

M. Weiß

Homocystein – ein kardiovaskulärer Risikofaktor? – betrachtet unter sportmedizinischen Aspekten

Homocystein – a cardiovascular risk factor?

Sportmedizinisches Institut, Universität Paderborn

Zusammenfassung

Homocystein (Hcy) ist ein Zwischenprodukt im Methionin-Homocystein-Glutathion-Stoffwechselsystem. Sechs verschiedene Enzymdefekte oder mangelnde Verfügbarkeit von Folsäure, Vitaminen B 6 und B 12 sowie Serin können zur Hyperhomocysteinämie (HyperHcyämie) führen, die als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt. Retrospektive Studien kommen zu einer höheren Risikoeinschätzung bezüglich des arteriosklerotischen Risikopotentials als prospektive mit langem follow up und Interventionsstudien können nicht durchweg diese Einschätzung bestätigen. Die Ursache für thromboembolische Komplikationen bei HyperHcyämie werden mit der direkten oder indirekten oxidativen Zelltoxizität und der prokoagulatorischen Wirkung auf Thrombomodulin und Protein C gesehen. Kurze hochintensive und konsumierende extensive Belastungen wie hochintensives Training können zum PlasmaHcy-Anstieg führen, moderate Ausdauerbelastung und entsprechendes Training können den PlasmaHcy-Spiegel geringfügig senken. Sportmedizinisch sollte die Hcy-Forschung sowohl unter präventiven Aspekten wie im Hinblick auf die Trainingssteuerung zur Erkennung kataboler Situationen interessant sein. Symptome von Ermüdung und Übertraining lassen sich aus diesen Stoffwechselzusammenhängen erklären.

Schlüsselwörter: Homocystein, kardiovaskuläres Risiko, Belastung, Training

Biochemie

Homocystein (Hcy) ist ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäure Methionin und eine Vorstufe der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein. Letztere hat selbst Redox-Eigenschaften und ist gleichzeitig der limitierende Schritt in der Synthese des wichtigsten antioxidativen Systems Glutathion (Abb. 1). Neben den Redox- und Entgiftungs-Funktionen durch Glutathion hat das Methionin-Homocystein-Glutathion-(MHG-)System Stoffwechsel-Bedeutung durch die Rolle des Methionins nach Aktivierung zum S-Adenosyl-Methionin (SAM) als Methylgruppendonator in der Synthese einer ganzen Reihe vital bedeutender Verbindungen wie Kreatin, Carnitin, Adrenalin/Noradrenalin, Cholin/Acetylcholin, Phosphatidylcholin, Thymin. Etwa 75% des Plasma-Hcy stammen aus der Kreatin-Synthese in der Leber

Summary

Homocysteine (Hcy) is an intermediate in the methionine-homocysteine-glutathione-system. Six enzymes or reduced availability of folic acid, vitamin B 6 or B 12 as well as serine might be involved in hyperhomocysteinaemia (hyperHcyemia). HyperHcyemia is thought to be an independent risk factor for arteriosclerotic diseases, but prospective studies with longer follow up do not support this opinion derived from retrospective studies. Thromboembolic complications due to hyperHcyemia seem to be due to disturbances in the redox potential and direct or indirect oxidative damage of proteins. Furthermore, endothelial reduced externalisation of thrombomodulin and protein C activity disturb hemostasis. Short intensive or extensive endurance exercise as well as high-intensity training may increase plasma Hcy levels while moderate endurance exercise or training may decrease it. Sports medicine research should be interested in Hcy because of preventive aspects and as a possible indicator of catabolism in training. Symptoms of fatigue and overstrain might be explained by Hcy metabolism.

Key words: homocysteine, cardiovascular risk, exercise, training, overstrain

(30), und die Korrelation mit Kreatinin gilt als Indiz für die Verknüpfung des MHG-Systems mit dem Kreatin-Stoffwechsel (28).

Der Abbau von Hcy erfolgt entweder über Cystathionin zu Cystein mittels des Vitamin B6 - abhängigen Enzyms Cystathionin-Synthetase unter Verbrauch von Serin oder durch Rückmethylierung zu Methionin mittels des Vitamin B12 - abhängigen Methylgruppen - übertragenden Systems der Tetrahydrofolsäure ebenfalls unter Verbrauch von Serin (Abb. 1). Der Hcy-Stoffwechsel ist also abhängig von den Vitaminen B6 und B12 sowie von der Verfügbarkeit von Folsäure und Serin. Alternativ zu Serin kann bei der Rückmethylierung auch Betain eingesetzt werden. Enzym-Defekte oder mangelnde Verfügbarkeit von Folat oder Serin können zur Hyperhomocysteinämie (HyperHcyämie) führen (Werte > 14 µmol/l, 4).

