



Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure – Synergismus im zellulären Stoffwechsel

Dr. Ulrike Keim, Bonn

Zusammenfassung

Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure sind für Stoffwechselwege der Energiegewinnung und der Regeneration des Organismus notwendig. Bei einem Defizit kommt es zunächst meist zu unspezifischen Symptomen wie Erschöpfung, Müdigkeit oder Vitalitätsverlust, bevor klinische Zeichen auftreten. Ein Mangel kann zudem die Synthese von Hormonen und Neurotransmittern beeinträchtigen. Daher stellt eine Unterversorgung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure einen Risikofaktor für neuropsychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Demenz dar. Zu den Risikofaktoren einer Unterversorgung zählen z. B. die Einnahme bestimmter Medikamente, Resorptionsstörungen, vegane und vegetarische Ernährung sowie ein hohes Lebensalter.

Ein Serumvitamin-B₁₂-Spiegel im Referenzbereich schließt das Bestehen eines funktionellen Mangels nicht aus. Dieser kann besser durch den Nachweis der Marker Holotranscobalamin und Methylmalonsäure sicher nachgewiesen werden.

B-Vitamine lassen sich durch orale oder parenterale Gaben supplementieren. Ein relevanter Teil der Bevölkerung kann orale B₁₂-Gaben nicht absorbieren, sodass hier eine parenterale Supplementierung von Vorteil ist.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die wichtigen Eigenschaften der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure,
- ✓ die Bedeutung dieser Vitamine für wichtige zentralnervöse Stoffwechselwege und neuropsychiatrische Störungen,
- ✓ die Versorgungslage bezüglich der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure in Deutschland,
- ✓ wichtige Aspekte der praktischen Supplementierung von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform 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 D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG



EINLEITUNG

Vitamine sind lebenswichtige organische Moleküle, die Menschen in bestimmten Mengen mit der Nahrung aufnehmen müssen [1]. Der menschliche Körper verfügt über Vitaminspeicher, die die Versorgung von wenigen Tagen bis zu mehreren Jahren gewährleisten. Eine ungenügende Zufuhr führt langfristig zu schwerwiegenden Hypovitaminosen. Bevor spezifische klinische Zeichen eines Mangels evident werden, kommt es häufig zu unspezifischen Beschwerden. Viele Menschen ohne erkennbare Grunderkrankung klagen über Erschöpfung, Müdigkeit und einen Verlust an Energie [2]. Dies können zum Beispiel frühe Zeichen eines Mangels an B-Vitaminen sein. Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure wirken synergistisch. Somit ist eine ausreichende Versorgung mit allen drei dieser Mikronährstoffen erforderlich, um eine optimale Funktion bestimmter kritischer Stoffwechselwege zu gewährleisten [3]. Eine ausreichende Zufuhr von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure über die Nahrung ist in Deutschland allerdings nicht immer gewährleistet, dies gilt insbesondere für bestimmte Risikogruppen wie ältere Menschen. Eine Substitution ist bei klinischen Mangelsymptomen immer angezeigt. Jedoch kann eine Supplementierung insbesondere bei Risikogruppen vor dem Auftreten von Beschwerden sinnvoll sein, um so Komplikationen zu vermeiden.

B-VITAMINE

Alle acht Vitamine mit Coenzymfunktion bilden die Gruppe der B-Vitamine. Coenzyme sind organische Nichteisweiße, die an ihr assoziiertes Protein (Apoenzym) binden und zusammen ein funktionelles Enzym (Holoenzym) bilden [4]. B-Vitamine sind wasserlöslich und müssen erst modifiziert werden, bevor sie als Coenzym wirken können. Sie sind an Hunderten von Stoffwechselreaktionen beteiligt. Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure müssen zusammen vorhanden sein, um die Prozesse des Folatzyklus und des C₁-Zyklus aufrechtzuerhalten. Die Produkte dieser Zyklen sind essenziell für den Aminosäure- und Nukleotid-Metabolismus und werden teilweise in den Citratzyklus eingeschleust. Daher sind diese Vitamine direkt an der Energieerzeugung, der Synthese von Aminosäuren und der Ribonukleinsäure (RNA) und Desoxyribonukleinsäure (DNA) beteiligt [3].

VITAMIN B₆

Unter der Bezeichnung Vitamin B₆ werden besonders die vitaminwirksamen Verbindungen Pyridoxin, Pyridoxamin und Pyridoxal zusammengefasst. Das aktivierte Coenzym ist das Pyridoxalphosphat (PLP). Vitamin B₆ ist licht- und hitzeempfindlich. Es ist in vielen Lebensmitteln enthalten, besonders in Kichererbsen, Rinderleber, Thunfisch und Lachs [5]. Alimentäres B₆ wird im gesamten Dünndarm, vor allem im Leerdarm (Jejunum), von Enterozyten der Schleimhaut resorbiert und in das Blut abgegeben. Die empfohlenen Vitamin-B₆-Zufuhrwerte variieren je nach Alter und Geschlecht. Sie steigen von 0,1 mg pro Tag für Säuglinge im Alter von null bis unter vier Monaten auf 1,6 mg pro Tag für erwachsene Männer. Für schwangere Frauen wird eine Zufuhr von 1,5 mg pro Tag im 1. Trimester und 1,8 mg pro Tag im 2. und 3. Trimester empfohlen. Stillende Frauen sollten täglich 1,6 mg Vitamin B₆ aufnehmen [6]. Bei ausreichender Versorgung sind im Körper ungefähr 100 mg in der Muskulatur gespeichert, überschüssige Mengen werden über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden. Vitamin B₆ ist an vielen Stoffwechselprozessen beteiligt, u. a. am Aminosäure- und Kohlenhydratstoffwechsel sowie an der Bildung von Botenstoffen [3]. Vitamin B₆ reguliert gemeinsam mit Folat und Vitamin B₁₂ den Homocysteinestoffwechsel. Hier werden die Aminosäuren Serin und Homocystein enzymatisch zu Cystathionin kondensiert. Nach Abtrennung einer Aminogruppe spaltet ein weiteres Enzym dieses in die Aminosäure Cystein und α -Ketobutyrat. Beide Enzyme verbrauchen Vitamin B₆ [3].

Ein Mangel an Vitamin B₆ ist mit mikrozytärer Anämie, elektroenzephalografischen Abnormalitäten, Dermatitis mit Cheilose (Schuppenbildung auf den Lippen und Rissen an den Mundwinkeln) und Glossitis (geschwollene Zunge), Depression und Verwirrung sowie einer geschwächten Immunfunktion verbunden [5].

VITAMIN B₁₂

Vitamin B₁₂ ist ein Sammelbegriff für Cobalamine mit gleicher biologischer Wirkung. Chemisch zeichnen sich diese Stoffe durch einen Corrin-Ring mit zentralem Kobaltatom aus [3]. Medizinisch interessant sind die zur Vitamin-B₁₂-Supplementierung eingesetzten, biologisch inaktiven Formen Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin. Sie werden im Organismus in die aktiven Coenzyme Methylcobalamin und Adenosylcobalamin umgewandelt.

Bei Säugetieren sind zwei von Coenzym-B₁₂-abhängige Reaktionen bekannt. Die eine Reaktion findet im Cytosol statt, wo Methylcobalamin gebildet wird. Als Cofaktor der Methioninsynthese dient es der Übertragung eines Methylrestes auf Homocystein zur Bildung von Methionin. In den Mitochondrien findet die andere B₁₂-abhängige Reaktion statt. Hier wird das L-Methylmalonyl-CoA (Coenzym A) enzymatisch in Succinyl-CoA umgewandelt und direkt in den Citratzyklus eingeschleust. Das Enzym ist hierbei von Vitamin B₁₂ in Form des Coenzym Adenosylcobalamin abhängig. Bei einem Mangel an Cobalamin wird L-Methylmalonyl-CoA zu Methylmalonsäure hydrolysiert und mit dem Urin ausgeschieden [3]. Methylmalonsäure dient daher auch als Funktionsparameter für einen B₁₂-Mangel [7].

Vitamin B₁₂ wird nahezu ausschließlich von Mikroorganismen hergestellt und von Menschen hauptsächlich über tierische Produkte aufgenommen. Besonders reich an Vitamin B₁₂ sind vor allem Rinderleber, Venusmuscheln, Nährhefe, Lachs, Thunfisch, Rindfleisch sowie Milch und Milchprodukte [7]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat den empfohlenen Wert für die Vitamin-B₁₂-Zufuhr für Erwachsene auf Grundlage von Studien abgeleitet, die Vitamin-B₁₂-Werte anhand von Serumkonzentrationen von Gesamtvitamin B₁₂, Holotranscobalamin, Methylmalonsäure und Homocystein ermittelt haben: Die empfohlene Zufuhr liegt für Männer und Frauen ab 15 Jahren bei 4 µg/Tag, für Schwangere bei 4,5 µg/Tag und für Stillende bei 5,5 µg/Tag [8].

In der Nahrung ist Vitamin B₁₂ proteingebunden und wird im Magen unter Einwirkung von Pepsin und Salzsäure freigesetzt. Das freie Cobalamin bindet an das Protein Haptocorrin, das von Speicheldrüsen und spezialisierten Zellen des Magens gebildet wird, und ist so vor dem sauren Milieu des Magens geschützt. Die Belegzellen des Magens bilden den sogenannten Intrinsic Factor, der die Absorption des Cobalamins vermittelt, aber bei sehr niedrigen pH-Werten nur schlecht an Cobalamin bindet.

