

# Störung des Homocystein- Stoffwechsels

Dr. med. Uwe Günter  
Siegfriedstr. 204c  
10365 Berlin

[www.biologische-orthopädie-berlin.de](http://www.biologische-orthopädie-berlin.de)

# Inhalt

- ▶ **ICD**
  - ▶ **Definition**
  - ▶ **Synonym**
- 

# ICD/Definition/Synonym

- ▶ E72.1 (Störungen des Stoffwechsels schwefelhaltiger Aminosäuren) bzw. R79.9 (sonstige näher bezeichnete abnorme Befunde der Blutchemie)
- ▶ **gestörte (Re)–Methylierung** mit Erhöhung des **Metaboliten** Homocystein im Gewebe, Serum und Urin und klin. Folgen
- ▶ je nach Serumwerten (laut der FRAMINGHAM–Studie ab  $14\mu\text{mol/l}$ ) (Hyper)homocysteinämie
- ▶ klassisch: Homocysteinurie (HCU)

# Inhalt

## ► Historie

# Historie (1)

- ▶ **Newburgh** stellte zwischen 1915–1925 die These auf, dass Proteine für die Bildung atherosklerotischer Plaques verantwortlich sind
- ▶ **Müller** isolierte 1922 eine „schwefelhaltige Aminosäure“
- ▶ 1925 korrigierte **Odake** die Formel und gab ihr den Namen „Methionin“.
- ▶ 1931 bestimmten **Barger** und **Coyne** die Struktur

# Historie (2)

- ▶ 1932 beschrieb **Vigneaud** chemische Struktur von Homocystein als Demethylierungsprodukt von Methionin
- ▶ ab 1939 synthetisierte **Folkers** Varianten des Vitamin B6 sowie mehrere Vitamin-B6-abhängige Enzyme
- ▶ Die Reindarstellung der Folsäure (B9) gelang 1940–1948 **Pfiffner, Stokstad und Snell**.

# Historie (3)

- ▶ 1955 publizierte **Hodgkin** die Struktur von Cyanocobalamin (B12) per Röntgen-Strukturanalyse
- ▶ 1959 beschrieb **Field** Symptome zweier Schwestern, bei denen 1962 **Carson** und **Neil** Cystein im Urin und **Dent** Homocystein im Urin fanden
- ▶ **Finkelstein** und **Mudd** beschrieben 1965 den Methionin-Metabolismus

# Historie (4)

- ▶ 1968 erforschte **McCully** genetischen Zusammenhang bei Homocystinurie durch Mangel an Cystathionin- $\beta$ -Synthase mit dem Kofaktor B6
- ▶ Später wurden weitere Defekte von Enzymen mit Vitaminen als Kofaktoren entdeckt, die ebenfalls zu Störungen im Methioninstoffwechsel führen können



# Inhalt

- ▶ **Häufigkeit**

# Häufigkeit

- ▶ **klassische Homocysteinurie (Cystathionin- $\beta$ -Synthetase-Mangel)** 1:50.000 – 1:1.000.000 (*Harms und Wendel 2002*)
- ▶ mittelschwere (30 – 100  $\mu\text{mol/l}$ ) und milde Form (bis 30  $\mu\text{mol/l}$ ) der Homocysteinämie bei phänotypisch unauffälligen **heterozygoten** Merkmalträgern 0,4–1,5%
- ▶ **thermolabile Mutante des MTHFR-Enzyms** (häufigste Störung des Homocystein-Stoffwechsels) 5–20%

# Inhalt

- ▶ **Ätiologie**
  - ▶ **Risiko**
- 

# Ätiologie (1)

- ▶ **autosomal** rezessiv vererbte klassische Homocysteinurie aufgrund **Homozygotie** für Defekt der zytosolischen **Cystathionin- $\beta$ -Synthase** (CBS)
- ▶ Gen auf Chromosom 21q22.3 kann 60 verschiedene Mutationen aufweisen
- ▶ auch heterozygote Formen
- ▶ Vitamin B6 beeinflussbare und nicht beeinflussbare Formen (*Störk und Angerer 1997, Harms und Wendel 2002*)

