

# RISIKOFAKTOR HOMOZYSTEIN: AUSWIRKUNGEN AUF DIE GESUNDHEIT UND REGULIERUNG MIT NUTRIENTEN

Von Alan L. Miller, N.D. und Gregory S. Kelly, N.D.\*

Der vorliegende Beitrag ist eine gekürzte Fassung des amerikanischen Originalbeitrags: Homocysteine Metabolism: Nutritional Modulation and Impact on Health and Disease. Erschienen in: *Alternative Medicine Review. A Journal of Clinical Therapeutics* 1997; 2(4):234-254. Copyright des Originals 1997 by Thorne Research, Inc.  
Übersetzung aus dem amerikanischen Englisch von **PreventNetwork**.)

## ZUSAMMENFASSUNG:

Die Zahl der medizinischen Forschungsarbeiten zu den Ursachen und Therapiemöglichkeiten der Hyperhomozysteinämie ist in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. Ein erhöhter Homozysteinspiegel gilt heute neben Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Adipositas als weiterer unabhängiger Risikofaktor in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. Darüber hinaus korrelieren erhöhte Homozysteinwerte positiv mit einer Reihe weiterer Krankheitsbilder, so z.B. mit Neuralrohrdefekten, Spontanaborten, vorzeitiger Plazentalösung, niedrigem Geburtsgewicht, Niereninsuffizienz, rheumatoider Arthritis, Alkoholismus, Osteoporose, neuropsychiatrischen Erkrankungen, Typ-II-Diabetes und diabetischen Komplikationen. Eine neue und integrierte Möglichkeit effektiver Primärprävention und Therapie bietet die nutriologische Behandlung mit den Kofaktoren, die für einen optimalen Ablauf des Methionin/Homozystein-Stoffwechselwegs erforderlich sind. Die Supplementierung mit Betain, Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6 unterstützt die Optimierung des Methyl- und Sulfogruppenstoffwechsels und könnte deshalb eine entscheidende Rolle in der Prävention und Therapie eines breiten Spektrums von Krankheitsbildern spielen.

## Einleitung

Homozystein ist ein Intermediärprodukt im Methioninstoffwechsel und wird seinerseits über zwei verschiedene Stoffwechselwege abgebaut: zum einen auf dem Weg der Remethylierung, die der Regeneration von Methionin dient; und zum zweiten auf dem Weg der Transsulfurierung, bei der Homozystein zunächst zu Zystein und anschließend zu Taurin abgebaut wird. Als Schnittstelle zwischen diesen beiden Stoffwechselwegen nimmt Homozystein eine Schlüsselposition für den gesamten Methylgruppen- und Schwefelgruppenstoffwechsel des Organismus ein. Es ist deshalb davon auszugehen, dass sich erhöhte Homozysteinwerte negativ auf die Biosynthese der folgenden Substanzen auswirken: S-Adenosylmethionin, Carnitin, Chondroitinsulfat, Coenzym A, Coenzym Q10, Kreatin, Zystein, Dimethylglyzin, Adrenalin, Glukosaminsulfat, Glutathion, Glyzin, Melatonin, Panthetin, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Serin und Taurin.

Die Hyperhomozysteinämie hat in den letzten zehn Jahren zunehmend Beachtung gefunden und gilt mittlerweile neben Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie und Adipositas als weiterer eigenständiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Darüber hinaus spielen erhöhte Homozystein-Spiegel auch bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern eine Rolle, so z.B. bei Neuralrohrdefekten, Spontanaborten, vorzeitiger Plazentalösung, niedrigem Geburtsgewicht, Nierenversagen, nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) und diabetischen

Komplikationen, rheumatoider Arthritis, Alkoholkrankheit, Osteoporose und neuropsychiatrischen Erkrankungen (vgl. Tabelle 1).

Untersuchungen an gesunden Männern und Frauen ergaben, dass bestimmte erworbene und genetisch bedingte Determinanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Homozystein haben. Bei Frauen liegt der Basalspiegel tendenziell niedriger als bei Männern (1), wobei weder die Einnahme oraler Kontrazeptiva noch eine Hormonsubstitution eine signifikante Veränderung bewirken (2). Allerdings können bei postmenopausalen Frauen erhöhte Homozystein-Konzentrationen durch eine Hormonsubstitution geringfügig reduziert werden. Bei Frauen mit niedrigem Homozystein-Spiegel war eine signifikante Senkung nicht zu beobachten (3). Im Allgemeinen ist die Homozystein-Konzentration bei Frauen in der Postmenopause signifikant höher als in der Prämenopause, doch bleiben die oben erwähnten geschlechtsspezifischen Unterschiede auch im höheren Alter bestehen (4-6). Das Antiöstrogen Tamoxifen, das zur Langzeitbehandlung von Frauen mit Brustkrebs eingesetzt wird, soll bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom den Homozystein-Spiegel senken (7). Epidemiologische Untersuchungen in Südafrika ergaben, dass die Werte bei schwarzen Erwachsenen mit westlichen Lebensgewohnheiten um 45 % unter denen von altersentsprechenden Weißen liegen. Dies zeigt, dass zwischen den Angehörigen verschiedener Rassen genetisch bedingte Unterschiede im Homozystein-Stoffwechsel

bestehen (8).

Die Ernährung hat sowohl bei Männern als auch bei Frauen Einfluss auf die Homozystein-Konzentration. Personen, bei denen der Serumspiegel von Folsäure und Vitamin B12 (diese Nährstoffe beeinflussen den Homozystein-Stoffwechsel) im untersten Quartil liegt, weisen signifikant höhere Homozystein-Spiegel auf. Auch bei Männern mit einem P5P-Serumspiegel im untersten Quartil ist die Homozystein-Konzentration erhöht (P5P = Pyridoxal-5?-Phosphat = bioaktive Form von Vitamin B6) (2).

