

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose

Kircher T, Sinzinger H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6 (7)

364-368

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose

Thomas Kircher, Helmut Sinzinger

In zahlreichen retrospektiven Studien ist Hyperhomocyst(e)inämie ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten frühzeitiger Atherosklerose. In diesem Artikel werden Homocyst(e)instoffwechsel, Ursachen der Hyperhomocyst(e)inämie, Epidemiologie, Probengewinnung und deren Behandlung, als auch analytische Methoden und die Therapie mit B-Vitaminen beschrieben. Im Vergleich zur LDL-Senkung scheint der Nutzen einer Homocyst(e)insenkung wesentlich geringer. Die Senkung des Homocyst(e)inspiegels mit Folsäure, Cobalamin oder Pyridoxin und eine daraus folgende Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ist noch nicht bewiesen, damit ist die Homocyst(e)inreduktion im Gegensatz zur LDL-Senkung nicht etabliert. In prospektive Studien ist die Hyperhomocyst(e)inämie in einem deutlich geringeren Ausmaß mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen endothelialer Schädigung und erhöhten Homocyst(e)inwerten konnte unter physiologischen Bedingungen nicht nachgewiesen werden. Die Meßverfahren zum Nachweis von Homocyst(e)in als auch von Folsäure im Plasma sind sehr fehleranfällig und zudem teuer. Hyperhomocyst(e)inscreening und Therapie mit Folsäure, Cobalamin und Pyridoxin sollten deshalb nur bei auffallend hohem Homocyst(e)inspiegel oder bei einzelnen Hochrisikofällen zum Einsatz kommen.

In numerous retrospective studies high plasma homocyst(e)ine concentrations have been identified as an important independent risk factor for premature vascular disease. This article reviews homocyst(e)ine metabolism, causes of hyperhomocyst(e)inemia, epidemiological findings, basic knowledge for sample collection and handling, analytical methods and therapy with folic acid, cobalamin and pyridoxine. Lowering LDL-cholesterol, ceasing smoking and controlling high blood pressure are proven methods of reducing coronary heart disease. There is no scientific evidence that lowering homocyst(e)ine is beneficial against the development and progression of atherosclerotic vascular disease. Overall results from prospective studies are inconclusive. There is still no proof of a causal connection between mild/moderate hyperhomocyst(e)inemia and endothelial injury. Determination of homocyst(e)ine concentration in plasma is expensive and includes many pitfalls. Screening for hyperhomocyst(e)inemia and treatment with B vitamins should therefore be reserved for patients at high risk for vascular disease and abnormalities in homocysteine metabolism. *J Kardiol 1999; 6: 364–8.*

Historisches

1962 wurde die Homocysteinurie als angeborene Stoffwechselstörung und Ursache geistiger Retardierung von Carson beschrieben [1, 2]. Sieben Jahre später wies McCully auf die Beziehung zwischen den, bei dieser Krankheit schon im Jugendalter auftretenden, atherosklerotischen Läsionen, thromboembolischen Ereignissen und den stark erhöhten Homocysteinwerten (mehr als das 10fache der Normalwerte) im Plasma hin [3]. Die Homocysteinurie tritt mit einer Prävalenz von 1:40.000 bis 1:330.000 selten auf, ein mäßig erhöhter Homocyst(e)inspiegel (< 30 mmol/L) findet sich jedoch in 5–7 % der Bevölkerung.

Die klassischen Risikofaktoren Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie und Rauchen erklären nur etwa zwei Drittel

aller kardiovaskulären Erkrankungen [4]. Große klinische Studien zeigten, daß im Falle von Fettstoffwechselstörungen trotz LDL-Cholesterin-senkender Therapie weiterhin kardiovaskuläre Ereignisse auftraten [5]. Sowohl bei LDL, als auch anderen Risikofaktoren müssen zusätzliche Risikointerventionen gefunden werden.

Auf der Suche nach anderen unabhängigen Risikofaktoren für atherosklerotische Gefäßveränderungen stieß man auf die Hyperhomocyst(e)inämie. Bis zu 24 % der Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben auch erhöhte Homocyst(e)inspiegel. Die Hyperhomocyst(e)inämie findet sich aber auch bei zerebrovaskulären Erkrankungen in bis zu 47 % und peripherer arterieller Verschlusskrankheit in bis zu 49 %.

