



B₁₂, B₆ und Folsäure – Bedeutung der Trias für den Stoffwechsel

Prof. Dr. Klaus Kisters, Herne

Zusammenfassung

Die Trias der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure muss gleichzeitig vorhanden sein, damit der Stoffwechsel in den Folat- und C₁- (Methylierungs-)Zyklen ungestört vorstattengehen kann. Unterversorgung mit diesen Vitaminen kann zu erheblichen Defiziten bei den Synthesen der Nukleinsäure und Neurotransmitter führen und die Bildung und Instandhaltung der Myelinscheiden behindern. Zu den schwerwiegenden Folgen eines Mangels zählen eine gestörte Zellteilung sowie neurologische Defizite und Blutbildveränderungen.

Die Häufigkeit der neurotrophen Effekte eines B-Vitaminmangels und seine Ursachen werden vielfach unterschätzt. Die Therapie mit einer Vitaminkombination ist einfach und effektiv. Sie führt oft zu einer Verbesserung oder einem Verschwinden der Symptome.

Die parenterale Therapie kann für Patienten, die aufgrund von Medikamenteneinnahme oder Resorptionsstörungen ein hohes Risiko für einen Vitaminmangel haben oder die von einer Langzeitwirkung profitieren, von Vorteil sein.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure für zentrale Stoffwechselwege,
- ✓ die Symptome eines Mangels an diesen Vitaminen,
- ✓ die Folgen eines Mangels an diesen Vitaminen,
- ✓ den Zusammenhang zwischen B-Vitaminen, Homocystein und neurologischen Störungen,
- ✓ den Zusammenhang zwischen einem B-Vitaminmangel und Stimmungsveränderungen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Audiovortrag (E-Tutorial) und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG



EINLEITUNG

Vitamine sind lebenswichtige Stoffe, die wir in bestimmten Mengen mit der Nahrung aufnehmen müssen. Die Trias der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure muss gleichzeitig vorhanden sein, damit zelluläre Stoffwechselzyklen ablaufen können, die die Prozesse in der Synthese bestimmter Aminosäuren, Neurotransmitter und Bausteine der RNA und DNA kontrollieren. Der ausgeprägte Mangel nur eines dieser drei Vitamine kann schwerwiegende Folgen für Betroffene haben. Bevor klinische Zeichen evident werden, kommt es häufig zu unspezifischen Symptomen wie Erschöpfung, Müdigkeit oder Energieverlust. Auch neurologische Symptome wie Parästhesien, Störungen der Sensibilität und Propriozeption bis hin zu Lähmungserscheinungen können auftreten, bevor es zu Veränderungen im Blutbild kommt.

Die orale oder parenterale Supplementierung von Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure bereits in subklinischen Stadien eines Mangels kann sich positiv auf den Energiestoffwechsel und das psychische und physische Wohlbefinden auswirken und die Lebensqualität verbessern.

SYNERGIE DER VITAMINE B₁₂, B₆ UND FOLSÄURE IM STOFFWECHSEL

Die Vitamine mit Coenzymfunktion werden in der Gruppe der B-Vitamine zusammengefasst. Coenzyme sind organische Nichteiweiße, die zusammen mit einem assoziierten Protein ein funktionelles Enzym bilden. B-Vitamine sind an Hunderten von Stoffwechselreaktionen beteiligt. Die Besonderheit der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure ist, dass sie gemeinsam vorhanden sein müssen, damit die im Cytosol ablaufenden Prozesse des Folatzyklus und des Methylierungszyklus (C₁-Zyklus) vonstattengehen können (● Abb. 1). Die Produkte dieser Stoffwechselwege sind für den Aminosäure- und Nukleotid-Metabolismus notwendig, bilden die Grundlage der Synthese vieler Neurotransmitter und werden teilweise in den Citratzyklus eingeschleust. Damit sind diese Vitamine direkt an der Energieerzeugung, Aminosäure- und Transmittersynthese sowie an der RNA- und DNA-Synthese im Organismus beteiligt [1].

Weitere Details zur Rolle der B-Vitamine im Stoffwechsel finden Sie in unserer 4-Punkte-CME „Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure – Synergismus im zellulären Stoffwechsel“ von Dr. Ulrike Keim, Bonn

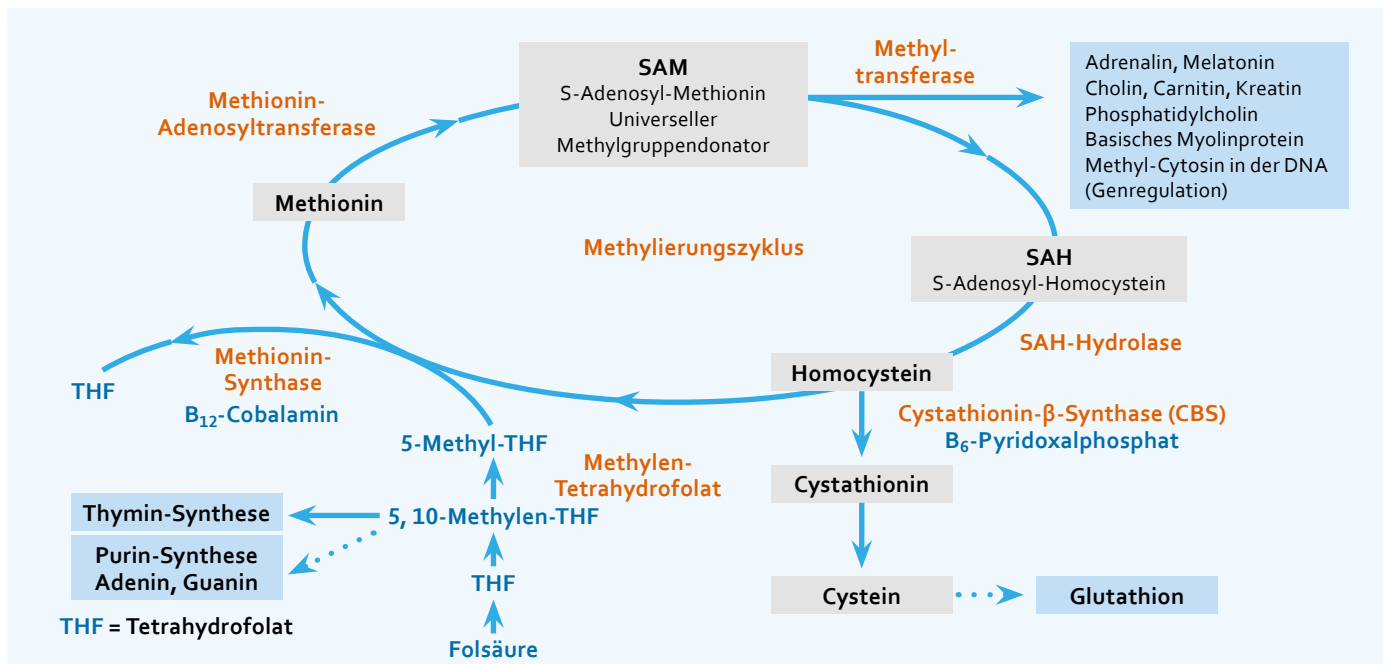


Abbildung 1
Dem C₁-Stoffwechsel zugrundeliegende Folat- und C₁-Zyklen. Beteiligte sind Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure

FOLATZYKLUS

Zu Beginn dieses Zyklus wird Folsäure in zwei Schritten zum aktiven Coenzym Tetrahydrofolat (THF) umgewandelt. THF kommt als Überträger verschiedener Einkohlenstoffeinheiten (C_1 -Einheiten) eine wichtige Rolle im Aminosäure- und Nukleinsäure-Metabolismus zu. Es kann zu Methenyl-THF umgesetzt werden, das in der Synthese von zwei der vier RNA- und DNA-Nukleinsäuren (die Purine Adenin und Guanin) eine entscheidende Rolle spielt. Alternativ kann THF von einem Vitamin-B₆-abhängigen Enzym zu Methylen-THF umgewandelt werden, das für die Synthese des Pyrimidins Thymin (Nukleinsäure der DNA) notwendig ist. Während dieses Vorganges wird die Aminosäure Serin zu Glycin umgebaut. Im nächsten Schritt wird Methylen-THF dann zu Methyl-THF reduziert, das als Methylgruppendonator eine entscheidende Rolle im Methylierungszyklus spielt [1].

