannien wiesen Raucher ein um 50% höheres Sterberisiko für KHK auf als Nichtraucher. Die Sterbewahrscheinlichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen lag bei Rauchern um 60% höher im Vergleich zu den Nichtrauchern, bei starken Rauchern um 85% höher. Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Rauchen sind auch in Großbritannien und Nordirland die zweit häufigste Todesursache [166].

In der Heinz Nixdorf Recall Studie [167], einer noch laufenden prospektiven Kohortenstudie in Nord-West-Deutschland, ergab sich eine starke positive Abhängigkeit der koronaren Verkalkung (CAC) vom Zigarettenrauchen. Für eine/n aktive/n Raucher/in bedeutet „Rauchen“ gegenüber „Niemals Rauchen“ einen Unterschied von 10 Jahren in Bezug auf den alterungsabhängigen Befund an der Koronarwand. Der Verkalkungsgrad wird als Maß für das „Alter der Koronararterien“ angesehen. Wenn das Rauchen beendet wird, dauert es viele Jahre, bis ein Stillstand oder eine deutliche Verzögerung weiterer Wandveränderungen messbar wird.

43% unserer FDB-Patienten und 44% unserer FH-Patienten waren aktive Raucher. In der Gruppe der KHK-Patienten befanden sich 65,9% der Raucher.

Zwei englische Lipid-Kliniken, die die Diagnose (LDLR-defekte) FH bei ihren Probanden nach Kriterien des Simon-Broome-Registers [168] stellten, fanden 13 bzw. 17% Raucher/innen unter 259 Indexpatienten (137 Männer, 122 Frauen), deutlich weniger als in unserer Patientengruppe.

In einer niederländischen Studie von 2002 mit 546 FH-Patienten (56,1 % Männer; Durchschnittsalter der Gesamtgruppe 47 ± 13 Jahre) waren 26% Raucher, 2% Diabetiker. Die Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen betrug 37,4% mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 46,5 Jahren [52].

Finnische FH-Patienten (179 mit FH-North Karelia: Deletion im Exon 6 des LDLR-Gens) rauchten in mehr als 50% und hatten häufig eine arterielle Hypertonie sowie einen Diabetes mellitus [169].

Angaben zu Rauchgewohnheiten bei FDB sind in der Literatur selten. Miserez [56] fand unter 28 heterozygoten FDB-Patienten 6 (21,4%) aktive Raucher und 78,6% Nichtraucher, Maher [170] unter englischen FDB-Patienten 45% Raucher (5/11), Tybjaerg-Hansen et al [171] 2 aktive und

einen Ex-Raucher unter 10 FDB-Patienten. Es ist unwahrscheinlich, dass Rauchen bei FDB die Atherosklerose nicht beschleunigt.

Übergewicht

Die Höhe des Body-Mass-Index ist mit dem Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken positiv korreliert. Das KHK-Risiko steigt mit einer Zunahme des BMI um 2 kg/m^2 um 14 Prozent an. Insbesondere haben hohe BMI-Werte im Kindesalter einen deutlichen Einfluss auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter. Dies zeigt eine englische Untersuchung [172] von 4318 Frauen und 10235 Männern, deren BMI aus dem Kindesalter bekannt war. Der Beobachtungszeitraum betrug 46 Jahre.

Welchen Einfluss eine Veränderung der Ernährung zur Folge haben kann, lässt sich aus zwei Untersuchungen an asiatischen Einwanderern nach USA oder Kanada ablesen.

Japanische Einwanderer nach Kalifornien und Hawaii, die in Japan eine Normcholesterinämie gehabt hatten, entwickelten nach der Übernahme amerikanischer Lebens- und Essgewohnheiten hohe Cholesterinspiegel und hatten ansteigende Herzinfarkttraten [173,174].

Die Body Mass Indices unserer Patienten lagen bis auf wenige Ausnahmen im Normbereich, möglicherweise aufgrund wiederholter und gezielter Ernährungsberatung während der hausärztlichen Betreuung. Die meisten unserer MED PED-Patienten gaben an, konsequent eine fettarme Diät einzuhalten.

Arterielle Hypertonie

In der LDLR-Gruppe hatten fünf Männer und zwei Frauen eine arterielle Hypertonie, in der FDB-Gruppe zwei Patienten. In der Gruppe unserer KHK-Patienten hatten 34,6% eine Hypertonie, in der Gruppe ohne KHK 8,5%.

In einer niederländischen Studie (2002) wurde bei 15,6% FH-Patienten ein Hochdruck diagnostiziert [52].

Multiple Risikofaktoren

Die 7 Münchner FH-Patienten mit arterieller Hypertonie hatten sämtlich eine KHK. Ein Mann hatte einen BMI von 30 kg/m^2 , die übrigen Patienten maximal 25 kg/m^2 . 5 waren Ex-Raucher. Der TC/HDL Quotient betrug bei den Männern zwischen 7,1 -10,3, zeigte also ein hohes kardiovaskuläres Risiko an, bei den Frauen war er mit 3,7 und 5 niedrig, trotzdem litten sie an einer KHK.

Die zwei hypertonen Münchner Patienten mit FDB waren normgewichtig. Einer war Ex-Raucher, der andere Nichtraucher. Beide litten an KHK. Der TC/HDL Quotient war bei dem Mann mit 5,4 gering erhöht, bei der Frau mit 7,5 deutlich erhöht.

In einer niederländischen Kohortenstudie mit 2400 FH-Patienten [97], deren Mutation im LDLR-Gen in mehr als 50% der Fälle bekannt war, gaben in einer multivariaten Analyse 6 RF den Ausschlag für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses: männliches Geschlecht, Rauchen, Hochdruck, Diabetes mellitus, niedriges HDL und erhöhtes Lp(a). 82,8% der Männer mit KHK und 69,3% ohne KHK hatten zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens geraucht. 11,1% hatten eine arterielle Hypertonie. Unsere Zahlen sind mit diesen Befunden vergleichbar.

Zwei große langfristig laufende europäische Kohortenstudien geben Auskunft über das Ausmaß

multipler kardiovaskulärer Risikofaktoren und ihre Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Bevölkerung Deutschlands.

Die WHO/MONICA Studien (**M**onitoring trends and determinants in **cardio**vascular disease) erfassen epidemiologische kardiovaskuläre Daten und RF großer Bevölkerungsgruppen (Alter 45 – 64 Jahre) seit 1984. Unter anderem ist die Region in und um Augsburg beteiligt und eignet sich daher besonders gut zum Vergleich mit unserer Patientengruppe. Der letzte Bericht über diese Kohorte (MONICA/KORA) erschien 2006.

In den EUROASPIRE Studien (**E**uropean action on secondary prevention through intervention to reduce events) werden seit 1994 zunächst in 9, jetzt in 22 europäischen Staaten immer wieder Daten zur Sekundärprävention nach akutem Herzinfarkt oder akuter koronarer Ischämie ohne Infarkt (Durchschnittsalter 61 Jahre) erhoben, die letzte Veröffentlichung erschien im März 2009.

4.5.2 MONICA/KORA Daten

Zur Beschreibung der Risikokonstellation für Herzinfarkt und Schlaganfall in der Bevölkerung können Zahlen des MONICA/KORA-Herzinfarkt-Registers [175] in der Region Augsburg herangezogen werden. Im Zeitraum von 1984 bis 1992 wurden 1013 Männer und 996 Frauen mit kompletten Datensätzen rekrutiert [176]. Bei den Männern ereigneten sich 92 Todesfälle, 61 tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte. Bei den Frauen war die Infarktrate so gering, dass nur die Gesamtmortalität von 45 Fällen angegeben wurde.

31% der Männer und 33% der Frauen hatten ein Serum-Cholesterin von 250 bis 299 mg/dl, 12% der Männer und 13% der Frauen Cholesterinwerte über 300 mg/dl. Ein HDL < 40 mg/dl fand sich bei 23,2% der Männer, bei 8,2% der Frauen, ein HDL < 50 mg/dl bei weiteren 15% Frauen. Einen TC/HDL-Quotienten $\geq 5,5$ hatten knapp 37% der Männer und 16% der Frauen.

1989/90 rauchten 13,53% der 996 Frauen und 32,7% der 1054 Männer mit nicht klassifizierter HC [176]. Hatten zur Zeit des ersten Infarkts 32% der Männer und 28% der Frauen geraucht, rauchten zur Zeit des zweiten Infarkts immer noch 20% aller Betroffenen, 32,7% waren Männer. 42,3% der Raucher hatten das Rauchen seit der ersten Erhebung aufgegeben, aber unter den Frauen waren nur 12,8% Ex-Raucherinnen. Hier besteht weiterhin im Hinblick auf Prävention ein großer Handlungsbedarf.

Ein BMI bis zu $29,9 \text{ kg/m}^2$ bestand bei 58,3% der Männer und bei 41,7% der Frauen, ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ bei mehr als 20% der erfassten Bevölkerung. Ebenso wie in den USA steigt auch europaweit das Übergewicht in der Bevölkerung an. Die neuesten WHO-MONICA-Daten [175] zeigen eine durchschnittliche Zunahme des Körpergewichts um 5 kg/Jahr, ein Beweis, dass eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten nicht stattgefunden hat.

Ein Bluthochdruck bestand bei 25,9% der Männer und bei 25,8% der Frauen (behandelte Männer 9,9%, Frauen 15,2%). Ein bestehender Hochdruck verdoppelte das Herzinfarktrisiko, ein Cholesterin von mehr als 300 mg/dl oder 20 Zigaretten am Tag verdreifachten es.

54% der MONICA/KORA-Kohorte hatten 2006 [175] immer noch ≥ 2 Risikofaktoren. Hochdruck und Hypercholesterinämie waren mit 70 bis 90% die dominierenden RF. Die Kombination aus 3 RF, Hochdruck, TC/HDL $> 5,5$ und Rauchen von mehr als 20 Zigaretten/Tag bestimmten 65% des Herzinfarkt-Risikos. Das Cholesterin war im zweiten Studienabschnitt durchschnittlich um 15%

niedriger, wohl als Folge zunehmend häufigerer medikamentöser Therapie. Die Verbesserung der cholesterinsenkenden Behandlung, in mehr als 90% ein Statin, hat mit einer zeitlichen Verzögerung von 3 bis 4 Jahren zu einem Rückgang der kardiovaskulären Mortalität geführt. Der Gesamtrisikoreiscore ist rückläufig. Aufgeschlüsselt lässt sich eine Abnahme der Hypertonie und ein Rückgang des hohen Cholesterins feststellen, aber das Körpergewicht steigt weiter an und die Zahl der Raucherinnen nimmt zu.

Die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse war nach der Erhebung von 2006 [175] bei Männern um 42% zurückgegangen, bei Frauen um 50%. Vor allem sind deutliche Fortschritte in der Bekämpfung des drohenden Todes in der Prähospitalphase und am ersten Krankenhaustag zu verzeichnen. Der Rückgang der Mortalität zwischen dem 2. und 28. Krankheitstag ist deutlich geringer. Gleichzeitig hat die Zahl nicht-tödlicher Infarkte zugenommen (Männer 16%, Frauen 22%), wohl durch verbesserte und erweiterte Diagnostik im Falle kardialer Ischämien. Bei beiden Geschlechtern sind Hypertonie und Hypercholesterinämie weiterhin die dominierenden Risikofaktoren. Die amerikanischen Erhebungen in der Framingham Heart Study zeigen sehr ähnliche Ergebnisse [177, 178].

In der Augsburger Normalbevölkerung [179] lag das Risiko der Frauen im Alter von 55-64 Jahren für tödlich verlaufene KHK und für überlebten Myokardinfarkt jeweils bei 1,16%. Das Risiko der Männer der gleichen Altersgruppe war mit 3,19% für tödlich verlaufene KHK und mit 5,21% für überlebten Herzinfarkt deutlich höher. Die Risiken stiegen in beiden Gruppen mit steigendem Lebensalter. In beiden Untersuchungen hatten in jedem Altersgruppenjahrzehnt von 35-64 Jahren mehr Männer als Frauen einen Herzinfarkt erlitten und waren häufiger an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung verstorben. Blutdruckerhöhungen oder Zigarettenrauchen (>20 Stück/Tag) verkürzten die Lebenserwartung um 8,3 bzw. 11,5 Jahre.

Die Inzidenz von nicht letal verlaufenen Myokardinfarkten im zweiten Studienteil von 1989/90 lag in der Gruppe der 45-54jährigen Frauen und Männer zusammen bei 1,1%. Im Studienabschnitt von 1989/90 lag die höchste Rate an tödlich verlaufener KHK bei den Männern im Alter von 55-64 Jahren (1,1%).

In den Mortalitätsdaten der Studie von 1989/90 hat sich gegenüber 1984/85 ein wichtiger Unterschied ergeben: 5% der Männer verstarben 10 Jahre früher an den Folgen einer koronaren Herzerkrankung. Die Anzahl der nicht tödlich verlaufenen Herzinfarkte bei den Männern stieg in der zweiten Studie von 0,2% auf 0,9% an.

Im Münchner Patientenkollektiv mit genetisch bedingter FHC hatten fünfmal so viele Patienten mit Apo B100-Defekt und 18,5mal so viele Patienten mit Defekt im LDL-Rezeptorgen bereits mit durchschnittlich 46 Jahren einen Myokardinfarkt erlitten. Die Zahlen machen deutlich wie gravierend sich eine FHC auf die häufigste Todesursache, koronare Herzerkrankung, in Deutschland auswirkt.

4.5.3 EUROASPIRE Daten

Die europaweiten epidemiologischen Studien der European Society of Cardiology (ESC), EUROASPIRE, untersuchen in mittlerweile 22 europäischen Ländern den Stand der Sekundärprävention bei Patienten mit klinischer KHK in Abhängigkeit von Risikoprofil und Therapie 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus wegen akuter kardialer Ischämie.

Von den deutschen EUROASPIRE-I-Teilnehmern von 1995/96 [180] wiesen 84,1% der Patienten mit frühzeitiger KHK (n=392) erhöhte Gesamtcholesterinspiegel auf. Risikofaktoren waren in diesem Patientengut zahlreich: 46,3% der Befragten waren über 60 Jahre alt, 22,7% hatten Übergewicht (BMI>30 kg/m²), 16,8 % rauchten, 57,9% litten an Bluthochdruck, 13,5% waren Diabetiker. 26,1% hatten einen Myokardinfarkt und 23,1% eine akute myokardiale Ischämie erlitten. 25,5 % hatten einen aortokoronaren Bypass, 25,3% eine PTCA.

In EUROASPIRE-II von 1999-2000 [181] (24,7% Frauen und 75,3% Männer) blieben die Zahlen für Rauchen und Diabetes gleich, die Fettleibigkeit hatte auf 30,6% zugenommen, der Bluthochdruck auf 65,8% der Untersuchten. Der Anteil an Personen mit erhöhtem Gesamtcholesterin war auf 66,3% gesunken, da inzwischen viele Patienten behandelt wurden, zumeist mit einem Statin. Von 3379 befragten Patienten hatten 26,3% einen Myokardinfarkt und 21,5 % eine kardiale Ischämie erlitten. Der Anteil der über 60jährigen lag bei 45,2%. 24,5% waren Bypassträger, 27,7% waren mit einer PTCA behandelt worden. Die Unterschiede zur vorausgegangenen Befragung waren in Bezug auf Risikoprofil und Häufigkeit kardialer Komplikationen marginal.

In der im März 2009 publizierten Erhebung [182] waren 8966 Patienten neuerlich untersucht worden. 43,1% waren adipös, 53% mit abdomineller Fettsucht, noch immer rauchten 18,4%, ein Hochdruck bestand bei 55%, ein Diabetes wurde von nunmehr 22,6% berichtet. Weiterhin hatten 49,4% der Untersuchten ein Cholesterin über 175 mg/dl und damit erreichte gerade die Hälfte der Hoch-Risiko-Patienten das therapeutische Ziel und eine ausreichende Prävention. 46,2% der Patienten mit Hypertonie hatten weiterhin keine Therapie, 8,1% waren ohne lipidsenkende Therapie.