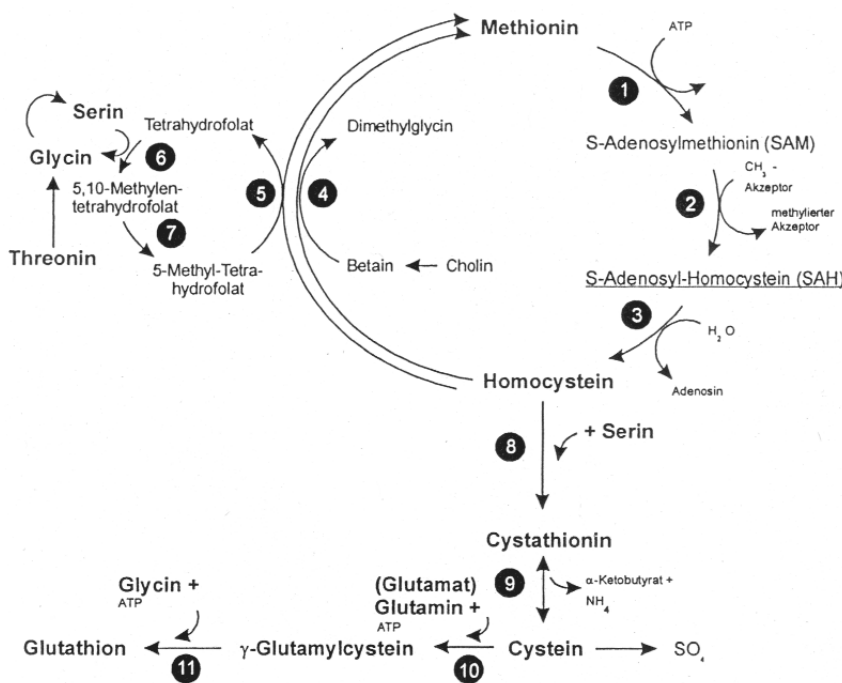


Abbildung 1: Homocystein im Mittelpunkt des Methionin-Homocystein-Glutathion-Stoffwechsel-Systems und die darin beteiligten Enzyme:

- 1=S-Adenosyl-L-Methionin-Synthetase = Methionin-Adenosyl-Transferase
- 2=Transmethylierungsreaktionen
- 3=S-Adenosyl-L-Homocystein-Hydrolase
- 4=Betain-Homocystein-Methyl-Transferase
- 5=Homocystein-Methyl-Transferase = Methionin-Synthetase, B12-abhängig
- 6=Serin-Transhydroxymethylase, B6-abhängig
- 7=Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)
- 8=Cystathionin-β-Synthetase, B6-abhängig
- 9=γ-Cystathionase = Cystathionin-gamma-Lyase, B6-abhängig
- 10=Glutaryl-Cystein-Synthetase
- 11=Glutathion-Synthetase

Zur klinischen Diagnostik reicht oft die Spontanmessung des PlasmaHcy-Spiegels, bei wissenschaftlichen Fragestellungen und zur Aufdeckung subklinischer Enzymdefekte erfolgt der Methioninbelastungstest. Die PlasmaHcy-Spiegel sind im wesentlichen nahrungsabhängig (Vitamine B6, B12 und Folsäure), außerdem vor allem bei Männern altersabhängig. Durch den Einfluss von Geschlechtshormonen variieren die Werte mit dem Menstruationszyklus, bei Schwangerschaft und bei Hormonersatztherapie (9, 12). Im Plasma liegt Hcy zu 65% protein-gebunden vor und zu ca. 35% als freies Hcy in reduzierter oder oxidiert Form oder als gemischtes Disulfid zum Beispiel mit Cystein.

Klinische Bedeutung

Das Krankheitsbild der Homocysteinurie (Plasmaspiegel weit über 50 µmol/l), beruhend auf einem homozygoten Cystathionin-Synthetase-Mangel, wurde 1962 erstmals beschrieben. Die Prävalenz beträgt je nach Bevölkerungsgruppe 1 : 40.000 und 1 : 330.000. Kennzeichen sind Bindegewebsschwäche, Skelettdeformitäten - in erster Linie an der Augenlinse und als Osteoporose der Wirbelkörper -, ein marfanoider Habitus und zentralnervöse Defekte mit verzögerter motorischer und intellektueller Entwicklung. Neben psy-

chiatrischen Auffälligkeiten imponieren thrombo-embolische Komplikationen schon in jungem Alter (Übersicht z. B. bei 11). Mildere HyperHcyämien sind bei der heterozygoten Form bekannt. Sechs weitere Enzymdefekte bzw. -Funktionsstörungen sind noch bekannt, die zur HyperHcyämie führen können. Deren häufigste, ein Defekt der thermolabilen Methyl-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), kommt in ca. 5% (in bestimmten Gegenden, z.B. Italien bis zu 15%) der Bevölkerung vor.

In zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen wurde die HyperHcyämie als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert, vor allem bei solchen „Fällen“ von Herzinfarkt und Schlaganfall, bei denen das „klassische“ Risikofaktorenmodell nicht zutrifft (Reviews bei 16, 32, 39). Die europäische Multicenter-Studie schätzt das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko durch die ausgeprägte HyperHcyämie gleich hoch ein wie das durch Rauchen oder durch die Hyperlipidämie mit einer angedeuteten „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ (13). In der Meta-Analyse von *Boushey et al* wurde eine Zunahme des KHK - Risikos mit einer Odds-Ratio von 1,3 bis zu 1,7 bei einer Zunahme des Plasmaspiegels um 5 µmol/l errechnet (5) und die Meta-

Analyse von *Moller et al* (23) bestätigt dies auch für die cerebrovaskulären Erkrankungen auf der Basis epidemiologischer, prospektiver und retrospektiver Studien. *Stampfer* errechnete 1992 in einer prospektiven Untersuchung von 14.900 Ärzten im Alter von 40 bis 84 Jahren mit einem follow-up von fünf Jahren durch eine HyperHcyämie einen Anstieg des relativen Risikos auf 3,1, unter Berücksichtigung anderer Risiko-Konstellationen sogar auf 3,4 (31). Bei längerem follow-up konnten allerdings diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Auch ist die Theorie des Risikofaktors Hcy ist nicht ganz unwidersprochen geblieben (z.B. 6). So fehlt u.a. in einer 17-jährigen prospektiven Studie der Zusammenhang zwischen PlasmaHcy-Konzentration und plötzlichem Herztod (1) bzw. die Manifestation einer KHK bis zur Notwendigkeit einer Bypass-Operation (38). Auch erwies sich die Restenoserungsrate nach Coronardilatation unabhängig von erhöhten Hcy-Werten (15).

Auch in Bezug auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit gibt es keine volle Übereinstimmung. Zwar wurde ein Zusammenhang zwischen PlasmaHcy-Spiegel und Schwere der Erkrankung gesehen (36), andererseits wurde die endothelial vermittelte Vasodilatation durch Hcy-senkende Intervention nicht, aber wohl die Zahl pathologischer EKG-Befunde beeinflusst (32) mit einer Senkung der Odds-Ratio auf 0,4 (39). Auch *Pullin et al* (26) fanden keinen Zu-

sammenhang zwischen Endothelfunktion gemessen an der flussabhängigen Vasodilatation und Hcy-Spiegeln bei Polymorphismen des Methyltetrahydrofolatreduktase-Gens.

Die HyperHcyämie bei Nierenerkrankungen kann teilweise mit Serin-Mangel erklärt werden, da im urämischen Stadium die renale Serin-Synthese eingeschränkt ist (34) und Serin dann zur semiessenziellen Aminosäure wird. Die selbe Ursache - mangelnde Verfügbarkeit von Serin - wurde auch für den Hcy-Anstieg bei körperlicher Belastung verantwortlich gemacht (41, siehe unten).

Im Vergleich aller Studien ist grundsätzlich der Schätzwert des relativen Risikos für arteriosklerotische Folgekrankheiten durch HyperHcyämie in retrospektiven Studien größer als bei prospektiven und bei letzteren nimmt er mit der Beobachtungsdauer ab. Eine mögliche Erklärung dafür wurde darin gesehen, dass wie z.B. bei Schlaganfall-Patienten in der post-akuten Krankheitsphase bzw. in der Rekonvaleszenz die möglicherweise ursprünglich normalen Werte ansteigen (20).

Pathophysiologie

Obwohl Hcy den lokalen Vasodilatator NO destabilisieren kann (19), wurde bei Interventionsstudien die Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion (Review bei 4) nicht eindeutig bestätigt, zum Beispiel bei jungen Erwachsenen mit MTHFR-Genpolymorphismus (26).

Andererseits sind nicht nur bei chronischer sondern auch durch akute Hcy-Exposition - wenn auch teilweise reversible - Endothelschädigungen beschrieben, weswegen die Vitamin-Supplementation als vasoprotektiv bezeichnet wird (32).