Einleitung

Homocystein entsteht intrazellulär bei der Demethylierung von Methionin, einem der wichtigsten Methylendonatoren im Organismus. Die Aminosäure enthält eine Thiolgruppe und liegt im frisch gewonnenen Plasma vorwiegend oxidiert vor. Zu 70 % ist Homocystein an Albumin gebunden, 30 % hingegen bilden gemischte Disulfide oder Homocystin; Homocystein selbst findet sich kaum. Die Summe aus gebundenem und freiem Homocystein wird als Gesamthomocystein bezeichnet.

Homocystein kann einerseits durch Transsulfurierung zu Cystein, andererseits durch Remethylierung zu Methionin metabolisiert werden. Die Transsulfurierung erfolgt durch die Cystathionin β -Synthetase (CBS) und deren Cofaktor Pyridoxin. Die Remethylierung erfordert die Enzyme Methioninsynthetase (MS) (= 5 Methyltetrahydrofolat: Homocystein Methyltransferase) und 5, 10 Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), Co-Faktoren dieser Enzyme sind Folsäure und Cobalamin. In der Leber gibt es außerdem noch die Möglichkeit, bei der Remethylierung auf die Methylgruppe des Betains zurückzugreifen (Abb. 1) [6].

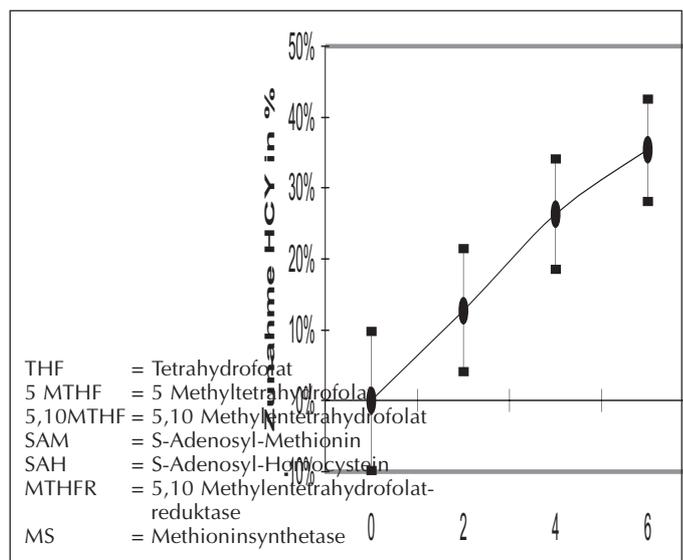


Abbildung 1: Homocystein-Metabolismus

Eingegangen am: 04.11.98; nach Review angenommen am: 19. 05. 99

Von der Universitätsklinik für Nuklearmedizin Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Sinzinger, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: Helmut.Sinzinger@akh-wien.ac.at

Ursachen der Hyperhomocyst(e)inämie

Die eingeschränkte Aktivität eines der drei Schlüsselenzyme im Homocysteinstoffwechsel kann genetisch bedingt, aber auch erworben sein [7]. Für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin bedarf es der Methioninsynthetase, eines Enzyms, das Methylcobalamin als Methyl-donor benötigt. Die Bildung von Methylcobalamin wird durch eine Reihe angeborener Störungen des Cobalaminstoffwechsels behindert. Die übertragene Methylgruppe entstammt dem 5-Methyltetrahydrofolat, dessen Synthese wiederum von einer funktionierenden 5, 10 Methylentetrahydrofolatreduktase abhängig ist. Vom MTHFR Gen sind bisher 9 Mutationen bekannt. Häufig ist die thermolabile Variante der MTHFR (homozygot mehr als 5% der Bevölkerung), bei der es zu einer etwa 30%igen Reduktion der Enzymaktivität und zu einem leichten Anstieg der Homocyst(e)inkonzentration im Blut kommt (15–30 µmol/L) [8]. Kombinationen dieser Mutationen kommen vor [9]. Die Bereitstellung von 5, 10 Methylentetrahydrofolat, dem Substrat der MTHFR, erfordert das Vorhandensein von Serin, der Serin-Hydroxymethyl-Transferase und der Coenzyme Tetrahydrofolat und Pyridoxin.

