

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie -
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Harms -

Klinische Variabilität bei 39 Patienten
mit Homocystinurie
aufgrund einer Defizienz
der Cystathionin β -Synthase

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Leyendecker, Christina

aus Bonn

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

- Allgemeine Pädiatrie -

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms -

Referent: Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl

Koreferent: Prof. Dr. med. H. G. Koch

Zusammenfassung

Klinische Variabilität bei 39 Patienten mit Homocystinurie aufgrund einer Defizienz der Cystathionin β -Synthase

vorgelegt von Christina Leyendecker

Die klassische Homocystinurie beruht auf einer angeborenen Defizienz der Cystathionin β -Synthase, die zu erhöhten Konzentrationen des Homocysteins im Blut führt. Das klinische Bild ist geprägt durch eine hohe Variabilität der Symptome. Die Behandlung erfolgt unter anderem mit Vitamin B6, wobei die betroffenen Patienten ein unterschiedliches Ansprechen zeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das größte in Deutschland bekannte Kollektiv aus 39 Patienten untersucht. Retrospektiv wurde systematisch das Alter bei Diagnosestellung, die zur Diagnose führenden initialen Leitsymptome, das zeitliche Aufeinanderfolgen des Auftretens und die absolute Häufigkeit einzelner Symptome sowie der Verlauf unter Therapie in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response untersucht. Besonderes Augenmerk galt zudem dem Verlauf von 8 Schwangerschaften bei Patientinnen des Kollektives.

Es zeigte sich (a) das Überwiegen von Patienten mit Vitamin B6-Response im Gesamtkollektiv (44%), (b) das niedrigere Alter bei Diagnosestellung bei Vitamin B6-non-responsiven Patienten ($5,13 \pm 2,75$ Jahre) im Vergleich zu responsiven Patienten ($13,59 \pm 7,94$ Jahre), (c) das Vorherrschen der Linsenluxation als initiales Leitsymptom unabhängig vom Vitamin B6-Response (63%), (d) das Auftreten einzelner Symptome der Erkrankung nach einem charakteristischen zeitlichen Ablauf, (e) ein im Allgemeinen milderer klinischer Verlauf bei Vitamin B6-responsiven Patienten mit (f) einem Überwiegen von ophthalmologischen und skelettalen Symptomen bei Respondern und neurologischen Symptomen bei Non-Respondern, (g) die Heterogenität des klinischen Verlaufes, (h) der unauffällige Verlauf der 8 beobachteten Schwangerschaften trotz zum Teil völlig unzureichender metabolischer Einstellung, (i) ein unter Therapie deutlicher Abfall der Konzentration des totalen Homocysteins, wobei Responder im Vergleich zu Non-Respondern einen stärkeren Abfall zeigten und (j) die Reduktion der Häufigkeit des Auftretens bzw. die Besserung klinischer Symptome unter Therapie.

Die im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnisse unterstützen die These, dass es sich bei der Homocystinurie – sowohl bei Vitamin B6-Respondern als auch bei Non-Respondern – um eine behandelbare Erkrankung handelt. Eine frühzeitige Diagnosestellung, ein sich unmittelbar anschließender Therapiebeginn sowie eine konsequente Therapieführung sind für die Prognose entscheidend.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 2007

Für meinen Großvater

Inhaltsverzeichnis

- I. Abbildungsverzeichnis
- II. Tabellenverzeichnis
- III. Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historischer Hintergrund	1
1.2 Biochemische Grundlagen	2
1.2.1 Die Aminosäuren Methionin und Homocystein	2
1.2.2 Die Stoffwechselwege	2
1.2.3 Die Regulation des Stoffwechsels	4
1.2.4 Störungen im Methionin-Stoffwechsel	5
1.2.4.1 Angeborene Stoffwechselerkrankungen	6
1.2.4.2 Erworbene Ursachen der Hyperhomocysteinämie	7
1.3 Cystathionin β -Synthase-Defekt	7
1.3.1 Enzymatik: Die Cystathionin β -Synthase	8
1.3.2 Genetik: Das Cystathionin β -Synthase-Gen	8
1.3.2.1 Mutationen des Cystathionin β -Synthase-Gens	9
1.3.2.2 Heterozygotie	9
1.3.3 Klinische Symptomatik	10
1.3.3.1 Genotyp/Phänotyp-Korrelation	10
1.3.3.2 Die ersten beschriebenen Patienten	12
1.3.3.3 Die Prävalenz klinischer Symptome	13
1.3.3.3.1 Die Prävalenz klinischer Symptome insgesamt	13
1.3.3.3.2 Die Prävalenz klinischer Symptome in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response	13
1.3.3.4 Klinische Symptome unter Therapie	16
1.3.3.5 Okuläre Symptomatik	18
1.3.3.6 Zentralnervöse Symptomatik	19
1.3.3.7 Skelettale Symptomatik	21
1.3.3.8 Kardiovaskuläre Symptomatik	23
1.3.3.9 Dermatologische Symptomatik	26
1.3.3.10 Andere Symptome	26
1.3.3.11 Pathomechanismen der klinischen Symptome	27
1.3.4 Diagnostik	29
1.3.4.1 Relevante Laborparameter und deren Bestimmungsmethoden	29
1.3.4.2 Enzymaktivität	31
1.3.4.3 Diagnosezeitpunkt	31
1.3.5 Therapie	32
1.3.5.1 Response gegenüber Vitamin B6	32
1.3.5.2 Therapeutische Ansätze	32
1.3.6 Prognose und Mortalität	34
1.3.7 Neugeborenencreening und Inzidenz	35

1.3.8 Schwangerschaften bei Homocystinurie-Patientinnen	35
1.3.8.1 Spontane Aborte und Teratogenität	36
1.3.8.2 Maternale Komplikationen	37
1.3.8.3 Diagnostik und Therapie in der Schwangerschaft	38
1.3.8.4 Pränataldiagnostik	38
2. Zielsetzung, Patienten und Methodik	39
2.1 Zielsetzung	39
2.2 Patienten	39
2.3 Methodik	40
2.4 Statistische Methoden	40
3. Ergebnisse	41
3.1 Patientenkollektiv	41
3.1.1 Allgemeine Patienteninformationen	41
3.1.2 Familiäre Belastung	41
3.1.3 Vitamin B6-Response	43
3.2 Diagnosestellung	43
3.2.1 Patientenalter bei Diagnosestellung	43
3.2.2 Initiale Leitsymptome	43
3.3 Klinisches Bild	46
3.3.1 Prävalenz verschiedener klinischer Symptome	46
3.3.1.1 Prävalenz verschiedener klinischer Symptome im Gesamtkollektiv	46
3.3.1.2 Prävalenz klinischer Symptome in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response	47
3.3.2 Patientenalter bei Auftreten spezifischer Symptome	50
3.3.3 Besonderheiten klinischer Verläufe	51
3.3.4 Intrafamiliäre klinische Verläufe	52
3.3.4.1 Geschwister Pat.-ID 39 und 40	53
3.3.4.2 Geschwister Pat.-ID 14 und 15	53
3.3.4.3 Geschwister Pat.-ID 4 und 5	54
3.3.4.4 Geschwister Pat.-ID 30 und 32	56
3.3.4.5 Geschwister Pat.-ID 35, 36 und 37	57
3.3.4.6 Geschwister Pat.-ID 50 und 51	58
3.3.5 Schwangerschaften	59
3.4 Diagnostik/Therapie	65
3.4.1 Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	65
3.4.2 Therapieform und Therapiezeitraum	66
3.4.3 Stoffwechsellage unter Therapie	66
3.4.3.1 Stoffwechsellage im Gesamtkollektiv	66
3.4.3.2 Stoffwechseleinstellung in Abhängigkeit von unterschiedlichen Therapieformen	66
3.4.3.3 Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response	69
3.4.4 Besondere Therapieerfolge	70
3.4.5 Klinische Behandlungserfolge	71

4. Diskussion	75
4.1 Das Krankheitsbild der Homocystinurie	75
4.2 Klinische Beobachtungen	75
4.2.1 Vitamin B6-Response	76
4.2.2 Linsenluxation	77
4.2.3 Alter bei Diagnosestellung	77
4.2.4 Reihenfolge der Manifestation klinischer Symptome	79
4.2.5 Klinische Symptomatik in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response	79
4.2.6 Heterogenität des klinischen Bildes	80
4.2.7 Homocystinurie und Schwangerschaft	82
4.3 Therapieerfolge	84
5. Literaturverzeichnis	91
6. Lebenslauf	125
7. Danksagung	126

I. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Die Stoffwechselwege des Homocysteins	4
Abb. 2:	Alter bei Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Reponse	44
Abb. 3:	Initiale Leitsymptome	45
Abb. 4:	Häufigkeit initialer Leitsymptome in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response	46
Abb. 5:	Häufigkeit klinischer Symptome (in %) in Patientengruppen mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response	50
Abb. 6:	Konzentration des tHCY im Verlauf der Schwangerschaften von 2 Patientinnen mit Homocystinurie	61
Abb. 7:	Konzentration des tHCY bei 18 Patienten vor und unter Therapie	63
Abb. 8a:	Median der Konzentrationen des tHCY in Patientengruppen unterschiedlicher Therapieformen vor Therapiebeginn und unter Therapie	67
Abb. 8b:	Median der Konzentrationen des tHCY in Patientengruppen unterschiedlichen Vitamin B6-Responses vor Therapiebeginn und unter Therapie	70

II. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Klinische Symptome bei Homocystinurie	11
Tab. 2:	Prävalenz klinischer Symptome (in %) innerhalb verschiedener Patientenkollektive	14
Tab. 3:	Unterschiede zwischen der Homocystinurie bei CBSD und dem Marfan-Syndrom	23
Tab. 4:	Patientenkollektiv	42
Tab. 5a:	Klinische Symptomatik bei Patienten mit Homocystinurie (Pat.-ID 4-24)	48
Tab. 5b:	Klinische Symptomatik bei Patienten mit Homocystinurie (Pat.-ID 26-57)	49
Tab. 6:	Vergleich intrafamiliärer klinischer Verläufe	55
Tab. 7:	Schwangerschaften bei Patientinnen mit Homocystinurie	62
Tab. 8:	Konzentration des tHCY vor und unter Therapie; Therapiedauer und Therapieform	68

Tab. 9: Kardiovaskuläre Komplikationen vor und unter Therapie bei Patienten mit Homocystinurie	73
Tab. 10: Mentale Leistungsfähigkeit und Verhalten von 17 Patienten mit Homocystinurie vor und unter Therapie	74

III. Abkürzungsverzeichnis

BHMT:	Betain-Homocystein-Methyltransferase
CBS:	Cystathionin β -Synthase
CBSD:	Cystathionin β -Synthase-Defekt
CGL:	Cystathionin- γ -Lyase
FAD:	Flavinadenindinucleotid
HCl:	Homocystin
HCU:	Homocystinurie
HCY:	Homocystein
tHCY:	totales Homocystein
MAT:	Methionin-Adenosyltransferase
MS:	Methionin-Synthase, 5-Methyl-Tetrahydrofolat-Homocystein-Methyltransferase
MT:	Methyltransferasen
5MTHF:	5-Methyltetrahydrofolat
5,10MTHF:	5,10-Methylentetrahydrofolat
5,10MTHFR:	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
PLP:	Pyridoxalphosphat
SAH:	S-Adenosylhomocystein
SAHH:	S-Adenosylhomocystein-Hydrolase
SAM:	S-Adenosylmethionin
THF:	Tetrahydrofolat

1. EINLEITUNG

1.1 Historischer Hintergrund

Die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein (HCY) wurde 1950 durch Du Vignaud als ein Produkt des Methionin-Stoffwechsels entdeckt. 1962 wurde erstmals das Krankheitsbild Homocystinurie (HCU) von Carson und Neill beschrieben, die psychomotorisch retardierte Personen in Nordirland im Hinblick auf pathologische Aminosäuren-Ausscheidungen im Urin untersuchten. Wenig später entdeckten Gerritsen und Waisman (1964) Homocystin (HCl) im Urin eines ebenfalls psychomotorisch retardierten Kindes mit angeborenen Dismorphien in Wisconsin. Infolge dieser Entdeckung wurden zahlreiche Studien im Hinblick auf das klinische Bild und die biochemischen und genetischen Grundlagen der Erkrankung durchgeführt.

Mudd und Mitarbeiter wiesen 1964 erstmals einen Defekt des Enzyms Cystathionin β -Synthase (CBS) in einer Leberbiopsie eines Patienten nach. Später wurden weitere Enzymdefekte, die zu einer Nachweisbarkeit von HCl im Urin führen, entdeckt. Nach dem heutigen Kenntnisstand ist der autosomal-rezessiv vererbte Defekt der Vitamin B6-abhängigen CBS häufigste Ursache der Homocystinurie. Sie gilt als zweithäufigste behandelbare angeborene Stoffwechselerkrankung (Yap et al. 2001). In Deutschland geht man heute von einer Inzidenz von etwa 1:130.000 aus, bei einem Verhältnis von 1:1 von Männern zu Frauen (Hultberg et al. 1991).

Das klinische Bild zeigt ein weites Spektrum klinischer Manifestationsformen, wobei kardiovaskuläre, neurologische, skelettale und ophthalmologische Symptome im Vordergrund stehen. Die Luxation der Augenlinsen ist das häufigste nachgewiesene klinische Symptom (Mudd et al. 1985).

Sieben Jahre nach der Erstbeschreibung der HCU stellt McCully (1969) die Hypothese auf, dass erhöhte Konzentrationen des HCY in kausalem Zusammenhang mit den vaskulären Komplikationen der Erkrankung stehen. Bei 10 bis 42% der Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen konnte eine so genannte „milde“ oder „moderate Hyperhomocysteinämie“ ohne Vorliegen der homozygoten Form eines CBS-Mangels nachgewiesen werden (Ueland et al. 1992). Es konnte später gezeigt werden, dass HCY einen unabhängigen Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßschäden und venöse Thrombosen darstellt (Rubba et al. 1990, Selhub et al. 1995, Wilcken und Wilcken 1976).

In verschiedenen klinischen Studien zeichnet sich die Tendenz ab, dass unter effektiver Therapie das Auftreten bzw. Fortschreiten von Komplikationen der HCU

verhindert werden kann. Obwohl Ergebnisse von Langzeit-Beobachtungen noch ausstehen, ist davon auszugehen, dass eine frühzeitige Diagnosestellung und ein früher Behandlungsbeginn die Prognose des Krankheitsverlaufes wesentlich beeinflussen.

1.2 Biochemische Grundlagen

1.2.1 Die Aminosäuren Methionin und Homocystein (HCY)

Das im Organismus vorkommende Methionin kann sowohl aus der Nahrung stammen als auch aus HCY remethyliert werden. HCY, eine als toxisch geltende schwefelhaltige Aminosäure, wird ausschließlich im Intermediärstoffwechsel gebildet und gehört nicht zu den zur Proteinsynthese notwendigen Aminosäuren. Die Verbindung wird nur intrazellulär gebildet, vor allem in der Leber, erscheint aber auch im Blut aufgrund eines zellulären HCY-Exports über einen bisher nicht identifizierten Mechanismus (Fowler 2001). Die Aminosäure kommt dort in verschiedenen ineinander überführbaren Formen vor: Über die Reaktion mit freien SH-Gruppen kann HCY zum einen das Dimer HCl bilden, zum anderen mit Cystein zum so genannten *gemischten Disulfid* reagieren. Ein großer Anteil des HCY ist sowohl bei normalen Personen als auch bei Personen mit Homo- bzw. Heterozygotie für eine HCU an Plasmaprotein und -lipoprotein gebunden, wie Kang und Mitarbeiter 1979 zum ersten Mal zeigten. Der Anteil beträgt etwa 70 bis 80%, wobei Albumin hier den Hauptcarrier darstellt (Refsum et al. 1985). McCully und Vezeridis (1988) berichteten von einer weiteren Form des HCY, dem HCY-Thiolacton, welches sie in hohen Konzentrationen im Plasma von Normalpersonen und Patienten mit Myokardinfarkt nachwiesen. Das freie sowie das oxidierte und proteingebundene HCY werden zusammengefasst als totales Homocystein (tHCY) bezeichnet.

HCY steht am Kreuzungspunkt zweier metabolischer Kreisläufe: Remethylierung und Transsulfuration.

1.2.2 Die Stoffwechselwege

Im Gegensatz zum bisherigen begrenzten Verständnis bezüglich der pathophysiologischen Grundlagen der HCU sind die wesentlichen Schritte im Methionin-HCY-Metabolismus bekannt (Abbildung 1).

Im ersten Schritt des Stoffwechsels wird Methionin mit Hilfe der Methionin-Adenosyltransferase unter ATP-Verbrauch irreversibel in S-Adenosylmethionin (SAM) umgebaut. Die hochreaktive Methylgruppe dieses Sulfonium-Ions macht das SAM zu

einem wichtigen biologischen Methylgruppendonator. Zum Beispiel ist die Verbindung wesentlich an der Synthese von Kreatinin, Sarkosin und Neurotransmittern einschließlich der Norepinephrine mit Hilfe von Methyltransferasen beteiligt. Außerdem dient es der Methylierung von DNA und RNA.

Wird die Methylgruppe von SAM auf einen entsprechenden Akzeptor übertragen (Transmethylierung), entsteht in einer ebenfalls irreversiblen Reaktion S-Adenosylhomocystein (SAH), das in der nächsten Reaktion des Methioninabbaus durch die S-Adenosylhomocystein-Hydrolase (SAHH) zu HCY und Adenosin hydrolysiert wird. Dieser Reaktionsschritt ist reversibel. Bei erhöhten Konzentrationen an HCY kann sich also vermehrt SAH zurückstauen. SAH beeinflusst die Methyltransferasen negativ und damit auch die Synthese bzw. Reaktion oben genannter Substanzen. Es reduziert deren Kapazität um 50 bis 70% (Miller et al. 1994). Bis zu dieser Stufe sind die Reaktionsabläufe nicht vitaminabhängig.

HCY kann nun über 2 Wege vitaminabhängig abgebaut werden. Entweder wird es zu Methionin remethyliert (Remethylierung) oder irreversibel über Cystathionin zu Alpha-Ketobutyrat, Cystein, Taurin oder anorganischen Sulfaten (Transsulfuration) abgebaut: Die cobalamin- und folatabhängige so genannte Methionin-Synthase (MS, 5-Methyl-Tetrahydrofolat-Homocystein-Methyltransferase) katalysiert die Übertragung einer Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat (5MTHF) auf HCY, wobei erneut Methionin entsteht. 5MTHF entsteht unter Katalyse durch das Enzym 5,10-Methylen-tetrahydrofolatreduktase (5,10MTHFR) als Produkt aus 5,10-Methylen-tetrahydrofolat (5,10MTHF). Die Menge an vorhandenem 5,10MTHF hängt von der Folsäure-Aufnahme mit der Nahrung ab (Mudd et al. 1995).

Ebenso kann Methionin aus HCY über einen zweiten Stoffwechselweg gebildet werden: Die Betain-Homocystein-Methyltransferase (BHMT) katalysiert folsäure-unabhängig eine ähnliche Reaktion wie die Methionin-Synthase (MS). Betain, ein Metabolit des Cholin-Stoffwechsels, wird hier als Methylgruppen-Donator zur Remethylierung von Methionin verwendet.

Ein weiterer wesentlicher Schritt im Methionin-HCY-Stoffwechsel ist die Transsulfuration. Zum einen wird das nicht zum Methyltransfer benötigte toxische HCY abgebaut, zum anderen Cystein aufgebaut. Zunächst kondensiert HCY mit Serin in einer irreversiblen Reaktion zu Cystathionin, katalysiert durch die Pyridoxalphosphat(PLP)-abhängige CBS. Dieses wird im Folgenden zu Cystein und Alpha-Ketobutyrat metabolisiert, unter Zuhilfenahme eines weiteren PLP-abhängigen Enzyms, der Cystathionin- γ -Lyase (CGL).

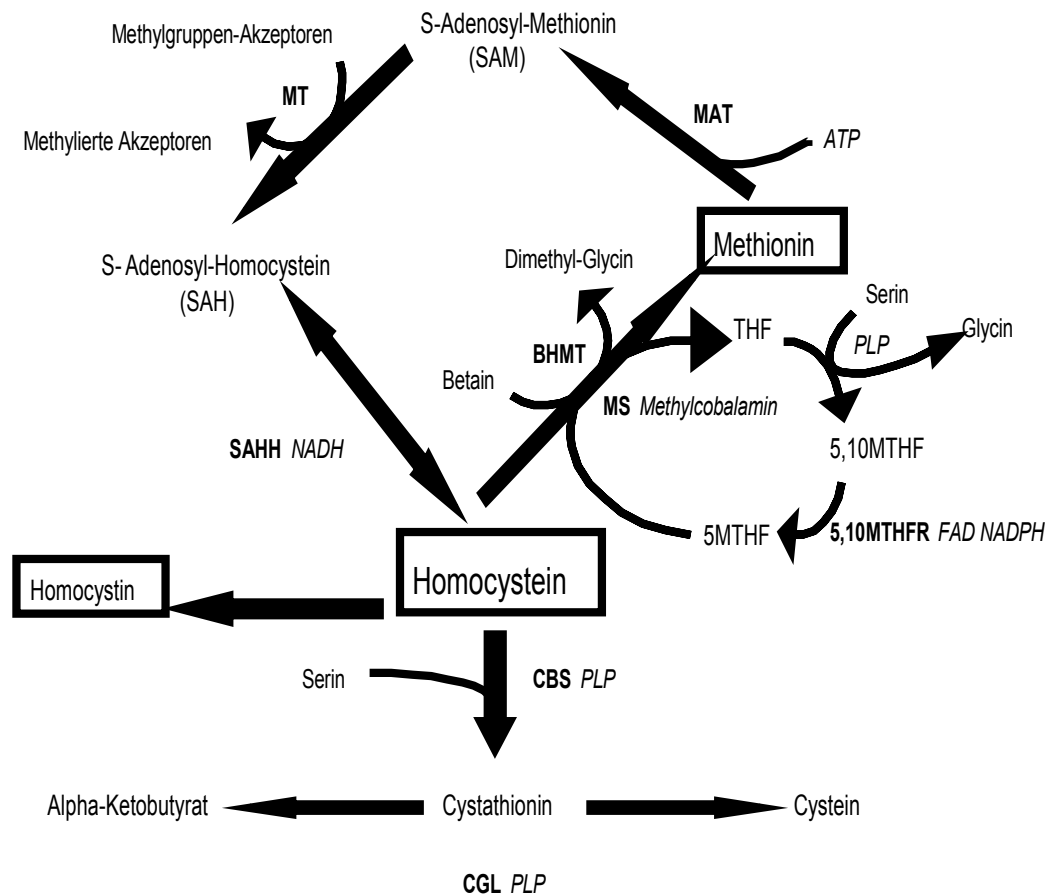


Abbildung 1: Stoffwechselwege des Homocysteins. Im Rahmen der Remethylation erhält HCY eine Methylgruppe entweder von Betain, einer Reaktion, die hauptsächlich in der Leber abläuft, oder von 5-Methyltetrahydrofolat (5MTHF), einer Reaktion, die in allen Geweben abläuft und Methylcobalamin-abhängig ist. Während der Transsulfuration kondensiert HCY mit Serin und bildet Cystathionin. Die Reaktion wird durch die Pyridoxalphosphat (PLP)-abhängige Cystathionin β -Synthase (CBS) katalysiert. Weiter Erläuterungen im Text. Enzyme sind fett, Cofaktoren kursiv gedruckt.

Das gebildete Cystein enthält den ursprünglichen Schwefelanteil des Methionins. Es wird zur Proteinsynthese, der Synthese von Glutathion und weiteren Reaktionen verwendet.

1.2.3 Die Regulation des Stoffwechsels

Für die Regulation des HCY-Stoffwechsels, deren genauer Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, scheint ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren von

Bedeutung zu sein. So haben die ernährungsbedingte Zufuhr an Methionin sowie die Konzentration intermediärer Stoffwechselprodukte regulierende Eigenschaften.

Das Eingehen des HCY in die Remethylierung bzw. die Transsulfuration und damit der Umbau des HCY in Richtung Methionin bzw. Cystein ist durch die Stoffwechselmetabolite SAM und SAH reguliert (Selhub und Miller 1992). Nach oraler Aufnahme von methioninhaltiger Nahrung kommt es zu einem Anstieg des hepatischen SAM. Dieses ist ein Aktivator der CBS, entsprechend kommt es zu einer erhöhten Transsulfurationsrate des HCY (Finkelstein et al. 1975), welches irreversibel in Cystein umgebaut wird. Gleichzeitig wird die Remethylierung zum Methionin durch eine allosterische Hemmung der 5,10-MTHFR und der BHMT gehemmt (Finkelstein 1990, Finkelstein et al. 1972). Diese Regulationsmechanismen bewirken, dass bei einer exzessiven Zufuhr an Methionin, unter physiologischen Bedingungen, dieses zu Cystein verstoffwechselt wird. SAH ist ebenfalls ein Aktivator der CBS und wirkt damit synergistisch zum SAM.

Besteht ein Mangel an SAM, geht ein größerer Anteil des gebildeten HCY in die Remethylierung ein, bedingt durch eine Aktivierung der MTHFR und eine Hemmung der CBS. Im weiteren Verlauf wird der SAM-Spiegel entsprechend erhöht. Auf diese Weise wirkt SAM selbstregulierend. So kann HCY je nach Methylgruppenbedarf im Normalfall zwischen 1,5 und 3,9 Mal zu Methionin remethyliert werden, bevor es in die Transsulfuration eingeht (Selhub und Miller 1992).

1.2.4 Störungen im Methionin-Stoffwechsel

Angeborene Defekte von Enzymen, die an der Remethylierung bzw. der Transsulfuration beteiligt sind, können ebenso wie Defekte oder Mangelzustände von Cofaktoren sowie weitere erworbene Umstände zu erhöhten Konzentrationen des tHCY führen. Die Hyperhomocysteinämien werden nach verschiedenen Schweregraden eingeteilt, z. B. nach Chen und Mitarbeitern (1999) als moderate Hyperhomocysteinämie bei Konzentrationen des tHCY von 15-25 $\mu\text{mol/l}$, als intermediäre Hyperhomocysteinämie bei Konzentrationen von 25-50 $\mu\text{mol/l}$ und als schwere Form bei Konzentrationen von $>50 \mu\text{mol/l}$. Diese Einteilung wurde auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit als Grundlage verwendet.

1.2.4.1 Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Die häufigste angeborene Ursache einer Hyperhomocysteinämie ist nach heutigem Kenntnisstand ein Defekt der CBS (CBSD). Das insbesondere bei schwerer

Hyperhomocysteinämie aus HCY gebildete Disulfid HCl wird im Urin ausgeschieden. Daher wurde das Krankheitsbild als klassische Homocystinurie bezeichnet (Mudd et al. 1995). Auch eine Heterozygotie für den CBSD konnte als Ursache für eine Hyperhomocysteinämie identifiziert werden (s. 1.3.2.2). Die metabolischen Veränderungen bei CBSD werden unter 1.3.4 im Einzelnen beschrieben.

Ebenso wie der oben beschriebene Defekt in der Transsulfuration kann auch ein Defekt der Remethylierung eine Hyperhomocysteinämie zur Folge haben. Das Enzym 5,10-MTHFR dient der Bereitstellung des hier benötigten Methylgruppendonators 5MTHF. Ein Defekt der 5,10-MTHFR liegt in der Gesamtbevölkerung vergleichsweise etwa zehn Mal seltener vor als ein CBSD (Kang et al. 1991). Patienten, die homozygot für einen angeborenen Defekt der 5,10-MTHFR sind, zeigen keine oder nur geringe Enzymaktivität. Neurologische Dysfunktionen in Form von psychomotorischer Retardierung, cerebralen Krampfanfällen, peripheren Neuropathien sowie psychiatrischen Verhaltensauffälligkeiten stehen im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Als morphologisches Korrelat wurde eine Hypomyelinisierung des ZNS gefunden (Surtees 1998). Untersuchungen an verstorbenen Patienten zeigten, dass auch hier eine hohe Inzidenz arterieller und venöser Thrombosen zu bestehen scheint (Skovby 1989). Kang und Mitarbeiter beschrieben 1991 eine so genannte thermolabile Variante der 5,10-MTHFR. Die Aktivität des Enzyms ist durch den Defekt auf die Hälfte herabgesetzt und kann zu einer moderaten Erhöhung der HCY-Konzentrationen im Blut führen, besonders wenn erniedrigte Folsäure-Konzentrationen vorliegen. Der Defekt gilt als Risikofaktor für z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Neuralrohrdefekte und andere Spaltfehlbildungen (Mills et al. 1999, Shields et al. 1999).

Bei einem weiteren Enzymdefekt der Remetylierung, der die MS betrifft, kommt es bei Hyperhomocysteinämie und Hypomethioninämie häufig zu Entwicklungsverzögerung und megaloblastärer Anämie (Fowler 1998).

Eine Hypermethioninämie bei Gedeihstörungen, Myokardiopathie, psychomotorischer Retardierung, Gesichtsdysmorphien und abnormalen Haaren und Zähnen wurde in einem Fall bei genetisch nicht gesichertem vermutlichen SAHH-Mangel beschrieben (Labrune et al. 1990).

1.2.4.2 Erworbene Ursachen der Hyperhomocysteinämie

Erhöhte Konzentration des HCY im Blut konnten im Zusammenhang mit einem Nikotinabusus, erhöhtem Koffein- und/oder Alkoholkonsum sowie Bewegungsmangel beobachtet werden (Nygard et al. 1995). Ein nutritiver Mangel an den essentiellen

Cofaktoren Vitamin B12 und dem Cosubstrat Folsäure kann Ursache erhöhter HCY-Konzentrationen sein (Kang et al. 1987, Stabler et al. 1988).

Das HCY lässt sich bei terminaler Niereninsuffizienz in bis zu vierfach erhöhter Konzentration nachweisen (Chauveau et al. 1993, Wilcken und Gupta 1979). Ob eine Reduktion der HCY-Clearance oder eine Störung des Metabolismus wesentlicher verursachender Faktor ist, ist bisher unklar (Welch und Loscalzo 1998). Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der HCY-Konzentration und einem Diabetes mellitus, wobei eine Abhängigkeit zu dem Grad renaler Insuffizienz besteht (Araki et al. 1993, Hultberg et al. 1991). Bei entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis und im Anschluss an Organtransplantationen sowie bei Hypothyreose (Kang et al. 1992) wurden ebenfalls erhöhte Konzentrationen an HCY beschrieben. Im Zusammenhang mit verschiedenen bösartigen Tumorerkrankungen, z. B. dem Mamma-, Ovarial- und Pankreaskarzinom, wurde ein erhöhter HCY-Spiegel bestimmt (Mayer et al. 1996). Es konnte gezeigt werden, dass transformierte Zellen in Kultur nicht im Stande sind, HCY zu nutzen. Daher wurde die Vermutung angestellt, dass proliferierende Tumorzellen ebenfalls nicht in der Lage sind, HCY zu verstoffwechseln (Mayer et al. 1996, Ueland und Refsum 1989).

Aufgrund ihres Wirkmechanismus können verschiedene Medikamente zu einer Erhöhung der Konzentration des HCY führen, so z. B. Methotrexat, Phenytoin oder Carbamazepin (Ueland und Refsum 1989, Ueland et al. 1992), Colestipol und Cholestyramin, Nitro-Oxide, Theophyllin und Niacin sowie Androgene (Ubbink et al. 1996).

1.3 Cystathionin β -Synthase-Defekt (CBS)

Der zur klassischen und häufigsten Form einer HCU führende CBS wird autosomal-rezessiv vererbt. Er kommt mit einer Inzidenz von etwa 1:344.000 vor, wobei große länderspezifische Unterschiede beschrieben worden sind (s. 1.3.7).

Durch die aus dem Enzymdefekt resultierende Störung der Transsulfuration kommt es zur Akkumulation von HCY, welches infolge zu Methionin remetyliert wird. Erst eine Hemmung der 5,10-MTHFR durch hohe Konzentrationen des SAM führt zu einer Herabsetzung der Methionin-Synthese bei weiterer Akkumulation des HCY. Dagegen kommt es zu einem Mangel der Produkte der gehemmten Reaktion, Cystathionin und Cystein.

In etwa 50% der Fälle besteht eine Restaktivität der CBS. Bei den so genannten Vitamin B6-Respondern kann durch die Behandlung mit pharmakologischen Dosen

des Vitamins, dem Ausgangssubstrat zur Synthese des Cofaktors PLP, diese Restaktivität gesteigert werden und so ein Abfall der erhöhten Konzentrationen von HCY und Methionin erzielt werden (s. 1.3.5). Andere Patienten zeigen nur einen partiellen Response oder keinen Response gegenüber einer Therapie mit Vitamin B6.

1.3.1 Enzymatik: Die Cystathionin β -Synthase (CBS)

Die CBS (L-Serin Hydro-Lyase) katalysiert die Kondensation von HCY und Serin zu Cystathionin, dem Vorläufer des Cysteins. Das Enzym ist ein Homotetramer aus 63 kDa-Untereinheiten und 551 Aminosäuren (Skovby et al. 1984). Erstmals wurde die CBS in humanem Lebergewebe in aktivierter, proteolytischer Form als Dimer aus 48 kDa-Untereinheiten nachgewiesen (Kraus und Rosenberg 1983). Mit Hilfe einer Überexpression in *Escherichia coli* (Bukovska et al. 1994) und in Ovarienzellen chinesischer Hamster (Kraus et al. 1993) konnte das Enzym näher charakterisiert werden.

Jede Untereinheit der CBS bindet zusätzlich zu den zwei oben genannten Substraten HCY und Serin drei weitere Liganden: das Coenzym PLP, welches eine Schiff-Base mit Lysin 119 in der katalytischen N-terminalen Domäne bildet (Kraus et al. 1978). SAM, ein allosterischer Aktivator der CBS (s. 1.2.3), wird C-terminal gebunden (Roper und Kraus 1992); außerdem bindet jede CBS-Untereinheit Häm, dessen genaue Funktion noch nicht geklärt ist (Bukovska et al. 1994, Kery et al. 1994, 1999, Kraus et al. 1993). Taoka und Mitarbeiter (1998) vermuten, dass sich zwei Häm-Moleküle an ein CBS-Tetramer binden und dass diese möglicherweise für die Aktivierung des HCY notwendig sind.

1.3.2 Genetik: Das CBS-Gen

Das humane CBS-Gen konnte auf Chromosom 21 (21q22.3) lokalisiert werden (Munke et al. 1988). Von Kraus und Mitarbeitern (1998) wurde das komplette CBS-Gen kloniert und sequenziert. Das Gen enthält 23 Exons; das CBS-Polypeptid aus 551 Aminosäuren wird kodiert durch Exon 1-14 und 16.

1.3.2.1 Mutationen des CBS-Gens

Es wurden mittlerweile über 100 verschiedene Mutationen des CBS-Genes beschrieben (<http://www.uchsc.edu/sm/cbs>). Zwei Mutationen, die beide Exon 8 betreffen, sind epidemiologisch besonders relevant: Die erste beschriebene Mutation, G919A (G307S) (Gu et al. 1991, Hu et al. 1993), wurde in Gruppen keltischer

Abstammung gefunden, hauptsächlich in Irland (Gallagher et al. 1995). Im Gegensatz dazu wurde die G307S-Mutation bei einer großen Zahl untersuchter Allele in Italien, den Niederlanden, Deutschland und der Tschechischen Republik nicht nachgewiesen. Die zweite Mutation, T833C (I278T) (Kozich und Kraus 1992), wurde in unterschiedlichen ethnischen Gruppen gefunden (italienischer, französischer, deutscher, norwegischer, englischer, israelischer Herkunft) und betrifft insgesamt fast ein Viertel aller Allele bei HCU. Kluijtmans und Mitarbeiter zeigten in einer Studie 1999 an niederländischen Patienten, dass sogar in mehr als der Hälfte der Allele diese Mutation nachzuweisen war. Die dritthäufigste Mutation ist eine *splicing*-Mutation in Intron 11, IVS 11-2 A C, die zu einem Auslassen des gesamten Exon 12 führt. In Deutschland wurde es bei 20% betroffener Chromosomen deutscher und türkischer Patienten gefunden (Koch et al. 1994), während sie in Italien und den Niederlanden nie entdeckt wurde. Bei tschechischen und slowakischen Patienten ist diese Mutation neben der I278T-Mutation die am häufigsten beobachtete Mutation. Ausreichende Informationen über das Vorkommen von Mutationen bei CBSD in Osteuropa, Afrika, Asien und Südamerika liegen noch nicht vor.

1.3.2.2 Heterozygotie

Heterozygotie für einen CBSD wurde als wesentliche Ursache einer Hyperhomocysteinämie postuliert (Boers et al. 1985, Clarke et al. 1991). Es wurden diesbezüglich in sich anschließenden Studien gegensätzliche Ergebnisse gefunden: Tatsächlich zeigten für einen CBSD obligat heterozygote Patienten frühe vaskuläre Schädigungen in einem signifikant höheren Maß als eine Kontroll-Gruppe (Rubba et al. 1990, Swift und Morrell 1982). Andere Studien konnten kein signifikant erhöhtes Risiko nachweisen (Motulsky 1996, Mudd et al. 1981, de Valk et al. 1996). Auch Mandel und Mitarbeiter (1996) konnten unter obligat heterozygoten Patienten kein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen finden, es sei denn, es bestand gleichzeitig eine Heterozygotie für Faktor V R506Q und/oder für MTHFR C677T-Mutationen.

1.3.3 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild der HCU bei CBSD ist geprägt durch eine große Variabilität klinischer Symptome. Die Patienten sind bei der Geburt zunächst unauffällig. Im Verlauf kann es ohne Therapie zur Manifestation verschiedener Symptome kommen, wobei vordergründig typischerweise 4 Systeme betroffen sind: das ophthalmologische,

das skelettale, das zentralnervöse und das kardiovaskuläre System. Eine Zusammenstellung möglicher Symptome findet sich in Tabelle 1.

1.3.3.1 Genotyp/Phänotyp-Korrelation

Qualitative und quantitative Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung scheinen in großem Maße durch die genetische Heterogenität bedingt zu sein. Die Mutation I278T scheint *in vivo* im homozygoten Status mit einem Vitamin B6-Response und einer milderen klinischen Symptomatik zu korrelieren (Shih et al. 1995). Möglicherweise bleiben Patienten mit dieser Mutation undiagnostiziert (Gaustadness et al. 2000). Kluijtmans und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an 29 niederländischen Patienten, dass Patienten mit dieser Mutation zum einen bei Diagnosestellung niedrigere tHcy-Konzentrationen zeigten, zum anderen unter Therapie mit Vitamin B6 einen deutlicheren Abfall (tHcy unter Therapie <50 µmol/l) im Vergleich zu Personen anderer Genotypen entwickelten (Kluijtmans et al. 1999). G307S scheint im Gegensatz dazu im homozygoten oder heterozygoten Status unvereinbar mit einem Vitamin B6-Response zu sein und mit einer schwereren klinischen Manifestation einherzugehen (Hu et al. 1993). Ausnahmen der postulierten Genotyp/Phänotyp-Korrelation sind bereits beschrieben worden (Kluijtmans et al. 1999).