In der alkalischen Umgebung des Duodenums wird Cobalamin durch Pankreasenzyme aus der Verbindung mit dem Transportprotein freigesetzt, sodass eine Bindung an den Intrinsic Factor folgen kann. Im distalen Teil des Krummdarmes (Ileum) bindet dieser Komplex an die Cubilin-Rezeptoren der Schleimhaut. Cobalamin wird dort auf Transportproteine (Transcobalamine) übertragen, die auch die Verbreitung in alle Körperzellen über das Pfortadersystem ermöglichen (Haptocorrin). Durch Endozytose wird der Komplex von Zellen aufgenommen und Cobalamin durch Abspaltung des Transportproteins freigesetzt. Alternativ kann Cobalamin, das nicht vom Intrinsic Factor gebunden wurde, über die gesamte Länge des Darmes durch Diffusion aufgenommen werden. Diese unspezifische Resorption ist jedoch stark limitiert und liegt bei nur etwa 1 % [1]. Die Leber kann ca. 1,5 mg Cobalamin speichern und an Transportproteine gekoppelt über die Gallenflüssigkeit in das Duodenum sezernieren.

Ursachen für einen Vitamin-B₁₂-Mangel sind eine gestörte Aufnahme von Vitamin B₁₂ aus der Nahrung, ein Mangel an Intrinsic Factor (z. B. aufgrund von

perniziöser Anämie), Operationen am Gastrointestinaltrakt, langfristige Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Metformin oder Protonenpumpeninhibitoren) sowie eine mangelhafte Ernährung [7]. Die Auswirkungen eines Vitamin-B₁₂-Mangels können megaloblastische Anämie (gekennzeichnet durch große, abnormal kernhaltige rote Blutkörperchen) sowie niedrige Zahlen von weißen und roten Blutkörperchen, Blutplättchen oder eine Kombination davon umfassen. Zu den weiteren Folgen eines Vitamin-B₁₂-Mangels gehören Glossitis, Müdigkeit, Herzsrasen, blasse Haut, Gewichtsverlust und Unfruchtbarkeit. Auch neurologische Veränderungen wie Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Händen und Füßen können auftreten. Diese neurologischen Symptome können auch ohne Anämie auftreten [7].

FOLATE

Als Folate werden verschiedene Verbindungen mit Vitaminwirkung bezeichnet, die sich in ihren Glutamatesten unterscheiden. Folsäure (lat.: folium, Blatt) ist die Bezeichnung für die synthetische Pteroylmonoglutaminsäure und wurde erstmals im Jahr 1941 aus Spinatblättern isoliert [9]. Die DGE empfiehlt für Männer und Frauen 300 µg Folatäquivalent/Tag, für Schwangere 550 µg/Tag und für Stillende 450 µg/Tag [10]. Gemäß DGE sind geeignete Quellen für Folat grünes Gemüse, insbesondere Blattgemüse wie Spinat und Salat, Tomaten, Hülsenfrüchte, Nüsse, Orangen, Sprossen, Weizenkeime und Vollkornprodukte sowie Kartoffeln, Leber und Eier [10].

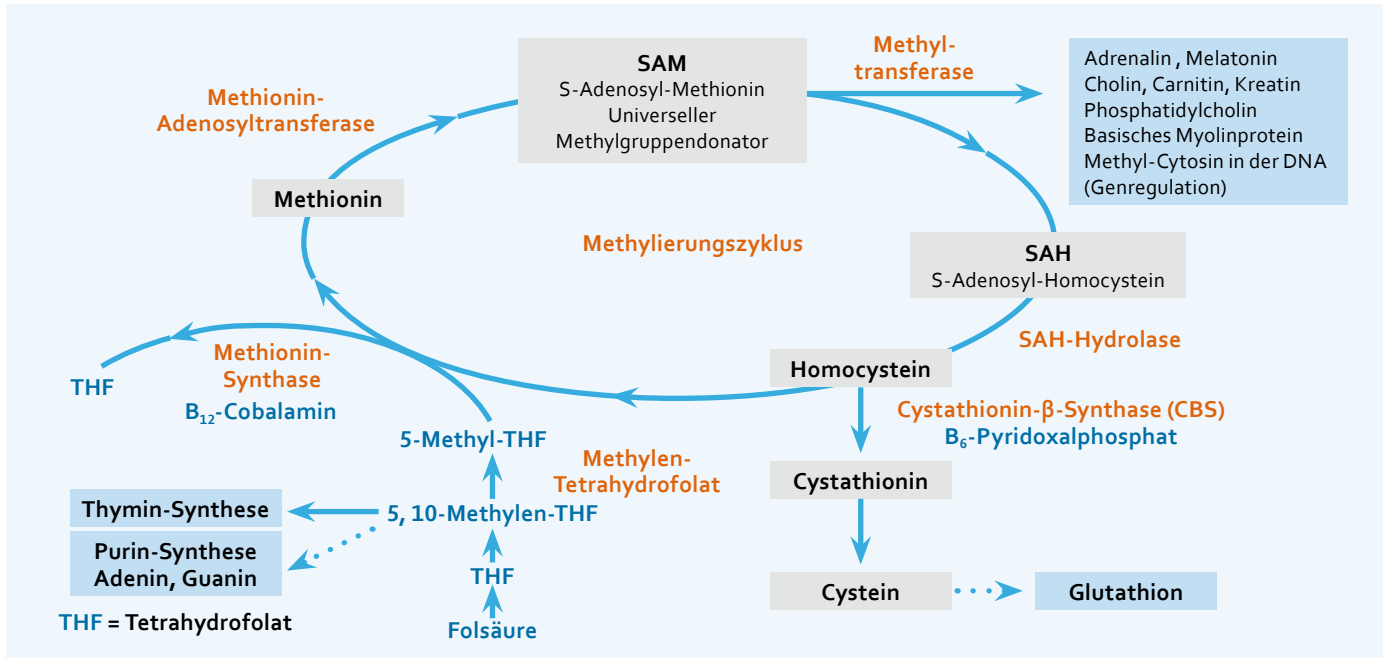
Folsäure ist zu fast 100 % vom Körper verwertbar (bioverfügbar). Andere Folate müssen zunächst im Dünndarm durch Enzyme zu Monoglutamatverbindungen abgebaut werden [11]. Dies geschieht am Bürstensaum der Schleimhautzellen des Leerdarmes (Jejunum). Im Vergleich zur Folsäure liegen ihre Bioverfügbarkeiten bei etwa 50 %. Dies wird bei dem Begriff „Folatäquivalent“ berücksichtigt, der z. B. bei Zufuhrempfehlungen verwendet wird [12]. 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 aufweist. Folate werden mittels aktiver und passiver Mechanismen resorbiert und gelangen letztlich an Albumin gebunden von der Leber über den Blutstrom zu den Zellen der Peripherie. Die Darmmikrobiota kann relevante Mengen an für den menschlichen Wirt verfügbaren Folaten herstellen, die über die Darmschleimhaut aufgenommen werden [13]. Der geschätzte Gesamtgehalt an Folsäure im Körper liegt zwischen 15 und 30 mg; etwa die Hälfte dieser Menge wird in der Leber gespeichert, der Rest befindet sich im Blut und den Körpergeweben [11].

Ein isolierter Folsäuremangel ist selten und tritt in der Regel in Verbindung mit anderen Nährstoffmangelzuständen auf, da er eng mit schlechter Ernährung, Alkoholismus und Malabsorptionsstörungen verbunden ist. Die megaloblastische Anämie, die durch große, abnormal kernhaltige Erythrozyten gekennzeichnet ist, ist das Hauptsymptom eines Folsäure- und/oder Vitamin-B₁₂-Mangels. Ihre Symptome umfassen Schwäche, Müdigkeit, Schwierigkeiten beim Konzentrieren, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Dyspnoe [14]. Werte, die auf einen Folsäuremangel hindeuten und bei denen eine megaloblastäre Anämie wahrscheinlicher ist, liegen bei <3 ng/ml (<6,8 nmol/l) im Serum und <100 ng/ml (<226,5 nmol/l) in den roten Blutkörperchen [15].

Folsäuremangel kann auch zu Schmerzen und flachen Geschwüren auf der Zunge und der Mundschleimhaut, zu Veränderungen in der Haut-, Haar- oder Fingernagelpigmentierung, zu gastrointestinalen Symptomen und zu erhöhten Blutkonzentrationen von Homocystein führen [14]. Neugeborene von Müttern mit unzureichender Folsäurezufuhr weisen ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte auf [15]. Ein unzureichender Folsäurestatus der Mutter wurde auch mit niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburt und Wachstumsretardierung des Fötus in Verbindung gebracht [14].

B₆, B₁₂- UND FOLAT-ABHÄNGIGER STOFFWECHSEL

Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folat sind an einer Vielzahl von anabolen Reaktionen im Organismus beteiligt. Für den Folat- und C₁-Zyklus sind sie von besonderer Bedeutung, da sie in Kombination und in ausreichenden Mengen vorhanden sein müssen. Diese Stoffwechselwege werden im Folgenden vereinfacht dargestellt (● Abb. 1).



