

Fachinformation 0175

# Lipoprotein (a) und Homocystein

Zwei unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren





# Inhalte

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Lipoprotein (a) und Homocystein</b>                 |           |
| <b>Zwei unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren</b> | <b>4</b>  |
| Lipoprotein (a)                                        | 4         |
| Bestimmung des Lp(a)-Status                            | 4         |
| Lp(a)-Aufbau                                           | 5         |
| Lp(a)-Funktion und -Katabolismus                       | 6         |
| Gesteigerte Atherogenität durch Lp(a)                  | 6         |
| Behandlungsmöglichkeiten                               | 7         |
| Labordiagnostik                                        | 7         |
| Erweiterte Labordiagnostik                             | 8         |
| Homocystein                                            | 9         |
| Biosynthese und Katabolismus von Homocystein           | 10        |
| Pathomechanismen einer Homocysteinämie                 | 12        |
| Auslöser einer Homocysteinämie                         | 14        |
| Behandlungsmöglichkeiten                               | 16        |
| Labordiagnostik                                        | 17        |
| Erweiterte Labordiagnostik                             | 17        |
| <b>Literatur</b>                                       | <b>18</b> |

# Lipoprotein (a) und Homocystein

Zwei unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren

Laut statistischem Bundesamt sterben jährlich deutschlandweit ca. 360.000 Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung.<sup>1</sup> In diesem Kontext existiert eine Reihe von klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, darunter bestimmte genetische Faktoren (u.a. Geschlecht, familiäre Vorgeschichte koronarer Herzerkrankungen und ethnische Herkunft), ungesunde Lebensgewohnheiten (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Übergewicht) und daraus resultierende Krankheitszustände wie Typ-2-Diabetes, Dyslipidämien und Bluthochdruck. Allerdings können nur etwa 80 % der Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf einen oder mehrere dieser Risikofaktoren zurückgeführt werden. Daher haben in den letzten Jahren weitere unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren – wie das Lipoprotein (a) und die Aminosäure Homocystein – im Kontext der Primär- und Sekundärprävention an Bedeutung gewonnen. Beide Faktoren sowie weitere mit ihnen in Zusammenhang stehende Laborparameter können im Serum bzw. Plasma labor diagnostisch bei der MVZ GANZIMMUN GmbH bestimmt werden.

## Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a), kurz Lp(a) gehört zu den Blutfetten und weist eine erhebliche **strukturelle Ähnlichkeit zum LDL-Cholesterin** (Low Density Lipoprotein) auf. Es hat ähnlich wie LDL-Cholesterin **proatherogene, proinflammatorische und möglicherweise auch prothrombotische Eigenschaften**. Daher steigern hohe Lp(a)-Spiegel unabhängig von anderen Faktoren das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen. So nimmt beispielsweise das Risiko einer koronaren Herzkrankheit oder eines Myokardinfarktes proportional mit steigenden Lp(a)-Konzentrationen zu. Schätzungsweise 1,4 Milliarden Menschen weltweit zeigen signifikant erhöhte Lp(a)-Werte von  $\geq 50$  mg/dl (entspricht etwa  $\geq 105$  nmol/l) mit einer Prävalenz von 10 % bis 30%.<sup>2-4</sup>

Die individuellen Lp(a)-Werte sind im Wesentlichen **genetisch determiniert** und bleiben – verglichen mit anderen Lipoproteinen (z.B. LDL und HDL) – **im Verlauf des Lebens verhältnismäßig konstant**. Bei genetischer Prädisposition kann es demnach auch bei Personen mit ansonsten normgerechten Lipidwerten zu deutlich erhöhten Lp(a)-Spiegeln kommen. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass weder Alter und Geschlecht noch körperliche Aktivität sowie das Ernährungsverhalten die Höhe der Lp(a)-Werte wesentlich beeinflussen.<sup>2-7</sup>



### Zentrale Fakten zu Lp(a)

- Die Lp(a)-Konzentration ist **genetisch determiniert**.
- Individuelle Werte können stark variieren und liegen **zwischen 0,1 bis > 300 mg/dl**.
- Ein Lp(a)-Wert von  $\geq 50$  mg/dl (**entspricht etwa  $\geq 105$  nmol/l**) gilt als **unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse**.

### Bestimmung des Lp(a)-Status

Die **Bestimmung des Lp(a)-Spiegels im Serum** kann zur präziseren Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos herangezogen werden. Die Analyse ergänzt etablierte kardiovaskuläre Risikoscreens, wodurch die Vorhersage von koronaren Herzerkrankungen, Myokardinfarkten und Schlaganfällen in der Primärprävention verbessert wird. Obwohl Lp(a) ein häufiger, genetisch vererbter und klinisch relevanter atherosklerotischer Risikofaktor ist, der einfach detektiert werden kann, wird er immer noch zu selten in der Praxisroutine berücksichtigt.<sup>3,5,6</sup>

Gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) sollte der Lp(a)-Spiegel im Serum **einmal im Leben** zur Statuserhebung bestimmt werden.<sup>8,9</sup>

Eine einmalige routinemäßige Untersuchung bei Patienten mit hohen Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridwerten ist empfehlenswert. Darüber hinaus kann vor dem Hintergrund eines mit der Menopause assoziierten Anstiegs der Lp(a)-Konzentrationen eine Beurteilung der Lp(a)-Spiegel bei postmenopausalen Frauen erwogen werden.<sup>10,11</sup>

- präventiv (einmal im Leben) zur Abklärung des individuellen kardiovaskulären Risikos

**insbesondere bei:**

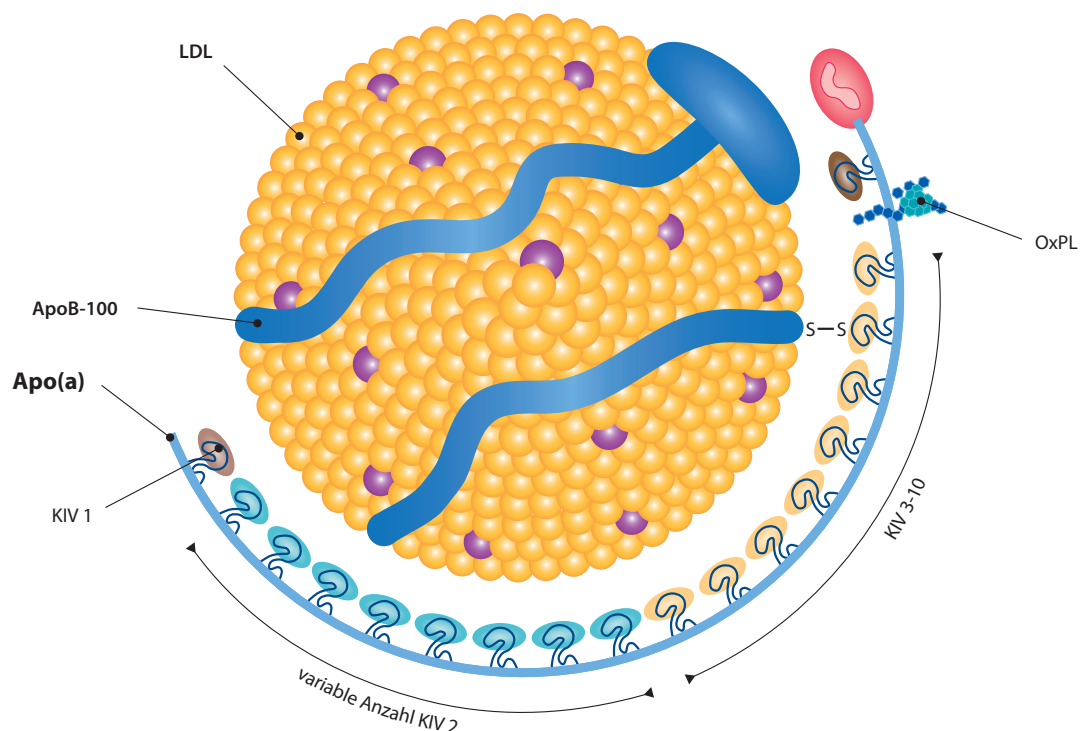
- einer Familienanamnese vorzeitiger Herz-Kreislauf-Erkrankung bzw. erhöhter Lp(a)-Werte
- stark erhöhtem LDL-Cholesterin
- familiärer Hypercholesterinämie (FH)  
→ Zusätzlich zu LDL ist bei diesen Patienten häufig das Lp(a) erhöht, was das kardiovaskuläre Risiko weiter steigert.
- prämurater Herz-Kreislauf-Erkrankung
- wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisse trotz hochdosierter Statintherapie
- Statinresistenz (< 50 % LDL-Reduktion trotz hochdosierter Statintherapie)
- einem mittleren kardiovaskulären Risiko, bei dem zusätzliche Informationen hinsichtlich des Lp(a)-Status dazu führen, dass der Patient die Interventionsschwelle überschreitet