METHYLIERUNGSZYKLUS

An der Schnittstelle von **Folat-** und C_1 -Zyklus überträgt Methyl-THF seine Methylgruppe auf Homocystein und bildet so Methionin. Die Übertragung wird von dem Enzym Methionin-Synthase ausgeführt, das von **Vitamin-B₁₂** abhängig ist. Methionin wird nun enzymatisch in den universellen Methylgruppendonator S-Adenosylmethionin (SAM) umgewandelt. Das Übertragungspotenzial von SAM für die Methylgruppe ist höher als das von Methyl-THF, was die Methylierung zahlreicher Akzeptoren erst ermöglicht. Zu den Akzeptoren gehören bestimmte DNA-Basen oder Vorstufen in der Synthese so verschiedener Stoffe wie Neurotransmitter (z. B. Adrenalin oder Acetylcholin), Melatonin, Kreatinin, Lecithine oder basische Myelinproteine für die Nervenscheiden.

Bei Abgabe der Methylgruppe wird SAM zu S-Adenosylhomocystein (SAH) umgesetzt, das wiederum enzymatisch zu Homocystein hydrolysiert wird. Homocystein kann nun bei Anwesenheit von Methyl-THF und der B₁₂-abhängigen Methionin-Synthase zu Methionin regeneriert werden.

In Anwesenheit des **Vitamin-B₆**-abhängigen Enzyms Cystathionin- β -Synthase kann Homocystein alternativ zu Cystathionin umgesetzt werden. Cystathionin kann nun, mithilfe der ebenfalls Vitamin-B₆-abhängigen Cystathionin- γ -Lyase, die nicht essenzielle Aminosäure Cystein bilden. Cystathionin dient als Marker für den Vitamin-B₆-Status.

Über einem anderen Stoffwechselweg wird Cystathionin in vier Schritten zunächst in L-Methylmalonyl-CoA umgewandelt und dann von der Vitamin-B₁₂-abhängigen Methylmalonyl-CoA-Mutase in Succinyl-CoA, einem der acht Substrate des Citratzyklus (auch Krebszyklus). Besteht jedoch ein Mangel an Vitamin-B₁₂, wird L-Methylmalonyl-CoA zu Methylmalonsäure umgewandelt, das sich im Serum anreichert und über den Urin ausgeschieden wird. Methylmalonsäure ist daher ein Funktionsmarker für B₁₂-Mangel.

Die drei Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure sind somit für einen intakten Stoffwechsel von großer Bedeutung und ergänzen sich in ihren Wirkungen. Die zelluläre Verknappung eines der drei Vitamine kann zur Blockade des C_1 -Stoffwechsels führen, der die Grundstoffe zur Signalweiterleitung der Nerven, der Zellteilung und Genexpression zur Verfügung stellt. Ist der C_1 -Stoffwechsel gestört, können Hormone wie Serotonin und Melatonin, Proteine wie Kreatin und Carnitin oder auch RNA und DNA nicht mehr in ausreichendem Maß gebildet und die Myelinscheiden der Nervenzellen nicht ausreichend unterhalten werden. Die körperlichen Folgen können Erschöpfung, Energieverlust und kognitiver Leistungsabbau sein.

Folsäure wird in das aktive Coenzym THF umgewandelt

Methyl-THF dient der Regeneration von Methionin aus Homocystein

Die Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure katalysieren viele wichtige Stoffwechselprozesse

Viele Erwachsene erreichen die empfohlene Zufuhr an Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure nicht

Tabelle 1
Bedarf an B-Vitaminen bei Erwachsenen; mod. nach [2]

VITAMINVERSORGUNG

Der Bedarf an Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure kann in der Regel durch eine gesunde Ernährung gedeckt werden. In Deutschland erreichen jedoch laut Daten der „Nationalen Verzehrsstudie II“ aus dem Jahr 2008 etwa 12 % der Männer und 13 % der Frauen nicht die empfohlene Zufuhr an Vitamin B₆ (Männer 1,6 mg/Tag; Frauen 1,4 mg/Tag; Schwangere im 1. Trimester 1,5 mg/Tag, danach 1,8 mg/Tag; Stillende 1,6 mg/Tag) [2].

Rund 8 % der Männer und ein Viertel der Frauen lagen bei der Vitamin-B₁₂-Zufuhr unter dem empfohlenen Tagesbedarf [3]. Da der „Schätzwert für eine angemessene Zufuhr“ von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung seither erhöht wurde (4 µg/Tag für Jugendliche und Erwachsene, Schwangere 4,5 µg/Tag, Stillende 5,5 µg/Tag) [2] könnte der Anteil Unterversorgter aktuell sogar noch etwas höher liegen (● **Tab. 1**).

Gruppe	Vitamin B ₆ in mg/Tag	Vitamin B ₁₂ in µg/Tag	Folsäure in µg Folatäquivalent/Tag
Männer	1,6	4,0	300
Frauen	1,4	4,0	300
Schwangere	1,5/1,8	4,5	550
Stillende	1,6	5,5	450

Gefährdet für eine Unterversorgung sind vor allem Risikogruppen wie Senioren – aufgrund von häufig einseitiger Ernährung oder von Resorptionsstörungen – sowie Personen mit chronischem Alkoholkonsum (● **Tab. 2**) [4]. Bei über 75-Jährigen wird die Prävalenz eines Vitamin-B₁₂-Mangels auf 10 bis 30 % geschätzt [5, 6]; bei Pflegeheimbewohnern sind sogar bis zu 40 % betroffen [5]. Betroffen sind auch verstärkt Vegetarier oder Veganer, da Vitamin B₁₂ vor allem in tierischen Produkten wie Kalb-, Rind- und Schweinefleisch, hier insbesondere in der Leber, in Wild (z. B. Kaninchen), Fisch und Eiern vorkommt [7].

Laut der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“, die vom Robert Koch-Institut durchgeführt wurde, erreichten etwa 85 % der etwa 8000 Teilnehmer eine ausreichende Zufuhr an Folaten [7]. Bei etwa 16 % der Männer und 12 % der Frauen wurden dagegen erniedrigte Serumfolatwerte diagnostiziert. Die Analyse der Folatkonzentration in Erythrozyten ergab vergleichbare Daten: Bei 13 % der Männer und 16 % der Frauen wurde ein klinischer Mangel diagnostiziert. Die DGE empfiehlt für Männer und Frauen 300 µg Folatäquivalent/Tag, für Schwangere 550 µg/Tag und für Stillende 450 µg/Tag [2].

VITAMIN B₆

Unter der Bezeichnung Vitamin B werden die vitaminwirksamen Vitamere Pyridoxin, Pyridoxamin und Pyridoxal zusammengefasst. Das aktivierte Coenzym ist das Pyridoxalphosphat. Vitamin B₆ ist in vielen Lebensmitteln enthalten, besonders in Vollkorngetreide, in Hasel- und Walnüssen, in rotem Paprika, in Sardinen, Makrelen sowie in Schweinefleisch [2]. Es wird im gesamten Dünndarm, vor allem im Leerdarm (Jejunum), von Enterozyten der Schleimhaut resorbiert und in das Blut abgegeben.

Der Körper verfügt über eine gespeicherte Vitamin-B₆-Menge von ca. 100 mg, die zu etwa 80 % an die Glykogenphosphorylase in der Muskulatur gebunden ist [8].