Zwei Schädigungsarten werden im Wesentlichen diskutiert (43):

1. direkte Zelltoxizität
2. Einfluss auf die Blutgerinnung/Hämostase

Ad 1.: Das System Homocystein/Homocystin (Hcy/Hcy-S-S-Hcy) ist zwar ein Redoxsystem, jedoch mit überwiegend oxidativer Komponente. Davon ausgehende oxidative Schädigung von Membranen und Zellproteinen, unter anderem auch ox-LDL-Bildung, wird teilweise durch Metall-Ionenkatalysierte (Kupfer) Radikalbildung vermittelt (Literatur bei 22). Vor allem werden die hochtoxischen Hydroxylradikale (OH) verantwortlich gemacht (4). Die Interaktion mit dem Endothel-Faktor NO ist nicht unwidersprochen, da keine Korrelationen zum Gesamt-Nitrat bzw. -Nitrit gefunden wurden (9). Auch ein indirekter Zusammenhang zwischen HyperHcyämie und oxidativer Gewebeschädigung ist denkbar, wenn die HyperHcyämie das Resultat eines „Staus“ durch ungenügende Weiterverstoffwechslung des Hcy ist mit der Folge einer reduzierten Synthese des wichtigsten antioxidativen Systems Glutathion-Glutathiondisulfid (GSH/GSSG). Eine Reduktion der antioxidativen Kapazität des Redox-System GSH/GSSG kann auch durch direkte Hemmung der Glutathion-Peroxidase durch Hcy erklärt werden (7, 35).

Ebenso kann durch die Schwefelgruppe des Hcy im endoplasmatischen Retikulum die Protein-Faltung durch „falsche“ Disulfid-Brückenbildung beeinflusst sein, wodurch vor allem die funktionellen Proteine geschädigt sein können (Lit. bei 16).

Dies und/oder die Einflussnahme auf Transportsysteme sowohl an den Membranen des endoplasmatischen Retikulums wie an der Endothel-Oberfläche können auch im Gerinnungssystem eine Rolle spielen.

Ad 2.: Im Zusammenhang mit o. g. Mechanismus wurde die fehlende Externalisation von Thrombomodulin auf die Endothel-Oberfläche vermutet und zum Teil darin die prokoagulatorische Wirkung als Auslösefaktor für die thromboembolischen Komplikationen bei HyperHcyämie gesehen (18). Außerdem scheint eine Inaktivierung des Protein C vorzuliegen sowie ein Einfluss auf den Von-Willebrandt-Faktor.

Möglicherweise ist die Toxizität von Hcy additiv zu anderen Risikofaktoren der Arteriosklerose, worauf sich die Aussage von *Graham* begründet, dass Hcy „powerfully increases the risk associated with smoking and hypertension“ (13).

Einfluss von physischer Belastung und Training

Angesichts der Fülle von Mitteilungen über den Zusammenhang von Hcy und kardiovaskulärem Risikoprofil sowie den deswegen durchgeführten ernährungsphysiologischen Interventionsstudien gibt es erstaunlich wenige Studien über die Beeinflussung des Hcy-Stoffwechsels, obwohl doch der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Arteriosklerose wiederum Bibliotheken füllt.

Akute Belastung

Bei akuter hoher Belastung von jungen Frauen wurde ein Anstieg der Hcy-Plasmaspiegel gefunden mit leichten Unterschieden zwischen Luteal- und Follikel-Phase (9). Submaximale Belastungen von 30 Minuten mit 70% VO₂ max oder 60 Minuten mit 60 % VO₂ max führten unter Berücksichtigung der Hämokonzentration nicht zu Plasmaspiegelveränderungen (11, 42). Erst extensive Dauerbelastung induzierte bei absinkenden Plasmaspiegeln zahlreicher Aminosäuren, insbesondere von Serin und Glycin, einen Hcy-Anstieg (41). Obwohl Hcy- und Kreatin-Stoffwechsel eng verknüpft sind (s.o., 28, 30) ergab in einer Kraft-Studie zwar das Training aber nicht die Kreatin-Supplementationen einen senkenden Effekt auf die Hcy-Plasmaspiegel (33). Zur Hormonabhängigkeit bzw. zum Einfluss von anabolen Steroiden siehe oben und bei *Ebenbichler et al* (12), die bei Bodybuildern einen Anstieg der Hcy-Mittelwerte von 8,3 auf 11,9 µmol/l in der Einnahmephase von anabolen Steroiden fanden.