Der Vitamin B6-Response bei Geschwistern stellte sich in verschiedenen Studien wiederholt als identisch heraus (Gaustadness et al. 2002, Mudd et al. 1985), so dass von einer diesbezüglich genetischen Determinierung auszugehen ist. Es wurden tatsächlich mit dem Response variierende Mutationen des CBS-Gens gefunden (de Franchis et al. 1994, Hu et al. 1993, Sebastio et al. 1995, Shih et al. 1995). Häufig wurde ein aufgrund sich entsprechenden Vitamin B6-Responses zu erwartender intrafamiliärer ähnlicher Phänotyp beobachtet (de Franchis et al. 1998). In einigen Fällen bestanden aber große phänotypische Unterschiede (de Franchis et al. 1994, Kraus 1994).

Symptome des okulären Systems:

Häufiger: Linsenektopie, Myopie

Seltener: Glaukom, Optikusatrophie, Netzhautdegeneration/-ablösung, Katarakt, Veränderungen der Cornea

Symptome des skelettalen Systems:

Häufiger: Osteoporose, Fischwirbel, Skoliose, Überlänge langer Röhrenknochen, erweiterte Metaphysen, morphologisch auffällige Epiphysen, metaphysäre Spiculae, Hohlfuß, hoher Gaumen

Seltener: Arachnodaktylie, vergrößerte Handwurzelknochen, unpassendes Skeletalter, Hühner- und Trichterbrust, Genu valgum, Kyphose, kurzer, vierter Metacarpalknochen

Symptome des zentralnervösen Systems:

Häufiger: psychomotorische Retardierung, psychiatrische Auffälligkeiten

Seltener: auffälliges EEG, Epilepsie, extrapyramidale Zeichen, Dystonie

Symptome des kardiovaskulären Systems:

Häufig: Arteriosklerose, Gefäßverschlüsse, Malur flush, Livedo reticularis

Andere Symptome:

blonde, dünne Haare, dünne Haut, Fettleber, Hernien, Myopathien, endokrine Erkrankungen, Hyperinsulinismus, Wachstumshormonmangel, rezidivierende Spontanpneumothoraces, Pankreatitis (mit Bildung von Pseudozysten)

Tabelle 1: Klinische Symptome bei Homocystinurie, nach Mudd et al. 1995

Dass vom Genotyp allein nicht auf den Phänotyp geschlossen werden kann, zeigt auch der Vergleich des Phänotyps bei Patienten gleichen Genotyps in größeren Patientenkollektiven (Kluijtmans et al. 1999). Ein Faktor, der den Phänotyp zu beeinflussen scheint, kann z. B. das Vorkommen von mehr als einer Mutation auf demselben Allel sein (Kraus 1994). Weiterhin können ggf. Veränderungen anderer noch unbekannter Gene, die auf die Aktivität der CBS wirken, den Phänotyp beeinflussen. Gaustadness und Mitarbeiter ziehen zudem Defekte des *protein quality control*-Systems in Betracht, das für den cellulären Umgang mit fehlgebildeten oder mutierten Proteinen verantwortlich ist (Gaustadness et al. 2000). Außerdem kann die Aktivität der CBS durch Faktoren, die Einfluss auf die Synthese und Aktivität des Cofaktors SAM, PLP oder Häm nehmen, verändert werden (Kraus 1994).

Weiterhin wurden die FaktorV-Leiden-Mutation (Kalkanoglu et al. 2001, Mandel et al. 1996, Yap et al. 1999) sowie die thermolabile Variante der MTHFR (Kluijtmans et al. 1998) als zusätzlich genetische Faktoren postuliert, die bei Patienten mit HCU das thromboembolische Risiko erhöhen. Ebenfalls sind Mutationen anderer Gene bekannt, die Risikofaktoren für mentale Retardierung und Epilepsie sein können, die möglicherweise zusätzlich unabhängig bestehen (de Franchis et al. 1998). Zudem können äußere Faktoren wie der Vitamin-Status, eine Diätführung oder die Einnahme von Medikamenten, z. B. oralen Kontrazeptiva, unabhängig das thromboembolische Risiko erhöhen.

1.3.3.2 Die ersten beschriebenen Patienten

Die ersten 3 Patienten wurden 1962 von Carson und Neill sowie Gerritsen und Mitarbeitern beschrieben: 2 Geschwister, 5 und 7 Jahre alt, entwickelten cerebrale Krampfanfälle, zudem eine psychomotorische Retardierung, Myopie und Iridodonesis bei Linsenluxation. Sie zeigten eine helle Haut mit Malur flush und feine, spröde blonde Haare, genum valgum und pes cavus. Zudem ließ sich eine Steatohepatomegalie nachweisen, sowie gesteigerte tiefe Sehnenreflexe, ein positives Babinski-Zeichen bei einem Patienten sowie eine Paralyse eines Beines bei dem zweiten Patienten. Schizophrenie-Erkrankungen in der mütterlichen Familie waren bekannt. Der dritte Patient war von Geburt an in seiner Entwicklung retardiert, entwickelte wenig subkutanes Fettgewebe und zeigte zudem eine Spastik. Inguinalhernien beidseits wurden beobachtet. Beidseitige Katarakte wurden im Alter von einem Monat diagnostiziert. Der Junge verstarb im Alter von einem Jahr bei Pulmonalarterien-Embolie und multiplen septischen Infarkten beider Lungen.

1.3.3.3 Die Prävalenz klinischer Symptome

Mudd und Mitarbeiter veröffentlichten 1985 die Ergebnisse der bisher größten internationalen Studie im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf bei HCU-Patienten. Die Studie liefert wesentliche Informationen über die *natural history* der Krankheit. Als ein Ergebnis der Arbeit wurden *time-to-event*-Kurven für die Hauptsymptome der HCU, Linsenluxation, Osteoporose, Thromboembolie sowie neurologische Symptome erstellt. Daraus ist die auf der Studienpopulation beruhende berechnete Wahrscheinlichkeit zu entnehmen, nach der ein HCU-Patient bis zu einem bestimmten Alter ein entsprechendes Symptom entwickelt. Der Studie zufolge ergibt sich u. a., dass

- 70% der Patienten eine Linsenluxation bis zum 10. Lebensjahr,
- 30% ein thromboembolisches Ereignis bis zum 20. Lebensjahr bzw. 50% bis zum 30. Lebensjahr und
- 50% eine radiologisch nachweisbare Osteoporose bis zum 15. Lebensjahr entwickeln.

Die Ergebnisse sind unter den Punkten 1.3.3.5-1.3.3.10 im Einzelnen dargestellt.

1.3.3.3.1 Die Prävalenz klinischer Symptome insgesamt

In verschiedenen Studien wurden die tatsächlichen Prävalenzen der typischen Symptome bei HCU aufgrund CBSD in den jeweiligen Patientenkollektiven zusammengestellt. Die einzelnen Ergebnisse sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Eine Einschränkung der Aussagekraft ergibt sich allerdings aus der hier vernachlässigten unterschiedlichen Altersverteilung innerhalb der Patienten-Kollektive. Ebenfalls sind die kleinen Fallzahlen zu berücksichtigen. Weiterhin können verschiedene Untersuchungsverfahren und Diagnosekriterien Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben.

1.3.3.3.2 Die Prävalenz klinischer Symptome in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response

In der Studie von Mudd und Mitarbeitern wurden klinische Daten auf der Grundlage eines international verschickten Fragebogens von 629 Patienten mit HCU bei CBSD zusammengestellt (Mudd et al. 1985). Die Patienten wurden entsprechend ihres Responses gegenüber Vitamin B6 in verschiedene Gruppen eingeteilt, wobei sie als gut responsiv, partiell responsiv oder non-responsiv beurteilt wurden. Einige Patienten konnten keiner Gruppe eindeutig zugeteilt werden.

Studie	Patientenanzahl	Vitamin B6-Response in %	Prävalenz der Symptome in %:							
			Linsenluxation	Hochwuchs	HabitusMarfanoider	Osteoporose	Arachnodaktylie	Thromboembolie	Epilepsie	Psychomot. Ret.
Orendac et al. 2000	19	47	95	-	74	65	-	21	-	58
Kluijtmans et al. 1999	29	48	(100)	-	-	(90)	-	(45)	-	(55)
Drayer et al. 1980	7	-	71	-	-	43	43	14	-	100
Wilcken und Turner 1978	27	87	78	-	22	-	-	26	-	52
Brill et al. 1974	10	40	70	60	10	50	-	40	20	50
Schmidt und Lutz 1971	26	-	85	39	-	-	-	15	15	50
Carson et al. 1965	10	-	100	-	40	-	-	50	30	100
Gaudier et al. 1969	6	-	100	-	-	83	-	17	17	83
Morreels et al. 1968	26	-	100	-	-	96	31	37	12	54

Tabelle 2: Prävalenz klinischer Symptome (in %) innerhalb verschiedener Patientenkollektive Studienergebnisse von 1968-2000. In Klammern gesetzte Zahlen bedeuten, dass Begriffe weiter gefasst wurden (unter Linsenluxation wurden z. B. Linsenluxation oder Myopie erfasst; Osteoporose: Osteoporose, Skoliose oder marfanoider Habitus; Thromboembolie: vaskuläre Komplikation; psychomotorische Retardierung: zentralnervöse Symptome).

Es zeigte sich insgesamt ein milderer und/oder langsamerer Verlauf der klinischen Symptomatik bei Vitamin B6-Respondern im Vergleich zu den non-responsiven Patienten, wenngleich zu berücksichtigen ist, dass die Bedingungen nicht genau definiert waren, unter denen der Response bei den einzelnen Patienten charakterisiert wurde.

De Franchis und Mitarbeiter beobachteten ebenfalls in einer multizentrisch angelegten Studie in Italien die phänotypische Variabilität zwischen Vitamin B6-Respondern und Non-Respondern (de Franchis et al. 1998). Insbesondere wurde hier ein signifikanter Unterschied im Alter bei Auftreten klinischer Symptome gefunden. Vor dem 10. Lebensjahr manifestierten sich Symptome bei 75% der non-responsiven und nur bei 49% der responsiven Patienten.

Dieser Unterschied zeigte sich in der Studie von Mudd und Mitarbeitern z. B. darin, dass 50% der unbehandelten Non-Responder im Alter von 6 Jahren eine Linsenluxation hatten, während bei Respondern erst im Alter von 10 Jahren in 50% eine Linsenluxation auftrat (Mudd et al. 1985). In der Studie von de Franchis und Mitarbeitern ergab sich, dass sich schließlich aber eine Linsenluxation bei 83% der Vitamin B6-Non-Responder und 85% der Responder manifestierte (de Franchis et al. 1998). Es bestand bei Mudd und Mitarbeitern zudem ein signifikanter Unterschied bezüglich der mentalen Leistungsfähigkeit bei Vitamin B6-Respondern und Non-Respondern (Mudd et al. 1985). Der Median des IQs lag hier bei 78 bzw. 56 Punkten. Nur 4% der non-responsiven Patienten hatten einen IQ von ≥ 90 Punkten, im Vergleich zu 22% der responsiven Patienten. Qualitative Beurteilungen der mentalen Fähigkeiten unterstützen diese Ergebnisse. Die kurze Zeit später von Abbott und Mitarbeitern durchgeführte Studie an 63 Patienten lieferte ähnliche Differenzwerte des IQs (Abbott et al. 1987). Der signifikante Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer mentalen Retardierung sowie psychiatrischer Störungen in den 2 Gruppen, der sich in der Studie von Mudd und Mitarbeitern zeigte (Mudd et al. 1985), wurde durch die Untersuchungen von Abbott und Mitarbeitern sowie de Franchis und Mitarbeitern bestätigt (Abbott et al. 1987, de Franchis et al. 1998).

Auch bezüglich des Auftretens cerebraler Krampfanfälle ergab die Studie von Mudd und Mitarbeitern, dass sich diese bei unbehandelten Non-Respondern früher entwickeln (Mudd et al. 1985). Entsprechende Ergebnisse ergaben sich für das Auftreten einer Osteoporose.

Dieses Symptom manifestiert sich hiernach bei 50% der Non-Responder im Alter von 12 Jahren, während noch keine 50% der Responder im Alter von 20 Jahren betroffen

sind. Bezüglich der skelettalen Symptome fanden Brill und Mitarbeiter bereits 1974 heraus, dass Vitamin B6-Responder seltener und mildere röntgenologische Auffälligkeiten zeigten.

Im Hinblick auf die Anzahl oder Form thromboembolischer Ereignisse fanden sich bei Mudd und Mitarbeitern keine wesentlichen Differenzen in den Gruppen unterschiedlichen Vitamin B6-Responses (Mudd et al. 1985). Dies zeigte sich ebenfalls in der Studie von de Franchis und Mitarbeitern, wo 22% der Vitamin B6-Non-Responder und 24% der Responder ein thromboembolisches Ereignis entwickelten (de Franchis et al. 1998). Es zeigte sich, dass sich bei Non-Respondern thromboembolische Ereignisse in der Regel in jüngerem Alter manifestierten (Yap et al. 2001).

1.3.3.4 Klinische Symptome unter Therapie

Die Beobachtungszeit von Patienten unter Therapie war in den verschiedenen Studien im Allgemeinen zu kurz und die Anzahl der Patienten zu gering, um definitive Schlussfolgerungen bezüglich des klinischen Verlaufes unter gezielter Therapie ziehen zu können. Dennoch zeichnet sich deutlich die Tendenz ab, dass eine frühe Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn den Verlauf der HCU-Erkrankung günstig beeinflussen. Zum einen entsteht dieser Eindruck im Rahmen der Auswertung einzelner Patienten-Kasuistiken, die in der Literatur beschrieben wurden, wobei die Beobachtungszeit hier zwischen 6 Monaten und 6 Jahren lag (Berg et al. 1990, Favre et al. 1992, Katzenschlager 2000, Kerrin et al. 1996, Taly et al. 1986). Zum anderen zeigte sich in Patientenkollektiven ein Abweichen der beobachteten Häufigkeit klinischer Symptome unter Therapie von den nach der Studie von Mudd und Mitarbeitern (Mudd et al. 1985) zu erwarteten Ereignissen ohne Therapie (Drayer et al. 1980, Yap et al. 2001).

Bei Vitamin B6-responsiven Patienten und früh behandelten non-responsiven Patienten konnte unter entsprechender Behandlung die Anzahl thromboembolischer Ereignisse gesenkt werden (Mudd et al. 1985). Wilcken und Wilcken, Yap und Naughten sowie Kluijtmans und Mitarbeiter haben diese Ergebnisse später bestätigen können (Kluijtmans et al. 1999, Wilcken und Wilcken 1997, Yap und Naughten 1998). Eine multizentrisch angelegte Studie von Yap und Mitarbeitern untersuchte den Effekt einer Langzeittherapie bei 158 HCU-Patienten (Yap et al. 2001). Statt der nach Mudd und Mitarbeitern zu erwartenden 112 (Mudd et al. 1985) traten nur 17 thromboembolische Ereignisse trotz unzureichender metabolischer Einstellung auf. Es wurde eine Abnahme erhöhter Thrombozyten-Adhäsivität in den normalen Bereich bei

Vitamin B6-Respondern unter Therapie beobachtet (Barber und Spaeth 1969, Cusworth und Dent 1969, Holmgren et al. 1974).

In der oben zitierten Studie von Yap und Naughten (1998), die über 25 Jahre an 25 irischen früh diagnostizierten Patienten geführt wurde, ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der Prävalenz einer röntgenologisch nachweisbaren Osteoporose in Abhängigkeit von der Therapiecompliance. Parrot und Mitarbeiter konnten bei 6 spät diagnostizierten Patienten im Alter von 28 bis 48 Jahren in jedem Fall eine Osteoporose nachweisen (Parrot et al. 2000). Eine mögliche Prävention skelettaler Veränderungen durch eine frühzeitige und regelrecht geführte Therapie wurde daher angenommen. Topaloglu und Mitarbeiter vermuten eine mögliche Prävention eines Hochwuchses (Topaloglu et al. 2001).

Eine effektive Therapie scheint nach den Ergebnissen der Studie von Mudd und Mitarbeitern zudem einen präventiven Effekt auf das Auftreten einer Linsenluxation bzw. eine Verzögerung des Auftretens zur Folge zu haben (Mudd et al. 1985). Taylor und Mitarbeiter, Cruysberg und Mitarbeiter sowie Kluijtmans und Mitarbeiter konnten diesen Effekt einer Therapie bestätigen (Cruysberg et al. 1996, Kluijtmans et al. 1999, Taylor et al. 1988).

Erfahrungen mit CBSD-Patienten zeigten, dass unter Therapie nie eine komplette Aufhebung einer bereits manifesten intellektuellen Einschränkung erzielt werden kann (Mudd et al. 1983, 1985). Hinweise auf eine partielle Reversibilität der Symptome ergaben sich aus der Beobachtung, dass Verbesserungen des Verhaltens und der intellektuellen Leistungsfähigkeit unter Methionin-Restriktion oder Behandlung mit Vitamin B6 (Gröbe 1980a, McKusick et al. 1971) oder mit Betain (Mack et al. 2001, Smolin et al. 1981) erzielt wurden. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass bei Patienten, die seit der frühen Kindheit behandelt wurden, eine mentale Retardierung verhindert werden kann (Mudd et al. 1985, Walter et al. 1998), wobei eine Abhängigkeit zur Compliance und metabolischen Einstellung besteht (Yap et al. 2001).

Auch das Auftreten von cerebralen Krampfanfällen scheint durch eine frühzeitig begonnene Therapie reduziert zu werden (Mudd et al. 1985).

Bei behandelten Patienten mit HCU wurde eine Reversibilität der Hypopigmentation von Haut und Haaren (Gröbe 1973) sowie des in einigen Fällen beschriebenen frühen Ergrauens der Haare (Sardharwalla et al. 1968) berichtet. Bezüglich der positiven Beeinflussung eines Schwangerschaftsverlaufes sei auf Punkt 1.3.8 hingewiesen.

1.3.3.5 Okuläre Symptomatik

Das typische okuläre Symptom bei Patienten mit HCU ist die Linsenluxation. Sie ist auch das Symptom, das in der Regel am häufigsten zur Verdachtsdiagnose HCU Anlass gibt. Als erstes Zeichen einer drohenden Linsenluxation kann man häufig ein charakteristisches Schlottern der Iris (Iridodonesis) beobachten.

Die Linsenluxation manifestiert sich im Allgemeinen nur selten innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Bis zum 10. Lebensjahr tritt sie bei über 80% der Patienten in Erscheinung (Mudd et al. 1985). Der bisher jüngste Patient, bei dem eine Linsenluxation diagnostiziert wurde, war 4 Wochen alt (Mudd et al. 1989). Späte Manifestationen einer Luxation in der dritten und vierten Lebensdekade wurden ebenfalls beschrieben (Cline et al. 1971). Pathologische Studien zeigen, dass degenerative Veränderungen der Zonularfasern die unmittelbare Ursache einer Linsenluxation sind. Bei HCU-Patienten ist die Dislokation der Linsen in der Regel nach unten gerichtet, da viele Zonularfasern komplett reißen und die Linse aufgrund ihres eigenen Gewichtes nach unten fällt (Cross und Jensen 1973). Auch beim Marfan-Syndrom ist eine Linsenluxation ein typisches Symptom. Sie tritt hier gewöhnlich früher auf, oft ist sie bereits bei der Geburt vorhanden. Im Unterschied zur HCU verläuft die Luxation bei Marfan-Patienten nur langsam progredient. Die Linse luxiert hier in der Regel nach oben, da die bei diesem Syndrom eher gedehnten Fasern dazu tendieren, die Linse vom unteren Limbus der Iris wegzuzerren (Nelson et al. 1982).

Wie beim Marfan-Syndrom sind die meisten Patienten mit einer HCU zudem myop. Eine Ursache hierfür kann ein zu langer Augapfel sein, wie von Mulvihill et al. (2004) beschrieben wurde, sowie eine Sphärophakie, die sich aufgrund des Fehlens des normalen Zuges der Zonularfasern auf die Linse entwickelt. Die progredient verlaufende Myopie geht der Ektopie voraus.

Ein Glaukom ist eine weitere okuläre Komplikation bei HCU, welches sich häufig akut im Zusammenhang mit einer Linsenluxation entwickelt (Pyeritz 1993). Buphthalmus und Staphylom, die infolge des Glaukoms entstehen können (Thomas et al. 1966), treten bei HCU-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen bei niedrigeren intraokulären Drücken auf. Vermutlich ist hierfür eine schwächere Beschaffenheit der Iris verantwortlich. Seltener wurde eine okuläre Hypotonie beobachtet (Spaeth und Barber 1965).

Katarakte wurden sowohl bei bereits dislozierten Linsen beobachtet (Wilson und Ruiz 1969) als auch vor Auftreten einer Luxation (Gerritsen und Waisman 1964, Valle et al. 1980).

Andere beschriebene okuläre Symptome sind Pigmentanomalien der Retina peripher der Ora serrata (Martenet et al. 1967, Ramsey et al. 1972) mit Defekten retinaler Ganglienzellen (Thomas et al. 1966), Glaskörperhämorrhagien (Lieberman et al. 1966), retinale Hämorrhagien und Retinaablösungen (Cross und Jensen 1973, Lieberman et al. 1966). Wiederholt manifestierten sich uni- sowie bilaterale Verschlüsse der A. centralis retina bei z. T. nachweisbaren sklerotischen Veränderungen (Biousse et al. 1997, Cruysberg et al. 1996, Molicka et al. 1999, Paoli und Pierro 1998, Wilson und Ruiz 1969). Weiterhin wurden retinale cystische Veränderungen ebenso wie eine Atrophie des N. opticus beobachtet (Thomas et al. 1966, Wilson und Ruiz 1969). Bei einem Patienten wurden Emboli größerer Arterien der Iris nachgewiesen (Ramsey et al. 1972). Es traten entzündliche Veränderungen in Form einer Iritis und Keratitis auf (Spaeth und Barber 1965). Strabismus, Astigmatismus und Photophobie (Spaeth und Barber 1965, Sudarshan und Kopietz 1986) sowie eine auffallend helle Iris (Francois 1972) und eine Microphthalmie (Arnott und Greaves 1964) sind weitere beschriebene okuläre Symptome.

1.3.3.6 Zentralnervöse Symptomatik

Das häufigste Symptom innerhalb des zentralen Nervensystems ist die psychomotorische Retardierung, die sich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre manifestiert. Sie ist häufig das erste diagnostizierte Symptom bei CBS-D-Patienten. Die Symptomatik verläuft gewöhnlich langsam progredient (Carson et al. 1965).

Es kann weiterhin zur Manifestation von Krampfanfällen, EEG-Auffälligkeiten, Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrischen Symptomen kommen.

Insgesamt ergab sich eine Inzidenz cerebraler Anfälle für CBS-D-Patienten ohne frühzeitigen Therapiebeginn in der Studie von Mudd und Mitarbeitern von 21,3% (Mudd et al. 1985). Sie traten in Form generalisierter, fokaler oder myoklonischer Krämpfe auf. Begleitende komatöse Episoden sowie letale Verläufe wurden beobachtet (Beals 1969, Brett 1966, Carey et al. 1968, Carson et al. 1963, Cusworth und Dent 1969, Hopkins et al. 1969, Kaeser et al. 1969).

Der Grad der psychomotorischen Retardierung variiert sogar unter Geschwistern sehr (Dunn et al. 1966, Thomas et al. 1966), was möglicherweise im Zusammenhang mit dem Auftreten cerebrovaskulärer Ereignisse zu sehen ist. Eine direkte Korrelation zwischen mentaler Retardierung und dem Vorkommen von cerebralen Krampfanfällen und fokalen neurologischen Symptomen wurde aber nicht gefunden, während ein umgekehrter Zusammenhang zu bestehen scheint (Schmidt und Lutz 1971).

Eine hohe Inzidenz von pathologischen EEG-Befunden, auch bei nicht bestehendem Krampfleiden (Mudd et al. 1989), wurde unabhängig von einer Retardierung beobachtet (Carey et al. 1968, Dunn et al. 1966, Schmidt und Lutz 1971, Schimke et al. 1965).

Verhaltensauffälligkeiten, z. B. in Form von Hysterie (Komrower 1967), Nervosität und ausgeprägter Stimmungslabilität (Gaul und Sturman 1971, Kang et al. 1970), sind in der Literatur beschriebene Symptome. Eine Schizophrenie wurde bereits 1965 bei einem HCU-Patienten diagnostiziert (Spiro et al. 1965) und auch später von verschiedenen Autoren beschrieben (Freeman et al. 1975, Rahman 1971). Wahnvorstellungen und katatone Starre (Beals 1969, Kaeser et al. 1969, Rahman 1971, Spiro et al. 1965), Hyperkinesien und manische oder erethische Episoden (Carey et al. 1968, Gröbe 1973, Morrow und Barness 1972) prägten das klinische Bild. Die bereits oben zitierte Studie von Abbott und Mitarbeitern war die erste und bisher einzige systematische Untersuchung psychopathologischer Befunde an 63 Patienten mit CBSD (Abbott et al. 1987). Sie zeigten in 51% psychiatrische Auffälligkeiten, was den Ergebnissen der Studie von Mudd und Mitarbeitern entspricht (Mudd et al. 1985), jedoch kein Auftreten einer Schizophrenie.

Andere in der Literatur beschriebene neurologische Auffälligkeiten sind Dystonien und weitere extrapyramidalmotorische Symptome (Arbour et al. 1988, Berardelli et al. 1991, Burlina et al. 2002, Davous und Rondot 1983, Ekinci et al. 2004, Hagberg et al. 1970, Kempster et al. 1988). Ein Parkinsonismus wurde von Ekinci et al. (2004) und von Keskin und Yurdakul (1996) beschrieben. Gesteigerte Sehnenreflexe, ein positives Babinski-Zeichen (Carson et al. 1963, Spiro et al. 1965), Koordinationsstörungen und Ungeschicklichkeit (Komrower 1963), eine Hemiatrophie (Gaul et al. 1974, Schimke et al. 1965), muskuläre Hypotonie (Dunn et al. 1966, Hurwitz et al. 1968), ein Horner-Syndrom (Vandresse et al. 1978) und eine temporale Hemianopsie (Kang et al. 1970) wurden weiterhin beobachtet. Dettmeyer und Mitarbeiter berichteten von einem intracraniellen Plasmazell-Granulom bei einem HCU-Patienten (Dettmeyer et al. 1998). Pathologisch-anatomische Untersuchungen offenbarten weiterhin partielle Atrophien des Gehirns mit zystischer Malazie infolge cerebraler Infarkte (Dunn et al. 1966, Gfeller und Budliger 1966, Gröbe 1972, Vandresse et al. 1978), fokale Einrisse cerebraler Arterienwände mit folgenden Hämorrhagien (McCully 1969), Hydrocephalie und Porencephalie (Gröbe 1972, Takebayashi et al. 1971) und Thrombosen von Venen des Subarachnoidalraumes (Dunn et al. 1966) und duraler Sinus (Gröbe 1972, Hopkins et al. 1969). Spongiöse Degeneration mit Mikropolygyrie und Hypoplasie des Corpus

callosum ohne nachweisbare vaskuläre Läsionen bestanden bei einem Kind, das im Alter von einem Jahr verstarb (Chou und Waisman 1965).

1.3.3.7 Skelettale Symptomatik

Die Osteoporose ist die häufigste skelettale Veränderung bei Patienten mit HCU. Betroffen ist hier in den meisten Fällen die Wirbelsäule, gefolgt von den langen Röhrenknochen (Morreels et al. 1968). Sie ist bei Geburt nicht vorhanden (Smith 1967), kann sich aber ggf. bereits im ersten Lebensjahr manifestieren (Dunn et al. 1966). Nach der Studie von Mudd und Mitarbeitern ist bei 50% der unbehandelten Patienten mit CBSD bis zum 15. Lebensjahr eine spinale Osteoporose nachweisbar (Mudd et al. 1985). Die Osteoporose ist möglicherweise Ursache einer sich häufig entwickelnden Skoliose. Es wurden aber auch Fälle einer Skoliose ohne gleichzeitig bestehende Osteoporose beobachtet (Brill et al. 1974). Gegebenenfalls kommt es zu Wirbelkörperbrüchen (Brenton et al. 1977, Schimke et al. 1965). Beals stellte eine insgesamt erhöhte Inzidenz von Frakturen bei HCU-Patienten fest (Beals 1969).

Das äußere Erscheinungsbild der HCU-Patienten wird häufig durch einen marfanoiden Habitus geprägt. Er manifestiert sich in Form einer Dolichostenomelie, einem dysproportionierten Wuchs mit erniedrigten Quotienten aus oberer (Os pubis bis Scheitel) zu unterer Körperlänge (Os pubis bis Fußsohle), einem Anstieg des Quotienten aus Armspanne und Körperhöhe sowie einer Arachnodaktylie (Brenton et al. 1977).

Weitere wiederholt beschriebene skelettale Auffälligkeiten bestehen in Form von einem pectus carinatum oder excavatum, einem pes cavus oder planus, einem genu valgum und einer Varusdeformität der Tibia, des Femur oder des Humerus. Ein Ausladen des distalen Endes von Femur, Radius und Ulna und der proximalen Tibia wurden beobachtet (Brenton et al. 1972, Morreels et al. 1968, Schedewie et al. 1973). Ein schmaler und hoher Gaumen mit Prognathie (Beals 1969, Carey et al. 1968) manifestierte sich in einigen Fällen. Eine multifokale Bursitis wurde von Haedecke und Mitarbeitern bei einem CBSD-Patienten beschrieben (Haedecke et al. 1999).

Von einem auch als „Charlie-Chaplin-Gang“ bezeichneten „watschelnden“, eigentümlichen Gang berichteten verschiedene Autoren (Carey et al. 1968, Carson et al. 1965). Er ist möglicherweise Folge der Knochen-Deformitäten in Verbindung mit einer eingeschränkten Gelenkbeweglichkeit (Gaudier et al. 1969). Diese ist insbesondere an den Extremitäten ausgeprägt und geht z. T. mit Kontrakturen im Bereich der Knie, Hüfte, Ellenbogen, Handgelenke und Finger einher (Beals 1969). Sie

steht im Kontrast zur beim Marfan-Syndrom typischerweise beobachteten Überstreckbarkeit der Gelenke. Da das Marfan-Syndrom eine wesentliche Differentialdiagnose der HCU insbesondere aufgrund von Ähnlichkeiten im äußeren Erscheinungsbild darstellt, wurden wesentliche Unterschiede in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ist von entscheidender Bedeutung, zum einen aufgrund des bei der HCU bestehenden erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse, zum anderen wegen der gegebenen Therapierbarkeit des metabolischen Defektes.

Typische röntgenologische Befunde der Homocystinurie sind flache, kegelförmige oder bikonkave Wirbel (Abbott et al. 1987, Schedewie et al. 1973), wobei die Bikonkavität häufig hinten lokalisiert ist (Brenton 1977). In dieser Hinsicht ähneln die Veränderungen denen, die bei einer Sichelzellanämie beobachtet wurden. Sie können möglicherweise, wie bei der letztgenannten, vaso-okklusiven Veränderungen der Endplatten zugeschrieben werden (Westerman et al. 1974). Ein erniedrigter ventrodorsaler Durchmesser (Brenton 1977, Gaudier et al. 1969) der Wirbelkörper und Spondylolisthesen (Abbott et al. 1987) wurden beschrieben.

Metaphysäre Spikulae an Händen und Füßen, Vergrößerungen der Karpalknochen, insbesondere des Os capitatum und hamatum, aber eine verzögerte Entwicklung des Os lunatum, sind weitere erhobene Befunde (Brenton 1977, Gaudier et al. 1969, Gfeller und Budliger 1966, Morreels et al. 1968, Schedewie et al. 1973). Daher kommen in der Literatur Beschreibungen unterschiedlichen Knochenalters vor, von retardiert über normal bis akzeleriert (Gaudier et al. 1969, Morreels et al. 1968, Schedewie et al. 1973). Eine Verkürzung des vierten Metakarpalknochens, eine Verschmälerung intercarpaler Gelenkräume (Kennedy et al. 1965, Morreels et al. 1968) ebenso wie eine Vergrößerung des metatarsophalangealen Raumes wurden weiterhin beschrieben (Komrower et al. 1963). Die oft erweiterten Epiphysen langer Röhrenknochen können irreguläre Konturen sowie subchondrale Pseudozysten zeigen (Gaudier et al. 1969). Eine Epiphysenlösung des Femurs wurde beobachtet (Morreels et al. 1968, Smith 1967).

Befunde im Bereich des Schädels zeigten sich in Form einer Microencephalie, einer Verdickung der Calvaria, ungewöhnlich großen paranasalen Sinus mit inneren frontalen Hyperostosen, einer ausgeweiteten Sella turcica, weiten Diploeräumen und duralen Kalzifikationen (Brill et al. 1974, Divisia et al. 1976, Morreels et al. 1968, Schedewie et al. 1973).

	Homocystinurie	Marfan-Syndrom
Vererbungsmodus	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant
Skelettale Symptome	Osteoporose häufig, ggf. Arachnodaktylie, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, häufig Erweiterung der Epi- und Metaphysen langer Röhrenknochen	Osteoporose selten, häufig Arachnodaktylie, Überstreckbarkeit der Gelenke, Skoliose
Mentale Retardierung	Häufig	Nein
Thromboembolie-Risiko	Hoch	Normal
Haut	Wangenröte, Livedo reticularis	Striae distensae
Haare	Häufig blond und dünn	Normal
Linsenluxation	Entwickelt sich im Krankheitsverlauf, meist nach unten gerichtet, mit 10 Jahren >80% betroffen	Oft bei Geburt vorhanden, meist nach oben gerichtet, nur 70% betroffen
Biochemische Befunde	HCY, Methionin erhöht, Cystein erniedrigt	Aminosäuren unauffällig

Tabelle 3: Unterschiede zwischen der Homocystinurie bei CBSD und dem Marfan-Syndrom
(nach Brenton et al. 1972)

1.3.3.8 Kardiovaskuläre Symptome

McCully stellte 1969, sieben Jahre nach der Erstbeschreibung der HCU, die „Homocystein-Theorie der Arteriosklerose“ auf. Hiernach stehen die erhöhten Konzentrationen des HCY in kausalem Zusammenhang mit den vaskulären Komplikationen der Erkrankung (McCully 1969). Durch vielzählige klinische Studien konnte später gezeigt werden, dass HCY einen unabhängigen Risikofaktor für

arteriosklerotische Gefäßschädigungen und venöse Thrombosen darstellt (Rubba et al. 1990, Selhub et al. 1995, Wilcken und Wilcken 1976). Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen einer moderaten Hyperhomocysteinämie ohne Bestehen einer Homozygotie für einen CBSD und einem erhöhten Risiko für vorzeitige okklusive Gefäßerkrankungen gefunden (Engbersen et al. 1995, Kang et al. 1992, Malinow et al. 1993, Selhub et al. 1995, Tsai et al. 1999, Wu et al. 1994).

Thromboembolische Komplikationen stellen die Hauptursache von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit HCU dar (McKusick 1971, Quéré 2005). Es kann nahezu jedes Gefäß betroffen sein unabhängig von Größe, Lokalisation oder Typ (arteriell/venös). Nach den Ergebnissen der Studie von Mudd und Mitarbeitern entwickeln 30% der HCU-Patienten ein thromboembolisches Ereignis bis zum 20. Lebensjahr bzw. 50% bis zum 30. Lebensjahr (Mudd et al. 1985).

In der Studie von Mudd und Mitarbeitern wurden unter den 629 Patienten 253 vaskuläre Komplikationen bei insgesamt 158 Patienten beobachtet. Es manifestierten sich 81 cerebro-vaskuläre Ereignisse, 130 peripher-venöse Komplikationen (32 führten zu Lungenembolien), 10 Myokardinfarkte und 28 peripher-arterielle Ereignisse. In jungem Alter zeigte sich zunächst eine Periode geringer Wahrscheinlichkeit für ein thromboembolisches Ereignis gefolgt von einem progressiven Anstieg dieser Wahrscheinlichkeit (Mudd et al. 1985).

Nur wenige Patienten mit HCU werden primär durch ein thromboembolisches Ereignis auffällig (Cruysberg et al. 1996, Mudd et al. 1985). So wurde eine Thromboembolie als initiales Symptom in der Studie von Mudd und Mitarbeitern nur in 1,1% der Fälle beobachtet (Mudd et al. 1985). Es wurden aber von verschiedenen Autoren einzelne bisher unauffällige Jugendliche, junge Erwachsene oder auch Kinder beschrieben, die durch ein solches Ereignis erstmalig aufgefallen waren (Berg et al. 1990, Cardo et al. 1999, Cochran und Packman 1992, Ducros et al. 2006, Katzenschlager et al. 2000, Kelly et al. 2003, Kerrin et al. 1996, Lu et al. 1996, Newman und Mitchell 1984, Stio et al. 1993). Die Patienten waren in einem Alter zwischen 6 Monaten (Cardo et al. 1999) und 43 Jahren (Stio et al. 1993).

Verschiedenste Formen thromboembolischer Phänomene wurden in der Literatur beschrieben. So wurden z. B. rezidivierende Thrombophlebitiden (Gaull und Sturman 1971), ilio-femorale Venenthrombosen (Favre et al. 1992, Gibson et al. 1964), Portalvenenthrombosen (Schimke et al. 1965) und Thrombosen der Vena cava inferior, Vena iliaca (Brill et al. 1974) und der Nierenvenen (Dunn et al. 1966) beobachtet. Ebenso wurde ein Aneurysma der A. mesenterica superior (Gibson et al. 1964) diagnostiziert.

Es traten weiterhin Thromboembolien der Pulmonalarterien auf, die häufig zu septischen Lungeninfarkten und plötzlichen Todesfällen (Dunn et al. 1966, Gerritsen und Waisman 1964, Gröbe 1972, Herman et al. 1996, Hopkins et al. 1969, Morrow und Barness 1972, Schimke et al. 1965) oder zum chronischen Cor pulmonale führten (Carey et al. 1968). Myokardinfarkte bei Koronararterienverschluss (Schimke et al. 1965, Spiro et al. 1965, Vandresse et al. 1978), Okklusionen der A. carotis interna (Divisa et al. 1976, McCully 1969, Vandresse et al. 1978), der Aorta, der Femoralarterien (Carey et al. 1968) oder der Nierenarterien mit folgender Hypertension (Carey et al. 1968, Gibson et al. 1964, Kaeser et al. 1969) sowie der A. centralis retinae (Berg et al. 1990, Gröbe 1980b, Wilson und Ruiz 1969) sind weitere Formen beobachteter kardiovaskulärer Komplikationen. Multiple arterielle Verschlüsse manifestierten sich im Anschluss an eine Schwangerschaft (Newman und Mitchell 1984, Stern et al. 1998) (s. 1.3.8.2). Cerebrale Thrombosen (Cochran und Packman 1992, Hopkins et al. 1969, Kang et al. 1998, Kerrin et al. 1996, Stern et al. 1998) und arterielle Hirninfarkte bei Kindern (Cardo et al. 1999, Lu et al. 1996) und Erwachsenen (Suzuki et al. 2004, Taly et al. 1986) wurden weiterhin beobachtet. Rezidivierende Attacken abdomineller Schmerzen wurden auf Thrombosen abdomineller Gefäße zurückgeführt (Carey et al. 1968, Kennedy et al. 1965, Zweifler und Allen 1971). Spasmen arterieller Gefäße wurden erstmals von Saeed und Mitarbeitern 1987 und später auch bei Marchall und Mitarbeitern, Favre und Mitarbeitern und Katzenschlager und Mitarbeitern beschrieben (Favre et al. 1992, Katzenschlager et al. 2000, Marchall et al. 1989, Saeed et al. 1987). Bei einigen HCU-Patienten kam es zur Manifestation einer Dilatation der aufsteigenden Aorta sowie der Pulmonalarterie, einer Aortenisthmusstenose, einer Aortenklappeninsuffizienz und einer rechts ventrikulären Hypertrophie. Herzgeräusche, Tachykardien und Schenkelblöcke wurden ebenfalls beschrieben (Carey et al. 1968, Cusworth und Dent 1969, Dunn et al. 1966, Gibson et al. 1964, McKusick et al. 1971, Schimke et al. 1965). Abdominelle Aortenaneurysmata wurden durch Almgren und Mitarbeiter, McKusick und Schimke und Mitarbeiter (Almgren et al. 1978, McKusick 1972, Schimke et al. 1965), ein Aneurysma des aortalen Sinus Valsalva durch Hou und Mitarbeiter dokumentiert (Hou et al. 1994). Dermatologische Symptome, die in einem möglichen kausalen Zusammenhang mit vaskulären Veränderungen stehen, werden unter 1.3.3.9 dargestellt.