FOLATZYKLUS

Dieser Kreislauf findet im Cytosol der meisten Zellen statt und ist an zwei möglichen Synthesewegen beteiligt (Abb. 1). Folsäure wird zunächst in zwei Schritten zum aktiven Coenzym Tetrahydrofolat umgewandelt. Dazu wird es durch das Enzym Dihydrofolatreduktase in Dihydrofolat umgebaut, danach – vom selben Enzym – in Tetrahydrofolat (THF). THF kommt als Überträger verschiedener Einkohlenstoffeinheiten (C₁-Einheiten) eine wichtige Rolle im Aminosäure- und Nukleinsäuremetabolismus zu. Es kann zu Methenyl-THF umgesetzt werden, das in der Synthese von Purinen (Nukleinsäuren) eine entscheidende Rolle spielt. Alternativ kann THF von einem Vitamin-B₆-abhängigen Enzym zu Methylen-THF umgewandelt werden, das für die Synthese von Pyrimidinen (Nukleinsäuren) notwendig ist. Während dieses Vorganges wird die Aminosäure Serin zu Glycin umgebaut. Im nächsten Schritt wird Methylen-THF dann zu Methyl-THF reduziert. Methyl-THF spielt als Methylgruppendonor eine entscheidende Rolle im C₁-Zyklus [3].

C₁-ZYKLUS

Bei diesem cytosolischen Reaktionsweg steht die Übertragung der Einkohlenstoffeinheit (C₁) Methyl im Vordergrund; dieser ist auch als Methylierungszyklus bekannt. An der Schnittstelle zum Folatzyklus überträgt Methyl-THF seine Methylgruppe auf Homocystein und bildet so Methionin. Die Übertragung wird Vitamin-B₁₂-abhängig von der Methioninsynthase ausgeführt. Das Coenzym dieses Enzyms ist Methylcobalamin (B₁₂). Methionin wird nun enzymatisch in S-Adenosylmethionin (SAM) umgewandelt. SAM ist ein universeller Methylgruppendonor. Sein Übertragungspotenzial für die Methylgruppe ist höher als das von Methyl-THF. Dieser Umstand ermöglicht erst die Methylierung zahlreicher Akzeptoren mithilfe des Enzyms Methyltransferase. Zu diesen gehören bestimmte DNA-Basen oder Vorstufen in der Synthese so verschiedener Stoffe wie Neurotransmitter

Abbildung 1

Dem C₁-Stoffwechsel zugrundeliegende Folat- und C₁-Zyklus
 Schlüsselsubstrate des Folatzyklus:
 Folsäure, THF, Methylen-THF,
 Methyl-THF
 Schlüsselsubstrate des C₁-Zyklus:
 Homocystein, Methionin, SAM und
 SAH

(z. B. Adrenalin oder Acetylcholin), Melatonin, Kreatinin, Lecithine oder basische Myelinproteine. Bei Abgabe der Methylgruppe wird SAM zu S-Adenosylhomocystein (SAH) umgewandelt. SAH wiederum wird enzymatisch zu Homocystein hydrolysiert. Homocystein kann nun bei Anwesenheit von Methyl-THF und dem B₁₂-abhängigen Enzym zu Methionin regeneriert werden [3].

BINDEGLIED ZWISCHEN C₁- UND CITRATZYKLUS

Ein alternativer Reaktionsweg des Homocysteins ist ebenfalls von hoher biologischer Relevanz. In einem dem Citratzyklus zuliefernden Stoffwechselweg (anaplerotische Reaktion) kann Homocystein Verluste in dem Kreislauf ausgleichen. Die Verluste entstehen durch Abzweigung von Stoffwechselprodukten für Biosynthesen an anderen Orten (■ Abb. 2).

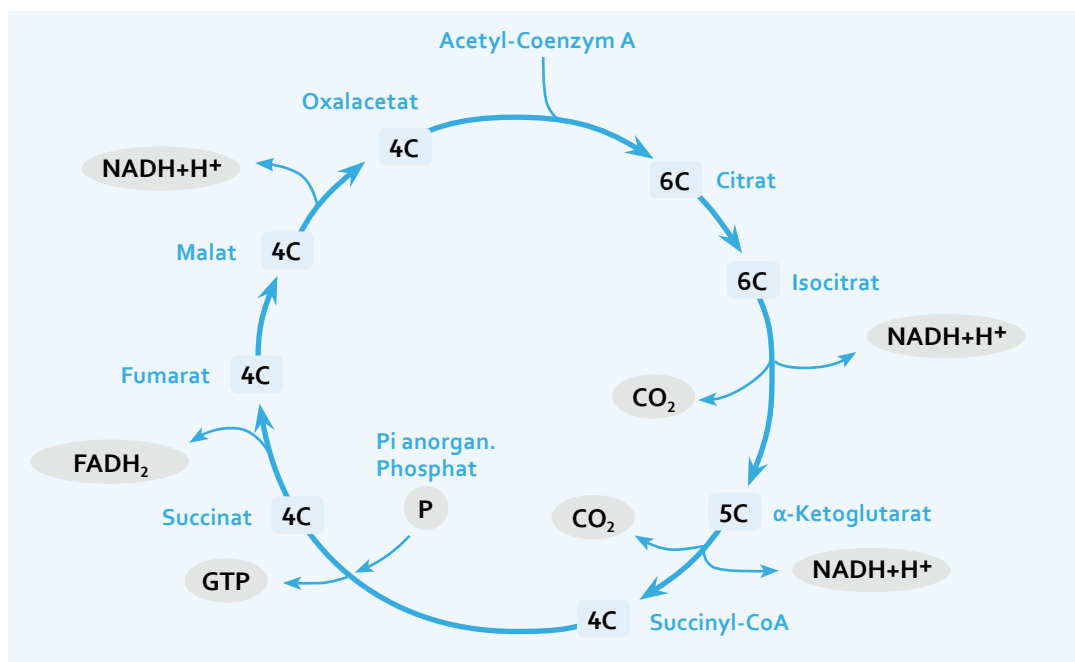


Abbildung 2

Der Citrat-Zyklus (Krebszyklus) mit seinen acht Substraten: Citrat, Isocitrat, α-Ketoglutarat, Succinyl-CoA, Succinat, Fumarat, Malat und Oxalacetat

In Anwesenheit des Vitamin-B₆-abhängigen Enzyms Cystathionin-β-Synthase kann Homocystein zu Cystathionin reagiert werden. Cystathionin wird dann in vier Schritten zu L-Methylmalonyl-CoA umgewandelt. Besteht kein B₁₂-Mangel, geschieht innerhalb der Mitochondrien die Umsetzung von L-Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA. Diese Reaktion wird von der Methylmalonyl-CoA-Mutase durchgeführt, einem Enzym, das von Vitamin B₁₂ in Form des Coenzym Adenosylcobalamin abhängig ist. Succinyl-CoA ist eines der acht Substrate des Citratzyklus (auch als Krebszyklus bezeichnet). Dieser Kreislauf biochemischer Reaktionen spielt eine wichtige Rolle im Stoffwechsel aerober Zellen und dient hauptsächlich dem Abbau organischer Stoffe zum Zweck der Energiegewinnung und der Bereitstellung von Zwischenprodukten für Biosynthesen. Bei bestehendem Vitamin-B₁₂-Mangel 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. In einem alternativen Reaktionsweg kann Cystathionin aus Homocystein zu Homoserin abgebaut werden. Hieraus kann ebenfalls Succinyl-CoA gebildet werden, das in den Citratzyklus eingeht [3].

FOLATFALLE

Der Begriff „Folatfalle“ wird verwendet, um einen bestimmten Folsäuremangel zu beschreiben, der durch eine Störung in der Remethylierung verursacht wird [16].

Besteht ein Vitamin-B₁₂-Mangel, kann, bedingt durch das Ineinandergreifen von Folat- und C₁-Zyklen, Homocystein einerseits nicht zu Methionin remethyliert werden. Die Folge ist die Erhöhung der Homocysteinkonzentration und die Störung aller SAM-abhängigen Reaktionen. Andererseits kann Methyl-THF den fehlenden Methylgruppentransfer nicht in THF umwandeln. Die Folge ist eine Beeinträchtigung der Energiegewinnung aufgrund der Störung des Folatzyklus. Man spricht hierbei auch von einem „funktionellen Folsäuremangel“ [17].

VERSORGUNG MIT B-VITAMINEN

Als Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel hat das Max Rubner-Institut die „Nationale Verzehrsstudie II“ (NVS II) durchgeführt. Die Daten zum Lebensmittelverzehr der Teilnehmer basieren auf 15.371 Interviews, die von November 2005 bis November 2006 in Deutschland geführt wurden [18]. Die Ergebnisse wurden 2008 veröffentlicht und identifizieren relevante Subgruppen, die eine mangelnde Zufuhr von Vitamin B₆ und B₁₂ aufweisen. Eine der Kernaussagen der Studie betrifft die berechnete Unterschreitung der empfohlenen Folsäurezufuhr bei 79 % der Männer und 86 % der Frauen [18].

VERSORGUNG MIT B₆

Laut NVS II liegt der Median der Vitamin-B₆-Zufuhr bei Männern mit 2,3 mg/Tag und bei Frauen mit 1,8 mg/Tag deutlich über den Referenzwerten der DGE. Die mediane Zufuhr nimmt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter ab. Es erreichen 12 % der Männer und 13 % der Frauen die empfohlene tägliche Zufuhr nicht. Dieser Anteil ist bei Männern aller Altersgruppen etwa gleich hoch, bei den 19- bis 24-jährigen Frauen liegt die Rate mit 16 % höher als bei Frauen anderer Altersgruppen [18].