Das Coenzym Pyridoxalphosphat ist als zentrales Vitamin des Aminosäurestoffwechsels an mehr als 140 (etwa 4 %) aller katalogisierten enzymatischen Reaktionen im Organismus beteiligt [9]. Je nach Eiweißanteil des gemeinsam gebil-

B₆ ist an mehr als 140 enzymatischen Reaktionen beteiligt

deten Enzyms gehören dazu neben der Transsulfurierung von **Methionin** zu Cystein beispielsweise Transaminierungen in der Biosynthese von L-Serin und **Glycin** oder im Tyrosin-Abbau. Aus **Tyrosin** gehen die **Schilddrüsenhormone**, die katecholaminergen Neurotransmitter (**Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin**) und das **Melanin** der Haut hervor.

Auch an Decarboxylierungen in der Synthese von Amininen, wie z. B. GABA aus Glutamat, Dopamin aus L-Dopa (Levodopa), Histamin aus Histidin oder Serotonin aus 5-Hydroxy-Tryptophan nimmt Vitamin B₆ teil.

Weitere Reaktionen sind Aldospaltungen (z. B. Serin zu Glycin + Rest oder Threonin zu Glycin + Rest), Deaminierungen (z. B. Serin zu Pyruvat) oder Schritte in der Häm-Biosynthese.

VITAMIN-B₆-MANGEL

Zu den klassischen Symptomen eines Vitamin-B₆-Mangels gehören die seborrhoische Dermatitis, Glossitis, Lippenentzündung, Konjunktivitis und die irritative Kontaktdermatitis Intertrigo.

Bei den neurologischen Störungen stehen die Vigilanzstörung und Erschöpfbarkeit im Vordergrund. Auch Verwirrtheit, Neuropathie bis hin zu epileptischen Anfällen (meist bei Kindern) können die Folge eines Vitamin-B₆-Mangels sein.

Zu einer Unterversorgung kommt es vor allem bei Älteren, bei Schwangeren durch den deutlich erhöhten Bedarf, bei Reduktionsdiäten und bei Einsatz bestimmter Medikamente wie Antiepileptika oder L-Dopa. Bei vielen Parkinsonpatienten können unter Therapie mit L-Dopa erniedrigte Vitamin-B₆-Spiegel gemessen werden. Auch Theophyllin wirkt als Vitamin-B₆-Antagonist. Ebenfalls gefährdet sind dialysepflichtige Patienten, denn bei der Hämodialyse werden bis zu 35 % der B-Vitamine aus dem Blut herausgefiltert und gehen verloren. Auch Kontrazeptiva können auf bislang ungeklärte Weise die Versorgung mit Vitamin B₆ stören.

VITAMIN B₁₂

Vitamin B₁₂ ist ein Sammelbegriff für Cobalamine mit gleicher biologischer Wirkung. Chemisch zeichnet diese Corrinoiden ein Corrin-Ring mit zentralem Kobaltatom aus, das vier verschiedene Reste tragen kann. Mit einer OH-Gruppe entsteht Hydroxocobalamin, mit CN entsteht Cyanocobalamin, mit CH₃ entsteht Methylcobalamin und mit 5-Desoxyadenosyl entsteht 5-Adenosylcobalamin.

Medizinisch interessant sind die zur B₁₂-Supplementierung eingesetzten, biologisch inaktiven Formen Hydroxocobalamin und Cyanocobalamin. Sie werden im Organismus in die aktiven Coenzyme Methylcobalamin und Adenosylcobalamin umgewandelt, für die bei Menschen jeweils lediglich eine Reaktion bekannt ist. Eine findet im Cytosol statt, wo Methylcobalamin gebildet wird. Als Cofaktor der Methionin-Synthase dient es der Übertragung eines Methylrestes auf Homocystein zur Bildung von Methionin.

Die andere B₁₂-abhängige Reaktion findet in den Mitochondrien statt. Hier wird L-Methylmalonyl-CoA enzymatisch in Succinyl-CoA umgewandelt und in den Citratzyklus (Krebszyklus) eingespeist. Das Enzym ist hierbei von Vitamin B₁₂ in Form von Adenosylcobalamin abhängig [1].

VITAMIN-B₁₂-MANGEL

Der Körper kann Vitamin B₆ bzw. Folsäure in Mengen speichern, die eine Versorgung für acht bzw. drei Wochen sichern. Gemessen am Tagesbedarf entspricht der Körperspeicher an Vitamin B₁₂ dem Bedarf von etwa ein bis zwei Jahren. Bei einer alimentären Unterversorgung lassen sich B₁₂-Mangelsymptome jedoch schon nach kurzer Zeit nachweisen [10].

Vitamin-B₆-Mangel kann zu neurologischen Störungen wie Verwirrtheit führen

Vitamin-B₁₂ ist an zwei vitalen Reaktionen beteiligt

B₁₂-Mangelsymptome lassen sich nach kurzer Zeit nachweisen

Ursachen für Vitamin-B₁₂-Mangel sind äußerst vielfältig

Die Ursachen für die Entwicklung eines Vitamin-B₁₂- Mangels sind vielfältig (● Tab. 2). Dazu zählen

- Fehlernährung mit vitaminarmen Lebensmitteln, der Verzicht auf B₁₂-haltige Speisen bei veganer oder vegetarischer Ernährung oder chronischer Alkoholkonsum mit niedriger Aufnahme von Vitamin B₁₂ und gestörter Absorption;
- Magen-Darm-Erkrankungen mit reduzierter Produktion von Säure oder Intrinsic Factor wie chronische Gastritis, Magenresektion, Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileums, Zöliakie oder Tumorerkrankungen;
- Pankreaserkrankungen mit reduzierter Resorption durch verminderte Spaltung des Komplexes aus B₁₂ und Transportmolekül (Haptocorrin) oder durch verminderte Bindung des Komplexes aus B₁₂ und Intrinsic Factor;
- Mangelnde Fähigkeit zum Speichern von Vitaminen infolge von Lebererkrankungen;
- Einnahme bestimmter Medikamente wie
 - Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida. Sie erhöhen den pH-Wert im Magen, was zu mangelhafter Säuremazeration B₁₂-haltiger Nahrung und der verminderten pH-abhängigen Bildung von Pepsin aus Pepsinogen führt. Die Folge ist eine verminderte B₁₂-Aufnahme aus der Nahrung;
 - Lachgas (N₂O), das – missbräuchlich genutzt oder zur Anästhesie bei Menschen mit grenzwertigem B₁₂-Spiegel – über Oxidation von B₁₂ und Inaktivierung des Enzyms Methionin-Synthase zu einem raschen Absinken von verfügbaren B₁₂ führen kann [11, 12];
 - Metformin, das bei langfristiger Einnahme die Vitamin-B₁₂-Konzentration auf bisher unbekanntem Weg um etwa 20 % senken kann [13]. Beteiligt sind vermutlich die Suppression der Intrinsic-Factor-Sekretion und die Bindung von Calciumionen, die zur Resorptionshemmung beitragen.