Vitamin B₆ ist auch Cofaktor der Cystathionin-β-Synthetase bei der Transsulfurierung von Homocystein zu Cystein. Bei homozygotem Enzymdefekt kommt es unter anderem zu schweren, prämaternen, atherosklerotischen Gefäßveränderungen und Thromboembolien. Erkrankungen des Magens und Dünndarms unterschiedlicher Ätiologie können auch zu Resorptionsstörungen der Co-Faktoren führen. Mangel an Cobalamin, Pyridoxin und Folsäure führen zum Anstieg der Homocyst(e)inkonzentration. Folsäuremangel beim Alkoholismus resultiert aus einer Kombination mehrerer Pathomechanismen. Über den enterohepatischen Kreislauf gelangen beim Gesunden bis zu 200 µg von der Leber aktivierte und sezernierte Folsäure pro Tag wiederum in den Organismus zurück. Die Beeinträchtigung des enterohepatischen Kreislaufes beim Alkoholiker, ge-

meinsam mit meist ebenfalls vorhandener Malabsorption und Mangelernährung, führen rasch zu einer ausgeprägten Verarmung an Folsäure. Cobalaminmangel aufgrund einer perniziösen Anämie, in Zusammenhang mit Malabsorptionserkrankungen (z. B. chronisch atrophe Gastritis, Magenteilresektion) oder bei seltenen genetischen Defekten behindert die Remethylierung von Homocystein und führt zu dessen Anstieg [6, 10].

Eine Reihe von Medikamenten erhöhen ebenfalls den Homocysteinspiegel (Tab. 1). Die Mehrzahl von ihnen interferiert dabei mit dem Stoffwechsel der Folsäure oder behindert deren Resorption [5]. Männer haben tendenziell höhere Plasmawerte für Homocyst(e)in als Frauen, außerdem steigt die Homocyst(e)inkonzentration mit zunehmendem Lebensalter und bei Nikotinkonsum. Bei chronischer Niereninsuffizienz, malignen Neoplasien, Psoriasis, systemischem Lupus erythematodes, Hypothyreose [11] und nach Transplantation solider Organe ist der Homocyst(e)inspiegel ebenfalls erhöht [12].

Hyperhomocyst(e)inämie und Atherosklerose

Bei Untersuchungen von Homocysteinuriepatienten, in Versuchen mit Zellkulturen und im Tierexperiment wurde die Hyperhomocyst(e)inämie mit einer Vielzahl pathophysiologischer Veränderungen in Verbindung gebracht. Darunter finden sich Endotheldysfunktion, Verschiebungen im Gleichgewicht von pro- und antikoagulatorischen Mechanismen, Veränderung der Thrombozytenfunktion und Störung der Fibrinolyse (Tab. 2) [6, 7]. Die Ergebnisse sind aber widersprüchlich, keiner dieser Faktoren alleine kann definitiv als Ursache für die atherosklerotischen Veränderungen bei mäßiger Hyperhomocyst(e)inämie angesehen werden. Die Mehrzahl der Versuche, die durchgeführt wurden, benutzte eine sehr hohe Konzentration von Homocystein (> 100 µmol/L) über einen kurzen Zeitraum. Verglichen wurde mit Zellen in homocysteinfreiem Milieu. Im Gegensatz dazu wirken unter physiologischen Bedingungen aber meist geringe Homocysteinkonzentrationen über Jahrzehnte. Fraglich bleibt die Spezifität und Bedeutung einer mäßigen Hyperhomocyst(e)inämie für prämatere atherosklerotische Veränderungen beim Patienten.

Tierversuche liefern unterschiedliche Ergebnisse, die Folgen einer Hyperhomocyst(e)inämie sind speziesspezifisch. In mehreren prospektiven Studien zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einem mäßig erhöhten Homocyst(e)inspiegel und prämatere Atherosklerose [13].

Die Frage, ob eine mäßige Hyperhomocyst(e)inämie Ursache oder Marker von atherosklerotischen Veränderungen ist, oder nur Folge eines Vitaminmangels, bleibt weiterhin offen. Weitere prospektive Studien werden helfen, diese Frage zu klären. Auch die Untersuchung der unter Vitaminsupplementierung beobachteten Senkung des Homocyst(e)inspiegels auf die Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten wird dazu beitragen.

