

## Medizin

Repetitorium

## Homocysteinämie - Risikofaktor für Herz und Gefäße

Christine Vetter

**Die klassischen Risikofaktoren erklären nur rund 50 Prozent der Herzinfarkte und Schlaganfälle. Es muss folglich weitere Faktoren geben, die die Arteriosklerose fördern und so Herz-Kreislaufferkrankungen den Weg bahnen. Ein solcher Risikofaktor ist das Homocystein, was in der Öffentlichkeit bislang aber noch wenig Beachtung erfährt. Dabei mehren sich die Hinweise, wonach eine Homocysteinämie nicht nur das Herz-Kreislaufisiko erhöht, sondern auch mit vielfältigen weiteren Gesundheitsgefahren einhergeht.**

Medizinisches Wissen erlangt man während des Studiums. Das liegt für Sie wahrscheinlich schon lange zurück. Inzwischen hat sich in allen Bereichen viel getan, denn Forschung und Wissenschaft schlafen nicht. Wir wollen Sie mit dieser Serie auf den neuesten Stand bringen. Das zm-Repetitorium Medizin erscheint in der zm-Ausgabe zum Ersten eines Monats.

Herz-Kreislaufferkrankungen stehen bei den Todesursachen nach wie vor auf Platz eins, wobei in Europa rund vier Millionen Menschen pro Jahr an kardiovaskulären Komplikation versterben. Mit den klassischen Risikofaktoren wie dem Rauchen, einem hohen Cholesterin sowie einer Hypertonie alleine ist dies kaum zu erklären und die Wissenschaftler suchen deshalb intensiv nach weiteren Faktoren, die für diese Entwicklung verantwortlich sind.

Ein Kandidat ist das Homocystein, eine Aminosäure, die im Methionin-Stoffwechsel entsteht und deren Umsetzung direkt an den Vitamin-B-Stoffwechsel gebunden ist. Steigen die Werte des Homocystein an, so geht das nach neueren Erkenntnissen mit erheblichen Gesundheitsrisiken einher und insbesondere mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Umgekehrt kann wahrscheinlich durch eine konsequente Senkung der Homocystein-Spiegel effektive Prävention betrieben werden, eine Chance, die derzeit jedoch kaum genutzt wird.

Konkret bewerten die Wissenschaftler das Homocystein derzeit als eigenständigen Risikofaktor und machen es für durchschnittlich zehn Prozent des kardiovaskulären Gesamtrisikos verantwortlich. Durch eine konsequente Senkung der Homocystein-Spiegel könnten nach den aktuellen Berechnungsmodellen, die in einem Konsensuspapier unter den Experten erarbeitet wurden, rund 25 Prozent der kardiovaskulären Ereignisse vermieden werden.

### Homocystein - eine Aminosäure

Homocystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure, die nicht in den Baustoffwechsel des Körpers einbezogen wird, sondern nur als kurzlebiges Zwischenprodukt im komplexen Methionin-Stoffwechsel entsteht. Hierbei handelt

es sich allerdings um einen bedeutsamen Stoffwechselweg. Denn der Methioninstoffwechsel bietet die Basis für die Synthese von Kreatin, L-Carnitin und die antioxidativ wirksamen Aminosäuren Cystein und Taurin sowie das Glutathion. Methionin transportiert außerdem Methylreste als wichtige Bausteine anderer Stoffwechselreaktionen in die Körperzellen.

Damit dieser Stoffwechsel optimal ablaufen kann, muss das Zwischenprodukt Homocystein zu Cystein abgebaut oder aber zu Methionin remethyliert werden. Beide Reaktionen sind direkt an Vitamine des B-Komplexes gebunden, welche als Koenzyme fungieren. So steuert Vitamin B6 den Abbau von Homocystein zu Cystein. Folsäure sowie Vitamin B12 sind notwendig, damit Homocystein zu Methionin remethyliert werden kann. Fehlen diese Vitamine, so kann Homocystein nicht weiter metabolisiert werden, es akkumuliert und die Homocystein-Spiegel steigen an.



