

Homocystein, B-Vitamine, ω -3-Fettsäuren und Demenz: Wie wichtig ist ein personalisiertes therapeutisches Vorgehen?

Die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten im Alter bis hin zur Demenz einschließlich Alzheimer Demenz (AD) ist nach zahlreichen Studien mit einer Homocystein-Erhöhung assoziiert. Zur Senkung erhöhter Homocystein-Konzentrationen hat sich die Gabe von B-Vitaminen (B6, B12, Folsäure) bewährt. Eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten durch B-Vitamine ist abhängig von der Versorgungslage mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren. Wie wir in dieser Arbeit zeigen wollen, ist für einen optimalen Einsatz dieser Mikronährstoffe eine individuelle therapeutische Vorgehensweise im Sinne einer personalisierten Medizin erforderlich.

Homocystein-Stoffwechsel

Homocystein ist eine nicht-proteinogene, schwefelhaltige Aminosäure, die als Intermediärprodukt im Methionin-stoffwechsel entsteht. Da Homocystein stark zytotoxisch ist, wird seine Konzentration physiologischerweise über mehrere Stoffwechselwege niedrig gehalten:

- Remethylierung zu Methionin. Dabei nimmt Homocystein eine Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat auf. Für diesen Stoffwechselweg werden Folsäure und Vitamin B12 (Vitamin B 12-abhängiges Enzym Methionin-Synthase) benötigt.
- Transsulfurierung zu Cystathionin und weitere Umwandlung in harnfähige Endprodukte. Dieser Stoffwechselweg ist von Vitamin B6 abhängig.