Die REACH- Studie [183] die EUROASPIRE II vergleichbare weltweite Untersuchung (44 Länder) umfasst die Daten von 68 236 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. Anhäufung von kardiovaskulären RF (n=55 814 mit KHK, pAVK oder CVA [cerebrovaskuläre Gefäßerkrankung]) oder wenigstens 3 RF (n=12 422). 4,24% der Untersuchten waren einem kardiovaskulären Tod erlegen oder hatten einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten. Je mehr symptomatische Atherosklerose, d.h. erkennbare Gefäßläsionen, ein Patient hatte, um so höher war die nachfolgende Ereignisrate. Bei Patienten mit multiplen RF traten 12,6% akute Erkrankungen im Beobachtungszeitraum ein, bei Patienten mit drei atherosklerotischen Gefäßläsionen 26,3%. Besonderes Augenmerk muss nach diesen Daten den Patienten mit pAVK gewidmet werden, die die höchste Rate an zusätzlichen Erkrankungen hatten, 60% im Vergleich zu Patienten mit KHK (25%) oder CVA (40%).

4.5.4 MED PED

2003 kommentierten De Sutter et al [184] die Erfolge bzw. Misserfolge in Bezug auf die erwünschten Familienuntersuchungen im Rahmen der Primärprävention. 50,2% der befragten KHK-Patienten gaben an, Verwandte zu haben, die frühzeitig an einer koronaren Herzerkrankung litten. Nur 11,1% der Geschwister und 5,6% der Kinder dieser wichtigen Patientengruppe wurden deshalb vorsorglich in Hinblick auf Hypercholesterinämie und andere RF untersucht. Nur 50% betroffener Geschwister und 25% betroffener Kinder wurden präventivmedizinisch beraten.

Im Jahr 2000 überblickten wir in der Stoffwechselambulanz 3187 Patienten mit Hyperlipidämie, 98% älter als 18 Jahre. 56% der Erwachsenen und 42% der Jugendlichen hatten ein LDL-Cholesterin von mehr als 150 mg/dl. Ein niedriges HDL (<35 mg/dl) war bei 19%, Triglyceride

>200 mg/dl bei 32% der Erwachsenen nachweisbar. 10% der Erwachsenen litten an koronarer Herzerkrankung, 3% an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 19% hatten eine Hypertonie, 5% einen Diabetes mellitus Typ II.

Von 4425 Angehörigen waren 83% älter als 18 Jahre. 49% hatten ein erhöhtes LDL-Cholesterin, 11% ein niedriges HDL, 17% erhöhte Triglyceride. Die Hälfte der jugendlichen Verwandten wies gleichfalls eine Hypercholesterinämie auf. Das Risikoprofil der von uns aus der Ambulanz ausgewählten Patientengruppe mit genetischer Hypercholesterinämie ist damit gut mit den MONICA- und EUROASPIRE-Daten vergleichbar, die Komplikationsrate der Atherosklerose aber ungleich höher.

Man geht davon aus, dass in der deutschen Bevölkerung etwa 160.000 Menschen mit LDLR-defekter familiärer Hypercholesterinämie und etwa 80-100.000 mit FDB leben. Die bayerische Bevölkerung betrug im Jahr 2000 etwa 12,3 Millionen, die Stadt München hatte rund 1,3 Millionen Einwohner. Zieht man den Ausländeranteil an der gesamten bayerischen Bevölkerung von der Einwohnerzahl Bayerns und Münchens ab, dann ist die Zahl von Hypercholesterinämie Betroffenen, die wir mit dem MED PED Programm über die Jahre erreicht haben, gering.

Zahlen aus England (außerhalb des MED PED Programms) belegen eine vergleichbare Erfahrung [185].

4.6 Atherosklerotische Folgekrankheiten

Nach Sichtung der wichtigsten epidemiologischen Daten sollen zur Illustration der besonderen Gefährdung der Patienten mit erblichen Hypercholesterinämien unsere Befunde im Kontext der Literatur dargestellt werden.

4.6.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

LDLR-FH

Aus der Gruppe der 54 Patienten mit LDLR-Defekt haben 11 (8 Männer, 3 Frauen) einen oder mehrere Herzinfarkte erlitten, 14 Männer (Durchschnittsalter 61,4 Jahre, durchschnittliches Gesamt-Cholesterin 413 mg/dl) und 3 Frauen (Durchschnittsalter 64,3 Jahre, durchschnittliches TC 280 mg/dl) hatten Angina pectoris, 5 Männer und 1 Frau sind an der koronaren Herzerkrankung verstorben, die Überlebenszeit zwischen dem ersten Ereignis und dem Tod betrug bei den Männern zwischen 14 und 28 Jahren, bei der Frau nur ein Jahr.

Die Erkrankungshäufigkeit für KHK beträgt beim LDLR-Defekt in unserem Münchner Krankengut 41,8%, beim FDB 5,6% (alle mit der R3500Q Mutation). Von den männlichen Patienten mit LDLR-Defekt sind 20 vor dem 50. Lebensjahr erkrankt, 7 (12,9%) waren jünger als 40 Jahre (32 – 38 Jahre), 2 (4%) älter als 50 Jahre (50, 57 Jahre). 30,9% der FH-Patienten litten unter Angina pectoris, 3,7% der FDB-Patienten.

Einer der zwei Männer mit FDB und KHK war 62 Jahre alt, normgewichtig, ohne weitere kardiovaskuläre RF. TC und LDL waren mit 231 und 171 mg/dl kaum erhöht, HDL leicht erniedrigt (43 mg/dl). Der TC/HDL-Quotient betrug 5,4. Insgesamt liegt bei diesem Patienten also nur ein gering erhöhtes Risiko für eine frühzeitige KHK vor, was sich auch in dem relativ späten Erkrankungsalter (für KHK bei familiärer Hypercholesterinämie) ausdrückt. Bei den Frauen mit LDLR-Defekt finden sich zwei mit einem Erkrankungsalter jenseits des 60. Lebensjahres (62, 72 Jahre), beide ohne weitere RF mit kaum erhöhten Cholesterinwerten.

Die Frage der Häufigkeit und des Manifestationsalters kardialer und kardiovaskulärer Komplikationen nimmt in der Literatur der familiären Hypercholesterinämien einen breiten Raum ein. Eine mögliche Verzerrung dieser Risikoberechnungen kommt durch zwei Auswahlkriterien zustande: Patienten stammen zumeist aus Lipidambulanzen, in die Patienten geschickt werden, die eine besonders schwere Hypercholesterinämie haben oder die schon herzkrank sind. Vergleichsgruppen rekrutieren sich meistens aus der Gruppe der gesunden Verwandten der Betroffenen. Mit dieser „negativen“ Vorauswahl werden Häufigkeitszahlen zu hoch berechnet.

Generell wird für unbehandelte FH-Patienten eine Häufigkeit klinisch manifester KHK von über 50% für Männer und von 30% für Frauen angegeben. Befunde der Framingham Studien [186, 186a] zeigen, dass die Angina pectoris ein besserer Indikator einer diffusen Atherosklerose ist als eine Claudicatio intermittens. Die allgemeine Verfügbarkeit von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) seit den frühen 1990er Jahren ist als Meilenstein in der Therapie der Hypercholesterinämie zu betrachten und zugleich als Wendepunkt in der Prognose der familiären Hypercholesterinämien quoad koronare Herzkrankheit und Herztod. Bisher findet man kaum Daten, die unter diesem Aspekt über den Verlauf der FH berichten, weil die Literaturdaten mit wenigen Ausnahmen an

Patienten ohne Therapie erhoben worden sind. Ausnahmen stellen die Untersuchten des Simon Broome Registers [187, 191] dar.

Stone [188] hat als einer der ersten umfangreiches Material über Familienuntersuchungen vorgelegt. Von 116 Indexpatienten waren nur 4 älter als 60 Jahre, das Gesamtcholesterin der Heterozygoten bewegte sich zwischen 234 und 580 mg/dl (LDL 195 – 502 mg/dl). Über 1000 Verwandte (älter als 19 Jahre) ersten und zweiten Grades, mit vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung und annähernd gleicher Gewichtsverteilung, Zigarettenkonsum und arterieller Hypertonie wurden in zwei Gruppen mit und ohne Hypercholesterinämie geteilt. 29,5% der hypercholesterinämischen Verwandten („IIs“) und 10,5% der gesunden Verwandten („Ns“) hatten eine koronare Herzerkrankung, der Tod durch Koronarerkrankung war bei 10,1% der von FH Betroffenen und bei 1,8% der normocholesterinämischen Verwandten eingetreten ($p < 0.001$). Von den 40jährigen Männern mit FH waren 16% (jeder 6.), mit 60 Jahren 52% (jeder 2.) von KHK betroffen, von den Gesunden mit 60 Jahren 12,7% (Unterschied ca. 20 Lebensjahre). Von den Frauen mit FH litten mit 60 Jahren 31,8% an KHK, von den gesunden Frauen nur 9,6% (Risiko bei Frauen mit FH 7mal höher).

Slack [189] fand bei 44 Patienten mit Cholesterinwerten über 325 mg/dl, die prospektiv 10 Jahre hindurch verfolgt wurden, 35 Herzinfarkte (80%). Die Wahrscheinlichkeit einer ersten Herzattacke lag bei 30jährigen bei 5,4% (Frauen 0%), bei 50jährigen bei 51,4% (Frauen 12,2%), bei 60jährigen bei 85,4% (Frauen 57,5%). Die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Herzattacke wurde mit 23,5% für Männer, mit 12,2% für Frauen berechnet. Zur gleichen Zeit untersuchte Patienten ($n=36$) mit gemischten Hyperlipidämien hatten ein wesentlich geringeres Risiko, sowohl für KHK als auch für einen frühen Tod. Bei ihnen bestand ein gehäuftes Risiko peripherer Durchblutungsstörungen.

Sehr umfangreiche Verlaufskontrollen liegen aus England im Rahmen des Simon Broome Registers vor. Bis 1991 [190] waren 526 Patienten in einem Zeitraum von 1980 bis 1989 in das Register aufgenommen worden, davon 11,9% mit Herzinfarkt, 23,1% mit Angina pectoris. Die standardisierte Mortalitätsrate (SMR: beobachtete Todesfälle dividiert durch erwartete Todesfälle, standardisiert nach Alter, Geschlecht und Beobachtungszeitraum) betrug für beide Geschlechter zusammen 3,86. 1999 [187] war die Mortalitätsrate rückläufig, aber im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung Englands weiterhin erhöht.

Bis 2006 belief sich die Gesamtzahl der Todesfälle von 3382 Patienten im Simon Broome Register [191] auf 370, 190 (51%) durch koronare Herzkrankheit, 90 (24%) durch Malignome, eine Abnahme der gesamten Mortalität um 33% seit 1980, erstaunlicherweise hauptsächlich durch Abnahme der Karzinomsterblichkeit (vor allem der Lunge und der übrigen Thoraxorgane). Die Ursache hierfür ist nicht sicher zu erklären, hat aber möglicherweise mit der engmaschigen Kontrolle und der aktiven Mitarbeit der Patienten für einen gesünderen Lebensstil zu tun. Der Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren war eher niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Die Zahlen bieten ein gutes Argument, eine effektive, wenn nötig, auch eine medikamentöse cholesterinsenkende Therapie bei eindeutiger Diagnose in jungen Jahren zu beginnen.

Sijbrands et al [192] analysierten einen niederländischen Stammbaum, dessen Ursprung auf ein Paar im 19. Jahrhundert zurückgeführt werden konnte. Alle Mitglieder, die älter als 20 Jahre waren und Träger ($p < 0,5$) eines defekten LDLR-Gens, wurden in die Analyse einbezogen. 70 Todesfälle waren in einer Gruppe von 250 Personen (6950 Personenjahre) aufgetreten. Die standardisierte Todesrate variierte nicht nur erheblich über die Zeit, sondern auch in den beiden Stammbaum-Zweigen. Die Ergebnisse deuten auf einen erheblichen Einfluss äußerer Faktoren hin. Bei der Untersuchung dieser Personengruppe war der Vorteil, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung

ohne Bias durch Vorauswahl kardiovaskulärer Ereignisse untersucht werden konnte. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass etwa 40% unbehandelter FH-Patienten eine normale Lebenserwartung haben. Umso wichtiger ist es, das Risiko eines Individuums möglichst genau zu definieren. Multiple Risikofaktoren sind sicher ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung.

In Arbeiten, in denen Untersuchungsgruppen nach Mutationen klassifiziert und Vergleiche zwischen Patienten mit Rezeptor-negativen und Rezeptor-defekten Mutationen angestellt wurden, fand sich eine höhere Inzidenz von Infarkten in der Gruppe Rezeptor-negativer Mutationen, die phänotypisch wie oben beschrieben auch die höheren Cholesterinwerte hatten [193].

Eine große niederländische Untersuchung an 66 Indexpatienten und Verwandten (n=1695) mit bekannter LDLR-Mutation [194] ergab für alle Heterozygoten gegenüber den Gesunden eine OR (odds ratio) von 8,54. Wurden Patienten mit Rezeptor-negativen Mutationen und Gesunde verglichen, ergab sich eine OR von 10,43, der Vergleich Rezeptor-defekter Mutationen mit Gesunden ergab eine niedrigere OR von 7,97.

Ausgehend vom Vorhandensein oder Fehlen von Xanthomen untersuchten Neil et al [195] das Risiko eines frühen Koronartodes. Die Berechnung der standardisierten Todesraten gab keinen nennenswerten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Beider Risiken waren etwa gleich hoch.

Die niedrige Todesrate und die niedrige Zahl begleitender Risikofaktoren bis auf die Anzahl der Raucher gelten auch für unser Patientengut.

Zusammenfassend lässt sich für die Patienten mit LDLR-Mutationen festhalten, dass ihr Gefäßsystem die höchste „Cholesterinlast“ (Cholesterin x Lebensalter) [196] trägt. Männer mit dieser Krankheit weisen ein deutlich höheres Risiko einer koronaren Herzkrankheit und eines frühen Todes auf als Frauen, die etwa 10 bis 15 Jahre später herzkrank werden. Eine Familienanamnese frühzeitiger Koronarerkrankung (Männer <55 Jahre, Frauen <60 Jahren) birgt eine weitere Erhöhung des koronaren Risikos, etwa um das 1,7fache nach Berücksichtigung klassischer RF. Unter den bekannten RF steigert vor allem Rauchen das KHK-Risiko, etwa um das Doppelte gegenüber Nichtrauchern.

FDB

Aus der Gruppe von 54 Patienten mit FDB haben 3 (2 Männer, 1 Frau) einen Herzinfarkt erlitten, keiner ist daran verstorben. Die Überlebenszeit beträgt zwischen 13 und 16 Jahren. An zusätzlichen RF fanden sich in zwei Fällen eine Hypertonie, ein Patient war Ex-Raucher, der andere ist aktiver Raucher.

Die Datenlage für die Häufigkeit und für Komplikationen am Gefäßsystem durch den FDB ist wesentlich geringer als für den LDLR-Defekt. Die meisten Befunde sind an Kollektiven mit Familiärer Hypercholesterinämie gewonnen worden, selten an Gruppen aus der allgemeinen Bevölkerung. Die Antwort auf die Frage nach der Prävalenz des FDB und seiner Komplikationen wird sich nur durch molekulargenetisch basierte Studien in unausgewählten Bevölkerungsgruppen genauer beantworten lassen.

Ludwig et al [197] ermittelten 1997 in einer umfangreichen Fall-Kontrollstudie aus 638 Personen mit KHK, 309 mit Hypercholesterinämie und 700 Kontrollpersonen (davon 383 nach Koronarangiographie) 34 Personen mit der R3500Q-Mutation und 26 betroffene Verwandte. Die

KHK-Häufigkeit für die R3500Q-Mutation betrug 0,6%, für die R3551C-Mutation 0,8%. In der Gruppe mit Hyperlipidämie war die RQ-Mutation mit 1,6% vertreten, die RC-Mutation nicht nachweisbar, in der Kontrollgruppe war keine FDB-relevante Mutation nachweisbar.