Gruppe	Ursachen und Bemerkungen
vegetarische, vegane und makrobiotische Diät	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme mit der Nahrung
neugeborene und gestillte Kleinkinder von sich niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme mit der Muttermilch vegetarisch ernährenden Müttern	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme mit der Muttermilch
alte Menschen	perniziöse Anämie, Achlorhydrie, durch gastrointestinale Erkrankungen verursachte Malabsorption (Magen-/Darm-Operationen, H. pylori, Atrophie, bakterielle Überwucherung des Darmes, Alkohol)
neurodegenerative und -psychiatrische Erkrankungen	Neuropathien, Demenz, M. Alzheimer, kognitive Störungen, Schizophrenie
chronisch atrophische Corpus-Gastritis	Malabsorption von Vitaminen B ₁₂ , M. Crohn
Erkrankungen des terminalen Ileums	Lymphome des Ileums, Ileumresektion, bakterielle Überwucherung des Ileums
makrozytäre Anämie	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme oder perniziöse Anämie
chronischer Alkoholismus	niedrige Vitamin-B ₁₂ -Aufnahme, Störung der Vitamin-B ₁₂ -Absorption
Medikamente	Protonenpumpen-Hemmer, H ₂ -Rezeptorantagonisten, Lachgas-Inhalation
HIV-assoziierte Myelopathie	abnormale Vitamin-B ₁₂ -abhängige Transmethylierung

Tabelle 2
Risikogruppen eines Vitamin-B₁₂- Mangels; mod. nach [4]

Den Effekt der Einnahme von Metformin und PPI oder H₂-Rezeptorantagonisten auf den Vitamin-B₁₂-Spiegel im Serum haben Damião et al. in einer Studie mit 462 Teilnehmern gezeigt. Der Median des Serum-B₁₂-Spiegels liegt bei Nichtdiabetikern bei 348 pg/ml versus 272 pg/ml bei Diabetikern mit Metformin-Einnahme [14].

Werden unter Diabetikern mit Metformin-Einnahme diejenigen Teilnehmer ohne und diejenigen mit zusätzlicher Einnahme von Säureblockern verglichen, liegen die Werte bei 292 pg/ml und 210 pg/ml.

FOLATE

Als Folate werden verschiedene Verbindungen mit Vitaminwirkung bezeichnet, die sich in ihren Glutamatresten unterscheiden. Folsäure ist die Bezeichnung für die synthetische Pteroylmonoglutaminsäure, die zu fast 100 % vom Körper verwertbar (bioverfügbar) ist. Andere Folate müssen zunächst im Dünndarm enzymatisch zu Monoglutamatverbindungen abgebaut werden [15]. Dies geschieht am Bürstensaum der Schleimhautzellen des Leerdarms (Jejunum). Im Vergleich zur Folsäure liegen die Bioverfügbarkeiten anderer Folate bei etwa 50 % [3].

Dies wird bei dem Begriff „Folatäquivalent“ berücksichtigt, der z. B. bei Zufuhrempfehlungen verwendet wird. Auf nüchternen Magen entspricht 1 µg Folatäquivalent 1 µg Folat aus der Nahrung. Dies entspricht 0,5 µg Folsäure, die eine doppelt so hohe Bioverfügbarkeit hat.

Die DGE führt Spinat, Blattsalate, Brokkoli, Grünkohl, Tomaten, Weizenkeime, Hülsenfrüchte, Hefe, Eier und Nüsse als gute Folatlieferanten an.

FOLATMANGEL

Ein ausgeprägter alimentärer Mangel an Folat kann eine Folsäuremangelanämie (makrozytäre Megaloblastenanämie) zur Folge haben. Zudem werden durch die Unfähigkeit, Purine und das Pyrimidinderivat Thymin zu synthetisieren, die zelluläre Regeneration und das Wachstum gestört.

SYMPTOME EINES VITAMIN-B-MANGELS

Besonders bei älteren Menschen können sich Störungen manifestieren, die zu einer Unterversorgung mit Vitaminen führen. Bei über 75-Jährigen wird die Prävalenz eines Vitamin-B₁₂-Mangels auf 10 bis 30 % geschätzt [5, 6]; bei Pflegeheimbewohnern sind sogar bis zu 40 % betroffen [5]. Auch Menschen mit erhöhtem Bedarf, beispielsweise schwangere und stillende Frauen, haben ein erhöhtes Risiko, ihren Bedarf über die Nahrung nicht zu decken.

Erste Mangelerscheinungen zeigen sich typischerweise durch Erschöpfung oder neurologische und psychiatrische Symptome (● **Abb. 2**). Bei einem funktionellen Mangel an Vitamin B₁₂ treten zunächst Müdigkeit, Infektanfälligkeit oder Stimmungsschwankungen auf. Unbehandelt leeren sich die Vitamin-B₁₂-Speicher,

Die synthetische Folsäure hat eine Bioverfügbarkeit von fast 100 %

Folatmangel stört das Wachstum auf Zellebene

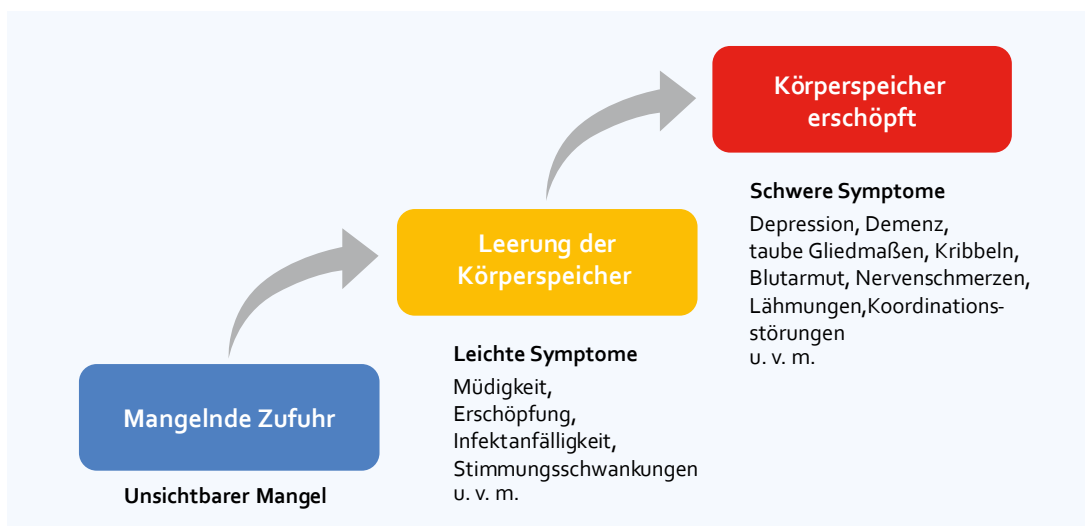


Abbildung 2
Verlauf eines Vitamin-B₁₂-Mangels

und es droht ein klinisch manifester Mangel, der mit hämatologischen Anomalien und schwerwiegenden neurologischen Symptomen einhergeht.

Die Häufigkeit und Ursachen der neurotropen Effekte eines Vitamin-B₁₂-Mangels werden oft unterschätzt.

Blutbildveränderungen

Recht bekannt sind die klassischen Blutbildveränderungen bei ausgeprägtem Vitamin-B₁₂-Mangel, die mit megaloblastärer Anämie – und in schweren Fällen auch Leukopenie und Thrombozytopenie – einhergehen. Hierbei bedingt fehlendes Vitamin B₁₂ einen Mangel an DNA-Basen und damit die verminderte Teilungsfähigkeit der Megaloblasten im Knochenmark. In der Folge werden weniger Erythrozyten mit vorhandenem Hämoglobin so überfrachtet, dass sie extrem groß werden (Megalozyten). Ein prähepatischer Ikterus kann die Folge sein. Differenzialdiagnostisch sollten Mängel an Folsäure, Eisen, Erythropoetin (EPO) oder ein bestehendes myelodysplastisches Syndrom (MDS) ausgeschlossen werden, die zu ähnlichen Veränderungen im Blutbild führen können.

Neurologische Symptome

Vitamin-B-Mangel kann sich zudem in neurologischen Symptomen äußern (funktikuläre Myelose), die auch bei völligem Fehlen von Blutbildveränderungen auftreten können. Typisch bei fehlendem B₁₂ sind Parästhesien wie Kribbeln an Armen oder Beinen, Störungen der Sensibilität oder Gangunsicherheit. Auch Fallneigung im Dunkeln, Störungen der Propriozeption oder Lähmungserscheinungen können auftreten. Häufig sind diese Symptome unter Behandlung reversibel.

Zerebrale Symptome

Zerebrale Symptome eines B₁₂-Mangels sind oft unspezifisch. Betroffene können Zeichen von Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen oder eines eingeschränkten Urteilsvermögens zeigen. Auch Apathie, depressive Verstimmungen und Depression, psychotische Zustände und Dezenz können aus einem Mangel resultieren – diese Symptome können nach entsprechender Vitaminsubstitution wieder abklingen.