1.3.3.9 Dermatologische Symptome

Da etwa 50% der Patienten mit HCU auch dermatologische Auffälligkeiten entwickeln, sollen typische Manifestationsformen genannt werden: Auffälligstes Symptom sind dünne, blonde und brüchige Haare (Arnott und Greaves 1964, Carey et al. 1968, Carson et al. 1965, Dunn et al. 1966, Gröbe 1973), wobei von einer Reversibilität der Hypopigmentation von Haut und Haaren bei behandelten Patienten mit HCU berichtet wurde (Gröbe 1973). Bei Patienten mit HCU ist insbesondere die Gesichtshaut häufig rau und großporig. Exzeme treten un-gewöhnlich häufig auf. Die Haut ist insgesamt dünn, Venen scheinen durch. Einige Patienten erscheinen äußerlich vorgealtert (Kennedy et al. 1965, Spiro et al. 1965).

Andere dermatologische Symptome, vaskulär oder zumindest wahrscheinlich vaskulär bedingt, sind neben der Varikosis die Tendenz zum malar flush, die Ausbildung von Teleangiektasien insbesondere im Bereich von oft atrophischen Narben, fokale Hautbrüchigkeit, eine auffällige kapilläre Zeichnung am Nagelfalz (McKusick 1971, Price et al. 1968), eine Cutis marmorata (Livedo reticularis) sowie eine erythematöse Tüpfelung (*mottling*) der Extremitäten (Irons und Levy 1986).

1.3.3.10 Andere Symptome

Es gibt weitere, andere Organsysteme betreffende Symptome, bei denen ein direkter Zusammenhang mit der Homocystinurie nicht in jedem Fall geklärt ist.

So wurde z. B. eine erhöhte Inzidenz inguinaler Hernien beobachtet (Arnott und Greaves 1964, Cusworth und Dent 1969, Gerritsen und Waisman 1964, McKusick 1971). Hepatomegalien mit fettiger Infiltration (Carey et al. 1968, Chou und Waisman 1965, Gibson et al. 1964), ein akutes Leberversagen (Snyderman 2006) sowie akute oder chronische Pankreatitiden z. T. mit Ausbildung von Pseudozysten (Batra 2001, Collins und Brenton 1990, Hong et al. 1997, Ilan et al. 1993, Makins et al. 2000 und Patil et al. 1995) manifestierten sich bei einigen Patienten. Eine Erhöhung der Transaminasen ohne nachweisbaren strukturellen Leberdefekt wurde z. B. von Mack und Mitarbeitern (Mack et al. 2001) beobachtet. Außerdem wurde eine Asthma-Symptomatik beobachtet, für die in einigen Fällen multiple pulmonale Embolien eine mögliche Erklärung sind. Es scheint aber auch die Frequenz eines allergischen Asthma bronchiales bei HCU-Patienten erhöht zu sein. Ein Pneumothorax trat bei asthmatischen Patienten auf (Cochran et al. 1990), wurde aber auch unabhängig hiervon beobachtet (Bass et al. 1997, McKusick 1972). Endokrinologisch sind einige Patienten durch einen Hyperinsulinismus mit Anstieg der Wachstumshormone auffällig

geworden (Mudd et al. 1989). Eine megaloblastäre Anämie wurde von Gomber et al. (2004) beschrieben.

1.3.3.11 Pathomechanismen der klinischen Symptome

Der pathophysiologische Hintergrund der klinischen Symptome bei HCU ist zurzeit noch Gegenstand der Forschung. Einige Theorien sollen hier erläutert werden.

Degenerative Veränderungen der Zonularfasern sind die unmittelbare Ursache einer Linsenluxation. Ein wesentlicher Bestandteil des okulären Zonularapparates ist das Glykoprotein Fibrillin (Sakai et al. 1986), welches reich an Cystein-Resten ist (Maslen 1991, Sakai et al. 1991). Über die Bildung von Disulfidbrücken sind sie wesentlich an der Haltung struktureller Integrität beteiligt (Sakai 1990). Möglicherweise beeinträchtigt der bei HCU bestehende Mangel an Cystein die Fibrillin-Synthese. Eine Interaktion des HCY über die freie Sulfhydryl-Gruppe mit dem Cystein des Fibrillins wird weiterhin diskutiert (Pyeritz 1993). Auch Hubmacher et al. (2005) weisen strukturelle Veränderungen des Fibrillins durch HCY unter anderem infolge der Ausbildung von Disulfidbrücken nach. Ein genetischer Defekt des Fibrillins wurde als Ursache des Marfan-Syndrom gefunden (Maslen 1991).

Für die Entstehung neurologischer Symptome scheinen neben einer vaskulären Komponente (Arbour et al. 1988) auch metabolische Faktoren (Beradelli et al. 1991, Kempster et al. 1988) ursächlich zu sein, wie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik unter entsprechender Therapie zeigt (s. 1.3.3.4). Zum einen ist der Einfluss des HCY auf N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren im Gehirn gesichert (Beal et al. 1991, Do et al. 1988, Kornhuber et al. 1991), worüber neurotoxische Effekte möglicherweise bedingt sind. Zum anderen scheint eine Überstimulation von Glutamat- und Aspartat-Rezeptoren durch HCY zu funktionellen Defiziten bis hin zur akuten und chronischen Neurodegeneration führen zu können (Beal et al. 1991, Do et al. 1988). Surtees und Mitarbeiter machten hingegen hohe Liquor-Konzentrationen des HCY für einen Teil der neurologischen Symptomatik verantwortlich (Surtees et al. 1998). Eine Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität wurde von Streck und Mitarbeitern als weitere mögliche Ursache diskutiert (Streck et al. 2002).

Eine mögliche Erklärung für die typischen skelettalen Veränderungen wurde schon früh in einer Störung der Quervernetzungen des Kollagens bei Akkumulation von HCY gesehen (Harris und Sjoerdsma 1966, McKusick 1966). Lubec und Mitarbeiter lieferten einen quantitativen Nachweis für die Verminderung der Vernetzung, indem sie zeigten, dass das C-terminale Telopeptid des Kollagen I, ein Maß für die Kollagen-Verflechtung,

auf ein Drittel reduziert vorlag (Lubec et al. 1996). Als Ursache des Großwuchses vermuteten McCully und Mitarbeiter eine Wachstumsstimulation durch HCY-Säure über Somatomedin (McCully et al. 1975). Diese Ergebnisse wurden durch andere Studien nicht bestätigt (Chrzanowska et al. 1979). Topaloglu und Mitarbeiter nehmen einen unmittelbaren Effekt des HCY an (Topaloglu et al. 2001). Fritzer-Szekeres und Mitarbeiter sehen in einer möglichen Stimulierung der *cyclin dependent kinase* (CDK), einem Starter der Mitose, durch HCY eine Ursache der Wachstumsstimulation (Fritzer-Szekeres et al. 1998). Verschiedene andere patho-physiologische Ursachen bezüglich der skelettalen Symptome wurden diskutiert (Mudd et al. 1985).

Eine mögliche Ursache vaskulärer Komplikationen wird in Endothelzelldefekten gesehen, die durch reaktive Superoxide und Hydrogenperoxide verursacht werden sollen, die im Rahmen der Autooxidation von HCY entstehen (de Groot et al. 1983, Starkebaum et al. 1986, Wall et al. 1980, Wilson et al. 2005). Möglicherweise kommt es so zu einer Freilegung subendothelialer Matrix und glatter Muskelzellen, was neben einer Proliferation letztgenannter (McCully 1993, 1996) zu einer Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten führt (Harker et al. 1974). Eine durch HCY geförderte Oxidation von Lipoproteinen und Aufnahme dieser durch vaskuläre Makrophagen innerhalb intimaler atheromatöser Plaques (Heinecke 1988, Heinecke et al. 1987) sowie eine Steigerung der Lp(a)-Synthese sind weitere möglicherweise beteiligte Faktoren (McCully 1993, 1996).

Die Produktion von Nitro-Oxiden durch das Endothel wird zum einen direkt durch eine Synthese-Einschränkung (Loscalzo 1996), zum anderen durch den HCY-induzierten Endothelschaden ungünstig beeinflusst. Nitro-Oxide können über die Bildung von S-Nitroso-HCY, das außerdem ein potenter Plättchenhemmer und Vasodilatator ist (Stamler und Slivka 1996), die Produktion von Hydrogenperoxiden hemmen (Stamler et al. 1993).

Störungen der Blutgerinnung konnten z. B. in Form einer Steigerung der Fibrinogen-Konzentration, einer pathologischen Bindung von Gewebe-Plasminogen-Aktivator (von Eckardstein et al. 1994, McCully 1996), eines Anstieges der Thrombozyten-Adhäsivität (Barber und Spaeth 1969, Cline et al. 1971, Cusworth und Dent 1969, McDonald et al. 1964), einer Induktion des Gewebefaktors (Fryer et al. 1993) und einer Hemmung der Thrombomodulinexpression (Lentz et al. 1991) beobachtet werden. Ein ATIII-Defekt (Giannini et al. 1975, Schienle et al. 1994), eine Aktivierung der Faktoren V (Rodgers und Kane 1986) und XII (Ratnoff 1968) sowie eine Hemmung der Aktivität von Protein C (Rodgers und Conn 1990) wurden ebenfalls nachgewiesen.

Dass auch in der Haut von HCU-Patienten eine verminderte Quervernetzung des Kollagens vorliegt, wurde von Harris und Sjoerdsma bereits 1966 gezeigt. Als Ursache der Hypopigmentation der Haare vermuten Reish und Mitarbeiter eine Hemmung der Tyrosinase, eines wesentlichen Enzyms im Melaninsynthese-Stoffwechsel, durch HCY, die auf einer Interaktion zwischen HCY und Kupfer beruht, das für die Enzymaktivität essentiell ist (Reish et al. 1995).

1.3.4 Diagnostik

Die Tatsache, dass es sich bei der Homocysteinämie um einen effektiv zu behandelnden Risikofaktor insbesondere im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen handelt, macht die international immer lauter werdende Forderung verständlich, sowohl HCY in das Risikofaktorscreening bei entsprechenden Komplikationen als auch die HCU in das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen routinemäßig aufzunehmen.

Im Allgemeinen sind es typische klinische Symptome, die zu dem Verdacht auf eine HCU-Erkrankung führen, der im Folgenden durch eine Untersuchung im Hinblick auf charakteristische Veränderungen einzelner Stoffwechselfparameter validiert wird. Ein direkter Nachweis der Enzymaktivität der CBS sowie genetische Untersuchungen können sich anschließen.

1.3.4.1 Relevante Laborparameter und deren Bestimmungsmethoden

Die Aminosäurenbestimmung bei CBSD zeigt eine Homocystinurie, eine Hyperhomocysteinämie, eine Hypermethioninämie sowie niedrige Plasma-Spiegel von Cystein, Cystin und Cystathionin. Wenn keine anderen grundlegenden Erkrankungen wie z. B. Hepathopathien vorliegen, ist eine Hypermethioninämie relativ spezifisch für den CBSD, da bei anderen genetischen Defekten, z. B. einer Störung der Remethylierung, normale bis niedrige Methioninspiegel vorliegen. Besteht bei einem CBSD allerdings gleichzeitig eine Störung der Remethylierung, z. B. bei deutlichem Folsäure-Mangel, kann die Konzentration des Methionins entsprechend in normalen bis niedrigen Wertebereichen liegen.

Bei einer Defizienz der CBS ist in jedem Fall mit dem Nachweis von HCl im Urin zu rechnen. Bisher ist kein Fall eines CBSD-Patienten - außerhalb der ersten Lebensjahre - bekannt, bei dem kein entsprechender Befund nachzuweisen gewesen wäre (Mudd et al. 1995). Ein Screeningtest auf HCl im Urin ist der Cyanid-Nitroprussid-Test, der aber nicht spezifisch ist, sondern auch für andere Disulfide detektiert, wie z. B. bei

Cystinurie, und daher in der Praxis an Bedeutung verloren hat. Heute ist die Aminosäuren-Analyse einer Plasmaprobe die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität und sollte als Standardverfahren bei klinischem Verdacht eingesetzt werden.

Als entscheidender Parameter hat sich in den vergangenen Jahren das totale Homocystein (tHCY) durchgesetzt. Verschiedene Autoren zeigten, dass die Sensitivität des tHCY im Vergleich zum vorher zu diagnostischen Zwecken hauptsächlich verwendeten HCl wesentlich höher ist (Applegarth et al. 1995, Bonham et al. 1997). HCl wurde im Rahmen dieser Studie erst nachweisbar, als für das tHCY Konzentrationen von $>50\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen werden konnten.

Alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede der Konzentration des tHCY wurden beobachtet, wobei höhere Konzentrationen bei Männern und ein Anstieg der Konzentration bei Frauen in der Postmenopause bestanden (Araki und Sako 1987, Stabler et al. 1988). Nach Brattström und Mitarbeitern liegen die Normwerte für tHCY im Plasma bei $12,1 \pm 4,0 \mu\text{mol/l}$ bei Männern, bei $8,9 \pm 1,0 \mu\text{mol/l}$ bei prämenopausalen Frauen und bei $10,2 \pm 2,5 \mu\text{mol/l}$ bei postmenopausalen Frauen (Brattström et al. 1989, Ueland und Refsum 1989).

Ein korrektes Vorgehen bei der Gewinnung und Lagerung von Blutproben ist zu beachten. Thirup und Ekelund (1999) zeigten im Rahmen einer klinischen Studie, dass die postprandialen Werte für das tHCY nicht systematisch von den im Nüchternblut bestimmten abweichen, weshalb sie eine Blutabnahme zu einem Zeitpunkt unabhängig von der Nahrungsaufnahme für gerechtfertigt halten. Die Autoren wiesen aber auf intraindividuelle Schwankungen bei venöser Blutabnahme von Tag zu Tag sowie durch Orthostase bedingt hin. Andere Autoren hatten für die Probenentnahme im nüchternen Zustand plädiert (Guttormsen et al. 1994, Ubbink et al. 1991). Bezüglich der Lagerung von Blutproben muss beachtet werden, dass HCY kontinuierlich durch die stoffwechselaktiven Blutzellen produziert und in das Plasma abgegeben wird, wobei diese Freisetzung weitgehend unabhängig von der im Blut bereits vorhandenen Konzentration ist (Ueland et al. 1993). Als Methode der Wahl hat sich sofortiges Zentrifugieren herausgestellt, das eine valide tHCY-Bestimmung bei Lagerung in Raumtemperatur noch nach Tagen ermöglicht, bei zusätzlicher Kühlung sogar noch nach Jahren (Stabler et al. 1986, 1988).

Verschiedene Techniken der Bestimmung des tHCY sind bekannt, z. B. der konventionelle Aminosäuren-Analysator, radioenzymatische Messungen (Refsum et al. 1985), Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays, Gas-Chromatographie-Massen-

spektrometrie (Tandem-Massenspektrometrie) (Stabler et al. 1988) oder die high performance liquid chromatography mit Fluoreszenzdetektion (HPLC) (Araki und Sako 1987).

1.3.4.2 Enzymaktivität

Die Diagnose einer HCU kann entweder durch Bestimmung der Enzym-Aktivität oder durch den Nachweis krankheitsinduzierender Mutationen des CBS-Gens gesichert werden. Der Zusammenhang zwischen Enzymaktivität und Vitamin B6-Response wird unter 1.3.5.1 näher erläutert.

Das Enzym kann in kultivierten Hautfibroblasten (Fowler et al. 1978, Uhlendorf und Mudd 1968) sowie in phytohämagglutinin-stimulierten Lymphozyten (Goldstein et al. 1972) bestimmt werden. Der Nachweis des Defektes kann ebenfalls durch eine Leberbiopsie erfolgen (Finkelstein et al. 1974). Hier war der Defekt in einigen Fällen deutlicher nachweisbar als in leichter zugänglichen Geweben (Mudd et al. 1989). Durch Messung der Enzymaktivität vor und nach Vitamin B6-Gabe wird eine Beurteilung des Responses gegenüber dem Vitamin möglich.

1.3.4.3 Diagnosezeitpunkt

Obwohl die HCU bereits seit 1962 bekannt ist, kommt es häufig zu erheblichen Verzögerungen der Diagnose, wie die Darstellung von Patientenkasuistiken (Capoferri und Besana 1991, Drayer et al. 1980, Haedecke et al. 1999, Marchall et al. 1989, Monreal et al. 1991) als auch die Ergebnisse einzelner Studien (Applegarth et al. 1995) zeigen. Cruysberg und Mitarbeiter stellten Daten von 34 Patienten mit HCU (zwischen 1970 und 1994) zusammen, bei denen eine durchschnittliche Verzögerung der Diagnose, d. h. das Zeitintervall zwischen erstem manifestem Symptom und Zeitpunkt der Diagnose, von 11 Jahren (0-43 Jahre) bestand. Sogar bei Auftreten des typischen Symptoms Linsluxation war es zu einer Verzögerung von durchschnittlich acht Jahren gekommen (Cruysberg et al. 1996). Auch in einer späteren Studie von Mulvihill und Mitarbeitern zeigte sich eine Verzögerung der Diagnose trotz bestehender Linsluxation (Mulvihill et al. 2001). Da bei vielen Patienten der Studie von Cruysberg und Mitarbeitern primär eine progrediente, ausgeprägte Myopie erstes Symptom war, empfehlen die Autoren, bei diesem Symptom - insbesondere bei parallelem Auftreten weiterer Symptome (*myopia plus*) - Untersuchungen im Hinblick auf eine HCU durchzuführen (Cruysberg et al. 1996).

1.3.5 Therapie

Eine frühzeitige und effektive Therapie der Homocystinurie ist aufgrund der Möglichkeit des Vermeidens eventueller Komplikationen, wie es unter Punkt 1.3.3.4 dargestellt wurde, von entscheidender Bedeutung.

1.3.5.1 Response gegenüber Vitamin B6

Ein wesentliches Prinzip der Therapie von Patienten mit HCU aufgrund eines CBSD ist die Gabe von Vitamin B6. Eine ggf. erhaltene Restaktivität der CBS soll durch die Substitution des Ausgangssubstrates zur Synthese von Pyridoxal-Phosphat, dem Cofaktor der CBS, gesteigert werden (Mudd et al. 1970). Die Beobachtung, dass CBSD-Patienten unter hohen Dosen von Vitamin B6 mit einem Abfall der Konzentrationen von Methionin und HCl reagierten, wurde zunächst von Barber und Spaeth 1967 gemacht. Da sich der Response gegenüber dem Vitamin bei den einzelnen Patienten unterscheidet, definierten Brenton und Cusworth (1971) 3 Klassen, wobei zwischen gutem Response, partiellem Response und Non-Response unterschieden wurde. Enzymatische Untersuchungen zeigten, dass in der Regel ein klinisch bestehender Response entsprechend der nachweisbaren Restaktivität der CBS besteht (Mudd et al. 1978). Fowler und Mitarbeiter schlugen 1978 hinsichtlich der Enzymaktivität eine Einteilung in 3 Gruppen vor, die unterschiedlichen Schweregraden entsprechen (Fowler et al. 1978):

- keine Enzymaktivität nachweisbar,
- geringe Enzymaktivität nachweisbar und durch Vitamin B6 nicht stimulierbar,
- geringe Enzymaktivität nachweisbar und durch Vitamin B6 stimulierbar.

In der bereits zitierten Studie von Mudd und Mitarbeitern zeigten mit einem Anteil von je 36,7% gleich viele Patienten einen guten bzw. keinen Vitamin B6-Response. Die übrigen Patienten wurden entweder als partiell-responsiv klassifiziert oder konnten nicht eindeutig eingestuft werden (Mudd et al. 1985). Ergebnisse anderer Studien sind Tabelle 2 zu entnehmen. Zum klinischen Verlauf in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response sei auf Punkt 1.3.3.3.2 hingewiesen.

1.3.5.2 Therapeutische Ansätze

Ein Vitamin B6-Response zeigt sich in einem primären Therapieversuch in einer Dosierung des Vitamins von 3x300 mg/d (Neugeborene und Säuglinge 3x100 mg/d) unter Beibehaltung der bisherigen Ernährung. Die hohen Konzentrationen des tHCY im Plasma der Vitamin B6-Responder normalisieren sich nach etwa ein bis zwei Wochen

(tHCY < 50 µmol/l). Als partiellen Response bezeichnet man einen Abfall des tHCY auf 50-200 µmol/l, non-responsive Patienten zeigen tHCY-Werte von > 200 µmol/l. Gute und partielle Responder zeigen zudem eine Normalisierung des Methionins.

Eine Therapie mit Vitamin B6 ist primär bei Vitamin B6-responsiven Patienten indiziert, sollte aber zudem eine Therapie bei Non-Respondern unterstützen (Rassin et al. 1977). Zusätzlich wird in der Regel bis 3x5 mg Folsäure/d verabreicht. Patienten mit CBSD haben einen diesbezüglich erhöhten Bedarf, vermutlich aufgrund der gesteigerten Remethylierung des HCY. Ebenfalls wurde ein Abfall der Konzentration der Folsäure unter Vitamin B6-Therapie beobachtet. Ein Mangel an Folsäure kann zu einer Einschränkung der Vitamin B6-Wirksamkeit führen (Wilcken und Turner 1973).

Non-Responder müssen diätetisch mittels einer methioninarmen Diät behandelt werden, um die Menge des Ausgangssubstrates im Rahmen der HCY-Bildung zu reduzieren. Auch bei responsiven Patienten ist eine entsprechende Diät in vielen Fällen ratsam (Andria et al. 2000). Bei Unterschreitung des altersabhängigen Eiweißbedarfs kommt eine methioninfreie Aminosäuremischung zur Proteinsupplementierung zum Einsatz. Insbesondere bei spät diagnostizierten Patienten zeigten sich in vielen Fällen erhebliche Complianceprobleme bezüglich einer entsprechenden Diätführung (Yap und Naughten 1998).

Eine weitere therapeutische Option stellt Betain (100-250 mg/kg Körpergewicht) dar. HCY kann über einen zweiten Weg, katalysiert durch die BHMT, zu Methionin remethyliert werden, wobei Betain als Methylgruppen-Donator dient (s. 1.2.2). Die Compliance Betain gegenüber ist häufig ebenfalls nicht gut, weshalb die Verordnung des Medikamentes in einigen Studienkollektiven nicht zu einer Verbesserung der metabolischen Einstellung führte (Walter et al. 1998). Bei entsprechender Einnahme stellt Betain aber insbesondere bei Vitamin B6-non-responsiven Patienten ein geeignetes Medikament zur Reduktion der tHCY-Konzentration dar (Wilcken et al. 1983). Auch bei Vitamin B6-Respondern kann es zusätzlich eingesetzt werden, bei unzureichender metabolischer Einstellung unter oben beschriebenem Therapieregime (Brens et al. 1993, Wilcken et al. 1985). Cholin, das durch die Leber in Betain transformiert wird, wurde ebenfalls in der Therapie von CBSD-Patienten verwendet (Perry et al. 1968). Die Erfahrungen hiermit sind aber nur begrenzt; es scheinen sich aber keine wesentlichen Vorteile gegenüber Betain abzuzeichnen. Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Verwendung von N-Acetylcystein, welches bei Personen ohne CBSD zu einem Abfall des tHCY im Plasma um 45% führte (Wiklund et al. 1996).

Nicht selten ist zudem eine Substitution von Vitamin B12, ebenfalls einem Cofaktor im HCY-Stoffwechsel, notwendig, da sich häufig diesbezüglich Mangelzustände nachweisen lassen. Ebenso muss insbesondere bei Non-Respondern ggf. L-Cystin verordnet werden, da hier aufgrund nicht ausreichender Enzymaktivität Cystein zu einer essentiellen Aminosäure wird. Unabhängig vom Vitamin B6-Response muss eine Therapie lebenslang eingehalten werden.

Nebenwirkungen sind in einzelnen Fällen beschrieben worden. Unter Therapie mit Vitamin B6 wurden z. B. sensorische Neuropathien beobachtet (Ludolph et al. 1992, Schaumburg et al. 1983). Mpofu und Mitarbeiter konnten aber im Rahmen einer klinischen Studie, in der eine mögliche Häufung sensorischer Neuropathien unter Vitamin B6-Langzeittherapie untersucht werden sollte, keinen entsprechenden Befund erheben (Mpofu et al. 1991). Es wurde weiterhin eine Funktionsstörung der Leber (Yoshida et al. 1985) sowie eine lebensbedrohliche Situation bei Rhabdomyolyse (Shoji et al. 1998) beobachtet.

In Zusammenhang mit einer Therapie mit Betain wurden starke Rötungen und Entzündungen der Zunge sowie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (no author listed) beobachtet. Yaghmai et al. (2002) berichteten von einem Vitamin B6-non-responsiven Kind, das unter Betain-Therapie Methionin-Konzentrationen von über 3000 $\mu\text{mol/l}$ (Norm unter Betain $\leq 1500 \mu\text{mol/l}$) entwickelte und infolge ein massives Hirnödem ausbildete. Eine vaskuläre Ursache konnte nicht nachgewiesen werden. Auch Devlin et al. (2004) beobachteten kürzlich ein Hirnödem bei einem Kind ca. 5 Wochen nach Beginn der Therapie mit Betain.

Pullin und Mitarbeiter berichten, dass eine Langzeittherapie mit Vitamin C die endotheliale Dysfunktion bei HCU-Patienten unabhängig von Konzentrationsänderungen des tHCY verbessert. Sie fordern daher eine Ergänzung des oben beschriebenen Therapieschemas durch Vitamin C, um das Langzeitrisiko einer atherothrombotischen Erkrankung zusätzlich zu reduzieren (Pullin et al. 2002).

1.3.6 Prognose und Mortalität

Die Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufes wird zum einen vom Vitamin B6-Response, zum anderen vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes beeinflusst, wie unter 1.3.3.3.2 und 1.3.3.4 dargestellt wurde. Es kann jedoch niemals im Einzelfall der Krankheitsverlauf vorhergesagt werden, da eine Vielzahl von Faktoren den Phänotyp zu beeinflussen scheinen (s. 1.3.3.1).

Nach der Studie von Mudd und Mitarbeitern lassen sich folgende Aussagen zur Mortalität bei CBSD-Patienten machen: Es verstarben 64 der 629 Patienten, wobei bei 42 Patienten ein thromboembolisches Ereignis die Todesursache war. Bei 5 Patienten war die Todesursache unbekannt oder stand in keinem Bezug zum CBSD. Schätzungen ergaben hier, wobei die behandelten Patienten eingeschlossen sind, dass bis zu einem Alter von 30 Jahren mit einer Mortalität von etwa 4% bei den Vitamin B6-Repondern und von etwa 23% bei den Non-Respondern zu rechnen ist (Mudd et al. 1985). McKusick und Mitarbeiter hatten aufgrund einer früheren Studie die Mortalität mit etwa 75% bis zu einem Alter von 30 Jahren höher eingeschätzt (McKusick et al. 1971). Dieser Unterschied kann zum einen durch therapeutische Effekte bedingt sein, zum anderen dadurch, dass die Ergebnisse von McKusick und Mitarbeitern auf Daten schwerer betroffener Patienten basieren (McKusick et al. 1971). Die tatsächliche Prognose für Patienten mit CBSD scheint insgesamt besser zu sein.

1.3.7 Neugeborenencreening und Inzidenz

Die Inzidenz des CBSD liegt nach Ergebnissen des Neugeborenencreenings in Ländern, in denen mehr als 200.000 Neugeborene gescreent wurden, bei 1:344.000. Länderspezifische Unterschiede sind bekannt. So ist zum Beispiel für Italien mit 1:50.000 eine wesentlich höhere Inzidenz und für Japan mit 1:900.000 eine wesentlich niedrigere Inzidenz geschätzt worden (Naughten et al. 1998). In Deutschland geht man von einer Inzidenz von etwa 1:130.000 aus (Machill et al. 1994). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten beträgt 1:1 (Naughten et al. 1998).

Das nationale Screening-Programm auf HCU wurde 1971 in Irland begonnen. Es wurde die Methionin-Konzentration in getrocknetem Blut der Neugeborenen mit Hilfe eines semiquantitativen Verfahrens (bacterial inhibition assay, BIA) bestimmt. Die Inzidenz des CBSD, die aufgrund der Ergebnisse des Neugeborenencreenings bestimmt wurde, liegt deutlich unter derjenigen, die aufgrund der Auszählung klinischer Fälle in verschiedenen Populationen bestimmt wurde (Mudd et al. 1985). Aufgrund des häufigen Vorkommens falsch-negativer Screening-Ergebnisse bei diesem Verfahren wurden andere Möglichkeiten gesucht. Neuere Screening-Methoden haben sich bisher jedoch nicht etablieren können (Ohtake et al. 1995, Snyderman und Sansaricq 1997).

1.3.8 Schwangerschaften bei HCU-Patientinnen

Das Risiko einer Schwangerschaft von Frauen mit CBSD wurde wiederholt in einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten fetaler Komplikationen sowie in

maternalen Thrombosen gesehen (Mudd et al. 1985, Ritchie und Carson 1973). Es liegen zurzeit noch keine ausreichenden Informationen vor, um tatsächliche prognostische Aussagen machen zu können.

1.3.8.1 Spontane Aborte und Teratogenität

Für eine vermehrte Tendenz spontaner Aborte bei HCU-Patientinnen sprachen Studienergebnisse von Levy und Mitarbeitern (Levy et al. 1996). Bei Frauen ohne HCU mit mehrfachem Spontanabort bzw. mit einer *abruptio placentae* wurde in jedem vierten Fall eine pathologische Erhöhung der HCY-Konzentration nach Methioninbelastung beobachtet (Owen et al. 1997, Steegers-Theunissen et al. 1992). Die erhöhte Aborttendenz könnte ggf. durch den bei der HCU bekannten Bindegewebsdefekt erklärt werden (Ritchie und Carson 1973). Beim Marfan-Syndrom sind vermehrte Aborte allerdings nicht bekannt.

In der Studie von Mudd und Mitarbeitern wurden Daten von insgesamt 108 Schwangerschaften von 47 HCU-Patientinnen zusammengestellt (Mudd et al. 1985), von denen einige zuvor bereits von McKusick und Mitarbeitern, Ritchie und Carson, Brenton und Mitarbeitern, Drayer und Mitarbeitern, Kurczynski und Mitarbeitern und Newman und Mitchell beschrieben worden waren (Brenton et al. 1977, Drayer et al. 1980, Kurczynski et al. 1980, McKusick et al. 1971, Newman und Mitchell 1984, Ritchie und Carson 1973). 6 Schwangerschaften wurden durch einen elektiven Abort beendet. 79 Schwangerschaften traten bei Vitamin B6-responsiven Frauen ein, nur 11 bei non-responsiven Patientinnen. Bei Levy und Mitarbeitern, die später weitere 15 Schwangerschaften von HCU-Patientinnen darstellten, waren 5 der 15 bei non-responsiven Frauen eingetreten (Levy et al. 2002).

Unter den 79 Schwangerschaften responsiver Frauen kam es ohne Therapie der HCU in 48% zu einem spontanen Abort, einer ektopen Schwangerschaft oder einer Totgeburt, während dies in 26% unter Therapie mit Vitamin B6 der Fall war. Eine Therapie schien diesen Daten zu Folge den Verlauf einer Schwangerschaft günstig zu beeinflussen. Die Ergebnisse wurden allerdings stark geprägt von dem Schwangerschaftsverlauf bei 3 Patientinnen, die insgesamt 22 spontane Aborte oder Totgeburten und nur 2 Lebendgeburten entwickelten. Bei Eliminierung dieser Daten zeigt sich, dass unabhängig von der Therapie die Häufigkeit eines spontanen Abortes, einer ektopen Schwangerschaft oder einer Totgeburt bei etwa 20% liegt und damit nicht wesentlich von der in der Normalbevölkerung abweicht (Schlesselman et al. 1979). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der

Auftretenshäufigkeit eines der oben genannten Ereignisse zwischen Vitamin B6-Respondern und Non-Respondern. Levy und Mitarbeiter fanden diesbezüglich ähnliche Ergebnisse. Es waren hier bei 15 Schwangerschaften 2 spontane Aborte aufgetreten (Levy et al. 2002).

Es ist nicht auszuschließen, dass eine maternale HCU, insbesondere bei Vitamin B6-Non-Response, ein teratogenes Potential mit sich bringt (Levy 1996). Die Vermutung basiert allerdings nur auf wenigen Daten (Mudd et al. 1995). In der Studie von Mudd und Mitarbeitern entwickelte eines der Kinder einer Vitamin B6-responsiven Frau eine Trisomie 21, ein Kind einer partiell-responsiven Frau verstarb bei Atemnotsyndrom. Ein Kind einer non-responsiven Patientin entwickelte multiple Probleme in Form von Kolobomen von Iris und Choroidea, intellektueller Retardierung und emotionalen Defiziten (Mudd et al. 1985). Die Kinder der von Levy und Mitarbeitern beobachteten HCU-Patientinnen zeigten in 2 Fällen bei der Geburt Auffälligkeiten. Ein Kind einer non-responsiven Frau hatte einen Neuralrohrdefekt und zeigte ebenfalls Kolobome von Iris und Choroidea. Die psychomotorische Entwicklung verlief später bei diesbezüglich positiver Familienanamnese verlangsamt. Es manifestierte sich eine intermittierende Enuresis und Enkopresis sowie eine Hypotonie. Bei dem Kind einer weiteren non-responsiven Frau wurde im Verlauf ebenfalls eine psychomotorische Retardierung festgestellt. Das Kind einer unbehandelten gegenüber Vitamin B6 responsiven Frau entwickelte ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Levy et al. 2002).

1.3.8.2 Maternale Komplikationen

Da sowohl eine Schwangerschaft als auch eine HCU unabhängige Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sind, liegt der Verdacht nah, dass in der Kombination von einem diesbezüglich mehrfach erhöhten Risiko auszugehen ist. Bisher konnte dieser Verdacht jedoch nicht eindeutig bestätigt werden. Nur in wenigen Fällen wurde von thromboembolischen Komplikationen berichtet. Es ist z. B. bekannt, dass sich eine ileofemorale Thrombose bei einer HCU-Patientin im Wochenbett entwickelte (Lamon et al. 1981). Eine 22-jährige Frau entwickelte eine Nierenvenenthrombose eine Woche (Ducros et al. 2006) und eine 20-jährige Frau multiple arterielle Thrombosen einen Monat postpartal (Newman und Mitchell 1984). Eine postpartale Thrombophlebitis unter Aspirin und Dipyridamol wurde von Schulmann und Mitarbeitern 1980 beschrieben (Schulmann et al. 1980). Constantine und Green (1987) berichteten von einer Patientin, die infolge einer Thrombose des Sinus sagittalis und der corticalen Venen im Anschluss an ihre vierte Schwangerschaft verstarb. Zudem wurde eine

Thrombose des Sinus cavernosus bei einer 20-jährigen Patientin 3 Wochen postpartal beobachtet (Calvert und Rand 1995). Eine oberflächliche Venenthrombose im dritten Trimenon manifestierte sich bei einer weiteren Patientin (Levy et al. 2002). 3 der Frauen waren Vitamin B6-responsiv, ein protektiver Effekt des Responses scheint nicht zu bestehen.

1.3.8.3 Diagnostik und Therapie in der Schwangerschaft

Im Rahmen einer Schwangerschaft bei HCU-Patientinnen sollte eine regelmäßige Bestimmung der Konzentrationen von tHCY, Methionin und Cystein sowie des Gerinnungslabors durchgeführt werden (Yap et al. 2001). Methionin darf im Rahmen der Diät nicht zu niedrig eingestellt sein, da es essentiell für den Fetus ist. Da es im Schwangerschaftsverlauf zu einem Folsäure-, Vitamin B6- und Vitamin B12-Abfall kommen kann (Morrow und Barnes 1972, Rose und Braidman 1971), was die Hyperhomocysteinämie verstärkt (Constantine und Green 1987), sind diese Faktoren ebenfalls zu kontrollieren und ggf. zu substituieren.

In Bezug auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse in der Schwangerschaft scheint nach den Ergebnissen von Wilcken und Wilcken (1997) eine Therapieführung mit Vitamin B6, Folsäure, Vitamin B12 und ggf. Betain präventiven Einfluss zu haben. Die Ergebnisse von Levy und Mitarbeitern und Yap und Mitarbeitern sprechen dafür, dass das Ausbleiben thromboembolischer Komplikationen im Verlauf von Schwangerschaften und Wochenbettperioden unabhängig von einer zusätzlichen antikoagulatorischen Therapie ist (Levy et al. 2002, Yap et al. 2001). Dennoch wird eine Behandlung mit Heparin prä- und postpartal empfohlen (Yap et al. 2001).

1.3.8.4 Pränataldiagnostik

Eine Pränataldiagnostik ist im ersten oder zweiten Trimenon der Schwangerschaft durchführbar. Die Aktivität der CBS kann in kultivierten fetalen Zellen, die aus der Amnionflüssigkeit gewonnen werden, sowie in stimulierten fetalen Lymphozyten bestimmt werden (Fleisher et al. 1974). Es konnten betroffene Feten zudem über Auszüge von Zellen, die in Gewebekulturen von Chorionzotten gewachsen sind, identifiziert werden (Kraus et al. 1986).

Ist die fragliche CBS-Mutation bekannt, kann genetisch nach Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie eine Diagnose gestellt werden, ansonsten kann auch eine Haplotypisierung erfolgen (Fowler und Jakobs 1998).

2. ZIELSETZUNG, PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Zielsetzung

Die HCU auf der Grundlage einer Defizienz der Cystathionin β -Synthase zeigt nach den bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen ein sehr heterogenes klinisches Bild. In der vorliegenden Arbeit sollte das größte in Deutschland bekannte Patienten-Kollektiv systematisch bezüglich der Manifestation klinischer Symptome und des Verlaufs unter Therapie untersucht werden.

