

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

REBER H

Homocystein im Brennpunkt

*Journal für Ernährungsmedizin 2002; 4 (1) (Ausgabe für Schweiz)
12-17*

*Journal für Ernährungsmedizin 2002; 4 (1) (Ausgabe für
Österreich), 15-20*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



**INTERDISZIPLINÄRES ORGAN FÜR PRÄVENTION UND
THERAPIE VON KRANKHEITEN DURCH ERNÄHRUNG**

Homocystein im Brennpunkt

H. Reber

Die Bedeutung moderat erhöhter Plasmahomocysteinkonzentrationen für die klinische Praxis ist eine in der Literatur und in internationalen Konferenzen kontrovers diskutierte Frage. Die Hyperhomocysteinämie ist als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose, venöse thrombotische Erkrankungen und für Neuralrohrdefekte etabliert. Zusätzlich wird über Verbindungen zu anderen Geburtsfehlern und zu Schwangerschaftskomplikationen, zur vaskulären Demenz und zur Alzheimer-Krankheit, zu Nephropathien und weiteren Gesundheitsstörungen berichtet. Mit Vitamingaben, vor allem mit Folat, kann ein moderat erhöhter Homocysteinspiegel zuverlässig, billig und ohne Nebenwirkungen gesenkt werden. In groß angelegten, langfristigen Interventionsstudien sollen die Auswirkungen einer solchen Intervention auf Morbidität und Mortalität aufgezeigt werden. Zahlreiche Studien liegen bereits vor, die Homocystein auf molekularer Ebene unmittelbar mit bekannten Risikofaktoren in Verbindung bringen. Studien zur Endothel(dys)funktion und zur Homocysteinylierung von körpereigenen Proteinen bilden neue Forschungsrichtungen. Als Grundlage für Supplementierungsempfehlungen fehlen noch allgemein akzeptierte Referenzwerte und eine Standardisierung der Bestimmungsmethoden. Trotz der Vielzahl offener Fragen spricht vieles dafür, Homocystein schon jetzt als Teil des Risikoprofils zu behandeln und – zumindest in der Sekundärprävention – bei erhöhten Homocysteinspiegeln Vitamine zu supplementieren.

Schlüsselwörter: Homocystein, Atherosklerose, venöse Thrombose, Geburtsfehler, Schwangerschaftskomplikationen, vaskuläre Demenz, Alzheimer-Krankheit, Folat, Endothel(dys)funktion, Homocysteinylierung

The significance of moderately elevated plasma homocysteine concentrations for clinical practice is a subject of controversial discussion in the literature and at international conferences. Hyperhomocysteinaemia is established as an independent risk factor for atherosclerosis, venous thrombosis and congenital neural tube defects. In addition, there seems to be a connection to other birth defects and to pregnancy complications, to vascular dementia and to Alzheimer disease, as well as to renal and other diseases. Supplementation of vitamins, especially folate, reduces moderately elevated homocysteine levels reliably, cheaply and without side effects. Long-term intervention studies with large numbers of subjects are in progress in order to demonstrate the effects of such supplementation on morbidity and mortality. Many studies show how homocysteine interacts with traditional risk factors on a molecular level. Studies on endothelial (dys)function and on the homocysteinylation of body proteins represent a new research focus. The establishment of universally acceptable reference ranges for plasma homocysteine and the standardization of methods for determination are still open issues. In spite of many unanswered questions it may be advisable even now to treat homocysteine as part of the risk profile and to supplement vitamins in case of raised plasma homocysteine levels, at least in secondary prevention. *J Ernährungsmed* 2002; 4 (1): 15–20

Key words: homocysteine, atherosclerosis, venous thrombosis, birth defects, pregnancy complications, vascular dementia, Alzheimer's disease, folate, endothelial (dys)function, homocysteinylation

Homocystein, die zwangsläufig im Intermediärstoffwechsel erzeugte und mit vielfältigen Krankheiten in Verbindung gebrachte Aminosäure, wird zur Zeit auf das intensivste erforscht und diskutiert. Abbildung 1 zeigt einen rasanten Anstieg des Interesses an der Hyperhomocysteinämie, ihren Ursachen, ihren Folgen und ihrer Bekämpfung. Allein in den Jahren 1996 bis 2000 wurden 2603 Studien und Reviews über Homocystein in die Datenbank „Medline“ aufgenommen, fast so viele wie in den 30 Jahren zuvor. Das Jahr 2001 wartet mit weiteren 785 wissenschaftlichen Beiträgen zum Thema Homocystein auf [1]. Die große Zahl an publizierten Reviews – im Jahre 2001 allein 82 – zeugt von dem Bemühen, diese enormen Datenmengen zu ordnen und ihre Bedeutung für die klinische Praxis einzuschätzen. Weit davon entfernt, nur für Theoretiker und Grundlagenforscher von Interesse zu sein, hat die Diagnose und Behandlung der Hyperhomocysteinämie vielerorts kräftig Einzug in den medizinischen Alltag gehalten.