VERSORGUNG MIT B₁₂

In der NVS II liegt der Median der Vitamin-B₁₂-Zufuhr bei Männern bei 5,8 µg/Tag und bei Frauen bei 4,0 µg/Tag. Bei Männern sinkt die mediane Zufuhr ab dem Alter von 19 bis 24 Jahren leicht, während sie bei Frauen bis zum Alter von 51 bis 64 Jahren leicht ansteigt. Der zum Zeitpunkt der Studie gültige Referenzwert von 3 µg/Tag wurde von Männern und Frauen aller Altersgruppen im Median erreicht. Etwa 8 % der Männer und 26 % der Frauen unterschritten jedoch die empfohlene tägliche Zufuhr. Mit etwa 33 % sind besonders junge Frauen im Alter von 14 bis 24 Jahren betroffen. Die Rate unterversorgter Frauen im Alter von 51 bis 64 Jahren liegt mit 23 % ebenfalls hoch [18]. Seit 2018 gilt der „Schätzwert für eine angemessene Zufuhr“ der DGE von 4 µg/Tag [8]. Bei Zugrundelegung dieser heute als angemessen erachteten Tagesdosis lägen die Raten der Unterversorgten entsprechend höher. Veganer und Vegetarier stellen eine der Risikogruppen für eine B₁₂-Zufuhr unterhalb der Referenzwerte dar [19]. Eine mangelhafte Zufuhr ist allerdings nicht mit einem Mangel gleichzusetzen, erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit für eine Unterversorgung. Umgekehrt garantiert eine den Empfehlungen entsprechende Vitamin-B₁₂-Zufuhr nicht in jedem Fall eine adäquate Versorgung.

VERSORGUNG MIT FOLAT

In der NVS II betrug die mediane Folatzufuhr für die Altersgruppe von 14 bis 80 Jahren 184 µg/Tag bei Frauen und 207 µg/Tag bei Männern. Demnach erreicht die Mehrheit der erwachsenen Bevölkerung die empfohlene Zufuhr nicht [18]. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), die zwischen 2008 und 2011 vom Robert Koch-Institut durchgeführt wurde, wurden die Serum-

folatwerte bei 7045 Personen (3669 Frauen und 3376 Männer) im Alter von 18 bis 79 Jahren mittels Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay gemessen [20]. Eine ausreichende Versorgung wird für Erwachsene angenommen, wenn die Serumfolatwerte $\geq 4,4$ ng/ml betragen. Der Median des Serumfolats liegt für Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren bei 7,5 ng/ml (bei Frauen bei 7,9 ng/ml und bei Männern bei 7,2 ng/ml). Etwa 86 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland weisen eine ausreichende Versorgung mit Folat auf. In höheren Altersgruppen sowie bei Personen mit hohem sozioökonomischen Status konnten höhere Folatkonzentrationen beobachtet werden [20].

Für Frauen im gebärfähigen Alter gelten höhere Referenzwerte zur Prävention von embryonalen Neuralrohrdefekten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt auf Bevölkerungsebene eine Erythrozytenfolatkonzentration von mindestens 400 ng/ml [15]. Wenn diese Empfehlung auf die ebenfalls in der DEGS-1-Studie gemessenen Biomarker angewendet wird, zeigt sich, dass die Versorgung bei etwa 95 % der untersuchten Frauen nicht adäquat ist. Eine ähnliche Situation bezüglich der Versorgung von Frauen im gebärfähigen Alter wurde bereits in der BGS98-Studie beobachtet [21]. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Empfehlung zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung, die in Deutschland jedoch nur unzureichend befolgt wird [22]. Es ist jedoch zu beachten, dass die Entstehung von Neuralrohrdefekten durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Anhand des WHO-Grenzwertes kann daher nicht das individuelle Risiko für Neuralrohrdefekte vorhergesagt werden. Die Auswertungen dienen auf Bevölkerungsebene lediglich der Einschätzung der Folatversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter.

URSACHEN DES MANGELS AN B-VITAMINEN

Die Faktoren, die den Vitaminstatus beeinflussen, sind vielfältig. Ein erhöhter Bedarf besteht z. B. während der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Behandlungen wie der Hämodialyse und bei Erkrankungen, die die Vitaminspeicherfunktionen stören. Auch nach Operationen oder Krebsbehandlungen liegt der Bedarf über der Norm. Patienten mit chronischen Entzündungen (z. B. bei Infektion mit *Helicobacter pylori*) können ebenso betroffen sein wie Personen mit hohen beruflichen oder persönlichen Beanspruchungen [5, 7, 14].

Zu einer ungenügenden Vitaminzufuhr mit der Nahrung kann es durch Fehlernährung, Kauprobleme, übermäßigen Konsum von ultraprozessierten Lebensmitteln oder Reduktionsdiäten kommen. Die Vitamin-B₁₂-reduzierte Nahrung von Vegetariern und besonders von Veganern kann eine Supplementierung erforderlich machen [19]. In der NVS II bezeichneten sich 1,6 % aller Teilnehmer als Vegetarier. Unter weiblichen Befragten liegt die Rate bei 2,2 %. Die Anzahl der Menschen in Deutschland, die sich selbst als Vegetarier einordnen, lag im Jahr 2023 bei 8,12 Millionen (ca. 9 %). Damit waren es rund 220.000 Personen mehr als noch vor einem Jahr. Die Zahl der vegan lebenden Menschen betrug etwa 4 % [23].

Ein Vitaminmangel kann auch auf Resorptionsstörungen beruhen. Hierzu zählen besonders chronische Gastritis und die entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Nach einer Darmresektion, bei atrophischer Magen- oder Darmschleimhaut oder dem Fehlen des Intrinsic Factors ist die Aufnahme ebenfalls gestört [5, 7, 14].

Auch die Medikamenteneinnahme beeinflusst den Vitaminstatus vieler Patienten negativ. Beispielsweise kann die langfristige Einnahme von Metformin die Vitamin-B₁₂-Konzentration auf bisher unbekanntem Weg um etwa 20 % senken [24]. Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol und Pantoprazol können durch Senkung des pH-Wertes die Freisetzung von an Nahrungsprotein gebundenem Vitamin B₁₂ im Magen ebenso stören wie H₂-Blocker. Folsäureantagonisten wie Trimethoprim (Antibiotikum) oder Methotrexat (z. B. Zytostatikum) wirken durch

Hemmung eines anabolen Enzyms, sodass das Coenzym THF nicht aus dem Nahrungsfolat gebildet werden kann. Die Folge ist ein gestörter Stoffwechsel [14].

NACHWEIS DES VITAMIN-B-MANGELS

Die Homocysteinkonzentration im Serum ist ein geeigneter Marker, um einen zellulären Vitamin-B-Mangel festzustellen. Homocystein ist jedoch unspezifisch und gibt keine Auskunft darüber, ob eines bzw. welches der Vitamine B₆, B₁₂ oder Folsäure in unzureichender Menge vorliegt. Alle drei Vitamine sind an der Regulation des C₁-Zyklus beteiligt, und so kann der Mangel jedes einzelnen Vitamins zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen führen [3]. Eine wahrscheinliche Zuordnung zu einem spezifischen Defizit ist in manchen Fällen möglich. So lässt sich, im Vergleich zu Omnivoren, bei Veganern ein erhöhter Homocysteinspiegel oft auf einen erniedrigten B₁₂-Spiegel aufgrund eines alimentären Mangels zurückführen. Diese Effekte sind auch auf die von langjährigen Veganerinnen gestillten Kinder übertragbar. Die Mütter können über die Muttermilch Stoffwechseländerungen mit nachweisbaren Verschiebungen der Homocystein- und Vitamin-B₁₂-Konzentrationen bei Säuglingen und Kleinkindern bewirken (● Abb. 3) [25].

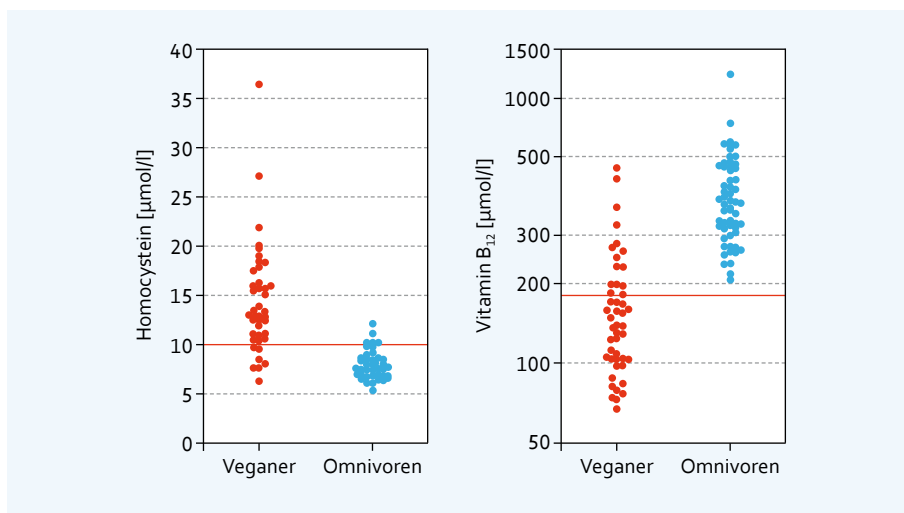


Abbildung 3
Plasmakonzentrationen von Homocystein (links) und Vitamin B₁₂ (rechts) bei Kindern von veganen (rot) und omnivoren Müttern (blau); adaptiert nach [25]

Vitamin-B₆-Konzentrationen können direkt gemessen werden, indem man die Konzentrationen von Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP), anderen Vitameren oder die Gesamtmenge an Vitamin B₆ im Plasma, in den Erythrozyten oder im Urin bestimmt [5].