Pflanzliche Lebensmittel enthalten kein Vitamin B12. Hauptsächliche Quellen sind Fleisch, Meeresfrüchte, Milchprodukte und Eier. Vitamin B6 ist vor allem in Reis, Mais, grünem Gemüse, Eigelb, Hefe, tierischer Leber und Muskelfleisch enthalten.



Befasst haben sich die Wissenschaftler mit der Aminosäure Homocystein zunächst bei der Erforschung der Homocysteinurie, einer sehr seltenen Stoffwechselkrankheit, bei der Homocystein infolge eines angeborenen Enzymdefektes nicht zu Cystein abgebaut werden kann. Der Homocystein-Spiegel steigt dadurch erheblich an, und es kommt sogar zur Ausscheidung der Aminosäure mit dem Urin.

Auffällig war gleichzeitig bei den Betroffenen die ungewöhnlich häufige und vorzeitige Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und thrombotischer Komplikationen in Herz- und Gehirngefäßen sowie in der Peripherie. Auch wurde eine Knochendemineralisation sowie eine geistige Retardierung gesehen, die Lebenserwartung der Betroffenen war deutlich verkürzt.

### **Ursache Vitaminmangel**

Etwas anders stellt sich die Situation bei der erworbenen Homocysteinämie dar. Ihr liegt kein Enzymdefekt zugrunde sondern ein Vitaminmangel, wobei konkret Versorgungsengpässe bei den B-Vitaminen, also bei Vitamin B6, B12 und Folsäure den Abbau von Homocystein bedingen. Unter dem Vitaminmangel kommt es dann ebenfalls zur Akkumulation der Aminosäure, so dass deren potenziell schädigende Wirkungen zum Tragen kommen können.

Umgekehrt kann jedoch durch eine erhöhte Zufuhr der B-Vitamine das System und der Homocysteinabbau wieder angekurbelt werden, was, so die Hinweise, zugleich mit einer deutlichen Besserung der gesundheitlichen Risiken verbunden ist.

Der Vitaminmangel kann vielfältige Ursachen haben. Es kann durch eine mangelnde Vitaminszufuhr bedingt sein, was nicht selten bei Menschen mit einseitiger Ernährung, und hier insbesondere bei Vegetariern, der Fall ist. Defizite können aber auch durch eine verminderte Aufnahme im Magen-Darm-Trakt entstehen, zum Beispiel infolge einer chronisch entzündlichen Magen-Darm-Erkrankung. Davon abgesehen gibt es Situationen mit vermehrtem Vitamin B-Bedarf, wie etwa die Schwangerschaft.

Der Mangel an Folsäure ist dabei der häufigste Vitaminmangel in Europa, denn bei der Verarbeitung der Lebensmittel geht insbesondere das Folat sehr leicht verloren. Die Ernährungswissenschaftler empfehlen die Aufnahme von 400 µg Folat täglich, allerdings werden im Mittel hier zu Lande nur 300 µg Folat verzehrt, so dass zumindest bei einem großen Teil der Bevölkerung von einer Fehlversorgung auszugehen ist, was erhöhte Homocystein-Werte zur Folge hat.

### **Zellschädigende Wirkungen**

Die Schädigungen durch Homocystein betreffen direkt die Zellen und das insbesondere im Gefäßsystem. In unphysiologisch hoher Konzentration wirkt die Aminosäure entsprechend den Ergebnissen in Tierversuchen direkt als Oxidanz und hat dabei eine spezifische Affinität zu LDL, der atherogenen Cholesterinfraktion, und zum Gefäßendothel. Sie fördert die LDL-Oxidation und schädigt damit direkt das Endothel, die innerste Auskleidung der Blutgefäße.

Homocystein steigert außerdem die Blutviskosität und aktiviert die Thrombogenese bei gleichzeitiger Störung der Fibrinolyse. Es führt somit über mehrere Hebel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Dass eine klare Beziehung zwischen dem Homocystein-Spiegel und dem kardiovaskulären Risiko besteht, belegen nach Professor Dr. Karl-Ludwig Resch aus Bad Elster vielfache Untersuchungen. Demnach steigt bei jeder Erhöhung des Homocystein-Spiegels um 0,5 µmol/l die Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse - in erster Linie als Herzinfarkt - um das 2,5fache und für eine zerebrovaskuläre Komplikation - vorwiegend als Schlaganfall - oder eine arterielle Verschlusskrankheit sogar um das fünffache.