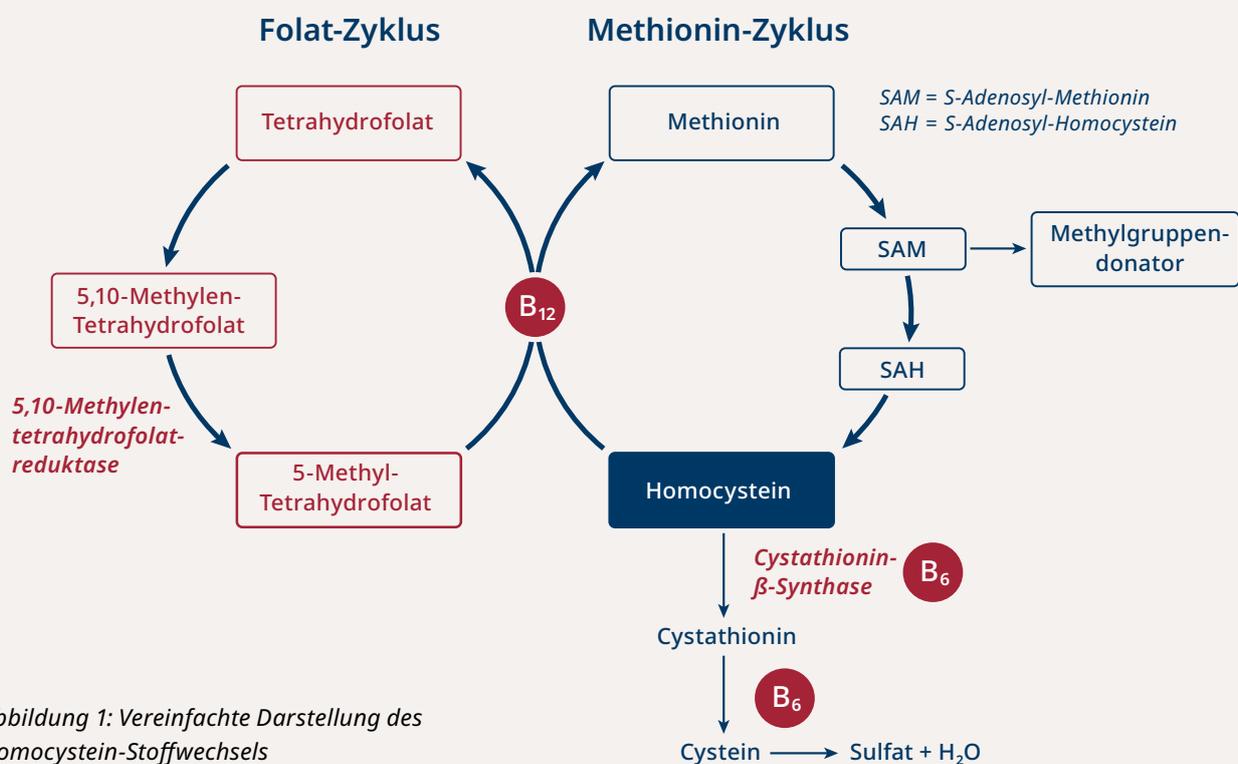


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Homocystein-Stoffwechsels

Ursachen der Homocysteinerhöhung

Verschiedene Ursachen können zu einer Homocysteinerhöhung führen:

- Die seltene homozygote Homocystinurie mit einem homozygoten Defekt im Cystathionin- β -Synthase-Gen und starkem Verlust dieser Enzymaktivität und sehr hohen Homocystein-Konzentrationen. Die Prävalenz in Europa beträgt zirka 1:100.000 bis 1:200.000.
- Die heterozygote Homocystinurie mit einer Prävalenz von 1:100 bis 1:300 in der europäischen Bevölkerung. Es bestehen moderate Erhöhungen des Homocysteins meist unter 30 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Grenzwert von 10 $\mu\text{mol/l}$.
- Mutationen im MTHFR-Gen (Methylentetrahydrofolatreduktase). Durch einen Basentausch (C \rightarrow T, Wildtyp CC) kommt es zu einer Einschränkung der Remethylierung von Homocystein (Raghubeer and Matsha, 2021). Ca. 15% der deutschen Bevölkerung sind Träger der homozygoten Variante TT, ca. 40% der heterozygoten Variante CT.
- Vitaminmangel. Eine Vitaminunterversorgung mit den im Homocystein-Stoffwechsel wichtigen Vitaminen B6, B12 und Folsäure ist die häufigste Ursache einer Homocysteinerhöhung.
- Chronische Nierenerkrankungen mit einer verminderten Remethylierung von Homocystein zu Methionin.

Pathogenetische Wirkungen von Homocystein

Homocystein hat eine primär prooxidative Wirkung, was seine pathogenen Wirkungen teilweise erklären kann. Es kommt zu einer gesteigerten Bildung von Hydroxyl-Radikalen und anderen reaktiven Sauerstoff-Spezies sowie zu einer erhöhten LDL-Oxidation. Dies kann auch zu neurotoxischen Effekten führen. Die atherogenen Wirkungen umfassen Endothelschädigung, erhöhte Schaumzellbildung, verminderte NO-Bioverfügbarkeit, vermehrte Leukozytenadhäsion und Gerinnungsaktivierung.