Studienergebnissen zufolge besteht ein Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und der Homozystein-Konzentration im Plasma. Dabei wurde eine ausgeprägte positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Kaffeekonsum und Homozystein-Plasmaspiegel beobachtet. Bei Männern und Frauen, die mehr als acht Tassen Kaffee pro Tag trinken, war die Korrelation am deutlichsten ausgeprägt. Die Kombination von Zigarettenrauchen und hohem Kaffeekonsum ging mit besonders hohen Homozystein-Konzentrationen einher (9).

Chronischer Alkoholkonsum wird ebenfalls mit erhöhten Homozystein-Spiegeln in Verbindung gebracht (10, 11).

Alkoholismus	Typ-II-Diabetes
Morbus Alzheimer	Osteoporose
Altersdemenz	Morbus Parkinson
Koronoare Herzkrankheit	Periphere Angiopathie
Tiefe Venenthrombose	Vorzeitige Plazentalösung

Depression	Niereninsuffizienz
Diabetische Nephropatie	Kapillarverschlüsse der Netzhaut
Diabetische Retinopathie	Rheumatoide Arthritis
Claudicatio intermittens	Schizophrenie
Multiple Sklerose	Spontanabort
Myokardinfarkt	Apoplex
Neuralrohrdefekte	
<b>Tabelle 1: Mit erhöhten Homozystein-Spiegeln assoziierte Erkrankungen</b>	

### Homozystein und Erkrankungen des Herzens

Die Aminosäure Homozystein hat eine erhebliche Bedeutung für die Pathogenese, Prävention und Therapie von Herzkrankheiten. Erhöhte Homozystein-Spiegel im Blut korrelieren mit einem signifikant erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) (12-15), Myokardinfarkt (16, 17), periphere arterielle Verschlusskrankheit (18-21) sowie zerebrale (18-21) und retinale Gefäßverschlüsse. (22)

Seit mehr als 25 Jahren ist bekannt, dass angeborene Störungen des Homozystein-Stoffwechsels zu einem Anstieg der Homozystein-Konzentration im Blut und zu schweren Formen der Atherosklerose führen. Heute wissen wir, dass ein graduell zunehmendes KHK-Risiko schon in dem Konzentrationsbereich besteht, der als normal gilt (4-16 mol/l). In einer Studie, in der 304 KHK-Patienten mit gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden, stellten Robinson et al. fest, dass die Odds Ratio für KHK mit den Homozystein-Spiegeln im Plasma anstieg, und zwar bereits bei Werten innerhalb des klinischen Normbereichs. Eine Zunahme des Homozystein-Plasmaspiegels um 5 mol/l korrelierte mit einem Anstieg der Odds Ratio um 2,4 ( $p < 0,001$ ); ein ?Threshold-Effekt? war dabei nicht erkennbar (15).

Boers (23) wertete Daten von mehreren Studien aus und registrierte nach einem Methionin-Belastungstest bei jeweils 21 %, 24 % und 32 % der Patienten mit KHK, zerebrovaskulärer Erkrankung bzw. peripherer Gefäßkrankheit eine leichte Hyperhomozysteinämie. Selhub et al. fanden bei einer Gruppe von 1160 älteren Teilnehmern (67-96 Jahre) der Framingham Heart Study eine Inzidenz von 29,3 % für die Hyperhomozysteinämie (definiert als Konzentration von  $>14$  mol/l). Die Studie ergab auch einen altersassoziierten Anstieg des Homozystein-Plasmaspiegels (18). Homozystein begünstigt die Bildung von Wasserstoffperoxid (24). Dieses kann eine Schädigung des Gefäßendothels katalysieren, indem es als Oxidans auf die LDL-Cholesterin-Moleküle und die Endothelzellmembranen einwirkt (24,25).

Stickoxid (NO) und andere Stickstoffoxide, die von den Endothelzellen freigesetzt werden (auch bekannt als "endothelium-derived relaxing factor" - EDRF), verbinden sich mit Homozystein zu S-NitrosoHomozystein und schützen auf diese Weise die Endothelzellen vor einer derartigen Schädigung, da dies die Bildung von Wasserstoffperoxid verhindert. Steigt der Homozystein-Spiegel zu sehr an, kann dieser Schutzmechanismus jedoch überlastet und eine Schädigung der Endothelzellen nicht mehr verhindert werden (25-27). Da Schwefelverbindungen für die Synthese

von Aminosuktern von Bedeutung sind, die wiederum für die Bildung der Basalmembranen der Blutgefäße benötigt werden, ist davon auszugehen, dass hohe Homozystein-Spiegel zur Bildung von Blutgefäßen beitragen, die weniger widerstandsfähig gegen oxidativen Stress sind (27). Die Kombination von oxidativer Schädigung und Instabilität des Kollagens im Endothel führt schließlich zur Entstehung atherosklerotischer Plaques.

Die Remethylierung von Homozystein und die anschließende Bildung von S-Adenosylmethionin (SAM) ist entscheidend für die Biosynthese von L-Karnitin, Coenzym Q10 (CoQ10) und Kreatin. Ebenso muss zur optimalen Biosynthese von Zystein, Glutathion (GSH), Pantethin und Taurin der Transfer schwefelhaltiger Gruppen einwandfrei funktionieren. Alle diese Nährstoffe werden klinisch zur Verminderung von oxidativem Stress, zur Beeinflussung von Risikomarkern oder zur Behandlung von Herzkrankheiten eingesetzt.

Erniedrigte Folsäurespiegel im Plasma korrelieren mit erhöhten Homozystein-Spiegeln und infolgedessen mit einer erhöhten KHK-Inzidenz. In einer 15-jährigen kanadischen Studie zur KHK-Mortalität bei 5056 Männern und Frauen im Alter von 35-79 Jahren korrelierten niedrige Folsäurewerte im Serum mit einer signifikant erhöhten Mortalität durch KHK (28). Bei einer Kohorte von Teilnehmern der Framingham Heart Study bestand eine inverse Korrelation zwischen dem Folsäure- und dem P5P-Spiegel einerseits und dem Homozystein-Spiegel sowie dem Risiko einer extrakraniellen Carotisstenose andererseits (18). Niedrige P5P- und Vitamin-B12-Spiegel wurden ebenfalls mit einer Hyperhomozysteinämie und einem signifikant erhöhten KHK-Risiko in Verbindung gebracht (15).