Serumfolatkonzentrationen werden häufig verwendet, um den Folatstatus zu bewerten; ein Wert >3 ng/ml deutet auf eine ausreichende Versorgung hin. Dieser Indikator ist jedoch empfindlich gegenüber kürzlicher Nahrungsaufnahme und spiegelt möglicherweise nicht den langfristigen Status wider. Erythrozytenfolatkonzentrationen bieten eine längerfristige Messung der Folataufnahme; eine Konzentration über 140 ng/ml deutet auf einen ausreichenden Folatstatus hin [14].

Der Vitamin-B₁₂-Status wird in der Regel durch Messungen der Vitamin-B₁₂-Spiegel im Serum oder Plasma bewertet. Der Grenzwert zwischen normalen Vitamin-B₁₂-Spiegeln und einem Mangel variiert je nach Methode und Labor, aber die meisten Labore definieren subnormale Serum- oder Plasmaspiegel als Werte <200 oder 250 pg/ml (148 oder 185 pmol/l) [7]. Der direkte Nachweis des Gesamtvitamins B₁₂ im Serum ist jedoch nicht immer aussagekräftig. So kann bei einer Gesamtvitamin-B₁₂-Konzentration im unteren Referenzbereich zwischen 156 bis 400 pmol/l ein intrazellulärer Vitamin-B₁₂-Mangel nicht sicher ausgeschlossen werden [26]. Ein sensitiverer Marker ist das Holotranscobalamin. Ein erniedrigtes Holotranscobalamin im Serum belegt die Entleerung der Vitamin-B₁₂-Speicher. Die

Konzentration von Serummethylmalonsäure, einem mit dem Vitamin B₁₂ assoziierten Metaboliten, ist ein weiterer sensitiver Marker für den Vitamin-B₁₂-Status, und ein Methylmalonsäurespiegel >0,271 µmol/l deutet auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel hin [7]. In den Mitochondrien wird L-Methylmalonyl-CoA durch ein Vitamin-B₁₂-abhängiges Enzym in Succinyl-CoA umgewandelt und direkt in den Citratzyklus eingeschleust. Bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel wird L-Methylmalonyl-CoA zu Methylmalonsäure umgewandelt, die sich im Serum anreichert und mit dem Urin ausgeschieden wird [3].

Der funktionelle Mangel von Vitamin B₁₂ zeigt sich durch normale Serumspiegel von Cobalamin innerhalb des Referenzbereiches, während die von Vitamin B₁₂ abhängigen Stoffwechselmetaboliten, insbesondere Methylmalonsäure und Homocystein, erhöht sind (Methylmalonsäure >251 nmol/l, Homocystein >10 µmol/l). Die genauen Grenzwerte für diese erhöhten Werte sind jedoch nicht präzise festgelegt [27].

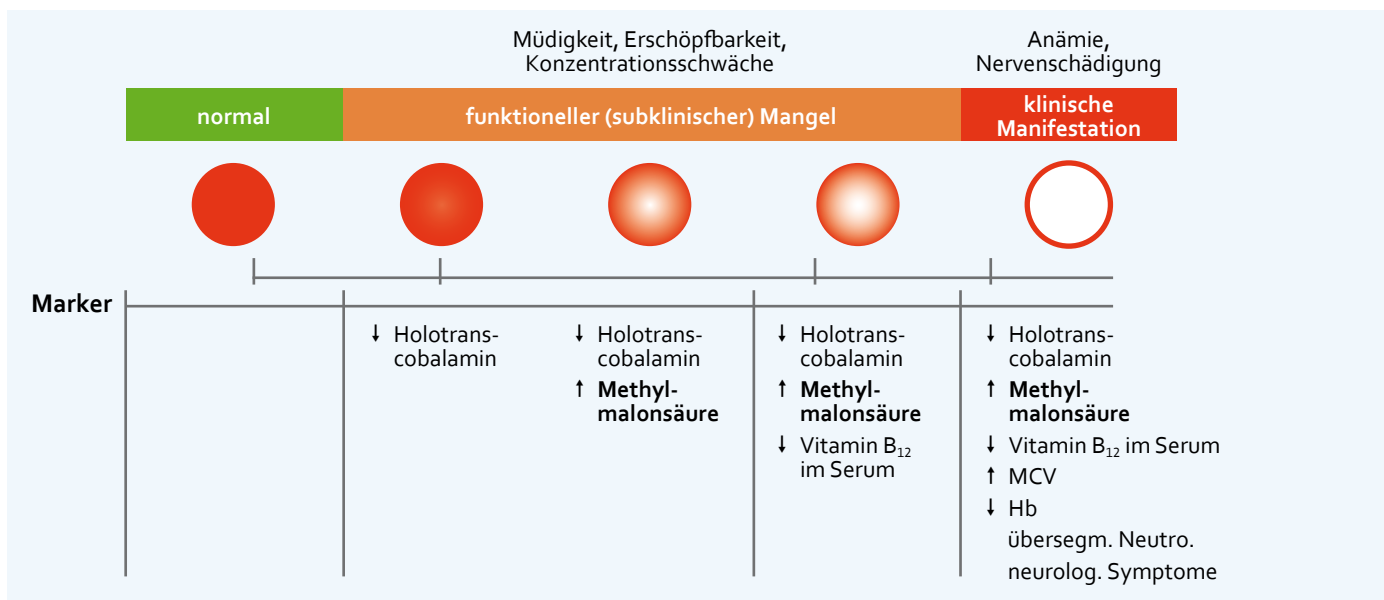
KLINISCHES BILD DES VITAMIN-B-MANGELS

Ein subklinischer funktioneller Vitamin-B₁₂-Mangel äußert sich häufig durch Müdigkeit, Erschöpfbarkeit und/oder Konzentrationsschwäche. Mit zunehmender Intensität können folgende Laborparameter einen Mangel indizieren:

- Serumvitamin B₁₂ ↓
- Holotranscobalamin ↓
- Methylmalonsäure ↑

Bei einer klinischen Manifestation können zusätzlich der „mean corpuscular volume“ (MCV) erhöht und der Hämoglobinwert erniedrigt sein. Im weiteren Verlauf können übersegmentierte Neutrophile erhöht sein und neurologische Symptome auftreten (● **Abb. 4**) [7].

Abbildung 4
Laborparameter in Abhängigkeit von subklinischen und klinischen Stadien des Vitamin-B₁₂-Mangels



DEMENZ

In den 1960er-Jahren wurden die schädlichen Auswirkungen von stark erhöhtem Homocystein auf das Gehirn bei Kindern mit der seltenen angeborenen Stoffwechselstörung Homocystinurie beschrieben [28]. Erhöhte Gesamthomocysteinwerte im Blutplasma sowie erniedrigte Serumfolatwerte stellen bedeutsame beeinflussbare Risikofaktoren für eine vaskuläre Demenz und die Alzheimerkrankheit bei älteren Personen dar (● **Abb. 5**) [29].

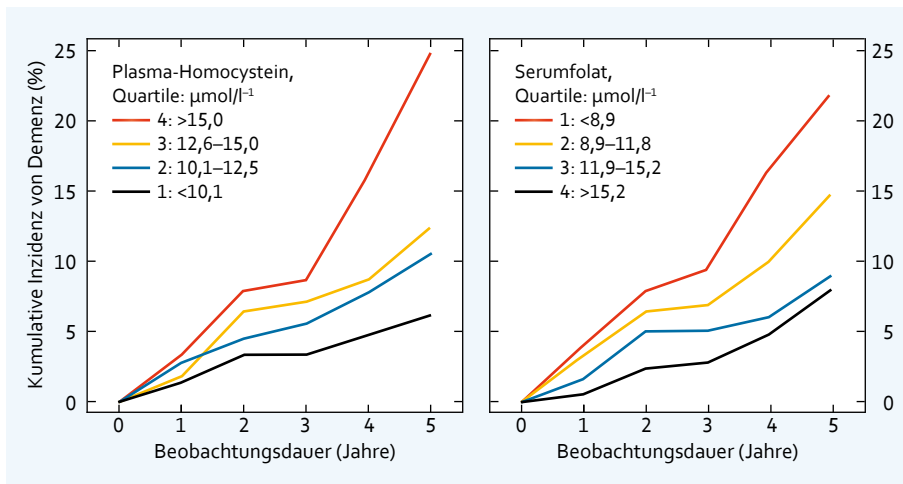


Abbildung 5
Kumulative Demenzinzidenz in n = 816 Probanden >70 Jahre über fünf Jahre; adaptiert nach [29]

Die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung möglichst aller B-Vitamine zeigen Daten zu einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung, bei hoher Folsäureexposition und gleichzeitig niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegeln. Zahlreiche Beobachtungsstudien haben eine Korrelation zwischen erniedrigten Serumvitamin-B₁₂-Konzentrationen allein oder in Kombination mit hohen Folsäurekonzentrationen und kognitiven Defiziten gefunden [30–35]. Zum Beispiel zeigte eine Analyse von Querschnittsdaten aus der NHANES-Studie von 2011 bis 2014, die 2420 Erwachsene im Alter von 60 Jahren oder älter umfasste, dass ein niedriger Vitamin-B₁₂-Spiegel (Methylmalonsäure >0,27 µmol/l oder Serumvitamin-B₁₂ <203 pg/ml [150 pmol/l]) in Kombination mit hohem Folsäuregehalt (unmetabolisierte Serumfolsäure >0,44 µg/l [1 nmol/l] oder Gesamtserumfolat >32,7 µg/l [74,1 nmol/l]) mit einem fast zwei- bis dreifach höheren Risiko für kognitive Beeinträchtigungen assoziiert war [30].