## Lp(a)-Aufbau

Lp(a) ähnelt in seinem Aufbau sehr stark den **Lipoproteinen niedriger Dichte** (LDL, engl. Low Density Lipoprotein), die ebenfalls stark atherogen wirken. Dementsprechend enthält es wie LDL einen Kern aus Triglyceriden und Cholesterinestern. Die Oberfläche besteht bei beiden Komplexen aus Phospholipiden, unverestertem Cholesterin sowie dem **Apolipoprotein B-100** (ApoB-100). Im Gegensatz zu LDL trägt Lp(a) allerdings zusätzlich **Apolipoprotein (a)**, kurz Apo(a) auf seiner Oberfläche. Apo(a) ist dabei kovalent über Disulfidbrücken mit ApoB-100 verknüpft (siehe Abb. 1).<sup>2,5,6</sup>

Charakteristisch für den Aufbau von Apo(a) sind sog. Kringle-Domänen (KIV). Die schleifenartigen Strukturen unterscheiden sich z.T. geringfügig voneinander und werden daher in verschiedene Typen klassifiziert (KIV 1-10), wobei KIV 2 in variierender Kopienzahl (10 bis > 50 Kopien) vorliegt und somit für eine **variable Länge von Apo(a)** verantwortlich ist.

## Lipoprotein(a)



**Abb. 1:** Lp(a) besteht aus einem LDL-ähnlichen Komplex, der über die Oberflächenkomponente ApoB-100 kovalent an Apolipoprotein (a) [Apo(a)] gebunden ist. Die flexible Länge von Apo(a) wird verursacht durch eine variable Anzahl der Kringel-Domänen vom Typ 2 (KIV2). Außerdem bindet Apo(a) bevorzugt oxidierte Phospholipide (OxPL).

Abbildung modifiziert nach Ref. <sup>6</sup>

### Lp(a)-Funktion und -Katabolismus

Die physiologische Rolle von Lp(a) ist bislang unklar. Studien haben jedoch gezeigt, dass Personen mit niedrigen Lp(a)-Spiegeln keine erhöhte Morbidität oder Mortalität aufweisen. Dies lässt vermuten, dass Lp(a) möglicherweise **keine funktionelle Bedeutung** hat oder seine Funktionen nicht länger benötigt werden. Auch die Stoffwechselwege für die Eliminierung von Lp(a) aus der Zirkulation sind nicht vollständig verstanden. Verschiedene Rezeptoren, wie beispielsweise der LDL-Rezeptor, könnten eine Rolle hinsichtlich des Lp(a)-Abbaus spielen.<sup>4,5,13</sup>

Allerdings konnten Studien zeigen, dass Lp(a) nur eine relativ geringe Affinität zum LDL-Rezeptor besitzt. Außerdem wird der Lp(a)-Abbau bei Personen, die einen genetisch bedingten LDL-Rezeptor-Mangel aufweisen nur geringfügig beeinflusst. Daten kürzlich veröffentlichter Studien legen nahe, dass weitere Lp(a)-assoziierte Proteine (ApoH, ApoCIII, ApoE) ebenfalls eine Rolle beim Abbau des Lp(a)-Partikels spielen könnten.<sup>5,13,14</sup>

### Gesteigerte Atherogenität durch Lp(a)

Die LDL-Einheit von Lp(a) wirkt, analog dem LDL, aufgrund des ApoB-Anteils ebenfalls atherogen (siehe Kasten). Die strukturelle Kombination von LDL und Apo(a) verleiht Lp(a) allerdings eine **zusätzliche atherothrombogene Wirkung**; denn<sup>3-5,7,13</sup>:

- Lp(a) bindet mit Hilfe von Apo(a) an extrazelluläre Matrixproteine der Arterienwand.<sup>5</sup>
- Apo(a) enthält kovalent gebundene proinflammatorische oxidierte Phospholipide (OxPLs). Diese werden von Rezeptoren auf Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt, welche proinflammatorische Zytokine sezernieren und weitere Immunzellen rekrutieren<sup>3-5,7,13</sup>
- Apo(a) hat eine hohe Affinität zu Fibrin. Fibrin/Apo(a)-Komplexe, wie sie in atherosklerotischen Plaques vorkommen, sind teilweise Fibrinolyse-resistent und können dementsprechend schlecht aufgelöst werden.<sup>5,7</sup>

Infolgedessen hat Lp(a) einen negativen Einfluss auf die Endothelfunktion, die Entzündungsbereitschaft, den oxidativen Stress, die Fibrinolyse sowie die Plaquestabilität, wodurch die Atherogenese gefördert wird. **Hohe Lp(a)-Werte** gelten daher als **genetisch determinierter, unabhängiger und ursächlicher Risikofaktor** für die Entwicklung **prämururer (frühzeitiger) Herz-Kreislauf-Erkrankungen**.<sup>3-5,7,13</sup>

### Rezeptoren, die möglicherweise am Lp(a)-Abbau beteiligt sind:

- LDL-Rezeptor
- Plasminogenrezeptoren
- SR-B1 (Scavenger-Rezeptor Klasse B Typ 1)
- LRP1 und LRP8 (LDL-Rezeptor-verwandtes Protein-1 und -8)