Der Vergleich klinischer Daten spanischer Patienten [20] mit FDB (n=19) und FH (n=30) zeigte einen deutlichen Unterschied der Cholesterinwerte beider Krankheitsbilder (TC 286 bzw. 349 mg/dl). Bei sonst gleichem Risikoprofil trat beim FDB 1 Fall von KHK (5,3%) auf, bei der FH waren es drei Fälle (10%).

Tybjaerg-Hansen et al [198] verglichen in einer Fall-Kontrollstudie 948 Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, davon 36 mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und 9255 Kontrollpersonen (Patienten der Copenhagen Heart Study). Neben der R3500Q- und der R3531C-Mutation wurde auch nach der R3500W-Mutation gesucht. Letztere war in dieser großen Studie gar nicht vorhanden, die anderen beiden fanden sich in je 7 Fällen. Die OR für KHK war im Fall der R3500Q-Mutation 7,0 gegenüber den Kontrollen, die OR für R3531C 1,4. Die nachfolgende Abbildung demonstriert den unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der beiden familiären Hypercholesterinämien [199].

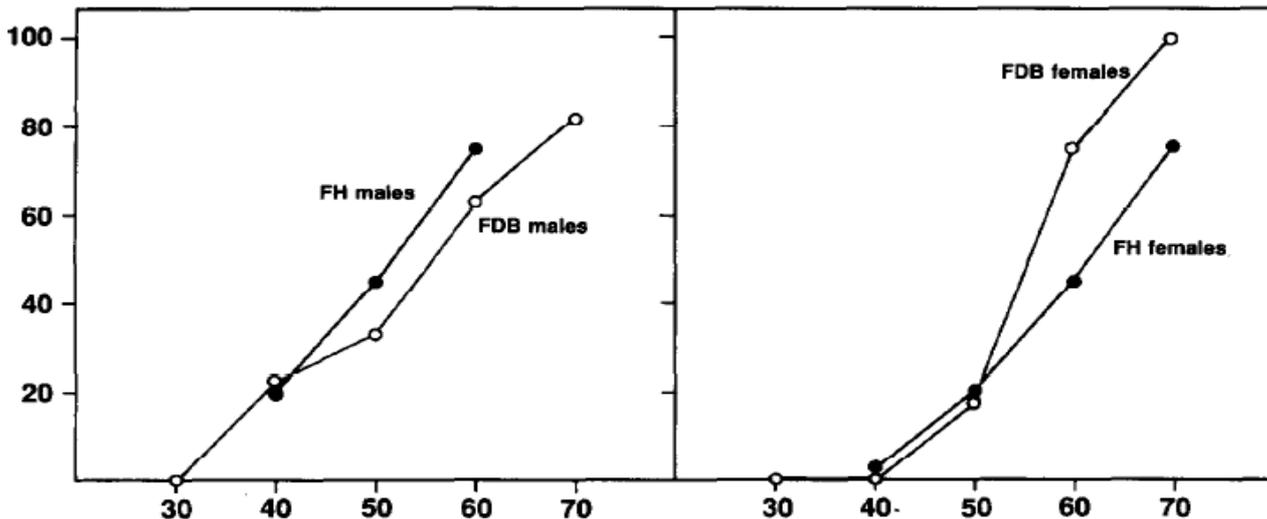


Abbildung 16 : Kumulierte Häufigkeit der KHK in Prozent (y-Achse) im Verlauf von 40 Lebensjahren (Alter in Jahren [x-Achse]) getrennt für Männer und Frauen mit LDLR-Defekt oder FDB [199]

Gašparovič et al [152] fanden unter 363 FH-Patienten aus 10 Lipidkliniken 35 Personen (Durchschnittsalter 46 Jahre) mit der R3500Q- und der R3531C-Mutation, das entspricht einem hohen Anteil von 9,7%. Von den 35 litten 11,4% an koronarer Herzerkrankung und 17,1% hatten Sehnenxanthome. Die Kontrollgruppe bestand aus 2323 40jährigen Personen aus acht Städten der Slowakei. Deren kardiovaskuläres Risikoprofil war sehr ungünstig, aber nur 0,6% hatten eine klinisch manifeste Koronarerkrankung. 2 Frauen aus dieser Gruppe trugen eine R3500Q-Mutation (TC 261 bzw. 253 mg/dl, HDL 43 bzw. 44 mg/dl, TC/HDL 6,0 bzw. 5,75). Sie hatten keine Koronarerkrankung, aber eine positive Familienanamnese für frühzeitige KHK.

Maher et al [170] verglichen klinisches Erkrankungsalter und klinische Präsentation von KHK bei 11 Paaren (je 1 Person mit FDB oder FH), die nach Alter, Geschlecht und Risikoprofil vergleichbar

waren. FDB-Patienten erkrankten im Schnitt mit 55 ± 9 Jahren, Patienten mit LDLR mit 45 ± 11 Jahren. Die koronarangiographischen Befunde der Paare waren nicht zu unterscheiden bezüglich Ausdehnung und Erscheinungsbild der Atherosklerose. Die Autoren schlossen daraus, dass die Atherogenität der LDL-Partikel für beide Mutationen trotz unterschiedlicher Zusammensetzung vergleichbar ist und die lebenslange Hypercholesterinämie den Ausschlag für die KHK gibt.

4.6.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

In unserem Patientengut fanden sich unter den FH-Patienten drei (5,6%) mit symptomatischer pAVK, unter den Apo B-Patienten zwei (3,7%). Drei von fünf waren Ex-Raucher, eine Apo B-Patientin hatte eine arterielle Hypertonie. Wir haben keine IMT-Messungen an der A. femoralis bei unseren Patienten vorgenommen, da eine pAVK in unserer Lipid-Ambulanz über die Jahre ein sehr seltenes Vorkommnis war.

Die Prävalenz einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung war unter den englischen Patienten im Vergleich zu non-FH-Patienten deutlich erhöht, um das 5- bis 10fache [200], auch in der niederländischen Studie [97] mit 2400 FH-Patienten betrug die Häufigkeit einer pAVK 4,6%.

In einem spanischen Patientenkollektiv [201] mit molekulargenetisch bestätigter FH hatten 48 von 146 eine LDLR-Mutation mit Null-Allel, 62 ein Rezeptor-defektes Allel, 25 eine Mutation mit ungeklärter LDLR-Funktionsstörung, 11 einen Apolipoprotein-B100-Defekt. 23 Patienten litten an einer koronaren Herzkrankheit (16%). Der Anteil an Xanthomen und koronarer Herzkrankheit war bei Patienten mit Null-Allel zweimal höher, das LDL um 30 mg höher als bei Rezeptor-defektiver FH. Klinische Symptome einer peripheren Verschlusskrankheit bestanden nicht. Aber die Zunahme der Intima-Media-Dicke der A. femoralis im Sinne einer präklinischen Atherosklerose war bei Patienten mit Null-Allel am stärksten ausgeprägt, insbesondere wenn gleichzeitig eine KHK bestand. Die Autoren fanden eine etwa vierfache Zunahme der IMT pro Jahr bei Patienten mit Null-Allel bzw. dreifache bei defektem Allel. Die Patienten erreichten eine IMT von 1 mm mit 30 bis 50 Jahren, die in diesem Ausmaß beim Gesunden erst jenseits des 65. Lebensjahres gefunden wird.

In einer Untersuchung frankokanadischer Patienten aus dem Jahr 1979 [202] betrug die Häufigkeit peripherer Durchblutungsstörungen nur 1,4%, liegt also im Bereich unserer eigenen Zahlen.

In einer neueren englischen Übersichtsarbeit [200] wird die Prävalenz der symptomatischen pAVK (bestehende Claudicatio intermittens) bei FH mit 8 bis 16% angegeben, asymptomatische Frühformen (diagnostiziert durch Doppler- und Duplexsonographie) mit 30 bis 45%, die mit steigendem Alter zunehmen. Die Zahl symptomatischer pAVK erscheint sehr hoch und entspricht nicht unserer Erfahrung, obwohl viele Raucher unter unseren Patienten waren.

Für den FDB gibt es angesichts der geringen Zahl publizierter klinischer Verlaufsdaten keine Hinweise auf extrakardiale Durchblutungsstörungen. Die ersten in der Münchner Stoffwechselambulanz untersuchten FDB-Patienten der Jahre 1990 und 1992 hatten in gut 40% asymptomatische Plaques in den Carotiden, aber keinen Hinweis auf pAVK [104, 116].

4.6.3 Duplexsonographie und CVA

Die charakteristischen Symptome einer transitorisch-ischämischen Attacke berichteten uns zwei LDLR- Patienten und eine Apo B- Patientin (3,7% vs. 1,9%). Einen Insult hatten ein LDLR-Patient und eine FDB-Patientin erlitten (in beiden Gruppen je 1,9%).

Cerebrovaskuläre Ereignisse sind bei familiären Hypercholesterinämien selten. Bei Gagné [202] betrug die Inzidenz 1,2%, bei Jansen 3,7% [97].

Im Sinne einer effektiven Primärprävention der Atherosklerose bei familiären Hypercholesterinämien kommt der Duplexsonographie als einer nichtinvasiven Untersuchungsmethode, die gut zu dokumentieren ist, eine wichtige Rolle zu, mit der man subklinische atherosklerotische Gefäßveränderungen erfassen kann. Diese Befunde haben als Surrogatmarker in epidemiologische und Interventionsstudien Eingang gefunden. Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) der extrakraniellen Abschnitte der Aa. carotis communis, externa und interna, der Gefäßdurchmesser und die Plaquebelastung gelten als Prognosefaktoren sowohl für die koronare Herzerkrankung als auch für cerebrovaskuläre Komplikationen [203]. Gonzalez et al [204] überprüften die Reproduzierbarkeit der duplexsonographischen Messungen und fanden sie für Langzeituntersuchungen gut geeignet.

In einer Studie von durchschnittlich 8,8 Jahren Dauer [205] konnte ermittelt werden, dass eine Zunahme der IMT von 0,03 mm/Jahr zu einem Anstieg des relativen Risikos eines nicht-tödlichen Herzinfarktes um das 2,2fache führte, des koronaren Herztodes um das 3,1fache.

Die Beobachtung, dass Frauen größere Gefäßdurchmesser der A. carotis haben und häufiger Stenosen der A. carotis interna, Männer hingegen die höhere Plaquebelastung, hat eine Reihe morphologischer Studien zu dieser Frage nach sich gezogen [206], aber auch die Suche nach weiteren diagnostischen Verfahren, z.B. radiologische Verfahren zur Ermittlung des Kalkscores der Koronararterien.

91 erwachsene FH-Patienten (53 Männer, 38 Frauen, Alter 48 bis 60 Jahre) der Münchner Poliklinik [106] hatten in 84 Fällen (92%) deutliche duplexsonographisch erfasste Läsionen der A. carotis, davon 19 Stenosen >30%. 92% Carotisveränderungen standen 35,2% KHK gegenüber. In einer multivariaten Regressionsanalyse zur Erfassung der verschiedenen RF war das Lp(a) für die Carotisveränderungen der stärkste Diskriminator, für KHK waren Alter, Geschlecht und HDL-Spiegel ausschlaggebend. Die Progression der Carotisläsionen hing von der Höhe des Lp(a)-Spiegels ab. Sidhu et al [207] und Carmena et al [208] bestätigten in ihrer Untersuchung unsere Beobachtung. Eine von Klein et al [209] 2008 durchgeführte Studie zeigte erneut die wichtige Rolle von Lp(a) in der Entwicklung von Carotisstenosen.

273 belgische Patienten [210] wurden gemäß ihrer genetischen Diagnose in drei Gruppen eingeteilt: 47 (21/26 M/F) hatten einen LDLR-Defekt mit Null-Allel, 61 (35/26 M/F) LDLR-Defekt mit defektem Allel, 14 (7 M/7F) FDB-R3500Q. Duplexsonographische Messungen der Intima-Media-Dicke der A.femoralis und der A.carotis erbrachten signifikante Unterschiede für die verschiedenen Hypercholesterinämien [211]. Patienten mit FH hatten eine signifikant höhere IMT der A.carotis und der A.femoralis als die Männer mit FDB, bei den FH-Frauen war nur die IMT der A. femoralis grösser als in der FDB-Gruppe.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass unsere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und KHK in jüngeren Jahren höhere Cholesterinwerte und mehr Atherosklerose der A. carotis haben als die ohne KHK, wie die Literatur auch ausweist. Ihr Risikoprofil ist gegenüber der Gruppe ohne KHK deutlich schlechter, es finden sich mehr Raucher und Ex-Raucher, mehr arterielle Hypertonie und ein Trend zu höherem BMI. Carotisstenosen fanden sich nur in der KHK-Gruppe und hier zusätzlich in zwei Fällen eine transitorisch-ischämische Attacke und in einem ein Schlaganfall. Der Befund passt zu umfangreicheren Untersuchungen in der Literatur, dass atherosklerotische Befunde an der Carotis eine generalisierte Atherosklerose des Betroffenen anzeigen. In einzelnen Arbeiten

konnte auch die Risikoberechnung kardialer Ereignisse mit den Befunden an der A. carotis korreliert werden und zur Voraussage von akutem Herzinfarkt und/oder akutem Herztod genutzt werden [212].

**Tabelle 20. Vergleich der Patienten mit und ohne KHK (Summe aller Patienten)
MED PED München**

	KHK	Keine KHK
Anzahl	26	82
Alter (Jahre)	45 ± 10	51 ± 16
Geschlecht (Mann/Frau)	M 20/ F 6	M 30 /F 52
BMI (kg/m²)	25,0 ± 2,2	23,6 ± 4,2
Hypertonie (%)	34,6	8,5
Raucher (%)	65,4	8,5
Cholesterin (mg/dl)	380 ± 91	331 ± 88
Carotis (Plaques/Stenose)	S 6	S 2

In jedem Fall ist die Untersuchung der Carotiden zur Abschätzung präsymptomatischer Atherosklerose und damit zur Feststellung eines erhöhten Risikos eines kardialen Ereignisses geeignet. Diese Patienten sollten Ziel einer engmaschigen Überwachung und frühzeitiger Therapie der Hypercholesterinämie sein. Insbesondere für die Verlaufsbeobachtung von Kindern und Jugendlichen eignen sich diese Untersuchungen als Vorsorge, da sie nicht invasiv und gut reproduzierbar sind und hilfreich für die Entscheidung eines Therapiebeginns sein können.

4.7 Mutationen und Genetisches Screening

Die Gegenüberstellung der eigenen Daten von FDB- und LDLR-Patienten mit einigen Daten aus der Literatur, zeigt, dass Lipide und Lipoproteine nicht ausreichen, um die beiden Patientengruppen voneinander zu unterscheiden, auch wenn man eine Patientengruppe wählt, die nur zwei verschiedene Mutationen aufweist, zum Beispiel Frankokanadier [119, 195, 209].

Tabelle 21. Vergleich der Plasmalipide von FDB (Mutation Arg3500Gln [R3500Q]) und FH (kumulierte Daten unterschiedlicher Mutationen sowie von 88 Frankokanadiern (Mutation French-Canadian-1 [>10 kb-Deletion 5´])) (Literatur und Stoffwechselambulanz München)

Tabelle 21a. FDB

Autor	Anzahl	Geschlecht	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
München 2002-2005	54	M	53	315	236	43
		F	50	314	240	52
Hansen 1997 Dänemark	45	M	35±14	262±35	188±39	42±9
		F	42±8	309±60	230±54	42±14
Niederlande	87	M	36±17	260±36	190±31	41±10
		F	45±23	291±49	213±48	53±13
Deutschland [119]	73	M	39±19	298±63	229±56	44±11
		F	41±21	315±61	247±61	49±10
Kotze 1994 Belgien [210]	5	M+F	44	348	278	54

Tabelle 21b. FH

Autor	Anzahl	Geschlecht	Alter (Jahre)	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
München 2002-2005	54	M	58	396	321	42
		F	53	328	261	46
Hansen 1997 Dänemark, Niederlande u. Deutschland [119]	60	M	47±13	395±72	317±70	48±12
		F	51±14	431±62	349±73	54±16
Carmena 1996 Kanada [208]	98	M	41±11	372±60	299±45	37±8
		F	47±13	365±64	284±85	47±15
Kotze 1994 Belgien [210]	112	M+F	40	363	298	43

Für die FH gibt es wenigstens drei distinkte genetische, autosomal-dominant vererbte Defekte: Mutationen im LDLR-Gen, im Apolipoprotein B100-Gen und im PCSK9-Gen.