DEPRESSIVE STÖRUNGEN

Depressive Störungen sind häufige psychische Erkrankungen, die sich durch lang anhaltende Phasen von gedrückter Stimmung und vermindertem Interesse oder Empfinden von Freude auszeichnen [36]. Depression gehört zu den führenden Public-Health-Problemen. Weltweit leiden schätzungsweise 5 % der Erwachsenen an Depressionen, was etwa 280 Millionen Menschen entspricht [37]. Der Zusammenhang zwischen einer geringen Aufnahme der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure und einem erhöhten Risiko für Depression wurde durch zahlreiche Metaanalysen bestätigt [38]. Bottiglieri und Kollegen fanden erhöhte Plasmahomocysteinwerte bei >50 % aller depressiven Patienten. Dabei waren die Homocysteinwerte sowohl im Vergleich zu Gesunden als auch zu neurologischen Patienten signifikant erhöht (● **Abb. 6**) [39]. Erhöhte Homocysteinwerte könnten bei diesen Patienten an der Pathogenese der Depression beteiligt sein, da Homocystein den Biopterinzyklus hemmen kann [40]. Dieser Zyklus hat die Substrate Tetrahydrobiopterin (BH₄) und Dihydrobiopterin (BH₂). BH₄ wird für die Synthese mehrerer Neurotransmitter benötigt, darunter Serotonin (5-HT), Dopamin (DA), Noradrenalin (NE) und Stickstoffmonoxid. Folsäure spielt eine wichtige Rolle bei der BH₄-Synthese, indem sie zur Regeneration von BH₄ aus seiner oxidierten Form beiträgt. Wenn die Folsäurewerte niedrig sind, kann dies zu einer reduzierten Verfügbarkeit von DA, NE und 5-HT führen und somit einer neurochemischen Anfälligkeit für Depressionen Vorschub leisten [40]. Eine weitere Folge von erhöhtem Homocystein und reduziertem S-Adenosylmethionin (SAM) ist die Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren, die eine wichtige Rolle in der exzitatorischen Neurotransmission spielen. Eine übermäßige Aktivierung der NMDA-Rezeptoren kann das empfindliche Gleichgewicht der Neurotransmittersysteme stören und

zur neuronalen Exzitotoxizität und zu oxidativem Stress beitragen [41, 42]. Die NMDA-Rezeptor-vermittelte Exzitotoxizität ist ein wichtiger neuer potenzieller Pathomechanismus und ein vielversprechender neuer Therapieansatzpunkt in der Depressionsforschung [43].

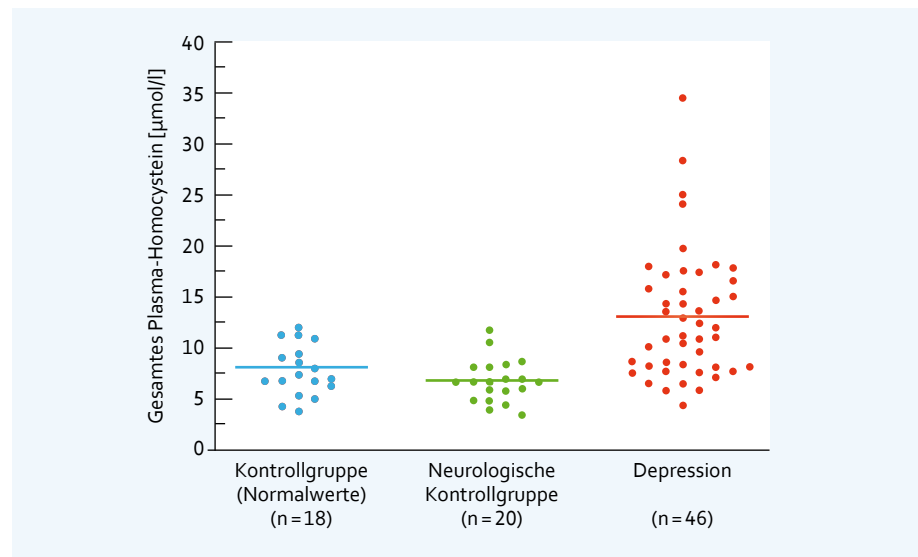


Abbildung 6

Gesamthomocystein im Blutplasma bei normalen Kontrollpersonen, neurologischen Kontrollpersonen und der Depressionsgruppe; adaptiert nach [39]

INSOMNIE

Der im C₁-Zyklus vorkommende Methylgruppendonator SAM ist wichtig für die Synthese von Melatonin, das eine wichtige Rolle bei der Regulation des Schlaf-wach-Rhythmus spielt [44]. Ein durch Vitamin-B-Mangel gestörter C₁-Zyklus kann sich negativ auf die Melatonin synthese und damit auf den gesunden Schlaf auswirken, jedoch sind die Daten aus klinischen Studien hierzu nicht einheitlich [45]. Das Antioxidans Melatonin und Homocystein beeinflussen sich wechselseitig [46]. Ein experimenteller Mangel an Folsäure verringert die Melatoninausschüttung bei Versuchstieren [47].

VITAMIN-B-MANGELTHERAPIE

Bei Vitamin-B₆-Mangelzuständen und Erkrankungen ist die Behandlungsdosierung variabel und hängt von der Schwere der Symptome ab. Das Vitamin ist therapeutisch sowohl in oralen als auch parenteralen Formulierungen verfügbar [48]. Die tägliche Dosis zur Therapie eines Folsäuremangels liegt bei 5 bis 15 mg oral. Zur Prävention von Neuralrohrdefekten wird eine Dosierung von 0,4 mg täglich empfohlen. Die Dosierung kann auf bis zu 0,8 mg Tagesdosis gesteigert werden. Die Einnahme sollte im Idealfall vier Wochen vor der Schwangerschaft begonnen werden und mindestens bis zur 12. Schwangerschaftswoche fortgesetzt werden [49]. Bei Vitamin-B₁₂-Mangel, insbesondere bei funktionellem Mangel, besteht die Möglichkeit einer oralen Dauertherapie oder einer parenteralen Therapie [50]. Eine Studie von Hvas und Kollegen in Dänemark zeigte, dass etwa 15 % der Teilnehmer ohne bekannte Resorptionsstörung orale Gaben von Vitamin B₁₂ nicht aufnehmen konnten. In der Untersuchung wurden 44 langjährig parenteral supplementierte Patienten nach einer Behandlungspause (Median = 13 Monate) auf orale Gaben umgestellt. Messungen der Parameter Holotranscobalamin, Cyanocobalamin oder Transcobalamin ergaben, dass sieben Patienten ausschließlich auf eine parenterale Verabreichung ansprachen [51]. Die parenterale Gabe kann auch helfen, Adhärenzprobleme bei älteren Menschen zu vermeiden.