Im Falle eines ernährungsbedingten Mangels oder eines aus genetischen Gründen besonders hohen individuellen Bedarfs an 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MethylTHF), Methylcobalamin, P5P oder Betain ist ein Abfall des Homozystein-Spiegels nach ausreichender Supplementierung mit diesen Mikronährstoffen zu erwarten. In der Tat wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass sich durch alleinige oder kombinierte Gabe von Folsäure, Vitamin B6, Vitamin B12 und/oder Betain der Homozystein-Spiegel normalisieren lässt (22,19,21,29,30). In einer plazebokontrollierten klinischen Studie, an der 100 Männer mit Hyperhomozysteinämie teilnahmen, erhielten die Probanden sechs Wochen täglich oral 650 g Folsäure, 400 g Vitamin B12, 10 mg Vitamin B6 oder eine Kombination dieser drei Substanzen. Die Homozystein-Konzentration im Plasma ging unter Folsäure um 41,7 % ( $p < 0,001$ ) und unter Vitamin B12 um 14,8 % ( $p < 0,01$ ) zurück. Vitamin B6 war im Gegensatz dazu nicht in der Lage, den Homozystein-Spiegel signifikant zu senken. Die Kombinationstherapie zeigte eine synergistische Wirkung und senkte den Homozystein-Spiegel um 49,8 % (38). Von 68 Patienten mit frischem Myokardinfarkt ließ sich bei 18 % eine Hyperhomozysteinämie nachweisen. Diese erhöhten Spiegel konnten bei 94 % der behandelten Patienten durch orale Gabe von Folsäure (2,5 mg) gesenkt werden (mittlere Abnahme: 27 %) (16).

Die häufigste genetische Störung, die mit einer Beeinträchtigung des Homozystein-Abbaus auf dem Wege der Transsulfurierung einhergeht, ist ein Defekt des P5P-abhängigen Enzyms Zystathion-Synthetase. Erfreulicherweise lässt sich bei diesen Patienten durch eine Vitamin-B6-Supplementation eine Stimulation dieses Enzyms und, bei gleichzeitiger Gabe von Betain, eine Korrektur der Hyperhomozysteinämie erzielen (29, 32).

### **Homozystein und periphere Angiopathie**

Es ist mittlerweile unbestritten, dass erhöhte Homozystein-Spiegel einen unabhängigen Risikofaktor für die Claudicatio intermittens (CI) und die tiefe Venenthrombose darstellen. In einer Studie, an der 78 Patienten mit CI teilnahmen, korrelierten erhöhte Homozysteinwerte mit der Zunahme der CI-Inzidenz und einer Abnahme des Folsäurespiegels (33). Im Vergleich zu den Kontrollprobanden mit normalem Homozystein-Spiegel wurde bei den hyperhomozysteinämischen Patienten ein Anstieg des Risikos für periphere Angiopathien auf das Vierfache festgestellt (34). Eine Autorengruppe in

den Niederlanden stellte fest, dass hohe Homozystein-Spiegel einen signifikanten Risikofaktor für tiefe Venenthrombosen darstellen, wobei die Korrelation bei Frauen enger ist als bei Männern (35). Das erhöhte Risiko peripherer Gefäßverschlüsse bei Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, könnte mit den signifikant erhöhten Homozystein-Spiegeln der Betroffenen zusammenhängen. Orale Kontrazeptiva können einen relativen oder absoluten Mangel an Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure verursachen, Substanzen, die für die Verstoffwechslung von Homozystein unerlässlich sind. Laboruntersuchungen zur Bestimmung des Homozystein-Spiegels im Plasma könnten hilfreich sein, um Frauen mit besonderer Anfälligkeit für periphere Gefäßverschlüsse unter oralen Kontrazeptiva zu identifizieren (36).

Bei 48 Patienten mit peripherer Atherosklerose ergab die Bestimmung der Homozystein-Plasmakonzentration bei 50 % abnorm hohe Nüchternwerte und bei 100 % abnorm hohe Werte nach Methionin-Belastung. Eine zwölfwöchige Behandlung mit 5 mg Folsäure und 250 mg Pyridoxin führte zu einer Normalisierung der Nüchternspiegel bei 95 % und der Werte nach Methionin-Belastung bei 100 % der Betroffenen (19).

### **Homozystein und Apoplex**

Schlaganfall-Patienten haben signifikant höhere Homozystein-Spiegel als nach Alter gematchte Kontrollpersonen (37). Dabei besteht eine lineare Korrelation zwischen dem Apoplex-Risiko und dem Homozystein-Spiegel (38). Eine mögliche Ursache der Hyperhomozysteinämie könnte der erniedrigte Folsäure-Blutspiegel bei Apoplex-Patienten sein (38).

### **Homozystein und Schwangerschaft**

Wegen ihrer Bedeutung als Verursacher von Neuralrohrdefekten (NRD) und anderen Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. Spontanabort, vorzeitige Plazentalösung (Plazentainfarkt), Frühgeburt und geringes Geburtsgewicht finden biochemische Enzymdefekte und ernährungsbedingte Enzymmangelzustände zunehmend Beachtung. Neuere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass der pathogenetische Mechanismus, der der Entstehung von Neuralrohrdefekten zugrunde liegt, in einer Störung des Methionin-Homozystein-Stoffwechsels zu suchen ist. Dies würde auch erklären, warum die Folsäure-Supplementation eine wirksame Prophylaxe ermöglicht (40,41). Ein zu geringer Folsäuregehalt der mütterlichen Nahrung erhöht das Risiko eines Neuralrohrdefekts beim Kind, während umgekehrt eine Folsäure-Supplementation in der Zeit der Empfängnis das Risiko vermindert (42-48). Darüber hinaus lässt eine Supplementierung mit Folsäure das Geburtsgewicht ansteigen, verbessert die Apgar-Werte und verringert die Inzidenz fetaler Wachstumsstörungen und mütterlicher Infektionen (49-52). Dagegen korrelieren Störungen des Methionin-Homozystein-Stoffwechsels mit wiederholten Fehlgeburten und Plazentainfarkten (vorzeitige Plazentalösung) (53).

