

Roland Sauer
Dr. med.

Einfluss von oral verabreichtem N-Acetylcystein auf die Homocystein-Plasmakonzentration und andere Parameter des Redoxstatus

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Ralf Kinscherf

Trotz langjähriger Forschung wird immer noch kontrovers diskutiert, ob ein erhöhter Homocystein-Plasmaspiegel einen eigenständigen vaskulären Risikofaktor oder eher einen Marker vaskulären Risikos darstellt. Obwohl zahlreiche Mechanismen der vaskulären Toxizität des Homocysteins nachgewiesen sind, haben große Outcomestudien und Metaanalysen keinen entscheidenden Benefit einer moderaten (ca. 25%) Homocysteinsenkung mittels vitaminsubstituierender Therapie (Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂) gefunden. Dies führte dazu, dass aus der Homocystein-Hypothese eine - Kontroverse wurde und die Vitaminsubstitution zur Primär- oder Sekundärprävention kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse aktuell lediglich mit geringem Evidenzgrad empfohlen wird. Angesichts multipler atherogener Mechanismen und einer offensichtlich ineffektiven und limitierten Homocysteinsenkung durch Vitamine gewinnen alternative/additive Therapiestrategien, wie das Antioxidanz N-Acetylcystein (NAC), an Interesse. Die vorliegende Arbeit stellt eine randomisiert-kontrollierte Doppelblindstudie zur homocysteinsenkenden Wirkung von NAC vor, die an insgesamt 75 männlichen Probanden mit Normolipidämie [NOL, n=31] einerseits und Hyperlipidämie [HYL, n=44] andererseits, aber insgesamt ohne bekannte vaskuläre Ereignisse, durchgeführt wurde. Die Gruppe mit NOL war dabei in 14 Raucher [NOL-R] und 17 Nichtraucher [NOL-NR] stratifiziert, die Gruppe mit HYL in 21 Raucher [HYL-R] und 23 Nichtraucher [HYL-NR]. Es wurde die Auswirkung einer vierwöchigen, oralen NAC-Medikation (3 × 600 mg/d, letzte Einnahme ≥12 h vor Messung) auf Homocystein, Parameter des Redoxstatus, Blutdruck und proinflammatorische Marker untersucht. Nachgewiesen wurde ein homocysteinsenkender Effekt von NAC sowohl bei NOL als auch bei HYL, wie auch ihren jeweiligen Strata R und NR, der mit Ausnahme der Strata NOL-R und NOL-NR signifikant war. Im Gesamtkollektiv betrug die prozentuale Reduktion -12,5±3,3% ($\Delta\%$), in der Gruppe mit HYL -13,4±3,5%, bei HYL-R -14,1±5,0%, bei HYL-NR -12,8±5,1% und bei NOL -10,9±7,0%. Als zugrunde liegenden Mechanismus postulieren wir das Prinzip des Thiol-Austauschs, vor allem an der relevanten Albumin-Bindungsstelle. Als dahingehend wirksamer Faktor fand sich bei NOL und HYL und ihren jeweiligen beiden Strata ein NAC-bedingter Anstieg der Thiol-Plasmakonzentration (überwiegend Cystein), dem quantitativ entscheidenden Parameter des extrazellulären Redoxstatus. Dagegen wurde der intrazelluläre Thiol-Redoxstatus in mononukleären Zellen, gemessen anhand von rGSH und GSSG, bevorzugt bei Patienten mit vaskulärem Risikoprofil (HYL und R) positiv beeinflusst. Des Weiteren wurde der arterielle Blutdruck durch die NAC-Gabe leicht, aber signifikant gesenkt, wobei dieser Effekt insbesondere die Gruppe mit HYL betraf, die einen höheren und teilweise bereits einen (Borderline-) hypertonen Blutdruck sowie signifikant tiefere Thiol-Plasmaspiegel aufwiesen. Darüberhinaus kam es unter NAC Gruppen- und Strata-spezifisch zu einer leichten Verminderung der zirkulierenden proinflammatorischen Proteine sICAM und sVCAM. Signifikante Auswirkungen auf Parameter des Fettstoffwechsels oder oxLDL konnten dagegen nach NAC-Gabe nicht beobachtet werden.

Weiterführende Studien sollten das Potenzial von NAC bezüglich kardiovaskulärer Primär- oder Sekundärprävention, zum Beispiel anhand früher Endpunkte wie der Endothelfunktion klären. Dabei bieten sich ergänzende Parameter, wie Homocystein-Thiolacton, ADMA und deren Veränderungen unter NAC als Marker der Homocysteintoxizität an. Außerdem sollte der Beitrag des Thiol-Austauschs durch NAC anhand der Urinausscheidung diverser involvierter Thiole analysiert werden und das Bild des intrazellulären Redoxstatus im Blut durch GSH-Bestimmung in Erythrozyten ergänzt werden. Zudem sollte die Rolle einer NF- κ B Aktivierung bei der Genexpression proinflammatorischer Mediatoren unter NAC-Intervention geprüft werden.

Zusammenfassend zeigte die vorliegende Studie, dass oral verabreichtes NAC den intra- und extrazellulären Thiol-Redoxstatus antioxidativ beeinflusst und das totale Plasma-Homocystein signifikant senkt. Dabei werden auch der arterielle Blutdruck und Adhäsionsmoleküle in Abhängigkeit von HYL und dem Faktor "Rauchen" leicht reduziert.