EFFEKTE THERAPEUTISCHER MASSNAHMEN

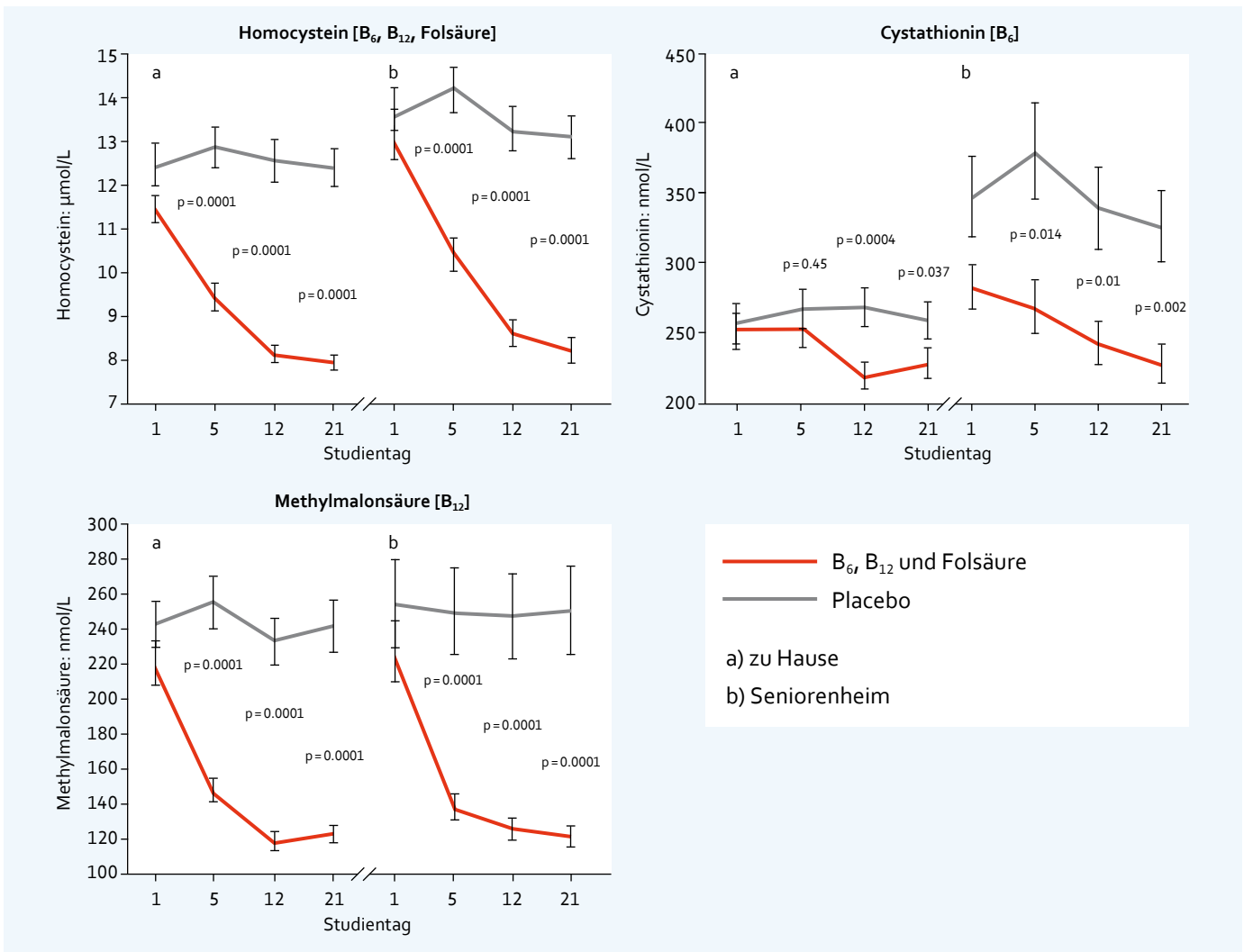
Personen mit Vitaminspiegeln im Referenzbereich

In einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie haben Naurath und Kollegen den Effekt einer Vitamin-B-Kombination auf die Serumkonzentration der Vitaminmetaboliten bei geriatrischen Patienten untersucht. Die 285 Teilnehmer im Alter von 65 bis 96 Jahren lebten im Seniorenheim oder zu Hause und erhielten acht intramuskuläre Injektionen von B₆, B₁₂ und Folsäure (im Verhältnis von 5 mg : 1 mg : 1,1 mg) verteilt über 21 Tage. Zu den Einschlusskriterien gehörten Serumvitaminkonzentrationen im Referenzbereich [52].

Die Konzentrationen der funktionellen Marker Homocystein, Methylmalonsäure und Cystathionin wurden täglich bestimmt. Die Placebogruppe zeigte keine signifikanten Änderungen der Parameter im Verlauf der Studie. Die Homocysteinpiegel der behandelten Gruppe hingegen sanken von etwa 11,5 µmol/l (zu Hause) bzw. 12,5 µmol/l (Seniorenheim) auf jeweils <8 µmol/l. 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 (● **Abb. 7**) [52]. Die Ergebnisse zeigen, dass auch Personen mit normalen Serumvitamin-B-Spiegeln einen funktionellen Vitamin-B-Mangel haben können, der durch parenterale Supplementierung relevant beeinflussbar ist.

Abbildung 7

Serumkonzentrationen von Homocystein, Methylmalonsäure und Cystathionin nach Supplementierung von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure (rot) oder Placebo (grau) bei geriatrischen Personen (a) zu Hause und (b) im Seniorenheim; mod. nach [52]



Antidementive Wirksamkeit

Die Datenlage zur antidementiven Wirksamkeit von B-Vitaminen ist nicht eindeutig. In einer zwölfmonatigen randomisierten kontrollierten Studie konnte die Verabreichung von Folsäure die kognitive Funktion verbessern und die Blutspiegel von Beta-Amyloid bezogenen Biomarkern bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung senken [53]. In einer über 24 Monate durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie führte die Ergänzung von Vitamin B₁₂ und Folsäure bei älteren Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und erhöhtem Homocysteinspiegel nicht zu einer Reduktion des kognitiven Verfalles [54]. Ebenso zeigte eine weitere über 27 Monate durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie derselben Forschergruppe, dass Vitamin-B₁₂-Supplementierung bei älteren diabetischen Patienten mit grenzwertigem Vitamin-B₁₂-Status keinen präventiven Effekt auf den kognitiven Verfall hatte [55]. Die randomisierte VITACOG-Studie ergab, dass eine Kombinationstherapie aus Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ im Vergleich zu einem Placebo bei Patienten mit mittleren kognitiven Einschränkungen zu einer Verlangsamung der Hirnatrophie führte [56]. Daten aus derselben Kohorte bestätigen, dass B-Vitamine den kognitiven Abbau und die klinische Verschlechterung bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (engl. „mild cognitive impairment“, MCI) verlangsamen, insbesondere bei jenen mit erhöhtem Homocystein [57]. Eine aktuelle Metaanalyse, die insgesamt 95 Studien einschloss, deutet darauf hin, dass die Supplementierung von B-Vitaminen mit einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus assoziiert ist, insbesondere bei früher und lang anhaltender Intervention [58].

Verbesserung des Schlafes

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine dreimonatige Supplementation mit Magnesium-Melatonin-Vitamin-B-Komplex eine positive Wirkung bei der Behandlung von Insomnie, unabhängig von der Ursache, haben könnte [59]. Allerdings fehlen hierzu bislang hochwertige klinische Studien.

Antidepressive Wirksamkeit

In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse wurden acht randomisierte kontrollierte Studien identifiziert und ausgewertet, die eine B-Vitamintherapie bei Patienten mit rezidivierender Major Depression (n = 1), Major Depression (n = 4) oder mäßiger bis schwerer Depression (n = 3) untersuchten [60]. In drei von fünf Studien, die die B-Vitamintherapie als adjuvante Behandlung in Kombination mit selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) untersuchten, wurde eine Verbesserung der Behandlungsreaktion festgestellt. Die orale B-Vitamintherapie mit L-Methylfolat und Thiamin war mit einer erhöhten Ansprechrquote verbunden [61, 62, 63]. In einer randomisierten kontrollierten Studie zur Injektionstherapie mit Vitamin B₁₂ wurde bei Patienten mit niedrigen Serum-B₁₂-Werten (zwischen 190 und 300 pg/ml) in Kombination mit SSRI-/TCA-Behandlung eine signifikante Reduktion des Hamilton Depression (HAM-D)-Scores (p < 0,01) festgestellt [64].

Suizid ist eine der führenden Todesursachen, insbesondere bei jungen Menschen, und tritt in der Regel im Zusammenhang mit depressiven Episoden auf [65]. Eine hochwertige pharmakoepidemiologische Studie entdeckte eine deutliche Verbindung zwischen der Verschreibung von Folsäuresupplementen und einem reduzierten Suizidrisiko [66].

FAZIT

- Ein Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure ist in der Bevölkerung weitverbreitet.
- Risikofaktoren für eine Unterversorgung sind die Einnahme bestimmter Medikamente, Resorptionsstörungen, eine vegane oder vegetarische Ernährung, das zunehmende Alter und psychische Belastungen.
- Häufige subklinische Anzeichen eines Mangels sind Erschöpfung, Müdigkeit und ein Verlust an Vitalität.
- Eine Unterversorgung mit den Vitaminen B₆ und B₁₂ sowie Folsäure könnte einen Risikofaktor für neuropsychiatrische Störungen darstellen.
- Neben der Möglichkeit der oralen Supplementierung sollte die parenterale Gabe besonders bei Patienten mit Resorptionsstörungen oder relevanter Medikamenteneinnahme sowie bei Personen, die von einer Langzeitwirkung profitieren, in Betracht gezogen werden.
- Die parenterale Gabe ist besonders sinnvoll für Personen mit Resorptionsstörungen oder bei Einnahme von Medikamenten, die den B-Vitaminspiegel senken können.
- Studien belegen eine unterstützende antidepressive Wirksamkeit von Vitamin B₁₂ und Folat.