# Ätiologie (2)

- ▶ **autosomal rezessiv** vererbter Mangel an Aktivität der **Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)** beruht auf Gendefekt auf Chromosom 1p36.3 mit 25 Mutationsmöglichkeiten
- ▶ häufigste Mutation Austausch Alanin gegen Valin an der Position C677T
- ▶ homozygot (seltener heterozygot) **thermolabiler** Genpolymorphismus mit bis zu 50% verminderter Leistung (*Födingner et al. 1999*)

# Ätiologie (3)

- ▶ verminderte Aktivität der **Methionin-Synthase** (MS) durch Gendefekt oder einen zytosolischen Defekt der Synthese von Methylcobalamin und/oder Adenosylcobalamin
- ▶ Es existieren vermutlich weitere **Genpolymorphismen und -defekte mit Mangel** an Vitaminen (v.a. der B-Gruppe) (*Störk und Angerer 1997, Harms und Wendel 2002*)

# Risiko

- ▶ sekundärer **Mangel** an Vitamin B6, B12 und B9 durch
- ▶ **Erkrankungen:** Adipositas, Hypertonie, Insulinresistenz und Hyperlipidämie (*Reuter 2010*), Nierenerkrankungen und Medikamente wie MTX (*Harms und Wendel 2002*)
- ▶ **Lebensweise:** Alkoholkonsum (*Bleich et al. 2001, Bleich et al. 2005*), Rauchen, Kaffee, Bewegungsarmut (*Ploder et al. 2010*)

# Inhalt

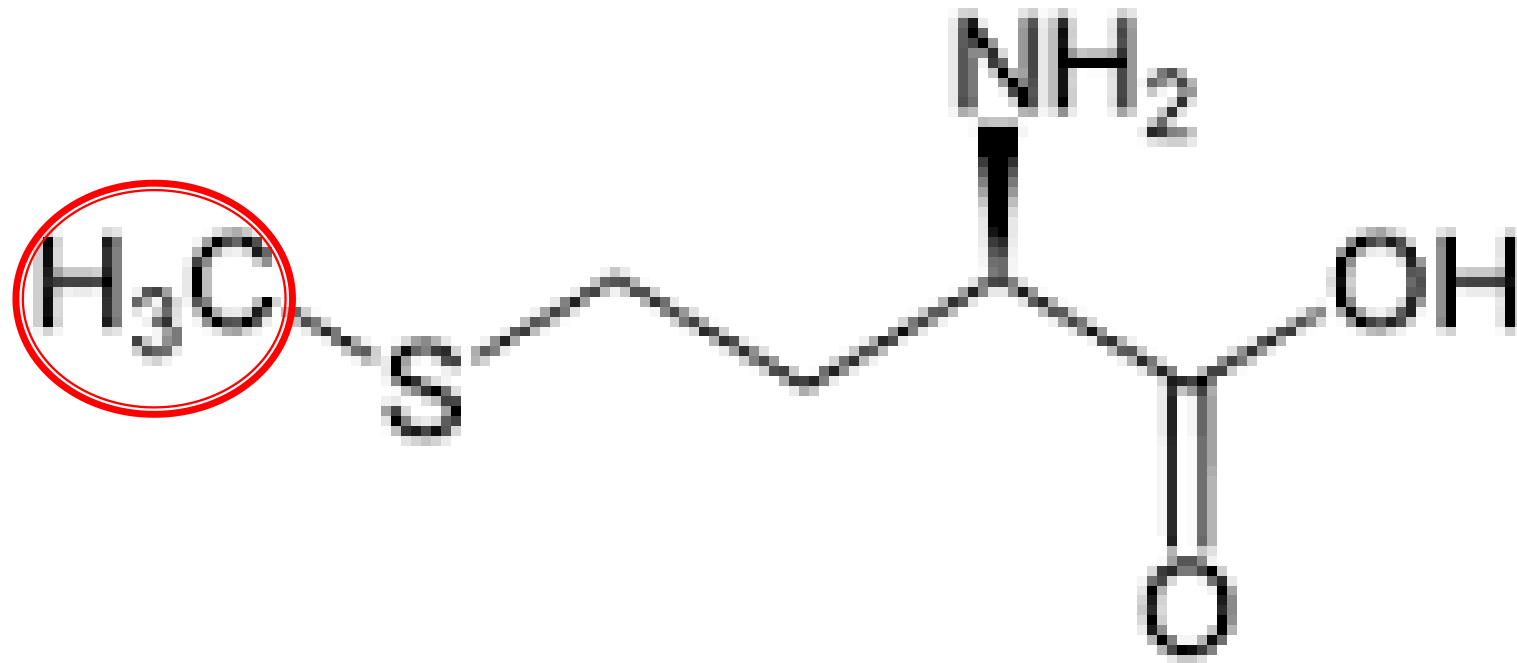
- ▶ **Chemie**
  - ▶ **Physiologie**
  - ▶ **Pathogenese**
- 