Im LDLR-Gen sind 65% DNA-Substitutionen, 24% kleine Rearrangements (<100 Basenpaare), 11% große Rearrangements (>100 Basenpaare). 24 Veränderungen sind in der Promotor-Region gefunden worden, 86 in Intron-Sequenzen, 839 in Exon-Sequenzen, davon die meisten im Exon 4. Nicht alle identifizierten Mutationen führen zu einer Rezeptor-Dysfunktion, daher muss die mangelnde Funktion meistens in Zellkulturen nachgewiesen werden [213, 214, 215, 216].

Auch im Apolipoprotein B-Gen, das am 3' Ende eine hypervariable Struktur [130, 154, 217, 218] besitzt, sind neben den funktionell wirksamen Punkt-Mutationen in den Exonen 26 und 29 eine größere Zahl von funktionell nicht wirksamen Mutationen [48] bekannt. Die reduzierte Bindungsfähigkeit von LDL an den Rezeptor muss bei neu entdeckten Mutationen deshalb bewiesen werden, z.B. in U937-Zellkulturen [219].

Unter den neu entdeckten PCSK9-Mutationen gibt es veränderte Allele, die zu einer Senkung des LDL-Cholesterins führen, aber auch mehrere, die mit schwerer Hypercholesterinämie einhergehen [220]. Es sind noch keine PCSK9-Mutationen von deutschen Patienten publiziert.

Abhängig von der Suchmethode, werden bei LDLR-Defekten 40 bis 90% der Mutationen [215] aufgefunden. Die Wahrscheinlichkeit, eine Mutation zu identifizieren, ist umso höher, je strenger die klinischen Kriterien für eine FH gefasst werden. So gilt in England oder den Niederlanden nur dann die klinische Diagnose „sichere familiäre Hypercholesterinämie“, wenn der Indexpatient oder ein Verwandter ersten Grades Xanthome hat, alle übrigen werden als „wahrscheinlich“ klassifiziert. Wir haben bei der klinischen Untersuchung diejenigen Patienten als FH-(LDLR)-Patienten eingestuft, die den MED PED-Kriterien genügten und bei denen Apolipoprotein B-100 Mutationen ausgeschlossen worden waren. In den frühen Untersuchungen der LDLR-Funktion in der Münchner Stoffwechselambulanz lag die Aufklärungsrate für Mutationen bei 30-40%, also wurden sicher Patienten klinisch falsch eingruppiert.

Da Deutschland zu den Ländern gehört, in denen eine genetisch sehr heterogene Bevölkerung [30, 33, 134, 221, 222, 223] lebt, ist es nicht sinnvoll, bei jedem Patienten eine genetische Diagnose anzustreben. Wenn die MED PED-Kriterien [35] oder die strengeren englischen Kriterien kein klinisch kohärentes Bild ergeben, ist die Mutationssuche wichtig und kann heute in einem Referenzlabor veranlasst werden. Ansonsten kann man sich klinisch des so genannten Kaskaden-Screenings [168, 224, 225, 226, 227] bedienen. Neben dem Indexpatienten werden alle verfügbaren Verwandten aus mehreren Generationen untersucht, was zu einer hohen Identifikationsrate führt (3 bis 5 betroffene Verwandte pro Indexpatient). Man beweist mit dieser Methode den autosomal-dominanten Erbgang und damit eine Form familiärer Hypercholesterinämie.

Die diagnostischen Methoden der DNS-Analyse zum Mutationsscreening haben sich von mühevoller Einzeldiagnostik zu schnellem Massenscreening entwickelt [29, 228, 229, 230, 231]. Die Kosten-Nutzen-Analyse des Screening ist positiv [232].

4.8 Risikomanagement

Ein wichtiger Aspekt bei der Beschäftigung mit den Krankheitsbildern der Familiären Hypercholesterinämie ist die Strategie der Risikoerfassung in den betroffenen Familien.

Zwei neuere Untersuchungen zur Effektivität kardiovaskulärer Prävention [233, 234] bestätigen die Einsicht, dass Prävention umso effektiver ist, je früher sie einsetzt. Wenn ein 35-jähriger das Rauchen aufgibt, gewinnt er 2,5 Jahre krankheitsfreies Überleben. Eine dauerhafte Senkung eines auf >300 mg/dl erhöhten Cholesterins auf Werte unter 200 mg/dl führt zu einem Überlebensgewinn von 5 bis 6 Jahren und Ähnliches gilt für eine effektive Senkung eines erhöhten diastolischen Blutdrucks.

Die weltweiten Bemühungen, das kardiovaskuläre Risiko einer Bevölkerung oder spezifischer Patientengruppen mit einfachen Kriterien zu erfassen, haben zu großen epidemiologischen Untersuchungen und umfangreichen Interventionsstudien geführt. Wissenschaftliche Gesellschaften in USA und Europa haben aus diesen Ergebnissen Leitlinien zur Diagnose und Therapie formuliert, die von der Ärzteschaft nur unzureichend wahrgenommen und in der täglichen Praxis kaum umgesetzt werden. Familienuntersuchungen und Beratung Betroffener aus Familien mit frühzeitiger KHK erfolgen nicht oder nur unzureichend. So wird eine wichtige Chance zu wirkungsvoller und kostengünstiger Prävention vertan [182].

Erhebungen haben gezeigt, dass im kardiovaskulären Bereich sehr viele Arzneimittel verordnet werden. Trotzdem ist vor allem aber die Therapie von Hypertonie und Hypercholesterinämie häufig ineffektiv, da weder auf Dauer noch mit dem Ziel, die erwünschten Werte für Primär- oder Sekundärprävention zu erreichen, therapiert wird.

Die heute seit den 1970er Jahren und später etablierten Risikorechner (Framingham [235, 236], Procam [237], Score [EAS/ECS] [238]) beziehen sich in der Regel auf Patienten mit nicht genau klassifizierter Hypercholesterinämie. Sie ist meistens polygenetischer Natur, stellt sich erst im Laufe des Lebens ein [157], ist häufig und birgt unbestreitbar ein hohes kardiovaskuläres Risiko. McMahan et al [239] berücksichtigten in ihren Berechnungen die Befunde pathologisch-anatomischer Untersuchungen jugendlicher Unfallopfer und gaben einen Score speziell für Jüngere an.

In den neuen Leitlinien [59, 240, 241] wird berücksichtigt, dass Patienten mit familiären Hypercholesterinämien ein besonders frühes und hohes kardiovaskuläres Risiko haben und dass sie als Gruppe anders als die Mehrzahl der hypercholesterinämischen Patienten betrachtet werden müssen .

Im Simon-Broome-Register hatten die jüngsten Patienten das höchste kardiale Risiko [26, 187]. Raal et al [196] haben schon 1999 auf die von Geburt an bestehende Belastung des arteriellen Gefäßsystems durch das hohe Cholesterin hingewiesen (cholesterol bulk, cholesterol burden, cholesterol-years).

Eine kleine Studie an übergewichtigen Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [242] wies in 7 von 29 Fällen einen hohen Kalkgehalt in den Koronararterien nach, bei 12 war der Befund weniger ausgeprägt und nur 10 Jugendliche hatten keinen pathologischen Befund. Law et al [243] haben bereits in den frühen 1990er Jahren berechnet, dass eine 10%ige Cholesterinsenkung, die vor dem 40. Lebensjahr einsetzt, zu einer 50%igen Reduktion des Lebenszeit-Risikos

für KHK mit einer Latenz von etwa 30 Jahren führt. Wenn eine Therapie erst im 60. Lebensjahr einsetzt, beträgt die Reduktion des Langzeitrisikos nur 27%. Aus solchen Untersuchungen wird deutlich, dass Identifikation und Prävention bei familiären Hypercholesterinämien besonders früh einsetzen müssen, um das hohe Risiko zu minimieren. Die Ergebnisse der großen Interventionsstudien, deren überwiegende Zahl von Teilnehmern älter als 40 Jahre ist, bestätigen diese Berechnungen, die Risikoreduktion der Behandelten erreicht um 30% [244].

Unter Federführung spanischer Forscher hat ein europäisches Gremium (International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia) [245] Leitlinien für die Diagnostik und Therapie familiärer Hypercholesterinämien erarbeitet, die diese Befunde und die Folgerungen implementieren sollen. Sie und die in England 2008 erschienene umfangreiche Veröffentlichung speziell für die familiären Hypercholesterinämien [240] gehen davon aus, dass nach wie vor etwa 80% der FH nicht diagnostiziert werden, 84% nicht behandelt und etwa 200 000 Patienten vorzeitig an ischämischen Herzkrankheiten sterben werden. Eine gezielte Therapie könnte die Lebenserwartung dieser Patientengruppe um 10 bis 30 Jahre steigern.

Patienten mit FH müssen als Hoch-Risiko-Patienten eingestuft werden, bei denen die Intervention auf das kürzerfristige absolute KHK-Risiko abgestimmt werden muss. Dies gilt insbesondere für jüngere Männer mit FH. Alter und Geschlecht sind deshalb für die genetischen Hypercholesterinämien die wichtigsten Risikofaktoren, zu denen sich die weiteren bereits erörterten addieren. Insbesondere das Studium von Gen-Gen-Interaktionen mit modernen Methoden der Genom-weiten Suche nach Assoziationen (Mikroarray- bzw. Chip-Technik) wird vermutlich in Zukunft eine wirksamere Risikostrategie ermöglichen [246,247, 248].

Register wie MONICA/KORA in Augsburg oder EUROASPIRE sind wichtig, um den Fortschritt in der Prävention und Therapie der KHK und ihrer Folgen zu dokumentieren. Zugleich zeigen sie aber auch auf, an welchen Fronten weiterhin viel Arbeit notwendig ist, z. B. bei der Beratung zur Änderung der Lebensführung (Ernährung, körperliche Aktivität, Rauchverzicht) vor allem junger Erwachsener und bei der Implementierung einer effektiven, das Cholesterin auf Dauer normalisierenden lebenslangen Therapie.

In diesem Sinne müssen die Erfassung und Therapie familiärer Fettstoffwechselstörungen, vor allem der Hypercholesterinämien, immer wieder thematisiert werden. Die Instrumente für eine bessere Versorgung und eine hoch effiziente Therapie stehen in den Arztpraxen und in spezialisierten Klinikambulanzen zur Verfügung.

5 Zusammenfassung

Die familiäre Hypercholesterinämie basiert auf genetischen Defekten. Am häufigsten kommen Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen und im Apolipoprotein B-Gen vor. Beide führen zu frühzeitiger Atherosklerose an den Koronararterien, später und seltener an den extrakraniellen Gefäßen und dem peripheren arteriellen System. Die Folgen sind eine ischämische koronare Herzerkrankung, ischämische zerebrale Insulte und eine pAVK. Die bisher veröffentlichten Studien lassen vermuten, dass der Krankheitsverlauf bei Patienten mit LDL-Rezeptordefekt früher beginnt und gravierender verläuft als beim Apo B100-Defekt.

Das Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob phänotypische Unterschiede bezüglich des Krankheitsbildes und des Risikoprofils für KHK von Patienten mit genetisch verifiziertem LDL-Rezeptordefekt (LDLR) und Apo B100-Defekt (FDB) bestehen und Vergleiche zur bestehenden Literatur zu ziehen. Dazu wurden die Daten von jeweils 54 Patienten mit der entsprechenden Mutation aus der Stoffwechselambulanz der Poliklinik München retrospektiv analysiert.

Die Plasmaspiegel des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins lagen bei Patienten mit LDL-Rezeptordefekt signifikant höher als in der FDB-Gruppe. Die Analyse der Daten ergab bei den LDLR-Patienten 2-3mal höhere LDL-Werte als bei Gesunden, in der Apo B-Gruppe eine 1,5fache Erhöhung.

Männer aus beiden Gruppen hatten höhere Lipid- und Lipoproteinwerte als Frauen.

Deutliche Unterschiede wiesen die beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von Xanthomen auf. Während jeder zweite FH-Patient Xanthome hatte, war dies nur bei jedem Sechsten aus der FDB-Gruppe der Fall. Innerhalb der LDLR-Gruppe wiesen Patienten mit Xanthomen sowohl signifikant höhere Gesamtcholesterinwerte als auch signifikant höhere LDL-Plasmaspiegel auf als diejenigen ohne Xanthome. Auch in der Apo B100-Gruppe war das Auftreten von Xanthomen signifikant von der Höhe des LDL-Spiegels abhängig.

Um die Progredienz der beiden Erkrankungen besser einschätzen zu können, wurden die Daten der beiden Gruppen im Hinblick auf die häufigsten Folgeerkrankungen verglichen.

Bei den LDLR-Patienten trat eine koronare Herzerkrankung mit 41,8% signifikant häufiger auf als bei FDB-Patienten, von denen nur 5,6% eine KHK hatten.

Die FH-Patienten erkrankten nicht nur mit hoher Wahrscheinlichkeit, sondern auch frühzeitig, im Mittel bereits mit 44,3 Jahren, an einer KHK. Den Angaben der Literatur zufolge erkrankten FDB-Patienten im Durchschnitt zehn Jahre später an KHK. Das Durchschnittsalter unserer drei an KHK erkrankten FDB-Patienten lag bei 52 Jahren, also knapp zehn Jahre später.

Signifikant verschieden war das Auftreten eines Herzinfarkts. Die Patienten aus der LDLR-Gruppe waren viermal häufiger betroffen als die Apo B100 Patienten. Es befanden sich signifikant mehr Bypass-Träger innerhalb der LDLR-Gruppe (18,5% vs 0%). Auch eine PTCA als therapeutische Maßnahme war signifikant häufiger in der LDLR-Gruppe (18,5% vs 3,7%) durchgeführt worden.

Einen signifikanten Unterschied wiesen die beiden Gruppen auch bei Angina pectoris Beschwerden auf. Sie traten im Vergleich häufiger bei den LDL-Rezeptordefekt-Patienten (17 [31%] vs 2 [4%]) auf.

In der FH-Gruppe waren die Raucher signifikant häufiger von einer KHK betroffen als die Nichtraucher.

Atherosklerotische Veränderungen an der A. carotis fanden sich bei 32 von 48 (67%) Patienten mit FH und bei 20 von 46 (43%) mit FDB. Höhergradige Veränderungen einschließlich Stenosen fanden wir bei 7 Patienten mit FH (15%) und bei 2 (4%) mit FDB. Je ein Patient hatte einen apoplektischen Insult erlitten (1,9%). 3 FH-Patienten (5,6%) und 2 FDB-Patienten (3,7%) hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Wie die Koronararterien sind auch die übrigen arteriellen Gefäßprovinzen bei FH häufiger betroffen als bei FDB.

Die Analyse der Daten zeigte also deutliche Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen FH- und FDB-Patienten auf, obwohl das Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen) sich kaum von dem der allgemeinen Bevölkerung unterscheidet, wie die zum Vergleich herangezogenen Daten aus den MONICA- und EUROASPIRE-Registern zeigen. Eine Adipositas ist eher seltener als in der allgemeinen Bevölkerung.

Anhand der Höhe der LDL- und Gesamtcholesterin-Plasmaspiegel lassen sich die beiden Krankheitsbilder ebenso wenig unterscheiden wie anhand der klinisch-genetischen Untersuchung, da beide Störungen autosomal-dominant vererbt werden. Eine molekulargenetische Identifizierung des vorliegenden Defekts lässt sich deshalb in vielen Fällen auch nach einer ausgiebigen Familienuntersuchung nicht umgehen, vor allem, wenn die Hypercholesterinämie in der Familie nicht sehr ausgeprägt ist. Entscheidend ist die molekulargenetische Untersuchung, wenn nicht sicher gesagt werden kann, ob ein Jugendlicher von der Krankheit betroffen ist.