Tabelle 2: Mögliche pathophysiologische Mechanismen

- Oxidativer Streß, Endothelschädigung, vermehrte Oxidation von LDL-Cholesterin und Lp(a)
- Plättchenaktivierung
- Stimulation der Proliferation und Kollagensynthese in glatten Muskelzellen der Gefäße
- Vermehrte Ablagerung von Glykosaminoglykanen in der Gefäßwand
- Störung des intrazellulären Proteintransportes, z. B. vWF, Thrombomodulin

Tabelle 1: Ursachen der Hyperhomocyst(e)inämie

Angeboren

Enzymdefekte der CBS

- Verminderte Enzymaktivität der Methioninsynthetase aufgrund
 1. MTHFR Mangel; thermolabile MTHFR u.a.
 2. Immerslund Syndrom
 3. Transcobalamin II Mangel
 4. Bildung aktiver Cobalaminmetabolite ist gestört (5 Subtypen)

Vitaminmangel

Folsäure
Vitamin B₁₂
Vitamin B₆

- Unspezifisch im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion
- Chronische Erkrankungen
chronische Niereninsuffizienz
systemischer Lupus erythematodes
maligne Neoplasien
- Medikamente
Methotrexat
Lachgas
Cholestyramin und Colestipol noch verstärkt durch Kombination mit Niacin
Phenytoin, Carbamazepin
Hydralazin
Thiaziddiuretika
- Andere: zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Organtransplantation, Alkohol

Erworben

Epidemiologie

In mehreren Studien zeigte sich eine Hyperhomocyst(e)inämie von $> 15 \mu\text{mol/L}$ als unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen frühzeitiger Atherosklerose, und Werte $> 11 \mu\text{mol/L}$ gelten als unabhängiger Risikofaktor für den Myokardinfarkt. Untersucht man umgekehrt Patienten mit prämaturer Atherosklerose, so findet sich in etwa 30% der Fälle eine Hyperhomocyst(e)inämie von $> 24 \mu\text{mol/L}$ [14–17]. Die Erhöhung des Plasmahomocysteins um $5 \mu\text{mol/L}$ erhöht das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken um 60% für Männer bzw. 80% für Frauen. Dies entspricht der Risikozunahme bei Erhöhung des Gesamtcholesterins um 20 mg/dl ($0,5 \text{ mMol/L}$) [18].

Hyperhomocyst(e)inämie gilt als unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PVK). Je nach Studie leiden Patienten mit PVK in 23–49% der Fälle an einer Hyperhomocyst(e)inämie. Bei zerebrovaskulären Erkrankungen (ZVK) konnte gezeigt werden, daß in 23–47% der Fälle eine Hyperhomocyst(e)inämie vorhanden ist [4]. Ein erhöhter Homocyst(e)inspiegel geht mit einem vermehrten Auftreten atherosklerotischer Läsionen an allen typischen Lokalisationen einher.

Diagnose und Analytik

Sowohl im Serum/Plasma als auch im Vollblut kommt es zu einer ständigen Umverteilung zwischen freiem und gebundenem Homocystein; für den klinischen Alltag empfiehlt sich deshalb die Bestimmung des Gesamthomocysteins.

Im Vollblut produzieren die einzelnen Zellen, vor allem Erythrozyten, weiterhin Homocystein. Dieser Prozeß ist temperatur- und zeitabhängig, aber unabhängig von der Ausgangskonzentration. Nach einer Stunde steigt die Homocyst(e)inkonzentration bei Raumtemperatur im Vollblut etwa um 10%, nach 4 Stunden sogar um 35% an (Abb. 2) [12]. Um dies zu verhindern, sollte das Blut bei 4°C aufbewahrt und innerhalb einer halben Stunde nach Abnahme zentrifugiert werden. Das gewonnene Plasma ist hinsichtlich der Homocyst(e)inkonzentration stabil und bei -20°C über mehrere Jahre lagerbar (Tab. 3) [19]. Selbst mehrmaliges Auftauen bzw. Einfrieren ändert an den Meß-

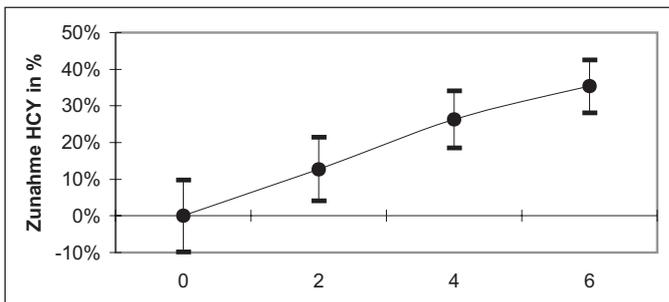


Abbildung 2: Zunahme des Gesamthomocyst(e)ins im Vollblut / EDTA bei Raumtemperatur ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

