

# HOMOCYSTEIN – RISIKOFAKTOR NICHT NUR FÜR CARDIO-VASCULÄRE ERKRANKUNGEN

## Stoffwechsel

Homocystein entsteht im Organismus aus der essentiellen Aminosäure Methionin. Homocystein selbst ist keine proteinogene Aminosäure, sondern vielmehr ein intermediäres Zwischenprodukt. Seine Konzentration wird physiologischerweise niedrig gehalten und für seine weitere Metabolisierung stehen zwei getrennte Stoffwechselwege zur Verfügung (siehe *Abbildung Seite 2*):

1. Die Remethylierung zu Methionin. Dies erfordert die Anwesenheit von ausreichend Folsäure in Form von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (5-MTHF), wobei die 5-MTHF die für die Remethylierung notwendigen Methylgruppen liefert. Dieser Stoffwechselweg ist gleichzeitig abhängig von Vitamin B12.
2. Ein als Transsulfurierung bezeichneter Abbau von Homocystein, der über die Vitamin B6 abhängige Cystationin- $\beta$ -Synthase zu Cystationin erfolgt. Dieser Abbau weg von Homocystein ist jedoch beschränkt auf bestimmte Gewebe wie Leber, Niere, Pankreas und Gehirn.

Die Vitamine B6, B12 und Folsäure spielen damit eine zentrale Rolle im Homocysteinstoffwechsel und Defizite solcher Vitamine können für die Entstehung hoher Homocysteinkonzentrationen verantwortlich sein. Gleichzeitig sind Mutationen verschiedener Enzyme, vor allem der Methylentetrahydrofolatreduktase sowie der Cystationin- $\beta$ -Synthase wichtige Ursachen einer Hyperhomocysteinämie.

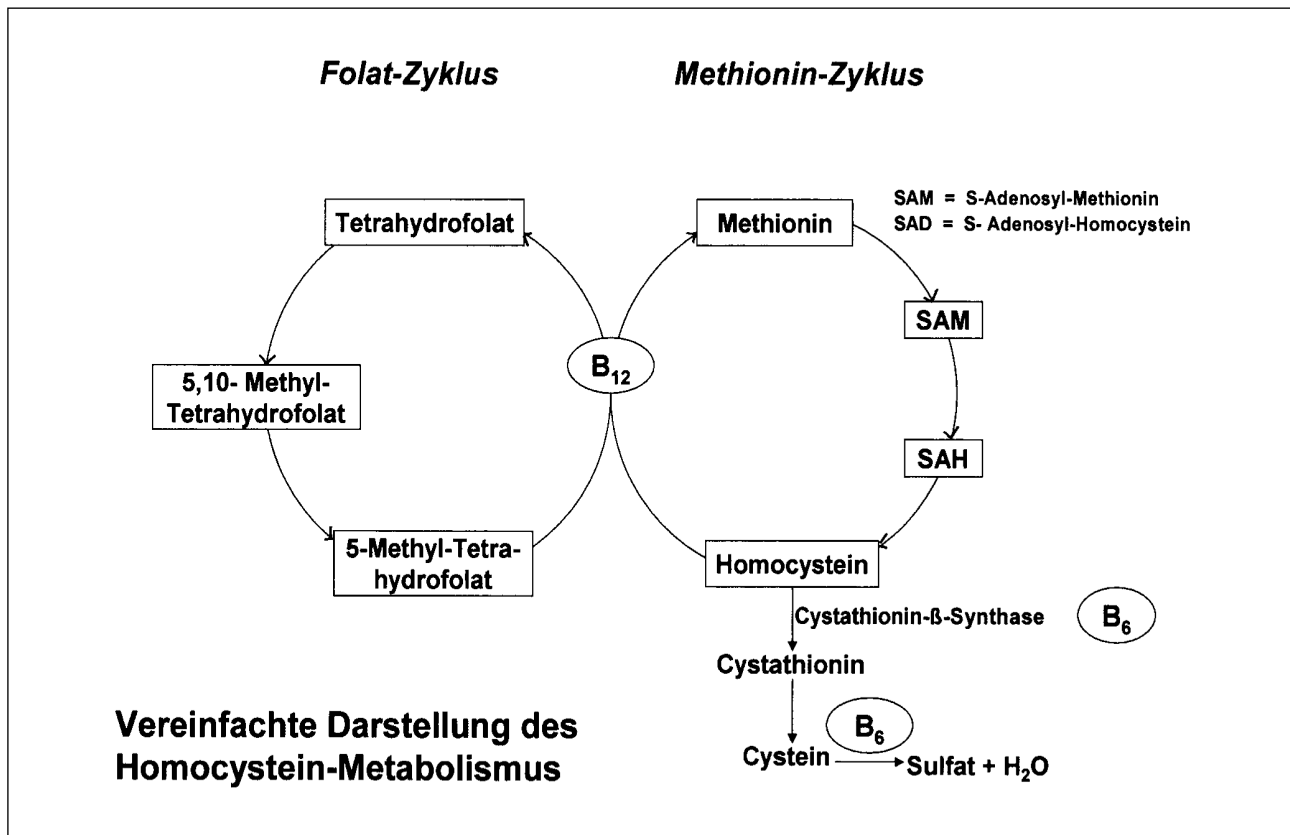
Dabei sind seltene Fälle autosomal rezessiv vererbter Stoffwechselstörungen mit stark erhöhten Homocysteinkonzentrationen im Blut ( $> 100 \mu\text{mol/l}$ ) bekannt und solche Patienten entwickeln bereits im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt cardio-vasculäre und cerebro-vasculäre Erkrankungen.