Störungen des Wachstums von Oberflächenzellen

Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann eine Glossitis mit glatter roter Zunge und Zungenbrennen (Hunter-Glossitis) verursachen. Auch Mundwinkelrhagaden (Einrisse) oder gastrointestinale Störungen wie Bauchschmerzen, Durchfall oder Obstipation können die Folge von B₁₂-Mangel sein. Selten wird eine abnorme Bräunung der Haut beobachtet.

DIAGNOSTIK

Zur Bestimmung des Status von Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure stehen verschiedene labordiagnostische Methoden zur Verfügung.

Ein Vitamin-B₆-Mangel kann über den Cystathioninspiegel im Plasma nachgewiesen werden. Cystathionin entsteht als Zwischenschritt bei der Bildung von Cystein aus Homocystein. Plasmawerte >342 nmol/l weisen auf einen Vitamin-B₆-Mangel hin.

Der Spiegel der Folsäure im Plasma unterliegt relevanten kurzfristigen Schwankungen. Die Bestimmung des Erythrozytenfolats eignet sich besser, da rote Blutkörperchen eine Lebensdauer von etwa 120 Tagen haben.

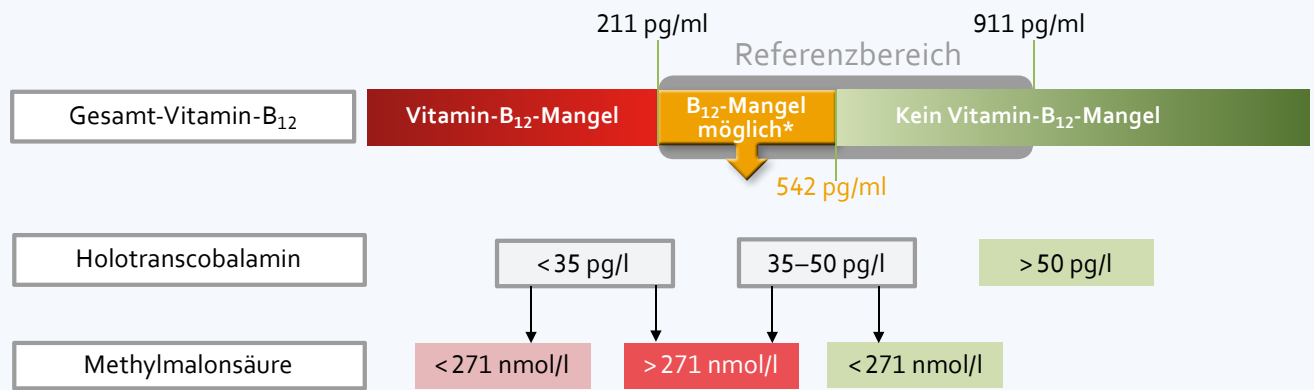
Für die Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Status eignen sich die Nachweise der folgenden Parameter: Gesamt-Vitamin-B₁₂, Holotranscobalamin und Methylmalonsäure (● Abb. 3).

Zum Nachweis eines Vitamin-B₁₂-Mangels ist der Plasmaspiegel ein weitverbreiteter und auch preisgünstiger Marker. Allerdings können die Werte individuell stark variieren und bilden die intrazelluläre B₁₂-Versorgung nur bedingt ab. Bei

Neben megaloblastärer Anämie können Leukopenie und Thrombozytopenie mit B₁₂-Mangel einhergehen.

Neurologische Symptome auch in Abwesenheit von Blutbildveränderungen

Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen oder eingeschränktes Urteilsvermögens können zerebrale Symptome eines B₁₂-Mangels sein



* Bei einer Gesamt-Vitamin-B₁₂-Bestimmung im unteren Referenzbereich (211–542 pg/ml) kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel nicht ausgeschlossen werden

■ ■ Therapie

einem Gesamt-B₁₂-Wert im unteren Referenzbereich (211–542 pg/ml) kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel nicht ausgeschlossen werden [4]. Bei solchen Werten bietet sich zum Ausschluss eines Vitamin-B₁₂-Mangels der Nachweis des Holotranscobalamins (HC) und der Methylmalonsäure (MMA) an. Für HC liegen die Normwerte zwischen 30 und 50 pg/l. Bei HC-Werten bis 50 pg/l und MMA-Werten über 271 nmol/l sollte substituiert werden. Erwogen werden sollte eine Vitamin-B₁₂-Substitution auch bei einem MMA-Wert unter 271 nmol/l, wenn das HC auf unter 35 pg/l erniedrigt ist.

Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist zu beachten, dass die MMA-Werte krankheitsbedingt erhöht sein können.

HOMOCYSTEIN

Ein funktioneller Mangel der B-Vitamine lässt sich am einfachsten durch die Bestimmung von Homocystein im Blut nachweisen. Erhöhte Homocysteinspiegel weisen auf eine Unterversorgung mit den B-Vitaminen hin. Allerdings ist der Nachweis unspezifisch, das heißt, er sagt nichts darüber aus, welches oder welche Vitamine fehlen. Die American Heart Association [16] und die deutsch-österreichisch-schweizerische Liga für die Forschung von Homocystein (D-A-CH-Liga Homocystein [16]) haben einen präventiven Richtwert <10 µmol/l festgelegt. Das Homocystein steigt häufig bereits über diesen Grenzwert an, wenn die Spiegel der einzelnen Vitamine noch im Referenzbereich liegen. Zudem ist die Homocysteinbestimmung etwa um die Hälfte preiswerter als die Einzelbestimmung der drei Vitamine, die zudem die zelluläre Versorgung nicht so exakt abbildet.

Eine Vitaminkonzentration im Referenzbereich der Teilnehmer gehörte zu den Einschlusskriterien der Studie von Naurath und Kollegen, die den Effekt einer Vitamin-B-Substitution auf die entsprechenden Stoffwechselmetaboliten bei geriatrischen Patienten untersuchte. An der randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie nahmen 285 Senioren im Alter von 65 bis 96 Jahren teil, die im Seniorenheim oder zu Hause lebten. Sie erhielten acht intramuskuläre Injektionen von B₁₂, B₆ und Folsäure (im Verhältnis von 1 mg : 5 mg : 1,1 mg) verteilt über 21 Tage [16].

Die Konzentrationen der funktionellen Marker Homocystein, Methylmalonsäure (B₁₂) und Cystathionin (B₆) wurden an vier Visiten bestimmt. Die Placebogruppe zeigte keine signifikanten Änderungen der Parameter im Verlauf der Studie. Die Homocysteinspiegel der behandelten Gruppe hingegen sanken von etwa 11,5 µmol/l (zu Hause) bzw. 12,5 µmol/l (Seniorenheim) auf jeweils unter 8 µmol/l.

Abbildung 3

Schema für die Labordiagnostik des Vitamin-B₁₂-Mangels; mod. nach [4]

Erhöhtes Homocystein kann auf einen Mangel an B-Vitaminen hindeuten

Die Spiegel von Methylmalonsäure gingen auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes von ca. 220 nmol/l zurück. Die Werte der Cystathionin-Konzentration sanken ebenfalls deutlich. Positive Effekte waren bereits nach der ersten bis zweiten Injektion zu beobachten. Die Ergebnisse zeigen, dass auch Personen mit Vitamin-B-Spiegeln im Referenzbereich einen funktionellen Vitamin-B-Mangel haben können. Die resultierende metabolische Insuffizienz ist durch parenterale Supplementierung relevant beeinflussbar.