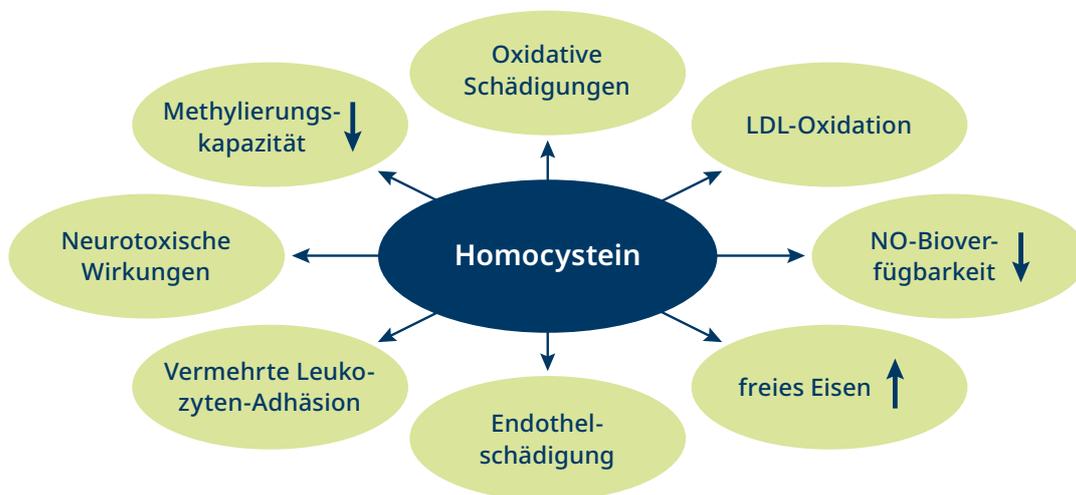


Abbildung 2: Pathogene Wirkungen von Homocystein

Homocystein und Demenz – kausaler Risikofaktor oder Risikoindikator?

Auf der Basis klinischer und histopathologischer Kriterien wurde bereits Ende des letzten Jahrhunderts in Fall-Kontroll-Studien eine Assoziation von hohem Serum-Homocystein mit der Alzheimer-Erkrankung gezeigt (McCaddon et al., 1998, Clarke et al., 1998). Auch für niedrige Folsäure in Serum und Erythrozyten sowie niedriges Serum-Vitamin B12 ergaben sich entsprechende Korrelate (Clarke et al., 1998).

Die Entwicklung einer kognitiven Einschränkung bis hin zu einer Demenz ist ein multifaktorielles Geschehen. Wesentliche Risikofaktoren sind

- Alter – wichtigster Risikofaktor
- Koronarerkrankungen wie Vorhofflimmern
- Diabetes
- Hypertonie
- Hyperlipidämie
- ApoE4-Genotyp und andere genetische Faktoren
- Rauchen
- Übergewicht
- Bewegungsmangel
- Dysbiosen im Darm-Mikrobiom
- Niedriger Ausbildungsstatus und geringe geistige Aktivität
- B-Vitamin-Mangel durch Ernährung, Lebensstil und präexistierende Grunderkrankungen
- Homocystein-Erhöhung

Eine Ernährung mit einer unzureichenden Aufnahme von Vitalstoffen kann die Ursache für einen Mangel an B-Vitaminen mit nachfolgender Homocystein-Erhöhung sein. In diesem Fall wäre Homocystein zwar nur ein Risikoindikator, kann jedoch als „Surrogat-Marker“ bei Screening-Untersuchungen (Sah et al., 2024) und als Zielparame-ter für eine therapeutische Intervention dienen (Smith and Refsum, 2021). Mehrere prospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Homocystein-Erhöhung unabhängig vom B-Vitamin-Status mit kognitiven Einschränkungen assoziiert ist (Smith et al., 2016). Dies weist darauf hin, dass Homocystein ein kausaler Risikofaktor ist, wenngleich eine abschließende Bewertung noch nicht vorgenommen werden kann.

Prospektive Studien und Meta-Analysen

In mehreren Meta-Analysen wurde erhöhtes Homocystein als Risikofaktor für kognitive Einschränkungen, Demenz und AD beschrieben (Nie et al., 2014, Shen et al., 2015, Wald et al., 2011, Xu et al., 2015) mit einer durchschnittlichen Risikoerhöhung von 53 %, 77 %, 50 % und 15 % für höheres gegen niedrigeres Homocystein (unterschiedliche cut-off-level). Der Studie von Xu et al., wurde eine Grad-1-Evidenz zugeordnet. Bei Patienten mit AD konnte eine Zunahme der kognitiven Einschränkungen mit ansteigenden Homocystein-Konzentration (zwischen 10.0 und 18.0 µmol) nachgewiesen werden (Oulhaj et al., 2010). Eine Übersicht über weitere Studien findet sich bei Smith et al., 2018.

In einer Meta-Analyse (Hu et al., 2016) auf der Basis von 34 Studien mit Mendel'scher Randomisierung bezüglich des C677T Polymorphismus im MTHFT-Gen ergab sich ein durchschnittlich 37 % höheres Alzheimer-Risiko für die TT-Allele (die für eine Homocystein-Erhöhung determiniert) gegenüber der CC-Allele. Die Autoren fanden zudem eine signifikante Beziehung zwischen den Homocystein-Konzentrationen und dem Risiko für AD und bewerten dies als kausalen Zusammenhang.