Möglicherweise wirken erhöhte Konzentrationen der Aminosäure Homozystein teratogen und tragen zur Entstehung von kongenitalen Defekten des Herzens und des Neuralrohres bei. Dieser Verdacht wird durch die Ergebnisse von Tierversuchen gestützt. Bei Vogelembryonen, bei denen durch Zufuhr von Homozystein der Serumspiegel auf Werte über 150 nmol/ml angehoben wurde, war eine Dysmorphogenese des Herzens, des Neuralrohres und der Bauchwand zu beobachten (54).

Über die mit Remethylierung und Transsulfurierung verbundenen Abbauwege besteht eine Verbindung zwischen dem Homozystein-Stoffwechsel und anderen Stoffwechselbahnen, in deren Verlauf Nährstoffe produziert werden, ohne die das Herz-Kreislauf-System, das Skelettsystem und das Nervensystem nicht optimal funktionieren. Es überrascht daher nicht, dass diese anderen Nährstoffe im Tiermodell ebenso wie beim Menschen mit Schwangerschaftskomplikationen in Verbindung gebracht wurden. Als unabhängiger Risikofaktor für NTD wurde z.B. ein niedriger Vitamin-B12-Spiegel identifiziert (55,56). Auch konnte im Tiermodell durch eine Methionin-

Supplementierung die Inzidenz von NTD um 41 % gesenkt werden (57,58). Dies deutet darauf hin, dass eine Störung der Remethylierungsreaktion und die daraus resultierende Abnahme der SAM-Konzentration möglicherweise zur Entstehung der genannten Schwangerschaftskomplikationen beitragen. Als Vorstufe von Azetylcholin und Cholin gilt Phosphatidylcholin unbestritten als entscheidender Nährstoff für die Entwicklung und die Funktion von Gehirn und Nerven (59-61). Da die Stoffwechselbahnen von Cholin (über Betain), Methionin, Methylcobalamin und 5-MethylTHF miteinander verknüpft sind - die Überschneidung besteht bei der Regeneration von Methionin aus Homozystein -, beeinflussen Störungen einer dieser beiden Methylgruppen-Übertragungsmechanismen infolge der beschränkten Verfügbarkeit wichtiger Nährstoffe oder einer verminderten Enzymaktivität direkt die Fähigkeit des Organismus, die SAM-Spiegel optimal einzustellen.

Frauen mit NTD-betroffenen Feten in der Anamnese weisen, wie Untersuchungsergebnisse gezeigt haben, einen veränderten Folsäure-Stoffwechsel auf (62-65). Bei Patienten mit schwerem kongenitalen Mangel an dem Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), das zur Bildung von 5-MethylTHF benötigt wird, ist im Liquor cerebrospinalis sowohl der Methionin-Spiegel als auch der SAM-Spiegel reduziert. Darüber hinaus ist eine Demyelinisierung im Gehirn und eine Degeneration des Rückenmarks nachzuweisen (2, 66). Auch eine leichtere Form dieses Enzymdefekts wird stark verdächtigt, die NTD-Inzidenz zu erhöhen, weil sie direkte Auswirkungen auf die Aktivierung von Folsäure zu deren Methylderivat hat (67).

Eine hohe Vitamin-A-Aufnahme während der ersten beiden Schwangerschaftsmonate ist mit einer mehrfach erhöhten Inzidenz kongenitaler Defekte assoziiert (68,69). Zwar steht die genaue Klärung des Wirkmechanismus noch aus, doch konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass durch hohe Vitamin-A-Spiegel die Aktivität der hepatischen MTHFR supprimiert wird (70). Dies spricht dafür, dass der teratogene Effekt dieser Substanz während der Frühschwangerschaft über eine Remethylierungsstörung im Homozystein-Stoffwechsel vermittelt sein könnte.

Da bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung, Plazentainfarkt oder Spontanabort signifikant häufiger erhöhte Homozystein-Spiegel gefunden wurden als bei Kontrollprobandinnen und da sowohl die Homozystein- als auch die CoQ10-Synthese von der Methionin-SAM-Homozystein-Reaktion abhängen, ist nicht auszuschließen, dass zwischen einem niedrigen CoQ10-Spiegel und einem erhöhten Homozystein-Spiegel - zwei Befunden, die bei komplizierten Schwangerschaften unabhängig voneinander erhoben wurden - in Wirklichkeit ein Zusammenhang besteht (71,72).

### **Homozystein und Nervensystem**

Homozystein beeinflusst nicht nur das Herz-Kreislauf-System und biochemische Reaktionen im Stoffwechsel wichtiger Mikronährstoffe, sondern es besteht auch eine Korrelation zwischen dem Auftreten zahlreicher Erkrankungen des Nervensystems einerseits und hohen Homozystein-Spiegeln sowie Veränderungen im Stoffwechsel von Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6 andererseits. Dies gilt z.B. für Depressionen, Schizophrenie, Multiple Sklerose, Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit und den Abbau der kognitiven Fähigkeiten im höheren Alter.