SCHUTZ VOR HIRNATROPHIE DURCH VITAMINSUBSTITUTION

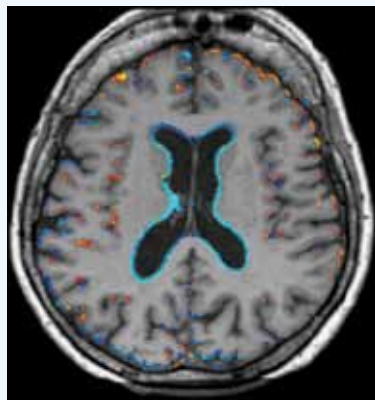
Eine weitere Untersuchung, die randomisierte und doppelblinde VITACOG-Studie aus dem Jahr 2010, befasste sich mit der Homocystein-senkenden Wirkung von B-Vitamingaben auf die Hirnatrophie [18]. Von den insgesamt 271 Teilnehmern mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen im Alter von über 70 Jahren unterzogen sich 168 je einer cranialen Magnetresonanztomografie (MRT) zu Beginn und Ende der Studiendauer von zwei Jahren. Über diesen Zeitraum wurde etwa der Hälfte der Teilnehmer täglich 0,5 mg Vitamin B₁₂, 20 mg B₆ und 0,8 mg Folsäure oral substituiert, während die übrigen Placebo erhielten. Der Spiegel von Homocystein wurde regelmäßig bestimmt.

Mithilfe von MRT-Subtraktion-Scans konnten Veränderungen des Hirngewebes über die Studiendauer visualisiert werden. Erwartungsgemäß trat der höchste Grad an Atrophie bei den Patienten des Placeboarmes auf, die einen hohen Homocysteintiter zu Studienbeginn hatten, der sich im Verlauf der Studie noch erhöhte. Die mediane Atrophierate lag in der Gruppe der Placeboempfänger bei 1,08 % pro Jahr. Patienten mit Raten um 2,5 % zeigten im MRT die deutlichsten Gewebeerluste (● **Abb. 4**). Die Atrophie stellte sich hauptsächlich als Vergrößerung der Ventrikel dar.

Hohe Homocysteinspiegel könnten Hirnatrophie begünstigen

Abbildung 4

MRT-Subtraktion-Scan einer 79-Jährigen (aus der Placebogruppe) mit Homocystein von 22 mmol/l zu Baseline und Erhöhung um 8 mmol/l über zwei Jahre. Blau indiziert Gewebeschwund, andere Farben Gewebewachstum. Atrophierate = 2,5 %, hauptsächlich periventrikulär; mod. nach [18]



Die mediane Atrophierate in der Wirkstoffgruppe lag dagegen bei 0,76 % pro Jahr. Bei einigen Patienten, deren Homocysteinwerte infolge der Vitamin-B-Substitution besonders niedrig waren, konnte keine Atrophie im MRT dargestellt werden. In seltenen Fällen kam es zu einer Zunahme an Hirngewebe.

Die Studienteilnehmer aus beiden Gruppen wurden auch nach ihren Homocysteinwerten zu Studienbeginn stratifiziert. Teilnehmer im niedrigsten Quartil hatten Homocysteinwerte bis 9,5 mmol/l, die im höchsten Quartil hatten Werte über 13 mmol/l. Der Vergleich der Gruppen zeigte, dass die Hirnatrophieraten des zweiten bis vierten Quartils der Vitamingruppe im Vergleich zur Placebogruppe reduziert waren. Für das dritte und vierte Quartil war der Unterschied statistisch signifikant. Das bedeutet, dass eine B-Vitamingabe die altersbedingte Hirnatrophie reduzierte. Für das letzte Quartil war der Effekt am größten; hier lag in der Wirkstoffgruppe die Rate des Gewebsverlustes 53 % unter der Rate der Placebogruppe.

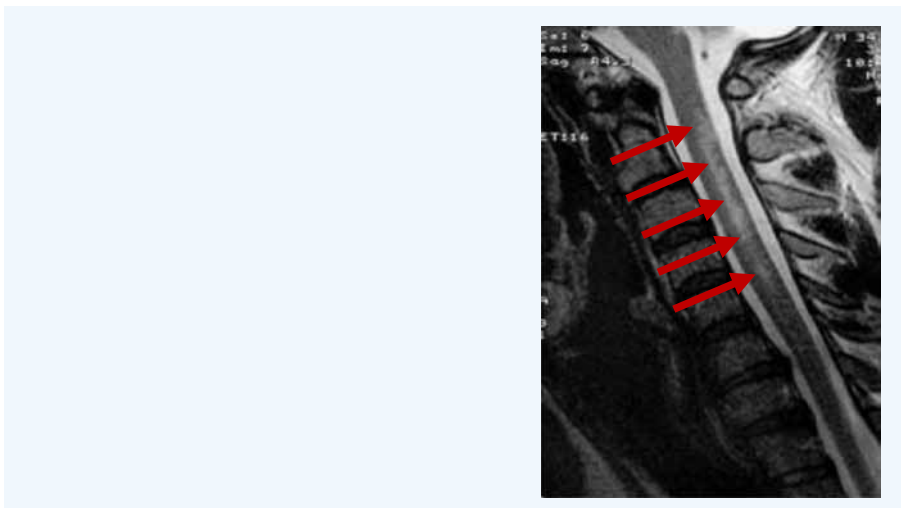
ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HOMOCYSTEIN UND ALZHEIMER

Chen und Kollegen untersuchten in ihrer Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2015 den Zusammenhang zwischen Alzheimerkrankheit (AD) und den Konzentrationen von Homocystein (Hc), Vitamin B₁₂ und Folat im Blut von jeweils 115 AD-Patienten und vergleichbaren Kontrollpersonen [19]. Die Referenzkategorie bildeten Personen mit normwertigen Hc, B₁₂ und Folat. Die Ergebnisse zeigen eine direkte Assoziation zwischen AD und ungünstigen Hc- und Vitamin-B₁₂-Werten. Die Stärke des Zusammenhanges wurde als Quotenverhältnis (Odds Ratio = OR) ausgedrückt. Für Personen mit normalem Hc und niedrigem Vitamin-B₁₂-Status ergab sich eine OR von 4,6 bei normalem Folat und eine OR von 4,3, wenn die Folatkonzentration erniedrigt war. Mit einem OR von 17 lagen die Quotenverhältnisse bei Patienten mit erhöhtem Hc, normalem B₁₂ und niedrigem Folat noch ungünstiger. Der stärkste Zusammenhang zwischen den Laborwerten und AD ergab sich – unabhängig vom Folatwert – bei Patienten mit erhöhtem Hc und niedrigem Vitamin B₁₂; hier lag die OR bei 30,5.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN B₁₂-MANGEL UND DEMYELINISIERUNG

Vitamin B₁₂ in Form von Adenosylcobalamin spielt als Coenzym des Enzyms Methylmalonyl-CoA-Mutase in den Mitochondrien eine entscheidende Rolle in der Umwandlung von L-Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA. Bei Vitamin-B₁₂-Mangel kommt es zu einer Inhibition dieser Reaktion und zu einem Mangel an Succinyl-CoA. Alternativ wird Methylmalonyl-CoA dann zu Methylmalonsäure verstoffwechselt, das als Marker für Vitamin-B₁₂-Mangel dient. Das Fehlen des Succinyl-CoA wirkt sich vermutlich störend auf die Bildung von Myelin aus. In der Folge kann es zur Entmarkung der Hinterstränge und zur Störung der Pyramidenbahnen kommen. Läsionen der weißen Substanz im Gehirn und Rückenmark können durch Demyelinisierung entstehen und sich mithilfe des MRT darstellen lassen. In einer Studie aus dem Jahr 2009 untersuchten de Lau und Kollegen bei über 1000 nicht dementen älteren Patienten den Zusammenhang solcher Läsionen mit den Plasmakonzentrationen von Vitamin B₁₂, Methylmalonsäure und anderen Parametern des B₁₂-Stoffwechsels. Im Ergebnis stand ein dosisabhängiger Zusammenhang von Vitamin B₁₂ im Plasma und dem Ausmaß der Läsionen, insbesondere bei periventrikulären Entmarkungen [20].