Interventionsstudien

Im **FACIT trial** (Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness trial – Durga et al., 2007) an Probanden zwischen 50 und 70 Jahren mit initialen Homocystein-Konzentrationen von 13–26 µmol/l führte eine Gabe von 0,8 mg Folsäure für 3 Jahre im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu einer Absenkung des Homocysteins um 26 %. Für die Verum-Gruppe beschrieben die Autoren eine Verbesserung bezüglich des Gedächtnisses, der sensomotorischen Geschwindigkeit, der Informationsverarbeitung und der globalen kognitiven Fähigkeiten.

Sehr umfangreich dokumentiert sind die Ergebnisse der **VITACOG-Studie** (Smith et al., 2010), bei der auch MRT-Untersuchungen zum Einsatz kamen, die in den Publikationen dokumentiert sind (z. B. Douaud et al., 2013). In der randomisierten doppelt-blinden Studie erhielten 271 Patienten (Subgruppe von 171 Patienten mit MRT-Scan) über

70 Jahren mit milden kognitiven Einschränkungen 0,8 mg Folsäure + 0,5 mg Vitamin B12 + 20 mg Vitamin B6 oder Placebo täglich für einen Zeitraum von 2 Jahren. Primärer Endpunkt war die Zunahme der Hirn-Atrophie-Rate pro Jahr gemäß MRT. Diese lag in der Placebo-Gruppe bei 1.08 %, in der Verum-Gruppe bei 0,76 %, somit 29,6 % niedriger. Die Homocystein-Konzentrationen verminderten sich in der Verum-Gruppe von 11,25 auf 8,72 $\mu\text{mol/l}$, während sie in der Placebo-Gruppe von 11,27 auf 12,14 $\mu\text{mol/l}$ anstiegen.

Die Daten der VITACOG-Studie (Smith et al, 2010) wurden auch in Hinblick auf Subgruppen weiter untersucht (Douaud et al., 2013, Jerneren et al., 2015, Oulhaj et al., 2016). Die Ergebnisse der Studien können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Hohes Homocystein ist bei Älteren ein Risikofaktor für Hirnatrophie und eine Einschränkung kognitiver Leistungen bis hin zur Demenz. Die Hirnatrophie-Rate bei Älteren korreliert mit den initialen Homocystein-Konzentrationen (Smith et al., 2010 – Placebo-Gruppe).
2. B-Vitamin-Gabe reduzierte die Hirnatrophie-Rate im Vergleich zu Placebo um ca. 30 %, wobei es zu einer Absenkung des Homocysteins um ca. 32 % kam. Im Quartil mit den höchsten Homocystein-Konzentrationen ($> 13.0 \mu\text{mol/l}$) war der therapeutische Effekt am größten (Absenkung der Hirnatrophie-Rate um 53 %). Kein Behandlungseffekt ergab sich im Quartil mit den niedrigsten Homocystein-Konzentrationen ($< 9,5 \mu\text{mol/l}$). Die Reduktion der Hirnatrophie bei hohen Homocystein-Werten zeigte sich insbesondere in den Bereichen der grauen Substanz, einschließlich des medialen Temporallappens, was von besonderer Bedeutung für die Entwicklung einer AD ist (Douaud et al., 2013). Andere Studien weisen darauf hin, dass hohes Homocystein zu einer Zunahme phosphorylierter tau-Proteine führt (Popp et al., 2009).
3. Signifikante Interaktionen ergeben sich zwischen der B-Vitamin-Gabe und der Versorgungslage bezüglich der Omega-3-Fettsäuren. Während die B-Vitamin-Gabe im Vergleich zu Placebo bei Probanden mit hohen Konzentrationen von langkettigen Omega-3-Fettsäuren die Hirnatrophie-Rate um 40 % verminderte, ergab sich keine signifikante Verbesserung bei den Probanden mit niedrigen Konzentrationen dieser Fettsäuren (Jerneren et al., 2015). Im Umkehrschluss stellen die Autoren die Hypothese auf, dass ein günstiger Effekt von langkettigen Omega-3-Fettsäuren auf Hirnatrophie und Demenz auf Probanden mit guter Versorgungslage mit B-Vitaminen beschränkt sein dürfte.

