

Angeborene Thromboseneigungen (IV)

Homocystein und MTHFR-Polymorphismen

In unserer losen Reihe zum Thema Thrombophilie möchten wir Ihnen heute eine häufige Entgleisung des Stoffwechsels vorstellen, die zu Gefäßverschlüssen führen kann: Die Erhöhung des Homocysteinspiegels (Hyperhomocysteinämie):

1. Was ist Homocystein?

Homocystein entsteht im Blut beim Abbau bestimmter Eiweiße (der Aminosäure Methionin), die mit der Nahrung aufgenommen werden. Das Homocystein wirkt bei erhöhten Blutkonzentrationen schädlich auf die Innenschicht der Gefäße (Endothel), erleichtert die Anlagerung von „schlechtem“ Cholesterin (LDL) und führt so bei erhöhten Werten im Blut zu einem deutlich erhöhten Risiko von Gefäßverschlüssen sowohl der Arterien (Herzinfarkte, Schlaganfälle, Thrombosen, Embolien) als auch der Venen (Thrombose, Lungenembolie).

Ein Zusammenhang mit einer erhöhten Rate von Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit erhöhtem Homocysteinspiegel wie z. B. Fehlgeburten ist ebenfalls beschrieben worden.

Der Normalwert des Homocysteins liegt unter 13 $\mu\text{mol/l}$. Etwa 5 – 7 % der Bevölkerung haben einen erhöhten Homocysteinspiegel.

2. Was sind die Ursachen für erhöhte Homocysteinspiegel?

☐ Verhalten und Ernährung: Die wesentlichen Ursachen für einen erhöhten Homocysteinspiegel sind nicht angeboren, sondern liegen im Verhalten des Patienten, und zwar v.a. in seiner Ernährung! Ein erhöhter Homocysteinspiegel gibt meist Hinweis auf eine „ungesunde“ Lebensweise mit ungenügender Vitaminversorgung, meist essen die betroffenen Patienten zu wenig Salat und Gemüse. Insbesondere die Folsäure ist wichtig für den Homocysteinstoffwechsel, ein Folsäure-Mangel führt zu erhöhten Homocystein-Werten. Weitere unverzichtbare Vitamine im Homocystein-Stoffwechsel sind die Vitamine B₆ und B₁₂. Sowohl die Folsäure als auch die genannten B-Vitamine werden im wesentlichen über Salat und Gemüse sowie Vollkornprodukte zugeführt (s. u.).

→ Eine Fehlernährung ist daher die häufigste Ursache für einen erhöhten Homocystein-Spiegel! Auch das Rauchen spielt eine wesentliche Rolle, Raucher haben in der Regel deutlich höhere Homocysteinspiegel als Nichtraucher!



Dr. med. Hannelore Rott

☐ Genetische Ursachen: Ein Enzym, das für den Abbau des Homocystein verantwortlich ist, ist die sog. **MTHFR** (Methylentetrahydrofolatreduktase). Dieses Enzym kann in veränderter Form vorliegen (MTHFR-Polymorphismus C677T oder A1298C, ggf. noch weitere). Ein „Polymorphismus“ bezeichnet eine Genveränderung, die in der Bevölkerung sehr häufig vorkommt. Diese Polymorphismen führen zu einer Funktionsminderung des Enzyms und können damit zu erhöhten Homocystein-Spiegeln führen. Da alle Chromosomen beim Menschen in doppelter Form vorliegen, kann entweder nur ein Chromosom betroffen sein (heterozygoter Merkmals-Träger) oder beide Chromosomen (homozygoter Merkmals-Träger). Homozygote Träger haben höhere Homocysteinspiegel als heterozygote. Insgesamt erhöht also das Vorliegen eines MTHFR-Polymorphismus die Wahrscheinlichkeit, einen erhöhten Homocysteinspiegel zu entwickeln. Homozygote Merkmalsträger der MTHFR-Polymorphismen haben durchschnittlich höhere Homocysteinspiegel als heterozygote Merkmalsträger, diese wiederum durchschnittlich höhere Homocysteinspiegel als Menschen ohne Polymorphismus im MTHFR-Gen. Die Polymorphismen im MTHFR-Gen sind recht häufig, ca. 45 % der Bevölkerung sind heterozygote Merkmalsträger, ca. 15 % sind homozygote Merkmalsträger. Die Polymorphismen der MTHFR sind in der Bevölkerung deutlich häufiger als erhöhte Homocysteinspiegel. Hieraus folgt, dass die Genetik nicht die entscheidende Rolle spielt bei der Entwicklung eines erhöhten Homocysteinspiegels, sondern vielmehr die Lebensweise (s.o.) des Patienten.

Merke: Träger eines MTHFR-Polymorphismus, die einen normalen Homocysteinspiegel haben,

tragen kein erhöhtes Risiko für Gefäßverschlüsse und bedürfen daher auch keinerlei Behandlung. Lediglich die Genveränderung stellt also sicher keine „Erkrankung“ dar, sondern ist immer in Zusammenhang mit dem Homocysteinspiegel und anderen Laborwerten sowie den ggf. vorliegenden Vorerkrankungen zu bewerten!