Dass derartige Schäden durch Vitamin-B₁₂-Mangel reversibel sein können, haben Pittcock und Kollegen bereits 2002 in einer Fallstudie gezeigt [21]. Ein 34-jähriger Mann stellte sich mit progressiver Kribbelparästhesie, einem elektrischen Kribbelgefühl vom Nacken bis in die oberen und unteren Extremitäten sowie geschwollener und schmerzender Zunge vor. Die Vitamin-B₁₂-Konzentration im Serum lag mit etwa 200 ng/l unter dem Referenzbereich von 250 bis 700 ng/l. Die Me-



Möglicher Zusammenhang von M. Alzheimer und erhöhtem Hc bei niedrigem Vitamin B₁₂

Demyelinisierungen durch Vitamin B-Mangel können reversibel sein

Abbildung 5
Sagittales T2-gewichtetes MRT-Bild zeigt abnormale Dichte im posterioren Teil des cervikalen Rückenmarkes (C1 bis C5) bei einem Patienten mit B₁₂-Mangel; mod. nach [21]

thylmalonsäure war mit 38 µmol/l extrem über dem Referenzwert von 0,4 µmol/l erhöht, während der Folsäurespiegel über dem Normbereich lag. Basierend auf den Zeichen einer Demyelinisierung des zervikalen Rückenmarkes im MRT wurde eine funikuläre Myelose diagnostiziert (● **Abb. 5**). Der Mann wurde mit subkutanen Dosen von 2 mg Cyanocobalamin im Abstand von zwei Wochen über drei Monate therapiert. Einen Monat nach Therapiebeginn verschwanden sowohl Parästhesien als auch Schmerzen. Ein Follow-up-MRT zehn Wochen nach Beginn der Vitamin-substitution zeigte keine Auffälligkeiten.

LANGZEITWIRKUNG PARENTERALER SUBSTITUTION

Die Substitution der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure kann grundsätzlich peroral oder parenteral durchgeführt werden. Zu beachten ist jedoch, dass etwa 15 % der Bevölkerung orale Gaben von B₁₂ nicht verwerten können [22]. Die Vorzüge parenteraler Gaben sind die vollständige und schnellere Bioverfügbarkeit der Vitamine im Vergleich zu der oralen Supplementierung. Henning und Kollegen zeigten in ihrer Studie, dass die Langzeiteffekte intramuskulärer Injektionen von Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure (im Verhältnis von 1 mg : 5 mg : 1,1 mg) einige Monate über die letzte Anwendung hinaus andauern können [23]. Den Studienteilnehmern wurde die Vitaminkombination achtmal innerhalb von 21 Tagen gespritzt. Die kurzfristigen Ergebnisse waren neben dem erwarteten Anstieg der Vitaminkonzentrationen im Serum eine Senkung der Homocysteinspiegel sowie der Markersubstanzen, die den Mangel einzelner Vitamine anzeigen. Während die meisten Werte sich über den Beobachtungszeitraum etwa acht Monate nach der letzten Vitamingabe wieder ihrem Ausgangswert annäherten, blieben sowohl Homocystein und Methylmalonsäure relevant erniedrigt. Die Autoren vermuten, dass dieser Effekt durch die Speicherung von Vitamin B₁₂ in der Leber zu erklären ist.

EINFLUSS PARENTERALER SUBSTITUTION AUF DIE BEFINDLICHKEIT

Die Besserung der psychischen und körperlichen Befindlichkeit durch Vitamin-B-Injektionen konnten Engels und Kollegen in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen [24]. Von den 1430 Teilnehmern waren etwa zwei Drittel Frauen; das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren. Erschöpfungszustände, Abgespanntheit, Vitalitätsverlust, Antriebslosigkeit oder Schwächeperioden waren häufige Ursache für eine beeinträchtigte Befindlichkeit. Die Patienten erhielten während der Behandlungsdauer von 4,5 Wochen (Median) 8,3 (Median) intramuskuläre Injektionen von B₁₂, B₆ und Folsäure (im Verhältnis von 1 mg : 5 mg : 1,1 mg).

Vor der Therapie gaben etwa 80 % der Teilnehmer an, „schwunglos“ zu sein, etwa 87 % fühlten sich „müde“ und fast 90 % „matt“. Nach der Behandlung lagen diese Raten bei 10 % oder darunter. Im Mittel sank der Befindlichkeitsskala-Summenscore von 37,5 auf 15,6 Punkte. Die subjektive Befindlichkeit hatte sich nach der Behandlung bei 96,3 % der Patienten verbessert.

Zudem war in der Untersuchung eine Korrelation zwischen der Häufigkeit der Injektionen und der Verbesserung der Befindlichkeit zu erkennen. Bei den 220 Teilnehmern, die weniger als acht Injektionen erhielten, sank der Score im Mittel um 20 Punkte. Bei Teilnehmern mit acht Injektionen erniedrigte sich der Punktestand im Mittel um 22,1, bei Patienten mit mehr als acht Injektionen um 23,3 Punkte.

In einer weiteren nicht interventionellen Untersuchung wurde der Einfluss einer parenteralen Injektionstherapie mit Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure (im Verhältnis von 1 mg : 5 mg : 1,1 mg) auf Befindlichkeit und Vitalität der Teilnehmer geprüft. In der VITAL-Studie von Höller und Kollegen wurden 662 Patienten mit Symptomen eines intrazellulären Vitamin-B-Mangels mithilfe des validierten und gebräuchlichen Gesundheitsfragebogens „Short Form 36“ zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt. Das mittlere Patientenalter betrug 64,7 Jahre [25].

Die Effekte von i. m. Injektionen von Vitamin B₁₂, B₆ und Folsäure können für Monate andauern

Vitamin B-Substitution kann die Befindlichkeit verbessern

Unter der Injektionstherapie verbesserten sich die Scores aller acht Dimensionen des Fragebogens von stark erniedrigten Werten zu Beginn der Therapie auf Werte nahe der jeweiligen Referenzen. Besonders deutlich waren die Effekte bei den Domänen „körperliche Rollenfunktion“ (Wie gut kann der Patient seiner Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten nachgehen?), „emotionale Rollenfunktion“ (Wie sehr beeinträchtigen emotionale Probleme die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten?) und „Vitalität“ (Fühlt der Patient sich energiegeladener oder erschöpfter?). Auch beim Summenscore der körperlichen und psychischen Befindlichkeit wurden deutliche Verbesserungen erzielt.

FAZIT

Die Vitamine B₁₂, B₆, und Folsäure müssen gemeinsam vorhanden sein, damit die Folat- und C₁-(Methylierungs-)Zyklen vonstattengehen können. Unterversorgung mit diesen Vitaminen kann zu erheblichen Defiziten bei der RNA- und DNA-Synthese, der Neurotransmittersynthese oder bei der Generation und Instandhaltung der Myelinscheiden führen. Zu den schwerwiegenden Folgen eines Mangels zählen relevante Störungen der Zellteilung ebenso wie neurologische Defizite und Blutbildveränderungen.

Die Häufigkeit und Ursachen der neurotropen Effekte eines B-Vitaminmangels werden häufig unterschätzt. Die Therapie mit einer Vitaminkombination ist sehr effektiv und führt oft zu einem Rückgang und Verschwinden der Symptome.

Die parenterale Therapie ist häufig vorteilhaft bei Patienten, die aufgrund von Medikamenteneinnahme oder Resorptionsstörungen ein hohes Risiko für einen Vitaminmangel haben oder von einer Langzeitwirkung profitieren.