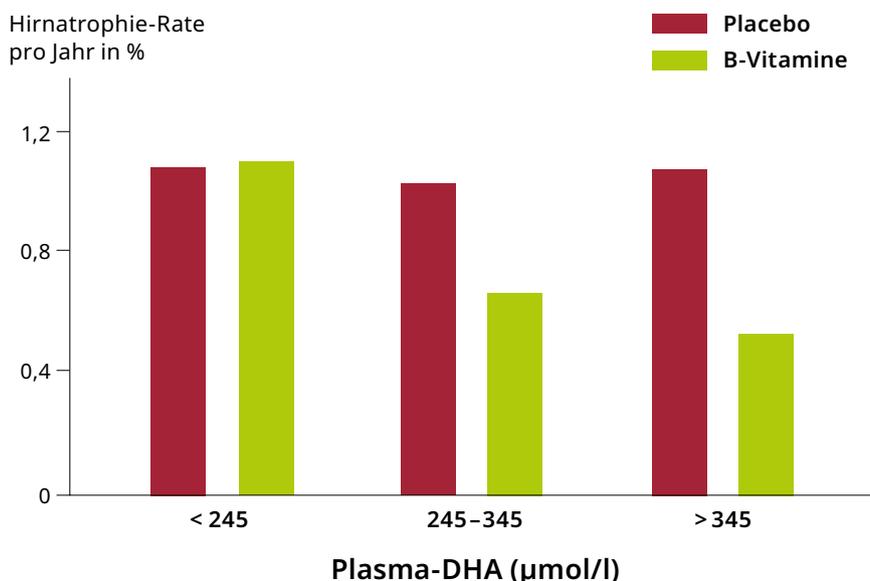


Abbildung 3: Auswirkung einer Therapie mit B-Vitaminen (grün) im Vergleich mit Placebo (rot) auf die jährliche Hirnatrophie-Rate in Abhängigkeit von den DHA-Konzentrationen (vergleichbare Ergebnisse für EPA und die Summe EPA + DHA), adjustiert auf Alter, Blutdruck, ApoE und weitere Parameter (nach Jerneren et al., 2015)

In einer weiteren Auswertung der vorgenannten Studie (Oulhaj et al., 2016) wurden die Interaktionen zwischen B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren auf verschiedene kognitive Testungen untersucht und ein klinisches Demenz-Rating (CDR – clinical dementia rating) gebildet. Bei höheren Ausgangskonzentrationen von Omega-3-Fettsäuren (EPA + DHA) ergab sich für die B-Vitamin-Gruppe eine Verbesserung gegenüber Placebo, nicht jedoch für niedrige Konzentrationen an Omega-3-Fettsäuren. Diese Unterschiede waren für DHA stärker ausgeprägt als für EPA.

CDR-Score > 0 (%)