□ Andere schwere angeborene Stoffwechseldefekte (Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel, totales Fehlen der MTHFR u.a.) des Homocysteinereislaufs können vorkommen, sind aber glücklicherweise extrem selten. Die Homocysteinerhöhung ist bei diesen Patienten so stark, dass oft schon betroffene Kinder an Gefäßverschlüssen und geistigen Störungen erkranken.

□ Lebensalter:

Kinder haben fast nie erhöhte Homocysteinspiegel (außer bei den o. g. schweren Stoffwechseldefekten), ab der Pubertät steigt der Homocysteinspiegel aber an, und zwar in der Regel je nach Lebensweise und genetischem Polymorphismus im Schnitt um ca. 1 – 1,5 $\mu\text{mol/l}$ pro 10 Lebensjahre. Bei Kindern ist also die Untersuchung des Homocysteinspiegels im Rahmen einer Familienuntersuchung meist wenig sinnvoll, weil unergiebig.

□ Perniziöse Anämie = Morbus Biermer:

Bestimmte Patienten können Vitamin B_{12} nicht über den Magen-Darm-Trakt aufnehmen. Ihnen fehlt der sog. Intrinsic-Faktor, Vit. B_{12} kann aber nur mit Intrinsic-Faktor zusammen im Darm aufgenommen werden. Ursächlich ist hier eine bestimmte Erkrankung des Magens (sog. Autoimmungastritis, oft in Zusammenhang mit einer Infektion des Magens durch das Bakterium *Helicobacter pylori*). Diese Patienten haben schleichende neurologische Störungen (Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen, Schwäche und Taubheitsgefühle, selten Depressionen und Halluzinationen u.a., oft (aber nicht immer) eine Blutarmut mit vergrößerten roten Blutkörperchen (sog. MCV erhöht) und in der Regel auch einen erhöhten Homocysteinspiegel mit einem entsprechend erhöhten Risiko für Gefäßerkrankungen. Die Homocysteinspiegel dieser Patienten sind bemerkenswerterweise oft außerordentlich hoch!

□ Nierenfunktionsstörungen:

Patienten mit einer Schwäche der Nierenfunktion haben fast regelmässig einen erhöhten Homocysteinspiegel. Ursache hierfür ist die

Tatsache, dass Homocystein auch über die Niere ausgeschieden wird. Bei Patienten mit Nierenschwäche häuft sich das Homocystein an (Kumulation). Bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten, korreliert z. B. die Überlebensrate des Transplantates mit der Höhe des Homocysteinspiegels.

□ Schilddrüsenunterfunktion;

□ Medikamente: Methotrexat (Folsäure-Antagonist!), Antiepileptika, Theophyllin u.a.

3. Wie wird das behandelt?

Wenn bei Ihnen ein erhöhter Spiegel von Homocystein gefunden worden ist, sollte dieser gesenkt werden. Man tut dies mit einer erfreulicherweise sehr harmlosen Therapie, nämlich mit einer Kombination aus Vit. B_6 , Vit. B_{12} und Folsäure. In der Regel reicht hier eine normales, auch im Super- oder Drogeriemarkt erhältliches Multivitaminpräparat aus. Es sollte darauf geachtet werden, dass tgl. 0,5 – 0,8 mg Folsäure, 2 – 6 mg Vit. B_6 und 3 – 6 μg Vit. B_{12} enthalten sind (Empfehlungen der sog. DACH-Liga). Eine weitere Möglichkeit sind Frühstückscerealien (Müsli etc.), die mittlerweile häufig mit diesen Vitaminen angereichert sind. Es sollte eine dauerhafte Therapie erfolgen, bis der Homocysteinspiegel weit in den Normbereich abgesenkt wurde. Eine halbjährliche Kontrolle des Homocysteins sollte obligat sein, da nach Absetzen der Vitamine der Homocystein-Spiegel in den nächsten 4 – 5 Monaten wieder sukzessive auf die erhöhten Ausgangswerte ansteigen kann.

Auch die AHA (American Heart Association) empfiehlt seit Januar 1999 diese Vorgehensweise bei Herzinfarktpatienten.

Folsäure ist im wesentlichen in folgenden Nahrungsmitteln enthalten:

- Leber;
- Vollkornprodukte;
- Hülsenfrüchte;
- Kartoffeln;
- Grünes Blattgemüse;
- Nüsse.

Um den durchschnittlichen Tagesbedarf an Folsäure zu decken, reichen folgende Mengen der betreffenden Lebensmittel aus:

- Kalsbsleber 160g
- Sonnenblumenkerne 400g
- Hüherei, Eigelb 300g
- Weizenkeime 130g

Für viele Menschen ist die Einhaltung dieser Mengen aber schwierig, dann sollte eben auf ein Vitaminpräparat wie oben beschrieben zurückgegriffen werden.

Eine Vermeidung der Aminosäure Methionin, aus der das Homocystein gebildet wird, ist kaum möglich, da es sich um eine sog. essentielle Aminosäure handelt. Essentielle Aminosäuren kann der menschliche Körper nicht selber herstellen, sondern sie müssen von außen mit der Nahrung zugeführt werden. Methionin ist im wesentlichen in Milchprodukten, Fleisch und Wurst enthalten. Ein Methioninmangel wäre schädlich.