Methylierungsreaktionen mit Hilfe von SAM sind für das Zentralnervensystem von vitaler Bedeutung. Zu diesen Reaktionen gehört z.B. die Methylierung von DNA und von Myelin. Als Ursache der neurologischen Komplikationen eines Vitamin-B12-Mangels gilt eine verminderte Aktivität des B12-abhängigen Enzyms Methionin-Synthetase mit dem Ergebnis einer verminderten SAM-Produktion. Im ZNS fehlt die alternative Möglichkeit einer Homozystein-Remethylierung mit Hilfe von Betain, so dass im Falle einer Inaktivierung der Methionin-Synthetase die Methylierungskapazität stark abnimmt (73). Neben einem Vitamin-B12-Mangel kommen als Ursachen einer verminderten Methionin-Synthetase-Aktivität auch ein Folsäuremangel oder eine Distickstoffoxid-Exposition (z.B. Lachgasnarkose) in Frage (74).

Homozystein hat sich auch als Neurotoxin erwiesen, insbesondere bei Störungen mit erhöhtem Glyzin-Spiegel wie z.B. Schädeltrauma, Schlaganfall (75) und Vitamin-B12-Mangel. Homozystein interagiert mit dem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor und bewirkt einen exzessiven Kalzium-Einstrom und die Bildung von freien Radikalen - die Ursache der Neurotoxizität (75). Die neurotoxischen Wirkungen von Homozystein und/oder die unzureichenden Methylierungsreaktionen im ZNS sind Faktoren, die zur psychischen Symptomatik bei Vitamin-B12- und Folsäure-Mangel beitragen. Erhöhte Homozystein-Spiegel finden sich auch bei Schizophrenie (76). Ältere Menschen leiden häufig an einem erheblichen Vitamin-B12- und Folsäure-Mangel; dies kann zur Verschlechterung der kognitiven Funktionen beitragen (77-79). Eine Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten älterer Männer (54-81 Jahre) ergab bei den Probanden, die höhere Homozystein-Spiegel aufwiesen, eine schlechtere räumliche Rekonstruktionsfähigkeit. Eine bessere Gedächtnisleistung korrelierte mit höheren Vitamin-B6-Spiegeln (80).

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit anderen Formen der Demenz wurden bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit niedrigere Vitamin-B12-Spiegel und eine zunehmende Verschlechterung der kognitiven Funktionen festgestellt (81). In einer Studie, an der 52 Alzheimer-Patienten, 50 nicht demente Krankenhauspatienten als Kontrollgruppe und 49 zu Hause lebende, ältere Probanden teilnahmen, wiesen die Alzheimer-Patienten die höchsten Konzentrationen an Homozystein und an Methylmalonsäure (Indikator für einen Vitamin-B12-Mangel) auf (82). In einer Studie an 741 psychogeriatrischen Patienten wurden hohe Homozystein-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Demenz gemessen, doch hatten nur die dementen Patienten gleichzeitig auch niedrigere Folsäure-Konzentrationen im Blut als die Kontrollprobanden. Patienten mit gleichzeitiger Gefäßerkrankung hatten signifikant höhere Homozystein-Plasmaspiegel als Patienten ohne diagnostizierte Angiopathie. Signifikant höhere Homozystein-Spiegel im Vergleich zu Kontrollprobanden wurden auch bei Patienten mit Parkinson-Krankheit registriert (83).

Die Auswirkungen von Homozystein auf den Neurotransmitter-Stoffwechsel, zusammen mit seiner potenziell hemmenden Wirkung auf die Methylierungsreaktionen, tragen möglicherweise zur Entstehung von Depressionen bei. Folsäure- und Vitamin-B12-Mangel können neuropsychiatrische Symptome hervorrufen, darunter Demenz und Depression. Zwar wurden bislang keine Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Depression, Folsäure- und Vitamin-B12-Mangel und Homozystein-Spiegel durchgeführt, doch lässt das vorliegende Material über diese Mangelzustände und die Hemmung der Methionin-Synthetase darauf schließen, dass mit der Aufdeckung eines derartigen Zusammenhangs zu rechnen ist. SAM wird in Europa therapeutisch als Antidepressivum eingesetzt (84,85), in Italien war es 1995 das am dritthäufigsten verschriebene Antidepressivum (85). In den USA dagegen ist SAM bislang nicht als Supplement erhältlich.

Die Methylierung von MBP (Myelin-Basisches Protein) ist von entscheidender Bedeutung für die Erhaltung der Myelinscheide. Die Demyelinisierung des Hinter- und Seitenstrangs des Rückenmarks - ein Krankheitsprozess, der als subakute kombinierte Rückenmarksdegeneration bezeichnet wird - gehört zum 'Worst-Case'-Szenario des Folsäure- und Vitamin-B12-Mangels. Dieser Prozess kann auch durch eine Lachgasnarkose ausgelöst werden. Dabei kommt es zu einer irreversiblen Oxidation des Kobalt-Anteils des Vitamin-B12-Moleküls und infolgedessen zu einer Hemmung der Methionin-Synthetase-Aktivität, einer Abnahme der Homozystein-Remethylierung und einer Verminderung der SAM-Produktion (74). Die Tatsache, dass diese Störung durch eine Methionin-Supplementierung behandelt werden kann, stützt die Theorie, dass Lachgas eine biochemische Blockade der Methionin-Synthetase induziert (86). Besonders groß ist das Risiko, wenn Patienten mit Vitamin-B12-Mangel wegen einer Zahnbehandlung eine Lachgasnarkose erhalten (74,87).

Ein gestörter Methylcobalamin-Stoffwechsel wurde auch als möglicher pathophysiologischer Mechanismus der Demyelinisierungskrankheit Multiple Sklerose (MS) in Betracht gezogen. Einige Fälle von MS wurden mit einem Vitamin-B12-Mangel in Verbindung gebracht, und es wurde der Verdacht geäußert, dass ein ernährungsbedingter Mangel an diesem Vitamin bzw., mit größerer

Wahrscheinlichkeit, ein Defekt bei seiner R-Protein-vermittelten Resorption bzw. Methylierung signifikant zur Pathogenese der MS beiträgt (88).