Im März 2001 wurde der geschilderten Aktualität des Themas Homocystein mit einem internationalen Workshop an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien Rechnung getragen [2]. Der vorliegende Beitrag bietet einen zusammenfassenden Überblick über einige bei dieser Veranstaltung vorgetragene und diskutierte Fragestellungen, ergänzt durch Themen, die bei zwei weiteren, ebenfalls im ersten Halbjahr 2001 abgehaltenen internationalen Homocystein-Konferenzen zur Sprache kamen [3, 4]. Die Präsentationen und Diskussion in Wien dienten einerseits dem Erfahrungsaustausch, zum anderen wurde um einen Konsens in der Frage gerungen, ob und bei welchen Personenkreisen der gegenwärtige Wissensstand be-

reits jetzt eine bewußte, homocysteinsenkende Intervention gerechtfertigt erscheinen läßt.

Was ist gesichert?

Die Hyperhomocysteinämie ist als starker, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere atherosklerotische Veränderungen der Arterien etabliert. Dies gilt spätestens seit 1995 [5, 6] als allgemein akzeptiert, ebenso wie die Korrelation zwischen Hyperhomocysteinämie und kardiovaskulären Endpunkten [7]. Für venöse thrombotische Erkrankungen [8–11] und für Neuralrohrdefekte [12–14] wird der Hyperhomocysteinämie ebenfalls der Status eines unabhängigen Risikofaktors zugesprochen. Erhöhte Homocysteinspiegel treten darüber hinaus mit hoher Prävalenz bei bestimmten ande-

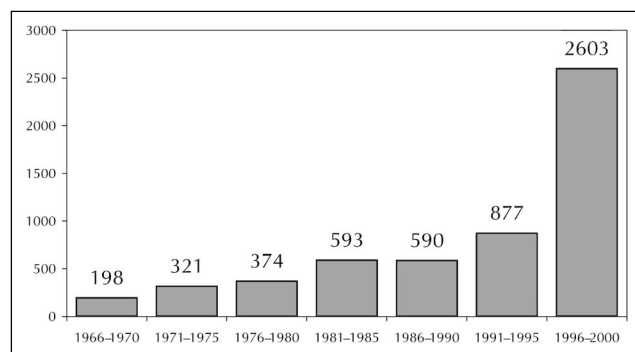


Abbildung 1: Homocysteinestudien 1996–2000

Eingelangt am 4. Oktober 2001; Überarbeitung eingelangt am 9. Jänner 2002; angenommen am 16. Jänner 2002.
Korrespondenzadresse: Mag. Heidi Reber, Kaiserstraße 55/6/16, A-1070 Wien; E-Mail: reber@aon.at

ren Geburtsfehlern [15, 16], bestimmten Schwangerschaftskomplikationen [17–19], Thromboangiitis obliterans [20], retinalen Thrombosen [21, 22], Nephropathien [23, 24], vaskulärer Demenz und Alzheimer-Krankheit [25–28], bei Einnahme bestimmter Medikamente [29] und im höheren Alter [30, 31] auf.

Bei den genannten Zusammenhängen handelt es sich um sogenannte „moderat erhöhte“ Homocysteinspiegel, abzugrenzen von den extremen Hyperhomocysteinämien, die bei Patienten mit schweren angeborenen Enzymdefekten auftreten [32].

Die zur Senkung der Plasmahomocysteinkonzentration effektiven Maßnahmen sind ebenfalls hinreichend bekannt und belegt. Zwar gibt es schon seit einigen Jahren überzeugende Hinweise, daß Lebensstilfaktoren wie Rauchen und Bewegung eine Rolle spielen [33], jedoch ist gesichert, daß eine anhaltend erhöhte Zufuhr der am Homocysteinstoffwechsel als Kofaktoren von Enzymen beteiligten Vitamine – Folat, B12, B6, B2 – die einfachste und sicherste Methode ist, eine Hyperhomocysteinämie zu bekämpfen. Von diesen Vitaminen hat Folat eindeutig die stärkste Wirkung, mit Abstand gefolgt von B12. Ein Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und dem Homocysteinstatus zeigt sich in erster Linie dann, wenn Homocystein nicht nüchtern, sondern postprandial, z. B. nach einer Methioninbelastung, gemessen wird [34]. Zur Wirkung von supplementiertem Vitamin B2 liegen relativ wenige Studien mit konträren Ergebnissen vor. Es hat den Anschein, daß zu der Erforschung der Wirkung dieses Vitamins auf den Homocysteinspiegel ein Ansatz nötig ist, der den Methylentetrahydrofolatreduktase-Genotyp berücksichtigt. Eine entsprechende Studie wurde in Sorrento [4] vorgestellt. Demnach weisen Individuen mit der homozygoten thermolabilen (TT) Variante dieses Enzyms, das auch kurz als MTHFR bezeichnet wird, im Riboflavinmangel höhere Homocysteinspiegel auf [35]. Die nach ihrem *In-vitro*-Verhalten benannte „thermolabile“ MTHFR-Variante ist kein seltener Polymorphismus, sondern kommt in der Gesamtbevölkerung relativ häufig vor [36]. Bisher hat man wiederholt beobachtet, daß diese Personen zur Optimierung des Homocysteinspiegels mehr Folat benötigen als andere. Es könnte sein, daß Folat das thermolabile Enzym vor Flavinverlust schützt.