Training

Erste Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und Hcy wurden von *Nygaard et al* (24) publiziert, die bei körper-

lich aktiven Menschen niedrigere Spiegel fanden als bei gleichaltrigen inaktiven. Dies wurde unlängst für Männer aber nicht für Frauen bestätigt: *Mennen et al* berechneten bei ihnen eine inverse Beziehung zwischen der Höhe der Hcy-Spiegel und der körperlichen Aktivität (21). Dagegen fanden *Rinder et al* (29) bei ausdauertrainierten Alterssportlern höhere Hcy-Werte als im altersgleichen Kontrollkollektiv und *Wright et al* fanden in ihrem Kollektiv keine Korrelationen zur maximalen aeroben Kapazität (42).

Auch Trainingsinterventionsstudien oder trainingsbegleitende Untersuchungen sind rar. In einer eigenen Untersuchung (unpubliziert) führte ein 8-wöchiges nach Laktat-Test pulsgesteuertes Training von Freizeitläufern nur im Zusammenhang mit niedrig dosierter Folsäure-B12-Substitution zur Senkung der Hcy-Spiegel. Im Jahreszyklus einer Schwimm-Mannschaft fanden wir keinen Unterschied zwischen der Regenerationsphase und der trainingsintensivsten Phase trotz erheblicher Veränderungen im Plasma-Aminosäuren-Muster (17), in den intensiven Trainingsphasen von Schnellkraftsportlern jedoch ansteigende Werte (14). In einem 4-wöchigen Trainingsprogramm, dreimal pro Woche 20 bis 30 Minuten mit 70 bis 85 % der maximalen Herzfrequenz, unter hypoxischen oder normoxischen Bedingungen, beobachteten *Bailey et al* einen Anstieg der PlasmaHcy-Spiegel um 10 % nach dem normoxischen Training, einen Abfall um 11 % nach dem hypoxischen Training, wobei die übrigen Risikofaktoren unter beiden Trainingsformen verringert wurden (3). Geringe Abnahme wurde auch durch Krafttraining dokumentiert (33). Im Rahmen der kardialen Rehabilitation konnten ebenso Senkungen der PlasmaHcy-Konzentrationen nachgewiesen werden (2) wie in einem 6-monatigen Programm zur Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Frauen mit polycystischen Ovarien (27). In einem nur 8 Wochen dauernden ähnlichen Ansatz bei Männern und Frauen ergaben sich zwar Effekte auf andere Risikofaktoren und eine Abnahme der Leptin Spiegel, die Hcy-Werte blieben jedoch unverändert (40). Bei älteren Menschen konnten innerhalb von 17 Wochen nur durch Ernährungsintervention mit Anheben der Vitaminspiegel aber nicht durch ein Trainingsprogramm eine Absenkung des Plasma-Hcy bewirkt werden (10).

Zusammengefasst ergibt sich aus den mehr oder weniger kontrollierten Feldbeobachtungen kein ganz einheitliches Bild zur Beeinflussung des Hcy durch Belastung und Training. Moderate Belastungen von 30 bis 60 Minuten Dauer führen akut offenbar nicht zur Beeinflussung des Methionin-Homocystein-Zyklus, was angesichts der auch sonst metabolisch und hormonell geringen Konsequenzen kaum zu erwarten ist. Sehr intensive kurze oder zu extensive Belastungen und Trainingsformen scheinen aber zum Anstieg der Plasma-Hcy-Spiegel zu führen, wobei jedoch die Risikobereiche von $> 14 \mu\text{mol/l}$ nicht erreicht werden. Die Auswirkungen akuter intensiver oder extensiver Belastungen haben ihren Grund im Einfluss auf den Aminostoffwechsel. Bei hochintensiver Belastung wird die Ammoniakproduktion infolge der Myokinase-Reaktion gefolgt von der Aktivierung

des Purin-Nukleotid-Zyklus und es dürften auch die Kreatin-Synthese und der Harnstoffzyklus verstärkt aktiviert werden, während bei konsumierenden Ausdauerbelastungen mit dem Verlust des glukoplastischen Serins der Homocystein-Stoffwechsel direkt beeinträchtigt wird (35, siehe Abb. 1).

Moderates Ausdauer- oder Kraft-Training beeinflussen offenbar das PlasmaHcy nicht oder wirken senkend, wobei anscheinend eine adäquate Zufuhr von Folsäure und B-Vitaminen erforderlich ist. Die unterschiedlichen Befunde der einzelnen Studien dürften begründet sein in zu hoher Trainingsintensität (bei 29) oder in der Trainingsdauer, wobei es vorübergehend auch zu Anstiegen kommen kann (4), nach 8 Wochen (Paderborn unpubliziert, 40) oder 17 Wochen noch kein Effekt (10) und erst nach 6 Monaten ein absenkender Effekt auf die Hcy-Plasmaspiegel eintritt (27). Erst längerfristige permanente Beanspruchungen der Stoffwechselwege sind offenbar in der Lage, die notwendigen Anpassungen der vielen am Homocysteinstoffwechsel beteiligten Enzyme in allen daran beteiligten Organen herbeizuführen, um die Befunde niedrigerer Homocysteinspiegel bei aktiveren Menschen zu erklären (21, 24). Ob die Hypoxie in oben zitierter Untersuchung von *Bailey et al* (3) hierbei verstärkend wirkt, bleibt spekulativ.