Zunächst sollte eine EDV-gestützte Struktur entwickelt werden, die eine systematische Erfassung der relevanten Patientendaten ermöglicht. Auf dieser Basis sollte das Kollektiv der zur Verfügung stehenden Patienten mit HCU bezüglich (a) Alter bei Diagnosestellung, (b) klinischen Leitsymptomen, (c) Ausprägung der klinischen Symptomatik, (d) Unterschieden im Hinblick auf Vitamin B6-Response, (e) Variabilität der Symptomatik innerhalb einer Familie, (f) Komplexität und Qualität der durchgeführten Therapie sowie (g) Auswirkungen der Erkrankung bei schwangeren Frauen auf Schwangerschaftsverlauf und maternale/fetale Komplikationen untersucht werden.

Die geplante retrospektive Untersuchung sollte den Ist-Zustand in der Diagnostik und Therapie der HCU in Deutschland darstellen und die Grundlage schaffen für eine nachfolgende multizentrisch ausgelegte, prospektive Studie im Sinne einer bundesweit standardisierten Qualitätssicherungsmaßnahme mit dem Ziel einer verbesserten Versorgung der betroffenen Patientinnen und Patienten.

2.2 Patienten

Im Zeitraum von 1969 bis 2002 wurden die im Rahmen der vorliegenden Arbeit berücksichtigten klinischen Daten von 39 Patienten mit HCU erhoben. Die Patienten wurden in dieser Zeit ambulant in der Kinderklinik der Universität Münster vorgestellt und werden zum größten Teil weiterhin betreut.

Die Patienten haben ihr Einverständnis gegenüber der Nutzung und Veröffentlichung des verwendeten Datenmaterials erklärt.

2.3 Methodik

Folgende Daten wurden retrospektiv in einer auf der Basis von Windows Access angefertigten Maske erfasst:

a) Klinische Daten

- Geschlechtsverteilung der Patienten
- Patientenalter zum Auswertungszeitpunkt
- Geschwister im Kollektiv
- Schwangerschaften im Kollektiv
- Auffälligkeiten in der Familienanamnese
- Vitamin B6-Response im Kollektiv
- Patientenalter bei Diagnosestellung
- Initiale Leitsymptome
- Prävalenz verschiedener klinischer Symptome im Gesamtkollektiv bzw. in Gruppen unterschiedlichen Vitamin B6-Responses
- Patientenalter bei Auftreten einzelner Symptome
- Besonderheiten klinischer Verläufe
- Intrafamiliäre klinische Verläufe
- Schwangerschaften

b) Biochemische Parameter/Therapie

- Konzentration des tHcy zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Therapieform und Dauer der Therapie
- Konzentration des tHcy unter Therapie im Gesamtkollektiv bzw. in Gruppen von Patienten unter verschiedenen Therapieformen bzw. mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response
- Besondere Therapieerfolge
- Klinische Behandlungsergebnisse

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Statistikfunktionen des Programmes Windows Excel.

Aufgrund der heterogenen Symptomatik und der sehr begrenzten Patientenzahl wurde auf die statistische Berechnung von Signifikanzniveaus verzichtet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Allgemeine Patienteninformationen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv betrachtet, das sich aus 39 Personen zusammensetzt. Darunter sind 18 Patientinnen (46%) und 21 Patienten (54%). Eine Konsanguinität der Eltern ist in 3 Familien bekannt. Die meisten Patienten sind deutscher Herkunft. Eine Patientin ist deutsch-türkischer Abstammung, ein Geschwisterpaar ist türkisch. Ein weiteres Geschwisterpaar kommt aus dem Libanon, eine Familie stammt aus Kroatien. Zum Auswertungszeitpunkt (Juni 2002) sind die Patienten zwischen einem und 51 Jahren alt (Median: 17, MW: 22,23 ± 13,58 Jahre). Das hier untersuchte Kollektiv umfasst 15 Geschwister. In 6 Familien waren jeweils 2 Kinder von einer Homocystinurie betroffen, in einer Familie 3 Geschwisterkinder (s. 3.3.4). 5 Frauen des Kollektivs wurden schwanger. Insgesamt wurden 8 Kinder geboren, 3 Frauen gebären je 2 Kinder, 2 Frauen je ein Kind (s. 3.3.5).

Allgemeine Informationen über das Patientenkollektiv finden sich in Tabelle 4.

3.1.2 Familiäre Belastung

Bei 11 Patienten ist eine familiäre Belastung bekannt: In 6 Fällen waren plötzliche Todesfälle bei Geschwisterkindern aufgetreten, wobei in einer Familie 2 Brüder an den Folgen einer Sinusvenenthrombose verstarben. Daten bezüglich des Alters der Brüder zu diesem Zeitpunkt liegen nicht vor. Retrospektiv kann vermutet werden, dass es sich um eine Manifestation der Homocystinurie handelte. Biochemische Untersuchungen waren zum damaligen Zeitpunkt nicht durchgeführt worden bzw. nicht möglich. In 2 weiteren Familien verstarb ebenfalls früh je ein Geschwisterkind bei bekannter Homocystinurie. Die direkte Todesursache ist hier nicht bekannt. Eine Schwester von 3 Geschwisterkindern einer Familie des betrachteten Patientenkollektivs verstarb 2 Tage postpartal bei Ebstein-Anomalie und malignen Herzrhythmusstörungen. In einer weiteren Familie führte ein fraglicher Krampfanfall einer Tochter, bei der keine Homocystinurie bekannt war, ebenfalls zu einem frühzeitigen Tod. Ein plötzlicher Kindstod ist bei einem der Geschwister einer weiteren Patientin bekannt. In 4 Fällen waren kardiovaskuläre Komplikationen – im Allgemeinen allerdings in höherem Lebensalter der betroffenen Familienangehörigen – aufgetreten.

Pat.-ID*	Geburtsdatum	G	Ethnische Abstammung	Konsanguinität der Eltern	Alter bei DS (Jahre)	Initiales LS	Vitamin B6-Response
4	08.01.90	M	Deutsch	Nein	9	LL	Ja
5	09.12.92	M	Deutsch	Nein	6	FU	Ja
6	12.09.95	W	Deutsch	Nein	3	LL	Partiell
7	17.06.80	W	Deutsch-Türkisch	Nein	9	LL	Partiell
8	05.04.86	W	Deutsch	Nein	14	FU	Ja
9	09.04.51	M	Deutsch	Nein	26	LL	Ja
10	16.03.95	W	Deutsch	Nein	2	PR	Ja
11	02.04.86	M	Deutsch	Nein	13	FU	Ja
12	23.10.89	W	Deutsch	Nein	9	FU	Ja
13	20.08.94	W	Deutsch	Nein	12	MY, Sph	Partiell
14	25.01.85	M	Deutsch	Nein	16	LL	Partiell
15	30.08.92	M	Deutsch	Nein	8	LL	Partiell
16	31.08.65	M	Deutsch	Ja	5	LL	Nein
17	04.10.86	M	Deutsch	Nein	7	LL	Nein
18	22.03.01	M	Deutsch	Nein	0	Scr	Nein
19	15.01.79	M	Deutsch	Nein	19	MI	Ja
21	15.05.63	M	Deutsch	Nein	33	LL	Partiell
22	21.10.56	W	Deutsch	Nein	13	LL	Partiell
23	06.01.80	M	Deutsch	Nein	19	FU	Ja
24	26.02.65	M	Deutsch	Nein	8	LL	Nein
26	05.11.70	W	Deutsch	Nein	0	FU	Partiell
29	29.06.79	M	Kroatisch	Nein	19	FU	Partiell
30	27.04.64	W	Deutsch	Nein	7	LL	Partiell
31	13.11.96	M	Deutsch	Nein	3	LL	Ja
32	30.01.60	W	Deutsch	Nein	11	LL	Partiell
34	08.07.65	M	Deutsch	Nein	25	LL	Ja
35	01.01.82	M	Libanesisch	Ja	9	LL	Ja
36	13.04.86	W	Libanesisch	Ja	6	LL	Ja
37	14.10.83	W	Libanesisch	Ja	7	LL	Ja
38	13.07.86	W	Deutsch	Nein	15	LL	Ja
39	26.08.87	M	Türkisch	Ja	6	PR, VA	Nein
40	22.07.96	M	Türkisch	Ja	4	PR, VA	Nein
48	20.07.97	M	Deutsch	Nein	3	LL	Nein
50	06.12.57	W	Deutsch	Nein	19	LL	Partiell
51	30.11.59	M	Deutsch	Nein	17	HW	Partiell
52	22.04.85	W	Deutsch	Nein	9	LL	Ja
53	27.02.70	W	Deutsch	Nein	2	LL	Partiell
56	07.10.85	W	Deutsch	Nein	8	FU	Nein
57	28.06.63	W	Deutsch	Nein	26	LL	Ja

Tabelle 4: Patientenkollektiv

(DS: Diagnosestellung, FU: Familienuntersuchung, G: Geschlecht, LL: Linsenluxation, LS: Leitsymptom, M: männlich, MI: Myokardinfarkt, MY: Myopie, PR: psychomotorische Retardierung, Scr: Screening, Sph: Sphärophakie, TE: Thromboembolie, VA: Verhaltensauffälligkeiten, W: weiblich. *Die Patientennummern (Pat.-IDs) wurden aus der Patientenerfassung im Access-Programm übernommen.)

3.1.3 Vitamin B6-Response

Die Patienten des Kollektivs wurden nach ihrem Response gegenüber Vitamin B6 in verschiedene Gruppen eingeteilt. Bezüglich der Einteilungskriterien sei auf Punkt 1.3.5.1. hingewiesen. Einen guten Vitamin B6-Response zeigten 17 Patienten (43,59 %) des Kollektivs, 14 Patienten (35,90%) zeigten einen partiellen Response. Die übrigen 8 Patienten (20,5%) wurden als non-responsive gegenüber Vitamin B6 eingestuft.

3.2 Diagnosestellung

3.2.1 Patientenalter bei Diagnosestellung

Die Diagnose HCU wurde bei den untersuchten Patienten im Zeitraum von Januar 1969 bis August 2001 gestellt.

Das Patientenalter bei Diagnosestellung lag zwischen 0 und 33 Jahren (Median: 9, MW: $10,95 \pm 7,83$ Jahre), wobei eine Abhängigkeit zum Vitamin B6-Response zu bestehen scheint.

Der Median des Alters bei Diagnosestellung lag bei den Vitamin B6-responsiven Patienten bei 14 Jahren ($13,59 \pm 7,94$ Jahren), bei den partiell Vitamin B6-responsiven Patienten lag dieser Wert mit 10 Jahren ($11,07 \pm 8,23$ Jahren) niedriger. Die Diagnose wurde im Durchschnitt in jüngerem Alter bei den Vitamin B6-non-responsiven Patienten gestellt. Hier lag der Median des Alters bei Diagnosestellung bei 5,5 Jahren ($5,13 \pm 2,75$ Jahren). Abbildung 2 veranschaulicht diese Differenzen.

3.2.2 Initiale Leitsymptome

Verschiedene Symptome führten unmittelbar zur Untersuchung der Stoffwechselparameter im Hinblick auf eine Homocystinurie. Sie traten in folgender Verteilung auf, wie auch Abbildung 3 zeigt.

In 63% der Fälle (25 Patienten) war eine Linsenluxation initiales Leitsymptom, in 12% (5 Patienten) ein thromboembolisches Ereignis, in 8% (3 Patienten) eine psycho-

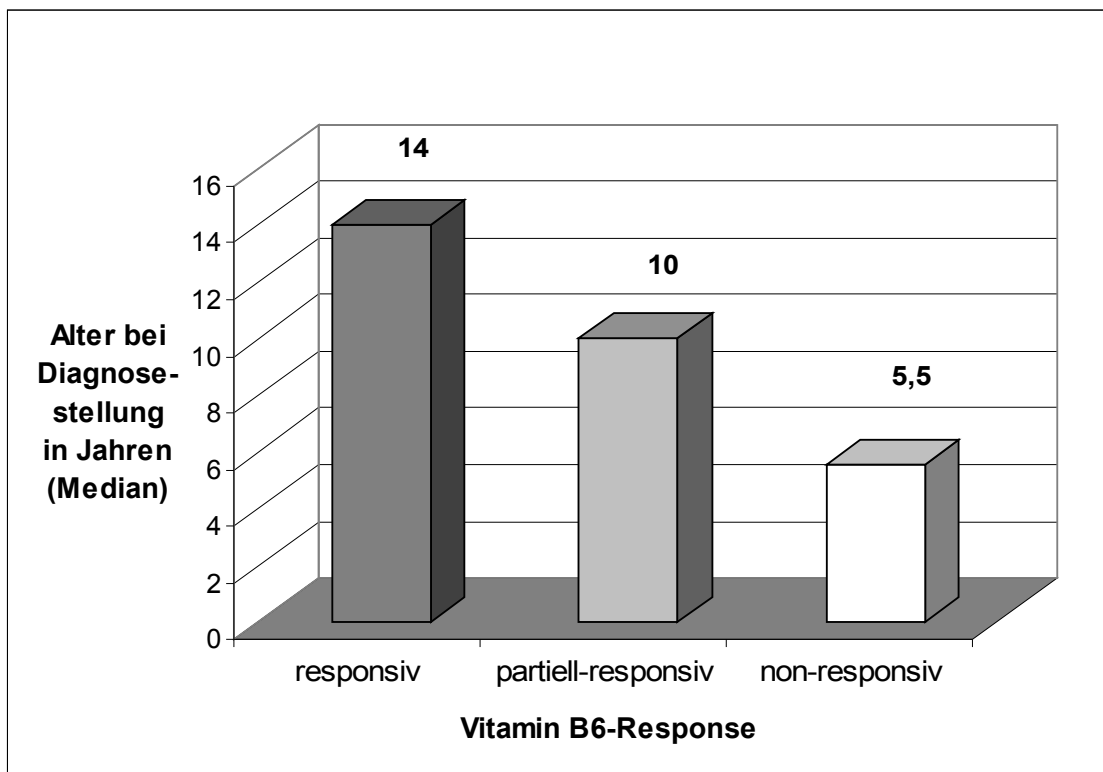


Abbildung 2: Alter bei Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response

motorische Retardierung. Ebenfalls bei 8% der Patienten (3 Patienten) wurde infolge der Diagnosestellung Homocystinurie bei einem Geschwisterkind die Untersuchung durchgeführt. Bei einem Patienten führte ein Myokardinfarkt zur Untersuchung der Stoffwechsellparameter. Bei einem einzigen Patient wurde die Homocystinurie im Neugeborenenenscreening entdeckt. Eine Myopie bei Sphärophakie und eine zusätzliche psychomotorische Retardierung führten bei einer weiteren Patientin zur Abklärung der Verdachtsdiagnose Homocystinurie.

Bei 3 der 6 Patienten, bei denen eine Thromboembolie oder ein Myokardinfarkt zur Untersuchung der Stoffwechsellparameter Anlass gegeben hatte, bestand bereits eine Linsenluxation, und zwar seit 3 Monaten, 2 bzw. 9 Jahren. Bei letzterem war in Russland bei dem damals 4-jährigen Patienten bei skelettalen Auffälligkeiten und entsprechender Augensymptomatik zunächst die Diagnose Marfan-Syndrom gestellt worden. Erst nach Auftreten akuter thromboembolischer Ereignisse im Alter von 13 Jahren wurde in Deutschland eine Abklärung hinsichtlich einer Homocystinurie durchgeführt. Bei den anderen 3 Patienten, die kardiovaskuläre Komplikationen als

initiales Leitsymptom zeigten, war der ophthalmologische Befund weitgehend unauffällig.

Keinerlei pathologische ophthalmologische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten auch 2 der 3 Patienten, die über eine psychomotorische Retardierung aufgefallen waren. Bei einer Patientin wurde erst im Rahmen einer gezielten ophthalmologischen Untersuchung eine Linsenluxation festgestellt – im Anschluss an die Bestätigung der Verdachtsdiagnose HCU bei psychomotorischer Retardierung.

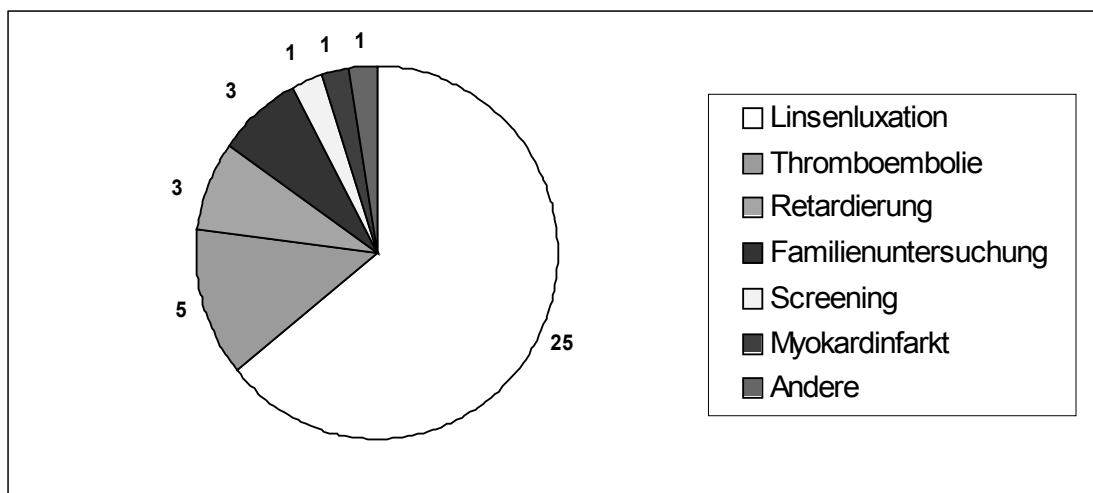


Abbildung 3: Initiale Leitsymptome: Anzahl der Patienten, bei denen das entsprechende Symptom zur Abklärung einer Homocystinurie führte

Bei der Auswertung der initialen Leitsymptome zeigte sich weiterhin, dass Patienten mit dem häufigsten initialen Leitsymptom, der Linsenluxation, bei Diagnosestellung mit einem Median von 9 Jahren ($11,84 \pm 8,35$ Jahre) jünger waren als Patienten, die durch kardiovaskuläre Ereignisse auffällig wurden (Median: 14, MW: $15,33 \pm 4,51$ Jahre).

Zudem fiel auf, dass bei Patienten, die sich im weiteren Verlauf unter Therapie im Hinblick auf den Response gegenüber Vitamin B6 unterschieden, die Diagnose Homocystinurie im Mittel nicht nur in unterschiedlichem Alter gestellt wurde, sondern auch aufgrund unterschiedlicher Leitsymptome. Wie Abbildung 4 zeigt, wurde die Diagnose Homocystinurie bei Vitamin B6-Respondern bzw. partiell Vitamin B6-responsiven Patienten überwiegend aufgrund des Leitsymptoms Linsenluxation gestellt, in 70,59% bei den Respondern, in 64,00% bei den partiellen Respondern. An zweiter Stelle bei den initialen Leitsymptomen in diesen Gruppen lagen die

Thromboembolien, mit 11,76% bei den Respondern und 14% bei den partiell-responsiven Patienten. Die Diagnose wurde hier deutlich seltener aufgrund einer psychomotorischen Retardierung gestellt; dieses war nur bei einem Patienten der Fall. Im Gegensatz dazu führte eine psychomotorische Retardierung bei 2 von 8 non-responsiven Patienten (25%) zur Abklärung einer Homocystinurie. Zwar überwog auch in dieser Gruppe die Linsenluxation als Leitsymptom, ihr Anteil mit 50% war aber geringer als in den anderen Gruppen. Thromboembolien waren hier bei den Vitamin B6-Non-Respondern in ähnlicher Häufigkeit wie bei gut bzw. partiell-responsiven Patienten entscheidendes Symptom.

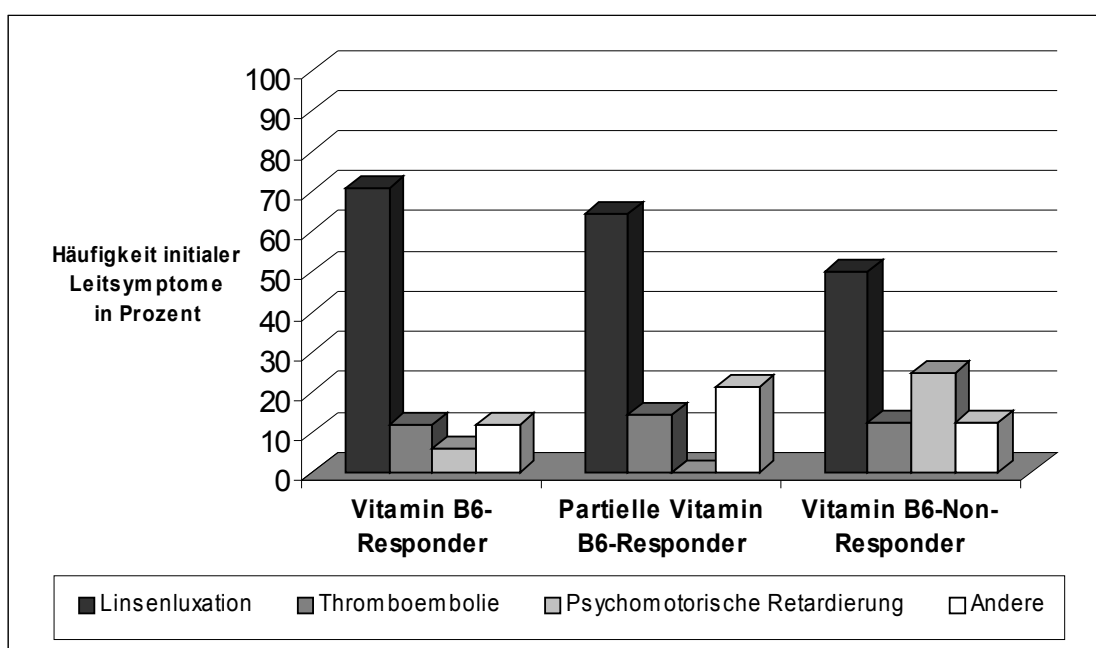


Abbildung 4: Häufigkeit initialer Leitsymptome in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response

3.3 Klinisches Bild

3.3.1 Prävalenz verschiedener klinischer Symptome

3.3.1.1 Prävalenz verschiedener klinischer Symptome im Gesamtkollektiv

Bei der Auswertung der Häufigkeit des Auftretens verschiedener Symptome im Gesamtkollektiv wurde besonderes Augenmerk auf die bekannten Hauptsymptome einer klinisch manifesten Homocystinurie gelegt: ophthalmologische, skelettale, neurologische und kardiovaskuläre Symptome.

Es traten bei 34 Patienten (87,18%) ophthalmologische Symptome auf und skelettale Symptome bei 35 Patienten (89,74%). Neurologische Auffälligkeiten entwickelten 30

Patienten (76,92%) und kardiovaskuläre 23 Patienten (58,97%). Verschiedene andere Symptome, wie sie zum größten Teil ebenfalls den Tabellen 5a und 5b entnommen werden können, waren bei 31 Patienten (79,49%) bekannt.

Unter den ophthalmologischen Auffälligkeiten war die Linsenluxation (32 Patienten, 82,05%) häufigste Manifestationsform, bei den skelettalen Symptomen stand ein Hochwuchs (17 Patienten, 43,59%) im Vordergrund, die Verhaltensauffälligkeiten (18 Patienten, 46,16%) und eine psychomotorische Retardierung (17 Patienten, 43,59%) bei den neurologischen und die venöse Thrombose (8 Patienten, 20,51%) bei den kardiovaskulären Symptomen. Unter „anderen Symptomen“ wurden am häufigsten dünne, blonde Haare (16 Patienten, 41,03%) beobachtet.

Manifestationsformen skelettaler, kardiovaskulärer und neurologischer sowie anderer Symptome im Einzelnen sind den Tabellen 5a und 5b zu entnehmen.

3.3.1.2 Prävalenz klinischer Symptome in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response

Bei dem Vergleich des klinischen Verlaufes in Patientengruppen mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response, durch die Auswertung der Prävalenz verschiedener klinischer Symptome in den jeweiligen Gruppen, zeigte sich, dass bei responsiven wie partiell-responsiven Patienten zum einen die ophthalmologische Symptomatik, mit 94% bzw. 93% betroffener Patienten, und zum anderen die skelettale Symptomatik, mit 100% bzw. 93% betroffener Patienten, in diesen Gruppen im Vordergrund stand. Dagegen zeigten in der Gruppe der Vitamin B6-non-responsiven Patienten die zentralnervösen Symptome die höchste Prävalenz, mit 88% betroffener Patienten. In Abbildung 5 werden diese Ergebnisse graphisch veranschaulicht.

Symptom/Pat.-ID (*)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23	24	
ophthalmologisch	Linsenluxation	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Myopie	*		*	*				*	*		*		*					*	*	*
	Astigmatismus				*																
	Glaukom												*				*	*			
	Katarakt																			*	*
	Sphärophakie									*			*								
	Andere						*	*	*		*										
	skeletal	Osteoporose				*		*						*			*	*	*		*
Skoliose					*		*	*		*			*						*	*	*
Hochwuchs		*			*	*	*		*	*	*	*	*	*					*	*	*
Arachnodaktylie								*		*			*				*	*			*
Trichterbrust								*		*			*				*				*
Überstreckbarkeit								*			*										*
Marfanoider Habitus							*			*										*	*
Hoher Gaumen		*									*			*			*				*
Genua valga				*	*			*													*
Fehlstellung d. Füße				*	*																*
Dysprop. Wuchs					*												*				*
Andere			*		*			*		*	*	*							*	*	*
neurologisch		PR	*		*	*		*	*		*			*	*					*	*
	VA	*			*		*	*		*			*	*					*	*	*
	Anfallsleiden				*																*
	EEG-Auffälligkeiten							*		*			*	*				*			*
	MR-Auffälligkeiten												*	*							*
	Andere			*	*			*					*	*				*		*	*
	kardiovaskulär	Hypertonie					*		*					*					*		
Venöse Thrombose					*	*		*				*		*			*	*			*
Embolie					*	*		*											*		*
Per.Gefäßverschluss																			*		*
KHK																*					*
Stroke														*							*
Phlebitiden					*													*			*
Varikosis																	*				*
Vermehrte VZ													*				*				*
Andere								*					*				*		*	*	*
andere	Dünne, blonde Haare			*	*		*			*				*	*			*		*	*
	Rote Wangen											*	*					*			*
	Leberverfettung																				*
	Hernien				*																*
	Endokrinopathien								*		*										*
	Gerinnung				*											*					*
	Dermatopathien				*								*					*			*
	Andere	*	*	*	*			*		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Tabelle 5a : Klinische Symptomatik bei Patienten mit Homocystinurie (Pat.-ID 4-24)

Symptom/Pat.-ID (*)	26	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	48	50	51	52	53	56	57
ophthalmologisch																			
Linsenluxation	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			*	*	*	*	*	*	*
Myopie	*	*	*	*	*			*					*	*	*	*		*	
Astigmatismus			*						*										
Glaukom						*													
Katarakt								*		*									*
Sphärophakie						*							*						
Andere			*	*	*													*	
skelettal																			
Osteoporose			*		*					*				*	*	*		*	
Skoliose	*	*			*									*		*	*	*	*
Hochwuchs			*	*	*									*	*	*			
Arachnodaktylie	*	*		*			*	*	*							*			
Trichterbrust					*													*	*
Überstreckbarkeit				*				*	*		*								
Marfanoider Habitus	*	*	*	*						*	*				*	*			
Hoher Gaumen						*					*								*
Genua valga					*														*
Fehlstellung d. Füße				*							*								*
Dysprop. Wuchs	*						*	*	*		*	*							
Andere	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*					*			*
neurologisch																			
PR				*	*		*	*	*		*	*	*			*	*	*	*
VA		*				*	*	*	*		*	*	*				*	*	*
Anfallsleiden																			*
EEG-Auffälligkeiten			*		*						*				*		*		
MR-Auffälligkeiten										*	*								
Andere	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*					*	*	*	*
kardiovaskulär																			
Hypertonie			*		*														*
Venöse Thrombose	*				*									*					
Embolie	*																		*
Per.Gefäßverschluss																			*
KHK																			
Stroke																			
Phlebitiden																			*
Varikosis	*	*		*															
Vermehrte VZ			*		*											*			
Andere	*	*	*	*	*				*				*	*	*	*	*	*	*
andere																			
Dünne, blonde Haare	*	*	*	*					*					*	*	*	*	*	
Rote Wangen	*	*	*	*											*	*	*	*	
Leberverfettung		*	*	*															
Hernien				*															
Endokrinopathien																			
Gerinnung									*	*									
Dermatopathien																			
Andere	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*	*	*	*	*	*

Tabelle 5b: Klinische Symptomatik bei Patienten mit Homocystinurie (Pat.-ID 26-57)

(PR: Psychomotorische Retardierung, VA: Verhaltensauffälligkeiten, VZ : Venenzeichnung)

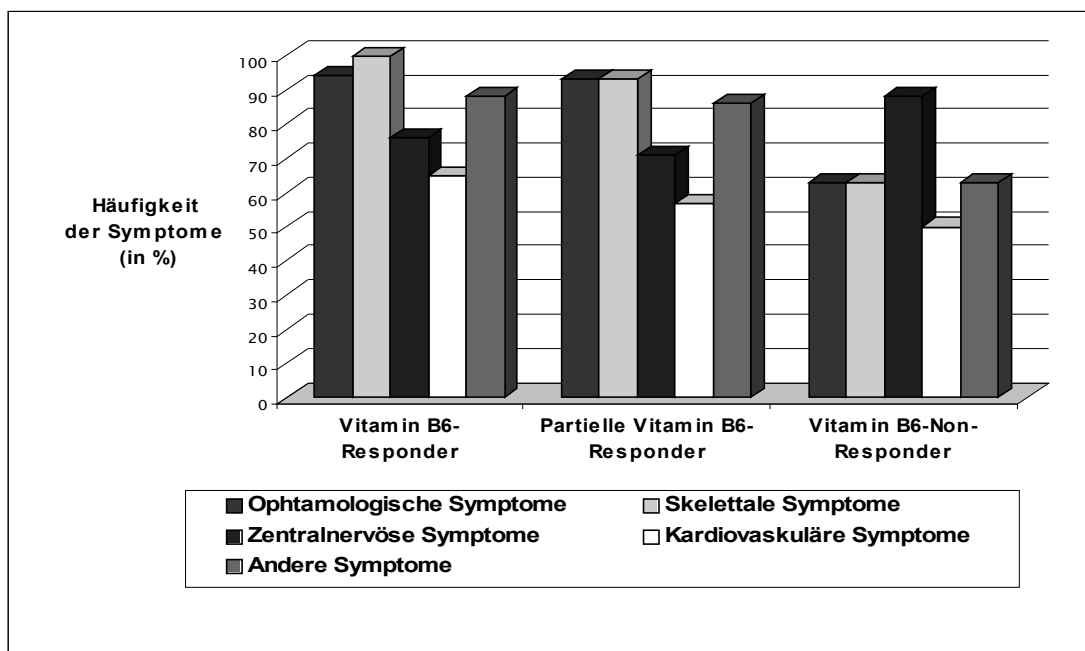


Abbildung 5 Häufigkeit klinischer Symptome (in %) in Patientengruppen mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response

3.3.2 Patientenalter bei Auftreten spezifischer Symptome

Bei Betrachtung des Symptoms Linsenluxation zum einen und der kardiovaskulären Symptome zum anderen ergaben sich folgende auffällige Ergebnisse bezüglich der Altersklassen der Patienten bei Auftreten dieser Symptome:

Die Linsenluxation trat bei Patienten auf, die zwischen einem Jahr und 26 Jahren alt waren (Median: 5,5 Jahre, MW: $7,95 \pm 7,53$ Jahre). Berücksichtigt wurden hier 20 der 34 beschriebenen Patienten mit einer Linsenluxation, da bei diesen eine (relativ) eindeutige Aussage über das Alter bei Auftreten der Luxation gemacht werden konnte. Hierbei zeigte sich wiederum ein möglicher Zusammenhang zum Vitamin B6-Response:

Mit einem Median von 5 Jahren (MW: $4,6 \pm 2,30$ Jahre) manifestierte sich eine Linsenluxation bei Vitamin B6-non-responsiven Patienten wesentlich früher als bei Vitamin B6-responsiven, bei denen das typische Augensymptom erst mit 8 Jahren (MW: $11,3 \pm 9,37$ Jahre) auftrat. Die Standardabweichung zeigt hier allerdings, dass in dieser Patientengruppe die Streuung um den Mittelwert des Alters bei Auftreten des Symptoms groß ist. Tatsächlich waren Linsenluxationen hier aufgetreten in einer Zeitspanne vom 1. bis zum 26. Lebensjahr.

Kardiovaskuläre Komplikationen in Form von venösen Thrombosen bei 7 Patienten, peripheren arteriellen Gefäßverschlüssen bei 3 Patienten und einem Myokardinfarkt entwickelten sich später: Zwischen dem 8. und 27. Lebensjahr, mit einem Median von 16 Jahren (MW: $15,91 \pm 5,39$ Jahre). Die mit Abstand Jüngsten der hier betroffenen Patienten, mit 8 und 9 Jahren, waren Vitamin B6-Non-Responder.

3.3.3 Besonderheiten klinischer Verläufe

Anhand von Beispielen klinischer Verläufe soll verdeutlicht werden, dass sich bei Patienten mit einer Homocystinurie eine große Vielfalt klinischer Symptome manifestieren kann. Insbesondere soll hier betont werden, dass bekanntere Leitsymptome nicht vorhanden sein müssen und damit die Erkrankung Homocystinurie als mögliche Differentialdiagnose bei verschiedensten (heute noch) weniger für die Erkrankung typischen Symptomen in Erwägung gezogen werden sollte.

In diesem Zusammenhang wird die Klinik des folgenden Geschwisterpaares als Beispiel dargestellt (Pat.-ID 39 und Pat.-ID 40):

Bei dem Patienten Pat.-ID 39 (*26.08.1987) wird im Alter von 6 Jahren eine Homocystinurie diagnostiziert, bei Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer ausgeprägten Unruhe und Aggressivität und Sprachentwicklungstörungen. Es besteht zudem eine skelettale Symptomatik in Form eines marfanoiden Habitus bei dysproportioniertem Wuchs, eines hohen Gaumens, einer leichten Gelenküberstreckbarkeit und Senk-/Spreizfüßen; weiterhin besteht ein Makrocephalus. Dermatologische Auffälligkeiten entwickelt der Patient seit dem 8. Lebensjahr in Form von rezidivierenden juckenden Ekzemen.

Bis zum Alter von 15 Jahren manifestiert sich bei dem Patienten keine pathologische kardiovaskuläre Auffälligkeit. Vor allem aber kommt es nicht zur Ausprägung okulärer Symptome, die als häufigste und bekannteste Symptome bei Homocystinurie gelten. Dies soll insbesondere betont werden vor dem Hintergrund einer über den gesamten bisherigen Therapiezeitraum bestehenden unzureichenden metabolischen Einstellung, mit Konzentrationen des tHCY von $>100\mu\text{mol/l}$ unter Therapie mit 300 bis 900 mg/d Vitamin B6, 5 bis 15mg/d Folsäure, methioninarmer Diät und zwischenzeitlicher zusätzlicher Betain-Behandlung von 3 bis 5 g/d. Dies kann zum einen durch den hier nicht bestehenden Vitamin B6-Response, zum anderen durch eine sehr schlechte Compliance des Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme und Diätführung erklärt werden.

Der jüngere Bruder des Patienten, Pat.-ID 40 (*22.07.1996), wird auch durch Sprachentwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten, die denen des älteren Bruders entsprechen, auffällig. Auch dieser Patient entwickelt bei ebenfalls schlechter Einstellung der metabolischen Parameter bisher keine okuläre Symptomatik. Die skelettalen Auffälligkeiten gleichen denen des Bruders. Eine gezielte Diagnostik bezüglich einer Homocystinurie war bei familiärer Belastung nicht erfolgt.

3.3.4 Intrafamiliäre klinische Verläufe

Im Hinblick auf die Untersuchung von Genotyp/Phänotyp-Korrelationen bei Homocystinurie ist die Darstellung des klinischen Verlaufes bei betroffenen Geschwisterpaaren von Bedeutung. Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrachtete Patientenkollektiv bietet die Möglichkeit, den klinischen Verlauf an Geschwisterpaaren aus 6 Familien zu untersuchen. 3 Geschwister waren in einer weiteren Familie betroffen.

In Tabelle 6 sind die Daten der Geschwisterkinder bezüglich des Alters bei Diagnosestellung, der initialen Leitsymptome, der sich im Verlauf entwickelnden klinischen Symptome, der Konzentrationen des tHCY bzw. des HCl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und unter entsprechender Therapie dargestellt.

Es zeigt sich, dass die Erkrankung bei Patienten innerhalb einer Familie aufgrund eines gleichen initialen Leitsymptoms bzw. unmittelbar im Rahmen der Diagnosestellung Homocystinurie bei einem Geschwisterkind und anschließender Untersuchung der Aminosäuren im Blut diagnostiziert wurden. Die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im weiteren Verlauf zur Ausprägung kommenden klinischen Symptome stimmen innerhalb der Familien weitgehend überein. Diese Übereinstimmungen sowie die seltenen Abweichungen in insgesamt 6 Familien sollen in den folgenden Abschnitten im Einzelnen dargestellt werden.

Weiterhin zeigt sich, dass die Konzentrationen des HCl bzw. des tHCY unter Therapie bei betroffenen Geschwistern einer Familie in ähnlichen Bereichen liegen, d. h. also ähnliche Therapieerfolge erzielt werden konnten, unter Berücksichtigung der gesamten bisherigen Therapiezeit im Verlauf und des gemittelten aktuellen Wertes (s. 3.4.1) des tHCY. Ausnahmen, wie sie sich bei Betrachtung der aktuellen Laborwert in Tabelle 6 zeigen, scheinen ihre Ursache hauptsächlich in einer intrafamiliär unterschiedlichen Compliance insbesondere bezüglich der Diätführung zu finden.

3.3.4.1 Geschwister Pat.-ID 39 und 40

Das Geschwisterpaar Pat.-ID 39 und 40 wurde, wie unter 3.3.3 bereits dargestellt, aufgrund von im Vergleich zu anderen Geschwisterkindern der Familie abweichenden Verhaltensweisen im Alter von 4 bzw. 6 Jahren auffällig. Unruhe und Aggressivität standen im Vordergrund der Symptomatik. Ebenfalls bestand eine Störung der Sprachentwicklung.

Die Patienten fallen im skelettalen Bereich beide insbesondere durch einen ausgeprägten dysproportionierten Wuchs im Sinne eines marfanoiden Habitus auf. Ein hoher Gaumen und Knick-Senk-Spreizfüße bestehen zudem. Auffälligkeiten der Gerinnungsparameter sowie rezidivierende ekzemartige Hautveränderungen manifestieren sich bisher nur bei dem älteren der Patienten. Keines der Kinder zeigt bis zu einem Alter von 5 bzw. 14 Jahren okuläre oder kardiovaskuläre Symptome.

Beide Patienten werden mit Vitamin B6, Folsäure und methionin armer Diät behandelt. Die Therapie, in deren Verlauf sich kein Vitamin B6-Response zeigt, wird inkonsequent durchgeführt. Das tHCY wird in Konzentrationen von $>150 \mu\text{mol/l}$ während des gesamten bisherigen Therapieverlaufes nachgewiesen.