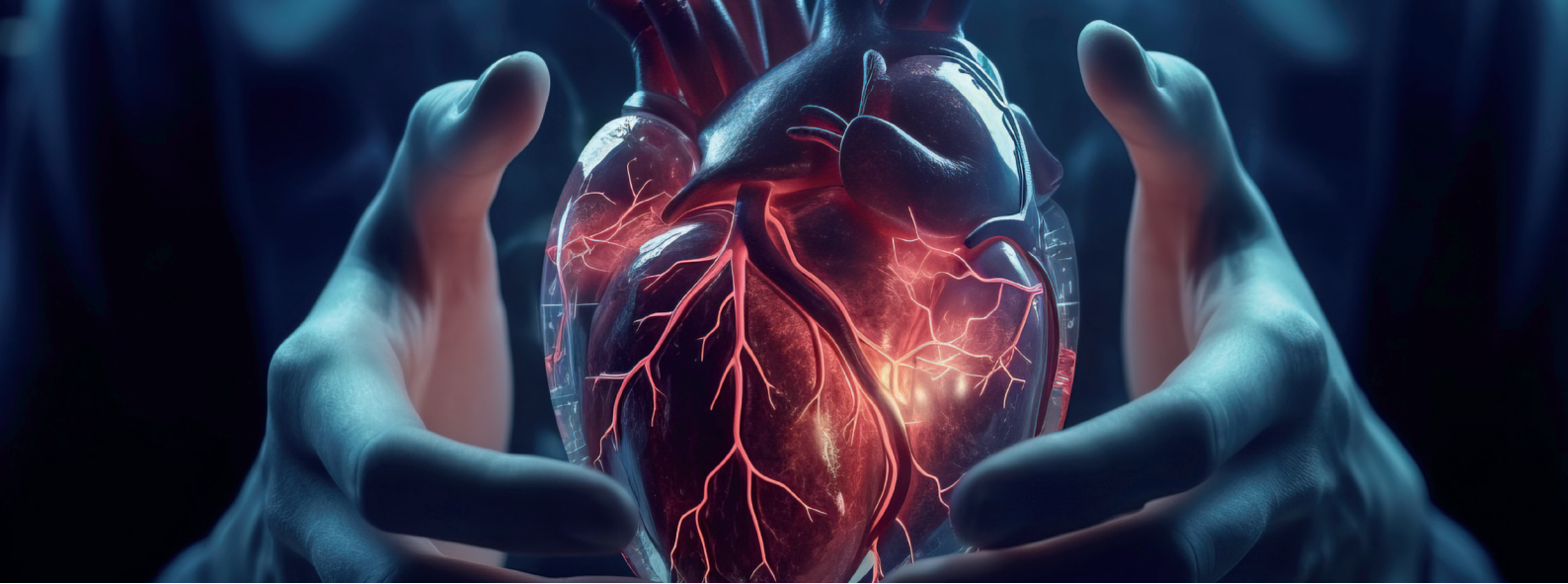
### Oxidierte Phospholipide (OxPL)

- entstehen durch Oxidation ungesättigter Fettsäuren in Phospholipiden, z. B. durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS)
- weisen eine proinflammatorische Wirkung auf
- 90 % aller OxPLs, in menschlichen Lipoproteinen sind auf Lp(a) zu finden



### Hohe Lp(a)-Spiegel als Risikofaktor für:

- koronare Herzkrankheit
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Herzinsuffizienz
- Verkalkung der Aortenklappe



### Behandlungsmöglichkeiten

Bedauerlicherweise sind die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich hoher Lp(a)-Werte begrenzt (Tab. 1) und Lebensstilinterventionen nahezu wirkungslos.

**Tab. 1:** Behandlungsmöglichkeiten zur Senkung der Lp(a)-Spiegel<sup>3,5,14</sup>

| Wirkstoff                                         | Wirkung                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Statine,<br/>Cholesterinresorptions-Hemmer</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ geringfügige Lp(a)-senkende Wirkung</li> <li>■ Statine wirken z.T. sogar minimal Lp(a)-steigernd.</li> </ul>                                                                                 |
| <b>PCSK9-Hemmer</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ senken zusätzlich zu LDL auch Lp(a) um 25-30 %.</li> </ul>                                                                                                                                   |
| <b>Lipoprotein-Apharese</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Senkung der Lp(a)-Konzentration akut um 50-85 %</li> <li>■ Wiederholung in kurzen Intervallen (1-2 Wochen)</li> <li>■ Lp(a)-Werte regenerieren zwischen den Behandlungen schnell.</li> </ul> |

Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz ist derzeit die Entwicklung sog. Apo(a)-Antisense-Oligonukleotide, welche die Expression von Apo(a) stören. Erste Studien konnten eine Reduktion der Lp(a)-Plasma-Werte um bis zu 80 % bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil nachweisen. Aktuell befinden sich verschiedene Präparate in der klinischen Phase-III-Testung.<sup>15,16</sup>

Grundsätzlich sollten Personen mit hohen Lp(a)-Werten dennoch auf eine gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung achten. Es ist unerlässlich, auf Nikotin zu verzichten und Übergewicht zu vermeiden. Diese Maßnahmen haben zwar keinen direkten Einfluss auf den Lp(a)-Spiegel, können aber andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z. B. den LDL-Cholesterin-Spiegel und das Risiko einer Diabetes mellitus Typ 2-Erkrankung, positiv modulieren.

### Labordiagnostik

#### Lipoprotein (a) im Serum (5417)

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Serum                |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |
| <b>Bogen:</b>          | B, Standardbogen     |

| Abrechnung und Preise       |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 3730    |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 17,49 € |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 20,11 € |

## Erweiterte Labordiagnostik

Die gleichzeitige Bestimmung des Lipidprofils sowie von ApoA1 und ApoB ermöglicht eine differenzierte Bewertung des atherogenen Gesamtrisikos und erleichtert die Einordnung erhöhter Lp(a)-Spiegel im Kontext weiterer lipoproteinabhängiger Risikofaktoren.

### Lipidprofil (6087)

Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Non-HDL

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Serum                |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |
| <b>Bogen:</b>          | B, Standardbogen     |

| Abrechnung und Preise       |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 3562.H1, 3563.H1, 3564.H1, 3565.H1 |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 9,32 €                             |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 10,72 €                            |

### ApoA1 (7404)

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Serum                |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |
| <b>Bogen:</b>          | B                    |

| Abrechnung und Preise       |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 3725    |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 11,66 € |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 13,41 € |

### ApoB (7405)

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Serum                |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |
| <b>Bogen:</b>          | B                    |

| Abrechnung und Preise       |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 3725    |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 11,66 € |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 13,41 € |

### ApoB/ApoA1-Quotient (5413)

ApoB, ApoA1 sowie den ApoB/ApoA1-Quotient

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Serum                |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |

| Abrechnung und Preise       |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 2x 3725 |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 23,32 € |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 26,82 € |

## Homocystein

Die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein ist ein körpereigenes **toxisches Stoffwechselzwischenprodukt**. Dementsprechend gelangt sie nicht über die Nahrung in den Körper, sondern entsteht im Rahmen der Demethylierung der Aminosäure Methionin. Dieser Prozess ist für verschiedene Vorgänge, wie den Ablauf des Zellzyklus und die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase, unerlässlich. Unter normalen physiologischen Bedingungen wird Homocystein im Organismus rasch weiter metabolisiert. Eine **Störung des Homocystein-Stoffwechsels** kann jedoch zu einem **Anstieg der Homocystein-Werte** führen.<sup>17,18</sup>

Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass ein erhöhter Homocystein-Spiegel im Blutplasma, unabhängig von den bereits zu Beginn angesprochenen Faktoren, wie z.B. Rauchen, Übergewicht oder Bewegungsmangel, das **Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einen Schlaganfall sowie verschiedene andere Erkrankungen** erhöht (siehe Tab. 2). Zudem konnte eine Steigerung der Gesamtsterblichkeit festgestellt werden. Gerade im Hinblick auf kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen gilt der Homocystein-Wert daher als starker Prädiktor und kann als weiterer Biomarker zur Abschätzung des individuell bestehenden Erkrankungsrisikos genutzt werden.<sup>17,19</sup>