Sportmedizinischer Ausblick

Angesichts der sowohl akuten wie chronisch-toxischen Schädigungsmöglichkeit von Geweben durch Hcy wie auch wegen dessen Einflussnahme auf das Gerinnungssystem mit prokoagulatorischer Wirkung sollte die Auswirkung von Belastung und Training unter präventiv-medizinischen Aspekten in der Zukunft intensiver untersucht werden. Aufmerksamkeit sollte das MHG-System aber auch in Bezug auf die sportmedizinische Trainingskontrolle insofern erfahren, als dass sich in diesem System Hinweise auf die metabolische Belastungsverarbeitung ergeben. Zahlreiche Trainings-„Begleiterscheinungen“ könnten ausgelöst werden durch einen S-Adenosyl-Methionin-Mangelzustand infolge von Überbelastung oder nach Verbrauch glukoplastischer Aminosäuren. Vor allem ein Serin-Mangel führt zu einem Hcy-Anstieg durch die verminderte Remethylierung zu Methionin (Abb. 1), wodurch pathobiochemisch durch verminderte Verfügbarkeit von S-Adenosyl-Methionin sowohl Ermüdung ausgelöst wie der Wiederherstellungsprozess verzögert werden kann durch Beeinträchtigung der Synthesen von

- Kreatin (Symptom: Kraftlosigkeit),
- Stresshormonen (mögliches Symptom: mangelnde Aktivierbarkeit, „parasympathikotones“ Übertraining),
- Neurotransmittern, z.B. Acetylcholin (mögliche Symptome: „zentrale Ermüdung“, Antriebsschwäche, schlechte koordinative Kontrolle),
- organischen Basen wie Thymin (mögliche Symptome: mangelnde Anpassung, unzureichende Erneuerung überbelasteter Strukturen).

Damit ergeben sich weitere und neue Aspekte in Bezug auf die akute Ermüdung und das Übertrainingssyndrom.

Diagnostik

Obwohl Homocystein im Blut in verschiedenen gebundenen und nur zu einem geringen Teil in freier Form vorkommt, genügt wegen der engen Korrelation aller Formen mit den toxischen pathophysiologischen Vorgängen (s.o.) die Bestimmung des Gesamt-Hcy. Wichtig ist die sofortige Kühlung und Zentrifugation der gewonnenen Blutproben, da durch den Zellstoffwechsel der Blutzellen ansteigende Werte fälschlicherweise vorgetäuscht werden können. Auch der Zusatz von Fluorid kann dies nur begrenzt unterdrücken. Eine Übersicht zur Klassifizierung der HyperHcyämie und der neueren Bestimmungsverfahren ist erst unlängst erschienen (25, j.pietzsch@fz-rossendorf.de).

Die momentan gängigen Bestimmungen des PlasmaHcy erfolgen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) (14, 25). Mittels Gaschromatographie und anschließender massenspektroskopischer Detektion können noch weitere am Hcy-Stoffwechsel beteiligten Substrate erfasst werden, so dass der evtl. einer HyperHcyämie zugrunde liegende Defekt in einem Schritt aufgeklärt werden kann. Interessanter für den zukünftigen einfachen Einsatz in der Sportmedizin könnten seit kurzem verfügbare Immunoassays sein (Erläuterung und Literatur bei 25). Damit sollte künftig untersucht werden, ob sich mit Hcy eine Art Überblicksparameter ergibt, der neue Aspekte auf die Trainingssteuerung im Hinblick auf das Übertrainingssyndrom und den präventiven Sport werfen könnte.