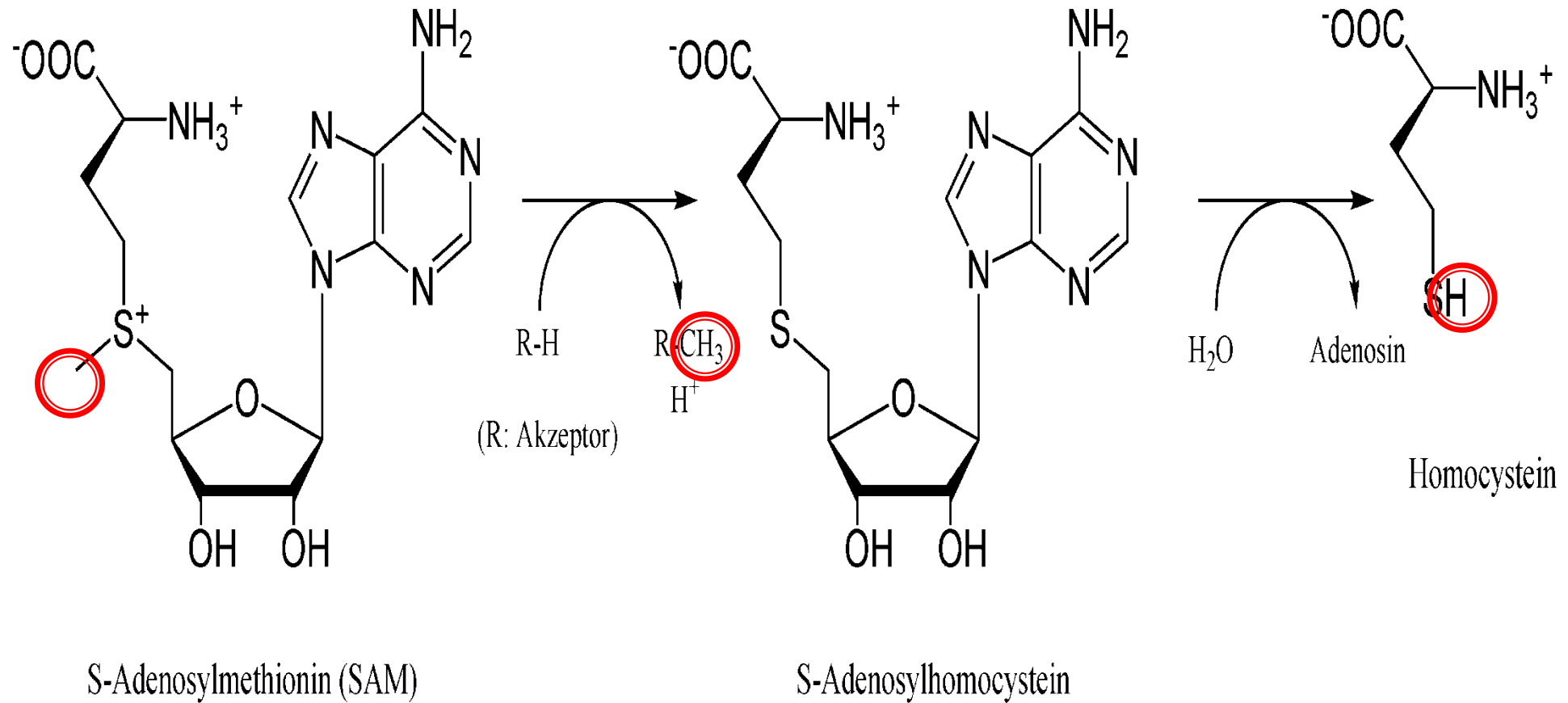
# Chemie

- ▶ Homocystein: **Zwischenprodukt** des C1 – bzw. Ein-Kohlenstofftransfers
- ▶ entsteht durch Demethylierung von **L-Methionin** als Methyl-Donor
- ▶ täglich etwa 2g Methionin in der Nahrung
- ▶ L-Methionin v.a. zur Bildung von **S-Adenosylmethionin (SAM)** biochemisch genutzt (*Reuter 2010*)

# Chemie (Methionin)

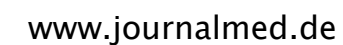


# Chemie (SAM / Homocystein)



# Physiologie (1)

- ▶ Ist **Abbau** von Homocystein gestört, sind Methylierungsreaktionen in der Zelle gestört (*Durand et al. 2001*).
- ▶ täglich in den Körperzellen etwa 15 bis 20mmol Homocystein produziert (*Reuter 2010*)
- ▶ zur Regulierung des Homocysteinspiegels ausreichende Versorgung mit **Betain, Vitamin B6, 9 und 12** erforderlich (*Weikert et al. 2010*)



# Physiologie (2)

- ▶ aus L-Homocystein und **Methylentetrahydrofolat** (B9) durch **Methionin-Synthetase** (MS) L-Methionin in einer Remethylierung gebildet
- ▶ MS benötigt **Cobalamine** (B12) als Coenzym
- ▶ dadurch Homocystein als Methylgruppenakzeptor Teil des Methioninrecyclings
- ▶ **Methylentetrahydrofolat-Reduktase** (MTHFR) ein Schlüsselenzym bei dieser Reaktion (*Reuter 2010*)

# Physiologie (3)

- ▶ zusätzlich Homocystein in Leber und Niere über die Betain-Homocystein-Methyl-Transferase zu Methionin umgewandelt
- ▶ Coenzym ist **Betain** (*Harms und Wendel 2002*)