### Homocystein-Werte:

- normgerecht ( $\leq 13,9 \mu\text{mol/l}$ )  
Werte  $< 10 \mu\text{mol/l}$  sind wünschenswert
- moderate Homocysteinämie ( $14\text{--}30 \mu\text{mol/l}$ )
- mittelmäßige Homocysteinämie ( $30\text{--}100 \mu\text{mol/l}$ )
- schwere Homocysteinämie ( $> 100 \mu\text{mol/l}$ )

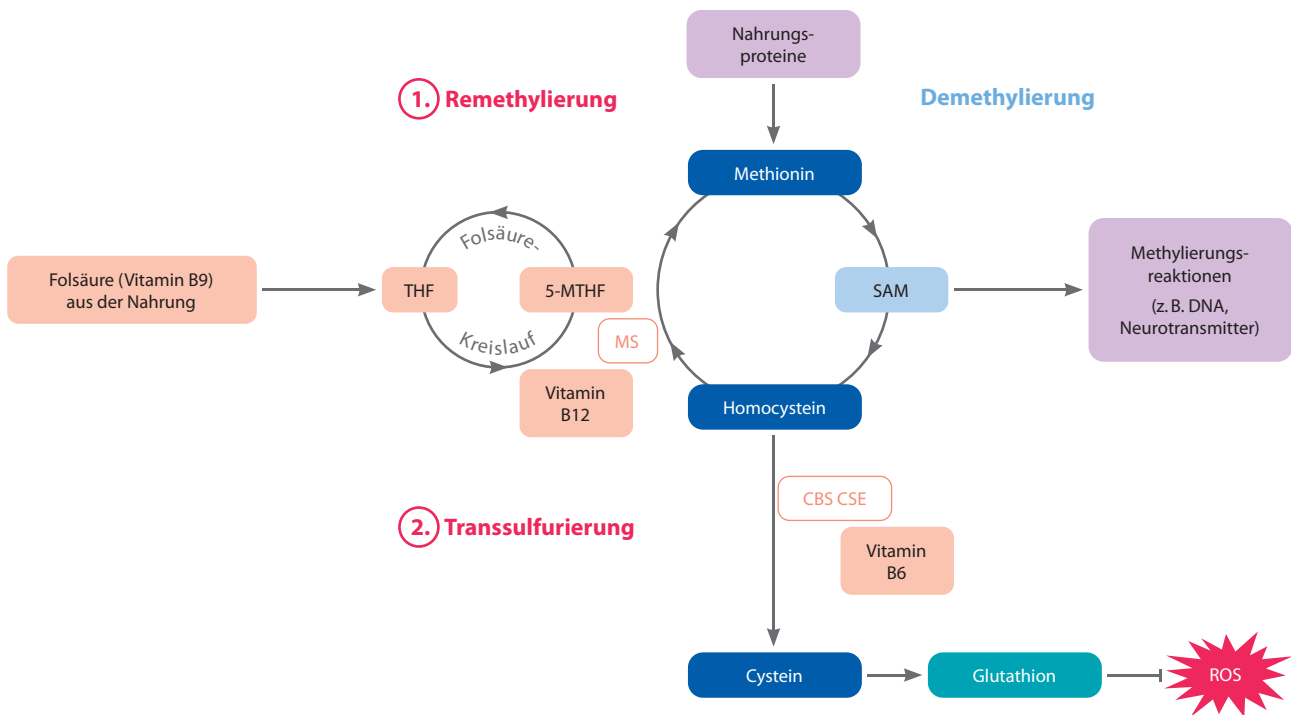
**Tab. 2:** Erhöhte Homocystein-Werte als Risikofaktor verschiedener Erkrankungen<sup>17–21</sup>

| Kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen                                                                                                                                                                                       | Andere Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Atherosklerose</li><li>■ Herz-Kreislauf-Erkrankungen:<br/>Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz,<br/>koronare Herzkrankheit</li><li>■ Thrombose</li><li>■ Schlaganfall</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ neurodegenerative Erkrankungen:<br/>Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose</li><li>■ Krebsentwicklung und -progression</li><li>■ Diabetes mellitus:<br/>Augenerkrankungen, Wundheilungsstörungen</li><li>■ Osteoporose, Knochenbrüche</li><li>■ Schwangerschaftskomplikationen:<br/>Präeklampsie, Fehl- und Frühgeburt, Neuralrohrdefekte</li></ul> |

### Biosynthese und Katabolismus von Homocystein

Aus der schwefelhaltigen Aminosäure Methionin, die über Nahrungsproteine dem Körper zugeführt wird, entstehen in einem komplexen Demethylierungsprozesses Homocystein und Adenosin. Während dieses enzymabhängigen Vorgangs werden verschiedene Zwischenprodukte gebildet, darunter S-Adenosyl-Methionin (SAM). SAM dient als universeller Methylgruppendonator und wird nahezu für alle Methylierungsreaktionen des Körpers benötigt. So wird etwa die Aktivierung von Neurotransmittern und die Expression zahlreicher pathogener und schützender Gene über die Neurotransmitter- bzw. DNA-Methylierung reguliert (siehe Abb. 2).<sup>18,20,21</sup>

Die beiden Endprodukte der Methionin-Demethylierung, Homocystein und Adenosin werden unabhängig voneinander mit kardiovaskulären Störungen in Verbindung gebracht und müssen rasch katabolisiert werden, um ihre Anreicherung in den Zellen zu verhindern. Adenosin wird i.d.R. über den Adenosin-Metabolismus zu Harnsäure abgebaut, während Homocystein hinsichtlich seiner katabolischen Verarbeitung zwei Prozesse durchlaufen kann, entweder eine Remethylierung zu Methionin oder eine Transsulfurierung zu Cystein (siehe Abb. 2).<sup>18,20</sup>



**Abb. 2:** Biosynthese und Katabolismus von Homocystein

SAM: S-Adenosyl-Methionin; CBS: Cystathionin-β-Synthase; CSE: Cystathionin-γ-Lyase; ROS: reaktive Sauerstoffspezies (engl. *reactive oxygen species*);

MS: Methioninsynthase; THF: Tetrahydrofolat; 5-MTHF: 5-Methyltetrahydrofolat  
Adenosin und dessen Abbauweg sind in der Darstellung nicht enthalten.