Literatur

1. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM: Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 105 (2002) 2595-2599.
2. Ali A, Mehra MR, Lavie CJ, Malik FS, Murgu JP, Lohmann TP, Li S, Lin HC, Milani RV: Modulatory impact of cardiac rehabilitation on hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease and lipid levels. *Am J Cardiol* 82 (1998) 1543-1545
3. Bailey DM, Davies B, Baker J: Training in Hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1058-1066
4. Bellamy MF, McDowell IFW: Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inher Metab Dis* 20(1997)307-315
5. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274 (1995)1049-1057 *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1058-1066
6. Brattström L, Wilcken DE: Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 72 (2000) 315-323
7. Chen N, Liu Y, Greiner CD, Holtzman JL: Physiologic concentrations of homocysteine inhibit the human plasma GSH peroxidase that reduces organic hydroperoxides. *J Lab Clin Med* 136 (2000) 58-65
8. DeCree C, Malinow MR, van Kranenburg GP, Geurten PG, Longford NT, Keizer HA: Influence of exercise and menstrual cycle on plasma homocyst(e)line levels in young women – a prospective study. *Scand J Med Sci Sports* 9 (1999) 272-278
9. DeCree C, Whiting PH, Cole H: Interactions between homocyst(e)line and nitric oxide during acute submaximal exercise in adult males. *Int J Sports Med* 21 (2000) 256-262
10. De Jong N, Chin A Paw MJ, de Groot LC, Rutten RA, Swinkels DW, Kok FJ, van Staveren WA: Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2):338-46.
11. Dettmers C, Schwarting A, Rao ML, Liappis N, Hartmann A: Homozygote und heterozygote Homocystinurie. *Dtsch med Wschr* 117 (1992) 473-479
12. Ebenbichler CF, Kaser S, Bodner J, Gander R, Lechleitner M, Herold M, Patsch JR: Hyperhomocysteinemia in bodybuilders taking anabolic steroids. *Eur J Intern Med* 12 (2001) 43-47
13. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcia D, Andria G, et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 22 (1997) 1775-1781
14. Große Scharmann H, Liesen H, Weiß M: Homocysteinplasmaspiegel bei Schnellkraft trainierenden Leistungssportlern und dosiertem Ausdauertraining von Breitensportlern. *Dtsch Z Sportmed* 46 Sonderheft (1995) 494-498
15. Hadish I, Matetzky S, Selah BA, Guetta V, Goldenberg I, Doolman R, Freimark D, Hod H: Effect of elevated homocysteine levels on clinical restenosis following percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 97 (2002) 214-217
16. Koch HG, Goebeler M, Marquardt T, Roth J, Harms E: The redox status of aminothiols as a clue to homocysteine-induced vascular damage? *Eur J Pediatr* 157 (Suppl2) (1998) S102-S106
17. Krause S, Langrock M, Weiß M: Influence of seasonal variations in training loads on selected amino acids and parameters of the psychoimmunological network. *Int J Sports Med* 23 (2002) 380-387
18. Lentz SR, Sadler JE: Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 88 (1991) 1906-1914
19. McCarty MF: Up-regulation of endothelial nitric oxide activity as a central strategy for prevention of ischemic stroke – just say NO to stroke! *Med Hypothesis* 55 (2000) 386-403
20. Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M: Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke* 32 (2001) 57-62
21. Mennen LI, de Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Bertrais S, Nicolas JP, Maurel M, Zarebska M, Favier A, Franchisseur C, Hercberg S, Galan P: Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr* 76 (2002) 1279-1289
22. Mock B, Weltermann B, Prinz-Langenohl R, Höpp HW, Pietzsch J: Stellenwert des Homocysteins im Präventionskonzept der Koronaren Herzkrankheit. *Z Kardiol Angiol Klin Praxis* 7-8 (1997) 213-218
23. Moller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, Andersen NT, Jorgensen PE: A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia. *Scand J Clin Lab Invest* 60 (2000) 491-499
24. Nygard O, Vollset SE, Refsum H: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. *JAMA* 274 (1995) 1526-1533
25. Pietzsch J: Homocystein: Von der Spezialanalyse zum Routineparameter. *BIOforum* 9 (2002) 577-580
26. Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PA, Clark ZE, Whiting JM, Lewis MJ, McDowell IF: Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)* 102 (2002) 45-50
27. Randeava HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, Brooke-Wavell K, O'Callaghan C, Czupryniak L, Hillhouse EW, Prelevic GM: Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 4496-4501
28. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dorr HG, Sonnichsen A, Koletzko B: Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 40 (2001) 409-418
29. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA: Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol* 88 (2000) 761-766
30. Selhub J: Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 19 (1999) 217-246
31. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocyst(e)line and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268 (1992) 877-881
32. Stanger O, Weger M, Renner W, Konetschny R: Vascular dysfunction in hyperhomocyst(e)linemia. Implications for atherothrombotic disease. *Clin Chem Lab Med* 39 (2001) 725-733