Tabelle 3: Stabilität des Gesamthomocyst(e)ins in Vollblut und Plasma/Serum

Probe	Aufbewahrung	Stabilität
Vollblut	Raumtemperatur	< 1 h
	$0-2^\circ\text{C}$	4–12 h
Plasma/Serum	Raumtemperatur	wenigstens 4 Tage
	$0-2^\circ\text{C}$ $< -20^\circ\text{C}$	2 Wochen Jahre

ergebnissen dann nichts mehr. Die Wahl des Gerinnungshemmers ist bei einem solchen Vorgehen ohne signifikante Bedeutung [20].

Die Ernährung beeinflusst die Homocysteinkonzentration [21–23]. Methionin ist sowohl in pflanzlichen als auch tierischen Proteinen enthalten. Um einer Verfälschung der Werte vorzubeugen, sollte das Blut vom nüchternen Patienten abgenommen werden. Außerdem sollte berücksichtigt werden, daß beim Liegenden, aufgrund der geringeren Albuminkonzentration, niedrigere Werte gemessen werden als beim Sitzenden oder Stehenden [24]. Die Differenz der Homocyst(e)inkonzentration zwischen Liegen und Stehen beträgt bis zu 7%. Inwieweit Stauung bei der Blutabnahme, Tageszeit oder Jahreszeit Einfluß auf die Homocysteinkonzentration haben, ist noch nicht genauer untersucht worden.

Der Methioninbelastungstest wurde ursprünglich zur Erfassung heterozygoter Merkmalsträger einer hereditären Homocysteinämie/urie verwendet. Dabei wird $0,1 \text{ g/kg}$ Körpergewicht (oder $3,8 \text{ g/m}^2$ Körperoberfläche) Methionin per os verabreicht und nach 4 oder 6 Stunden die Homocyst(e)inkonzentration im Blut bestimmt. Eine Hyperhomocyst(e)inämie unter Methioninbelastung findet sich nur in ca. 50% der Fälle auch im Nüchternplasma wieder [25]. Mit dem Methioninbelastungstest lassen sich mehrere Differentialdiagnosen stellen (Tab. 4) [4]. Ob die Hyperhomocyst(e)inämie unter Methioninbelastung physiologische Belastungssituationen widerspiegeln kann, bleibt noch zu klären.

Derzeit behindern die Definition der Wertigkeit des Homocyst(e)inspiegels, Zeitaufwand, individuelle Unterschiede im Anstieg der Homocyst(e)inkonzentration nach Methioningabe und Kosten den Einsatz in der klinischen Praxis [5]. Bei verbesserter Nachweismethodik und Sicherung der Wertigkeit des Homocyst(e)ins könnte der Methioninbelastungstest Bedeutung in der Erfassung von Risikogruppen mit unauffälligen Nüchternplasmawerten erlangen (vor allem in der Sekundärprävention).

Nachweis

Die Bestimmung der Homocyst(e)inkonzentration kann mit verschiedenen Methoden erfolgen [26]. Gemessen wird ein vorher reduziertes, also freies, und meist mit fluoreszierenden oder radioaktiven Stoffen markiertes Homocystein. Bei den Trennverfahren hat sich neben der Gaschromatographie vor allem die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) durchgesetzt. Der Nachteil der chromatographischen Verfahren liegt in der aufwendigen Probenvorbereitung, die Qualität der Ergebnisse hängt sehr von der Erfahrung und Übung des HPLC Anwenders ab.

Analog zu dem schon seit längerer Zeit bekannten Radioimmunoassay gibt es seit kurzem auch Enzymimmunoassays

Tabelle 4: Methioninbelastungstest-Differentialdiagnosen

Störungen der Transsulfurierung	
CBS Mangel, homozygot:	Nüchternwert stark erhöht
CBS Mangel, heterozygot:	Nüchternwert normal, Methionintoleranz
Pyridoxinmangel:	Nüchternwert normal bis mäßig erhöht, abnormaler Belastungswert
Störungen der Remethylierung	
Cobalamin u. Folatmangel:	Nüchternwert erhöht, normaler Anstieg unter Belastung

(EIA) auf dem österreichischen Markt [27]. Bei annehmbarer Präzision (Meßfehler < 10%), geringem Zeitaufwand (ca. 2,5 Stunden für 82 Proben), einem für die meisten klinischen Belange ausreichenden Meßbereich und guter Korrelation der Meßergebnisse mit HPLC Messungen, scheint sich der EIA auch für Routinemessungen im Labor zu eignen.