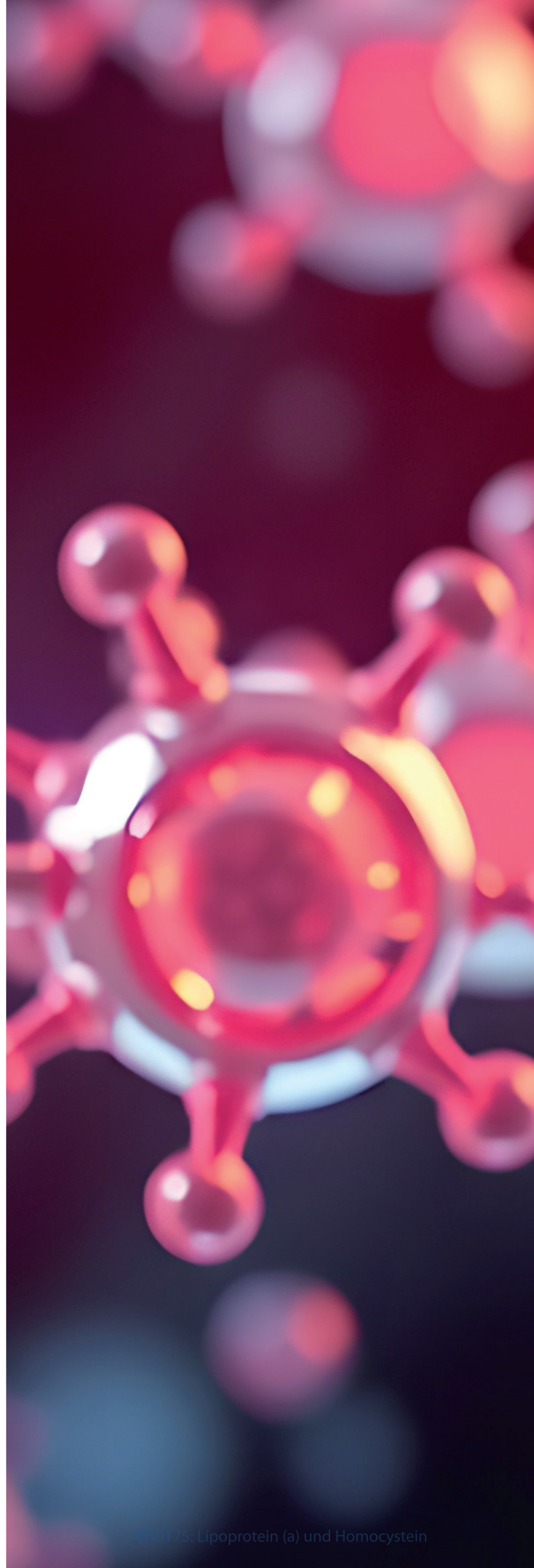
### Remethylierung zu Methionin

Ist die orale Zufuhr von Methionin gering, wird Homocystein durch Remethylierung in Methionin umgewandelt. Diese Reaktion erfordert 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF, Vitamin B9) als Substrat und ist somit substanziell mit dem Folatstoffwechsel verbunden. Gleichzeitig ist der Cofaktor Vitamin B12 für die Wirkung des katalysierenden Enzyms Methioninsynthase (MS) unerlässlich. Das Ergebnis dieses Remethylierungsweges ist neben der erneuten Bildung von Methionin auch die Wiederherstellung des Folsäure-Ausgangsproduktes Tetrahydrofolat (THF).<sup>17-22</sup>

### Transsulfurierung zu Cystein

Bei einer ausreichenden Verfügbarkeit von Methionin wird Homocystein hauptsächlich zu Cystein abgebaut. Dieser als Transsulfurierung bezeichnete Prozess wird durch die Vitamin B6-abhängigen Enzyme Cystathionin- $\beta$ -Synthase (CBS) und Cystathionin- $\gamma$ -Lyase (CSE) katalysiert. Die entstehende Aminosäure Cystein ist von essenzieller Bedeutung für die Synthese von Glutathion. Diese antioxidativ wirkende Verbindung sorgt für die Aufrechterhaltung reduzierender Bedingungen in den Körperzellen, d.h. reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) werden reduziert und die Zellen werden vor Schäden durch oxidativen Stress geschützt.<sup>17-22</sup>

Dementsprechend stellt Homocystein einen wichtigen Modulator der Methylierungskapazität und des oxidativen Status der Zelle dar. **Gleichzeitig gilt Homocystein aber auch als funktioneller Marker für die Verfügbarkeit von Vitamin B6, B9 und B12**, da diese für den normalen Homocystein-Stoffwechsel zwingend erforderlich sind. Ein Mangel an diesen Vitaminen sowie genetische Mutationen der beteiligten Enzyme können zu einer Anhäufung von Homocystein führen und toxische Wirkungen, einschließlich Zell- und Gewebeschäden, hervorrufen.<sup>21,22</sup>

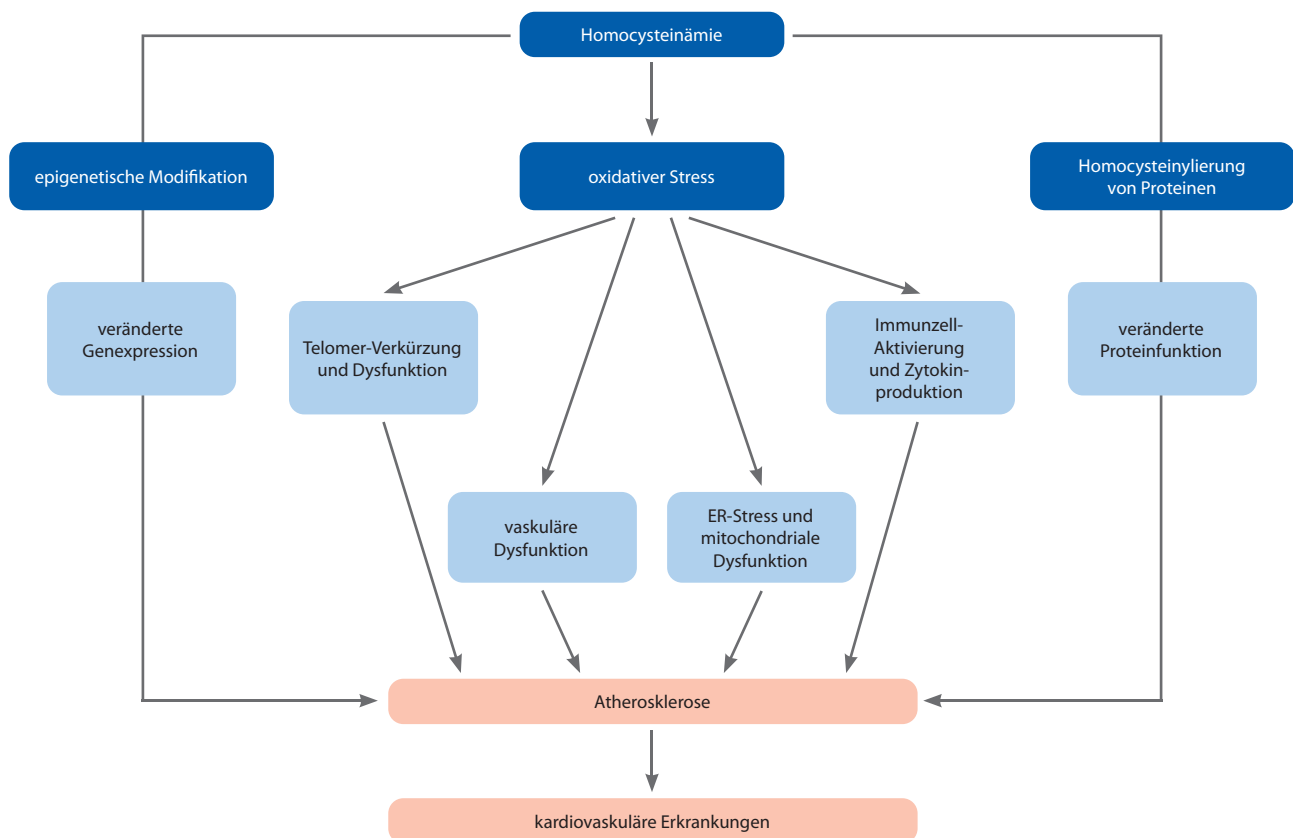


### Pathomechanismen einer Homocysteinämie

Die schädlichen Auswirkungen einer Homocysteinämie werden durch verschiedene Mechanismen vermittelt, die sich negativ auf die glatten Gefäßmuskelzellen, die Endothelfunktion sowie die Lipidperoxidation auswirken und die Thrombogenese fördern. Diese sind auslösende Faktoren einer Atherosklerose und können daher eine Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse nach sich ziehen (siehe Abb. 3). Zudem reagieren Endothelzellen bereits auf moderat erhöhte Homocystein-Konzentrationen empfindlich.<sup>17,18,20–22</sup>