- ▶ letztlich wird Homocystein durch Kondensation mit **Serin** über **Cystathionin** zu **Cystein** und **Glutathion** abgebaut
- ▶ hierbei **Vitamin B6**-abhängige Cystathion- $\beta$ -Synthetase (CBS) SH-Gruppenlieferant (*Reuter 2010*)

# Pathogenese (1)

- ▶ Erhöhte Homocysteinspiegel resultieren aus
  - eingeschränkten Enzymaktivitäten (1. **CBS**, 2. **MTHFR**, 3. **MS**) bzw. der B12-abhängigen **Methylmalonyl-Mutasen** (hier auch Methylmalonacidämie) sowie aus
  - Defiziten bzw. Mangel der Vitamine **Pyridoxin**, **Folsäure** und **Cobalamin** selbst (*Harms und Wendel 2002*)



# Pathogenese (2)

- ▶ dadurch toxische Schädigung der **Gefäßwand** (Oxidation von Cholesterin und Lipoproteinen, erhöhte O<sub>2</sub>-Radikal- und erniedrigte NO-Bildung mit **endothelialer Dysfunktion**)
- ▶ erhöhte Thromboseneigung, Bildung von Schaumzellen, Plaques, Hyperplasie von glatten Muskelzellen im Plaque, Plättchenaggregation bzw. Hemmung von Thrombomodulin und Protein C (*Störk und Angerer 1997*)

# Inhalt

## ► Klinik

# Klinik

- ▶ von Artherosklerose, **Herzinfarkt**, **Apoplex** usw. aber auch **Thrombose(neigung)** und dadurch Erkrankungen wie **Maculadegeneration**,
- ▶ über dementielle und MS-ähnliche Prozesse (durch Störungen des Stoffwechsels diverser Transmitter und des Myelin) mit **Alzheimer** und **Depression**,
- ▶ bis zur **Osteoporose**