Manchmal müssen je nach Art des Gefäßverschlusses allerdings zusätzliche gerinnungshemmende Medikamente verabreicht werden (z. B. ASS, Marcumar®).

Die Gendefekte selbst kann man nicht behandeln, dieses wäre ohnehin nur bei den seltenen schweren Defekten interessant.

➔ Nochmals: Träger eines häufigen MTHFR-Polymorphismus (MTHFR C677T oder A1298C), die einen normalen Homocysteinspiegel haben, tragen kein erhöhtes Risiko für Gefäßverschlüsse und bedürfen daher auch keinerlei Behandlung. Lediglich der Homocysteinspiegel sollte bei diesen Patienten etwa halbjährlich kontrolliert werden.

4. Wie ist das mit der Vererbung

Bei den MTHFR-Polymorphismen handelt es sich um erbliche Genveränderungen, die Männer und Frauen gleichermaßen betreffen (Erbgang autosomal dominant). Für Blutsverwandte 1. Grades (Kinder, Eltern, Geschwister) besteht daher eine hohe Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Merkmalsträger zu sein. Eine Familienuntersuchung kann daher bei an Gefäßverschlüssen erkrankten Familienmitgliedern sinnvoll sein, ist aber bei Kindern noch nicht zwingend notwendig. Da die ersten Gefäßprobleme in der Regel frühestens nach der Pubertät auftreten, sollte bei Kindern erst ab der Pubertät eine Bestimmung des Homocysteinspiegels erfolgen.

5. Schwangerschaft

Ein Folsäuremangel und damit ein erhöhter Homocysteinspiegel in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft bedeutet ein erhöhtes Risiko für bestimmte Missbildungen des Nervensystem des ungeborenen Kindes. Dies dürfte eine wesentliche Ursache für die erhöhte Fehl-

geburtenrate bei Frauen mit erhöhtem Homocysteinspiegel sein. Ein erhöhter Homocysteinspiegel sollte daher vor einer geplanten Schwangerschaft gesenkt werden. Die meisten Frauen erhalten heutzutage von Ihren Gynäkologen bei Kinderwunsch oder Frühschwangerschaft glücklicherweise ohnehin eine Folsäureprophylaxe. Somit tritt die Problematik des erhöhten Homocysteinspiegels in der Schwangerschaft mehr und mehr in den Hintergrund, ist aber in Einzelfällen immer noch relevant! Daher sollte der Homocysteinspiegel bei Frauen mit unklaren Fehlgeburten und/oder anderen Schwangerschaftskomplikationen (sog. Gestose, z. B. Präeklampsie, Eklampsie, Wachstumsstörungen beim Ungeborenen, Thrombosen in der Schwangerschaft etc.) überprüft und ggf. behandelt werden.

6. Was kann ich tun?

Bei erhöhtem Homocysteinspiegel wird dieser mit Folsäure und B-Vitaminen wie oben beschrieben gesenkt. Als Träger eines MTHFR-Polymorphismus, insbesondere als homozygoter Träger, und normalem Homocysteinspiegel sollten Sie auf Ihre Ernährung achten und sich vollwertig und vitaminreich ernähren (viel Salat und Gemüse). Ggf. können sporadisch Vitaminpräparate wie oben beschrieben als Vorbeugung eingenommen werden.

Weitere Risikofaktoren sollten vermieden werden (Rauchen aufgeben oder zumindest stark reduzieren!), eine Untersuchung der Blutfettwerte (Cholesterin etc.) sollte erfolgen und bei erhöhten Werten ebenfalls behandelt werden. Der Blutdruck sollte im Falle einer Hochdruckerkrankung optimal eingestellt werden, gleiches gilt für eine evtl. zusätzlich vorliegende Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus). Bei Übergewicht sollte eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivitäten sind als Gefäßschutz sehr zu empfehlen. Sind bereits Gefäßprobleme aufgetreten, sollten sie sich zur Vermeidung eines erneuten Gefäßverschlusses sorgfältig an die vorgeschriebene gerinnungshemmende Medikation in Kombination mit den vom Arzt empfohlenen Vitaminen halten.

Anmerkung: Seit Anfang 2004 sind Vitaminpräparate für gesetzlich Versicherte nicht mehr verschreibungs- bzw. erstattungsfähig. Dies gilt leider auch für Patienten erhöhtem Homocysteinspiegel. Die Kosten der Therapie müssen also komplett selber getragen werden. Lassen Sie sich aber ggf. von ihrem Arzt oder Apotheker ein passendes Vitaminpräparat empfehlen oder lassen sie sich von ihrem Arzt ein sog. „grünes Rezept“ hierüber ausstellen.

Dr. med. Hannelore Rott, Fachärztin für Transfusionsmedizin;
Gemeinschaftspraxis Prof. Trobisch/Dr. Rott, Königstr. 53,
47051 Duisburg; www.trobisch.de, E-mail: praxis@trobisch.de