Der Patient Pat.-ID 39 erhält zwischenzeitlich zusätzlich Betain, worunter tHCY fällt. Mit Werten des tHCY von $\sim 100 \mu\text{mol/l}$ führt dies aber ebenfalls nicht zu einer zufriedenstellenden Einstellung.

Klinische Therapieerfolge zeigen sich bei den Brüdern darin, dass die später rezidivierenden Verhaltensauffälligkeiten sowie die Sprachprobleme mit Therapiebeginn und unter initialer Verbesserung der Laborparameter rückläufige Tendenzen zeigen.

3.3.4.2 Geschwister Pat.-ID 14 und 15

Die Brüder Pat.-ID 14 und 15 zeigen einerseits – im skelettalen und ophthalmologischen Bereich – sich entsprechende klinische Symptome, andererseits entwickelt nur der jüngere der Brüder, Pat.-ID 15, zusätzlich pathologische endokrinologische und neurologische Befunde.

Aufgrund eines schlankgliedrigen Körperbaues und eines Hochwuchses, einer Überstreckbarkeit einzelner Gelenke sowie Linsensubluxationen bei hochgradiger Myopie wird bei den Brüdern zunächst die Diagnose Marfan-Syndrom gestellt. Die psychomotorische Entwicklung der Patienten – insbesondere die Sprachentwicklung – war im Vergleich zu den anderen 3 Söhnen der Familie retardiert. Im Alter von 8 bzw. 16 Jahren bestätigten Untersuchungen der Aminosäurekonzentrationen im Blut die

Differentialdiagnose Homocystinurie. Es wird eine Therapie mit Vitamin B6, Folsäure und eiweißreduzierter Diät begonnen. Innerhalb eines Monats fällt die Konzentration des tHCY bei beiden Geschwisterkindern deutlich ab – als Marker für einen guten Vitamin B6-Responses.

Seit dem 8. Lebensjahr ist bei dem jüngeren Bruder zusätzlich ein Diabetes mellitus Typ 1 bekannt bei diesbezüglich ebenfalls unauffälliger Familienanamnese. Die Diätführung wird bei ihm durch diese zusätzliche diäterfordernde Erkrankung auch im Hinblick auf die Methioninreduktion insgesamt konsequenter als bei seinem Bruder geführt, was sich in niedrigeren Werten des tHCY zeigt. Im Alter von 9 ½ Jahren kommt es bei dem jüngeren Bruder zudem zu einem cerebralen Krampfanfall. Der ältere Junge zeigt bisher weder neurologische Symptome dieser Form noch endokrinologische Erkrankungen.

Keiner der Brüder zeigt bis zum Alter von 9 bzw. 17 Jahren kardiovaskuläre Komplikationen.

3.3.4.3 Geschwister Pat.-ID 4 und 5

Bei der Untersuchung der Klinik eines weiteren Geschwisterpaares, Pat.-ID 4 und 5, zeigen sich insgesamt keine wesentlichen Unterschiede im klinischen Verlauf. Es bestehen Übereinstimmungen bezüglich der ophthalmologischen Symptomatik – beide Patienten entwickeln eine Linsenluxation – und der skelettalen Symptomatik, die sich in Form eines Hochwuchses und eines hohen Gaumens manifestiert.

Bei dem älteren Patienten, Pat.-ID 4, wird im Alter von 9 Jahren aufgrund einer akuten Linsenluxation, bei bereits seit dem 4. Lebensjahr bekannter Myopie, eine Homocystinurie diagnostiziert. Die sich anschließende Familienuntersuchung ergibt zudem für den 6-jährigen Bruder, Pat.-ID 5, bei dem sich ebenfalls bereits eine Linsenluxation manifestierte, ein positives Testergebnis.

Eine psychomotorische Retardierung manifestiert sich als weiteres Symptom bei den Brüdern, deutlicher ausgeprägt bei dem älteren; auch hier ist insbesondere die Sprachentwicklung betroffen. Bis zum Alter von 9 bzw. 12 Jahren treten keine kardiovaskulären Komplikationen in Erscheinung.

Unter Therapie mit Vitamin B6, Folsäure und eiweißreduzierter Diät werden bei den Brüdern, bei gutem Vitamin B6-Response, zufriedenstellende Konzentrationen des tHCY erreicht, mit Werten zwischen 35-45 µmol/l. Wiederholte Diätfehler durch Essattacken führen beim älteren Bruder zu zwischenzeitlich nachweisbaren höheren Konzentrationen des tHCY.

Pat.-ID	Alter bei DG	Initiales LS	Klinische Symptome					Vitamin B6-Resp.	Labor bei DS		Labor unter Therapie*	Therapieform
			ophthalmologische	skelletale	neurologische	kardiovaskuläre	andere		HCl in mg/dl	tHCY in µmol/l		
4	9	LL	*	*	*		*	Ja	-	289,0	36,0	B6, FS, Diät
5	6	FA	*	*	*		*	Ja	-	46,0	43,1	B6, FS, Diät
14	16	LL	*	*	*		*	Partiell	-	309,0	134,0	B6, FS, Diät
15	8	LL	*	*				Partiell	-	236,0	56,8	B6, FS, Diät
30	7	LL	*	*	*	*	*	Partiell	0,4	-	325,1	B6, FS, Diät
32	11	LL	*	*	*	*	*	Partiell	1,8	-	166,0	B6, FS, Diät
35	9	LL	*	*	*		*	Ja	1,1	-	189,1	B6, FS, Diät, z.T. Betain
36	6	LL	*	*	*		*	Ja	0,6	-	58,2	B6, FS, Diät, z.T. Betain
37	7	LL	*	*	*		*	Ja	1,1	-	176,7	B6, FS, Diät, z.T. Betain
39	6	PR, VA		*	*		*	Nein	0,9	-	319,2	B6, FS, Diät, z.T. Betain
40	4	PR, VA		*	*			Nein	-	259,8	235,0	B6, FS, Diät
50	19	LL	*	*	*	*	*	Ja	5,9	-	-	B6, FS, Diät
51	17	LL	*	*	*	*	*	Ja	6,7	-	-	B6, FS, Diät

Tabelle 6: Vergleich intrafamiliärer klinischer Verläufe (*gemittelt aus der Konzentration des tHCY im Jahr vor dem zuletzt bestimmten Wert. Lag der Zeitpunkt der Diagnose weniger als ein Jahr zurück, wurde stattdessen ein Durchschnittswert aus allen seit Therapiebeginn erhobenen Befunden verwendet.)

DG: Diagnosestellung, FA: Familienanamnese, LL: Linsenluxation, LS: Leitsymptom, PR: psychomotorische Retardierung, VA: Verhaltensauffälligkeiten)

3.3.4.4 Geschwister Pat.-ID 30 und 32

Bei den Schwestern Pat.-ID 30 und 32 wird im Alter von 7 bzw. 11 Jahren die Diagnose Homocystinurie gestellt. Das klinische Bild stellt sich bei diesem Geschwisterpaar ebenfalls als nahezu identisch dar. Insgesamt kommt es im Verlauf nur zu einer milden Ausprägung klinischer Symptome.

Leitsymptom ist eine akute Linsenluxation bei der älteren Schwester, Pat.-ID 32. Die daraufhin durchgeführte Untersuchung der Aminosäuren im Blut bestätigt hier die Verdachtsdiagnose Homocystinurie. Auch die jüngere Schwester, bei der bereits eine Linsensubluxation besteht, zeigt für eine Homocystinurie typische Laborbefunde.

Zum Zeitpunkt der Diagnose fallen die Schwestern durch gerötete Wangen sowie dünne, blonde Haare auf; diese Befunde zeigen später unter entsprechender Therapie bei beiden Patientinnen rückläufige Tendenzen. Skelettale Symptome manifestieren sich in Form eines marfanoiden Habitus, einer Arachnodaktylie und einer Prognathie. Röntgenologische Untersuchungen ergeben weiterhin den Befund einer Osteoporose. Kardiovaskuläre Auffälligkeiten manifestieren sich bei den Schwestern im Verlauf in Form eines Hypertonus und einer Varikosis der Beine. Bezüglich der intellektuellen Leistungsfähigkeit werden auch bei diesen Schwestern Einschränkungen festgestellt. Unter Therapie verbessern sich insbesondere die Konzentrationsleistungen.

In der Abdomen-Sonographie zeigt sich eine diskrete Steatofibrose, bei der Patientin Pat.-ID 32 zusätzlich einer Pankreaslipomatose. Ebenfalls werden Hautprobleme in Form einer stark ausgeprägten Akne vulgaris bei der Patientin Pat.-ID 32 bzw. in Form rezidivierender Ekzeme der distalen Unterarme und Handrücken bei der Patientin Pat.-ID 30 manifest. Wiederholte Migräneattacken treten im Verlauf nur bei der Patientin Pat.-ID 32 auf.

Im Allgemeinen muss die Stoffwechseleinstellung bei den Patientinnen als schlecht bewertet werden, was zum einen auf dem nur geringen Vitamin B6-Response beruht. Zum anderen besteht eine sehr schlechte Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme und Diätführung. Die seit 1994 mögliche Bestimmung des totalen Homocysteins zeigt bei den Schwestern noch deutlicher die wiederholt unzureichende Einstellung der Stoffwechselfparameter; das tHcy wird bei der Patientin Pat.-ID 30 in Konzentrationen zwischen 200 und 400 $\mu\text{mol/l}$, bei der Schwester zwischen 150 und 200 $\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen.

Unter kurzzeitig angesetztem Betain kommt es zu einer Verbesserung der Einstellung. Diese Therapie wird allerdings, bei der Patientin Pat.-ID 30 zunächst aufgrund eines bestehenden Kinderwunsches, mehrfach abgelehnt. Die Stoffwechseleinstellung ist nur

bei letztgenannter Patientin, die im Alter von 28 bzw. 30 Jahren 2 gesunde Kinder zur Welt bringt, jeweils gegen Ende der Schwangerschaften besser. Aber auch hier werden nie zufriedenstellende Einstellungen erreicht (s. 3.3.5).

3.3.4.5 Geschwister Pat.-ID 35, 36 und 37

Als weiteres Beispiel für den intrafamiliären klinischen Verlauf bei von einer Homocystinurie betroffenen Patienten soll an dieser Stelle die Symptomatik von 3 Kindern einer weiteren Familie beschrieben werden:

Nach Übersiedlung aus dem Libanon nach Deutschland wurde im Alter von 7 Jahren bei der Patientin Pat.-ID 37 wie auch bei ihrem 9-jährigen Bruder Pat.-ID 35 und später ihrer Schwester Pat.-ID 36 (6 Jahre) die Diagnose Homocystinurie gestellt.

Bei den Geschwistern stehen typische ophthalmologische und skelettale Befunde sowie eine psychomotorische Retardierung im Vordergrund. Alle betroffenen Geschwister zeigen eine Linsen(-sub-)luxation, die älteren 2 Geschwisterkinder zudem einen Katarakt beidseits. Auffällig ist im skelettalen Bereich ein dysproportionierter Wuchs, weiterhin eine Arachnodaktylie und eine Überstreckbarkeit in den Ellenbogengelenken. Röntgenologische Untersuchungen zeigen ein akzeleriertes Knochenalter; es bestehen keine Hinweise auf eine Osteoporose.

Eine verminderte mentale Leistungsfähigkeit, insbesondere in Form ausgeprägter Konzentrationsschwächen, lässt sich vor allem bei den älteren Geschwistern nachweisen. Unter zwischenzeitlich erreichten niedrigeren Werten für das tHCY unter Therapie kommt es zu Verbesserungen der Konzentrations- und Schulleistungen.

Bei keinem der Kinder manifestieren sich bis zu einem Alter von 16, 18 bzw. 20 Jahren kardiovaskuläre Komplikationen.

Aufgrund problematischer Familienverhältnisse und erheblicher Verständigungsschwierigkeiten ist nur selten eine konsequente Therapieführung möglich. Dies führt, trotz gegebenem Vitamin B6-Response, zu einer wiederholt unzureichenden Einstellung. Bei stationärer Aufnahme der 6-, 9- bzw. 10-jährigen Kinder zeigt sich, dass bei konsequenter Therapie mit Vitamin B6, FS und Diät eine deutliche Verbesserung der metabolischen Einstellung erzielt werden kann. Poststationär muss aber wieder ein Anstieg der Werte beobachtet werden.

Im Alter von 10, 13 bzw. 14 Jahren wird zusätzlich eine Therapie mit Betain begonnen, worunter die Konzentration des tHCY kurzzeitig bei allen 3 Kindern in einen sehr zufriedenstellenden Bereich fällt, mit Werten von ~20-40 µmol/l.

Im Folgenden schwanken die Werte aber wieder deutlich zwischen 40-210 $\mu\text{mol/l}$, bei im Allgemeinen schlechter Compliance. Aufgrund von Nichteinnahme wird Betain abgesetzt.

3.3.4.6 Geschwister Pat.-ID 50 und 51

Die Geschwister Pat.-ID 50 und 51, bei denen im Alter von 17 bzw. 19 Jahren eine Vitamin B6-responsive Homocystinurie diagnostiziert wird, zeigen im Vergleich zu den oben dargestellten Geschwisterkindern sich weniger entsprechende klinische Verläufe: Die Patientin Pat.-ID 50 fällt durch eine Linsensubluxation auf. Weiterhin hat sie feine, blonde Haare, die später unter Therapie der Homocystinurie nachdunkeln. Auffälligkeiten des knöchernen Skelettes bestehen bei ihr seit dem 20. Lebensjahr in Form einer mäßigen Osteoporose sowie einer Skoliose. Anamnestisch ist bekannt, dass die Patientin in der Schulzeit unter rezidivierenden Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen litt. Ebenfalls wurden wiederholte Orthostasereaktionen beschrieben.

Mit 16 Jahren treten bei der Patientin nach Einnahme eines oralen Kontrazeptivums – neben ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen – psychische Veränderungen auf. Eine vorher nicht bekannte übermäßige Reizbarkeit und Unausgeglichenheit werden beschrieben. Außerdem klagt die Patientin über ein Taubheitsgefühl der linken Gesichtshälfte, wobei die neurologische Abklärung zu einem unauffälligen Ergebnis kommt.

Unter Therapie mit Vitamin B6 und Folsäure kommt es bei ihr sowie ihrem Bruder zu einer deutlichen Verbesserung der Einstellung: HCl im Serum, das bei Diagnosestellung mit 5,9 mg/dl in sehr hoher Konzentration nachweisbar war, ist jetzt wiederholt nicht nachweisbar. Klinische Erfolge der Therapie zeigen sich u. a. darin, dass über einen längeren Zeitraum keine Kopfschmerzen mehr beobachtet werden. Die psychischen Veränderungen sind rückläufig.

Bei dem Bruder der Patientin, Pat.-ID 51, besteht entsprechend der klinischen Symptomatik seiner Schwester eine Linsenluxation bei Myopie. Ebenfalls zeigt der Patient keine Anzeichen für eine psychomotorische Retardierung. Es zeigt sich in Übereinstimmung mit der Symptomatik der Schwester bei der radiologischen Untersuchung, erstmals im Alter von 18 Jahren, eine Osteoporose. Zusätzlich besteht ein Hochwuchs bei insgesamt marfanoidem Habitus.

Im Gegensatz zu seiner Schwester entwickelt der Patient aber gravierende kardiovaskuläre Komplikationen: Es kommt im Alter von 16 Jahren zu einem

Ohnmachtsanfall mit folgendem EEG-Fokus und temporärer Reflexdifferenz, wobei man hier nachträglich von einer Thrombosierung von Hirngefäßen ausgeht. Außerdem tritt im Verlauf desselben Jahres eine rezidivierende Endangitis obliterans in Erscheinung, mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen der Akren und gangränösen Veränderungen der Zehen. Ein klinischer Therapieerfolg zeigt sich in der Rückbildung der Durchblutungsstörungen.

Zudem werden dermatologische Auffälligkeiten beschrieben in Form einer Livedo reticularis, dünner, aber dunkler Haare sowie einer unter Therapie nachlassenden deutlichen Rötung der Wangen.

Daten über den weiteren klinischen Verlauf bei diesem Geschwisterpaar liegen nicht vor.

3.3.5 Schwangerschaften

Nur einzelne Fälle von Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer Homocystinurie sind bisher beschrieben worden. Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv ermöglicht es, die bisherigen Erkenntnisse durch die Darstellung von 8 Schwangerschaften und Geburten bei 5 Patientinnen mit einer Homocystinurie zu erweitern. Besondere Aufmerksamkeit soll zum einen eventuellen maternalen kardiovaskulären Komplikationen, zum anderen embryo-fetalen Pathologien gelten. Neben den regelrecht zur Austragung kommenden Schwangerschaften sind bei einer der Patientinnen ein Abort, bei einer anderen Patientin 3 Aborte jeweils in der 6.-12. Schwangerschaftswoche bei unklarer Genese bekannt (Tabelle 7).

Im Hinblick auf die klinische Symptomatik bei den hier betrachteten Patientinnen vor Eintritt der Schwangerschaften soll festgehalten werden, dass diese allgemein als relativ mild zu beschreiben ist. Trotz zum Teil sehr schlechter Einstellung der Stoffwechselfparameter standen bei den Patientinnen ophthalmologische sowie skelettale Symptome im Vordergrund, während es bis zu diesem Zeitpunkt nicht zur Manifestation kardiovaskulärer, neurologischer oder anderer gravierender Komplikationen kam.

Während den 8 ausgetragenen Schwangerschaften sowie den Postpartal-Perioden wurden ebenfalls keine wesentlichen Komplikationen – insbesondere keine thromboembolischen Ereignisse – beobachtet.

Unauffällig war zudem in allen Fällen die embryofetale Entwicklung. Die 8 Kinder – zum Auswertungszeitpunkt zwischen 2 und 25 Jahren alt – entwickelten sich infolge altersgemäß und sind gesund. Dysmorphiezeichen bestehen nur bei dem jüngeren

Sohn einer Patientin (Pat.-ID 30) in Form einer Hexadaktylie, welche allerdings auch bei anderen Mitgliedern dieser Familie, die von einer Homocystinurie nicht betroffen sind, aufgetreten ist. Ein Kind zeigt beidseits Hakenfüße.

Die Konzentrationen von tHCY bzw. HCl sind bei allen Kindern bestimmt worden. Keiner der erhobenen Befunde zeigte Hinweise auf einen homozygoten Status; alle Ergebnisse waren normal oder grenzwertig erhöht und waren mit einer hier obligaten Heterozygotie vereinbar.

Nachdrücklich soll das oben dargestellte Ausbleiben maternaler und embryo-fetaler Komplikationen an dieser Stelle betont werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass diese Beobachtung, wie im Folgenden beschrieben wird, unabhängig von der Einstellungssituation der Stoffwechselfparameter gemacht werden konnte.

Unter Therapie mit Vitamin B6, Folsäure und methioninreicher Diät, wobei die Compliance diesbezüglich bei den Frauen stark differierte, wurden unterschiedlich gute Einstellungen der Parameter erreicht, bei zum einen gutem, zum anderen nur partiellem bis sehr geringem Vitamin B6-Response. Zwar ließ sich bei allen Patientinnen gegen Ende der Schwangerschaften – mit Aufnahme der fetalen Enzymaktivität – ein Abfall der Konzentration des tHCY bzw. HCl nachweisen, jedoch wurden hier nicht bei allen Frauen zufriedenstellende Einstellungen erreicht.

Im Einzelnen wird der Verlauf der Schwangerschaften in den folgenden Abschnitten dargestellt. Der klinische Verlauf und die Einstellung der Stoffwechselfparameter in der Zeit vor und während Schwangerschaften sowie der Postpartalperioden soll zunächst am Beispiel der Patientin Pat.-ID 26, die im Alter von 23 und 26 Jahren schwanger wurde, aufgezeigt werden:

Bereits im Alter von 7 Monaten wird bei der Patientin bei positiver Familienanamnese eine Homocystinurie diagnostiziert, die sich im Folgenden als partiell-responsiv gegenüber Vitamin B6 darstellt. Neben einer psychomotorischen Retardierung entwickelt die Patientin im weiteren Verlauf beidseitige Linsensubluxation bei Myopie, einen dysproportionierten Wuchs und eine Skoliose. Ebenfalls bestehen blonde, dünne Haare und rote Wangen. Wesentliche kardiovaskuläre Symptome manifestieren sich bisher bis zu einem Alter von 31 Jahren nicht.

Eine frühzeitig begonnene Therapie mit Vitamin B6, Folsäure, Cystin und methioninreicher Diät wird wegen unzureichender Einstellung seit dem 16. Lebensjahr durch Betain ergänzt. Es kommt hierunter zu einer deutlichen Verbesserung der Stoffwechseleinstellung. Bis zur ersten Schwangerschaft schwanken die Werte der

Konzentration von HCl und Methionin deutlich – parallel zu einer wechselnden Konsequenz in der Diätführung und in Abhängigkeit von der Vitamin B6-Einnahme. Das hochdosierte Vitamin wurde zwischenzeitlich abgesetzt aufgrund von Hinweisen auf eine sensible Neuropathie. Betain wird in der ersten Schwangerschaft wegen nicht ausreichender Erfahrung mit dem Medikament und nicht auszuschließender möglicher Teratogenität abgesetzt.

Im Einzelnen soll an dieser Stelle die Konzentration des tHCY im Verlauf – vor, während und nach der 2. Schwangerschaft der Patientin – dargestellt werden (s. Abbildung 7). Tendenzielle Übereinstimmungen bestehen zum Verlauf der Werte in der ersten Schwangerschaft.

In den Monaten vor Eintritt der Schwangerschaft liegt die Konzentration des tHCY etwa zwischen 70 und 120 $\mu\text{mol/l}$ unter Therapie mit Vitamin B6 und Folsäure sowie methioninreduzierter Diät. Diese unzureichende Einstellung der Parameter besteht auch im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Im weiteren Verlauf zeigt sich – mit Zunahme der fetalen hepatischen Enzymaktivität – der zu erwartende deutliche Abfall der Konzentrationswerte: tHCY liegt jetzt zwischen 20 und 50 $\mu\text{mol/l}$ und damit in einem zufriedenstellenden Bereich. Unmittelbar postpartal steigt die Konzentration wiederum. Es werden Werte erreicht, die z. T. oberhalb des vor der Schwangerschaft bestehenden Bereiches liegen. Wiederholt treten gravierende Complianceprobleme bezüglich einer konsequenten Diätführung auf.

Klinisch verlaufen beide Schwangerschaften und Geburten sowie die Neugeborenenperioden unauffällig. Es treten keine Komplikationen auf Seiten der Mutter auf, bei ebenfalls regelrechter intrauteriner und postpartaler Kindsentwicklung. Das zweite Kind hat Hakenfüße beidseits.

Eine in ähnlichem Maße zufriedenstellende Einstellung der Laborparameter während einer Schwangerschaft findet sich bei der Patientin Pat.-ID 57:

Die Diagnose Homocystinurie, mit unter Behandlung sich herausstellendem guten Vitamin B6-Response, wird bei der Patientin erst im Alter von 26 Jahren bei Linsensubluxation beidseits gestellt. Die Klinik ist hier insgesamt milde, wie in der Einführung zu diesem Kapitel bereits beschrieben wurde. Es besteht eine leichte skelettale Symptomatik. Im Verlauf entwickelt sich eine Hypertonie. Auffällig sind wiederholte Aborte in der Anamnese vor Bekanntwerden der Homocystinurie.

Die Einstellung der Stoffwechselfparameter ist unter Therapie mit Vitamin B6, Folsäure und Diät bei gegebenem Vitamin B6-Response und konsequenter Medikamenten-

Pat.-ID der Mutter	Vitamin B6-Response der Mutter	Aborte der Mutter	Schwangerschaften/ Geburten/ Postpartalperioden	Kinder	Kindliche HCU
22	Partiell	0	1. keine Komplikationen, Spontanpartus	unauffällig	Nein
26	Partiell	0	1. keine Komplikationen, Spontanpartus 2. keine Komplikationen, Spontanpartus	unauffällig Hakenfüße bds., sonst unauffällig	Nein Nein
30	Partiell	1	1. Sectio in der 36. SSW bei vorzeitigem Wehen, sonst unauffällig 2. Sectio in der 36. SSW nach vorzeitigem Blasensprung, postpartal maternale Ödeme/Varizen und Neurodermitis, sonst unauffällig	unauffällig Hexadaktylie*, sonst unauffällig	Nein Nein
53	Partiell	0	1. Spontanpartus in der 38. SSW, postpartal maternale Anämie, sonst unauffällig	unauffällig	Nein
57	Responsiv	3	1. keine Komplikationen, Spontanpartus 1. keine Komplikationen, Spontanpartus	unauffällig unauffällig	Nein Nein

Tabelle 7: Schwangerschaften bei Patientinnen mit Homocystinurie (* familiäre Häufung)

einnahme und Diätführung im Allgemeinen gut. In den zur Austragung kommenden und zur Geburt zweier gesunder Kinder führenden unauffälligen Schwangerschaften im Alter von ungefähr 28 bzw. 31 Jahren sowie auch in den Postpartalperioden bleibt die Einstellung gut. Durchweg ist HCl im Serum nicht nachweisbar. Eine im Anschluss an

die 2. Gravidität durchgeführte jetzt mögliche Bestimmung des tHCY bestätigt die bereits zuvor als gut bewertete Einstellung mit einem Wert von 21,1 $\mu\text{mol/l}$.

Dass nicht bei allen Patientinnen im Verlauf einer Gravidität mit einer oben beschriebenen Kontinuität bzw. einem Abfall der Konzentration der Stoffwechselfparameter in zufriedenstellende Bereiche gerechnet werden kann, soll die Darstellung der Schwangerschaften bei der Patientin Pat.-ID 30 zeigen. Der klinische Verlauf der HCU-Erkrankung bei dieser Patientin wurde bereits ausführlich unter Punkt 3.3.4 geschildert.

Im Allgemeinen ist die Stoffwechseleinstellung schlecht, was zum einen auf dem nur geringen Vitamin B6-Response beruht, zum anderen auf einer sehr schlechten Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme und Diätführung. Eine Therapie mit

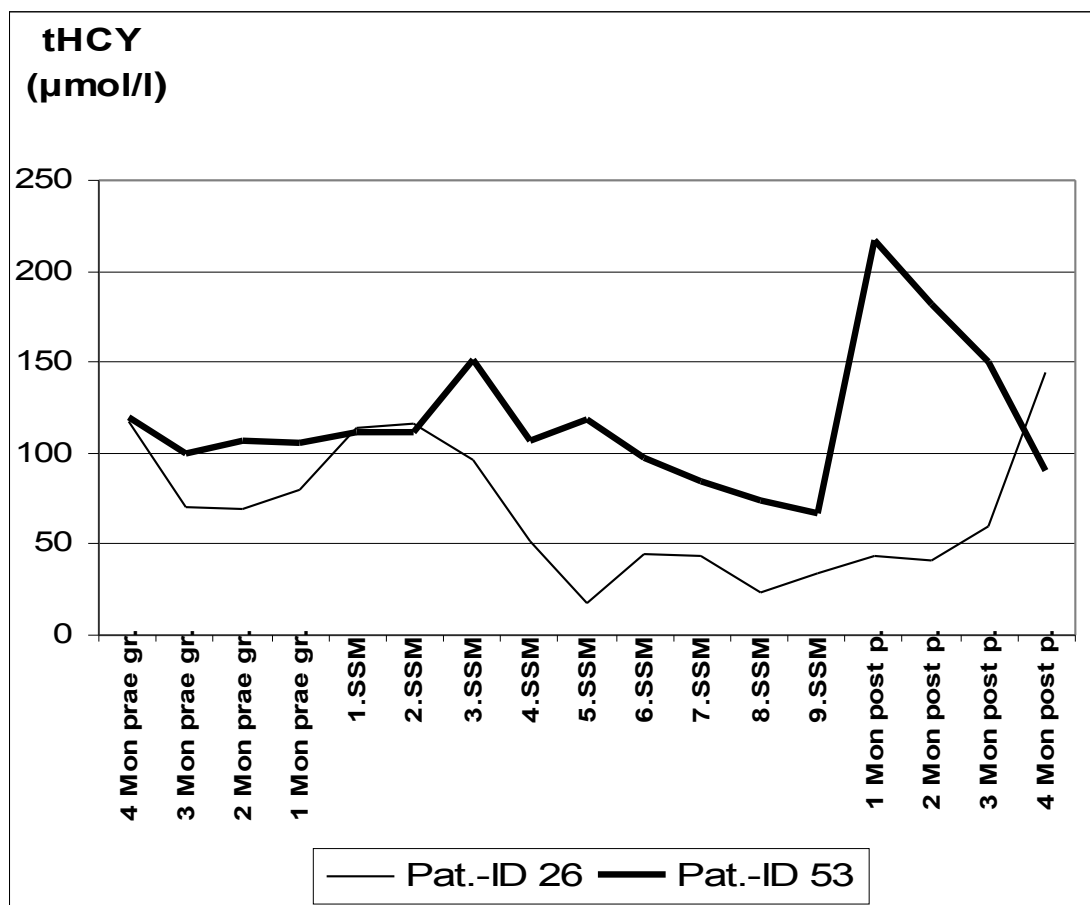


Abbildung 6: Konzentration des totalen Homocysteins (tHCY) im Verlauf der Schwangerschaft von 2 Patientinnen mit Homocystinurie (Pat.-ID 26 und 53). (SSM: Schwangerschaftsmonat, prae gr.: prae graviditatem, post p.: post partum)

Vitamin B6 und Folsäure wird während beiden Graviditäten – im Alter von 28 bzw. 30 Jahren – beibehalten. Tendenziell zeigt sich zwar auch bei dieser Patientin – trotz weiterhin schlecht geführter Diät – gegen Ende der Schwangerschaften ebenfalls eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, aber es werden zu keiner Zeit zufriedenstellende Konzentrationen erreicht. HCl im Serum bleibt während beider Schwangerschaften durchweg nachweisbar. Völlig unzureichende Einstellungen entwickeln sich im Anschluss an beide Geburten mit Konzentrationen des HCl von ~2 mg/dl nach der ersten und des nach der zweiten Geburt bestimmten tHCY von >400 µmol/l.

Die Geburten werden jeweils in der 36. Schwangerschaftswoche bei vorzeitigen Wehen und Blasensprung als Sectio caesarea durchgeführt. Ernsthafte maternale wie embryofetale Komplikationen treten nicht ein. Im Anschluss an die Geburt ihres zweiten Sohnes entwickelt die Patientin eine Neurodermitis, neben Ödemen und einer Zunahme der Varikosis der Beine. Beide Kinder der Patientin sind gesund und zeigen im weiteren Verlauf eine unauffällige Entwicklung.

Bei einer weiteren Patientin des Kollektivs, Pat.-ID 53, fällt die Konzentration des tHCY im Verlauf einer unauffälligen Schwangerschaft im Alter von 28 Jahren ebenfalls nicht in einen als gut zu bewertenden Bereich:

Bei der Patientin wird im Alter von fast 3 Jahren eine HCU bei Linsensubluxation beidseits diagnostiziert. Im Verlauf manifestieren sich eine psychomotorische Retardierung, Konzentrationsstörungen und erethische Verhaltensweisen, die später unter effektiver Therapie der HCU rückläufig sind. Gerötete Wangen und feine, blonde Haare kennzeichnen auch bei dieser Patientin das äußere Erscheinungsbild. Zu einem cerebralen Krampfanfall kommt es im Alter von 3 Jahren im Rahmen einer Leber-Probepbiopsie, die zum Zweck einer Enzymdiagnostik durchgeführt wurde.

Im weiteren Verlauf auftretende Symptome, die insgesamt nur milde ausgeprägt sind, betreffen vorwiegend das okuläre System, mit Ausbildung eines Irisskleroms, und das skelettale System in Form einer geringgradigen Skoliose. Im 30. Lebensjahr wird eine Thyreoidektomie aufgrund einer hyperthyreoten Struma durchgeführt.

Im Verlauf der gesamten bisherigen Therapie zeigen sich erhebliche Probleme bezüglich konsequenter Diätführung und Medikamenteneinnahme. Bei unzureichender Einstellung wird im Alter von 16 Jahren zusätzlich zu Vitamin B6, Folsäure und empfohlener Diät eine Therapie mit Betain begonnen. Aufgrund nicht entsprechender Verbesserung der Stoffwechseleinstellung wird Betain im Alter von 19 Jahren wieder abgesetzt. Eine im 25. Lebensjahr durchgeführte Bestimmung des tHCY zeigt deutlich

zu hohe Werte mit tHCY von $>100 \mu\text{mol/l}$. Ein erneuter Therapieversuch mit Betain bei massiven Diätproblemen führt wiederum nicht zu einem entsprechenden Erfolg. Mit eingetretener Schwangerschaft wird das Medikament wegen nicht auszuschließender Nebenwirkungen abgesetzt.

In den Monaten vor sowie während der ersten Schwangerschaftsmonate zeigt sich die unzureichende Einstellung mit tHCY-Werten zwischen 120 und $150 \mu\text{mol/l}$. Im Verlauf der Gravidität, unter fortgesetzter Therapie mit Vitamin B₆, Folsäure und zusätzlich Cystin, verbessert sich wie bei den oben beschriebenen Patientinnen die Einstellung: Die tHCY-Konzentration liegt zunächst bei Werten um $100 \mu\text{mol/l}$, kurz vor der Geburt etwa bei $65 \mu\text{mol/l}$. Sie erreicht damit die bei der Patientin bisher niedrigsten gemessenen Werte. In einen als gut zu bewertenden Konzentrationsbereich fällt die Konzentration des tHCY nicht (s. Abbildung 6).

In der 38. Schwangerschaftswoche wird eine gesunde Tochter geboren. Geburt und Postpartalperiode verlaufen komplikationslos. Die weitere Entwicklung des Kindes stellt sich ebenfalls altersentsprechend dar.

Unter erneuter Therapie mit Betain postpartal, aufgrund wieder deutlicher Verschlechterung der Einstellung (tHCY $>200 \mu\text{mol/l}$), zeigt sich jetzt ein Abfall immerhin in einen Wertebereich von $75-90 \mu\text{mol/l}$.

Genauere Daten über den klinischen Verlauf der Schwangerschaft der fünften Patientin, Pat.-ID 22, liegen nicht vor. Bekannt ist aber, dass der Sohn dieser Patientin ebenfalls nach komplikationsloser Schwangerschaft und Geburt zur Welt kam. Auch die weitere Entwicklung des heute bereits erwachsenen jungen Mannes war unauffällig.

3.4 Diagnostik/Therapie

3.4.1 Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Um die Therapie bzw. Therapieerfolge im Patientenkollektiv beurteilen zu können, wird zunächst die Konzentration des tHCY zum Zeitpunkt der Diagnose erfasst. Diese wird – aufgrund zum Teil starker Schwankungen im Verlauf – auf einen Durchschnittswert der Konzentration des Parameters im Jahr vor dem zuletzt bestimmten Wert bezogen. Wenn der Zeitpunkt der Diagnose und entsprechend der Therapiebeginn weniger als ein Jahr zurücklag, wurde stattdessen ein Durchschnittswert aus allen seit Therapiebeginn erhobenen Befunden verwendet.

Es werden hierbei nur Patienten berücksichtigt, die nach Januar 1994 (bis August 2001) diagnostiziert wurden, da bei diesen in der Regel bereits zum Diagnosezeitpunkt das tHCY bestimmt worden ist (18 Patienten). Die Patienten, bei denen vor 1994 über

die Bestimmung von HCl in Blut und Urin eine HCU diagnostiziert wurde, werden wegen ungenügender Vergleichbarkeit hier nicht berücksichtigt.

Unter den betrachteten Patienten waren 8 Vitamin B6-responsive Patienten, 6 partiell-responsive und 4 non-responsive Patienten. Der Median der Konzentration des tHCY im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 299 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 284,7 $\mu\text{mol/l} \pm 97,0$), es wurden Werte zwischen 104,0 und 479,0 $\mu\text{mol/l}$ bestimmt (s. Tabelle 8).

3.4.2 Therapieform und Therapiezeitraum

Es wurden insgesamt 424 Therapiemonate unter Vitamin B6 (100-900 mg/d) und Folsäure (5-15 g/d) berücksichtigt. Allen Patienten wurde zudem eine jeweils angemessene methioninreduzierte Diät verordnet. Zusätzlich erhielten 8 der Patienten Betain (3-10 g/d) über einen Behandlungszeitraum von 245 Monaten (s. Tabelle 8). Unter diesen Patienten waren neben 2 Vitamin B6-non-responsiven Patienten (ID 48 und 56) auch 3 partiell-responsive (ID 11, 13 und 29) sowie 2 responsive Patienten (ID 6 und 38), bei denen unter alleiniger Therapie mit Vitamin B6, Folsäure und Diät – vor allem aufgrund von Complianceproblemen bezüglich der Diätführung – keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt werden konnte. Der dritte Vitamin B6-non-responsive Patient (ID18) des hier betrachteten Kollektivs war zum Auswertungszeitpunkt erst 9 Monate alt; er erhielt kein Betain. Ebenso erhielt ein weiterer Vitamin B6-Non-Responder (ID 40) kein Betain.

3.4.3 Stoffwechsellage unter Therapie

3.4.3.1 Stoffwechsellage im Gesamtkollektiv

Wie Tabelle 8 zeigt, fiel der Wert des tHCY im Gesamtkollektiv von einem Median von 299 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 284,7 $\mu\text{mol/l} \pm 97,0$) vor Therapie nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 15,5 Monaten auf einen Wert von 72,8 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 95,4 $\mu\text{mol/l} \pm 74,5$). Graphisch wird dieser Aspekt für die einzelnen Patienten in Abbildung 7 dargestellt.

3.4.3.2 Stoffwechseleinstellung in Abhängigkeit von unterschiedlichen Therapieformen

Stellt man diesen oben durchgeführten Vergleich des tHCY vor und unter Therapie getrennt für die mit unterschiedlichen Therapien behandelten Patientengruppen dar, ergeben sich im Folgenden beschriebene Auffälligkeiten.

Der Median der Konzentration des tHCY zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei Patienten, die seit Therapiebeginn ausschließlich mit Vitamin B6 und Folsäure medikamentös und einer zusätzlich angeratenen Diät behandelt wurden, bei 289,0 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 272,8 $\mu\text{mol/l} \pm 83,1$). Nach durchschnittlich 14 Therapiemonaten ergab sich für diesen Parameter hier ein Wert von 67,5 (MW: 103,9 $\mu\text{mol/l} \pm 80,7$) und damit eine Differenz von 221,5 $\mu\text{mol/l}$. Die relative Verbesserung beträgt also innerhalb dieser Behandlungsgruppe 76,6%.

Patienten, die nach Diagnosestellung im Verlauf zusätzlich Betain erhielten, zeigten im Mittel vor Therapiebeginn einen höheren Wert des tHCY mit 313,0 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 305,7 $\pm 119,5$) und nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 26 Therapiemonaten im Vergleich zur oben beschriebenen Therapiegruppe mit 78,0 $\mu\text{mol/l}$ im Mittel (MW: 81,9 $\pm 67,3$) eine Konzentration des Parameters in ähnlichen Bereichen. Hier ergibt sich eine Differenz zwischen Diagnosewert und Wert unter Therapie von 235,0 $\mu\text{mol/l}$, was mit 75,1% einer nahezu identischen relativen Verbesserung im Vergleich zur oben beschriebenen Therapiegruppe entspricht. Eine graphische Veranschaulichung findet sich in Abbildung 8a.