- Durch eine Ansammlung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) entsteht oxidativer Stress, der eine Reihe von nachgeschalteten Signalwegen moduliert.<sup>21</sup>
- Infolge einer Veränderung der DNA-Methylierung (Hypomethylierung) entstehen epigenetische Modifikation, welche die Expression zahlreicher pathogener und schützender Gene beeinflusst.<sup>21</sup>
- Außerdem kann Homocystein direkt an Proteine binden. Diese Homocysteinylierung kann die Proteinfunktion und den intrazellulären Redoxzustand verändern.<sup>21</sup>

Die oben genannten Pathomechanismen spielen auch hinsichtlich der Entwicklung anderer Homocystein-assoziiierter Erkrankungen eine entscheidende Rolle (siehe Tab. 3).



**Abb. 3:** Pathomechanismen der Homocysteinämie — epigenetische Modifikationen, oxidativer Stress und veränderte Proteinfunktion verursachen Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Abbildung modifiziert nach Ref.<sup>21</sup>



Folgen einer Homocysteinämie sind u.a.<sup>18</sup>:

- eine Veränderung der Endotheloberfläche in den Gefäßen von einem gerinnungshemmenden zu einem gerinnungsfördernden Zustand
  - die Stimulation der Produktion von Thromboxan A2 in den Blutplättchen
  - eine Verstärkung der Gerinnungsaktivität durch Aktivierung des Gerinnungsfaktors V.
  - die Hemmung der Synthese und Wirksamkeit antikoagulatorischer Faktoren
  - Gefäßentzündungen infolge erhöhter ROS-Belastung, die eine verstärkte Zytokinfreisetzung und eine Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen in der Intima auslösen. Diese Prozesse führen zu strukturellem Myokardumbau, einer dysregulierten extrazellulären Matrixbildung und begünstigen die Entwicklung einer Atherosklerose. In der Folge können sowohl die kardiale Funktion als auch die myokardiale Kontraktilität beeinträchtigt und der Blutfluss in den Koronararterien vermindert werden.
  - ein entzündungsähnliches Geschehen, das auf eine Interaktion zwischen Endothelzellen und Neutrophilen sowie deren verstärkte Migration in das Gefäßgewebe zurückzuführen ist.
- Diese Effekte tragen zur Entstehung und Fortentwicklung einer Atherosklerose bei und resultieren in der Entwicklung verschiedener Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**Tab. 3:** Pathomechanismen weiterer Homocystein-assoziiierter Erkrankungen<sup>17</sup>:

| Erkrankung                                                                             | Pathomechanismus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neurodegenerative Erkrankungen:<br/>Alzheimer-Krankheit (AD), Multiple Sklerose</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Veränderungen der DNA-Methylierung stören den Metabolismus diverser Proteine (z. B. Tauprotein).</li><li>■ DNA-Hypomethylierung führt zu Telomerverkürzung/ zellulärer Seneszenz.</li><li>■ Oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion verursachen neuronalen Zelltod.</li><li>■ Oxidativer Stress fördert die neuronale Inflammation.</li></ul> |
| <b>Krebsentwicklung und -progression</b>                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Eine Hypomethylierung des Genoms destabilisiert die chromosomale Integrität und fördert die Karzinogenese.</li><li>■ Mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress fördern DNA-Schäden.</li></ul>                                                                                                                                                   |
| <b>Diabetes mellitus</b>                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Die endotheliale Dysfunktion fördert microvaskuläre Komplikationen und beeinträchtigt die Wundheilung.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Osteoporose, Knochenbrüche</b>                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Hohe Homocystein-Level und niedrige Vitamin B12-Spiegel verringern die Durchblutung der Knochen und beeinträchtigen die biomechanischen Eigenschaften der Knochen.</li></ul>                                                                                                                                                                           |
| <b>Schwangerschaftskomplikationen</b>                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Eine endotheliale Dysfunktion ist zentraler Entstehungsfaktor einer Präeklampsie.</li><li>■ Ein Folsäuremangel kann Neuralrohrdefekte des Neugeborenen verursachen.</li><li>■ Oxidativer Stress fördert Fehl- oder Frühgeburten.</li></ul>                                                                                                             |