# Inhalt

- ▶ **Labor/Einteilung/Differentialdiagnostik**

# Labor

1. Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay
2. Radioimmunoassay
3. Hochleistungsflüssigkeitschromatographiemmunassay
  - ▶ Material: EDTA- oder Fluorid-Blut
  - ▶ da Homocystein von roten Blutkörperchen freigesetzt wird, kommt es ohne Zusatz von Hemmstoffen zu einem Anstieg von ca. 10 % pro Stunde

# Einteilung

- ▶ nach Kang
  - ▶ leicht ( $<30\mu\text{mol/L}$ ), moderat ( $31-100\mu\text{mol/L}$ ), schwer ( $>100\mu\text{mol/L}$ )
- ▶ nach DACH-LIGA
  - ▶  $< 10\mu\text{mol/L}$  günstig, kein Handlungsbedarf
  - ▶  $>10 - 12\mu\text{mol/L}$  Handlungsbedarf bei **kardiovaskulärem Risikoprofil**
    - ▶  $>12\mu\text{mol/L}$  Hyperhomocysteinämie mit Handlungsbedarf für alle

# Differentialdiagnostik

- ▶  $<10 \mu\text{mol/L}$  Normalwert
- ▶  $11-30 \mu\text{mol/L}$  meist **Vitalstoffmangel** (Vitamine B6,9 und 12),  
**Medikamente, Erkrankungen**
- ▶  $31-100 \mu\text{mol/L}$  Verdacht auf angeborene Störung im  
Stoffwechsel des Homocystein (**heterozygote**  
Homocysteinämie)
- ▶  $>100 \mu\text{mol/L}$  Verdacht auf angeborene Störung im  
Stoffwechsel des Homocystein (**homozygote**  
Homocysteinämie)

# Inhalt

## ► Therapie



# Therapie (1)

- ▶ bei Minderung der CBS (B6)
  - B6 bis max. 600mg/d, Methionin-Diät <50mg/kg KG,
  - bei B6 nonresponse Cystein 100–150mg/kg KG und Betain 6–9g/d  
(*Helwig 1983*)
- ▶ bei Minderung der MTHFR (B9)
  - Betain (*Harms und Wendel 2002*)
- ▶ bei Minderung der MS (B12)
  - Hydroxycobalamin und Betain (*Harms und Wendel 2002*)

# Therapie (2)

- ▶ je nach Laborwert
  - B6=50mg
  - Folsäure=1mg
  - B12=1mg
  - mit einer durchschnittlichen Senkung um 55% am effektivsten (*Siegers et al. 2013*)

# Inhalt

- ▶ **Prognose**
- ▶ **Diskussion**

# Prognose (1)

- ▶ bei um 5  $\mu\text{mol/L}$  höhere Homocysteinspiegel
  - für Männer besteht ein 1,6fach und
  - für Frauen ein 1,8fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (*Störk und Angerer 1997*)
- ▶ nach Bots bzw. ROTTERDAM-Studie Risikoerhöhung von 6–7% pro  $\mu\text{mol/L}$  Homocysteinanstieg (*Reuter 2010*)

# Prognose (2)

- ▶ in prospektiver PHYSICIANS–HEALTH–Studie Erhöhung von 12% dreifach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt
- ▶ dazu Rauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes und Hyperlipidämie additiv, synergistisch und überproportional
- ▶ an sich Hyperhomocysteinämie unabhängiger Risikofaktor (*Reuter 2010*)

# Diskussion

- ▶ laut Cochrane Collaboration Supplementierung von **B-Vitaminen** für die Prävention von Herz-Krankheiten **keine** Rolle (*Martí-Carvajal A.J. et al 2009*)
- ▶ Metaanalyse aus dem gleichen Jahr zeigt, dass Einnahme von **Folsäure** bei bekannten Gefäßschäden und hohem Gefäßrisiko, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion Fortschreiten der Arteriosklerose **verhindern** kann (*Qin X et al. 2012*)