Patienten mit einem genetisch bedingten Defekt der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), eines Enzyms, das zur Bildung von 5-MethylTHF erforderlich ist, haben reduzierte Methionin- und SAM-Spiegel im Liquor cerebrospinalis und weisen eine Demyelinisierung im Gehirn und eine Degeneration des Rückenmarks auf. Manche dieser Patienten können erfolgreich mit Methionin behandelt werden; dagegen ließ sich bei allen Patienten, denen versuchsweise Betain verabreicht wurde, eine Normalisierung der SAM-Spiegel im Liquor erreichen und die Progression der neurologischen Symptomatik verhindern (89).

### **Homozystein und Diabetes mellitus**

Bei Typ-I-Diabetikern scheint der Homozystein-Spiegel niedriger zu sein. In einer Studie wurden 41 Typ-I-Diabetiker (Alter  $34,8 \pm 12$  Jahre, Krankheitsdauer  $10,7 \pm 11,1$  Jahre) mit 40 nach Alter gematchten Kontrollprobanden (Alter  $34,2 \pm 9,1$  Jahre) verglichen. Nach nächtlicher Nahrungskarenz war der Homozystein-Spiegel in der Gruppe der Diabetiker ( $6,8 \pm 2,2$ ) signifikant niedriger ( $p = 0,0001$ ) als in der Kontrollgruppe ( $9,5 \pm 2,9$ ). Dieser Unterschied war sowohl bei Männern als auch bei Frauen erkennbar (90). Bei Typ-I-Diabetikern mit proliferativer Retinopathie (91) oder Nephropathie (91,92), dagegen wurde eine Erhöhung des Homozystein-Spiegels beobachtet.

Die bislang vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass der Homozystein-Stoffwechsel auch bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) gestört ist. Nach einem Methionin-Belastungstest trat eine Hyperhomozysteinämie bei Patienten mit NIDDM (39 %) signifikant häufiger auf als in einer altersentsprechenden Kontrollgruppe (7 %). Die Fläche unter der Kurve (AUC) über 24 Stunden als Ausdruck der Gesamtexposition gegenüber den erhöhten Homozysteinwerten war bei Patienten mit NIDDM und Makroangiopathie (33 %) ebenfalls mit größerer Häufigkeit erhöht als bei den Kontrollen (0 %). Die Autoren schlossen daraus, dass bei einem erheblichen Anteil von NIDDM-Patienten Hyperhomozysteinämie und Makroangiopathie miteinander assoziiert sind (93). Araki et al. registrierten ebenfalls eine Korrelation zwischen erhöhten Homozystein-Spiegeln und Auftreten einer Makroangiopathie bei Patienten mit NIDDM. Durch intramuskuläre Injektion von 1000 g Methylcobalamin täglich über drei Wochen konnte der erhöhte Homozystein-Plasmaspiegel bei diesen Patienten gesenkt werden (94).

Erhöhte Homozystein-Spiegel stellen einen Risikofaktor für die diabetische Retinopathie dar. Dies könnte auf eine Punktmutation auf dem Gen zurückzuführen sein, das für das Enzym MTHFR kodiert (95,96), da ein signifikant höherer Anteil der Diabetiker mit Retinopathie diese Mutation aufweist (96). Dass erhöhte Homozystein-Spiegel Zellschäden an den kleinen Blutgefäßen verursachen, könnte zur Entwicklung der Retinopathie und der kardiovaskulären Makroangiopathie beitragen (95).

### **Homozystein und rheumatoide Arthritis**

Erhöhte Homozystein-Gesamtkonzentrationen wurden auch von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) berichtet. Bei 28 Patienten mit RA und 20 nach Alter gematchten gesunden Kontrollprobanden wurden die Homozystein-Spiegel nach nächtlicher Nahrungskarenz und nach Methionin-Provokation bestimmt. Bei den RA-Patienten waren die Nüchternspiegel um 33 % höher und der Anstieg der Homozystein-Plasmakonzentration vier Stunden nach Methionin-Provokation stärker ausgeprägt als bei den Kontrollen (97). In einer anderen Studie wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des Homozystein-Spiegels bei RA-Patienten festgestellt ( $p = 0,003$ ): Bei 20 % der Patienten lagen die Werte oberhalb des Referenzbereichs (98). Der Mechanismus dieses Anstiegs bei RA-Patienten ist bislang nicht geklärt. Penicillamin, ein häufig verwendetes Sulfhydryl-haltiges Medikament zur Behandlung der Arthritis, hat sich auch als wirksames Mittel zur Normalisierung eines erhöhten



Homozystein-Spiegels in vivo erwiesen (99). Weitere Untersuchungen sowohl zur Prävalenz der Hyperhomozysteinämie als auch zum Wirkmechanismus bei rheumatoider Arthritis sind erforderlich.

### **Homozystein und Niereninsuffizienz**

Da Homozystein über die Nieren ausgeschieden wird, steigt sein Spiegel bei chronischer Niereninsuffizienz ebenso wie bei absolutem oder relativem Mangel an 5-MethylTHF, Methylcobalamin, P5P oder Betain an. Bei 176 Patienten mit terminalem Nierenversagen, die mittels Peritoneal- oder Hämodialyse behandelt wurden, lagen die durchschnittlichen Homozystein-Konzentrationen bei  $26,6 \pm 1,5$  mol/l verglichen mit  $10,1 \pm 1,7$  mol/l bei gesunden Kontrollprobanden. Bei den Patienten mit Niereninsuffizienz wurden in 149 Fällen pathologische Werte registriert, die über der 95. Perzentile der Werte lagen, die bei den gesunden Kontrollpersonen ermittelt wurden (100). Andere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass die Homozystein-Plasmawerte einen unabhängigen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse bei Peritoneal- bzw. Hämodialysepatienten darstellen. Patienten mit Homozystein-Konzentrationen in den obersten zwei Quintilen ( $>27,8$  mol/l) wiesen eine unabhängige Odds Ratio von 2,9 (KI 1,4 - 5,8;  $p = 0,007$ ) für vaskuläre Komplikationen auf. Auch die Vitamin-B-Spiegel waren bei Patienten mit Gefäßkomplikationen niedriger als bei Probanden ohne derartige Ereignisse (101).