Infolge des frühen und häufigen KHK-Auftretens und der hohen Herzinfarktrate bei LDLR-Patienten ist es unabdingbar, die Diagnose einer FH früh zu stellen. Besonderes Augenmerk muss der jungen Generation gelten. Sie muss intensiv und wiederholt beraten werden, welche Gefährdung durch die Erkrankung besteht und wie eine wirkungsvolle Prävention durch einen gesunden Lebensstil mit Verzicht auf Rauchen und Übergewicht erfolgen kann. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind notwendig. Eine Langzeitbetreuung mit wiederholter Suche nach Zeichen subklinischer Atherosklerose ist ebenso erforderlich wie der rechtzeitige Beginn einer cholesterinsenkenden Therapie unter Beachtung der aktuellen Leitlinien.

6 Anhang

6.1 Abkürzungen

FHC	Familiäre Hypercholesterinämie
FH	LDL-Rezeptordefekt
Apo	Apolipoprotein
Apo B	Apolipoprotein B
Apo E	Apolipoprotein E
FDB	Familiärer Apolipoprotein B100-Defekt
LDLR	LDL-Rezeptordefekt
LDL	Low density lipoprotein
Ges.chol./TC	Gesamtcholesterin
HDL	High density lipoprotein
TG	Triglyceride
Lp(a)	Lipoprotein (a)
VLDL	Very low density lipoprotein
IDL	Intermediate density lipoprotein
MED PED	Make Early Diagnosis and prevent early death by Making Medical Pedigrees
M/W	männliches/weibliches Geschlecht
RF	Risikofaktor
EKG	Elektrokardiogramm
Ap	Angina pectoris
BMI	Body Mass Index
py	Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen x Raucherjahre
Dm	Diabetes mellitus Typ II
s	signifikant verschieden
n.s.	nicht signifikant verschieden
Sign. versch.	Signifikant verschieden
vs	versus
ND	nicht durchgeführt
KHK	Koronare Herzkrankheit
PTCA	Perkutane Transluminale Coronarangioplastie
TIA	Transitorisch-Ischämische Attacke
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ACC	Arteria carotis communis
IMT	Intima Media Dicke
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
DNS	Desoxyribonukleinsäure
SSCP	Einzelstrang Konformationspolymorphismus
PCR	Polymerasekettenreaktion
bp	Basenpaare
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
GGT (γ GT)	γ -Glutamyltransferase
EAS	European Atherosclerosis Society
ECS	European Cardiology Society

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abhängigkeit des Gesamtcholesterins (mg/dl) vom Lebensalter (Jahre).....	12
Abbildung 2: Abhängigkeit des Gesamtcholesterins (mg/dl) vom Lebensalter (Jahre).....	15
Abbildung 3: Vergleich der absoluten Häufigkeiten des LDL-Cholesterins von FDB mit FH.....	17
Abbildung 4: Vergleich der kumulierten Häufigkeiten des LDL-Cholesterins von FDB mit FH....	17
Abbildung 5: Vergleich der absoluten Häufigkeiten des Gesamtcholesterins von FDB mit FH.....	18
Abbildung 6: Vergleich der kumulierten Häufigkeiten des Gesamtcholesterins von FDB mit FH..	18
Abbildung 7: Vergleich der Gesamtcholesterinwerte (mg/dl) von FDB mit FH.....	19
Abbildung 8: Triglyceride innerhalb Apo B-Gruppe.....	20
Abbildung 9: Triglyceride innerhalb LDLR-Gruppe.....	20
Abbildung 10: Zusammenhang von Lebensalter und Ergebnis der Duplexsonographie- Untersuchung in der LDLR-Gruppe.....	27
Abbildung 11: Zusammenhang von Lebensalter und Ergebnis der Duplexsonographie- Untersuchung in der Apo B100-Gruppe.....	27
Abbildung 12: Altersverteilung der Apo B100-Gruppe und der LDLR-Gruppe.....	28
Abbildung 13 : Beispiel zweier Familienuntersuchungen.....	29
Abbildung 14 : Gliederung des LDL-Rezeptorproteins in funktionelle Abschnitte.....	38
Abbildung 15 : Modell des LDL-Partikels und Anordnung von Apolipoprotein B auf der Partikeloberfläche.....	46
Abbildung 16 : Kumulierte KHK-Häufigkeit in Prozent über 40 Lebensjahre, getrennt für Männer und Frauen mit LDLR-Defekt oder FDB.....	68

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normalwerte.....	7
Tabelle 2a: Vergleich der Lipidwerte unbehandelter und behandelter Patienten in der LDLR-Gruppe	9
Tabelle 2b: Vergleich der Lipidwerte unbehandelter und behandelter Patienten in der Apo B-Gruppe	9
Tabelle 3a: Alter und Gewicht innerhalb der LDLR-Gruppe	9
Tabelle 3b: Lipide innerhalb der LDLR-Gruppe.....	9
Tabelle 4a: FH. Erhöhtes Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK.....	11
Tabelle 4b: FH. Normales Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK.....	11
Tabelle 5a: Alter, Gewicht innerhalb der Apo B-Gruppe.....	13
Tabelle 5b: Lipide innerhalb der Apo B-Gruppe.....	13
Tabelle 6a: FDB. Erhöhtes Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK.....	14
Tabelle 6b: FDB. Normales Lp(a), Lipide und weitere Risikofaktoren bei KHK.....	14
Tabelle 7a: Vergleich von Alter und Gewicht von FDB und FH	16
Tabelle 7b: Vergleich der Lipide von FDB und FH	16
Tabelle 8: Vergleich der Plasmalipidspiegel von Patienten mit Xanthomen und ohne Xanthome...	20
Tabelle 9: Übersicht über die Risikofaktoren	21
Tabelle 10: Übersicht über die Folgeerkrankungen	22
Tabelle 11a: FH. KHK und Risikofaktoren.....	23
Tabelle 11b: FDB. KHK und Risikofaktoren.....	24
Tabelle 12a: FH. Duplexbefunde, Risikofaktoren.....	25
Tabelle 12b: FDB. Duplexbefunde. Risikofaktoren	26
Tabelle 13: FDB. Angaben aus der Literatur	47
Tabelle 13a: Mutation R3500Q: Lipide und Lipoproteine	47
Tabelle 13b: Mutation R3531C: Lipide und Lipoproteine	47
Tabelle 13c: Mutation R3500W: Lipide und Lipoproteine	48
Tabelle 13d: Mutation H3543Y: Lipide und Lipoproteine	48
Tabelle 13e: Mutation Thr3492Ile: Lipide und Lipoproteine	48
Tabelle 14: FDB: Homozygote Patienten (R3500Q)	49
Tabelle 15: FDB- und LDLR-Doppelmutationen.....	50
Tabelle 16: Doppelmutation LDLR und PCSK9.....	51
Tabelle 17: Doppelmutation LDLR-Gen, PCSK9-Gen, Apo B (FDB) und ApoB (FHBL).....	51
Tabelle 18: Lokalisation der dem FDB zugrundeliegenden Mutationen und Affinität von Apolipoprotein B zum LDL-Rezeptor.....	54
Tabelle 19: Daten der Münchner Patienten (LDLR-Defekt und FDB) nach Altersklassen.....	55
Tabelle 20: Vergleich der Patienten mit und ohne KHK im MED PED Programm München.....	71
Tabelle 21: Vergleich FDB und FH	72
Tabelle 21a: FDB.....	72
Tabelle 21b: FH.....	72

7 Literaturverzeichnis

- [1] Stephenson J: Global mortality trends. *JAMA* 299 (2008) 2737.
- [2] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364 (2004) 937-952.
- [3] Thannhauser S, Magendantz H: The different clinical groups of xanthomatous diseases: a clinical physiological study of 22 cases. *Ann Int Med* 11 (1938) 1662-1746.
- [4] Müller C: Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand Suppl* 89 (1938) 75-80.
- [5] Khachadurian A: The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 37 (1964) 402-407.
- [6] Brown M, Goldstein J: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232 (1986) 34-36.
- [7] Goldstein J, Hobbs M, Brown M: Familial Hypercholesterolemia. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Ed: C Scriver, A Beaudet, W Sly and D Valle. McGrawhill, New-York, USA (8. Auflage (2001)) 2863-2913.
- [8] Knott TJ, Pease RJ, Powell LM et al: Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature* 323 (1996) 734-738.
- [9] Yang C-Y, Chen S-H, Gianturcu SH et al: Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100. *Nature* 323 (1996) 738-742.
- [10] Borén J, Ekström U, Ågren B et al: The molecular mechanism for the genetic disorder familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem* 276 (2001) 9214-9218.
- [11] Borén J, Lee I, Zhu W et al: Identification of the low density lipoprotein receptor-binding site in apolipoprotein B100 and the modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo B-100. *J Clin Invest* 101 (1998) 1084-1093.
- [12] Vega G, Grundy S: In vitro evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 78 (1986) 1410-1415.
- [13] Innerarity T, Weisgraber K, Arnold K et al.: Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 69 (1987) 19-23.
- [14] Soria L, Ludwig E, Clarke H et al.: Association between specific apolipoprotein B mutation and familial defective apo B-100. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 86 (1990) 587-591.
- [15] Pullinger C, Gaffney D, Gutierrez M et al: The apolipoprotein B R3531C mutation: characteristics of 24 subjects from 9 kindreds. *J Lipid Res* 40 (1999) 318-327.
- [16] Soufi M, Sattler A, Maerz W et al: A new but frequent mutation of apoB-100 - apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis* 174 (2004) 6-11.
- [17] Fouchier S, Kastelein JJP, Defesche JC: Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Hum Mut* 26 (2005) 550-556.
- [18] Miserez A, Laager R, Chiodetti N et al: High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 35 (1994) 574-583.
- [19] Castillo S, Tjedor D, Mozas P et al: The apolipoprotein B R3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 165 (2002) 127-135.
- [20] Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S et al: Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apo B 100 and lipoprotein phenotype: comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a south European population. *Translat Res* 151 (2008) 162-167.
- [21] Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM et al: Familial hypercholesterolaemia in Portugal. *Atherosclerosis* 196 (2008) 633-642.

- [22] Hämmäläinen T, A Palotie, K Aalto-Setälä et al: Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Finnish patients with elevated serum cholesterol. *Atherosclerosis* 82 (1990) 177-183.
- [23] Nohara A, K Yagi, A Inazu et al: Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 345 (1995) 1438.
- [24] Humphries SE, A Taylor, D Wang et al: Mutation detection rate and spectrum in definite (DFH) and possible (PFH) patients from the department of health (DH) pilot project. *Atherosclerosis* 199 (2008) 233 (abstract).
- [25] Calandra S: Genetic and molecular biology: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and LDL receptor – an intriguing story. *Curr Opin Lipidol* 19 (2008) 208-211.
- [26] Neil HAW, R Huxley, MM Hawkins et al for the Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Comparison of fatal coronary mortality in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: results of a registry study. *Atherosclerosis* 170 (2003) 73-78.
- [27] Friedewald W, R Levy, D Fredrickson: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 (1972) 499-502.
- [28] Kunkel L, K Smith, S Boyer et al: Analysis of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 74 (1977) 1245-1249.
- [29] Schuster H, G Rauh, S Müller et al: Allele specific and asymmetric polymerase chain reaction amplification in combination: a step polymerase chain reaction protocol for rapid diagnosis of familial defective apolipoprotein B-100. *Anal Biochem* 204 (1992) 22-25.
- [30] Schuster H, C Gerl, G Rauh et al: Use of DNA haplotype analysis in diagnosis of familial hypercholesterolemia in 31 German families. *J Med Genet* 28 (1991) 865-870.
- [31] Spengel F, K Harders-Spengel, C Keller et al: Use of fibroblast culture to diagnose and genotype familial hypercholesterolaemia. *Ann Nutr Metab* 26 (1982) 7-240.
- [32] Keller C, K Harders-Spengel, F Spengel et al: Serum cholesterol levels in patients with familial hypercholesterolemia confirmed by tissue culture. *Atherosclerosis* 39 (1981) 51-59.
- [33] Weiss N, G Binder, C Keller: Mutations in the low-density-lipoprotein receptor gene in German patients with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis* 23 (2000) 778-790.
- [34] Hixson J, D Vernier: Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 31 (1990) 545-548.
- [35] Williams RR, SC Hunt, MC Schumacher et al: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 72 (1993) 171-176.
- [36] Zöllner N, M Gudenzi: Die Behandlung der Hypercholesterinämie mit β -Pyridylcarbinol, Teil 1 (Biochemie und klinische Ergebnisse), Teil 2 (Nebenwirkungen und Diskussionen) *Med Klin* 61 (1966) 1996-2001, 2036-2040.
- [37] Zöllner N, C Keller, G Wolfram: The treatment of hypercholesterolemia. Part 5. Report on 16 cases with severe hypercholesterolemia treated for 12 years. *Atherosclerosis* 26 (1977) 611-615.
- [38] Storm R: Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle. VEB Fachbuchverlag, Leipzig. 6. Auflage (1976).
- [39] Goldstein J, M Brown: Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts – Comparison of cells from a normal subject and a subject with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 249 (1974) 5153-5162.
- [40] Varret M, JP Rabès, B Saint-Jore et al.: A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 64 (1999) 1378-1387.
- [41] Schuster H, HJ Fischer, C Keller et al: Identification of the 408 valine to methionine mutation in the low density lipoprotein receptor in a German family with familial hypercholesterolemia. *Hum Genet* 91 (1993) 287-289.
- [42] Kotze M, E Langenhoven, L Warnich et al: The identification of two low-density lipoprotein

- receptor gene mutations in South African familial hypercholesterolemia. *S Afr Med J* 76 (1989) 399-401.
- [43] Pimstone SN, SE Gagné, C Gagné et al: Mutations in the gene for lipoprotein lipase. A cause for low HDL cholesterol levels in individuals heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1704-1712.
- [44] Schuster H, C Keller, G Wolfram et al: Ten LDL receptor mutants explain one third of familial hypercholesterolemia in a German sample. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 2176-2180.
- [45] Hobbs H, M Brown, J Goldstein: Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 6 (1992) 66-445.
- [46] Hobbs HH, DW Russel, MS Brown et al: The LDL receptor locus and familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 24 (1990) 133-150.
- [47] www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/ : sequence variant tables
- [47a] den Dunnen JT, SE Antonarakis: Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet* 109 (2001) 121-124.
- [48] G Binder: Identifikation von Mutationen im Apolipoprotein B-100- und im LDL-Rezeptor-Gen bei Patienten mit klinisch vermuteter Familiärer Hypercholesterinämie. Inaugural-Dissertation aus der Medizinischen Poliklinik Innenstadt des Klinikums der Universität München (Dir. Prof. Dr. D. Schlöndorff). Medizinische Fakultät LMU 2004.
- [49] Schaefer JR, DJ Rader, K Ikewaki et al: In vivo metabolism of apolipoprotein AI in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 12 (1992) 843-848.
- [50] Ferrières J, J Lambert , S Lussier-Cancan et al: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 92 (1995) 290-295.
- [51] Bertolini S, L Pisciotta, L Di Scala et al: Genetic polyphormisms affecting the phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 174 (2004) 57-65.
- [52] De Sauvage Nolting P, R Buirma, B Hutten et al: Baseline lipid values partly determine the response to high-dose simvastatin in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 164 (2002) 347-354.
- [53] McNamara J, H Campos, J Ordovas et al: Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution: results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 7 (1987) 483-490.
- [54] Kuller L, E Meilahn, J Gutai et al: Lipoproteins, estrogens and the menopause. In: *The Menopause: Biological and clinical consequences of ovarian failure: Evolution and management.* Korenman S (ed). Serano symposia, Norwell, Mass, USA (1990) 179-197.
- [55] Schaefer E, S Lamon-Fava, S Cohn et al: Effect of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 35 (1994) 779-792.
- [56] Miserez A, U Keller: Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1719-1729.
- [57] Garcia-Alvarez I, S Castillo, P Mozas et al: Differences in clinical presentation between subjects with a phenotype of familial hypercholesterolemia determined by defects in the LDL-receptor and defects in Apo B-100. *Rev. Esp. Cardiol* 56 (2003) 769-774.
- [58] Grundy S, J Cleeman, C Merz et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110 (2004) 227-239.
- [59] Graham I, D Atar, K Borch-Johnsen et al: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Atherosclerosis* 194 (2007) 1-45.
- [60] Fredrickson D, R Levy, R Lees: Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to