Schon bei einer nur milden Hyperhomocysteinämie erhöht sich Studien zufolge die kardiovaskuläre Sterblichkeit um etwa das Doppelte, berichtet Resch bei der 4. Internationalen Homocystein Conference in Basel. "Die Gefahr ist ähnlich hoch wie bei der Hypercholesterinämie, mit dem Unterschied, dass es beim Homocystein offenbar keinen unteren Grenzwert gibt", sagte der Mediziner. Mit anderen Worten: Während man beim Cholesterin und seinen Unterfraktionen Grenzwerte formulieren kann, ab denen die gesundheitliche Gefahr ansteigt, ist das beim Homocystein nicht möglich. Es scheint somit der Grundsatz zu gelten: Je niedriger der Homocystein-Wert, umso niedriger ist offenbar das Arteriosklerose-Risiko.

Metaanalysen der vorliegenden Studien zeigen, dass ein Anstieg des Homocysteins um fünf µmol/l eine von anderen Risikofaktoren unabhängige Steigerung des Risikos für eine koronare Herzerkrankung (KHK) um 32 bis 42 Prozent bedingt. Gleichzeitig steigt die Gefahr einer Beinvenenthrombose um 60 Prozent und in gleicher Größenordnung auch das Schlaganfallrisiko. Andererseits lassen sich durch eine Senkung des Homocysteins auch eindeutig eine Verringerung des Risikos einer KHK, einer tiefen Venenthrombose und eines Schlaganfalls vermitteln.

Als Risikofaktor fungiert Homocystein offensichtlich unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Rauchen, der Hypertonie, einem erhöhten Body-Mass-Index oder einem Diabetes mellitus. Es gibt demnach wohl keine Potenzierung der Effekte, wohl aber additive Wirkungen.

Vor diesem Hintergrund plädieren die Experten derzeit eindringlich dafür, bei Menschen, bei denen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt oder zu vermuten ist, auch das Homocystein zu bestimmen. Ist es auf einen Wert über zehn  $\mu\text{mol/l}$  erhöht, so wird derzeit eine klare Indikation für eine gezielte Behandlung zur Senkung des Homocysteins gesehen.

### **Homocystein steigt mit dem Alter**

Die Homocystein-Problematik wird insbesondere im Alter brisant. Denn es ist gut dokumentiert, dass der Aminosäure-Spiegel mit dem Alter ansteigt. Männer überschreiten den Grenzwert von zehn  $\mu\text{mol/l}$  meist schon um das 45. Lebensjahr, bei Frauen geschieht dies im Normalfall etwas später.

Nach den vorliegenden Erhebungen weisen rund 40 Prozent der über 60-Jährigen, die unbeeinträchtigt zu Hause leben, und ein noch erheblich höherer Prozentsatz bei denjenigen, die in einem Pflegeheim leben, ein erhöhtes Homocystein auf. Das kann erhebliche gesundheitliche Konsequenzen haben.

### **Schwangere brauchen vermehrt Folsäure**

Die Hyperhomocysteinämie ist keinesfalls nur ein Risikofaktor für die Arteriosklerose. Wohl am bekanntesten sind die Auswirkungen eines Mangels an B-Vitaminen und einer dadurch bedingten Homocysteinämie im gynäkologischen Bereich. So steigt bei einem Mangel an Folsäure das Homocystein an, was im Falle einer Schwangerschaft das Risiko für allgemeine Schwangerschaftskomplikationen und speziell die Gefahr für Fehlbildungen des Kindes erhöht. Gut dokumentiert ist dies vor allem für den Neuralrohrdefekt (Spina bifida, offener Rücken). Dieser Fehlbildung kann andererseits durch eine frühzeitige regelmäßige Folat-Einnahme vorgebeugt werden.

### **Auch erhöhtes Karzinomrisiko**

Darüber hinaus gibt es erste Daten, wonach ein erhöhtes Homocystein auch die Krebsentstehung begünstigen kann. Grundlage hierfür könnte das gestörte Gleichgewicht im Methioninstoffwechsel und eine dadurch bedingte verminderte Stabilität der DNA sein. Das kann möglicherweise Mutationen und so eine Krebsentstehung forcieren.