Die wirksame Dosis an Folat liegt bei 300–400 µg/d Pteroylmonoglutaminsäure (PGA), das ist die stabile, synthetische Form des Folats [37]. Mit dieser Menge kann der Homocysteinspiegel in der Regel in wenigen Wochen auf ein Niveau gesenkt werden, das bei zusätzlichen Folatmengen nicht weiter absinkt und bei Absetzen der Supplementierung nach einiger Zeit wieder auf den ursprünglichen Wert ansteigt.

Im Gegensatz zur erwähnten synthetischen Form des Folats treten Nahrungsfolate überwiegend als Pteroylpolyglutamate auf, das heißt, das Grundmolekül hat mehrere Glutamatreste, von denen alle bis auf einen im Darm abgespalten werden müssen, um die Resorption – als Monoglutamat – zu ermöglichen. Die für die Abspaltung von Glutamatresten zuständigen Enzyme sind nicht in der Lage, alle mit der Nahrung aufgenommenen Folate auf diese Weise zu bearbeiten. Auch weitere Faktoren wirken sich auf die Bioverfügbarkeit der aufgenommenen Nahrungsfolate aus [38]. Man geht davon aus, daß Nahrungsfolate vom menschlichen Organismus nur zu 50–70 % verwertet werden können; Empfehlungsberechnungen basieren meist

auf 50 % [39]. Die oben erwähnte, den Homocysteinspiegel optimierende Dosis PGA entspricht somit zwischen 600 und 800 µg Nahrungsfolat, das heißt einer Menge, die über die Ernährung allein – ohne Lebensmittelanreicherung mit PGA und ohne Supplementierung – in den seltensten Fällen erreichbar ist. Dies unter anderem deshalb, weil Nahrungsfolat ein überaus labiles Vitamin ist: Transport-, Lagerungs- und Zubereitungsverluste können bis zu 70 % betragen [38].

Der Zusatz von Vitamin B12 zu supplementiertem Folat wird traditionell aus folgendem Grund empfohlen: Bei älteren Personen tritt besonders häufig ein B12-Mangel auf, bedingt durch ein Nachlassen der Fähigkeit der Magenschleimhaut, den zur Resorption dieses Vitamins unentbehrlichen Intrinsic-Factor (IF) zu produzieren. Es besteht die Gefahr, daß ein chronischer B12-Mangel durch Folatsupplementierung unentdeckt bleibt, da das Leitsymptom der perniziösen Anämie durch die Supplementierung maskiert wird. Irreversible Neuropathien könnten aufgrund eines so kaschierten B12-Mangels entstehen. Diese Gefahr soll allerdings erst ab einer Tagesdosis von 1 mg Folsäure gegeben sein [40].

Was muß noch geklärt werden?

Die oben genannten Korrelationen und homocysteinsenkenden Maßnahmen sind, wie auch die Erscheinungsjahre der zitierten Beiträge zeigen, zum Teil schon länger bekannt und nicht mehr umstritten. Ihre Bedeutung für die medizinische Praxis und für die Präventionspraxis steht auf einem anderen Blatt. Kann eine Homocysteinsenkung durch Vitamingaben den Verlauf einer Erkrankung ändern bzw. gar das Risiko einer Entstehung signifikant senken? Ein direkter kausaler Beitrag zur Entstehung der Krankheiten, bei denen erhöhte Homocysteinspiegel auftreten, ist noch nicht in aller Strenge erwiesen. Zellkulturversuche und Tierversuche haben eine große Zahl plausibler Pathomechanismen im Hinblick auf die Schädigung des Gefäßendothels und der Gefäßarchitektur sowie auf den Beitrag des Homocysteins zu einem prothrombotischen Milieu [41, 42] zu Tage gebracht; es wurde in diesen Versuchen anfangs jedoch mit unphysiologischen Homocysteinmengen gearbeitet und die Spezifität der Wirkung, z. B. gegenüber anderen schwefelhaltigen Aminosäuren, häufig nicht abgeklärt. Seit einigen Jahren werden entsprechende Studien aber auch mit physiologischen Mengen und unter Berücksichtigung der Spezifitätsfrage durchgeführt [43–45].