- mechanisms and disorders. *New Engl J Med* 276 (1967) 34-44, 94-103, 215-225, 273-281.
- [61] Rašlová K, B Smolková, B Vohnout et al: Risk factors for atherosclerosis in survivors of myocardial infarction and their spouses: comparison to controls without personal and family history of atherosclerosis. *Metabolism* 50 (2001) 24-29.
- [62] Krauss R, R Deckelbaum, N Ernst et al: Dietary guidelines for healthy American adults: A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 94 (1996) 1795-1800.
- [63] Bertolini S, A Cantafora, A, M Averna et al: Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) e-41-e-52.
- [64] Moorjani S, C Gagné, PJ Lupien et al: Plasma triglycerides related to decrease in high-density lipoprotein cholesterol and its association with myocardial infarction in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 35 (1986) 311-316.
- [65] Gaudet D, M-C Vohl, P Perron et al: Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 97 (1998) 871-877.
- [66] Campagna F, F Martino, M Bifulco et al: Detection of familial hypercholesterolemia in a cohort of children with hypercholesterolemia: results of a family and DNA-based screening. *Atherosclerosis* 196 (2008) 356-364.
- [67] Deb A, N Caplice: Lipoprotein (a): New insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 27 (2004) 258-264.
- [68] Krempler F, G Kostner, A Roscher et al: Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest* 71 (1983) 1431-1441.
- [69] Utermann G, F Hoppichler, H Dieplinger et al: Defects in low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein (a) levels: Multiple active interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. *PNAS USA* 86 (1989) 4171-4174.
- [70] Danish J, R Collins, R Peto: Lipoprotein (a) and coronary heart disease. A metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 102 (2000) 1082-1085.
- [71] The Emerging Risk Factor Collaboration: Lipoprotein (a) concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and non-vascular mortality. *JAMA* 302 (2009) 412-423.
- [72] Utermann G, M Hees, A Steinmetz: Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man. *Nature* 269 (1977) 604-607.
- [73] Utermann G, N Pruin, A Steinmetz: Polymorphism of apolipoprotein E. III: Effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man. *Clin Genet* 15 (1979) 63-72.
- [74] Boerwinkle E, G Utermann: Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *Am J Hum Genet* 42 (1988) 104-112.
- [75] Williams R, S Hunt, P Hopkins et al: Genetic basis of familial dyslipidemia and hypertension: 15-year results from Utah. *Am J Hypertens* 6 (1993) 319-327.
- [76] Carmena R, M Roy, G Roederer et al: Coexisting dysbetalipoproteinemia and familial hypercholesterolemia. Clinical and laboratory observations. *Atherosclerosis* 148 (2000) 113-124.
- [77] Dallongeville J, M Roy, N Leboeuf et al: Apolipoprotein E polymorphism association with lipoprotein profile in endogenous hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 11 (1991) 272-278.
- [78] Gylling H, K Aalto-Setälä, K Kontula et al: Serum low density lipoprotein cholesterol level and cholesterol absorption efficiency are influenced by apolipoprotein B and E polymorphism and by the FH-Helsinki mutation of the low density receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 11 (1991) 1368-1375.
- [79] Wiegman A, E Sijbrands, J Rodenburg et al: The apolipoprotein ε4 allele confers additional risk in children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Res* 53 (2003) 1008-1012.

- [80] Wilson P, E Schaefer, M Larson et al: Apolipoprotein alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (1996) 1250-1255.
- [81] Song Y, M Stampfer, S Liu: Meta-analysis: Apolipoprotein genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 141 (2004) 137-148.
- [82] Frikke-Schmidt R, B Nordestgaard, B Angerholm-Larsen et al: Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 41 (2000) 1812-1822.
- [83] Lundahl B, TP Leren, L Ose et al: A functional polymorphism in the promoter region of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP-493G/T) influences lipoprotein phenotype in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 1784-1788.
- [84] Koeijvoets K, A Wiegman, J Rodenburg et al: Effect of low-density lipoprotein receptor mutation on lipoproteins and cardiovascular disease risk: a parent-offspring study. *Atherosclerosis* 180 (2005) 93-99.
- [85] Mozas P, A Cenarro, F Civeira et al: Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial hypercholesterolemia: identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum Mutat* 15 (2000) 480-483.
- [86] Snieder H, L van Doornen, D Boomsma: Dissecting the genetic architecture of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Lessons from twin studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999) 2826-2834.
- [87] Sun X, D Patel, B Knight et al: Influence of genotype at the low density lipoprotein (LDL) receptor gene locus on the clinical phenotype and response to lipid-lowering drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolaemia. The Familial Hypercholesterolaemia Regression Study Group. *Atherosclerosis* 136 (1998) 175-185.
- [88] Torres A, S Moorjani, M Vohl et al.: Heterozygous familial hypercholesterolemia in children: low-density lipoprotein receptor mutational analysis and variation in the expression of plasma lipoprotein - lipid concentrations. *Atherosclerosis* 126 (1996) 163-171.
- [89] Hobbs HH, E Leitersdorf, CC Leffert et al: Evidence for a dominant gene that suppresses hypercholesterolemia in a family with defective low density lipoprotein receptors. *J Clin Invest* 84 (1989) 656-664.
- [90] Knoblauch H, B Müller- Mysok, A Blusjahn et al: A cholesterol-lowering gene maps to chromosome 13q. *Am J Hum Genet* 66 (2000) 137-166.
- [91] Sass C, L-M Giroux, Y Ma et al: Evidence for a cholesterol-lowering gene in a French-Canadian kindred with familial hypercholesterolemia. *Hum Genet* 96 (1995) 21-26.
- [92] Cohen J, E Boerwinkle, T Mosley et al: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 354 (2006) 1264-1272.
- [93] Scartezini M, C Hubbart, R Whittall et al: The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. Men. *Clin Sci (London)* 113 (2007) 435-441.
- [94] Abifadel M, M Varret, J Rabès et al: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34 (2003) 154-156.
- [95] Vergopoulos A, T Bajari, M Jouma et al: A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet.* 5 (1997) 312-315.
- [96] Austin M, CM Hutter, RL Zimmern et al: Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 160 (2004) 407-420.
- [97] Jansen ACM, ES van Aalst-Cohen, MW Tanck et al: The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 256 (2004) 482-490.
- [98] Jarauta E, M Junyent, R Gilabert et al: Sonographic evaluation of Achilles tendons and carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 204 (2009) 345-347.
- [99] Oosterveer DM, J Versmissen, M Yazdanpanah et al: Differences in characteristics and risk of

- cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 207 (2009) 311-317.
- [100] Assouline L, E Levy, J Feoli-Fonseca et al: Familial hypercholesterolemia: molecular, biochemical, and clinical characterization of a French-Canadian pediatric population. *Pediatrics* 96 (1995) 239-246.
- [101] Hill J, M Hayden, J Frohlich et al: Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 11 (1991) 290-297.
- [102] Pimstone SN, XM Sun, C du Souich et al: Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 309-315.
- [103] Beaty T, S Self, G Chase et al: Assessment of variance components models on pedigrees using cholesterol, low-density, and high-density lipoprotein measurements. *Am J Med Genet* 16 (1983) 117-129.
- [104] Schuster H, G Rauh, B Kormann et al: Familial defective apolipoprotein B-100. Comparison with familial hypercholesterolemia in 18 cases detected in Munich. *Arterioscler* 10 (1990) 577-581.
- [105] Brugger D, H Schuster, N Zöllner: Familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100: comparison of the phenotypic expression in 116 cases. *Eur J Med Res* 1 (1996) 383-386.
- [106] Tatò F, C Keller, H Schuster et al: Relation of lipoprotein (a) to coronary heart disease and duplexsonographic findings of the carotid arteries in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 101 (1993) 69-77.
- [107] Greendale G, N Lee, E Arriola: The menopause. *Lancet* 353 (1999) 571-580.
- [108] Barrett-Connor E: An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 4031-4042.
- [109] Cauley J, J Gupta, L Kuller et al: The relation of endogenous sex steroid hormone concentrations to serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 132 (1990) 884-894.
- [110] Mendelsohn M, H Karas: The protective effects on the cardiovascular system. *New Engl J Med* 340 (1999) 1801-1811.
- [111] Lu H, T Higashikata, A Inazu et al: Association of estrogen receptor- α gene polymorphisms with coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (2002) 821-827.
- [112] Alevizaki M, K Saltiki, A Cimponeriu et al: Severity of cardiovascular disease in postmenopausal women: association with common estrogen receptor alpha polymorphic variants. *Eur J Endocrinol* 156 (2007) 489-496.
- [113] Whitfield A, P Barrett, F van Bockxmeer, J Burnett: Lipid disorders and mutations in the APOB Gene. *Clin Chem* 50 (2004) 1725-1732.
- [114] Schaefer J, H Scharnagl, M Baumstark et al: Homozygous familial defective apolipoprotein B-100, enhanced removal of apolipoprotein E-containing VLDLs and decreased production of LDLs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 348-353.
- [115] Pietzsch J, B Wiedemann, U Julius et al: Increased clearance of low density lipoprotein precursors in patients with heterozygous familial defective apo B-100: a stable isotope approach. *J Lipid Res* 37 (1996) 2074-2087.
- [116] Rauh G, C Keller, B Kormann et al: Familial defective apolipoprotein B-100: clinical characteristics of 54 cases. *Atherosclerosis* 92 (1992) 233-241
- [117] van der Hoek Y, A Lingenhel, H Kraft et al: Sib-pair analysis detects elevated Lp(a) levels and large variation of Lp(a) concentration in subjects with familial defective ApoB. *J Clin Invest* 99 (1997) 2269-2273.
- [118] Pimstone S, J Defesche, S Clee et al: Differences in the phenotype between children with

- familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17 (1997) 826-833.
- [119] Hansen P, J Defesche, J Kastelein et al: Phenotypic variation in patients heterozygous for familial defective apolipoprotein B (FDB) in three European countries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 741-747.
- [120] Rader J, J Cohen, H Hobbs: Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 111 (2003) 1795-1803.
- [121] Tonstad S, T Leren, M Silverton et al: Determinants of lipid levels among children with heterozygous familial hypercholesterolemia in Norway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1009-1014.
- [122] Innerarity TL, RW Mahley, KH Weisgraber et al: Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 31 (1990) 1337-1349.
- [123] Rabès J, M Varret, M Devillers et al: R3531C mutation in the apolipoprotein B gene is not sufficient to cause hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 76-82.
- [124] Myant N: Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 104 (1993) 1-18.
- [125] Hansen P: Familial defective apolipoprotein B-100. *Dan Med Bull.* 45 (1998) 370-382. Review
- [126] Schaefer JR, K Winkler, H Schweer et al: Increased production of HDL apo AI in homozygous familial defective apolipoprotein B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000) 1796-1799.
- [127] Perombelon Y, J Gallagher, N Myant et al: Lipoprotein (a) in subjects with familial defective apolipoprotein B₁₀₀. *Atherosclerosis* 92 (1992) 203-212.
- [128] Durovic S, W März, S Frank et al: Decreased binding of apolipoprotein (a) to defective familial apolipoprotein B-100 (Arg³⁵⁰⁰ → Gln). *J Biol Chem* 269 (1994) 30320-30325.
- [129] Manke C, H Schuster, C Keller et al: The effect of the apolipoprotein E polymorphism on lipid levels in patients with familial defective apolipoprotein B. *Clin Investig* 71(1993) 277-280.
- [130] Ludwig E, B McCarthy: Haplotype analysis of the human apolipoprotein B mutation associated with familial apolipoprotein B100. *Am J Hum Genet* 47 (1990) 712-720.
- [131] Gaffney D, J Reid, I Cameron et al: Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1025-1029.
- [132] Choong M, E Koay, K Khoo et al: Denaturing gradient-gel electrophoresis screening of familial defective apolipoprotein B-100 in a mixed Asian cohort: two cases of arginine 3500→tryptophan mutation associated with a unique haplotype. *Clin Chem* 6 (1997) 916-923.
- [133] Tai D, J Pan, G Lee-Chen: Identification and haplotype analysis of apolipoprotein B-100 Arg3500→Trp mutation in hyperlipidemic Chinese. *Clin Chem* 44 (1998) 1659-1665.
- [134] Soufi M: Funktionelle Charakterisierung neu identifizierter Defekte des LDL-Rezeptors und von Apolipoprotein B-100. [http://: archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2008/0420/](http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2008/0420/).
- [135] Bednarska-Makaruk M, M Bisko, M Pulawska et al: Familial defective apolipoprotein B-100 in a group of hypercholesterolaemic patients in Poland. Identification of a new mutation Thr3492Ile in the apolipoprotein B gene. *Eur J Hum Genet* 9 (2001) 836-842.
- [136] März W, M Baumstark, H Scharnagl et al: Accumulation of „small dense“ low density lipoprotein (LDL) in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogeneous interaction of LDL subfractions with the LDL receptor. *J Clin Invest* 92 (1993) 2992-2933.
- [137] Gallagher J, N Myant: The affinity of low-density lipoproteins and of very-low-density lipoprotein remnants for the low-density lipoprotein receptor in homozygous familial defective apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 115 (1995) 263-272.
- [138] Horínek A, R Ceška, J Sobra et al: Familial defective apolipoprotein B-100 homozygote with

- premature coronary atherosclerosis. A case report. *J Intern Med* 2 (1999) 235-236.
- [139] Ceška R, M Vrablík, A Horínek: Familial defective apolipoprotein B-100: a lesson from homozygous and heterozygous patients. *Physiol Res* 49 (2000) 125-130.
- [140] Gaffney D, L Forster, M Caslake et al: Comparison of apolipoprotein B metabolism in familial defective apolipoprotein B and heterogeneous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 162 (2002) 33-43.
- [141] Loggen U, A Boden, H Baron et al: Apolipoprotein B-100 gene mutations and cholesterol control in German patients. *Atherosclerosis* 166 (2003) 411-412.
- [142] Rauh G, H Schuster, J Fischer et al: Identification of a heterozygous compound individual with familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100. *Klin Wochenschr* 69 (1991) 320-324.
- [143] Rubinsztein D, F Raal, H Settel et al: Characterization of six patients who are double heterozygotes for familial hypercholesterolemia and familial defective apo B-100. *Arterioscler Thromb* 13 (1993) 1076-1081.
- [144] Benlian P, J de Gennes, F Dairou et al: Phenotypic expression in double heterozygotes for familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100. *Hum Mutat* 7 (1996) 340-345.
- [145] Pisciotta L, C Oliva, A Cefalù et al: Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 186 (2006) 433-440.
- [146] Leren TP, KE Berge: Identification of mutations in the apolipoprotein B-100 gene and in the PCSK9 gene as the cause of hypocholesterolemia. *Clin Chim Acta* 397 (2008) 92-95.
- [147] Fouchier SW, RR Sanskatsing, J Peter et al: High frequency of APOB gene mutations causing familial hypobetalipoproteinemia in patients of Dutch and Spanish descent. *J Med Genet* 42 (2005) e23.
- [148] Miserez AR, R Laager, N Chiodetti et al: High prevalence of familial apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 35 (1994) 574-583.
- [149] Fisher E, W Groß, W März: High prevalence of FDB3500 mutation in the Swiss population. *Atherosclerosis* 153 (2000) 519-521.
- [150] Horvath A, A Sarov, S Kirov et al: High frequency of mutation in Bulgarian hypercholesterolaemic subjects. *J Med Genet* 38 (2001) 536-540.
- [151] Myant N, S Forbes, I Day et al: Estimation of the age of the ancestral arginine3500→glutamine mutation in human ApoB-100. *Genomics* 45 (1997) 78-87.
- [152] Gašparovič J, Z Basistova, L Fabryova et al: Familial defective apolipoprotein B-100 in Slovakia. Are differences in prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? *Atherosclerosis* 194 (2007) 95-107.
- [153] Bowden J-F, P Pitchard, J Hill et al: Lp(a) concentration and apo(a) isoform size: relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 14 (1994) 1561-1568.
- [154] Pullinger C, J Love, W Liu et al: The apolipoprotein B Q3405E polymorphism has no effect on its low-density-lipoprotein receptor binding affinity. *Hum Genet* 98 (1996) 678-680.
- [155] Gaffney D, M Hoffs, I Cameron et al: Influence of polymorphism Q3405E and mutation A3371V in the apolipoprotein B gene on LDL receptor binding. *Atherosclerosis* 137 (1998) 167-174.
- [156] Fisher E, H Scharnagl, MM Hoffmann et al: Mutations in the apolipoprotein (apo) B-100 receptor-binding region: Detection of apo B-100 (Arg3500→Trp) associated with two new haplotypes and evidence that apo B-100 (Glu3405→Gln) diminishes receptor-mediated uptake of LDL. *Clin Chem* 45 (1999) 1026-1038.
- [157] Linsel-Nitschke P, A Götz, A Erdmann et al: Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian randomisation study. *PLoS* 20 (2008) 2986.