Viel häufiger jedoch sind moderat ausgeprägte Anstiege der Homocysteinkonzentrationen bei heterozygoten Verlaufsformen entsprechender Enzymdefekte. Bereits leicht erhöhte Plasmakonzentrationen von Homocystein sind nach zahlreichen Studien mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige Arteriosklerose, cardio-vasculäre Erkrankungen, cerebro-vasculäre Erkrankungen sowie einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert.

Es ist dabei schwierig, einen unteren Grenzwert für das Homocystein im Serum/Plasma zu definieren. Optimal dürften Werte unter  $8 \mu\text{mol/l}$  sein, eine Konzentration von über  $13 \mu\text{mol/l}$  wird bereits als atherogen bezeichnet.

## Homocystein und cardio-vasculäre Erkrankungen

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl von Arbeiten publiziert, die sich mit den atherogenen Wirkungen von Homocystein befassen. Diese Wirkungen dürften sich auf mehreren Ebenen abspielen wie einer erhöhten Radikalbildung, einer direkten endothelschädigenden Wirkung sowie der Modulation von Entzündungsreaktionen.



## 1. Radikalbildung

Das selenhaltige Enzym Glutathionperoxidase ist erforderlich zur Entgiftung organischer Peroxide, vor allem von Lipidperoxiden. In einer neueren Untersuchung (Chen et al., 2000) konnte gezeigt werden, dass bereits physiologische Konzentrationen von Homocystein in der Lage sind, dieses Enzym zu inhibieren. Dies weist darauf hin, dass eine erhöhte Homocysteinkonzentration in einer verstärkten oxidativen Belastung resultieren kann. An ein durch oxidativen Stress geschädigtes Endothel können sich dann vermehrt Thrombozyten anlagern und dadurch Thromben induzieren.

## 2. Effekte auf das Endothelwachstum

Wachstumshemmende Effekte von Homocystein auf vasculäre Endothelzellen konnten in einem Konzentrationsbereich von 10 bis 50 µmol/l Homocystein gezeigt werden (Wang et al., 1997). Homocystein ist auch in der Lage, die Collagensynthese in kultivierten glatten Muskelzellen auf mRNA-Ebene und damit arteriosklerotische Veränderungen zu induzieren (Tyagi, 1998). Homocystein dürfte auch in den NO-Stoffwechsel eingreifen. Patienten mit Hyperhomocysteinämie weisen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von NO-Stoffwechselprodukten auf und haben einen deutlich verringerten endothelabhängigen vasodilatatorischen Respon auf Acetylcholin (Holven et al., 2001). Diese Veränderungen sind durch Folsäuresupplementierung reversibel. Endothelschädigungen können mit einer Einschränkung der NO-Bildung einhergehen und damit Auswirkungen auf Gefäßtonus (und damit auch auf den Blutdruck) sowie auf die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten und Leukozyten an das Endothel nach sich ziehen.

## Homocystein als Risikofaktor für Demenzen und Alzheimer Erkrankung

Patienten mit cardio-vasculären Risikofaktoren sowie Patienten nach Schlaganfall haben ein erhöhtes Risiko für vasculäre Demenzen und Alzheimer Erkrankung. Eine neuere Untersuchung an Probanden der Framingham Studie ergab Zusammenhänge zwischen einer Hyperhomocysteinämie und dem Auftreten von Demenz und Alzheimer Erkrankung.

Dabei zeigte sich ein deutliches Ansteigen des Risikos an einer Demenz zu erkranken mit zunehmender Höhe der Homocysteinkonzentration. Plasmahomocysteinkonzentrationen > 14 µmol/l gingen dabei mit einer Verdopplung des Risikos für eine Alzheimer Erkrankung einher. Aus diesen Untersuchungen ist abzuleiten, dass erhöhte Homocysteinkonzentrationen ein starker und unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Demenz und Alzheimer Erkrankung sind (Seshadri et al., 2002).

---

### Literatur

Chen, N. et al.: Physiologic concentrations of homocysteine inhibit the human plasma GH peroxidase that reduces organic hydroperoxides. *J.Lab.Clin.Med.* 136, 2000, 58–65

Holven, K.B. et al.: Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am.J.Med.* 110, 2001, 536–542

Seshadri, S. et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.* 346, 2002, 476–483

Tyagi S.C.: Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am.J.Physiol.* 274, 1998, C396–C405

Wang, H. et al.: Inhibition of growth and p21 ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. *J.Biol.Chem.* 272, 1997, 25380–5