Für eine ursächliche Rolle des Homocysteins sprechen Studien, die Homocystein unmittelbar mit bekannten Risikofaktoren in Beziehung setzen. So wurde unter anderem berichtet – um nur wenige Beispiele zu erwähnen – daß Lp(a) bei erhöhtem Homocystein vermehrt an Fibrin bindet [46–48], daß die Autooxidation von Homocystein unter Bildung von freien Radikalen die LDL-Oxidation fördert [49, 50] und daß kleine, dichte LDL-Partikel Homocystein enthalten, das in Peptidbindung mit Aminogruppen von ApoB-Proteinen vorliegt. Diese homocysteinylierten LDL-Aggregate sind das Ergebnis der Reaktion der aggressivsten Form des Homocysteins, des Homocysteinthiolactons, mit LDL [51].

Zwei rezente Beiträge von Autoren, die zum Teil schon seit Jahrzehnten an der Vorderfront der Homocysteinforschung stehen, reflektieren sehr gut den Stand der kon-

troversen Diskussion um die Frage „Ursache oder Folge?“. Ueland et al. [52] vertreten die Auffassung, daß moderate Hyperhomocysteinämien im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren an der Ätiologie der Atherosklerose wesentlich beteiligt sind. Dabei wird die Rolle des Homocysteins in erster Linie als Verstärker der Wirkung anderer Faktoren gesehen. Diese These deckt sich gut mit den oben erwähnten Beziehungen zu traditionellen Risikofaktoren und mit den vielfach berichteten multiplikativen Effekten auf ein Erkrankungsrisiko, wenn erhöhtes Homocystein zusammen mit anderen Risikofaktoren auftritt. Hingegen bevorzugen Brattström und Wilcken [53] den Standpunkt, daß – von anderen Risikofaktoren verursachte – atherosklerotische Veränderungen der Nierengefäße moderate Hyperhomocysteinämien herbeiführen. Daß ein Großteil, vermutlich um die 70 %, des im Stoffwechsel anfallenden Homocysteins nach Export aus den Körperzellen in der Niere verstoffwechselt wird, ist schon seit längerer Zeit bekannt [31].

Auf die im geschilderten Expertenstreit angeführten weiteren Argumente kann hier nicht im Detail eingegangen werden. Beide Positionen sind gut untermauert. Homocystein könnte sowohl im Zusammenwirken mit anderen Faktoren durch verschiedene molekulare Mechanismen die Atherogenese fördern als auch in späterer Folge durch atherosklerotische Vorgänge in den Nierengefäßen im Plasma weiter ansteigen.

Lösungsansätze zur Kausalitätsfrage

In großangelegten, randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien mit harten Endpunkten soll geklärt werden, ob eine Homocysteinsenkung mit Vitamingaben nachweislich auch das Atheroskleroserisiko senkt [54]. Tabelle 1 listet einen Teil dieser Studien auf. Auch sie werden allerdings nicht die letzte Gewißheit bringen, denn eventuell noch unbekannte, risikosenkende Effekte der Vitamine könnten auch unabhängig von der Homocystein-

Tabelle 1: Laufende prospektive, kontrollierte Interventionsstudien zur Klärung der Auswirkung einer Senkung des Homocysteinspiegels durch Vitamingaben auf kardiovaskuläre Endpunkte

Bergen Vitamin Study	University of Bergen, Norway
Cambridge Heart AntiOxidant Study (CHAOS-2)	University of Cambridge, UK
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-2) study	McMaster University, Canada
NORwegian study of homocysteine-lowering with B-VITamins in myocardial infarction (NORVIT)	University of Tromso, Norway
Prevention with A Combined Inhibitor and Folate In Coronary heart disease (PACIFIC) study	University of Sydney, Australia
Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)	Clinical Trial Service Unit, Oxford, UK
Vitamins in Stroke Prevention (VISP) Trial	Bowman Gray School of Medicine, USA
VITAmInS TO Prevent Stroke (VITATOPS) Study	Stroke Unit, Royal Perth Hospital Western Australia
Women's Antioxidant and Cardiovascular disease Study (WACS)	Harvard Medical School, USA

senkung wirksam sein. Der Frage nach der Kausalität wird deshalb auch auf andere Weise nachgegangen.