- [158] Gaudet D, M Vohl, P Couture et al: Contribution of receptor negative versus receptor defective mutations in the LDL-receptor gene to angiographically assessed coronary artery disease among young (25-49 years) versus middle-aged (50-64 years) men. *Atherosclerosis* 143 (1999) 153-161.
- [159] Hallman DM, E Boerwinkle, N Saha et al: The apolipoprotein E polymorphism: A comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 49 (1991) 338-349.
- [160] Cobain M, M Pencina, RB D`Agostino Sr. et al: Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham offspring study. *Am J Med* 120 (2007) 623-630.
- [161] Lloyd-Jones D, E Leipp, M Larson et al: Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 113 (2006) 791-798.
- [162] Pekkanen J, S Linn, G Heiss et al: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 322 (1990) 1700-1707.
- [163] Stamler J, D Wentworth, J Neaton, for the MRFIT Research Group: The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)—Importance Then and Now. *JAMA* 300 (2008) 1343-1345.
- [164] Critchley J, S Capewell: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review. In: *The British Heart Foundation: Smoking and cardiovascular disease*. *JAMA* 290 (2003) 86-97.
- [165] Kenfield SE, MJ Stampfer, BA Rosner et al: Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 299 (2008) 2037-2047.
- [166] Doll R, R Peto, J Boreham et al: Mortality in relation to smoking: 50 years' observation on male British doctors. *BMJ* doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE (published 22 June 2004)
- [167] Jöckel K-H, N Lehmann, BR Jaeger et al: Smoking cessation and subclinical atherosclerosis. – Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis* 203 (2009) 221-227.
- [168] Bhatnagar D, J Morgan, S Siddiq et al: Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 321 (2000) 1497-1500.
- [169] Vurio A, H Turtola, K-M Piilhti et al: Familial hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 3127-3138.
- [170] Maher V, J Gallagher, G Thompson et al: Does the presence of the 3500 mutant apolipoprotein B-100 in low density lipoprotein particles affect their atherogenicity? *Atherosclerosis* 105 (1995) 105-110.
- [171] Tybjaerg-Hansen A, J Gallagher, J Vincent et al: Familial defective apolipoprotein B-100: detection in the United Kingdom and Scandinavia and clinical characteristics of ten cases. *Atherosclerosis* 80 (1990) 335-342.
- [172] Baker J, CW Olsen, TI Sørensen: Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N. Engl. J. Med.* 357 (2007) 2329-2337.
- [173] Nichaman M, H Hamilton, A Kagan et al: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: distribution of biochemical risk factors. *Am J Epidemiol* 102 (1975) 491-501.
- [174] Bainey KR, BI Jugdutt: Increased burden of coronary artery disease in South-Asians living in North America. Need for an aggressive management algorithm. *Atherosclerosis* 204 (2009) 1-10.
- [175] Löwel H, C Meisinger, M Heier et al: Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland. *Dtsch Ärzteblatt* 103 (2006) 616-622.
- [176] Keil U, A Liese, H Hense et al: Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 19 (1998) 1197-1207.
- [177] Parikh N, P Gona, MG Larson et al: Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Circulation* 119 (2009) 1203-1210.

- [178] Goldberg RJ: To the Framingham data, turn, turn, turn. *Circulation* 119 (2009) 1189-1191.
- [179] Hense H-W, H Schulte, H Löwel et al: Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany - results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* (2003) 24, 937-945.
- [180] EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease; principal results. *Eur Heart J* 18 (1997) 1569-1582.
- [181] Kotseva K, D Wood, G DeBaker et al: Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 357 (2001) 995-1001.
- [182] Kotseva K, D Wood, G DeBaker et al: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: A comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 373 (2009) 929-940.
- [183] Steg PhG, DL Bhatt, PWF Wilson et al: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 297 (2007) 1197-1206.
- [184] De Sutter J, D De Backer, K Kotseva et al: Screening family members of patients with premature coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE II family survey. *Eur Heart J* 24 (2003) 249-257.
- [185] Neil HAW, T Hammond, R Huxley et al: Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 321 (2000)148.
- [186] Lloyd-Jones DM, MG Larson, A Beiser et al: Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 353 (1999) 89-92.
- [186a] Kannel WB, JC Evans, S Piper et al: Angina pectoris is a stronger indicator of diffuse vascular disease than intermittent claudication: Framingham study. *J Clin Epidemiol* 61 (2008) 951-957.
- [187] Betteridge DJ, K Broome, PN Durrington et al: Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for the clinical management. *Atherosclerosis* 142 (1999) 105-112.
- [188] Stone N, R Levy, D Fredrickson et al: Coronary artery disease in 116 kindreds with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* XLIX (1974) 476-488.
- [189] Slack J: Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* (1969) 1380-1382.
- [190] Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group: Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 303 (1991) 893-896.
- [191] Neil A, J Cooper, J Betteridge et al: Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 29 (2008) 2625-2633.
- [192] Sijbrands E, R Westendorp, M Lombardi et al: Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 149 (2000) 421-425.
- [193] Austen M, C Hutter, R Zimmern et al: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A HuGE association review. *Am J Epidemiol* 160 (2004) 421-429.
- [194] Umans-Eckenhausen M, E Sijbrands et al: Low-density lipoprotein gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation* 106 (2002) 3031-3036.
- [195] Neil H, R Huxley, M Hawkins et al: Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 170 (2003) 73-78.
- [196] Raal F, G Pilcher, R Waisberg et al: Low-density lipoprotein cholesterol bulk is the pivotal determinant of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 83 (1999) 1330-1333.
- [197] Ludwig E, P Hopkins, A Allen et al: Associations of genetic variations in apolipoprotein B with hypercholesterolemia, coronary heart disease, and receptor binding of low density lipoproteins. *J Lipid Res* 38 (1997) 1361-1373.

- [198] Tybjaerg-Hansen A, S Humphries: Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary heart disease. *Atherosclerosis* 96 (1992) 91-107.
- [199] Tybjaerg-Hansen A, R Steffensen, H Meinertz et al: Associations of mutations in apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 338 (1998) 1577-1584
- [200] Hutter C, M Austen, S Humphries: Familial hypercholesterolemia, peripheral artery disease, and stroke. A HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 160 (2004) 430-435.
- [201] Junyent M, R Gilabert, D Zambón et al: Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. Influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28 (2008) 580-586.
- [202] Gagné C, S Moorjani, D Brun et al: Heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 34 (1979) 13-24.
- [203] Hodis H, W Mack, L LaBree et al: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Int Med* 128 (1998) 262-269.
- [204] Gonzalez J, JC Wood, FJ Dorey et al: Reproducibility of carotid intima-media-thickness measurements in young adults. *Radiology* 247 (2008) 465-471.
- [205.] Descamps O, J-P Gilbeau, R Luwaert et al: Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 33 (2003) 1-9.
- [206] Iemolo F, A Martiniuk, D Steinman et al: Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke* 35 (2004) 477-481.
- [207] Sidhu PS, RP Naoumova, VMG Maher et al: The extracranial carotid artery in familial hypercholesterolaemia: relationship of intimal-medial thickness and plaque morphology with plasma lipids and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 3 (1996) 61-67.
- [208] Carmena R, S Luussier-Cacan, M Roy et al: Lp(a) levels and atherosclerotic vascular disease in a sample of patients with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (1996) 129-136.
- [209] Klein JH, RA Hegele, DG Hackam et al: Lipoprotein (a) is associated differentially with carotid stenosis, occlusion, and total plaque area. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28 (2008) 1851-1856
- [210] Kotze MJ, AV Peeters, E Langenhoven et al: Phenotypic expression and frequency of defective apolipoprotein B-100 in Belgian hypercholesterolemic. *Atherosclerosis* 111 (1994) 217-225.
- [211] Vohl M, D Gaudet, S Moorjani et al: Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 27 (1997) 366-377.
- [212] De Groot E, GK Hovingh, A Wiegman et al: Measurements of the arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 109 [suppl III] (2004) III-33 – III-38.
- [213] Saint-Jore B, M Varret, C Datchet et al: Autosomal dominant type IIa hypercholesterolemia: evaluation of the respective contributions of LDLR and APOB gene defects as well as a third major group of defects. *Eur J Hum Genet* 8 (2000) 621-630.
- [214] Hill KE, M Gahan, RA Whittall et al: Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) worldwide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 154 (2001) 243-246.
- [215] Humphries SE, RA Whittall, CS Hubbart et al: Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease. *J Med Genet* 43 (2006) 943-949.
- [216] Leigh SEA, AH Foster, RA Whittall et al: Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia data base. *Ann Hum Genet* 72 (2008) 485-498.

- [217] Boerwinkle E, W Xiong, E Fourest et al: Rapid typing of tandemly repeated hypervariable loci by the polymerase chain reaction: application to the apolipoprotein B 3`hypervariable region. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 86 (1989) 212-216.
- [218] Gaffney D, MS Hoffs, IM Cameron et al: Influence of polymorphism Q3405E and mutation A3371V in the apolipoprotein B gene on LDL receptor binding. *Atherosclerosis* 137 (1998) 167-174.
- [219] Schewe CK, H Schuster, S Hailer et al: Identification of defective binding of low density lipoprotein by the U937 proliferation assay in German patients with familial defective apolipoprotein B-100. *Eur J Clin Invest* 24 (1994) 36-41.
- [220] Soutar AK, RP Naoumova: Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clin Practice Cardiovasc Med* 4 (2007) 214-225.
- [221] Ebhardt M, H Schmidt, T Doerk et al: Mutation analysis in 46 German families with familial hypercholesterolemia: Identification of 8 new mutations. *Hum Mutat* 13 (1999) 257.
- [222] Nauck MS, W Koster, K Dörfer et al: Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 18 (2001) 165-166.
- [223] Dedoussis GVZ, J Genschel, B Bochow et al: Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in German and Greek patients. *Hum Mutat Mutation in Brief #689* (2004) online
- [224] Newson AJ, SE Humphries: Cascade testing in familial hypercholesterolaemia: how should family members be contacted. *Eur J Hum Genet* 13 (2005) 401-408.
- [225] Starr B, SG Hadfield, BA Hutten et al: Development of sensitive and age – and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 46 (2008) 791-803.
- [226] Bhatnagar D: Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem* 43 (2006) 441-456.
- [227] Humphries SE, E Steve, G Norbury et al: What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol* 19 (2008) 362-368.
- [228] Weiss N, I Eggersdorfer, C Keller: Multiplex-PCR based single-strand conformation polymorphism protocol for simultaneous analysis of up to five fragments of the low-density-lipoprotein receptor gene. *Biotechniques* 20 (1996) 421-429.
- [229] Wright WT, SV Heggarty, IS Young et al: Multiplex MassARRAY spectrometry (iPLEX) produces a fast and economical test for 56 familial hypercholesterolaemia-causing mutations. *Clin Genet* 74 (2008) 463-468.
- [230] Talmud PJ, OJ Tamplin, K Heath et al: Rapid testing for three mutations causing familial defective apolipoprotein B100 in 562 patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 125 (1996) 135-137.
- [231] Liyanage K, AJ Hooper, JC Defesche et al: High-resolution melting analysis for detection of familial ligand-defective apolipoprotein B-100 mutations. *Ann Clin Biochem* 45 (2008) 170-176.
- [232] Marks D, M Thorogood, HAW Neil et al: Comparing costs and benefits over a ten year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening. *J Public Health Med* 25 (2003) 47-52.
- [233] Stamler J, R Stamler, JD Neaton et al: Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. *JAMA* 282 (1999) 2012-2018.
- [234] Stamler J, ML Daviglius, DB Garside et al: Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 284 (2000) 311-318.
- [235] Wilson PWF, RB D´Agostino, D Levy et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97 (1998) 1837-1847.
- [236] Michos DE, K Nasir, JB Braunstein et al: Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 184 (2006) 201-206.
- [237] Assmann G, H Schulte, P Cullen et al: Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new

- data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 37 (2007) 925-932.
- [238] Conroy RM, K Pyörälä, AP Fitzgerald et al: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 24 (2003) 987-1003.
- [239] McMahan CA, HC McGill, SS Gidding et al: PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis* 190 (2007) 370-377.
- [240] www.nice.org.uk Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH). Full guideline. August 2008
- [241] World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia - report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2)
- [242] Gidding SS, LC Bookstein, EV Chomka: Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 98 (1998) 2580-2583.
- [243] Law MR, NJ Wald, SG Thompson: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 308 (1994) 367-372.
- [244] LaRosa JC, SM Grundy, DD Waters et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Engl J Med* 332 (2005) 1425-1432.
- [245] Civeira F: International panel on management of familial hypercholesterolemia: Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 173 (2004) 55-68.
- [246] Gibbons GH, CC Liew, MO Goodarzi et al: Genetic markers. Progress and potential for cardiovascular disease. *Circulation* 109 suppl IV (2004) IV-47-IV58.
- [247] Samani NJ, J Erdmann, AS Hall et al: Genomewide association analysis of coronary artery disease. *New Engl J Med* 357 (2007) 443-453.
- [248] Kathiresan S, O Melander, D Anevski et al: Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *New Engl J Med* 358 (2008) 1240-1249.

8 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Christiane Keller für die intensive und persönliche Betreuung des mir überlassenen Themas. Ohne ihre Unterstützung wäre die Arbeit nicht so geworden wie sie ist.

Bei Herrn Prof. Dr. Norbert Weiss möchte ich mich für die zur Verfügung gestellten Daten der von ihm und seiner Arbeitsgruppe verifizierten Mutationen bedanken und für die Unterstützung bei Fragen zu den Computerprogrammen.

Frau Schürmann stand mir mit ihrem Organisationsgeschick jederzeit tatkräftig zur Seite und half mir mit großem Engagement die Daten zusammenzutragen.

Mein Dank gebührt der MTA, Frau Renate Stirner, die mir für labortechnische Fragen zur Seite stand und die molekulargenetischen Nachweise möglichst vieler FDB-Patienten erbrachte.

Meiner Familie danke ich dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht hat und mich dabei immer unterstützte. Meiner Schwester Dr. Cornelia Boles danke ich für die moralische Unterstützung.

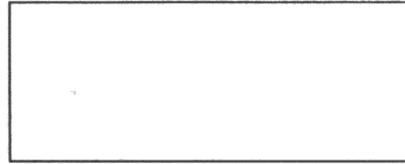
Zu guter Letzt möchte ich mich bei Dr. Christian Heigl bedanken, der mich bei der statistischen Auswertung unterstützt hat und mir bei Fragen zu Word stets zur Seite stand.

9 Rohdaten

Die Rohdaten sind in den Tabellen auf den folgenden Seiten zusammengestellt.

