

Homocystein - ein unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose

Medizinische Bedeutung

Eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Homocysteinwerten und einem erhöhten **Risiko für Atherosklerose bzw. kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen** ist durch zahlreiche Studien belegt (z.B. Physicians Health Study, Framingham Heart Study).

Homocystein ist ein **eigenständiger Risikofaktor**, unabhängig von anderen bekannten Faktoren und ist nach den gegenwärtig vorliegenden Daten für etwa **10% des Bevölkerungsrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen** verantwortlich. Darüber hinaus besteht auch ein Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, Demenz und Polyneuropathien.

Pathophysiologie

Homocystein katalysiert aufgrund seiner Sulfhydryl-Gruppen die Bildung von freien Radikalen. Es fördert die Proliferation glatter Muskelzellen und führt über oxidative Prozesse und eine Interaktion mit Stickoxid (NO) zu einer **direkten Endothelschädigung**, die schließlich in atherosklerotischen Gefäßveränderungen resultiert.

Homocystein entsteht physiologischer Weise durch Demethylierung der essentiellen Aminosäure Methionin und wird abgebaut durch weitere Demethylierung zu Cystein (Cystathionin- β -Synthase). Durch Remethylierung kann es wieder zu Methionin resynthetisiert werden (Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase). Als **Cofaktoren** wirken hierbei **Vitamin B6** (Demethylierung) bzw. **Vitamin B12** und **Folsäure** (Remethylierung). Mögliche **Ursachen erhöhter Homocysteinwerte** sind in erster Linie genetisch bedingte Mangelzustände der genannten Enzyme oder ein Mangel der genannten Cofaktoren.

Die klassische Form der Homocystinurie (meist ein Mangel der Cystathionin- β -Synthase mit Homocysteinwerten $>100 \mu\text{mol/l}$) ist selten und geht bereits im Kindesalter mit schwerer Symptomatik einher. Wesentlich häufiger sind dagegen der Mangel an Cofaktoren sowie homo- oder heterozygote Mutationen im Gen der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR). Veränderungen des MTHFR-Gens finden sich bei bis zu 18% der KHK-Patienten.

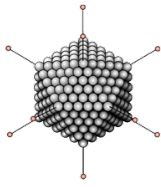
Erhöhte Werte (meist $<30 \mu\text{mol/l}$) finden sich auch bei Niereninsuffizienz

Labordiagnostik

Erforderliches **Untersuchungsmaterial**: 1ml EDTA-Plasma oder Serum

Wichtig:

- Blut **unbedingt nüchtern** abnehmen (deutlicher Anstieg der Werte z.B. 3-4 h nach einer fleischreichen Mahlzeit)
- bei längerem Stehen der Probe gelangt Homocystein aus den Erythrozyten ins Plasma und verfälscht die Werte. Das Plasma oder Serum soll deshalb innerhalb von **30 min nach Blutentnahme vom Blutkuchen abgetrennt** werden. Das so gewonnene Material ist bei Raumtemperatur mindestens 3 Tage haltbar.



Interpretation der Werte

Ähnlich wie beim Cholesterin steigt das Risiko mit steigenden Werten. Ein **Anstieg um jeweils 5 µmol/l steigert das KHK-Risiko um ca. 60% (Männer) bis 80% (Frauen)**.

Das **relative Risiko für Atherosklerose** wird z.Zt. wie folgt eingeschätzt:

Homocystein	< 9	µmol/l: normal
Homocystein	9-15	µmol/l: 1.9 fach höheres Risiko
Homocystein	15-19	µmol/l: 2.8 fach höheres Risiko
Homocystein	>20	µmol/l: 4.5 fach höheres Risiko

Bei erhöhten Homocysteinwerten sollten immer auch die Blutspiegel von **Vitamin B6, B12 und Folsäure** überprüft werden. Ein diesbezüglicher Mangel wird relativ häufig gesehen und durch entsprechende Vitamingaben lässt sich in diesen Fällen der Homocysteinspiegel meist rasch und unproblematisch senken.

Erforderliches **Untersuchungsmaterial:**

Homocystein:	1 ml EDTA-Plasma (s.o.) oder Serum
Vitamin B12 und Folsäure:	je 1 ml Serum
Vitamin B6:	1 ml EDTA-Blut oder -Plasma (gefroren)