33. *Steenge GR, Verhoef P, Greenhaff PL*: The effect of creatine and resistance training on plasma homocysteine concentration in healthy volunteers. *Arch Int Med* 161 (2001) 1455-1456
34. *Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Bergström J*: Total, free, and protein-bound sulphur amino acids in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 12 (1997) 2332-2338
35. *Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, Loscalzo J*: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 272 (1997) 17012-17017
36. *Van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA*: Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower limb atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (1996) 165-171
37. *van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD*: Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 2065-2071
38. *Verhoef P, Hennekens CH, Allen RH, Stabler SP, Willett WC, Stampfer MJ*: Plasma total homocysteine and risk of angina pectoris with subsequent coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 79 (1997) 799-801
39. *Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, van Campen CM, Visser FC, Jakobs CA, Bulterjys EJ, Rauwerda JA*: Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 355 (2000) 517-522
40. *Volek JS, Gomez AL, Love DM, Weyers AM, Hesslink R Jr, Wise JA, Kraemer WJ*: Effects of an 8-week weight-loss program on cardiovascular disease risk factors and regional body composition. *Eur J Clin Nutr* 56 (2002) 585-592
41. *Weiß M, Schmid A, Baum M, Liesen H*: Einfluß einer extensiven Belastung auf das Aminosäurespektrum und die Homocysteinkonzentration. *Dt Z Sportmed* 50 (1999) 152-158
42. *Wright M, Francis K, Cornwell P*: Effect of acute exercise on plasma homocysteine. *J Sports Med Phys Fitness* 38 (1998) 262-265
43. *Wu LL, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR, Hopkins PN*: Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 40 (1994) 552-561

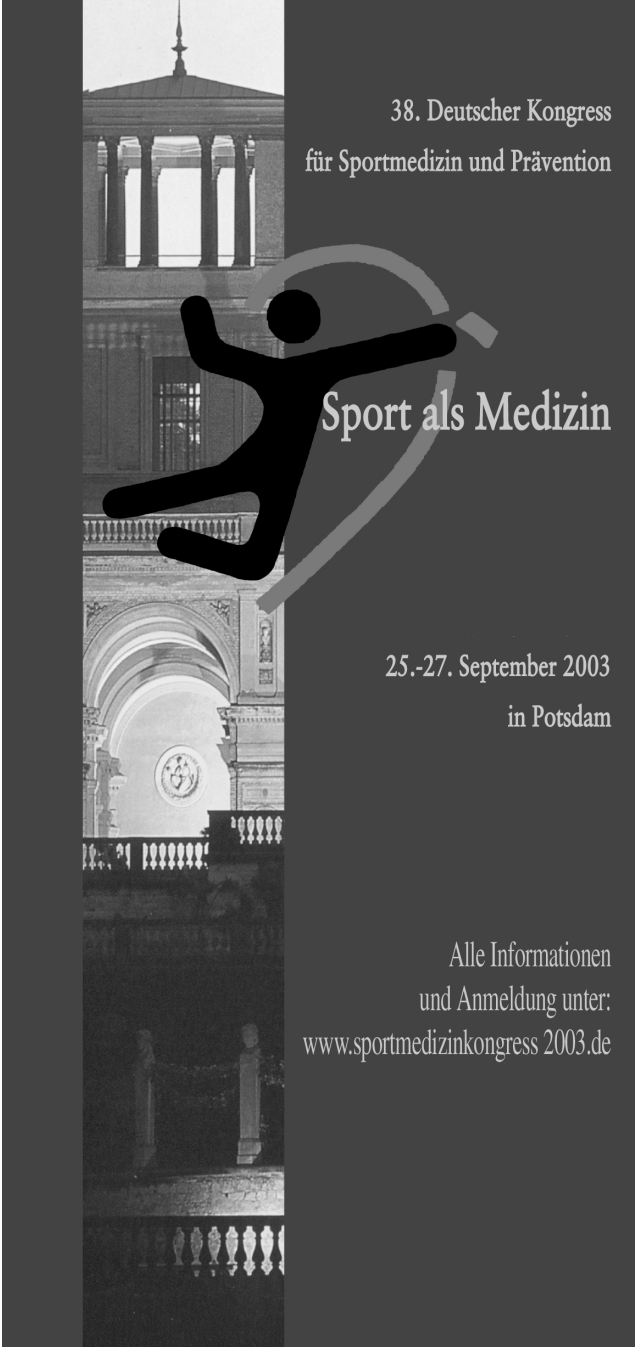
Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Weiß

Universität Paderborn, Sportmedizinisches Institut

Warburgerstr.100, 33098 Paderborn

e-mail: weiss@sportmed.uni-paderborn.de



38. Deutscher Kongress
für Sportmedizin und Prävention

Sport als Medizin

25.-27. September 2003
in Potsdam

Alle Informationen
und Anmeldung unter:
www.sportmedizinikongress2003.de