Ein solcher alternativer Ansatz zur Erforschung der Kausalitätsfrage beruht auf der „Response-to-injury“-Hypothese [55]. Hier wird die Endotheldysfunktion [56] als erstes faßbares klinisches Korrelat der Gefäßsklerose betrachtet, das sich deshalb zur Untersuchung von Risikofaktoren sowie deren Beeinflussbarkeit eignet, ohne „harte Endpunkte“ abzuwarten. In der Universitätsklinik Graz konnte mit Hilfe der Venen-Verschluß-Plethysmographie nachgewiesen werden, daß die Homocysteinsenkung mittels PGA eine eindeutige Verbesserung der Endothelfunktion, gemessen als Volumsänderung des Unterarms durch einströmendes Blut bei unterbrochenem venösem Abstrom, bewirkt. Mit Hilfe eines entsprechend programmierten Ultrafast CT-Geräts, das die Messung der Durchblutung im Herzmuskel ermöglicht, wurde in Graz zusätzlich nachgewiesen, daß die Herzmuskeldurchblutung nach einer Methioninbelastung – die zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels führt – um ca. 10 % abnimmt [57].

Ein weiterer vielversprechender Forschungsansatz, der – wie auch die Studien zur Endotheldysfunktion – die biologische Plausibilität eines kausalen Beitrags von Homocystein zur Pathogenese erhärtet, beruht auf dem Nachweis der posttranslationalen Homocysteinylierung von Proteinen durch Homocysteinthiolacton, der aggressivsten Form des Homocysteins, mit daraus resultierender Denaturierung und Funktionsverlust der homocysteinylierten Proteine. Homocysteinthiolacton, ein zyklischer Thioester, entsteht in menschlichen Zellen durch die Aktivität bestimmter Aminoacyl-tRNA-Synthetasen in Korrekturreaktionen, die den translationalen Einbau von Homocystein in Proteine verhindern [58]. Nachgewiesen wurde die Bildung von Homocysteinthiolacton *in vitro* in Fibroblasten, Endothelzellen und Brustkrebszellen [59]. Ebenfalls nachgewiesen wurde die Homocysteinylierung von Proteinen in diesen Zellen unter physiologischen Bedingungen und bei Zusatz sehr geringer Mengen Thiolactons [60]. Das Ausmaß der Bildung sowohl von Homocysteinthiolacton als auch von homocysteinylierten Proteinen steht in inverser Beziehung zum Folatgehalt von Endothelzellkulturen [60].

Das Enzym Homocysteinthiolactonase ist in der Lage, Homocysteinthiolacton durch Hydrolysierung zu entschärfen. Dieses kalziumabhängige Enzym ist eine Komponente der HDL und könnte somit einen Teil der protektiven Wirkung dieser Lipoproteine erklären [61]. Die Thiolactonase ist das Produkt des polymorphen PON1-Gens. Interindividuelle Unterschiede in der Aktivität des Enzyms sind vermutlich auf diese Polymorphismen zurückzuführen und könnten einen weiteren Faktor darstellen, der die Atherogenese begünstigt bzw. nicht begünstigt und möglicherweise auch einen Teil bereits beobachteter ethnischer Unterschiede erklärt [62].

Fibrillin 1 ist ein ubiquitäres Bindegewebsprotein, das unter anderem auch in Blutgefäßen vorkommt. Es gibt Hinweise darauf, daß die Homocysteinylierung an der „EGF-like domain“ des Moleküls stattfindet. Eben solche Epitope befinden sich auf zahlreichen extrazellulären Proteinen des Gerinnungs- und des Antigerinnungssystems sowie auf Apolipoproteinen. Damit erschließt sich ein gemeinsamer Nenner für berichtete, bislang aber unerklärte Wirkungen des Homocysteins auf die Blutgerinnung und die Gefäßanatomie sowie auf manche Wechselwirkungen mit Lipoproteinen [63].

Erster prospektiver Nachweis: niedrigere Restenoserate durch Senkung des Plasmahomocysteins

Eine im November 2001 erschienene prospektive, placebokontrollierte Interventionsstudie erbringt erstmals den Nachweis, daß die Senkung des Plasmahomocysteins durch eine tägliche kombinierte Gabe von 1 mg synthetischer Folsäure, 400 µg Vitamin B12 und 10 mg Vitamin B6 die Restenoserate nach Koronarangioplastien signifikant senkt. Als primärer Endpunkt diente eine Restenose innerhalb von sechs Monaten. Während 32 von 85 (37,6 %) der Patienten der Placebogruppe in diesem Zeitraum eine Restenose aufwiesen, waren es in der Vitamingruppe nur 18 von 92 (19,6 %).

Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–600.