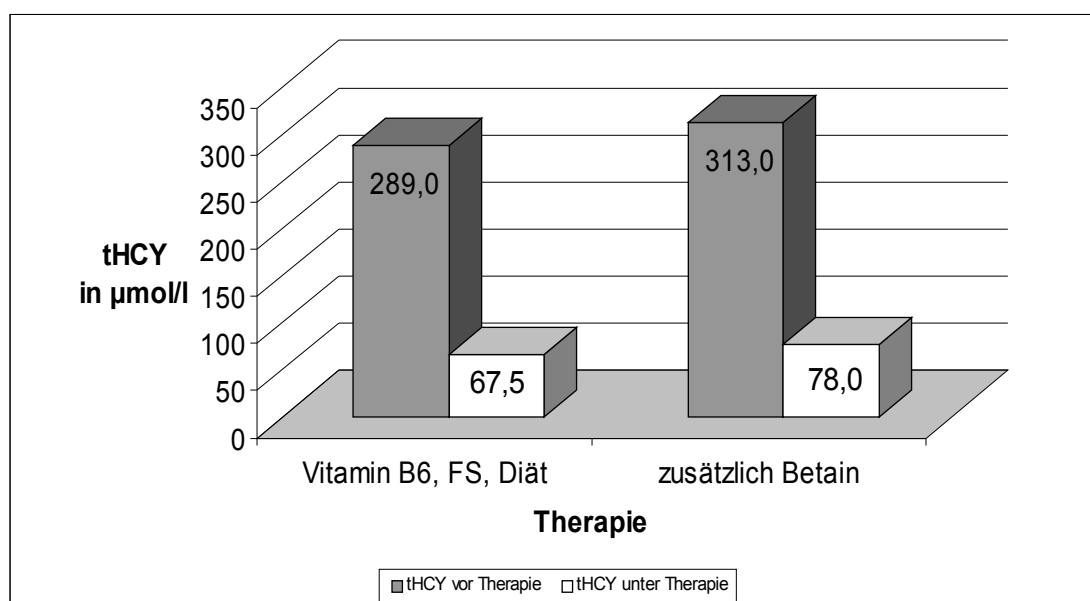


Abbildung 8a: Median der Konzentrationen des tHCY in Patientengruppen unterschiedlicher Therapieformen vor Therapiebeginn und unter Therapie

Pat.-ID (n=18)	Vitamin B6- Response	tHCY vor Therapie in $\mu\text{mol/l}$	tHCY unter Therapie in $\mu\text{mol/l}$ *	Therapie- dauer in Monaten	Therapieform
4	Ja	289,0	36,0	17	B6, FS, Diät
5	Ja	346,0	43,1	17	B6, FS, Diät
6	Ja	273,0	95,7	38	B6, FS, Diät, Betain
8	Ja	313,0	86,0	1	B6, FS
10	Ja	238,0	62,6	51	B6, FS, Diät
11	Partiell	479,0	17,3	20	B6, FS, Diät, Betain
12	Partiell	110,5	17,3	14	B6, FS
13	Partiell	236,0	5,9	64	B6, FS, Diät, Betain
14	Partiell	309,0	134,0	8	B6, FS, Diät
15	Partiell	236,0	56,8	7	B6, FS, Diät
18	Nein	156,0	146,6	9	B6, FS, Diät
19	Ja	390,0	258,2	40	B6, FS, Diät
29	Partiell	394,0	129,7	26	B6, FS, Diät, Betain
31	Ja	337,0	67,5	1	B6, FS
38	Ja	341,0	78,0	2	B6, FS, Diät, Betain
40	Nein	259,8	235,0	14	B6, FS, Diät
48	Nein	313,0	198,5	3	B6, FS, Diät, Betain
56	Nein	104,0	48,3	92	B6, FS, Diät, Betain
Median		299,0	72,8	15,5	
Mittelwert		284,7	95,4	23,6	
St.abw.		97,0	74,5	24,8	

Tabelle 8: Konzentration des tHCY vor und unter Therapie: Therapiedauer und Therapieform (* gemittelt aus der Konzentration des tHCY im Jahr vor dem zuletzt bestimmten Wert. Lag der Zeitpunkt der Diagnose weniger als ein Jahr zurück, wurde stattdessen ein Durchschnittswert aus allen seit Therapiebeginn erhobenen Befunde verwendet.)

3.4.3.3 Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response

Folgende Therapieergebnisse ergaben sich bei getrennter Betrachtung der Patienten mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response (s. Abbildung 8b):

Vitamin B6-responsive Patienten zeigten nach einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 17 Monaten einen Abfall der Konzentration des tHCY von 325,0 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 315,9 $\mu\text{mol/l} \pm 47,4$) bei Diagnosestellung auf 72,8 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 90,9 $\mu\text{mol/l} \pm 70,6$) unter Therapie (s. Abbildung 8b). Der Differenzwert beträgt hier 252,2 $\mu\text{mol/l}$; damit wird in dieser Gruppe eine relative Verbesserung von 77,6% erzielt.

Auf 37,1 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 60,2 $\mu\text{mol/l} \pm 58,2$) im Mittel fiel die Konzentration nach einer durchschnittlichen Therapiezeit von 17 Monaten ausgehend von 272,5 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 294,1 $\mu\text{mol/l} \pm 130,3$) im Mittel in der Gruppe der partiell-responsiven Patienten. Die Differenz beträgt hier 235,4 $\mu\text{mol/l}$, die relative Verbesserung 86,4%.

Bei den gegenüber Vitamin B6 nicht sensiblen Patienten konnte unter Therapie die Konzentration des Parameters nur auf im Mittel 172,6 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 157,1 $\mu\text{mol/l} \pm 81,1$) gesenkt werden, nach im Durchschnitt 11,5 Therapiemonaten, ausgehend von einem Median bei Diagnosestellung von 207,9 $\mu\text{mol/l}$ (MW: 208,2 $\mu\text{mol/l} \pm 95,3$). Die hier entsprechend geringere Differenz beträgt 35,3 $\mu\text{mol/l}$. Mit 17,0% zeigt sich bei den Vitamin B6-Non-Respondern die relative Verbesserung der Laborwerte unter Therapie als am geringsten ausgeprägt.

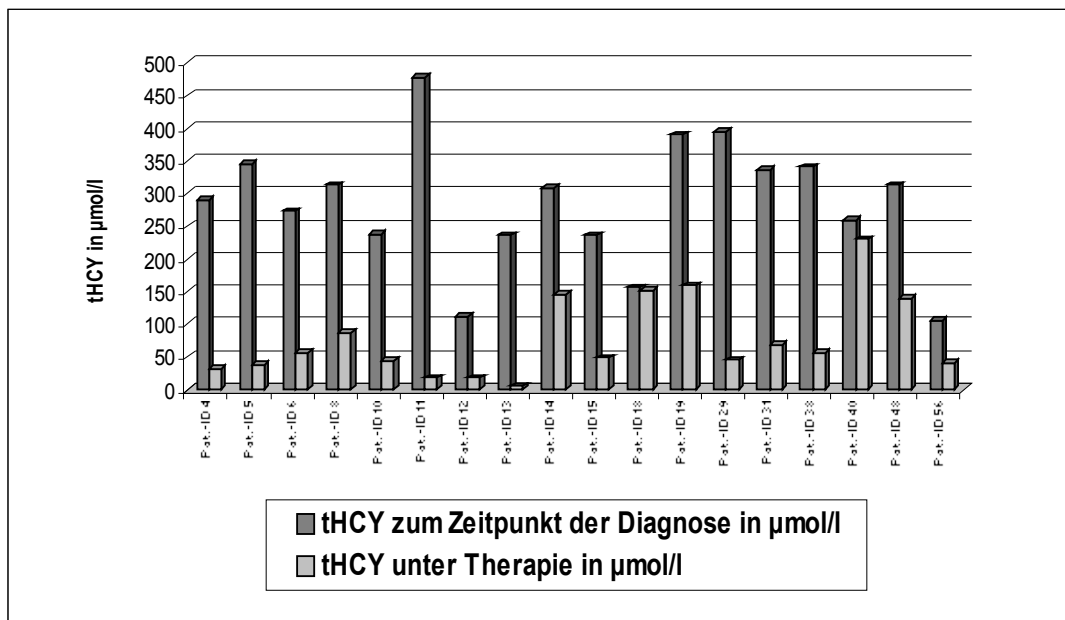


Abbildung 7: Konzentrationen des tHCY bei 18 Patienten vor und unter Therapie

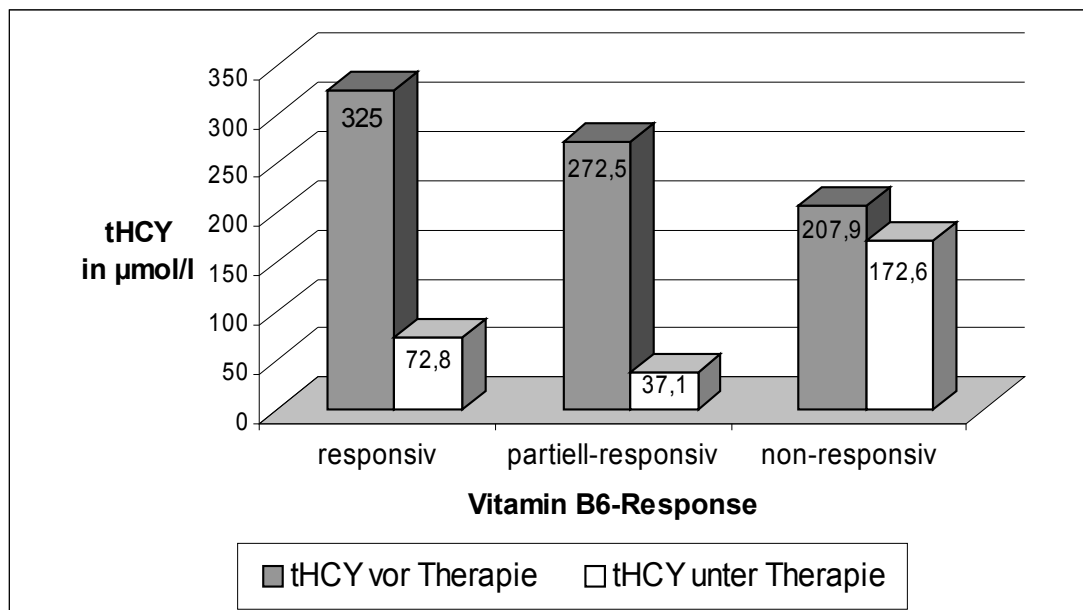


Abbildung 8b: Median der Konzentrationen des tHcy in Patientengruppen unterschiedlichen Vitamin B6-Responses vor Therapiebeginn und unter Therapie.

3.4.4 Besondere Therapieerfolge

Die Veränderung des Parameters tHcy unter Therapie soll hier am Beispiel der Patientin Pat.-ID 13 dargestellt werden, um zu veranschaulichen, welche Therapieerfolge unter gegebenen Umständen möglich sein können, vor allem auch bei einer nur wenig Vitamin B6-responsiven Variante einer HCU:

Mit 11 Jahren wird bei der Patientin die Diagnose Sphärophakie bei progredienter Myopie gestellt und infolge eine Untersuchung der Aminosäuren durchgeführt, die zunächst unauffällig ausfällt. Ein halbes Jahr später veranlasst die Mutter erneut eine Untersuchung der Aminosäuren durch ein anderes Labor, welches die Verdachtsdiagnose HCU bestätigt. Die Patientin ist zu diesem Zeitpunkt 12 Jahre alt. Die Diagnose Linsensubluxation wird erst nach der Diagnose der HCU im Rahmen einer gezielten ophthalmologischen Untersuchung gestellt. Die Patientin zeigt weitere für die Erkrankung typische Symptome im skelettalen (Hochwuchs, Arachnodaktylie, Skoliose) und im zentralnervösen Bereich (psychomotorische Retardierung, Verhaltensauffälligkeiten). Es stellen sich bisher keine kardiovaskulären Komplikationen ein.

Die Therapie wurde begonnen mit Vitamin B6 in einer Dosierung bis zu 900mg/d und eiweißreduzierter Kost. Aufgrund des geringes Vitamin B6-Responses kam es nicht zu einer Besserung der Stoffwechseleinstellung. Unter zusätzlicher Gabe von Betain in

Kombination mit einer angemessenen Diät fiel der Wert des tHcy in niedrigere Konzentrationsbereiche.

Betont sei hier, vor dem Hintergrund eines nur geringen Vitamin B6-Responses, dass unter oben dargestellter medikamentöser Therapie und einer konsequent geführten Diät die Konzentration des tHcy im Normbereich lag. Der in diesem Fall außergewöhnliche Therapieerfolg zeigt sich in einem Abfall der Werte des tHcy auf bis zu 4 µmol/l. Ein Therapieerfolg in diesem Ausmaß konnte bei keinem der anderen Patienten des Kollektivs erzielt werden, auch nicht bei gegebenem guten Vitamin B6-Response, und spricht für eine konsequente Therapieeinhaltung.

3.4.5 Klinische Behandlungserfolge

Die klinischen Behandlungsergebnisse innerhalb des betrachteten Patientenkollektiv wurden im Hinblick auf die kardiovaskulären Komplikationen (s. Tabelle 9), die mentale Leistungsfähigkeit bzw. die Verhaltensstörungen (s. Tabelle 10) und das äußere Erscheinungsbild erörtert, da dies wichtigste Symptome der HCU sind und ihre Rückbildung bzw. Vermeidung die entscheidenden Ziele der Behandlung sein sollten. Kardiovaskuläre Symptome waren vor Therapiebeginn bei 9 Patienten aufgetreten. Nach Beginn einer medikamentösen und in der Regel zusätzlich diätetischen Therapie mussten nur 2 entsprechende Komplikationen beobachtet werden:

Bei einem Patienten (Pat.-ID 24) entwickelte sich eine Thrombose der A. retinales nach Absaugen der dislozierten Augenlinse. Dieser Patient gehört zur Gruppe der Vitamin B6-Non-Responder. Während der Operation hatte sich eine diabetische Ketoacidose bei bis dahin nicht bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 entwickelt, so dass von einer Dehydratation und einem anderweitig erhöhten Thromboserisiko ausgegangen werden kann.

Bei dem zweiten Patienten (Pat.-ID 16), ebenfalls einem Vitamin B6-Non-Responder, war im Alter von 5 Jahren eine HCU diagnostiziert worden. Es kam sowohl im 9. wie im 21. Lebensjahr zu thrombotischen Komplikationen bei jeweils völlig unzureichender Einstellung der Stoffwechsellparameter. Es wurde eine Betaintherapie begonnen, worunter sich die Konzentration der Stoffwechsellparameter verbesserte. Betain musste 2 Jahre später abgesetzt werden, aufgrund einer progredienten neurologischen Symptomatik, die nicht sicher als Nebenwirkung des Medikamentes ausgeschlossen werden konnte. Unter erneuter deutlicher Verschlechterung der Stoffwechsellparameter kam es zu einem weiteren thrombotischen Ereignis.

Für das im Rahmen der Studie betrachtete gesamte Patientenkollektiv ergaben sich 376,9 Therapiejahre. In 341,2 Jahren unter Therapie war es nicht zu thromboembolischen Komplikationen gekommen. Das nur seltene Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen unter Therapie ist kein Beweis für einen Therapieerfolg, da entsprechende Komplikationen nicht regelhaft bei Patienten mit einer HCU auftreten. Der Verdacht liegt aber doch nah, da nach der Studie von Mudd et al. (1985) ohne Therapie im Vergleich zu den hier aufgetretenen 2 kardiovaskulären Ereignissen, wesentlich mehr Ereignisse zu erwarten gewesen wären.

Bezüglich der Verhaltensstörungen und mentalen Leistungsfähigkeit wurden in dem im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Patientenkollektiv nach Therapiebeginn und Verbesserung bzw. Normalisierung der biochemischen Parameter im Allgemeinen unmittelbare Veränderungen beobachtet. Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und aggressive Verhaltensweisen ließen nach, die Schulleistungen wurden besser.

Eine Zusammenstellung klinischer Behandlungsergebnisse bei 17 Patienten in Bezug auf den oben beschriebenen Aspekt zeigt Tabelle 10. Verbesserungen des IQ's unter Therapie wurden in einzelnen Fällen beobachtet; er wurde jedoch insgesamt nur in seltenen Fällen objektiv getestet. Genauso wie die Verbesserungen dieser Symptomatik kam es mit Verschlechterung der biochemischen Befunde in vielen Fällen zu einem sofortigen Wiederauftreten bzw. einer zunehmenden Ausprägung der oben angegebenen Symptome.

Für das äußere Erscheinungsbild bei Patienten mit Homocystinurie sind dünne, blonde Haare ein typisches Symptom. Im hier dargestellten Patientenkollektiv zeigten vor Therapiebeginn 16 Patienten diese Auffälligkeit. Bei 11 der Patienten ist bekannt, dass unter Verbesserung der Stoffwechseleinstellung nach Therapiebeginn die Haare nachdunkelten – unabhängig vom Alter der Patienten bei Therapiebeginn.

Pat.-ID	KVK vor Therapie/ Manifestations- form	KVK unter Therapie/ Manifestations- form	Risikofaktoren/ besondere Umstände	Alter bei KVK (Jahre)
4,5,6,7	keine	keine		
8	tBVT, rezidivierende LE	keine	Nikotin, APC- Resistenz, orales Kontrazeptivum, positive FA	12
9,10	keine	keine		
11	tBVT, LE	keine		13
12,13, 14,15	keine	keine		
16	keine	cerebrale Mikrothrombose, tBVT	schlecht eingestellter Stoffwechsel	9,21,23
17,18	keine	keine		
19	MI	keine	Hyperlipidämie	19
21	rezidivierende tBVT	keine		19
22	keine	keine		
23	rezidivierende periphere arterielle Embolien bei Aortenthrombose	keine		19
24	keine	Retinalarterien- Thrombose	post Lentektomie, Diätfehler, D. mellitus	27
26	keine	keine		
29	tBVT, LE	keine	Nikotin, positive FA	18
30,31,32	keine	keine		
34	Hirnvenenthrombose, tBVT	keine		15,16
35,36,37, 38,39,40, 48,50	keine	keine		
51	Hirnvenenthrombose	keine		16
52,53	keine	keine		
56	rezidivierende Bein- und Beckenarterien- verschlüsse	keine	post Katarakt-OP	8
57	keine	keine		

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Komplikationen (KVK) vor und unter Therapie bei Patienten mit HCU
(tBVT: tiefe Beinvenenthrombose, LE: Lungenembolie, MI: Myokardinfarkt)

Pat.-ID	Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	vor Therapie	unter Therapie
4	9	unruhig, unausgeglichen	ruhiger, ausgeglichener
5	6	unruhig, unausgeglichen	Ruhiger
7	9	aggressives Verhalten	insgesamt ruhiger, weniger aggressiv
9	26	antriebsgestört	Zunahme des Antriebs und Interesses an der Umwelt
10	2	sehr unruhig, auch im Schlaf	insgesamt ruhiger, testpsychologische Ergebnisse besser
13	12	ängstlich	aufgeweckter, weniger ängstlich
24	8	antriebsgestört	erstmalig Interesse an Umwelt, Zunahme der Schulleistungen
32	11	Konzentrationsstörungen	Konzentrations- und Schulleistung besser
35	9	unkonzentriert, leicht ablenkbar	Schulleistungen besser
36	6	unkonzentriert, ablenkbar	Schulleistungen besser
37	7	unkonzentriert, leicht ablenkbar	Schulleistungen besser
39	6	Unruhe, Aggressivität, retardierte Sprachentwicklung	Verbesserung der Sprach- und Schulleistungen
40	4	Unruhe, Aggressivität, retardierte Sprachentwicklung	weniger aggressiv
50	19	Konzentrationsstörungen, psychotisches Verhaltensmuster	Zunahme der Konzentrationsfähigkeit, normales Verhalten
51	17	Konzentrationsstörungen	deutliche Zunahme der Konzentrationsfähigkeit
53	2	ohne Kontakt zur Umwelt, erethisches Verhalten	normales Verhalten, besucht eine Regelschule
56	8	unbeherrscht, aggressiv, retardierte Sprachentwicklung	weniger aggressiv, Sprache verbessert

Tabelle 10: Mentale Leistungsfähigkeit und Verhalten von 17 Patienten mit HCU vor und unter Therapie

4. DISKUSSION

4.1 Das Krankheitsbild der Homocystinurie

Die Homocystinurie auf der Basis einer Defizienz der Cystathionin β -Synthase wurde erstmals 1962 von Carson und Neill beschrieben. Aufgrund des Enzymdefektes kommt es zu einem Anstieg des Homocysteins im Blut, welcher als pathophysiologische Ursache verschiedener klinischer Symptome der Erkrankung vermutet wird. Das zunehmende Interesse der medizinischen Öffentlichkeit an dem Krankheitsbild der HCU lässt sich zum einen durch die Vermutung erklären, dass die Prävalenz der Erkrankung wesentlich höher ist, als bisher vermutet wurde (Refsum et al. 2004), zum anderen durch die neueren Erkenntnisse über die Effektivität einer frühzeitig begonnenen Therapie (Walter et al. 1998, Yap et al. 1998).

Das Spektrum der klinischen Symptomatik der HCU ist durch eine hohe Variabilität geprägt, die nicht nur genetisch determiniert zu sein scheint. So wurden intrafamiliär erhebliche phänotypische Unterschiede beobachtet (De Franchis et al. 1994, Kraus et al. 1994). In dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Studienkollektiv zeigten die 7 Geschwisterpaare jedoch, im Einklang mit den Beobachtungen von De Franchis und Mitarbeitern (De Franchis et al. 1998), in der Regel sehr ähnliche klinische Verläufe.

Mudd und Mitarbeiter haben in der bisher größten internationalen Studie Daten von über 600 Patienten mit HCU erfasst, um Aussagen über die *natural history* der Krankheit zu machen (Mudd et al. 1985). In der Folgezeit wurden weitere kleinere Patientenkollektive untersucht und u. a. die Prävalenzen einzelner Krankheitssymptome und die Beeinflussung durch eine Therapie dargestellt. Es wurden in der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Studie klinische Daten von 39 weiteren Patienten mit einer HCU aufgrund einer CBSD ausgewertet.

4.2 Klinische Beobachtungen

Wesentliche klinische Beobachtungen, die im Rahmen der hier dargestellten Studie gewonnen werden konnten, betreffen (a) das Überwiegen von Patienten mit Vitamin B6-Response im Gesamtkollektiv, (b) das Vorherrschen der Linsenluxation als initiales Leitsymptom unabhängig vom Vitamin B6-Response, (c) das niedrigere Alter bei Diagnosestellung bei Vitamin B6-non-responsiven Patienten im Vergleich zu responsiven Patienten, (d) das Auftreten einzelner Symptome der Erkrankung nach einem charakteristischen zeitlichen Ablauf, (e) die hohen Prävalenzen ophthalmo-

logischer und skelettaler Symptome bei Vitamin B6-responsiven Patienten sowie neurologischer Symptome bei non-responsiven Patienten, (f) die Heterogenität des klinischen Verlaufes, wie sie einzelne Kasuistiken des Patientenkollektives veranschaulichen, (g) den unauffälligen Verlauf von acht im Kollektiv beobachteten Schwangerschaften bei zum Teil völlig unzureichender metabolischer Einstellung.

4.2.1 Vitamin B6-Response

Patienten mit einer HCU werden in der Fachliteratur in Patienten mit gutem Response, partiellem Response oder Non-Response gegenüber Vitamin B6 eingeteilt. Innerhalb des im Rahmen der Studie berücksichtigten Kollektivs konnten 43% der Patienten als responsiv, 36% als partiell-responsiv und 21% als non-responsiv gegenüber Vitamin B6 eingestuft werden. Es bestehen in diesem Punkt Abweichungen zu den Ergebnissen der Studie von Mudd und Mitarbeitern, die ein Verhältnis zwischen Vitamin B6-Respondern und Non-Respondern im Kollektiv von 1:1 beschrieben hatten (Mudd et al. 1985). In anderen Studien entsprachen die Ergebnisse eher den eigenen Beobachtungen. Kluijtmans und Mitarbeiter fanden z. B. in einem Kollektiv von 29 niederländischen Patienten 48% Vitamin B6-responsive und 31% non-responsive Patienten (Kluijtmans et al. 1999). Sie verstanden dies als Hinweis auf eine eher milde Form der CBSD in den Niederlanden. Weiterhin wurde als mögliche Erklärung für den geringeren Anteil erfasster Vitamin B6-non-responsiver Patienten die höhere Mortalität in niedrigem Lebensalter diskutiert (Mudd et al. 1985, 1995).

Bei dem Vergleich verschiedener Patientenkollektive ist hier zu berücksichtigen, dass nicht genau definiert ist, unter welchen Gegebenheiten ein Patient einer entsprechenden Vitamin B6-Response-Gruppe zugeordnet wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden folgende Einstufungskriterien verwendet: Ein primärer Therapieversuch wurde mit Vitamin B6 in einer Dosierung von 900 mg/d (Neugeborene und Säuglinge 300 mg/d) unter Beibehaltung der bisherigen Ernährung unternommen. In anderen Studien wurde Vitamin B6 z. B. in einer Dosierung von 200 mg/d (Wilcken und Wilcken 1997), 750 mg/d (Kluijtmans et al. 1999) oder in früheren Studien bis zu 1200 mg/d (Gaulle et al. 1968) für Erwachsene verordnet. Im Plasma der Vitamin B6-Responder erreichen die hohen Konzentrationen des tHCY nach 1-2 Wochen den angestrebten therapeutischen Bereich (tHCY < 50 µmol/l). Als partiellen Response bezeichnet man einen Abfall des tHCYs auf 50-200 µmol/l, non-responsive Patienten zeigen tHCY-Werte von >200 µmol/l.

Zu einer Validierung der Ergebnisse in zukünftigen Studien würde die Festlegung einheitlicher Kriterien bezüglich der Einteilung in Gruppen unterschiedlichen Vitamin B6-Responses beitragen.

4.2.2 Linsenluxation

Die Linsenluxation war im hier dargestellten Kollektiv mit insgesamt 63% häufigstes initiales Leitsymptom, welches zu einer genaueren Abklärung einer HCU führte. Mit etwa 71% war sie Leitsymptom bei den Vitamin B6-Respondern, mit 50% war dies bei den non-responsiven Patienten seltener der Fall. In vorangehenden Studien zeigte sich ebenfalls als initiales Leitsymptom in den meisten Fällen eine Linsenluxation selbst oder eine der Linsenluxation häufig vorangehende hochgradige Myopie (Mudd et al. 1985). Daher sind insbesondere Augenärzte für die Einleitung einer gezielten Diagnostik gefragt. Bei 3 der 6 über ein kardiovaskuläres Ereignis sowie einem der 3 über eine Retardierung schließlich aufgefallenen Patienten unseres Kollektives bestanden z. B. bereits Linsenluxationen, ohne dass eine weitere Abklärung eingeleitet worden war.

Eine psychomotorische Retardierung wurde sowohl in zuvor untersuchten Studienkollektiven (Mudd et al. 1985) als auch in dem von uns beschriebenen Kollektiv relativ häufig als initiales Leitsymptom bei Patienten mit Vitamin B6-non-responsiver HCU beobachtet (25%). Da bei diesen Patienten in der Regel mit einem schwereren klinischen Verlauf gerechnet werden muss und daher ein möglichst früher Therapiebeginn entscheidend ist, kommt der rechtzeitigen Abklärung einer HCU bei Auftreten einer psychomotorischen Retardierung unklarer Ätiologie eine besonders wichtige Bedeutung zu.

4.2.3 Alter bei Diagnosestellung

Bezüglich des Alters bei Diagnosestellung zeigte sich eine Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response. Bei Vitamin B6-responsiven Patienten wurde die Erkrankung in höherem Alter (mit 14 Jahren), bei Vitamin B6-non-responsive Patienten dagegen bereits mit 5,5 Jahren diagnostiziert. Dieser Unterschied wurde bereits in anderen Patientenkollektiven beobachtet (Kluijtmans et al. 1999, Mudd et al. 1985) und unterstützt die Hypothese eines langsameren und mildereren Verlaufes der klinischen Symptomatik bei Vitamin B6-Respondern (De Franchis et al. 1998, Mudd et al. 1985).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellte Studie zeigt in Übereinstimmung mit vorangehenden Studien (Drayer et al. 1980, Mudd et al. 1985, Wilcken und Wilcken

1997, Yap et al. 2001), dass durch eine frühzeitige Diagnosestellung und einen frühen Therapiebeginn der Verlauf der HCU wesentlich beeinflusst werden kann, weshalb dem Neugeborenen-Screening eine besonders große Bedeutung zukommt. Mit dem nationalen Screening-Programm auf HCU wurde 1971 in Irland begonnen. Mit Hilfe eines semiquantitativen Verfahrens (*bacterial inhibition assay, BIA*) wurde die Methionin-Konzentration in getrocknetem Blut der Neugeborenen bestimmt. Die Inzidenz der CBSD, die aufgrund der Ergebnisse des Neugeborenen Screenings bestimmt wurde, liegt deutlich unter derjenigen, die aufgrund der Auszählung klinischer Fälle in verschiedenen Populationen bestimmt wurde (Mudd et al. 1985). Das häufige Vorkommen falsch-negativer Screening-Ergebnisse beruht möglicherweise zum einen auf einer geringen Proteinzufuhr insbesondere bei gestillten Neugeborenen (Whiteman et al. 1979). Zum anderen kann eine zu frühzeitige Probenentnahme bei früher Entlassung aus der Geburtsklinik ebenfalls als Erklärungsversuch für das Vorkommen falsch-negativer Screening-Ergebnisse herangezogen werden, da die Methioninkonzentration im Blut der Neugeborenen nur langsam anzusteigen scheint. Daher manifestieren sich nicht alle Formen der HCU kurz nach der Geburt, insbesondere nicht diejenigen mit milder Methioninerhöhung bei Vitamin B6-Response, und werden daher nicht im Screening erkannt (Mudd und Levy 1983, Tada et al. 1984). Eine Screening-Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt – unabhängig von dem zwischen dem vierten und siebten Lebenstag durchgeführten Guthrie-Test – bedeutet einen zusätzlichen Kostenfaktor und hat sich daher nicht durchgesetzt. Bezüglich des so genannten *cut-off* für Methionin, also des Grenzwertes, ab dem Wiederholungsuntersuchungen bzw. weitere Untersuchungen eingeleitet werden, gibt es keine einheitlichen Kriterien. Er liegt in den Studien zwischen 67 und 270 $\mu\text{mol/l}$ (Median: 135 $\mu\text{mol/l}$) (Naughten et al. 1998).

Da Methionin also ein wenig verlässlicher Marker zur Detektion einer HCU ist (Isherwood 1996), wurden andere Möglichkeiten gesucht. Die Bestimmung der Konzentration des Homocystins im Blut stellte sich nicht als sensitivere Methode heraus (Snyderman und Sansaricq 1997). Auch die Bestimmung des tHCYs lieferte bei Neugeborenen bis zum fünften Tag nur den Nachweis von Spuren, da das HCY in der Neonatalzeit aufgrund einer hier physiologischerweise erniedrigten Aktivität der CBS fast ausschließlich der Remethylierung zugefügt wird (Ohtake et al. 1995). Die Tandem-Massen-Spektrometrie unter Verwendung der üblicherweise im Neugeborenen-Screening genutzten Guthrie-Karten wurde als denkbare neues Verfahren mit höherer Sensitivität und Präzision in Erwägung gezogen (Chace et al.

1996). Eine Reduktion der Rate falsch-positiver sowie falsch-negativer Ergebnisse konnte durch Chace und Mitarbeiter durch eine Quotientenbildung aus den Konzentrationen von Methionin/Leucin+Isoleucin, die mit Hilfe der Tandem-Massen-Spektrometrie bestimmt wurden, erzielt werden (Chace et al. 1996). Da die bisher laufenden, mit modernen Methoden erweiterten Neugeborenen-Screeningprogramme deutlich weniger Patienten als erwartet detektieren konnten, ist eine offizielle Aufnahme der HCU in das Screeningprogramm wegen der unzureichenden Sensitivität unwahrscheinlich.

Aufgrund der hier dargestellten Problematik bezüglich des Neugeborenen-Screenings – auch im hier untersuchten Kollektiv ist nur ein Patient im Neugeborenen-Screening erkannt worden – kommt dem selektiven Screening eine besondere Bedeutung zu. Besteht der begründete Verdacht auf eine HCU, sollte unmittelbar eine gezielte Abklärung erfolgen.

4.2.4 Reihenfolge der Manifestation klinischer Symptome

Vorhergehende Studien zeigten bereits, dass einzelne Symptome der Erkrankung häufig nach einem charakteristischen zeitlichen Ablauf auftreten. Innerhalb des von uns dargestellten Patientenkollektives manifestierte sich die Linsenluxation in einem Durchschnittsalter von 5,5 Jahren. Nur bei einem Patienten entwickelte sich die Luxation innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, was den Ergebnissen von Mudd und Mitarbeitern entspricht (Mudd et al. 1985). Das Durchschnittsalter bei Auftreten thromboembolischer Ereignisse lag bei 16 Jahren, nach Mudd und Mitarbeitern war das typische Alter für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses 12,5 bis 17,5 Jahre. Nur selten treten diese Komplikationen vor dem zehnten Lebensjahr auf (Mudd et al. 1985). Zweimal war dies bei Patienten des im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektives der Fall (Pat.-ID 11 und 16), wobei beide Patienten Vitamin B6-Non-Responder waren und schlecht metabolisch eingestellt waren.

4.2.5 Klinische Symptomatik in Abhängigkeit von Vitamin B6-Response

Bezüglich der Prävalenz klinischer Symptome waren 87% der Patienten von ophthalmologischen, 90% von skelettalen, 59% von kardiovaskulären und 77% von neurologischen Komplikationen betroffen. Es bestehen damit hier zum Teil übereinstimmende, zum Teil aber auch abweichende Werte im Vergleich zu anderen Studienkollektiven (Kluijtmans et al. 1999, Orendac et al. 2000, Wilcken und Turner 1978). Übereinstimmungen ergaben sich für die häufigsten Untergruppen innerhalb der

Gruppen klinischer Symptome: So überwog die Linsenluxation bei den ophthalmologischen, der Hochwuchs bei den skelettalen, Retardierung und Verhaltensauffälligkeit bei den neurologischen sowie dünne, blonde Haare bei den „anderen Symptomen“. Wie bereits in vorhergehenden Studien beobachtet wurde, fand sich bei den Vitamin B6-responsiven Patienten ein Überwiegen ophthalmologischer (94% betroffene Patienten) und skelettaler Symptome (100% betroffene Patienten), während neurologische Symptome bei den Vitamin B6-Non-Respondern im Vordergrund standen (88% betroffene Patienten) (Abbott et al. 1987).

Eine Einschränkung der Aussagekraft des Vergleiches von Symptom-Prävalenzen innerhalb verschiedener Studienkollektive ergibt sich durch die vernachlässigte unterschiedliche Altersverteilung innerhalb der Kollektive, da sich die Symptome in typischen Altersklassen bevorzugt entwickeln. Unterschiedliche Diagnosekriterien und Untersuchungsverfahren bezüglich der klinischen Symptome können ebenfalls Einfluss auf das Ergebnis nehmen. In zukünftigen Studien sollte deswegen die Festlegung einheitlicher Kriterien angestrebt werden.

Die in verschiedenen Studien angegebenen Prävalenzwerte der Linsenluxation vermitteln den Eindruck, dass sich bei der großen Mehrheit unbehandelter HCU-Patienten eine Linsenluxation entwickelt (Kluijtmans et al. 1999, Mudd et al 1985, Orendac et al. 2000). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine Überrepräsentation handelt, da nur Patienten mit diagnostizierter HCU in der Auswertung Berücksichtigung fanden. Daher sollte ein normaler ophthalmologischer Befund niemals ein HCU ausschließen. Diese mögliche Überrepräsentation gilt auch für die Prävalenzen anderer Symptome. Die angegebenen Werte sind hierbei jeweils nur auf das spezifische Patientenkollektiv zu beziehen und nicht auf die Gesamtheit aller HCU-Patienten.

4.2.6 Heterogenität des klinischen Bildes

Die Heterogenität des klinischen Verlaufes der HCU, wie sie auch durch verschiedene in der Literatur berichtete Patienten-Kasuistiken deutlich wird, erleichtert sicher nicht die frühe Diagnosestellung einer HCU. Möglicherweise kommt es nur zur Ausbildung eines einzigen typischen Symptoms. So manifestierten sich z. B. thromboembolische Komplikationen bei sonst unauffälligen Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen (Cardo et al. 1999, Cochran und Packman 1992, Ducros et al. 2006). Verschiedene Autoren vermuten, dass eine HCU bei sonst unauffälligen jüngeren Patienten mit Thrombose oft nicht diagnostiziert wird (Cochran und Packman 1992, Lu et al. 1996). Mögliche

Fehldiagnosen wären in diesem Fall häufig eine idiopathische Thrombose oder neurologische Erkrankungen (Cardo et al. 1999). Es ist auffällig, dass 20-40% der Thrombosen bei Jugendlichen ungeklärt bleiben (Coull et al. 1989). Es wurde auch von Patientinnen berichtet, die im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, sonst aber keine für die HCU typischen Symptome entwickelten (Ducros et al. 2006, Newman und Mitchell 1984). Wiederholt wurden Patienten beschrieben, bei denen es nicht zu den häufigen ophthalmologischen Komplikationen gekommen war. Andere Patienten entwickelten nur ophthalmologische Komplikationen, z. T. auch erst in höherem Alter und ohne Therapie (Wilcken und Turner 1978). Bei jugendlichen hochwüchsigen Patienten ohne weitere Symptome wurde ebenfalls eine HCU diagnostiziert (Wilcken und Turner 1978). Im Rahmen von Familienuntersuchungen diagnostizierte Patienten zeigen häufig keinerlei oder nur geringe Symptome, wie sich z. B. auch bei dem Patienten Pat.-ID 12 des hier beschriebenen Studienkollektives zeigt. Das Fehlen typischer Leitsymptome konnte insgesamt bei mehreren Patienten beobachtet werden. So wurde bei dem Geschwisterpaar Pat.-ID 39 und 40 keine Linsenluxation trotz schlechter metabolischer Einstellung beobachtet. Vordergründiges Symptom war hier eine psychomotorische Retardierung. Bei anderen Patienten wurde ein thromboembolisches Ereignis ohne wesentliche weitere Befunde beobachtet (Pat.-ID 8 und 29). Es wurden Patienten beschrieben, die nur durch eine ophthalmologische Symptomatik aufgefallen waren. So wurde z. B. bei der Patientin Pat.-ID 57 erst mit 26 Jahren eine Linsenluxation entdeckt; sie entwickelte keine weiteren wesentlichen Symptome bei gutem Response gegenüber Vitamin B6. Diese Fallbeschreibungen machen deutlich, dass eine HCU als Differentialdiagnose bei verschiedenen einzeln auftretenden Symptomen, auch bei Fehlen anderer typischer Symptome, in Erwägung gezogen werden sollte. Insbesondere gilt dies für thromboembolische Komplikationen, unabhängig vom Alter der betroffenen Patienten und unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Favre et al. 1992).