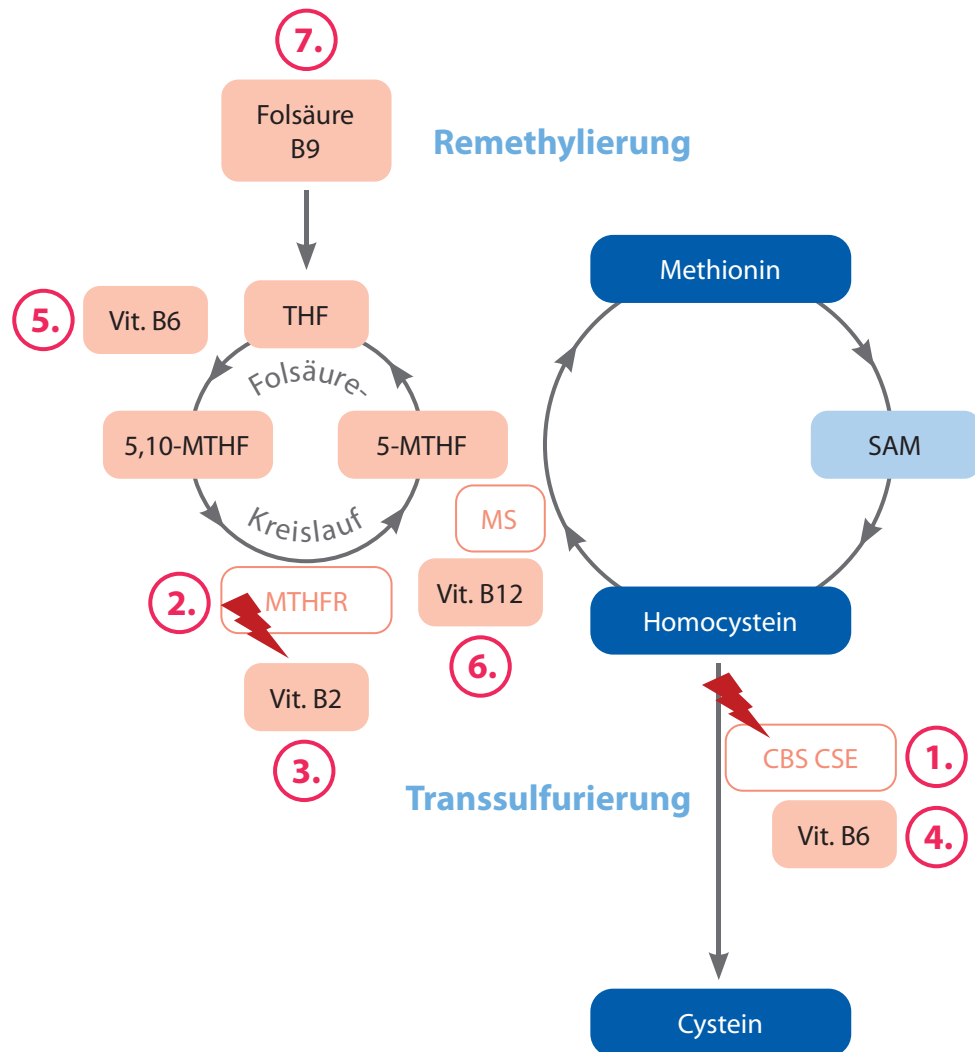
### Auslöser einer Homocysteinämie

Eine Homocysteinämie kann durch gesteigerte Homocystein-Produktion, verminderten -Abbau (durch Transsulfurierung oder Remethylierung) oder reduzierte -Ausscheidung

verursacht werden. Die Ursachen einer Homocysteinämie lassen sich in die folgenden fünf Kategorien einteilen (siehe Tab. 4):

**Tab. 4:** Ursachen einer Homocysteinämie<sup>17,18,20–24</sup>

| Erkrankung                          |    | Pathomechanismus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enzymstörung</b><br>(Abb. 4)     | ①. | Mutationen der Cystathionin-β-Synthase (CBS) und der 5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), können zu mäßiger oder schwerer Homocysteinämie führen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                     | ②. | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ein genetisch bedingter Mangel an CBS verursacht einen verminderten Homocystein-Abbau durch Transsulfurierung und erhöht infolgedessen den Homocystein-Spiegel.</li> <li>■ Das Enzym MTHFR wandelt ein Zwischenprodukt (5,10-MTHF) des Folsäure-Kreislaufs in 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) um und ist somit entscheidend für die Verfügbarkeit von 5-MTHF im Rahmen des Remethylierungsvorgangs von Homocystein zu Methionin. Verschiedene genetische Mutationen im MTHFR-Gen gehen mit einer verminderten Enzymaktivität einher. Sie induzieren somit durch einen 5-MTHF-Mangel erhöhte Homocystein-Werte. <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ausschlaggebend sind hierbei die Mutationen C677T und A1298C des MTHFR-Gens, welche die Enzymaktivität um 50-60 % senken können und mit einem dreifach erhöhten Risiko für die vorzeitige Entwicklung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung verbunden sind.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Vitaminmangel</b><br>(Abb. 4)    | ③. | Eine unzureichende Aufnahme der Vitamine B2, B6, B9 und B12 verursacht einen Substratmangel (5-MTHF) während des Remethylierungs-Prozesses sowie einen Cofaktor-Mangel verschiedener Enzyme des Homocystein-Kreislaufes. Beides führt zu einer Steigerung des Homocystein-Spiegels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                     | ④. | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ein Vitamin B2-Mangel beeinträchtigt die MTHFR-Enzymaktivität und hemmt infolgedessen die 5-MTHF-Synthese sowie den Remethylierungs-Vorgang.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                     | ⑤. | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vitamin B6 fungiert als Cofaktor der Enzyme CBS und CSE während des Transsulfurierungs-Prozesses. Ein Mangel stört somit den Abbau von Homocystein zu Cystein.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                     | ⑥. | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gleichzeitig dient Vitamin B6 als Cofaktor innerhalb des Folatzyklus. Ein Vitamin B6-Mangel beeinträchtigt folglich nicht nur die Transsulfurierung, sondern auch die Remethylierung von Homocystein.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                     | ⑦. | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vitamin B12 ist für die Aktivität des Enzyms Methioninsynthase (MS) unerlässlich. Ein Mangel stört daher ebenfalls den Remethylierungs-Prozess.</li> <li>■ Ein ernährungsbedingter Vitamin B9-Mangel wirkt Substrat-limitierend hinsichtlich des Folsäure-Kreislaufs und hemmt demgemäß ebenfalls die Umwandlung von Homocystein zu Methionin.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Übermäßige Methioninaufnahme</b> |    | Eine methioninreiche Ernährungsweise stimuliert die Homocysteinproduktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen</b>                 |    | <p>Verschiedene Erkrankungen können erhöhte Homocystein-Spiegel verursachen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dazu zählen chronisches Nierenversagen, Hypothyreose, Anämie, bösartige Tumore</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Medikamente</b>                  |    | <p>Auch die Einnahme diverser Medikamente kann zu einer Homocysteinämie führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dazu zählen Lipidsenker, Cholestyramin, Methotrexat, orale Verhütungsmittel, Phenytoin, Carbamazepin, Levodopa, Cyclosporin, Metformin.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



**Abb. 4:** Genetische und ernährungsbedingte Ursachen einer Homocysteinämie

Verschiedene genetische Mutationen innerhalb Kreislauf-relevanter Enzyme sowie ein Mangel an den Vitaminen B2, B6, B9 und B12 verursachen einen reduzierten Homocystein-Abbau durch Remethylierung bzw. Transsulfurierung.

CBS: Cystathionin- $\beta$ -Synthase

CSE: Cystathionin- $\gamma$ -Lyase

MS: Methioninsynthase

MTHFR: 5-Methylentetrahydrofolat-Reduktase

B2, B6, B9, B12: Vitamin B2, B6, B9, B12

THF: Tetrahydrofolat

5,10-MTHF: 5, 10-Methylentetrahydrofolat

5-MTHF: 5-Methyltetrahydrofolat

SAM: S-Adenosyl-Methionin

### Behandlungsmöglichkeiten

Eine gesunde Ernährung, die reich an **Vitaminen und Antioxidantien** ist, spielt eine wesentliche Rolle für den Organismus und gewährleistet die **ordnungsgemäße Funktion des Homocystein-Stoffwechsels**. Vor allem die Zufuhr von Vitamin B12, B6 und Folat über die Nahrung ist für den Homocystein-Stoffwechsel unerlässlich. Die Literatur bestätigt, dass die Einnahme von Vitaminen der B-Gruppe den Homocystein-Spiegel im Blutkreislauf senkt, wobei die gleichzeitige Gabe von Folsäure und Vitamin B12 einen synergistischen Effekt auf die Senkung des Homocystein-Wertes im Blut hat. Eine Supplementierung mit Folsäure kann die geschädigte vaskuläre Endothelfunktion bei koronarer Herzerkrankung verbessern, wobei sie nicht nur die Homocystein-Homöostase positiv beeinflusst, sondern auch als Radikalfänger wirkt und den Organismus vor Schäden durch eine Ansammlung freier Radikale schützt.<sup>17,18,21</sup>

Aufgrund möglicher positiver Effekte einer **Vitamin B-Supplementierung** in der **Primärprävention** kardiovaskulärer Erkrankungen sollte eine labordiagnostische Beurteilung der individuellen Versorgungslage berücksichtigt werden. In der **Sekundärprävention** konnte eine Vitamin B-Supplementierung zwar die Häufigkeit von Schlaganfällen signifikant reduzieren, allerdings konnte trotz einer Senkung des Homocystein-Plasmaspiegels keine signifikante Wirkung auf den Entzündungszustand und das kardiovaskuläre Risiko betroffener Patienten nachgewiesen werden.<sup>17,18,21</sup>