Eigenständiger Risikofaktor, aber auch Multiplikator

Wie schon 1995 erkannt [33], wirkt die Kombination eines erhöhten Homocysteinspiegels mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen oder Bluthochdruck nicht etwa in einem additiven, sondern in einem multiplikativen Sinne risikosteigernd im Hinblick auf Gefäßkrankheiten [64]. Bei der Kombination „niedriges HDL, hohes Lp(a) und erhöhtes Homocystein“ kann fast von einer „tödlichen Trias“ gesprochen werden, wie die Daten von mehr als 2000 am Klinikum der Philipps-Universität Marburg angiographierten Patienten aufzeigen [65]. In der Praxis fällt die Entscheidung, den Homocysteinspiegel eines Gefäßpatienten zu messen, häufig erst dann, wenn keine anderen Risikofaktoren gefunden bzw. diese durch therapeutische Maßnahmen und/oder Lebensstiländerungen beseitigt wurden. So z. B. am Stroke Prevention and Atherosclerosis Research Centre in London, Kanada. Dort wird der Erfolg eines langfristigen, stark individuell zugeschnittenen Präventionsprogramms mit Hilfe einer zweidimensionalen Ultraschallmessung der Karotisplaques erhoben. Bei einer Gruppe von Patienten, deren Plaques weiterhin an Umfang zunahmen, obwohl die klassischen Risikofaktoren eliminiert wurden bzw. von Anfang an nicht vorhanden waren, hat man in einem nächsten Schritt Homocystein berücksichtigt und durch Folsäuregaben eine Senkung der Homocysteinspiegel sowie in der Folge eine signifikante Rückbildung der Plaques bewerkstelligt [66, 67].

Sinnvoller scheint es, Homocystein nicht erst als „last resort“ zu messen, sondern, im Gegenteil, insbesondere dann nach einer möglichen Hyperhomocysteinämie zu suchen und diese zu behandeln, wenn einer oder mehrere der klassischen Risikofaktoren vorliegen. Im Vergleich zu letzteren ist die Hyperhomocysteinämie in den meisten Fällen leichter und billiger zu behandeln, noch dazu ohne Nebenwirkungen. Mit anderen Worten: Homocystein sollte nicht als letzter Rettungsanker, sondern immer als Teil des Risikoprofils betrachtet werden.

Die geschilderten Ergebnisse aus Kanada führen freilich zurück zu der offenen Frage: Ist die Hyperhomo-

cysteinämie lediglich eine Begleiterscheinung einer Gefäßkrankung oder ursächlich und direkt an deren Entstehung beteiligt? Die erwähnte Plaquerückbildung könnte auch in einer noch zu klärenden Weise direkt auf die Vitamingaben und nicht auf die Senkung des Homocysteins zurückzuführen sein.

Welche Maßnahmen sind schon jetzt gerechtfertigt?

Zu der Frage, welche sekundärpräventiven Maßnahmen durch den gegenwärtigen Stand der Homocystein-forschung schon jetzt gerechtfertigt erscheinen, konnte unter den im März in Wien versammelten Experten – mit einer Ausnahme – ein vorläufiger Konsens erreicht werden: Die Vorgabe der American Heart Association für die Sekundärprävention wird als sinnvoll angesehen: Die AHA empfiehlt bei einem Homocysteinspiegel über 10 µmol/l, dem durch die Ernährung allein nicht beizukommen ist, eine anhaltende tägliche Supplementierung mit 400 µg PGA, 6 µg B12 und 2 mg B6 [68].

Die Frage, ob auch Gesunden im Sinne der Primärprävention die Einnahme von Vitaminpräparaten zur Kontrolle des Homocysteinspiegels empfohlen werden sollte, konnte beim Wiener Homocysteinworkshop nicht einhellig beantwortet werden. Einerseits bestand eine deutliche Tendenz, Gesunden keine Vitaminsupplementierung zu empfehlen. Andererseits wurde betont, daß die Folatversorgung in Österreich und Deutschland als unzureichend zu bewerten ist und daß die Empfehlungen der Ernährungswissenschaft in bezug auf Folat noch zu niedrig liegen [69]. Als sinnvoll wurde angesehen, den Homocysteinspiegel nichterkrankter Personen regelmäßig – etwa im Rahmen der Gesundenuntersuchung – zu überprüfen und nur bei Überschreitungen die Empfehlung von Vitaminpräparaten in Betracht zu ziehen.

Ein solches Vorgehen wirft allerdings die Frage nach Referenzwerten für Plasmahomocysteinkonzentrationen auf, die noch nicht vorliegen. An der Sinnhaftigkeit der Methode, Referenzwerte nach den an Gesunden festgestellten Werten auszulegen, wird ernsthaft gezweifelt [70]. Da es sich bei der Atherosklerose um ein meist über längere Zeiträume hinweg unentdeckt bleibendes Geschehen handelt, würden solche Reihenuntersuchungen zur Festlegung von Referenzwerten zahlreiche Personen erfassen, die zwar klinisch als gesund gelten, bei denen die Atherosklerose jedoch bereits eingesetzt hat, und zwar auch dann, wenn die Probanden relativ jung sind. Als wahrscheinlich sinnvollere Alternative bietet sich die Möglichkeit an, Homocysteinwerte anzustreben, die sich bei (weiteren) Vitamingaben nicht weiter senken lassen und/oder für die sich statistisch kein Risiko mehr errechnen läßt. Bis zum Vorliegen eines Konsens könnte ein Homocysteinspiegel unter 10 µmol/l auch in der Primärprävention als Richtwert dienen.