Eine fehlende Standardisierung der Meßverfahren und das Fehlen einer Qualitätskontrolle erschweren zur Zeit einen Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Nachweisverfahren. Mit dem EIA mißt man 5–10% niedrigere Werte als mit der HPLC. Eine Qualitätskontrolle mit verschiedenen Methoden und, wenn möglich, auch mit anderen Labors, sollte unbedingt erfolgen. Kontrollseren sind erhältlich.

Therapie

Mit ausreichender Zufuhr von Folsäure (500–1000 µg/d) und Cobalamin (0,05 mg/d) erreicht man eine mehr als 40% bzw. ca. 15% Senkung des Homocyst(e)inspiegels. Pyridoxin (10 mg/d) senkt den Homocyst(e)inspiegel unter Methioninbelastung [5, 7, 9, 28, 29]. Folsäure allein reduziert den Homocysteinspiegel in etwa dem gleichen Ausmaß wie eine Kombination aller drei Vitamine.

Nach Ausschluß eines Cobalaminmangels kann die Therapie mit Folsäure (mindestens 400 µg/d) begonnen werden, der Homocysteinspiegel wird nach 6–8 Wochen kontrolliert. Bleibt dieser unverändert hoch, empfiehlt sich die Steigerung der Folsäuredosis (auf 2000 bzw. 5000 µg/d), Kontrollmessungen wiederum nach 6–8 Wochen.

Führt die Supplementierung von Folsäure zu keiner Reduktion der Hyperhomocyst(e)inämie, kann die Gabe von Cobalamin (0,4 mg/d), selbst bei offensichtlich fehlendem

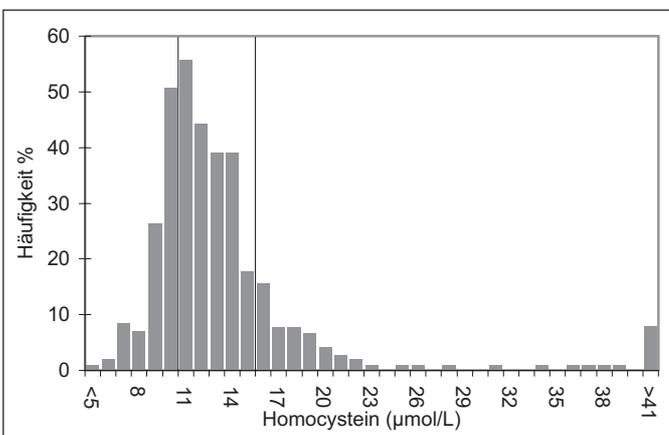


Abbildung 3: Verteilung der Homocysteinkonzentration (µmol/L) bei 349 Männern (Alter 19–71 a), nach Ubbink et al. [28]; vertikale Linien: Normalwert (< 15 µmol/L) und Idealwert (< 10 µmol/L).

Tabelle 5: Tägliche Folsäurezufuhr (µg/Tag). Empfehlung nach DRI (dietary reference intakes), National Academy of Science, Washington DC, 1998

Empfehlung:	Männer	400	Frauen	400
			Schwangere	600
			Stillende	500
Derzeit:	Vegetarier		Nicht-Vegetarier	
	Männer	278		223
	Frauen	220		183
	Schwangere*			400

70% der Bevölkerung nimmt < 400 µg/d Folsäure zu sich;
* bei Vitaminsupplementierung

Mangel desselben, zielführender sein [5]. Pyridoxinmangel ist selten, dennoch sollte bei einer folsäurerefraktären Hyperhomocyst(e)inämie dieses Vitamin in die Behandlung miteinbezogen werden.

Therapieziel ist die Normalisierung des Homocysteinspiegels (Primärprävention < 15 µmol/L, Sekundärprävention < 10 µmol/L, Abb. 3). Die Wirksamkeit einer Homocyst(e)inreduktion auf Entstehung und Progredienz atherosklerotischer Läsionen muß noch in interventionellen Studien nachgewiesen werden.