### **Homozystein und Alkoholkonsum**

Es ist bekannt, dass chronischer Alkoholismus zu Störungen im Einkohlenstoff (C1-)Stoffwechsel führt. Es ist daher nicht überraschend, dass sich im Serum von chronischen Alkoholikern doppelt so hohe mittlere Homozystein-Konzentrationen finden wie bei Nichttrinkern ( $p < 0,001$ ). Biertrinker haben niedrigere Homozystein-Konzentrationen als Wein- oder Schnaps-Konsumenten ( $p = 0,05$ ). Bei chronischen Alkoholikern wurden P5P-Konzentrationen im Serum und Folsäurekonzentrationen in den roten Blutzellen nachgewiesen, die signifikant unter den entsprechenden Werten von Kontrollprobanden lagen (10). Hultberg et al. berichteten über signifikant höhere Homozystein-Plasmakonzentrationen bei 42 aktiven Alkoholikern, bei denen eine stationäre Entzugsbehandlung durchgeführt wurde, als bei den entsprechenden Kontrollen. Bei einer anderen Gruppe von 16 ?trockenen? Alkoholkranken unterschied sich der Homozystein-Plasmaspiegel nicht von dem der Kontrollprobanden (11).

Die Verabreichung von Ethanol an Ratten führt prompt zu einer Hemmung der Methionin-Synthetase und zu einer entsprechenden Steigerung der Betain-Homozystein-Methyltransferase-Aktivität. Trotz der Hemmung der Methionin-Synthetase wird die SAM-Konzentration durch intensivere Umsetzung des hepatischen Betain-Pools mit Hilfe der Betain-Homozystein-Methyltransferase konstant gehalten (102). Die Messungen ergaben nach Verabreichung von Ethanol einen signifikanten Rückgang der SAM-Konzentration in der ersten Woche und eine Rückkehr zu normalen Werten in der zweiten Woche. Die Verfütterung von Betain führt sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den mit Ethanol behandelten Tieren zu einer Vergrößerung des Betain-Pools in der Leber, zu einer Verringerung des frühen SAM-Verlusts bei den Tieren der Ethanolgruppe, zu einer frühen Aktivitätssteigerung der Betain-Homozystein-Methyltransferase und zu einem Anstieg der SAM-Konzentration sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei der Ethanolgruppe (103). Die Gabe geringer Betain-Mengen mit der Nahrung (? 0,5 %) bewirkt einen Anstieg der SAM-Konzentrationen auf das Doppelte bei den Kontrolltieren und auf das Fünffache bei den Ratten der Ethanolgruppe. Gleichzeitig mit dem SAM-Anstieg besserte sich durch die Betain-Gabe auch die Alkohol-induzierte fettige Infiltration der Leber (104). Die Betain-Supplementation reduziert auch die Akkumulation hepatischer Triglyzeride nach dem Ethanolkonsum (103).

### **Homozystein und Gicht**

Trotz einer positiven Korrelation zwischen erhöhten Homozystein-Spiegeln und erhöhten Harnsäurespiegeln (2,105,106) gibt es bislang keine Studien, in denen das Verhalten des Homozystein-Spiegels bei Patienten mit Gicht untersucht wurde. Möglicherweise sind die erhöhten Harnsäurespiegel bei Gicht auf eine verminderte SAM-Produktion infolge der Einschränkung des Homozystein-Recycling zurückzuführen. Das überschüssige Adenosin, das sich normalerweise mit Methionin zu SAM verbindet, wird zu Harnsäure als Endprodukt abgebaut. Niacin ist bei Gicht kontraindiziert, da es bei der Ausscheidung mit Harnsäure konkurriert (107). In Tierstudien führt ein Anstieg der S-AdenosylHomozystein- (SAH) und somit auch der Homozystein-Konzentration zu einer signifikanten Abnahme der SAM-abhängigen Methylierungsreaktionen (104). Da der Abbau des Niacin-haltigen Coenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) von der Methylierung durch SAM abhängt und die SAM-Aktivität bei Hyperhomozysteinämie stark eingeschränkt ist, könnte also der Niacin-Spiegel bei diesen Patienten erhöht sein. Die möglichen Folgen wären eine geringere Harnsäureexkretion, ein höherer Harnsäurespiegel und eine verstärkte Gicht-Symptomatik bei anfälligen Personen.

Eine Studie ergab außerdem, dass die Niacin-Supplementierung zu einem Anstieg des Homozystein-Spiegels führt. In der Studie "Arterial Disease Multiple Intervention Trial" (108) bewirkte die 18-wöchige Niacin-Supplementation mit <1 g/die einen Anstieg der Homozystein-Serumkonzentration um 55 %. Ein ähnliches Ergebnis brachte eine Tierstudie, bei der die Untersuchung einen Schritt weiter ging und das Behandlungsschema um Vitamin B6 ergänzt wurde. Im Unterschied zu den Tieren ohne Vitamin-B6-Supplementation verschwand bei den Tieren, die Vitamin B6 erhielten, die Niacin-induzierte Hyperhomozysteinämie (109). Auf den Menschen übertragen, deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass bei Patienten, die zur Behandlung einer Hyperlipidämie hochdosiertes Niacin erhalten, eine Supplementierung mit Vitamin B6 ratsam sein dürfte. Da für den Niacin-Abbau eine Methylierung erforderlich ist, ist auch die zusätzliche Gabe von Methylgruppendonatoren wie Betain, Vitamin B12 und Folsäure sinnvoll.