Allgemein akzeptierte Referenzwerte erfordern darüber hinaus die bislang noch nicht erfolgte Standardisierung der Bestimmungsmethoden. Entsprechende Bemühungen, auch zur Validierung neuerer Bestimmungsmethoden, finden statt [71, 72]. Darüber hinaus muß die mögliche Notwendigkeit einer differenzierteren Bestimmung, z. B. auch des Homocysteinthiolactons und von homocysteinylierten Proteinen im Plasma in Betracht gezogen werden [73].

Literatur:

1. Medline Recherche am 9. 1. 2002, Stichwort „homocysteine“.
2. Homocystein: Ein Risikofaktor für Atherosklerose und Fehlbildungen. 23. 3. 2001, Wien. Veranstalter: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin, Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kunst. Wissenschaftliche Leitung: H Reber, K Widhalm.
3. 2nd Conference on Hyperhomocysteinemia. 30.–31. 3. 2001, Saarbrücken. Veranstalter: Universität des Saarlandes. Wissenschaftliche Leitung: W Herrmann.
4. Homocysteine Metabolism. 3rd International Conference. 1.–5. 7. 2001, Sorrento. Veranstalter und wissenschaftliche Leitung: Rosenberg IH, Andria G, DiMinno G, Rubba P, Blom H, Cattaneo M, D'Angelo A, Graham I, Rozen R, Sebastio G, Selhub J, Ueland PM, Wilcken DEL.
5. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.
6. Arnesen E, Refsum H, Børnaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704–9.
7. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–6.
8. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882–5.
9. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–62.
10. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, Schneider B, Pabinger I, Lechner K, Kyrle PA. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566–9.
11. Wuillemin WA, Solenthaler M. Hyperhomocysteinämie: Risikofaktor für arterielle und venöse thrombotische Erkrankungen. *VASA* 1999; 28: 151–5.
12. Eskes TKAB. Open or closed? A world of difference: A history of homocysteine research. *Nutr Rev* 1998; 56: 236–44.
13. Eskes TKAB. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Suppl 2): 139–41.
14. van der Put NMJ, van Straaten HWM, Trijbels FJM, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: An overview. *Exp Biol Med* 2001; 226: 243–70.
15. Wong WY, Eskes TKAB, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PHM, Steegers EAP, Thomas CMG, Hamel BCJ, Blom HJ, Steegers-Theunissen RPM. Nonsyndromic orofacial clefts: Association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999; 60: 253–7.
16. Kapusta L, Haagmans MLM, Steegers EAP, Cuypers MHM, Blom HJ, Eskes TKAB. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999; 135: 773–4.
17. Eskes TKAB. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 206–12.
18. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen ALB, Ueland PM. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962–8.
19. Rosenquist TH, Finnell RH. Genes, folate and homocysteine in embryonic development. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 53–61.