Zusammenhänge zum Folsäurestatus wurden insbesondere beim Darmkrebs beobachtet. In den USA ist derzeit eine Studie in Planung, bei der geprüft wird, ob durch die regelmäßige Einnahme von Folsäure das Kolonkarzinom-Risiko zu senken ist.

Es bestehen nach Expertenangaben ferne Zusammenhänge zwischen dem Vitaminstatus, dem Homocystein-Spiegel und der kognitiven Funktion des Menschen. Eine Hyperhomocysteinämie kann dabei offensichtlich eine erhöhte Gefährdung für kognitive Dysfunktionen beinhalten und wahrscheinlich auch die Entwicklung einer Demenz fördern. Das gilt sowohl für die vaskuläre Demenz wie auch für die Alzheimer Erkrankung, so hieß es bei der Homocystein-Konferenz in Basel. Denn Demenzpatienten weisen im Mittel signifikant höhere Homocystein-Spiegel auf als gleichaltrige Gesunde.

In Studien wurde außerdem registriert, dass ein erhöhtes Homocystein bei bestehender Demenz deren Progredienz beschleunigt. Nach derzeitiger Kenntnis erhöht sich dabei das Demenzrisiko beim Anstieg des Homocysteins um fünf  $\mu\text{mol/l}$  um 40 Prozent. Die Hyperhomocysteinämie ist demnach eindeutig auch als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen und speziell für die Demenz anzusehen.

Ferner gibt es, wie in Basel weiter dargestellt wurde, erste Daten dafür, dass erhöhte Homocystein-Werte zugleich die Gefahr neuropsychiatrischer Erkrankungen bei älteren Menschen steigern. Denn auch depressive Patienten weisen häufig erhöhte Spiegel der Aminosäure auf.

### **Therapie der Homocysteinämie**

Die Wissenschaftler betonten die Gefahren eines erhöhten Homocystein-Spiegels nicht zuletzt deshalb, weil es relativ einfache Möglichkeiten gibt, die Konzentration der schädigenden Aminosäure wieder zu senken. Bei der erworbenen Homocysteinämie muss in erster Linie dafür gesorgt werden, das Vitamin B-Defizit zu beheben. Ist dieses durch Krankheiten verursacht, so muss eine adäquate Behandlung der Grunderkrankung angestrebt werden. Es muss außerdem generell durch eine Umstellung der Ernährung für eine Erhöhung der Vitamin B-Zufuhr gesorgt werden und, wenn dies nicht möglich oder nicht ausreichend ist, für eine entsprechende Supplementierung über Vitamin B-Präparate.

Noch fehlen prospektive randomisierte Studien, die nachweisen, dass sich durch die Vitamin B-Gabe die Morbidität und Mortalität senken lässt. "Doch die biologische Plausibilität hierfür ist hoch", so der Mediziner.

Im kardiologischen Bereich gibt es nach seinen Worten allerdings erste Studien, die auf ein entsprechend präventives Potenzial der Homocystein-Senkung hindeuten: So zeigt eine Untersuchung, dass bei einer Senkung der Aminosäure-Konzentration von 11,1 auf 7,2  $\mu\text{mol/l}$  bei Patienten die sich einer Koronarintervention, also einer Bypassoperation oder einer Ballondilatation unterziehen mussten,

die Rate erneuter Gefäßverengungen und -verschlüsse nach sechs Monaten um 48 Prozent reduziert wurde. Ein erneuter Eingriff, also eine Revaskularisierung war in dieser Gruppe sogar um 52 Prozent seltener notwendig.

Die Möglichkeiten der Behandlung mittels einer Vitamin-Supplementierung werden nach Professor Resch hier zu Lande noch viel zu wenig genutzt. "Dabei handelt es sich um eine einfache, risikolose und zugleich preisgünstige Behandlungsmethode", betonte der Mediziner. Bemerkenswert ist nach seinen Angaben, dass erhöhte Homocystein-Werte auch dann erfolgreich durch die Vitamingabe gesenkt werden, wenn die gemessenen Serumspiegel an Vitamin B6, B12 und Folsäure im Normbereich liegen.

zm 23/2003, Seite 54