### Homozystein und Osteoporose

Die autosomal-rezessiv erbliche Homozystinurie beruht auf einem Defekt des Enzyms Zystathionin-Synthetase. Klinische Kennzeichen dieser Störung des Schwefelaminosäurestoffwechsels sind Linsenluxation, geistige Retardierung, Skelettmissbildungen und Neigung zu thromboembolischen Ereignissen (110). Der Enzymdefekt geht mit erhöhten Homozystein-Konzentrationen und verminderten Konzentrationen von Zystein und dessen Disulfidform Zystin einher. Kinder mit Homozystinurie leiden häufig an Osteoporose und werden wegen diesem Symptom dem Arzt vorgestellt (111). Da Schwefelverbindungen für die Bildung von schwefelhaltigen Aminozuckern wichtig sind, wurde vermutet, dass der Wirkmechanismus dieses Symptoms in einer Veränderung der Cross-link-Muster des Kollagens bestehen könnte. Lubec et al. untersuchten zehn Patienten mit Homozystinurie und stellten fest, dass in der Gruppe der Homozystinurie-Patienten zwar die Kollagensynthese ungestört ablief, die Zahl der Quervernetzungen jedoch signifikant vermindert war (112).

Die Korrelation zwischen Homozystinurie und Osteoporose bei Kindern und der Anstieg der Homozystein-Konzentration bei postmenopausalen Frauen veranlasste verschiedene Autoren zu der Vermutung, dass die erhöhten Homozystein-Spiegel zur postmenopausalen Osteoporose beitragen könnten. Bislang wurden jedoch bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose noch keine höheren Homozystein-Spiegel nachgewiesen als bei altersentsprechenden Kontrollprobandinnen.

## Diagnostische Erwägungen

In vielen der hier erwähnten Studien wird als obere Normgrenze der Homozystein-Konzentration ein Wert von 12-16 mol/l genannt. Diese Grenze wird mit hoher Wahrscheinlichkeit in absehbarer Zukunft gesenkt werden, so wie wir es auch bei den Cholesterin-Werten erlebt haben. Denn das relative Risiko einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung - und höchstwahrscheinlich auch das Risiko anderer Krankheitsprozesse - nimmt schon innerhalb des Normbereichs mit dem Homozystein-Spiegel zu. Die Bestimmung der Homozystein-Konzentration im Plasma - entweder allein oder in Kombination mit einer Palette anderer kardiovaskulärer Parameter - ist heute in vielen Laboratorien möglich. Darüber hinaus machen auch erhöhte Kreatinin- oder Harnsäurespiegel bei der klinisch-chemischen Routineuntersuchung den Ausschluss eines erhöhten Homozystein-Spiegels erforderlich.

In eindeutigen Fällen ist die Feststellung einer Hyperhomozysteinämie durch eine einmalige Bestimmung des Homozystein-Nüchternspiegels im Plasma möglich. Andere Fälle lassen sich nur durch Belastung des Homozystein-Stoffwechsels diagnostizieren, z.B. mit Hilfe eines Methionin-Belastungstests. Dabei wird eine orale Dosis von 100 mg/kg Methionin verabreicht und sechs Stunden später die Homozystein-Konzentration im Plasma gemessen. Auf diese Weise erhält man verlässlichere Ergebnisse, weil auch Personen identifiziert werden, die bei einer Nüchternbestimmung keine Hyperhomozysteinämie aufweisen.

## Fazit

Erhöhte Homozystein-Spiegel stellen nachweislich einen unabhängigen Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Darüber hinaus spielen sie auch bei einer ganzen Reihe weiterer vaskulärer, neuropsychiatrischer, renaler, perinataler und endokriner Störungen sowie bei Erkrankungen des Skelettsystems eine Rolle.

Die Supplementation mit den Kofaktoren, die für ein optimales Funktionieren des Methionin/Homozystein-Stoffwechsels erforderlich sind, hat erheblichen Einfluss auf den Homozystein-Spiegel und bietet eine neue integrierte Möglichkeit zur primären Prävention. Betain, Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6 unterstützen die Optimierung des Methyl- und Sulfogruppenmetabolismus. Ihre Anwendung kann eine entscheidende Rolle in der Prävention und Therapie eines breiten Spektrums von Krankheitsbildern spielen.

Angesichts des aktuellen Gewichts der Homozystein-Forschung ist damit zu rechnen, dass in naher Zukunft die beschriebenen pathogenetischen Zusammenhänge bestätigt und weitere aufgedeckt werden.

---

## Literatur

### Die Literaturliste kann bei **PreventNetwork** angefordert werden

#### Die Autoren

Dr. Gregory Kelly ist praktizierender Arzt für Naturheilkunde in Stamford (Connecticut, USA) und Redaktionsmitglied der Alternative Medicine Review. Als Autor zahlreicher Fachartikel, Mitautor der bekannten Lehrbuchs der Naturheilkunde von Murray und Pizzorno sowie durch seine rege Vortragstätigkeit auf medizinischen Kongressen hat sich der ehemalige Universitätsdozent einen Namen in der Fachwelt gemacht.

Dr. Alan Miller ist Chefredakteur der Alternative Medicine Review und wissenschaftlicher Berater bei Thorne Research, Inc., einem der führenden amerikanischen Hersteller hypoallergener Nahrungsergänzungen. Gleichzeitig widmet sich der ausgewiesene Arzt für Naturheilkunde der klinischen Praxis. Auf internationalen Ärztekongressen ist Alan Miller ein ebenso bekannter wie angesehener Referent.

**Herausgegeben von:** Prevent-Network München 2001 - [www.preventnetwork.com](http://www.preventnetwork.com). Alle Rechte vorbehalten.  
Gewerbliche Verwendung, Nachdruck, Vervielfältigung über Datenverarbeitungsanlagen und Internet nur nach Genehmigung durch **PreventNetwork** gestattet.

**PreventNetwork**, Strangenhäuschen 26, 52070 Aachen  
[online@preventnetwork.com](mailto:online@preventnetwork.com), Tel. (+49) (0)180 - 511 44 30 Fax (+49) (0)180 - 511 44 35

Büro Wien: **PreventNetwork**, [austria@preventnetwork.com](mailto:austria@preventnetwork.com),