LITERATUR

1. Berg JM et al. Stryer Biochemie. Springer Berlin Heidelberg; 8. Auflage 2018
2. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). Referenzwerte. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>; abgerufen im Mai 2025
3. Max Rubner-Institut (Hrsg.) Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Max Rubner-Institut, Karlsruhe 2008. Verfügbar: <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/>
4. Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. Dtsch Arztebl 2008; 105(40): 680–5
5. Andrés E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004; 171(3):251–9
6. Clarke R et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol. 1998; 55(11):1449–55
7. Pietrzik K, Golly I, Loew D. Handbuch Vitamine – für Prophylaxe, Therapie und Beratung. Urban & Fischer, 2008
8. Heseke A, Stahl A. Vitamin B6: Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. Ernährungs-Umschau. 2008:2
9. Percudani R, Peracchi A. A genomic overview of pyridoxal-phosphate-dependent enzymes. EMBO Rep. 2003; 4(9):850–4
10. Lederer AK et al. Vitamin B12 Status Upon Short-Term Intervention with a Vegan Diet-A Randomized Controlled Trial in Healthy Participants. Nutrients. 2019; 11(11):2815
11. Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects? JAMA. 1986; 255(12):1605–06
12. Kinsella LJ, Green R. ‚Anesthesia paresthetica‘: nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. Neurology. 1995; 45(8):1608–10

13. de Jager J et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20; 340:c2181
14. Damião CP et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016; 134(6):473–9
15. Bailey L, Caudill MA. Folate. In 'Present Knowledge in Nutrition', 10th Edition; Editor: Erdman JW Jr et al.; June 2012 Wiley-Blackwell
16. Malinow MR et al. *Circulation* 1999; 99(1): 178–182 D-A-CH-Liga Homocystein 2003
17. Naurath HJ et al. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet*. 1995 Jul 8; 346(8967):85–9
18. Smith AD et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010; 5(9):e12244
19. Chen H et al. Associations between Alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B12, and folate: a case-control study. *Curr Alzheimer Res*. 2015; 12(1):88–94
20. de Lau LM et al. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(2):149–57
21. Pittcock SJ et al. Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77(3):291–4
22. Hvas AM et al. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Sep; 71(5):432–8
23. Henning BF et al. Long-term effects of vitamin B(12), folate, and vitamin B(6) supplements in elderly people with normal serum vitamin B(12) concentrations. *Gerontology*. 2001 Jan-Feb; 47(1):30–5
24. Engels et al. Wirksamkeit einer Vitamin-B6-, B12- und Folsäure-Kombinationstherapie bei Befindlichkeitsstörungen. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien* Nr. IV/2007 S.162–6
25. Höller U et al. Einfluss einer Vitamin-Injektionstherapie auf gesundheitsbezogene physische und psychische Funktionen. *MedWelt* 2014; 65: 124–8

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: © Jarun Ontakrai – shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website:

www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Referent

Prof. Dr. Klaus Kisters
 Facharzt für Innere Medizin
 St. Anna Hospital Medizinische Klinik I – Allgemeine Innere Medizin
 Hospitalstraße 19
 44649 Herne

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
 Siebengebirgsstr. 15
 53572 Bruchhausen
 redaktion@cme-verlag.de

Initial veröffentlicht: Mai 2020, letzte Aktualisierung: Mai 2025

Fortbildungspartner

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zu B-Vitaminen ist richtig?

- Sie sind nicht essenzielle Vitamine.
- Sie bilden zusammen mit Coenzymen aktive Enzyme.
- Coenzyme sind organische Eiweiße.
- Alle Enzyme mit Vitaminfunktion werden in der Gruppe der B-Vitamine zusammengefasst.
- Sie sind an Energieerzeugung, Aminosäuresynthese und RNA-/DNA-Synthese im Organismus beteiligt.

? Welche Ursachen führen *nicht* zu einem Vitaminmangel?

- Ungenügende Zufuhr mit der Nahrung
- Erhöhter Bedarf
- Appendizitis
- Resorptionsstörungen
- Medikamenteninteraktionen

? Welche Aussage zu Vitamin B₆ ist falsch?

- Bei Säugetieren sind nur zwei von Coenzym-B₆-abhängigen Reaktionen bekannt.
- Das aktivierte Coenzym ist das Pyridoxalphosphat.
- Vitamin B₆ ist an mehr als 140 aller enzymatischen Reaktionen im Organismus beteiligt.
- Es ist an der Synthese von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, GABA, Dopamin und Serotonin beteiligt.
- Es wird im gesamten Dünndarm resorbiert.

? Welche Aussage zu Vitamin B₁₂ ist richtig?

- Bei Säugetieren sind nur zwei von Coenzym-B₁₂-abhängigen Reaktionen bekannt.
- Die aktiven Coenzyme sind Hydroxocobalamin und Cyanocobalamin.
- Vitamin B₁₂ ist an mehr als 140 aller enzymatischen Reaktionen im Organismus beteiligt.
- Die DGE empfiehlt für Männer und Frauen 300 µg Vitamin B₁₂/Tag.
- Die Reaktionen unter Beteiligung von B₁₂ finden im Interstitium statt.

? Welches der folgenden Lebensmittel wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) u. a. als geeignete Folatquelle empfohlen?

- Brot
- Eier
- Rotes Fleisch
- Butter
- Reis

? Welche Aussage zu den Vitaminen B₁₂, B₆ und Folat (B₉) ist falsch?

- Sie wirken als Coenzyme und müssen gemeinsam vorhanden sein, damit der Folat- und Methylierungszyklus im Cytosol ablaufen kann.
- Sie sind u. a. an der Synthese von Neurotransmittern beteiligt.
- Sie sind ausschließlich für die Blutbildung (Hämatopoese) verantwortlich.
- Die Produkte ihrer Stoffwechselwege sind u. a. wichtig für den Aminosäure- und Nucleotid-Metabolismus.
- Sie tragen zur RNA- und DNA-Synthese bei.

? Welche Aussage zum Mangel an Vitamin B₆ ist falsch?

- Zu den klassischen Symptomen zählen die seborrhoische Dermatitis, Glossitis, Konjunktivitis und Intertrigo.
- Zu den neurologischen Symptomen zählen Vigilanzstörung, Erschöpfbarkeit, Verwirrtheit und Neuropathie.
- Das Risiko einer Unterversorgung ist bei Älteren, Schwangeren, bei Reduktionsdiäten und bei Einsatz bestimmter Medikamente erhöht.
- Theophyllin kann bei Vitamin-B₆-Mangel therapeutisch eingesetzt werden.
- Die Hämodialyse stellt ein besonderes Risiko für einen B₆-Mangel dar.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zum Mangel an Vitamin B₁₂ ist falsch?

- Ein voller Körperspeicher sichert die Versorgung mit B₁₂ für sechs bis acht Wochen ab.
- Chronischer Alkoholkonsum kann die Vitamin-B₁₂-Absorption stören.
- Chronische Gastritis kann die Vitamin-B₁₂-Absorption stören.
- Pankreaserkrankungen können die Vitamin-B₁₂-Absorption stören.
- Protonenpumpeninhibitoren können die Vitamin-B₁₂-Absorption stören.

? Was ist keine Folge eines Vitamin-B₁₂-Mangels?

- Myelodysplastisches Syndrom
- Verwirrtheit
- Megaloblastäre Anämie
- Parästhesien
- Störung der Propriozeption

? Welche Aussage zu Homocystein ist richtig?

- Ein erhöhter Homocysteinspiegel zeigt die Unterversorgung mit Vitamin B₆ an.
- Ein erhöhter Homocysteinspiegel zeigt die Unterversorgung mit Vitamin B₁₂ an.
- Ein erhöhter Homocysteinspiegel zeigt die Unterversorgung mit Folat an.
- In der Studie von Smith et al. wurde ein hoher Homocysteinspiegel mit einer hohen Rate der Hirnatrophie in Zusammenhang gebracht.
- In der Studie von Chen et al. wurde ein niedriger Vitamin-B₁₂-Spiegel, aber nicht ein hoher Homocysteinspiegel, mit Erkrankung an der Alzheimerkrankheit in Zusammenhang gebracht.