20. Stammer F, Diehm C, Hsu E, Stockinger K, Amendt K. Prävalenz der Hyperhomocysteinämie bei der Thrombangiitis obliterans. *Dtsch med Wschr* 1996; 121: 1417–23.
21. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, Mooney D, Graham I. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 154–57.
22. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: A risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 640–4.
23. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl 78): S-234–S-237.
24. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl 78): S-221–S-229.
25. Diaz-Arrastia R. Hyperhomocysteinemia: A new risk factor for Alzheimer Disease? Editorial. *Arch Neurol* 1998; 55: 1407–8.
26. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449–55.
27. Miller JW. Homocysteine, Alzheimer's Disease, and cognitive function. *Nutrition* 2000; 16: 675–7.
28. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): S614–S620.
29. Ueland PM, Fiskerstrand T, Lien EA, Refsum H. Homocysteine and Drug Therapy. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM (eds). *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1997; 145–52.
30. Herrmann W, Quast S, Ullrich M, Schultze H, Bodis M, Geisel J. Hyperhomocysteinemia in high-aged subjects: Relation of B-vitamins, folic acid, renal function and the methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Atherosclerosis* 1999; 144: 91–101.
31. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, Hultberg B. The increase in plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175–8.
32. Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. Review. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 255–61.
33. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland PE, Kvåle G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526–33.
34. Boers GHJ, van den Berg M, Franken DG. Treatment of mild hyperhomocysteinemia. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM (eds). *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1997; 111–6.
35. McPartlin J, McNulty J, McKinley M, Wilson B, Strain S, Weir D, Scott J. Four vitamins and a genotype. Vortrag am 4. 7. 2001, 3rd International Conference on Homocysteine Metabolism, Sorrento. Abstracts Book: Abstract 76.
36. Girelli D, Friso S, Trabetti E, Oliviero O, Russo C, Pessotto R, Faccini G, Pignatti PF, Mazzucco A, Corrocher R. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: Evidence for an important genetic-environmental interaction. *Blood* 1998; 91: 4158–63.
37. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Verlag, Frankfurt am Main, 2000; 118–9.
38. Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen. 3. Auflage. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart, 1998; 365–7.
39. Hesecker H. Folsäure: Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Empfehlung und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 1996; 43: 222–4.
40. Folic acid and the prevention of disease. Report of the committee on medical aspects of food and nutrition policy. Department of Health, London, 2000; 54–5.
41. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine. Springer Verlag France, Paris, 2000; 20–31.
42. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Medicine* 1998; 49: 31–62.
43. Wang H, Yoshizumi M, Lai K, Tsai JC, Perrella MA, Haber E, Lee ME. Inhibition of growth and p21^{ras} methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. *J Biol Chem* 1997; 272: 25380–5.
44. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000; 88: 26–33.
45. Undas A, Williams EB, Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 2001; 276: 4389–97.
46. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10193–7.
47. de la Peña-Díaz A, Izaguirre-Avila R, Anglés-Cano E. Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease. *Arch Med Res* 2000; 31: 353–9.
48. Foody JAM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493–9.
49. Naruszewicz M, Klinke M, Bukowska H, Bobnis M. Elevated homocyst(e)ine increases ability of human aortic cells to oxidize LDL. *Mini-review. Atherosclerosis* 1997; 134: 13–4.
50. Hirano K, Ogihara T, Miki M, Yasuda H, Tamai H, Kawamura N, Mino M. Homocysteine induces iron-catalyzed lipid peroxidation of low-density lipoprotein that is prevented by alpha-tocopherol. *Free Radic Res* 1994; 21: 267–76.
51. McCully KS. Atherogenesis and the chemical pathology of homocysteine. Review. *Eur J Lab Med* 1996; 4: 121–8.
52. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324–32.
53. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315–23.
54. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 249–55.
55. Newby AC. An overview of the vascular response to injury: A tribute to the late Russel Ross. *Toxicol Lett* 2000; 112–113: 519–29.
56. McDowell IFW, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction. A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000; 130: 369S–372S.
57. Stanger O. Persönliche Mitteilung.
58. Jakubowski H. Protein homocysteinylolation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J* 1999; 13: 2277–83.
59. Jakubowski H. Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylolation in humans. *J Nutr* 2000; 130: 377S–381S.
60. Jakubowski H, Zhang L, Bardeguet A, Aviv A. Homocysteine thiolactone and protein homocysteinylolation in human endothelial cells: Implications for atherosclerosis. *Circ Res* 2000; 87: 45–51.
61. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylolation. *J Biol Chem* 2000; 275: 3957–62.
62. Jakubowski H, Ambrosius WT, Pratt JH. Genetic determinants of homocysteine thiolactonase activity in humans: Implications for atherosclerosis. *FEBS Lett* 2001; 491: 35–9.
63. Krumdieck CL, Prince CW. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: Implications for the morbidity of aging. *J Nutr* 2000; 130: 365S–8S.
64. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GHJ, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Walk HW, Sales Luís AC, 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.
65. Schaefer JR, Simon B, Soufi M, Sattler A, Noll B, Herzum M, Maisch B. Strategien zur Optimierung der KHK-Prävention in der modernen Kardiologie. Das Marburger KHK-Präventionsprojekt. *Herz* 2000; 25: 113–6.
66. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 144: 429–34.
67. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 µmol/L. *Am J Hypertens* 2000; 13: 105–10.
68. Malinow MR, Bostom AG, Krauss MD. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178–82.
69. Pietrzik K. Rationale for risk reduction of cardiovascular disease using homocysteine concentration in blood and plasma as biomarker: Support by clinical data. *Bibl Nutr Dieta* 2001; 55: 34–41.
70. Ubbink JB, Delpont R. Reference ranges for homocysteine concentrations. In: Robinson K (ed). *Homocysteine and Vascular Disease*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000; 41–57.
71. Kuo K, Still R, Cale S, McDowell I. Standardization (external and internal) of HPLC assay for plasma homocysteine. *Clin Chem* 1997; 43: 1653–5.
72. Tripodi A, Chantarangkul V, Lombardi R, Lecchi A, Mannucci PM, Cattaneo M. Multicenter study of homocysteine measurement – performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. *Thromb Haemost* 2001; 85: 291–5.
73. Jakubowski H. Determination of homocysteine thiolactone and homocystein-N-protein in human plasma. Vortrag am 3. 7. 2001, 3rd International Conference on Homocysteine Metabolism, Sorrento. Abstracts Book, Abstract 123.