Symptome, die bisher in der Fachliteratur nur in einzelnen Fällen beschrieben wurden, sollten keinesfalls unbeachtet bleiben. So wurden z. B. Pankreatitiden in der Literatur (Batra 2001, Collins und Brenton 1990, Hong et al. 1997, Ilan et al. 1993, Makins et al. 2000, Patil et al. 1995) wie auch in dem von uns untersuchten Kollektiv (Pat.-ID 38) beschrieben. Die Kenntnis auch seltenerer Komplikationen ist wichtig, da sie zum einen ebenfalls als Leitsymptom auftreten können, zum anderen bei bekannter HCU

bei gegebener Symptomatik zu einer frühzeitigeren gezielten Untersuchung und Therapie führen können.

4.2.7 Homocystinurie und Schwangerschaft

Im Rahmen der durchgeführten Studie fand die Darstellung des Schwangerschaftsverlaufes bei Patientinnen des Kollektives besondere Berücksichtigung, da bisher in der Literatur nur wenige entsprechende Kasuistiken beschrieben worden sind. Aufgrund des Mangels an Erfahrung und Information über Schwangerschaften bei Patientinnen mit HCU bestehen z. T. erhebliche Verunsicherungen bezüglich maternaler und fetaler Risiken. Es wurde der Verlauf von insgesamt 8 Schwangerschaften bei 5 betroffenen Patientinnen untersucht.

Hervorgehoben werden soll, dass die Schwangerschaften in der Regel komplikationslos verliefen. Die Kinder wurden gesund geboren, ebenso verlief die weitere Entwicklung unauffällig. Ein Kind zeigte bei Geburt eine Hexadaktylie, die aber auch bei anderen Familienmitgliedern unabhängig von einer maternalen HCU bereits aufgetreten war, so dass andere genetische Faktoren vermutet werden können. Es wurden in keinem Fall wesentliche maternale Komplikationen, insbesondere keine thromboembolischen Komplikationen beobachtet.

Die Vermutung, dass eine maternale HCU insbesondere bei Vitamin B6-Non-Response ein teratogenes Potential mit sich bringt (Levy 1996), basiert nur auf wenigen Daten. Bei jeweils einem Kind Vitamin B6-responsiver Frauen wurde eine Trisomie 21 (Mudd et al. 1995) sowie ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Levy et al. 2002) beobachtet. Bei Kindern Vitamin B6-non-responsiver Frauen wurden in einzelnen Fällen Komplikationen in Form von Kolobomen von Iris und Choroidea, psychomotorischer Retardierung und emotionalen Defiziten (Levy et al. 2002, Mudd et al. 1985) sowie ein Neuralrohrdefekt (Levy et al. 2002) beobachtet. Es manifestierte sich bei einem Kind im Verlauf eine intermittierende Enuresis und Enkopresis sowie eine Hypotonie (Levy et al. 2002).

Die metabolische Einstellung während der Schwangerschaften von 2 non-responsiven Frauen mit auffälligen Kindern, die von Levy und Mitarbeitern beobachtet wurden, war unzureichend. Im Gegensatz dazu waren die von den Autoren beobachteten non-responsiven Frauen mit unauffälligen Kindern relativ gut metabolisch eingestellt, wodurch der Verdacht auf einen möglichen präventiven Effekt einer Therapie aufkommt (Levy et al. 2002). Es wurden aber ebenso gesunde Kinder bei schlechter metabolischer Einstellung der Mutter geboren (Mudd et al. 1985).

Über maternale Komplikationen in Form thromboembolischer Ereignisse im Rahmen einer Schwangerschaft bzw. Wochenbettperiode wurde in der Fachliteratur in einzelnen Fällen berichtet (Calvert und Rand 1995, Constantine und Green 1987, Ducros et al. 2006, Newman und Mitchell 1984).

In dem von uns untersuchten Studienkollektiv war bei keiner gegenüber Vitamin B6 non-responsiven Patientin eine Schwangerschaft eingetreten. Auch in vorherigen Studien wurde beobachtet, dass Schwangerschaften in selteneren Fällen bei Vitamin B6-non-responsiven Frauen eingetreten waren (Levy et al. 2002, Mudd et al. 1985). Eine in vielen Fällen schwerere mentale Retardierung bei insgesamt ausgeprägter klinischer Symptomatik und eine kürzere Lebenserwartung bei Vitamin B6-Non-Respondern sind mögliche Erklärungsversuche. Auch eine spezifische Wirkung auf die Fertilität kann nicht ausgeschlossen werden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass unter den übrigen 13 Patientinnen des hier untersuchten Kollektives, die im Beobachtungszeitraum nicht schwanger waren, 11 Patientinnen erst ein Lebensalter von unter 20 Jahre hatten. Die Ergebnisse einer weiteren Verlaufsbeobachtung bleiben abzuwarten.

Die beobachteten Veränderungen der Konzentration des HCY im Verlauf der Schwangerschaften stimmt tendenziell mit dem in der Literatur dokumentierten Verlauf überein (Levy et al. 2002, Ritchie und Carson 1973, Yap et al. 2001). Ein Abfall der Konzentration im dritten Trimenon und ein Minimum der Konzentration kurz vor der Geburt sowie ein postpartal einige Wochen anhaltender deutlicher Anstieg wurde nachgewiesen. Yap und Mitarbeiter vermuten eine Beteiligung der Uterusinvolution am Konzentrationsanstieg (Yap et al. 2001). Trotz maximaler Therapie konnte dieser Anstieg nicht verhindert werden. Die in der Literatur beschriebenen thromboembolischen Ereignisse traten im Allgemeinen in diesem Zeitraum auf. Der oben geschilderte Abfall der Konzentration des HCY führte nicht in jeder Schwangerschaft des im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektives zu einer Normalisierung der Parameter. Dennoch wurden keine wesentlichen maternalen oder fetalen Komplikationen beobachtet. Diese Beobachtung soll insbesondere vor dem Hintergrund hervorgehoben werden, dass bei anderen Stoffwechselerkrankungen, z. B. der Phenylketonurie, bei schlechter metabolischer Einstellung während einer Schwangerschaft ein erhebliches Risiko für eine fetale Schädigung im Sinne einer Phenylalaninembryofetopathie besteht. Geistige Retardierung, Mikrocephalie und Herzfehler sind typische Symptome dieses Fehlbildungssyndroms (Harms et al. 1999).

Bislang gibt es keine einheitlichen Leitlinien bezüglich der Therapie der HCU während einer Schwangerschaft. Die Erfahrungen mit den in der HCU-Therapie üblicherweise eingesetzten Pharmaka während Schwangerschaften sind zu gering, um generelle Aussagen bezüglich eines teratogenen Potentials machen zu können. Bei einem Kind, dessen Mutter während der Schwangerschaft mit Betain behandelt wurde, bestand eine Transposition der großen Gefäße (Mudd et al. 2001). In der Fachliteratur wurde bisher von insgesamt 6 Schwangerschaften unter Betain ohne zu beobachtenden teratogenen Effekt berichtet (Levy et al. 2001, Wilcken und Wilcken 1997, Yap et al. 2001).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Prognose von Schwangerschaften bei HCU-Patientinnen in der Literatur lassen bei insgesamt geringer Fallzahl keine eindeutige Schlussfolgerung zu. Unsere Ergebnisse unterstützen aber die These, dass nur in seltenen Fällen mit Komplikationen der Mutter und/oder des Kindes zu rechnen ist. Dennoch sollte eine verschärfte Überwachung während der Schwangerschaft, insbesondere ein intensives Monitoring der Laborparameter ggf. mit Substitution fehlender Substanzen, sowie eine gezielte Thromboseprophylaxe erfolgen. Mit diesem Ziel der Verhinderung insbesondere maternaler Komplikationen ist ggf. auch eine Therapie mit Betain in Erwägung zu ziehen.

4.3 Therapieerfolge

Die Effektivität einer Therapie bezüglich der metabolischen Einstellung zeigt sich im betrachteten Patientenkollektiv in einem Abfall der Konzentration des tHCYs. Der Median der Konzentration des tHCYs fällt von 299 $\mu\text{mol/l}$ bei Diagnosestellung auf 72,8 $\mu\text{mol/l}$ unter Therapie. Ein tendenzieller Abfall war sowohl in den Gruppen mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response als auch unter verschiedenen Therapieformen zu beobachten. Die Konzentration des tHCYs fiel von 289 $\mu\text{mol/l}$ auf 67,5 $\mu\text{mol/l}$ unter Therapie mit Vitamin B6 und Folsäure. Wurde aufgrund eines unzureichenden Therapieerfolges unter oben genannter Therapie zusätzlich Betain verabreicht, fiel die Konzentration des tHCYs von 313 $\mu\text{mol/l}$ auf 78 $\mu\text{mol/l}$.

Bei dem Vergleich der Konzentrationen des tHCYs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit unterschiedlichem Vitamin B6-Response fiel auf, dass der Wert bei den Vitamin B6-non-responsiven Patienten mit 207,9 $\mu\text{mol/l}$ überraschenderweise niedriger als bei den Vitamin B6-responsiven Patienten mit 325,0 $\mu\text{mol/l}$ war. In anderen Studien wurde bei Vitamin B6-non-responsiven Patienten im Vergleich zu responsiven Patienten in der Regel eine höhere Konzentration des tHCYs

bei Diagnosestellung bestimmt (Mudd et al. 1985). Diese Beobachtung korreliert mit dem häufig von Beginn an schwereren klinischen Verlauf bei Non-Respondern. Bei den hier insgesamt 4 berücksichtigten Vitamin B6-non-responsiven Patienten fiel die Konzentration des tHCYs bei Diagnosestellung bei dem Patienten Pat.-ID 18, der im Neugeborenen-Screening aufgefallen war, mit 156,0 $\mu\text{mol/l}$ relativ niedrig aus. Möglicherweise war es zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu einem entsprechenden Anstieg der Konzentration des tHCYs gekommen. Aufgrund der geringen Fallzahl fällt dieser Wert stark ins Gewicht.

Wie zu erwarten war, zeigten die Vitamin B6-responsiven Patienten im Vergleich zu den Vitamin B6-non-responsiven Patienten unter Therapie einen stärkeren Abfall der Konzentrationen des tHCYs (Mudd et al. 1985), wie der Vergleich der relativen Verbesserung der Konzentration von 72,62% zu 17,02% zeigt. Die weite Streuung der Werte bei Diagnosestellung und unter Therapie (315,9 $\mu\text{mol/l} \pm 47,4$ zu 90,9 $\mu\text{mol/l} \pm 70,6$ bei den Respondern und 294,1 $\mu\text{mol/l} \pm 130,3$ zu 60,2 $\mu\text{mol/l} \pm 58,2$ bei den Non-Respondern) bei insgesamt geringer Fallzahl und der oben beschriebene „verzerrte“ niedrige Ausgangswert der Vitamin B6-Non-Responder ist hier zu berücksichtigen.

Nur einer der 4 Vitamin B6-non-responsiven Patienten erreichte unter Therapie zufriedenstellende Konzentrationen (Pat.-ID 56), während bei den übrigen 3 Patienten das tHCY in Konzentrationen zwischen 140 und 240 $\mu\text{mol/l}$ vorliegt. Unter den acht Vitamin B6-responsiven Patienten entwickeln 2 Patienten Konzentrationen unter 50 $\mu\text{mol/l}$, nur bei einem Patienten lassen sich Konzentrationen des tHCYs von über 100 $\mu\text{mol/l}$ nachweisen. Es konnten bei einem Drittel der Patienten des gesamten Kollektives unter Therapie mit Konzentrationen des tHCYs von $<50 \mu\text{mol/l}$ zufriedenstellende Einstellungen erreicht werden. In einem weiteren Drittel war die Einstellung dagegen völlig unzureichend mit Werten von $>100 \mu\text{mol/l}$.

In zukünftigen Studien sollte eine größere Fallzahl angestrebt werden, um statistische Signifikanztestungen bezüglich des Konzentrationsabfalls des tHCYs in Abhängigkeit vom Vitamin B6-Response bzw. unter verschiedenen Therapien zu ermöglichen. Die Berücksichtigung der Therapiedauer würde weiterhin zur Validierung der Ergebnisse beitragen. In der hier dargestellten Studie wurde nur die Gesamtanzahl der Therapiemonate derjenigen Patienten berücksichtigt, die einer entsprechenden Therapiegruppe zugehörig waren. Einheitliche Kriterien bezüglich der Qualität der biochemischen Kontrollparameter sowie übereinstimmende Therapieschemata sind in jedem Fall zu berücksichtigen.

Besondere Schwierigkeiten einer guten metabolischen Einstellung bei der HCU ergeben sich daraus, dass mehrere Stoffwechselfparameter optimiert werden müssen. Zum einen soll die erhöhte Konzentration des tHCYs gesenkt werden. Ebenfalls soll eine primäre oder durch Betain induzierte massive Erhöhung der Konzentration des Methionins vermieden werden, da in seltenen Fällen schwerwiegende möglicherweise auf das Methionin zurückzuführende Komplikationen beobachtet wurden (Devlin et al. 2004, Lawson-Yuen und Levy 2006, Yaghmai et al. 2002). Zum anderen wird eine Anpassung der in der Regel erniedrigten Konzentration des Cysteins angestrebt. Folsäure- und Vitamin B12-Konzentrationen sind ggf. außerdem medikamentös zu korrigieren. Dies macht eine regelmäßige mehrmals tägliche Medikamenteneinnahme erforderlich. Insbesondere bei Diagnosestellung und Therapiebeginn im Erwachsenenalter ergeben sich häufig Compliance-Probleme, da die notwendige eiweißarme Diät mit Substitution oben genannter Substanzen oft als erheblich einschränkend empfunden wird (Brenton et al. 1966, Parkinson 1969). Yap und Naughten untersuchten die klinische Symptomatik bei Patienten unterschiedlicher Therapie-Compliance, wobei sich bei schlechter Therapieführung in der Regel ein schwerer Verlauf der Erkrankung zeigte (Yap und Naughten 1998).

Besteht eine insgesamt milde klinische Symptomatik und führen Diätfehler nicht unmittelbar zu Komplikationen, hat dies ggf. außerdem einen negativen Effekt auf die Compliance (Leuenberger et al. 1984), wie sich auch bei Patienten des von uns beschriebenen Kollektives zeigt. Bei den Schwestern Pat.-ID 30 und 32 wurde die Diagnose einer HCU im Alter von 7 bzw. 11 Jahren gestellt. Es manifestiert sich im Verlauf eine Linsenluxation, ein marfanoider Habitus und eine Osteoporose sowie dermatologische Symptome in Form von geröteten Wangen und dünnen, blonden Haaren. Kardiovaskuläre Auffälligkeiten bestehen in Form eines arteriellen Hypertonus und einer Varikosis der Beine. Die intellektuelle Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt. Schwere neurologische oder kardiovaskuläre Komplikationen werden nicht beobachtet. Bei beiden Schwestern besteht während des gesamten bisherigen Therapiezeitraumes eine erhebliche Complianceproblematik und in der Folge eine unzureichende Einstellung der Stoffwechselfparameter.

Die Förderung der Compliance ist ein wesentliches Ziel im Rahmen der Behandlung von Patienten mit HCU. Daher sollte z. B. eine einheitliche und übergreifende Betreuung der Patienten durch verschiedene Fachdisziplinen angestrebt werden. Ein möglichst einfaches und klares Therapieschema mit genauer Erörterung der diätetisch notwendigen Maßnahmen ist von großer Bedeutung. Wichtig ist die Information der

Patienten über die Effektivität einer Therapie bezüglich der Prävention möglicher Komplikationen bzw. Verbesserung bestehender Komplikationen, wie sie auch im Rahmen der hier dargestellten Studie nachgewiesen werden konnte.

Die Beobachtungszeit von Patienten unter Therapie war in den bisherigen Studien im Allgemeinen zu kurz und die Anzahl der Patienten zu gering, um definitive Schlussfolgerungen bezüglich des klinischen Langzeiterfolges einer gezielten Therapie ziehen zu können. Dennoch zeichnet sich deutlich die Tendenz ab, dass eine frühe Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn den Verlauf der HCU-Erkrankung günstig beeinflussen. Zum einen entsteht dieser Eindruck bei der Auswertung einzelner Patienten-Kasuistiken, die in der Literatur beschrieben wurden (Berg et al. 1990, Favre et al. 1992, Katzenschlager 2000, Kerrin et al. 1996, Taly et al. 1986), wobei die Beobachtungszeit hier zwischen 6 Monaten und 6 Jahren lag. Zum anderen zeigte sich in Patientenkollektiven ein Abweichen der beobachteten Häufigkeit klinischer Symptome unter Therapie (Drayer et al. 1980, Kluijtmans et al. 1999, Yap und Naughten 1998) von den nach der Studie von Mudd und Mitarbeitern zu erwarteten Ereignissen ohne Therapie (Mudd et al. 1985).

Therapieerfolge zeigten sich in dem von uns dargestellten Patientenkollektiv insbesondere bezüglich kardiovaskulärer, neurologischer sowie dermatologischer Symptome. Es zeigten sich auch hier Abweichungen der tatsächlichen Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse von den nach der Studie von Mudd und Mitarbeitern zu erwarteten Häufigkeit bei unbehandelten Patienten (Mudd et al. 1985). Der Studie zufolge manifestiert sich bei unbehandelten Patienten (nach dem zehnten Lebensjahr) etwa ein Ereignis in 25 Jahren. In den im Rahmen der vorliegenden Arbeit berücksichtigten 376,9 Therapiejahren wären demnach ohne Therapie 15 Ereignisse zu erwarten gewesen. Es wurden jedoch unter Therapie nur in 2 Fällen schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen im Sinne venöser Thrombosen oder arterieller Embolien beobachtet. Vor Therapiebeginn waren im gesamten Kollektiv bei 9 Patienten entsprechende Komplikationen aufgetreten. Hervorzuheben sind diese Ergebnisse vor dem Hintergrund einer oft unzureichenden metabolischen Einstellung. Yap und Mitarbeiter (Yap et al. 2001) hatten ebenfalls beobachtet, dass es auch unter ausbleibender Normalisierung der metabolischen Einstellung unter Therapie nicht zu Thrombosen gekommen war.

Eine systematische Untersuchung und Berücksichtigung möglicherweise zusätzlich bestehender thrombophiler Faktoren konnte aufgrund einer diesbezüglich unzu-

reichenden Datenlage in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht erfolgen. Da es sich bei der Hyperhomocysteinämie aber um einen wesentlichen thrombophilen Faktor handelt, ist nicht von einer entscheidenden Beeinflussung des Studienergebnisses auszugehen. In zukünftigen Studien könnten zur genauen Abklärung ergänzende Untersuchungen durchgeführt werden.

Im Hinblick auf neurologische Komplikationen unter Therapie zeigte sich bei einer Vielzahl von Patienten eine Verminderung der Symptomatik. Verbesserungen des IQs unter Therapie, wie sie in verschiedenen Studien beobachtet wurden (McKusick et al. 1971, Smolin et al. 1981), konnten hier aufgrund des Fehlens serieller Untersuchungen nicht quantitativ dargestellt werden. Qualitative Beurteilungen bestätigen aber die Tendenz der Ergebnisse. So wurden Verbesserungen schulischer Leistungen sowie ein Rückgang von Verhaltensauffälligkeiten und Depressionen beschrieben.

Bei behandelten Patienten mit HCU wurde von einer Reversibilität der Hypopigmentation von Haut und Haaren berichtet (Gröbe 1973). Auch in dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patientenkollektiv wurde ein entsprechendes Nachdunkeln der Haare in 11 von 16 Fällen beobachtet.

Die Studien von Yap und Naughten sowie von Parrot und Mitarbeitern lieferten insbesondere bezüglich des Auftretens skelettaler Symptome wesentliche Erkenntnisse (Yap und Naughten 1998, Parrot et al. 2000). Das Auftreten einer röntgenologisch nachweisbaren Osteoporose schien zum einen mit einer schlechten Compliance bezüglich einer effektiven Therapieführung und zum anderen mit einem späten Diagnosezeitpunkt zu korrelieren. Eine mögliche Prävention auch skelettaler Veränderungen durch frühzeitige Therapie wurde daher angenommen. Das zeitliche Auftreten skelettaler Veränderungen ließ sich aus den Daten, die der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten retrospektiven Studie zugrunde liegen, nicht in allen Fällen im Einzelnen eruieren.

Dass eine effektive Therapie zudem einen präventiven Effekt auf das Auftreten einer Linsenluxation bzw. eine Verzögerung des Auftretens zur Folge hat, wie nach den Ergebnissen der Studien von Mudd und Mitarbeitern vermutet und später von Cruysberg, Taylor, Kluijtmans und Mitarbeitern bestätigt wurde, sollte durch sich anschließende Studien früh diagnostizierter Patienten validiert werden (Cruysberg et al. 1996, Kluijtmans et al. 1999, Mudd et al. 1985). Da man von einer Prävention der Luxation nur bei Therapiebeginn in den ersten Lebensmonaten ausgeht (Pullon 1980), aber nur ein Patient des von uns untersuchten Kollektivs im Neugeborenen-Screening entdeckt wurde und daher seit den ersten Lebensmonaten therapiert wurde, ist eine

diesbezügliche Aussage nicht möglich. Dieser Patient entwickelte bis zum Alter von 15 Monaten keine Linsenluxation.

Um signifikante Aussagen über den Langzeit-Effekt einer Therapie und den Zusammenhang zur metabolischen Einstellung machen zu können, sind weitere Studien an größeren Kollektiven und mit längeren Beobachtungszeiten unter Therapie notwendig.

Die im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnisse unterstützen die These, dass es sich bei der HCU um eine behandelbare Krankheit handelt, wobei eine frühzeitige Diagnosestellung sowie ein frühzeitiger Therapiebeginn die Prognose verbessern. Um langfristig die Qualität der Versorgung der HCU-Patienten zu sichern, sollte das Ziel einer frühzeitigen Diagnosestellung verfolgt werden. Zum einen sollten die zur Zeit bestehenden technischen Probleme eines effektiven Neugeborenen-Screenings gelöst werden, zum anderen sollte bei Ärzten das Bewusstsein für die Erkrankung geschärft werden, um rechtzeitig ein selektives Screening durchzuführen. Voraussetzung hierfür ist die Kenntnis möglicher klinischer Symptome einer HCU-Erkrankung, die im Rahmen der Arbeit im Einzelnen dargestellt wurden.

Die Prävention von Komplikationen bei einer HCU-Erkrankung ist neben einer frühen Diagnosestellung an eine effektive Therapie gebunden. Eine standardisierte Erfassung der klinischen Symptomatik und metabolischen Einstellung der HCU-Patienten sowie die Erstellung von Leitlinien bezüglich der Therapieführung werden im Rahmen einer standardisierten Qualitätssicherung zu einer Verbesserung der Patientenversorgung beitragen. Durch eine einheitliche und übergreifende Therapie der Patienten durch verschiedene Fachdisziplinen kann möglicherweise auch ein positiver Effekt auf die Compliance ausgelöst und damit ein wesentliches Ziel der Therapie bei HCU verfolgt werden. Bei anderen angeborenen Erkrankungen, z. B. der Phenylketonurie, der Mucoviszidose oder lysosomalen Speicherkrankheiten, haben sich ähnliche Standardisierungen bereits bewährt. Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Modell zur standardisierten Erfassung der Symptome und Monitoring der Therapie der HCU kann als effektives Werkzeug dienen, Massnahmen zur Qualitätssicherung im Sinne einer multizentrischen Betreuung betroffener Patienten einzuführen, um deren Auskommen und Lebensqualität zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. No author listed (1997): Betaine for Homocystinuria. *The Medical Letter*. 39, 993: 12
2. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE (1987): Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to radiologic impairment and vitamin B(6)-responsiveness. *Am J Med Genet*. 26: 959-969
3. Almgren B, Eriksson I, Hemmingsson A, Hillerdal G, Larsson E, Aberg H (1978): Abdominal aortic aneurysm in homocystinuria. *Acta Chir Scand*. 144: 545-548
4. Andria G, Fowler B, Sebastio G (2000): Disorders of sulphur amino acid metabolism. In: Fernandes J, Saudubra JM, Berghe Gvd /eds). *Inborn Metabolic diseases. Diagnosis and Treatment*. Springer Verlag, Berlin. 224-231
5. Applegarth DA, Vallance HD, Seccombe D (1995 Jul): Are patients with homocystinuria being missed? *Eur J Pediatr*. 154, 7: 589
6. Araki A, Sako Y (1987): Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatographie with fluorescence detection. *J Chromatogr*. 422: 42-52
7. Araki A, Sako Y, Ito H (1993): Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis*. 103: 149-157
8. Arbour L, Rosenblatt B, Clow C, Wilson GN (1988 Nov): Postoperative dystonia in a female patient with homocystinuria. *J Pediatr*. 113, 5: 863-4
9. Arnott EJ, Greaves DP (1964): Ocular involvement in homocystinuria. *Br J Ophthalmol*. 48: 688-689

10. Barber GW, Spaeth GL (1969): The succesful treatment of homocystinuria with pyridoxine. *J Pediatr.* 75: 463
11. Bass HN, LaGrave D, Mardach R, Cederbaum SD, Fuster CD, Chetty M (1997): Spontaneous pneumothorax in association with pyridoxine-responsive homocystinuria. *J Inheret Metab Dis.* 20: 831-832
12. Batra S (2001): Chronic Relapsing Pancreatitis. *Clin Pediatr.* 40: 99-100
13. Beal FM, Swartz KJ, Finn StF, Mazurek MF, Kowall NW (1991): Neurochemical characterization of excitotoxin lesions in the cerebral cortex. *J Neurosci.* 11: 147-158
14. Beals RK (1969): Homocystinuria. A report of two cases and review of the literature. *J Bone Joint Surg (Am).* 51: 1564-1572
15. Berardelli A, Thompson PD, Zaccagnini M, et al. (1991): Two sisters with generalized dystonia associated with homocystinuria. *Mov Disord.* 6: 163-165
16. Berg Wvd, Verbraak FD, Bos PJM (1990): Homocystinuria presenting as central retinal artery occlusion and longstanding thromboembolic disease. *Br J Ophthalmol.* 74: 696-697
17. Biousse V, Newman NJ, Sternberg P (1997): Retinal vein occlusion and transient monocular visul loss associated with hyperhomocystinemia. *Am J Ophthalmol.* 124: 257-69
18. Boers GHJ, Fowler B, Smals AGH, Trijbels FJM, Leermarkers AI, Kleijer WJ, Kloppenborg PWC (1985): Improved identification of heterozygotes for homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency by the combination of methionine loading and enzyme determination in cultured fibroblasts. *Hum Genet.* 69: 164-169

19. Bonham JR, Moat SJ, Allen JC, Powers HJ, Tanner MS, McDowell I, Bellamy MF(1997): Free homocysteine may be a poor measure of control in homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 20 (Suppl I): 20
20. Brattström L, Israelsson B, Hultberg B (1989): Plasma homocysteine and methionine tolerance in early-onset vascular disease. *Haemostasis.* 19 (Suppl 1): 35-44
21. Brens CM, Serra JD, Tomas MLC, Gomez AMG, Monegal MR, Busca AV (1993): Homocistinuria: eficacia del tratamiento con piridoxina, ácido fólico y betaína. *An Esp Pediatr.* 39, 1: 37-41
22. Brenton DP (1977 Aug): Skeletal abnormalities in homocystinuria. *Postgr Med J.* 53: 488-494
23. Brenton DP, Cusworth DC (1971): The response of patients with cystathionine synthase deficiency to pyridoxine. In: Carson NAJ, Raine DN (eds). *Inherited disorders of sulphur metabolism.* Churchill Livingstone, Edinburgh. 264-274
24. Brenton DP, Cusworth DC, Biddle PJ, Garrod, Lasley L (1977): Pregnancy and Homocystinuria. *Ann Clin Biochem.* 14: 161-162
25. Brenton DP, Cusworth DC, Dent CE, Jones EE (1966): Homocystinuria. *Clinical and dietary studies.* *Q J Med.* 35: 325-346
26. Brenton DP, Dow CJ (1972): Homocystinuria and Marfan's syndrome. A comparison. *J Bone Joint Surg (Br).* 54: 277-298
27. Brett EM (1966): Homocystinuria with epilepsy. *Proc R Soc Med.* 59: 484-487
28. Brill PW, Mitty HA, Gaull GE (1974): Homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: clinical-roentgenologic correlations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 121: 45-54

29. Bukovska G, Kery V, Kraus JP (1994): Expression of human cystathionine β -Synthase in *Escherichia coli*: Purification and characterization. *Protein Expression Purif.* 5: 442-448
30. Burlina AP, Edini C, Burlina AB (2002): Treatment of extrapyramidal symptoms in a patient with homozygous homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 25: 135-136
31. Calvert SM, Rand RJ (1995): A successful pregnancy in a patient with homocystinuria and a previous near-fatal postpartum cavernous sinus thrombosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 102: 751-752
32. Capoferri C, Besana C (1991): Delayed diagnosis of homocystinuria in a myopic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991. 229, 1: 99
33. Cardo E, Campistol J, Caritg J, Ruiz S, Vilaseca MA, Kirkham F, Blom HJ (1999): Fatal haemorrhagic infarct in an infant with homocystinuria. *Develop Med Child Neurol.* 41: 132-135
34. Carey MC, Donovan DE, Fitzgerald, Mc Auley FD (1968): Homocystinuria. I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med.* 45: 7-25
35. Carson NAJ, Cusworth DC, Dent CE, Field CMB, Neill DW, Westall RG (1963): Homocystinuria: a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch Dis Child.* 1963. 38: 425-436
36. Carson NAJ, Dent CE, Field CMB, Gaull GE (1965): Homocystinuria. Clinical and pathological review of ten cases. *J Pediatr.* 66: 565-583
37. Carson NAJ, Neill DW (1962): Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child.* 37: 505-13
38. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Adam BW, Levy HL (1996 Mar): Rapid diagnosis of homocystinuria and other hypermethioninemias from newborns' blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 42, 3: 349-55

39. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. (1993): Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 41: 72-77
40. Chen P, Poddar R, Tupa EV, Dibello PM, Moravec CD, Robinson K, Green R, Kruger WD, Garrow TA, Jacobsen DW (1999): Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Advan Enzyme Regul.* 39: 93-109
41. Chou SM, Waisman HA (1965): Spongy degeneration of the central nervous system. *Arch Pathol.* 79: 357-363
42. Chrzanowska BL, Nitzan M, Phillips LS, Schulman JD (1979 Jan): Homocysteic acid: an examination of its possible growth hormone-like activity. *Metabolism.* 28(1): 80-4.
43. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I (1991): Homocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med.* 324, 17: 1149-1155
44. Cline JD, Goyer RA, Lipion J, Mason RG (1971): Adult homocystinuria with ectopia lentis. *South Med J.* 64: 613-617
45. Cochran FB, Packman S (1992): Homocystinuria presenting as a sagittal sinus thrombosis. *Eur Neurol.* 32: 1-3
46. Cochran FB, Sweetman L, Schmidt K, Barsh G, Kraus PJ, Packman S (1990): Pyridoxine-unresponsive homocystinuria with an unusual clinical course. *Am J Med Gen.* 35: 519-522
47. Collins JE, Brenton DP (1990): Pancreatitis and homocystinuria. *J Inherited Metab Dis.* 13: 232-233
48. Constantine G, Green A (1987): Untreated Homocystinuria: a maternal death in a woman with four pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 94: 803-806

49. Coull BM, Malinow MR, Beamer N (1989): Elevated plasma homocyst(e)ine in acute stroke: relationship to risk factors. *Neurology*. 39 (Suppl 1): 303
50. Cross HE, Jensen AD (1973): Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol*. 75: 405-420
51. Cruysberg JRM, Boers GHJ, Trijbels JMF, Deutman AF (1996): Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ*. 313: 1037-1040
52. Cusworth DC, Dent CE (1969): Homocystinuria. *Br Med Bull*. 25: 42-47
53. Davous P, Rondot P (1983): Homocystinuria and dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 46: 283
54. De Franchis R, Kozich V, McInnes RR, Kraus JP (1994): Identical genotypes in siblings with different homocystinuric phenotypes: identification of three novel mutations in cystathionine β -synthase using an improved bacterial expression system. *Hum Mol Genet*. 3, 7: 1103-1108
55. De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G (1998 Apr): Clinical aspects of cystathionine beta-synthase deficiency: how wide is the spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria. *Eur J Pediatr*. 157 (Suppl 2): 67-70
56. De Groot PG, Willems C, Boers GHJ, Gonsalves MD, van Aken W, van Mourik JA (1983): Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest*. 13: 405-410
57. Dettmeyer R, Varchmin-Schultheiss K, Madea B (1998): Intracranial plasma cell granuloma and homocystinuria. *Pathol Res Pract*. 194, 3: 205-8
58. De Valk HW, van Eeden MK, Banga JD, van der Griend R, de Groot E, Haas FJ, Meuwissen OJ, Duran M, Smeitink JA, Poll-The BT, de Klerk JB, Wittebol-Post D, Rolland MO (1996 Jun): Evaluation of the presence of premature atherosclerosis

in adults with heterozygosity for cystathionine-beta-synthase deficiency. *Stroke*. 27, 6: 1134-1136

59. Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernandes H, Ramesh V, Morris AA (2004): Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr*. 144 (4): 545-548
60. Divisia A, Franco A, Sebag M, Kolodie L, Bonnet JL, Perret J (1976): Arterial and venous complications in a case of homocystinuria. Neurological aspects and discussion of the physiopathology. *Lyon Med*. 235: 499-502
61. Do KQ, Herrling PL, Streit P, Cuenod M (1988): Release of neuroactive substances: Homocystic acid as an endogenous agonist of NMDA receptor. *J Neural Transm*. 72: 185-190
62. Doherty LB, Rohr FJ, Levy HL (1991 Feb): Detection of phenylketonuria in the very early newborn blood specimen. *Pediatrics*. 87(2): 240-4.
63. Drayer JIM, Cleophas AJM, Trijbels JMF, Smals AGH, Kloppenborg PWC (1980): Symptoms, diagnostic pitfalls, and treatment of homocystinuria in seven adult patients. *Neth J Med*. 23: 89-94
64. Ducros V, Rousset J, Garambois K, Boujet C, Rolland MO, Valenti K, Bouillet L, Jaillard A, Favier A (2006): Severe hyperhomocysteinemia revealing homocystinuria in two young adults with mild phenotype. *Rev Med Interne*. 27 (2): 140-143
65. Dunn HG, Perry TL, Dolman CL (1966): Homocystinuria. A recently discovered cause of mental defect and cerebrovascular thrombosis. *Neurology (Minneap)*. 16: 407-420
66. Du Vigneaud V, Ressler C, Rachele JR (1950): The biological synthesis of „labile methyl groups“. *Science*. 112: 267-271

67. Von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B, Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G (1994): Effects of age, lipoproteins and hemostatic parameters on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thrombos.* 14, 3: 460-464
68. Ekinci B, Apaydin H, Vural M, Ozekmekci S (2004): Two siblings with homocystinuria presenting with dystonia and parkinsonism. *Mov Disor.* 19 (8): 962-964
69. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, Stevens MB (1995): Thermolabile 5, 10-methylentetrahydrofolate reductase as a cause of milde hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet.* 56: 42-150
70. Favre JP, Becker F, Lorcerie B, Dumas R, David M (1992): Vascular Manifestations in Homocystinuria. *Ann Vasc Surg.* 6, 3: 294-297
71. Finkelstein JD. Methionin metabolism in mammals (1990): *J Nutr Biochem.* 1: 228-237
72. Finkelstein JD, Harris BJ, Kyle WE (1972): Methionine metabolism in mammals: kinetic study of betaine-homocysteine methyltransferase. *Arch Biochem Biophys.* 153: 320
73. Finkelstein JD, Kyle WE, Harris BJ (1974): Methionin metabolism in mammals: regulatory effects of S-Adenosylhomocystein. *Arch Biochem Biophys.* 165: 774-779
74. Finkelstein JD, Kyle WE, Martin JJ, Pick AM (1975): Activation of Cystathionine synthase by adenosylmethionine and adenosylethionine. *Biochem Biophys Res Com.* 66, 1: 81-87
75. Finkelstein JD, Mudd SH, Irreverre F, Laster L (1964): Homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: the mode of inheritance. *Science.* 146: 785-787

76. Fleisher LD, Longhi RC, Tallan HH, Beratis NG, Hirschhorn K, Gaull GE (1974): Homocystinuria: investigations of cystathionine synthase in cultured fetal cells and the prenatal determination of genetic status. *J Pediatr.* 85: 677-680
77. Fowler B (2001): Methionine synthase and intracellular cobalamin transport. Vortrag auf der 15. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen vom 7.-9. März 2001 in Fulda, Deutschland
78. Fowler B, Jakobs C (1998): Post- and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr.* 157 (Suppl 2): 88-93
79. Fowler B, Kraus J, Packman S, Rosenberg LE (1978): Homocystinuria. Evidence for 3 distinct classes of cystathionine beta-synthase mutants in cultured fibroblasts. *J Clin Invest.* 61: 645-653
80. Francois J (1972): Ocular manifestations in aminoacidopathies. *Adv Ophthalmol.* 25, 28: 108
81. Freeman JM, Finkelstein JD, Mudd SH (1975): Folate-responsive homocystinuria and „schizophrenia“. A defect in methylation due to deficient 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase activity. *N Eng J Med.* 292: 491-496
82. Fritzer-Szekeres M, Blom HJ, Boers GHJ, Szekeres T, Lubec B (1998): Growth promotion by homocysteine but not by homocysteic acid: a role for excessive growth in homocystinuria or proliferation in homocysteinemia? *Biochim Biophys Acta.* 1407: 1-6
83. Fryer RH, Wilson BDM, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM (1993): Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb.* 13: 1327-33
84. Haedecke C, Anders AJ, Kellner H, Weiss N (1999 Apr): Multifocal bursitis in a patient with homozygous homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 22, 2: 185-6

85. Gallagher PM, Ward P, Tan S, Naughten E, Kraus JP, Sellar GC, McConnell DJ, Graham I, Whitehead AS (1995): High frequency (71%) of cystathionine β -synthase mutation G307S in Irish homocystinuria patients. *Hum Mutat.* 6: 177-180
86. Gaudier B, Remy J, Nuyts JP, Caron-Poitreau C, Bombart E, Foissac-Gegoux MC (1969): Etude radiologique des signes osseux de l'homocystinurie. *Arch Fr Pediatr.* 26: 963-975
87. Gaull GE, Rassin DK, Sturman JA (1968): Pyridoxine dependency in homocystinuria. *Lancet II.* 1302
88. Gaull GE, Sturman JA (1971): Vitamin B6 dependency in homocystinuria. *Br Med J.* 3: 532-533
89. Gaull GE, Sturman JA, Schaffner F (1974): Homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: enzymatic and ultrastructural studies. *J Pediatr.* 84: 381-390
90. Gaustadness M, Rüdiger N, Rasmussen K, Ingerslev J (2000): Familial thrombophilia associated with homozygosity for the cystathionine β -synthase c833T>C mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 1392-1395
91. Gaustadness M, Wilcken B, Oliveriusova J, McGill J, Fletcher J, Kraus JP, Wilcken DE (2002): The Molecular Basis of Cystathionine β -Synthase Deficiency in Australian patients: Genotype-Phenotype Correlations and Response to Treatment. *Hum Mutat.* 20: 117-126
92. Gerritsen T, Waisman HA (1964): Homocystinuria, an error in the metabolism of methionin. *Pediatrics.* 33: 413-20
93. Gfeller J, Budliger H (1966): Homocystinuria and os lunatum. *Lancet II.* 548
94. Giannini MJ, Coleman M, Innerfield (1975): Antithrombin activity in homocystinuria. *The Lancet.* 379: 1094