Für diesen bislang unzureichend belegten Nutzen einer Verbesserung der Vitamin B-Versorgung in der Sekundärprävention atherosklerotischer Herzerkrankungen gibt es plausible Erklärungsansätze, weshalb eine Supplementierung dennoch gerechtfertigt sein kann.<sup>21</sup>

- Die überwiegende Mehrheit der Vitamin B-Interventionsstudien erstreckte sich über einen Zeitraum von unter 5 Jahren. Angesichts der Tatsache, dass die Entstehung atherosklerotischer Plaques mehrere Jahrzehnte in Anspruch nimmt, erscheint es unrealistisch, in einem so kurzen Zeitraum signifikante positive Ergebnisse solcher Studien zu erwarten.
- Die Mehrheit der Patienten erhält medikamentöse Behandlungen, die auf ihre Krankheit abgestimmt sind. Eine ergänzende Gabe von B-Vitaminen kann unzureichend sein, um die klinischen Ergebnisse weiter zu optimieren.
- Gegebenenfalls ist eine alleinige Supplementierung mit B-Vitaminen nicht ausreichend, um das kardiovaskuläre Risiko zu beeinflussen, da sie weder die bereits modifizierten DNA-Methylierungsmuster beeinflusst noch die Telomere schützt. Dies könnte insbesondere für Personen mit bereits bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung von Bedeutung sein.

Grundsätzlich kann eine methioninarme Ernährungsweise, die reich an B-Vitaminen ist, wie beispielsweise die mediterrane Ernährung, den Homocystein-Spiegel erfolgreich minimieren und möglicherweise ein Fortschreiten atherosklerotischer Plaques verlangsamen. Darüber hinaus kann eine Supplementierung mit Genistein den Homocystein-Plasmaspiegel deutlich senken und auch Curcumin zeigt eine antagonistische Wirkung im Hinblick auf Homocystein.<sup>17</sup>

Weitere Informationen finden Sie in der **Ernährungsempfehlung „Mikronährstoffreiche Kost“** (ERT0007) sowie in der **Fachinformation „Mikronährstoffe“** (FIN0102) im Download-Center unter [www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de).



## Labordiagnostik

### Homocystein im Plasma (5416)

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Homocystein          |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |
| <b>Bogen:</b>          | B                    |

| Abrechnung und Preise       |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 3742    |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 14,57 € |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 16,76 € |

## Erweiterte Labordiagnostik

Aufgrund der Abhängigkeit des Homocystein-Stoffwechsels von einer ausreichenden Verfügbarkeit der B-Vitamine ist eine zusätzliche funktionelle Mikronährstoff-Diagnostik dringend empfohlen.

### Vitamine (7787)

Folsäure, Vit. B6, Holotranscobolamin (aktiviertes Vit. B12)

| Präanalytik            |                      |
|------------------------|----------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | Serum, EDTA          |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten |
| <b>Bogen:</b>          | B                    |

| Abrechnung und Preise       |                  |
|-----------------------------|------------------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 4140, 4146, 4062 |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 75,77 €          |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 87,14 €          |



### MTHFR-Gen (677/1298) - Homocysteinämie (5703)

| Präanalytik            |                           |
|------------------------|---------------------------|
| <b>Probenmaterial:</b> | EDTA                      |
| <b>Probenversand:</b>  | keine Besonderheiten      |
| <b>Bogen:</b>          | Humangenetische Analysen* |

\* Eine humangenetische Untersuchung setzt zwingend die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten voraus (Arztvorbehalt).

| Abrechnung und Preise       |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| <b>GOÄ:</b>                 | 3922, 2x 3924, 3920 |
| <b>Preis Selbstzahler:</b>  | 69,95 €             |
| <b>Preis Privatpatient:</b> | 134,07 €            |

## Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt Todesursachen in Deutschland 2022, [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html).
- 2 Coassin S, Kronenberg F (2022) Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*, 349:17–35.
- 3 Enas EA et al. (2019) Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*, 71(2):99–112.
- 4 Jang AY et al. (2020) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases - Revisited. *Circ J*, 84(6):867–874.
- 5 Reyes-Soffer G et al. (2022) Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 42(1):e48–e60.
- 6 Svilaas T et al. (2023) High levels of lipoprotein(a) – assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 142(1).
- 7 Kostner KM, Kostner GM (2022) Lp(a) and the Risk for Cardiovascular Disease: Focus on the Lp(a) Paradox in Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 23(7):3584.
- 8 Reuser A et al. (2022) Lipoprotein(a). *Dtsch Med Wochenschr*, 147(23):1564–1570.
- 9 Mach F et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41(1):111–188.
- 10 Anagnostis P et al. (2017) The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 99:27–36.
- 11 Ushioda M et al. (2006) Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Horm Metab Res*, 38(9):581–586.
- 12 Schöb M et al. (2018) Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. *Praxis*, 107(24):1345–1353.
- 13 Schmidt K et al. (2016) Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *JLR*, 57(8):1339–1359.
- 14 Thiery J, Burkhardt R (2016) PCSK9 - "missing link" der familiären Hypercholesterinämie Neue Therapieoptionen bei Hypercholesterinämie und KHK. *Herz*, 41(4):281–289.
- 15 Langhammer R, Laufs U (2020) Spezifische Therapie der Lipoprotein (a)-Hyperlipoproteinämie. *connexiplus*, 4:8–11.
- 16 Tsimikas S et al. (2020) Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 382(3):244–255.
- 17 Koklesova L et al. (2021) Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J*, 12(4):477–505.
- 18 Bajic Z et al. (2022) Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules*, 12(4):536.
- 19 Zhang J (2022) Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*, 23(2):73.
- 20 Paganelli F et al. (2021) Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? *Int J Mol Sci*, 22(4):1690.
- 21 Herrmann W, Herrmann M (2022) The Controversial Role of HCY and Vitamin B Deficiency in Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 14(7):1412.
- 22 Raghubeer S, Matsha TE (2021) Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 13(12):4562.
- 23 Hiraoka M, Kagawa Y (2017) Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*, 57(5):142–149.
- 24 Clarke R et al. (2003) Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*, 63(84):S131–3.

# Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:



## Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. +49 6131 7205-0

Fax +49 6131 7205-100

info@ganzimmun.de



## Wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. +49 6131 7205-0



## GANZIMMUN-Akademie

bei Fragen rund um unsere Fachfortbildungen

Tel. +49 6131 7205-277

Fax +49 6131 7205-50277

seminar@ganzimmun.de



## Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Privatpatienten

Tel. +49 6131 7205-132

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. +49 6131 7205-178

buchhaltung@ganzimmun.de



## Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. +49 6131 7205-201

Fax +49 6131 7205-50208

bestellung@ganzimmun.de



GANZIMMUN ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

## Impressum

**Herausgeber**  
GANZIMMUN

Erich-Dombrowski-Straße 3  
55127 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0  
Fax +49 6131 7205-100

[www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)  
[info@ganzimmun.de](mailto:info@ganzimmun.de)

**Ärztlicher Leiter**  
Dr. med. Patrik Zickgraf

**Bildnachweis**  
Shutterstock, Adobe Stock

**Autorin**  
Dr. rer. nat. Dorte Aasland

**Unsere Webauftritte**  
Besuchen Sie uns