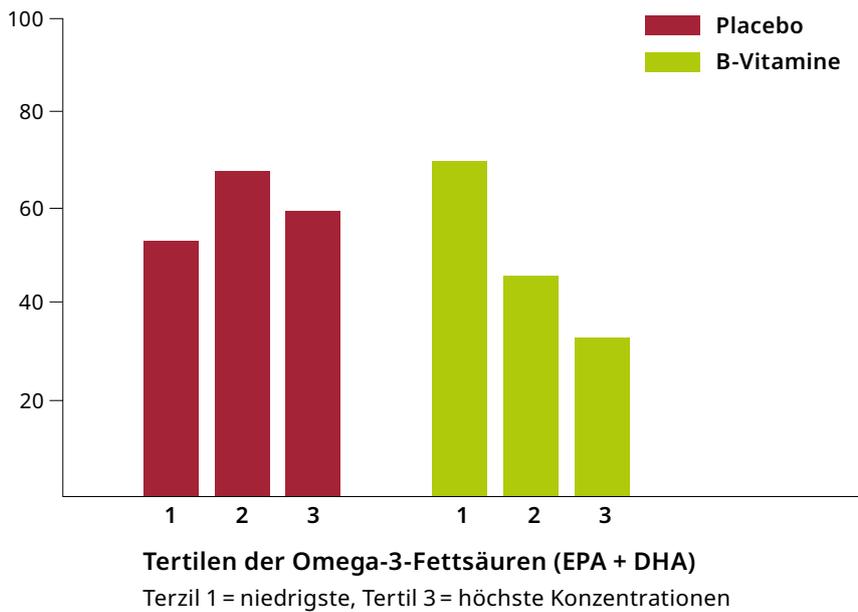


Abbildung 4: Klinisches Demenz-Rating (CDR-score) unter B-Vitamin-Gabe (grün) und Placebo (rot). Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Probanden mit einem ungünstigen Score von > 0 aufgetragen. Unter B-Vitamin-Gabe liegt dieser Anteil in Tertil 3 nur noch bei 33% im Vergleich zu Placebo mit 59%. Höhere Konzentrationen von Omega-3-Fettsäuren (Tertil 3 versus Tertil 1) sind mit einer Verbesserung dieses Ratings assoziiert (nach Oulhaj et al., 2016).

Auch in einer unlängst publizierten Meta-Analyse wurde eine signifikante Besserung neuropsychologischer Testungen, der kognitiven Leistung und des Gedächtnisses bei Älteren unter einer kombinierten Gabe von B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren bestätigt (Fairbairn et al., 2023), wenngleich die Studienlage bei unterschiedlichem Studiendesign nicht einheitlich ist (McCleery et al., 2018, Kwok, T. et al., 2020, van Soest et al., 2021). Die gemeinsame Gabe von Folsäure und DHA bei Älteren (> 60 Jahre) vermindert gleichzeitig die Blut-Konzentrationen von beta-Amyloid-Biomarkern (Bai et al., 2021).

Schlussfolgerungen für die Praxis

- Erhöhtes Homocystein ist bei älteren Patienten ein Risikofaktor für kognitive Einschränkungen, Demenz und Hirnatrophie.
- Die Gabe der B-Vitamine B6, B12 und vor allem Folsäure ist ein etablierter Therapieansatz zur Senkung erhöhter Homocystein-Konzentrationen.
- Die Gabe von B-Vitaminen bei Älteren ist für eine Verbesserung kognitiver Leistungen und im Hinblick auf die Hirnatrophie nur bei bestehender Homocystein-Erhöhung erfolgversprechend.
- Interaktionen zwischen B-Vitaminen und langkettigen Omega-3-Fettsäuren sind zu berücksichtigen. Unzureichende Versorgungslagen bei Omega-3-Fettsäuren können auch bei erhöhtem Homocystein den Erfolg einer B-Vitamin-Gabe begrenzen.
- Erforderlich ist ein individuelles therapeutisches Vorgehen auf der Basis einer labordiagnostischen Bestimmung von Homocystein, der genannten B-Vitamine und einem Fettsäurestatus im Sinne einer personalisierten Medizin.

Therapeutische Ansatzpunkte

Die Vitamine B6, B12 und Folsäure spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins, wobei therapeutisch Folsäure im Vordergrund steht. Nach Dosisfindungsstudien wird eine maximale Homocystein-Senkung durch 800 µg Folsäure/die erreicht, wobei bereits bei 400 µg/die 90 % des maximalen Effekts erreicht werden. Zusätzliche Gabe von Vitamin B12 und Vitamin B6 ergab für das Gesamtkollektiv der Studie keine wesentlichen Verbesserungen (Homocystein Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass ein nachgewiesener Vitamin B6 und/oder Vitamin B12-Mangel eine entsprechende Substitution erfordert.

Die D.A.CH.-Liga Homocystein (Stanger et al., 2003) empfiehlt folgende tägliche Dosierungen:
Folsäure: 200–800 µg, Vitamin B 12: 3–100 µg, Vitamin B6: 2–6 mg.