95. Gibson JP, Carson NJ, Neil WD (1964): Pathological findings in homocystinuria. *J Clin Pathol.* 14: 427-437
96. Göggerle M, Korall H (2001): Effektive Methoden zur Bestimmung des totalen Homocysteins im Plasma mit stabiler Isotopen-Verdünnungstechnik und Tandem-Massenspektrometrie. Vortrag auf der 15. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen vom 7.-9. März 2001 in Fulda, Deutschland
97. Goldstein JL, Campbell BK, Gartler SM (1972): Cystathionine synthase activity in human lymphocytes: induction by phytohemagglutinin. *J Clin Invest.* 51: 1034-1037
98. Gomber S, Dewan P, Dua T (2004): Homocystinuria: a rare cause of megaloblastic anemia. *Indian Pediatr.* 41 (9): 941-943
99. Gröbe H. Homocystinurie (1973): *DMW.* 98: 1313-1319
100. Gröbe H (1980a): Homocystinuria (cystathionine synthase deficiency). Results of treatment in late-diagnosed patients. *Eur J Pediatr.* 135: 199-203
101. Gröbe H (1980b): Homocystinurie. Stuttgart. Georg Thieme Verlag
102. Gröbe H, Bassewitz DBv (1972): Thromboembolische Komplikationen und Thrombozyten-anomalien bei Homocystinurie. *Z Kinderheilk.* 112: 309-320
103. Gu Z (1991): Identification of a molecular genetic defect in homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 49: 406
104. Guttormsen AB, Schneede J, Fiskerstrand T, Ueland PM, Refsum HM (1994 Oct): Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy human subjects. *J Nutr.* 124, 10: 1934-41.
105. Haedeker C, Anders AJ, Kellner H, Weiss N (1999 Apr): Multifocal bursitis in a patient with homozygous homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 22, 2: 185-6

106. Hagberg B, Hambraeus L, Bensch K (1970): A case of homocystinuria with a dystonic neurological syndrome. *Neuropediatric. 1*: 337-343
107. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R (1974): Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Eng J Med. 291*: 537-43
108. Harris ED, Sjoerdsma A (1966): A collagen profile in various clinical conditions. *Lancet. 2*: 707-711
109. Heinecke JW (1988): Superoxide-mediated oxidation of low density lipoprotein by thiol. In: Cerruti PA, Fridovich I, McCord JM (eds.). *Oxy-radicals in molecular biology and pathology*. New York:Alan R Liss. 443-57
110. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A (1987): The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low-density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem. 262*: 10098-103
111. Herman J, Miller JH, Wang F (1996): Hyperlucent lung secondary to homocystinuria. *Pediatr Radiol. 26*: 672-674
112. Holmgren G, Hambraeus L, Lestrup E, Tangen O (1974 Nov): The effect of pyridoxine on platelet adhesiveness in homocystinuria. *Neuropadiatrie. 5, 4*: 402-9
113. Hong HS, Lee HK, Kwon KH (1997): Homocysteinuria presenting with portal vein thrombosis and pancreatic pseudocyst: a case report. *Pediatr Radiol. 27*: 802-804
114. Hopkins J, Townley RRW, Shipman RT (1969): Cerebral thrombosis in a patient with homocystinuria. *J Pediatr. 75*: 1082-1084
115. Hou JW, Wang TR (1994): Pyridoxine-responsive homocystinuria with ruptured sinus of Valsalva in a Chinese boy. *J Inher Metab Dis. 17*: 759

116. Hu FL, Gu Z, Kozich V, Kraus JP, Ramesh V, Shih VE (1993): Molecular basis of cystathionine β -synthase deficiency in pyridoxine responsive and nonresponsive homocystinuria. *Hum Mol Genet.* 2, 11: 1857-1860
117. Hubmacher D, Tiedemann K, Bartels R, Brinckmann J, Vollbrandt T, Batge B, Notbohm H, Reinhardt DP (2005): Modification of the structure and function of fibrillin-1 by homocysteine suggests a potential pathogenetic mechanism in homocystinuria. *J Biol Chem.* 280 (41): 34946-34955
118. Hultberg B, Agarghi A, Andersson L, Brattström A, Isaksson A, Israelsson B, Agardhi CD (1991): Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy but not severe retinopathy in Types I diabetes mellitus. *Scand J Clin Invest.* 51: 277-282
119. Hurwitz LJ, Chopra JS, Carson HAJ (1968): Elektromyographic evidence of a muscle lesion in homocystinuria. *Acta Paediatr Scand.* 57: 401-404
120. Ilan Y, Eid A, Rivkind AI, et al. (1993): Gastrointestinal involvement in homocystinuria. *J Gastroenterol Hepatol.* 8: 60-62
121. Irons M, Levy HL (1986): Metabolic Syndromes with Dermatologic Manifestations. *Clin Rev Allergy.* 4: 101-124
122. Isherwood DM (1996 Oct 26): Homocystinuria. *BMJ.* 313, 7064: 1025-6
123. Kaeser AC, Rodnight R, Ellis BA (1969): Psychiatric and biochemical aspects of a case of homocystinuria. *J Neurol Neurosurg psychiatry.* 32: 88-93
124. Kalkanoglu HS, Coskun T, Aydogdu SD, Tokatli A, Gürgey A (2001): Factor V Leiden mutation in Turkish patients with homouzygous cystathionine β -synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 24: 367-369
125. Kang ES, Byers RK, Gerald PS (1970): Homocystinuria. Response to pyridoxine. *Neurology (Minneap).* 20: 503-507

126. Kang HS, Kim DG, Yoon BW (1998): Superior sagittal sinus thrombosis with homocystinuria and deficiency of antithrombin III and factor VII: case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 140(2): 196-8.
127. Kang SS, Wong PWK, Becker N (1979): Protein bound homocyst(e)ine in normal subjects and in patients with homocystinuria. *Pediatr Res*. 13: 1141-1143
128. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR (1992) Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr*. 12: 279-98
129. Kang SS, Wong PWK, Norusis M (1987): Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism*. 36: 458-62
130. Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N (1991): Thermolabile methyltetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J. Hum Genet*. 48: 536-545
131. Katzenschlager R, Burgmann H, Ehringer H, Minar E (2000): Vasospasmus: a rare manifestation of homocystinuria. *VASA*. 29: 84-86
132. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, Barron M, Picard EH, Mandell R, Shih VE (2003 Jan 28): Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Neurology*. 60(2): 275-9
133. Kempster PA, Brenton DP, Gale AN, et al. (1988): Dystonia in homocystinuria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 51: 859-862
134. Kennedy C, Shih VE, Rowöland LP (1965): Homocystinuria: a report in two siblings. *Pediatrics*. 36: 736-741
135. Kerrin D, Eaton DM, Livingston J (1996): Homocystinuria Presenting with Sagittal Sinus Thrombosis in Infancy. *J Child Neurol*. 11: 70-71

136. Kery V, Bukovska G, Kraus JP (1994): Transsulfuration depends on heme in addition to pyridoxal 5'-phosphate. Cystathionine β -synthase is a heme protein. *J Biol Chem.* 269: 25283-25288
137. Kery V, Poneleit L, Meyer J, Manning MC, Kraus JP (1999): Binding of pyridoxal 5'-phosphate to the heme protein-human cystathionine β -synthase. *Biochemistry.* 38: 2716-2724
138. Keskin S, Yurdakul F (1996 May): Parkinsonian Manifestations in a Patient With Homocystinuria. *J Child Neurol.* 11, 3: 235-236
139. Kluijtmans LAJ, Boers GHJ, Kraus JP, van den Heuvel LPWJ, Cruysberg JRM, Trijbels FJM, Blom HJ (1999): The molecular basis of cystathionine β -synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet.* 65: 59-67
140. Kluijtmans LAJ, Boers GHJ, Verbrugge B, Trijbels FJM, Novaka IRO, Blom HJ (1998): Homozygous cystathionine β -synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylenetetrahydrofolat reductase in the risk of venous thrombosis. *Blood.* 91: 2015-2018
141. Koch HG, Ullrich K, Deufel T, Harms E (1994 May): High prevalence of a splice site mutation in the cystathionine β -synthase gene causing pyridoxine nonresponsive homocystinuria. In: Sixth international congress, Inborn errors of Metabolism, Mailand, 27.-31. May 1994
142. Komrower GM (1967): Dietary treatment of homocystinuria. *Am J Dis Child.* 113: 98
143. Komrower GM, Wilson VK (1963): Homocystinuria. *Proc R Soc Med.* 56: 996-997
144. Kornhuber J, Bormann J, Hübers M, Rusche K, Riederer P (1991): Effects of the 1-amino-adamantes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol.* 206: 297-300

145. Kozich V, Kraus JP (1992): Screening for mutations by expressing patients cDNA segments in E. coli: Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Hum Mut.* 1: 113-123
146. Kraus JP (1994): Molecular basis of phenotype expression in homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 17: 383-390
147. Kraus JP, Le K, Swaroop M, Ohura T, Tahara T, Rosenberg LE, Roper MD, Kozich V (1993): Human cystathionin β -synthase cDNA: sequence, alternative-splicing and expression in cultured cells. *Hum Mol Genet.* 2, 10: 1633-1638
148. Kraus JP, Oliveriusov J, Sokolova J, Kraus E, Vlecek C, de Franchis R, Maclean KN, Bao L, Bukovska G, Patterson D, Paces V, Ansorge W, Kozich V (1998): The human cystathionine β -synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing and polymorphisms. *Genomics.* 52: 312-324
149. Kraus JP, Packman S, Fowler B, Rosenberg LE (1978): Purification and properties of cystathionine β -synthase from human liver. *J Biol Chem.* 253: 6523
150. Kraus JP, Rosenberg LE (1983): Cystathionine β -Synthase from human liver: improved purification scheme and additional characterization of the enzyme in crude and pure form. *Arch Biochem Biophys.* 222, 1: 42-52
151. Kraus JP, Williamson CL, Firgaira FA, Yang-Feng TL, Munke M, Francke U, Rosenberg LE (1986 Apr): Cloning and screening with nanogram amounts of immunopurified RNAs: cDNA cloning and chromosomal mapping of cystathionine beta-synthase and the beta subunit of propionyl-CoA carboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 83, 7: 2047-51
152. Kurczynski TW, Muir WA, Fleisher LD, Palomaki JF, Gaull GE, Rassin DK, Abramowsky C (1980): Maternal homocystinuria: studies of an untreated mother and fetus. *Arch Dis Child.* 55: 721-723

153. Labrune P, Perignon JL, Rault M, Brunet C, Lutun H, Charpentier C, Saudubray JM, Odievre M (1990 Aug): Familial hypermethioninemia partially responsive to dietary restriction. *J Pediatr.* 117 (2 Pt 1): 220-6
154. Lamon JM, Lenke RR, Levy HL, Schulman JD, Shih VE (1981): Selected metabolic diseases. *Genetic diseases in Pregnancy*, edited by Schulman JD, Simpson JL, New York, Academic Press. 1-55
155. Lawson-Yuen A, Levy HL (2006): The use of Betain in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab.* Epub ahead of print.
156. Lentz SR, Sadler JE (1991): Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest.* 88: 1906-14
157. Leuenberger S, Faulborn J, Sturrock G, Gloor B, Rehorek R, Baumgartner R (1984 Jun 2): Vascular and ocular complications in a child with homocystinuria. *Schweiz Med Wochenschr.* 114(22): 793-8
158. Levy HL (1996): Reproductive Effects of Maternal Metabolic Disorders: Implications for Pediatrics and Obstetrics. *Turk J Pediatr.* 38: 335-344
159. Levy HL, Vargas JE, Waisbren SE, Kurczynski TW, Roeder ER, Schwartz RS, Rosengren S, Prasad C, Greenberg CR, Gilfix BM, MacGregor D, Shih VE, Bao L, Kraus JP (2002 Aug): Reproductive fitness in maternal homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 25, 4: 299-314.
160. Liebermann TW, Podos SM, Hartstein J (1966): Acute glaucoma, ectopia lentis and homocystinuria. *Am J Ophthalmol.* 61: 252-255
161. Loscalzo J (1996): The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 98: 5-7

162. Lu CL, Hou JW, Wang PJ, Chiu HH, Wang TS (1996): Homocystinuria Presenting as Fatal Common Carotid Artery Occlusion. *Pediatr Neurol.* 15, 2: 159-162
163. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH (1996 Apr 12): Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta.* 1315, 3: 159-62
164. Ludolph AC, Masur H, Oberwittler C, Koch HG, Ullrich K (1992): Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria. 1992. 152, 3: 271
165. Machill G, Grimm U, Ahlbehrendt I, Buhrdel P, Tittelbach-Helmrich W, Naumann A, Bohme HJ, Seidlitz G, Schneider T (1994): Results of selective screening for inborn errors of metabolism in the former East Germany. *Eur J Pediatr.* 153, 7 (Suppl 1): 14-16
166. Mack CL, Emerick KM, Kovarik P, Charrow J (2001): Early Speech Delay and Hepatitis as Presenting Signs of Homocystinuria. *J Pediatr Gast Nutr.* 33: 221-223
167. Makins RJ, Gertner DJ, Lee PJ (2000): Acute pancreatitis in homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 23: 190-191
168. Malinow MR, Nieto FJ, Szloko M, Chambless LE, Bond G (1993): Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: the Artherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 87: 1107-13
169. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir R, Jacobs C, Fowler B, Seligsohn U (1996): Coexistence of homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis. *New Engl J Med.* 334: 763-768
170. Marchal G, Giroud M, Nivelon A, Saudubray JM, Becker F, Martin F, Dumas R (1989): Late manifestation of homocystinuria by aphasia and spasm of external iliacal arteries. *Ann Med interne. Paris.* 140: 520-2

171. Martenet AC, Witmer R, Speiser P (1967): Altérations oculaires dans l'homocystinurie. *Ophthalmologica*. 154: 318-323
172. Maslen CI (1991): Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. *Nature*. 1991. 352: 334-337
173. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K (1996): Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 27: 517-527
174. McCully KS (1969): Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 56: 111-28
175. McCully KS (1993): Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis. *Ann Clin Lab Sci*. 23: 477-93
176. McCully KS (1996): Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*. 2: 286-9
177. McCully KS, Vezeridis MP (1988 Jan): Homocysteine thiolactone in arteriosclerosis and cancer. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 59(1): 107-119
178. McCully KS, Wilson RB (1964): Homocystinuria theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 1975. 22: 215-227
179. McDonald L, Bray C, Field C, Love F, Davies B (1964): Homocystinuria, thrombosis, and the blood-platelets. *Lancet I*. 745-746
180. McKusick VA (1966): *Heritable Disorders of Connective Tissue*. 3th edn. St. Louis: CV Mosby.
181. McKusick VA (1972): *Heritable Disorders of Connective Tissues*, 4th edn. St. Louis: CV Mosby. 224-281

182. McKusick VA, Hall JG, Char F (1971): The clinical and genetic characterization of homocystinuria. In: Carson NAJ, Raine DN (eds). Inherited disorders of sulphur metabolism. Churchill Livingstone, Edingburgh. 179-203
183. Michalski A, Leonard JV, Taylor DS (1988 May): The eye and inherited metabolic disease: a review. *J R Soc Med.* 81(5): 286-90
184. Miller JW, Nadeau MR, Smith D, Selhub J (1994): Folate-deficiency-induced homocysteinemia in rats: disruption of S-Adenosylmethionines co-ordinate regulation of homocysteine metabolism. *Biochem J.* 298: 415-419
185. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, Burke H, Conley MR, Lee YJ, Mayne PD, Weir DG, Scott JM (1999): Methylentetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am J Hum Genet.* 86: 71-74
186. Molicka EW, Slooten Hv, Lelij Avd, Suttorp-Schulten MSA (1999 Nov): Delayed diagnosis of homocystinuria as a cause of vascular retinal occlusion in young adults. *Br J Ophthalmol.* 83. 11: 1310-1311
187. Monreal M, Callejas JM, Martorell A, Silveira P, Gallego M, Lafoz E, Casals A (1991 Jan-Feb): Occlusive arterial disease as a form of presentation of homocystinuria. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 32, 1: 137-138.
188. Morreels CL, Fletcher BD, Weilbaecher RG, Dortst JP (1968): The Roentgenographic Features of Homocystinuria. *Radiology.* 90:1150-1158
189. Morrow G III, Barness LA (1972): Combined vitamin responsiveness in homocystinuria. *J Pediatr.* 81: 946-954
190. Motulsky AG (1996): Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet.* 58: 17-20

191. Mpofu C, Alani SM, Whitehouse C, Fowler B, Wraith JE (1991): No sensory neuropathy during pyridoxine treatment in homocystinuria. *Arch Dis Child*. 66: 1081-1082
192. Mudd SH, Edwards WA, Loeb PM, Brown MS, Laster L (1970 Sep): Homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: the effect of pyridoxine. *J Clin Invest*. 49(9): 1762-73.
193. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L (1964): Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science*. 143: 1443-1445
194. Mudd SH, Havlik R, Levy HL, McKusick VA, Feinleib M (1981): A study of cardiovascular risk in heterozygotes for homocystinuria. *Am J Hum Genet*. 33: 883-893
195. Mudd SH, Levy HL (1978): Disorders of transsulfuration. In: Stanbury HB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds.). *The metabolic basis of inherited diseases*, 4th edn. New York. McGraw-Hill. 458-503
196. Mudd SH, Levy HL (1983): Disorders of transsulfuration. In: Stanbury HB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds.). *The metabolic basis of inherited diseases*, 5th edn. New York, McGraw-Hill Book Co. 522-559
197. Mudd SH, Levy HL, Skovby F (1989): Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 6th edn. New York, McGraw-Hill. 693-734
198. Mudd SH, Levy HL, Skovby F (1995): Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th edn. New York, McGraw-Hill. 1279-1328
199. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers G, Bromberg IL, Cerone R, Fowler B, Gröbe H, Schmidt H, Schweitzer L (1985): The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 37: 1-31

200. Mulvihill A, O'Keefe M, Yap S, Naughten E, Howard P, Lanigan B (2004): Ocular axial length in homocystinuria patients with and without ocular changes: effects of early treatment and biochemical control. *JAAPOS*. 8 (3): 254-258
201. Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, Howard PM, Naughten ER (2001 Oct): Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS*. 5(5): 311-5.
202. Munke M, Kraus JP, Ohura T, Francke U (1988): The gene for cystathionine β -synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to the proximal mouse chromosome 17. *Am J Hum Genet*. 42: 550-559
203. Naughten ER, Xap S, Mayne PD (1998): Newborn screening for homocystinuria: Irish and world wide experience. *Eur J Pediatr*. 157 (Suppl 2): 84-87
204. Nelson LB, Maumenee ICH (1982 Nov-Dec): Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol*. 27(3): 143-160
205. Newman G, Mitchell JRA (1984): Homocystinuria presenting as multiple arterial occlusions. *Quart J Med*. 210: 251-8
206. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. (1995): Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profil: the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 274: 1526-33
207. Ohtake H, Hase Y, Sakemoto K, Oura T, Wada Y, Kodama H (1995): A new method to detect homocysteine in dried blood spots using thin layer chromatography. *Screening*. 4: 17-26
208. Orendac M, Kozich V, Zeman J, Hyanek J, Bzduch V, Misovicova N, Marklova E, Vadurova L, Pijackova A (2000 Aug 16): Clinical picture of homocystinuria with cystathionine beta-synthase deficiency in 19 Czech and Slovak patients. *Cas Lek Cesk*. 139(16): 500-7.

209. Owen EP, Human L, Carolossen AA, Harley EH, Odendaal HJ (1997 Jul): Hyperhomocysteinemia-A Risk Factor For Abruption Placentae. *J Inherit metab Dis.* 20, 3: 359-62
210. Paoli D, Pierro L (1998): Bilateral Occlusion of the Central Retinal Artery in a Homocystinuric Patient: The Role of Echography. *Ophthalmologica.* 212 (Suppl 1): 95-98
211. Parkinson MS (1969): Therapeutic problems of adolescent homocystinuria. *Proc R Soc Med.* 62: 909-910
212. Parrot F, Redonnet-Vernhet I, Lacombe D, Gin H (2000): Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients. *J Inherit Metab Dis.* 23: 338-340
213. Patil RV, Kulthe SG, Boby KF, et al. (1995): Chronic pancreatitis in homocystinuria. *Indian Pediatr.* 32: 469-470
214. Perry TL, Hansen S, Love DL, Crawford LE, Tischler B (1968): Treatment of homocystinuria with a low-methionine diet, supplemental cystine, and a methyl donor. *Lancet II.* 474-478
215. Price J, Vickers CF, Brooker BK (1968): A case of homocystinuria with noteworthy dermatological features. *J Ment Defic Res.* 12: 111-118
216. Pullin CH, Bonham JR, McDowell IFW, Lee PJ, Powers HJ, Wilson JF, Lewis MJ, Moat SJ (2002): Vitamin C therapy ameliorates vascular endothelial dysfunction in treated patients with homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 25: 107-118
217. Pullon DH (1988 Jan 27): Aspects of treatment of homocystinuria: an illustrative case report. *N Z Med J.* 101(838): 10-1.
218. Pyeritz RE(1993): Homocystinuria. In: McKusick's VA, Beighton P (eds.): *Heritable disorders of connective tissues.* 5th ed. St. Louis, Mosby. 137-178

219. Quéré I, Gris J-C, Dauzat M (2005): Homocysteine and venous thrombosis. *Sem Vasc Med.* 5(2): 183-189
220. Rahman M (1971): Homocystinuria. Review of four cases. *Br J Ophthalmol.* 55: 338-342
221. Ramsey RB, Scott T, Banik NL (1977): Fatty acid composition of myelin isolated from the brain of a patient with cellular deficiency of co-enzyme forms of vitamin B12. *J Neurol Sci.* 34: 221-232
222. Ramsey MS, Yanoff M, Fine BS (1972): The ocular histopathology of homocystinuria. A light and electron microscopic study. *Am J Ophthalmol.* 74: 377-385
223. Rassin DK, Longhi RC, Sternowsky HJ, Sturman JA, Gaull GE (1977): Homocysteine and cysteine loads in patients with homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: Effects of vitamin B6. *Clin Chim Acta.* 79: 197-210
224. Ratnoff OD (1968): Activation of hageman factor by L-Homocystine. *Science.* 162: 1007-1009
225. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF (2004): Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr.* 144 (6): 830-832
226. Refsum H, Helland S, Ueland PM (1985): Radioenzymatic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem.* 31, 4: 624-628
227. Reish O, Townsend D, Berry SA, Tsai MY, King RA (1995): Tyrosinase inhibition due to interaction of homocyst(e)ine with copper: the mechanism for reversible hypopigmentation in homocystinuria due to cystathionin beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 57: 127-132
228. Ritchie JWK, Carson NAJ (1973): Pregnancy and Homocystinuria. *J Obstet Gynaecol.* 80: 664-669

229. Rodgers GM, Conn MT (1990): Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood*. 75: 895-901
230. Rodgers GM, Kane WH (1986): Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest*. 77: 1909-1916
231. Roper MD, Kraus JP (1992): Rat cystathionine β -synthase: Expression of four alternatively spliced isoforms in transfected cultured cells. *Arch Biochem Biophys*. 298, 2: 514-521
232. Rose DP, Braidman IP (1971 Jun). Excretion of tryptophan metabolites as affected by pregnancy, contraceptive steroids, and steroid hormones. *Am J Clin Nutr*. 24, 6: 673-83
233. Rubba P, Faccenda F, Pauciullo P, Carbone L, Mancini M, Strisciuglio P, Carozzo R, Sartorio R, Del Giudice E, Andria G (1990): Early signs of vascular disease in homocystinuria: a noninvasive study by ultrasound methods in eight families with Cystathionin-Beta-Synthase deficiency. *Metabolism*. 39: 1191-119
234. Saeed M, Cohan RH, German DC (1987): Vascular injury and thromboembolism in a young woman. *Invest Radiol*. 22: 62-65
235. Sakai LY. Disulfide bonds crosslink molecules of fibrillin in the connective tissue space 1990. In Tamburro A, Davidson J (eds): *Elastin: Chemical and Biological Aspects*. Galatina, Italy, Congedo Editore. 213
236. Sakai LY, Keene DR, Engvall E (1986): Fibrillin, a new 350-kD glykoproteine, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 103: 2499-2509
237. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bachinger HP (1991 Aug): Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem*. 66, 22: 14763-70

238. Sardharwalla IB, Jackson SH, Dawn Hawke H, Sasskotsak A (1968): Homocystinuria. A study with low-methionine diet in three patients. *Canad med Ass J.* 99: 731
239. Schaumburg HH, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ (1983): Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Eng J Med.* 309: 345-348
240. Schedewie H, Willich E, Gröbe H, Schmidt H, Müller KM (1973): Skeletal findings in homocystinuria: a collaborative study. *Pediatr Radiol.* 1: 12-23
241. Schienle HW, Seitz R, Rohner I, Lerch L, Krumpholz B, Krauss G, Fowler B, Baumgartner R, Willenbockel U, Egbring R (1994 Dec): Coagulation factors and markers of activation of coagulation in homocystinuria (HOCY): a study in two siblings. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 5, 6: 873-8
242. Schlesselmann JJ (1979): How does one assess the risk of abnormalities from human in vitro fertilization? *Am J Obstet Gynecol.* 135: 135-148
243. Schimke RN, McKusick VA, Huang T, Pollack AD (1965): Homocystinuria. Studies of 20 Families with 38 affected members. *JAMA.* 193: 711-719
244. Schmidt H, Lutz P (1971): Homocystinurie in Mitteleuropa. *DMW.* 45: 1737-1743
245. Schulman JD, Mudd SH, Shulman NR, Landvater L (1980): Pregnancy and thrombophlebitis in homocystinuria. *Blood.* 56: 326
246. Sebastio G, Sperandeo MP, Panico M, de Franchis R, Kraus JP, Andria G (1995): The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency in Italian families, and report of four novel mutations. *Am J Hum Genet.* 56: 1324-1333
247. Selhub J, Jacques PF, Bostoma AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PH, Schaefer EJ, Rosenberg ICH (1995): Association between

plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *New Engl J Med.* 332: 286-291

248. Selhub J, Miller JW (1992): The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr.* 55: 131-138
249. Shields DC, Kirke PN, Mills JL, Ramsbottom D, Molloy AM, Burke H, Weir DG, Scott JM, Whitehead AS (1999): The „thermolabile“ variant of methylenetetrahydrofolate reductase and neurale tube defects: an evaluation of genetc risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother. *Am J Hum Genet.* 64: 1045-1055
250. Shih VE, Fringer JM, Mandell R, Kraus JP, Berry GT, Heidenreich RA, Korson MS, Levy HL, Ramesh V (1995): A missense mutation (I278T) in the cystathionine \square -synthase gene prevalent in pyridoxine-responive homocystinuria and associated with the mild clinical phenotype. *Am J Hum Genet.* 57: 34-39
251. Shoji Y, Takahashi T, Sato W, Shoji Y, Takada G (1998): Acute life-threatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 21: 439-440
252. Skovby F (1989): Inborn errors of metabolism causing homocysteinemia and related vascular involvement. *Haemostasis.* 19 (Suppl 1): 4-9
253. Skovby F, Kraus JP, Rosenberg LE (1984): Homocystinuria: Biogenesis of cystathionine \square -Synthase subunits in cultured fibroblasts and in an in vitro translation system programmed with fibroblast messenger RNA. *Am J Um Genet.* 36: 452-459
254. Smith SW (1967 May): Roentgen Findings in Homocystinuria. *Am J Roentgenol.* 100: 147-154
255. Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S (1981): The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatr.* 99, 3: 467-472

256. Snyderman SE (2006): Liver failure and neurologic disease in a patient with homocystinuria. *Mol Genet Metab.* 87 (3): 210-12
257. Snyderman SE, Sansaricq C (1997 Apr 25): Newborn screening for homocystinuria. *Early Hum Dev.* 48, 1-2: 203-207
258. Spaeth GL, Barber GW (1965): Homocystinuria in an mentally retarded child and her normal cousin. *Trans Am Acad Ophthalmol Oto-Laryngol.* 69: 912-930
259. Spaeth GL, Barber GW (1967): Prevalence of homocystinuria among the mentally retarded: evaluation of a specific screening test. *Pediatrics.* 40: 586-589
260. Spiro HR, Schimke RN, Welch JP (1965): Schizophrenia in a patient with a defect in methionine metabolism. *J Nerv Ment Dis.* 141: 285-290
261. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J (1988): Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest.* 81: 466-74
262. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Lindenbaum J (1986): Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass-spectrometry. *J Clin Invest.* 77: 1606-12
263. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. (1993). Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 91: 308-18
264. Stamler JS, Slivka A (1996 Jan): Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev.* 54(1 Pt 1): 1-30
265. Starkebaum G, Harlan JM (1986): Endothelial cell injury due to Copper-catalysed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest.* 77: 1370-1376

266. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB (1992 May 2): Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet*. 339: 1122-1123
267. Stern JM, Saver JL, Boldy RM, De Gregorio F (1998): Homocysteine Associated Hypercoagulability and Disseminated Thrombosis. *Angiology*. 49, 9: 765-670
268. Stio F, Battisti G, Felici A, Marigliani M, De Vita M, Finizio R, Fabrizio G, Porcelli C, Granai AV (1993): Patologia vascolare giovanile da omocistinuria. Presentazione di un caso clinico. *Giorn Chir*. 14, 1: 37-40
269. Streck EL, Zugno AI, Tagliari B, Wannmacher CMD, Wajner M, Wyse ATS (2002 June): Inhibition of Na⁺ K⁺-ATPase Activity by the Metabolites Accumulating in Homocystinuria. *Met Br Dis*. 17(2): 83-91
270. Sudarshan A, Kopietz L (1986): Corneal Changes in Homocystinuria. *Ann Ophthalmol*. 18:60
271. Surtees R (1998): Demyelination and inborn errors of the single carbon transfer pathway. *Eur J Pediatr*. 157 (Suppl 2): 118-121
272. Suzuki K, Murakami K, Tomita T, Suzuki Y, Takahashi N, Kurahashi K, Ohura T, Nishijima M (2004): A case of young adult presenting with cerebral infarction caused by homocystinuria. *No To Shinkei*. 56 (9): 781-784
273. Swift M, Morrell D (1982): Cardiovascular risk in homocystinuria family members. *Am J Hum Genet*. 34: 1016-1018
274. Tada K, Tateda H, Arashima S, Sakai K, Kitagawa T, Aoki K, Suawa S, Kawamura M, Oura T, Takesada M, Kuroda Y, Yamashita F, Matsuda I, Naruse H (1984): Follow-up study of a nation-wide neonatal screening program in Japan. *Eur J Pediatr*. 142: 204

275. Takebayashi S, Gröbe H, Bassewitz DBv, Themann H (1971): Feinstrukturelle Aspekte der Gefäßveränderungen bei Homocystinurie. *Virchows Archiv (Pathol Anat)*. 354: 44-51
276. Taly AB, Nagaraja D, Subhash MN (1986): Homocystinuria-A cause for stroke in young. *JAPI*. 34, 8: 598-599
277. Taoka S, Ohja S, Shan X, Kruger WD, Banerjee R (1998): Evidence for heme-mediated redox regulation of human cystathionine β -synthase activity. *J Biol Chem*. 273: 25179-25184
278. Thirup P, Ekelund S (1999): Day-to-day, postprandial, and orthostatic variation of total plasma homocysteine. *Clinical Chemistry*. 45: 1280-1283
279. Thomas RP, Hollowell JG, Peters HJ, Coryell ME, Lester RH (1966): Homocystinuria and ectopia lentis in negro family. *JAMA*. 198: 560-562
280. Topaloglu AK, Sansaricq C, Snyderman SE (2001): Influence of Metabolic Control on Growth in Homocystinuria due to Cystathionine B-Synthase Deficiency. *Pediatr Res*. 49: 796-798
281. Tsai MY, Welge BG, Hanson NQ, Bignell MK, Vessey J, Schwichtenberg K, Yang F, Bullemer FE, Rasmussen R, Graham KJ (1999): Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery diseases. *Atherosclerosis*. 143: 163-170
282. Ubbink JB, van der Merwe A, Delpont A, et al. (1996): The effect of a subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest*. 98: 177-84
283. Ubbink JB, Vermaak WJ, Bissbort S (1991 April 19): Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr*. 565(1-2): 441-446

284. Ueland PM, Refsum H (1989): Plasma homocysteine. A risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med.* 114: 473-501

285. Ueland PM, Refsum H, Blattström L (1992): Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB (ed): *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function.* New York, Marcel Dekker Inc. 183-236

286. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH (1993): Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem.* 39, 3: 1764-1779

287. Uhlenhof BW, Mudd SH (1968): Cystathionine synthase in tissue cultured derived from human skin: enzyme defect in homocystinuria. *Science.* 160: 1007-1009

288. Valle D, Pai GS, Thomas GH, Pyeritz RE (1980): Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency: clinical manifestations and therapy. *Johns Hopkins Med J.* 146: 110-117

289. Vandresse JH, De Saint Hubert E, Evrard P (1978): Homocystinuria and carotid arteriography. *Neuroradiology.* 17: 57-58

290. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE (1980): Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res.* 18: 113-121

291. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J (1998): Strategies for the treatment of cystathionine β -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr.* 157 (Suppl 2): 71-76

292. Welch GN, Loscalzo J (1998 Apr 9): Homocysteine and Atherothrombosis. Review. *N Engl J Med.* 338(15): 1042-50

293. Westerman MP, Greenfield GB, Wobing PWK (1974): „Fish vertebrae“, homocystinuria and sickle cell anemia. JAMA. 1974. 230: 261-262
294. Whiteman PD, Clayton BE, Ersser RS, Lilly P, Seakins JWT (1979): Changing incidences of neonatal hypermethioninaemia: Implications for the detection of homocystinuria. Arch Dis Child. 54: 593
295. Wiklund O, Fager A, Lundstam U, Masson P, Hultberg B (1996): N-acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein(a) levels. Atherosclerosis. 119: 99-106
296. Wilcken DEL, Dudmann NPB, Tyrrel PA (1985): Homocystinuria Due to Cystathionin β -Synthase Deficiency. The Effects of Betaine Treatment in Pyridoxine-Responsive Patients. Metabolism. 34: 1115-1121
297. Wilcken DEL, Gupta VJ (1979): Sulphur containing aminoacids in chronic renal failure with particular references to homocystine and cysteine-homocysteine-mixed disulphide. Europ J Clin Invest. 9: 301-307
298. Wilcken B, Turner B (1973): Homocystinuria: reduced folate levels during pyridoxine treatment. Arch Dis Child. 48: 58-62
299. Wilcken B, Turner G (1978): Homocystinuria in New South Wales. Arch Dis Child. 53: 242-245
300. Wilcken DEL, Wilcken B (1976): The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J Clin Invest. 57: 1079-1082
301. Wilcken DEL, Wilcken B (1997): The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inherit Metab Dis. 20: 295-300
302. Wilcken DEL, Wilcken B, Dudman NPB, Tyrrelli PA (1983): Homocystinuria-the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Eng J Med. 309, 8: 448-453

303. Wilson KM, Lentz BS, Lentz SR (2005): Mechanisms of the Atherogenic Effects of Elevated Homocysteine in Experimental Models. *Sem Vasc Med.* 5(2): 163-171
304. Wilson RS, Ruiz RS (1969): Bilateral central retinal artery occlusion in homocystinuria. A case report. *Arch Ophthalmol.* 82: 267-268
305. Wu LL, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR, Hopkins PN (1994): Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem.* 40: 552-561
306. Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, Okoh J, Pomper M, Tangermann A, Wagner C, Stabler SP, Allen RH, Mudd SH, Braverman N (2002): Progressive Cerebral Edema Associated With High Methionine Levels and Betaine Therapy in a Patient With Cystathionine β -Synthase (CBS) Deficiency. *Am J Med Genet.* 108: 57-63
307. Yap S, Barry-Kinsella C, Naughten ER (2001 Apr): Maternal pyridoxine non-responsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG.* 108, 4: 425-8
308. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, Walter JH, Howard PM, Naughten ER (2001 Dec): Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21, 12: 2080-5
309. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DEL, Boers GHJ (2000): Vascular complications of severe Hyperhomocysteinemia in Patients with Homocystinuria due to Cystathionine β -Synthase Deficiency: Effects of Homocysteine-Lowering Therapy. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 26, 3: 335-340
310. Yap S, Naughten E (1998): Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis.* 21: 738-747

311. Yap S, O'Donnell KA, O'Neill C, Mayne PD, Thomton P, Naughten E (1999): Factor V Leiden (Arg506Gln), a confounding genetic risk factor but not mandatory for the occurrence of venous thromboembolism in homozygotes and obligate heterozygotes for cystathionine beta-synthase deficiency. *Thromb Haemost.* 81(4): 502-505
312. Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER (2001 Aug): The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 24, 4: 437-47
313. Yoshida I, Sakaguchi Y, Nakano M, Yamashita F, Hitoshi T (1985): Pyridoxal phosphate-induced liver injury in a patient with Homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 8: 91
314. Zweifler AJ, Allen RJ (1971): An intrinsic blood platelet abnormality in an homocystinuric boy, corrected by pyridoxine administration. *Thromb Diath Haemorrh.* 26: 15-21

6. Lebenslauf

<u>Persönliche Daten</u>	Christina Leyendecker geboren am 02. März 1977 in Bonn
<u>Schulbildung</u>	1983-1987 Katholische Grundschule St. Nikolaus, Bonn 1987-1996 Städtisches Clara-Schumann-Gymnasium, Bonn
<u>Studium</u>	Studium der Humanmedizin: 1997-1999 Vorklinischer Abschnitt an der Friedrich-Wilhelm-Universität, Bonn 1999-2003 Klinischer Abschnitt an der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster 1999 Ärztliche Vorprüfung 2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 11/2002-11/2003 Praktisches Jahr: 1. Tertial: Chirurgie am Spital Bülach (Schweiz) unter der Leitung von PD Dr. med. U. Neff 2. Tertial: Innere Medizin am Klinikum Lippe-Detmold unter der Leitung von Prof. Dr. med. E.-H. Egberts 3. Tertial: Dermatologie am Klinikum Lippe-Lemgo unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. P. A. Müller 2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<u>Berufliche Tätigkeit</u>	seit April 2004: Ärztin im Praktikum / Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Haus St. Elisabeth, unter der Leitung von Dr. med. H. Mause

7. DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich

- an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. H. G. Koch für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Realisierung der Arbeit
- bei Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Harms für die Möglichkeit, in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin zu promovieren
- bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin für ihre Unterstützung bei der Erhebung der Daten
- bei meiner Familie, die auf verschiedenste Art und Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat
- bei Jan, der sehr viel Geduld mit mir hatte