Neben der Therapie steht vor allem die Prävention im Vordergrund. Die empfohlene Zufuhr von 400 µg Folsäure/d wird nur in etwa 30% der Bevölkerung erreicht. Besonders folsäurereiche Lebensmittel sind frisches grünes Gemüse und Innereien (Tab. 6). Folat tierischen Ursprungs wird besser resorbiert (ca. 70%) als pflanzliches Folat (ca. 40%). Lagerung und Zubereitung beeinflussen den Folsäuregehalt in Nahrungsmitteln [30]. Durch die Zufuhr von Luft und Wärme wird bei 23°C nach einer Stunde, bei 100°C schon nach 10 Minuten, der Großteil der Folsäure zerstört. 20–75% der Folsäure gehen in das Kochwasser über und, falls dieses weggeschüttet wird, damit verloren. Folsäuremangel aufgrund einer reinen Mangelernährung ist jedoch selten. Die häufigsten Ursachen für diese Avitaminose sind vor allem Alkoholismus, Malabsorptionserkrankungen (Zöliakie, Jejunumresektion), vermehrter Bedarf (z. B. in der Schwangerschaft, bei hämolytischen Anämien, chronischen Erkrankungen), Medikation mit Folsäureantagonisten, und angeborene Folsäurestoffwechselstörungen (vgl. Tab. 1).

Erhöhter Bedarf an Folsäure kann nur schwerlich mit ausgewogener Ernährung ausgeglichen werden [31], es sei denn, man nimmt z. B. frisches grünes Gemüse oder Brot in Mengen von ½ bis zu 1 kg täglich zu sich. Resorptionsstörungen, wie bei chronischem Alkoholismus, erschweren die erforderliche Versorgung zusätzlich. Eine hohe Dosis an Folsäure (Tab. 7) führt zu einer Verarmung an Cobalamin. Unabhängig davon kann Cobalaminmangel im Rahmen einer perniziösen Anämie oder einer chronischen atrophen Gastritis entstehen. Ein Cobalaminmangel sollte vor Behandlungsbeginn mit Folsäure ausgeschlossen werden, um nicht das hämatologische Erscheinungsbild, bei progredienter neurologischer Symptomatik, zu verschleiern.

Schlußfolgerung

Das gemeinsame Auftreten mäßiger Hyperhomocyst(e)inämie (< 30 µmol/L) mit prämaturnen atherosklero-

Tabelle 6: Folsäuregehalt einiger Nahrungsmittel (µg/100 g)

Bierhefe	1500	Kleie	195
Rinderleber*	592	Weizenkeime	520
Karfiol*	125	Haferflocken	87
Brokkoli*	110	Mais	26
Blattsalate	100–150	Reis	16
Fenchel*	100	Knäckebrot	88
Porree*	100	Vollkornbrot	50
Spinat*	145	Semmel	36
Erbsen*	160	Sojamehl	190
Kirschen	52	Kichererbsen	340
Erdbeeren	65	Haselnüsse	70
Orangen	22	Walnüsse	78

* Folsäuregehalt im ungekochten Nahrungsmittel

tischen Veränderungen der Gefäße, thromboembolischen Komplikationen und neuropsychiatrischen Erkrankungen wird in Studien zunehmend belegt. Bei der Mehrzahl der Patienten erreicht man bei optimaler Substitution der Co-Faktoren Folsäure, Cobalamin und Pyridoxin eine Normalisierung der Homocysteinkonzentration. Eine Senkung des Homocyst(e)inspiegels um 3 µmol/L bedeutet für Österreich – übernimmt man die Daten einer amerikanischen epidemiologischen Hochrechnung [18] – etwa 1000–1500 weniger Tote infolge kardiovaskulärer Erkrankungen pro Jahr.

Der Beweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen Hyperhomocyst(e)inämie und Gefäßschäden ist noch ausständig. Anders als bei einer LDL-senkenden Therapie ist noch nicht bewiesen, daß durch eine Homocyst(e)insenkung die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vermindert werden kann. Kostenintensives Screening, Qualitätskontrolle der Messungen (bei noch fehlender Standardisierung der Nachweisverfahren) und eine lebenslange Supplementierung mit Vitaminpräparaten, begleitet von wiederholten Kontrollmessungen des Homocysteinspiegels erschweren zudem Diagnose und Therapie.