Geschlecht	Geburtsdatum	Alternative ID-Nummer	Zeiger auf -> IndexPatient	Hypertonie	Diabetes	Hyperurikämie	Raucher	Raucher ab (Alter)	packyears	KHK	Angina Pectoris	Infarkt	Bypass	PTCA	Alter	TIA	Alter	Insult	AVK	Alter	Xanthom	Mo	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI
M	1 1960/01/31	1218D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Ja	27	12,75	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	174,0	66,0	21,8	
M	2 1946/09/20	1397D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Ja	56		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	183,0	83,0	24,8	
M	3 1926/01/03	576D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein			Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	173,0	69,0	23,1	
M	4 1962/10/02	1434.D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	16	23	6	Ja	37	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	185,0	85,0	24,8	
M	5 1942/01/29	141D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	18	43	12,5	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	174,0	85,0	28,1	
M	6 1935/06/03	210.D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	18	43	12,5	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	175,5	84,5	27,4	
M	7 1936/10/14	226D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	21	39	22,5	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	168,0	62,0	22,0	
M	8 1943/11/24	1317D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	21	39	22,5	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	191,0	93,0	25,5	
M	9 1940/09/26	273D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	31	47	16	Ja	45	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	183,0	72,0	21,5	
M	10 1940/02/12	372D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	16	17,25	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	176,0	65,0	21,0	
M	11 1959/12/24	466D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	20	40	30	Ja	40	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	174,0	71,4	23,6	
M	12 1942/08/12	528D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	12	46	34	Ja	38	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	75,0	26,0	
M	13 1935/02/16	671D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	18	38	7	Ja	42	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	171,0	79,0	27,0	
M	14 1943/11/28	2892D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	18	38	7	Ja	38	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	63,0	21,8	
M	15 1984/02/28	235D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	14	44	20	Ja	39	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	171,0	79,0	27,0	
M	16 1967/04/24	135.D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	18	32	28	Ja	37	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	183,0	69,0	20,6	
M	17 1962/07/17	12916D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	176,0	83,0	26,8	
M	18 1942/07/30	714.D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	20	31	11	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	178,0	95,6	30,2	
M	19 1945/12/27	1152D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	17	57	24	Ja	57	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	69,0	23,9	
M	20 1940/10/09	253D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	20	31	11	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	69,0	23,9	
M	21 1956/08/20	20211D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	17	57	24	Ja	32	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	172,0	68,0	23,0	
M	22 1946/10/06	62D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	14	44	20	Ja	32	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	175,0	68,0	22,2	
M	23 1932/10/14	37D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	176,0	83,0	26,8	
M	24 1940/05/17	2175D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	20	31	11	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	178,0	95,6	30,2	
M	25 1945/08/10	271.D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	20	31	11	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	73,0	25,3	
M	26 1913/01/26	316D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	17	57	24	Ja	57	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	69,0	23,9	
M	27 1956/03/13	406D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	17	57	24	Ja	32	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	172,0	68,0	23,0	
M	28 1962/05/31	10009D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	17	25	8	Ja	33	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	179,0	80,0	25,0	
M	29 1965/03/09	2342D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	180,0	78,0	24,1	
M	30 1922/06/13	646D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	50	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	173,0	73,0	24,4	
M	31 1938/06/24	306.D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	47	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	162,0	57,0	21,7	
M	32 1939/11/07	103D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	20	31	11	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	176,0	77,0	24,9	
M	33 1952/12/01	20394D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	20	28	8	Ja	43	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	169,0	77,0	27,0	
M	34 1948/01/06	5415D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	20	28	8	Ja	43	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	168,0	70,0	24,8	
M	35 1965/06/10	13694D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	17	37	10	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	165,0	45,0	16,5	
M	36 1959/10/01	15938D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	17	37	10	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	60,0	20,8	
M	37 1972/01/05	130.D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	60,0	20,8	
M	38 1939/04/02	48D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	60,0	20,8	
M	39 1934/09/27	131D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	60,0	20,8	
M	40 1947/03/05	2442D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	25	45	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	170,0	60,0	20,8	
M	41 1971/11/26	11029D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	167,0	55,0	19,7	
M	42 1969/12/26	13026D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	154,0	61,0	25,7	
M	43 1952/01/28	1748D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	160,0	82,5	32,2	
M	44 1952/01/05	14683.D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	160,0	82,5	32,2	
M	45 1949/10/09	1259.D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	164,0	74,0	27,5	
M	46 1933/11/05	14274D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	20	38,25	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	156,0	64,0	26,3	
M	47 1962/06/10	5395D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	20	38,25	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	164,0	73,0	27,1	
M	48 1938/12/06	212D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	150,0	58,0	25,8	
M	49 1941/10/29	311D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	165,0	61,7	22,7	
M	50 1936/05/20	17548D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	158,0	56,0	22,4	
M	51 1938/11/10	651D.M.L.M.U.MEDPED	Angehörige	Nein	Nein	Nein	Nein	26	46	20	Ja	46	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	162,0	65,0	24,8	
M	52 1970/04/03	17429D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	16	28	6	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	158,0	44,5	17,8	
M	53 1921/05/06	11862D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	16	28	6	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	152,0	53,0	22,9	
M	54 1981/04/27	3855D.M.L.M.U.MEDPED	Indexpatient	Nein	Nein	Nein	Nein	16	28	6	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	127,0	24,7	15,3	

Geschlecht	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Lp(a)	Apo E	Eindeutig unbeeinflusste Werte	HMG-CoA-Reduktasehemmer	Präparat	Engabe mg	Anionenaustauscherharze	Präparat	Engabe g	Pränliche Sterole	Präparat	Engabe mg	Fibrate	Präparat	Engabe mg	Nikotinsäurederivat	Präparat	Engabe mg	Vita / Omega-3-Fettsäuren	Präparat	Engabe mg	Cholesterin-Resorptions-Hemmer	Präparat	Dosis mg	Duplex-Sonographie	Systemisch	Dialettisch			
M	1	334	65		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					3	170	110			
M	2	182	33		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						1	180	100		
W	3	212	35		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	120	80		
W	4	256	58		38	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	115	70		
W	5	176	51		11	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					0	130	80		
W	6	292	55		6	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						140	90		
M	7	249	60		18	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					0	150	90		
M	8	359	38		2	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					0	145	100		
W	9	217	36		56	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					160	100			
W	10	198	72		2	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					0	125	90		
W	11	262	61		2	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					120	80			
W	12	304	74		3	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					12	81			
W	13	230	54		19	33	Beerinflusste Werte																					1	130	80		
W	14	141	48		57	33	Beerinflusste Werte																					0	160	100		
W	15	225	52		2	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					1	140	90		
W	16	283	44		5	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					1	120	80		
W	17	178	41		34																							0	100	70		
W	18	293	56		2	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						120	80		
W	19	150	48		41	33	Beerinflusste Werte																					0	164	98		
M	20	160	25		68	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					0	130	70		
W	21	261	41		10	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					0	190	110		
W	22	265	47		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						1	120	80		
W	23	294	53		33	Beerinflusste Werte																						4	160	85		
M	24	197	40		91	33	Beerinflusste Werte																					0	130	80		
M	25	171	43			Beerinflusste Werte																							1	150	95	
M	26	305	54		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						1	125	80		
M	27	319	40		40	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																					1	110	80		
M	28	226	45		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						1	120	80		
M	29	236	32		33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	100	70		
W	30	191	54		4	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						120	80		
W	31	204	56		33	Beerinflusste Werte																							0	120	80	
W	32	202	62		4	33	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	145	55	
W	33	173	57		5	34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						120	80		
W	34	278	52		13	34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	105	70	
W	35	249	80		82	33	Beerinflusste Werte																						1	180	85	
W	36	195	33		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	120	90	
M	37		32		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							1	120	85	
W	38	209	41		70	34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	110	85	
W	39	264	41		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	120	80	
M	40	187	36		2	34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																						0	130	80	
W	41	162	57		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	110	70	
W	42	273	33		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							1	170	90	
W	43	224	56		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							1	150	100	
W	44	206	51		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							1	110	70	
W	45	238	65		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	120	80	
W	46	476	45		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							2	130	85	
M	47	139	33		34	Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	120	80	
W	48	378	52			Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	130	80	
W	49	207	40			Eindeutig unbeeinflusste Werte																										
W	50	302	58			Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	110	70	
W	51	224	55			Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	120	80	
W	52	201	76			Eindeutig unbeeinflusste Werte																							1	125	80	
W	53	203	43			Eindeutig unbeeinflusste Werte																							0	130	90	
W	54	308	41			Eindeutig unbeeinflusste Werte																							1	110	60	



Sehr geehrte Patientin!
Sehr geehrter Patient!

Bei einem Mitglied Ihrer Familie besteht möglicherweise ein anlagebedingte Fettstoffwechselstörung, die auch bei Ihnen vorliegen könnte. Zur Abklärung dieses Verdachts ist es notwendig, Familienangehörige zu untersuchen.

Wir bitten Sie, die nachfolgenden Fragen zu beantworten und mit den beiliegenden Röhrchen bei Ihrem Hausarzt nüchtern Blut abnehmen zu lassen.

Anschließend schicken Sie bitte die Röhrchen zusammen mit diesem Begleitbrief in dem vorbereiteten Kuvert möglichst per Eilboten an uns zurück.

Geburtsdatum:

Körpergröße: cm

Körpergewicht: kg

Hatten Sie bereits einen Herzinfarkt? Wenn ja, wie alt waren Sie zum Zeitpunkt des Herzinfarkts?

Herzinfarkt mit Jahren

Hatten Sie bereits einen Gehirnschlag? Wenn ja, wie alt waren sie zum Zeitpunkt des Gehirnschlags?

Gehirnschlag mit Jahren

Sind Sie Diabetiker (zuckerkrank)? Wenn ja, seit welchem Lebensalter?

Diabetes seit dem Lebensjahr

Ist bei Ihnen eine Hypertonie (erhöhte Blutdruckwerte) bekannt? Wenn ja, seit welchem Lebensalter?

Hypertonie seit dem Lebensjahr

Rauchen Sie oder haben Sie geraucht? Wenn ja, in welchem Alter haben sie begonnen?
Wie viel rauchen Sie?

Beginn mit dem Lebensjahr

bis zum Lebensjahr / heute

durchschnittlich Zigaretten/Tag

bitte wenden!

Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein? Seit wann?
Bitte geben Sie die Namen der Medikamente und die Menge an.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Wohin sollen die Untersuchungsergebnisse geschickt werden?
Geben Sie bitte Ihre Adresse und/oder die Anschrift Ihres Hausarztes an.

Meine Adresse

Hausarzt

Dieses Feld bitte nicht ausfüllen.

Datum der Lipoproteinanalyse:

berechnet nach Friedewald

Ultrazentrifugation

Cholesterin mg/dl

VLDL-Cholesterin mg/dl

Triglyceride mg/dl

LDL-Cholesterin mg/dl

LDL-Cholesterin .. mg/dl

HDL-Cholesterin mg/dl

HDL-Cholesterin .. mg/dl

VLDL-Triglyceride mg/dl

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Prof. Dr. med. C. Keller
Leiterin der
Stoffwechselambulanz

Einverständniserklärung zur Teilnahme an molekulargenetischen Untersuchungen bei Fettstoffwechselerkrankungen

Zusätzlich zu der Untersuchung der Fettwerte in Ihrem Blut würden wir gerne noch molekulargenetische Untersuchungen im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie an dem von Ihnen eingesandten Blut vornehmen.

Diese weiteren Untersuchungen werden wir allerdings nur vornehmen, wenn Sie damit einverstanden sind.

Zweck der Untersuchung: Die bei Angehörigen Ihrer Familie vorliegende Fettstoffwechselstörung ist vermutlich ein angeborener Stoffwechseldefekt, der auf einer verminderten oder fehlenden Funktion des Low-Density-Lipoprotein-Rezeptors beruht. Dieser Rezeptor hat die Aufgabe, Cholesterin aus der Blutbahn in die Leberzelle aufzunehmen, damit es dort weiter ab- oder umgebaut werden kann. Aufgrund der defekten Funktion dieses Low-Density-Lipoprotein-Rezeptors steigt die Cholesterinkonzentration im Blut an und führt langfristig zu Gefäßerkrankungen, insbesondere zu einer Koronaren Herzerkrankung.

Dieser Stoffwechseldefekt ist angeboren, da das Gen in der Erbsubstanz, welches dafür verantwortlich ist, daß ein funktionstüchtiger Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor gebildet wird, verändert ist. Dieses veränderte Gen haben Erkrankte von einem ihrer Eltern erhalten und können es wieder an ihre Kinder weitergeben. Das Risiko, das kranke Gen an die Nachkommen weiterzugeben, beträgt 50 %.

Die genauen Veränderungen in der Erbsubstanz für den Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDLR-Gen) sind noch unbekannt. In dieser Untersuchung wollen wir die exakten krankheitsverursachenden Defekte im LDLR-Gen aufdecken.

Praktische Durchführung der Untersuchung: Aus dem von Ihnen eingesandten Blut wird im Molekulargenetischen Labor der Medizinischen Poliklinik die Desoxyribonukleinsäure (DNA) als Träger der Erbinformation isoliert. Durch verschiedene Methoden der Molekularbiologie wird dann aus der gesamten isolierten DNA das Gen für den Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor und andere für den Fettstoffwechsel wichtige Gene herausgegriffen und weiter analysiert. Dadurch wird es möglich sein, den exakten Defekt in diesen Genen, die zu der Erkrankung führen, zu erkennen.

Risiken der Untersuchung: Da die Blutentnahme der einzige Eingriff ist, der bei Ihnen durchgeführt wird, hat die Untersuchung keinerlei Risiko für Sie.

Die aus Ihrem Blut isolierte Erbsubstanz (DNA) wird außer zu der beschriebenen Untersuchung für keine weitere verwendet und auch nicht an Dritte weitergegeben. Außer den Mitarbeitern an der Untersuchung, die alle der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, wird niemand von den Ergebnissen Ihrer Untersuchung informiert. Die Untersuchungsergebnisse werden zwar in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht werden, dann aber als Zusammenfassung aller untersuchten Patienten und ohne Nennung von Patientennamen. Wir versichern Ihnen, daß wir die Bestimmungen des Datenschutzes gemäß den gesetzlichen Vorschriften einhalten.

Schlußbemerkung: Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Falls Sie an den molekulargenetischen Untersuchungen nicht teilnehmen wollen, werden wir, falls Sie dies wünschen, dennoch die Fettwerte in Ihrem Blut bestimmen. Das Einverständnis zur Teilnahme an dieser Untersuchung kann von Ihnen jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, widerrufen werden. Nachteile entstehen Ihnen hieraus nicht.

Sie können bei allen Fragen bezüglich der Teilnahme und der rechtlichen Bestimmungen die Verantwortlichen für die molekulargenetischen Untersuchungen jederzeit anrufen (Prof. Dr. med. C. Keller, Telefo 089/5160-3566 oder Dr. med. N. Weiss, Telefon 089/5160-3651).

Ich als Unterzeichnender bin mit der Durchführung der molekulargenetischen Untersuchungen aus meinem Blut einverstanden.

München, den

Unterschrift des Patienten

Verantwortliche Leiter der Untersuchung:

Prof. Dr. med. C. Kelller und Dr. med. N. Weiss, Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München (Telefon 089/5160-3566 oder 3651).

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Caroline Ulrike Heigl, geb. Haber

Geboren am: 8. April 1979 in München

Eltern: Dipl. Ing. Helmut Haber
Hildegard Haber, Hausfrau

Geschwister: Brigitte Winterhalter, Ärztin, geb. 1. April 1967
Dr. Cornelia Boles, Informatikerin, geb. 4. Januar 1970

Familienstand: verheiratet, keine Kinder

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

1985-1989 Grundschule an der Balanstraße München

1989-1998 Theodolinden-Gymnasium München

1998 Abitur

1998-2000 PTA-Schule München

2002 Staatliche Prüfung zur pharmazeutisch-technischen Assistentin

Hochschulausbildung

2000-2007 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilian-Universität München
Staatsexamen 10. März 2008, Approbation 27. März 2008

Berufstätigkeit

2000-2001 Praktische Ausbildung zur PTA in der Pettenkofer-Apotheke München

Seit 1. Juni 2008 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dres. Maria-Luise und Rüdiger Ganshorn in München