Sollte nach 4–6 Wochen keine Absenkung des Homocysteins unter 10 µmol/l erreicht werden, kann eine Dosiserhöhung wie folgt empfohlen werden:

Folsäure: 1–5 mg, Vitamin B12: 100–600 µg, Vitamin B6: 6–25 mg.

Diese Dosierungsempfehlungen gelten nicht für Patienten mit manifesten Nierenerkrankungen.

Brown et al. (2023) empfehlen bei der Gabe von Folsäure und Vitamin B12 bioaktive Verbindungen wie L-Methyl-Folat und Methyl-Cobalamin.

Für die längerkettigen Omega-3-Fettsäure kann eine orientierende Empfehlung von 1 g/die EPA + DHA genannt werden. Bei unterschiedlicher Verfügbarkeit verschiedener Produkte/Präparate und individuell verschiedener Metabolisierung ist eine Optimierung der Dosierung durch Laboranalysen zu empfehlen, *siehe Laborinformation:*

[🔗 Fettsäuren – Grundlagen, Diagnostik, Therapie, 2024](#)

LITERATUR

- Bai, D. et al.: Effects of folic acid combined with DHA supplementation on cognitive function and amyloid-β-related biomarkers in older adults with mild cognitive impairment by a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Alzheimers Dis.* 2021; 81: 155–167
- Brown, C. et al.: Homocystein reduction for stroke prevention: Regarding the recent AHA/ASA 2021 prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2023; 16: 895–900
- Clarke, R. et al.: Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimers disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1449–1455
- Douaud, G. et al.: Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B vitamin treatment. *PNAS* 2013; 110: 9523–9528
- Durga, J. et al.: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial. A randomized, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208–216
- Fairbairn, P. et al.: The effects of multi-nutrient formulas containing a combination of n-3 PUFA and B vitamins on cognition in older adult: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2023; 129: 428–441
- Homocystein Lowering Trialists' Collaboration: Dose dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 806–812
- Hu, Q. et al.: Homocysteine and Alzheimer's disease: Evidence of a causal link from Mendelian randomization. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 52, 747–756
- Jernerren, F. et al.: Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω-3- fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 215–221
- Kwok, T. et al.: A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin. Nutr.* 2020; 39: 2399–2405
- McCaddon, A. et al.: Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 13: 235–239
- McCleery, J. et al.: Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; CD011905. Doi: 10.1002/14651858.CD011905.pub2
- Nie, T et al.: Hyperhomocysteinemia and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Eur. Neurol.* 2014; 72: 241–248
- Ouhaj, A. et al.: Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2010; 25: 82–90
- Ouhaj, A. et al.: Omega-3- fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J. Alzheimer's Dis.* 2016; 50: 547–557
- Popp, J. et al.: Homocysteine metabolism and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2009; 18: 819–828
- Raghubeer, S. and Matsha, T. E.: Methyltetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients* 2021; 13: 4562. doi 10.3390/nu13124562
- Sah, R. P. et al.: Elevated homocysteine level and brain atrophy changes as markers to screen the Alzheimer's disease: Case series. *Ann. Geriatr. Med. Res.* 2024; 28: 116–120

- Shen, L. et al.: Association between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: Insights from meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 46: 777–790
- Smith, A. D. et al.: Homocysteine-lowering by B-vitamins slow the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244, doi:10.1371/journal.pone.0012244
- Smith, A. D. et al.: Homocysteine, B vitamins and cognitive impairment. *Annu. Rev. Nutr.* 2016; 36: 211–239
- Smith, D. et al.: Homocysteine and dementia: an international consensus statement. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 62: 56–570
- Smith, A. D. and Refsum, H.: Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J. Intern. Med.* 2021; 290: 826–854
- Stanger, O. et al.: Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *J. Kardiol.* 2003; 10: 190–199
- Van Soest, A. et al.: Positive effects of folic acid supplementation on cognitive aging are dependent on ω -3 fatty acids status: a post hoc analysis of the FACIT trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021; 113: 801–809
- Wald, D. S. et al: Serum homocysteine and dementia: Meta analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 412–417
- Xu, W. et al.: Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2015; 86: 1299–1306