Die Untersuchung der Bedeutung von Homocystein bei der Genese atherosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand und die therapeutische Wirkung einer Vitamin-supplementierung muß in prospektiven Studien vorangetrieben werden. Screening und zwingende Therapie mit Vitaminen kann bei den bisher vorliegenden Ergebnissen derzeit noch nicht generell empfohlen werden, wohl aber in einzelnen Hochrisikofällen und bei auffallend hohen Homocyst(e)inwerten.

Literatur:

- Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Childh* 1962; 37: 505–13.
- Carson NAJ, Cusworth DC, Dent CE, Field CMB, Neill DW, Westall RG. Homocysteinuria: A new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch Dis Childh* 1963; 38: 425–36.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–28.
- Kritz H, Sinzinger H. Homocysteinestoffwechsel und Atherosklerose. *Promed* 1998; 2: 31–3.
- Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 1301–6
- Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorder of Transsulfuration. In: Scriver

- CR, Beaudet AL, Sly WS et. al. (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York 1995; 1297–327.
- Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: Association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis Research* 1993; 71: 337–59.
- Kang S-S, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H. Thermolabile defect of methylentetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 1463–9.
- Pietrzik K, Brönstrup A. Causes and Consequences of Hyperhomocyst(e)inemia. *Internat J Vit Nutr Res* 1997; 67: 389–95.
- Brattström L, Israelsson B, Lindgärde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in Vitamin B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocysteinuria due to cystathionine β-synthetase deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175–8.
- Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, Aanderud S, Lien EA. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism Clin Exp* 1998; 47: 89–93.
- Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 473–501.
- Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, Vitamins, and Cardiovascular Disease. *Circulation* 1998; 98: 196–9.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149–55.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brättstöm LE, Ueland PM, Palma Reis RJ, Boers GHJ, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Wittemann J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Luis ACS, Parrot-Roulaud FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Medrano MJ, Candito M, Evans AE, Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–81.
- Nygaard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland PM, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular disease. The Hordaland study. *JAMA* 1995; 274: 1526–33.
- Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go R CP, Alvarez JO, Macaluso M, Acton RT, Copeland RP, Cousins AL, Gore TB, Cornwell PE, Roseman JM. Plasma Homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 940–8.
- Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.
- Israelsson B, Brattström L, Refsum H. Homocysteine in frozen plasma samples. A short cut to establish hyperhomocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis? *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 465–9.
- Willems HPJ, Gerrits WBJ, Blom HJ. Stability of homocysteine in full blood: A comparison of six collection media. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77 (Suppl.): 531.
- Oshaug A, Bugge KH, Refsum H. Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North sea. *Europ J Clin Nutr* 1998; 52: 7–11.
- Guttormsen AB, Schneede J, Fiskerstrand T, Ueland PM, Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols compounds are related to food intake in healthy subjects. *J Nutr* 1994; 124: 1934–41.
- Nygaard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma homocysteine distribution: the Hordaland homocysteine study *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263–70.
- Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 286–94.
- van der Griend R, Haas FJLM, Duran M, Biesma DW, Meuwissen OJA Th, Banga JD. Methionine loading test is necessary for detection of hyperhomocysteinemia. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 67–72.
- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma and serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764–79.
- Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma and serum. *Clin Chem* 1998; 44: 311–6.
- Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994; 124: 1927–33.
- Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocysteinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 295–300.
- Bayer W, Schmidt K. Vitamine in Prävention und Therapie. Hippokrates Verlag, 1991; 187–211.
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. Medpharma Scientific Publications 1994.

Tabelle 7: Folsäuregehalt in erhältlichen Humanpräparaten (µg) (aus Austria Codex Fachinformation 1997/98)

Monopräparate	
Folsan Ampullen	15000
Folsan Tabletten	5000
Multivitaminpräparate	
Aktiferrin compositum	500
Beneuran compositum	5000
Biojad Tonikum	250
Biovital Multivitamin Dragees	50
Elevit pronatal	800
Ferrogard Fol	350
Lösferron Fol	400
Multibionta Kapseln	50
Multibionta Plus Mineralien und Spurenelemente-Kapseln	100
Natabec Kapseln	25
Pregnavit Kapseln	750
Revivona Kapseln	50
Soluvit Neu-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	400
Supradyn + Mineralien + Spurenelemente Brausetabletten	100
Supradyn + Mineralien + Spurenelemente Filmtabletten	100
Tardyferon -Fol Depot Dragees	350
Zellaforte plus Manteldragees	100

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)