LITERATUR

1. Combs GF, McClung JP. The Vitamins – Fundamental Aspects in Nutrition and Health. 5th ed. Elsevier Inc. 2017
2. Tardy A-L et al. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients* 2020;12:228
3. Berg J, Tymoczko J. Stryer Biochemie. Heidelberg: Springer Spektrum 2018
4. Vitamine. Lebensmittelchemie. Berlin, Heidelberg: Springer 2008:412–431
5. National Institutes of Health (NIH). Vitamin B₆ – Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>; aufgerufen im November 2023
6. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin B₆; Stand Juli 2019
7. National Institutes of Health. Vitamin B₁₂ – Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>; aufgerufen im November 2023
8. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Vitamin B₁₂ (Cobalamine). <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-b12/> (aufgerufen im November 2023)
9. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of 'folic acid'. *J Am Chem Soc* 1941;63:2284–2284
10. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Folat, Stand – Dezember 2018. <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/folat/> (aufgerufen im November 2023)
11. Bailey L, Caudill M. Folate. In: Erdman J et al. (eds.). Present Knowledge in Nutrition. Washington, DC: Wiley-Blackwell 2012:321–342
12. Brönstrup A. Folat und Folsäure. *Ernährungs Umschau* 2007;6:336–343
13. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate Production by Probiotic Bacteria. *Nutrients* 2011;3:118–134
14. National Institutes of Health. Folate – Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/> (aufgerufen im November 2023)
15. World Health Organization. Guideline: optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/161988> (aufgerufen im November 2023)

16. Huemer M et al. Hyperhomozysteinämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2004;152:685–701
17. Gutzwiller F et al. Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 2002;91:7–16
18. Max Rubner-Institut. Ergebnisbericht, Teil 2 Nationale Verzehrsstudie II. Karlsruhe 2008
19. Richter M et al. Vegan Diet Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernährungs Umschau* 2016;63:92–102
20. Mensink GBM, Weißenborn A, Richtel A. Folatversorgung in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2016;1:26–30
21. Robert Koch-Institut. BGS98: Bundes-Gesundheitssurvey 1998. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/bgs98/bgs98_inhalt.html; Stand: 09.08.2012
22. Arbeitskreis Jodmangel e. V. Schwangerschaft und Stillzeit: Nur die Hälfte der Schwangeren nimmt Folsäure und Jod gemäß den Empfehlungen. <https://www.ernaehrungs-umschau.de/news/02-11-2020-nur-die-haelfte-der-schwangeren-nimmt-folsaeure-und-jod-gemaess-den-empfehlungen/> (aufgerufen im November 2023)
23. Statista. Anzahl der Personen in Deutschland, die sich selbst als Vegetarier einordnen oder als Leute, die weitgehend auf Fleisch verzichten, von 2015 bis 2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/173636/umfrage/lebenseinstellung-anzahl-vegetarier/> (aufgerufen im November 2023)
24. de Jager J et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181–c2181
25. Schneede J et al. Methylmalonic Acid and Homocysteine in Plasma as Indicators of Functional Cobalamin Deficiency in Infants on Macrobiotic Diets. *Pediatr Res* 1994;36:194–201
26. Herrmann W, Obeid R. Causes and Early Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Dtsch Arztebl Int* 2008 Oct;105(40):680–685
27. Hvas A-M, Ellegaard J, Nexø E. Increased Plasma Methylmalonic Acid Level Does Not Predict Clinical Manifestations of Vitamin B12 Deficiency. *Arch Intern Med* 2001;161:1534
28. McCaddon A. Homocysteine and cognition – A historical perspective. *J Alzheimers Dis* 2006;9:361–80
29. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr* 2016;36:211–239
30. Bailey RL et al. High folic acid or folate combined with low vitamin B-12 status: potential but inconsistent association with cognitive function in a nationally representative cross-sectional sample of US older adults participating in the NHANES. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1547–1557
31. Horvat P et al. Serum folate, vitamin B-12 and cognitive function in middle and older age: The HAPIEE study. *Exp Gerontol* 2016;76:33–38
32. Lildballe DL et al. Association of Cognitive Impairment with Combinations of Vitamin B12-Related Parameters. *Clin Chem* 2011;57:1436–1443
33. Miles LM et al. Is there an association of vitamin B 12 status with neurological function in older people? A systematic review. *Br J Nutr* 2015;114:503–508
34. O'Connor DMA et al. Plasma concentrations of vitamin B 12 and folate and global cognitive function in an older population: cross-sectional findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Br J Nutr* 2020;124:602–610
35. Boumenna T et al. Folate, vitamin B-12, and cognitive function in the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr* 2021;113:179–186
36. World Health Organization. Facts Sheets: Depressive disorder (depression). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (aufgerufen im November 2023)
37. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (aufgerufen im November 2023)
38. Ferriani LO et al. Associations of depression and intake of antioxidants and vitamin B complex: Results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Affect Disord* 2022;297:259–268
39. Bottiglieri T. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:228–232
40. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev* 2008;13:216–226

41. Olney JW. Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1989;26:505–525
42. Lipton SA et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:5923–5928
43. Marwaha S et al. Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet* 2023; 401:141–153
44. Savage RA et al. Melatonin (StatPearls). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534823/>; Stand 8. August 2022
45. Ji X, Grandner MA, Liu J. The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review. *Public Health Nutr* 2017;20:687–701
46. Paul R, Borah A. The potential physiological crosstalk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine. *Life Sci* 2015;139:97–107
47. Fournier I et al. Folate Deficiency Alters Melatonin Secretion in Rats. *J Nutr* 2002;132: 2781–2784
48. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency (StatPearls). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/>; Stand 18. Juli 2022
49. Kahle C. Gelbe Liste: Folsäure. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Folsaeure_1728/; Stand: 28.09.2018
50. Göthel D. Vitamin B12 – physiologische – Bedeutung und therapeutische Möglichkeiten. *Erfahrungsheilkunde* 2016;65:217–221
51. Hvas AM et al. The vitamin B12 absorption test, CobaSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:432–438
52. Naurath HJ et al. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995;346:85–89
53. Ma F et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and A β -related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2019; 58:345–356
54. Kwok T et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr* 2020;39:2399–2405
55. Kwok T et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B12. *Clin Nutr* 2017;36:1509–1515
56. 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:e12244
57. de Jager CA et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:592–600
58. Wang Z et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2022;80:931–949
59. Djokic G et al. The Effects of Magnesium – Melatonin - Vit B Complex Supplementation in Treatment of Insomnia. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:3101–3105
60. Borges-Vieira JG, Cardoso CKS. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci* 2023;26:187–207
61. Papakostas GI et al. L-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. *Am J Psychiatry* 2012;169:1267–1274
62. Ghaleiha A et al. Adjuvant thiamine improved standard treatment in patients with major depressive disorder: results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:695–702
63. Kakar M et al. Therapeutic efficacy of combination therapy of L-methylfolate and escitalopram in depression. *PAMFJ* 2017;67:976–981
64. Syed EU, Wasay M, Awan S. Vitamin B12 Supplementation in Treating Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Open Neurol J* 2013;7:44–48
65. World Health Organization (WHO). Suicide worldwide in 2019: global health estimates. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341728/9789240026643-eng.pdf> (aufgerufen im November 2023)
66. Gibbons RD et al. Association Between Folic Acid Prescription Fills and Suicide Attempts and Intentional Self-harm Among Privately Insured US Adults. *JAMA Psychiatry* 2022;79:1118

Referentin

Dr. med. Ulrike Keim
Fachärztin für Innere Medizin, Homöopathie,
Naturheilverfahren und Akupunktur
Bergstraße 136
53129 Bonn

Veranstalter

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

Fortbildungspartner

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Initial veröffentlicht: 11/2019, letzte Aktualisierung: 11/2023

Transparenzinformation

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

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: © ryanking999 – Adobe Stock Photo

CME-Test

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



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 den B-Vitaminen ist richtig?

- Sie sind wasserunlöslich.
- Sie sind bereits funktionierende Coenzyme.
- Coenzyme sind nicht organische Eiweiße.
- Die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure müssen gemeinsam vorhanden sein, damit Prozesse des Folatzyklus und C₁-Zyklus aufrechterhalten werden.
- Sie sind an der Energieerzeugung und Aminosäuresynthese, aber nicht an der RNA-/DNA-Synthese im Organismus beteiligt.

? Welche Aussage zu Vitamin B₆ ist falsch?

- Alimentäres B₆ wird vor allem im Jejunum von Enterozyten der Schleimhaut resorbiert.
- Für schwangere Frauen wird eine Zufuhr von 1,5 mg pro Tag im 1. Trimester und 1,8 mg pro Tag im 2. und 3. Trimester empfohlen.
- Der Körper verfügt über eine gespeicherte Menge von ca. 100 mg, wovon etwa 80 % in der Muskulatur gebunden ist.
- Das aktivierte Coenzym ist das Cystathionin.
- Zu den Folgen eines schweren Mangels gehören Anämie, Depression, Parästhesien oder Schlafstörungen.

? Welche Aussage zu Vitamin B₁₂ ist falsch?

- Bei Säugetieren sind nur zwei von Coenzym-B₁₂-abhängige Reaktionen bekannt.
- Vitamin B₁₂ ist ein Sammelbegriff für Cobalamine mit gleicher biologischer Wirkung. Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin sind biologisch inaktive Formen und daher medizinisch uninteressant.
- Vitamin B₁₂ wird nahezu ausschließlich von Mikroorganismen hergestellt.
- Die DGE gibt 4 µg/Tag als Schätzwert für eine angemessene Zufuhr für Männer und Frauen an.
- Der Intrinsic Factor vermittelt die Absorption des Cobalamins im Ileum.

? Welche Aussage zu Folaten ist richtig?

- Die Bioverfügbarkeit der synthetischen Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure) liegt bei etwa 50 %.
- Andere Folate müssen zunächst im Dickdarm durch Enzyme zu Polyglutamat-Verbindungen umgebaut werden.
- Auf nüchternen Magen entspricht 1 µg Folatäquivalent 0,5 µg Folat aus der Nahrung.
- Die DGE empfiehlt für Männer und Frauen 450 µg Folatäquivalent/Tag.
- Ein ausgeprägter alimentärer Folatmangel kann eine makrozytäre Megaloblastenanämie zur Folge haben.

? Welche Aussage zum Folatzyklus und C₁-Zyklus ist falsch?

- Der Folatzyklus findet im Cytosol statt.
- Im Folatzyklus wird Folsäure zum aktiven Coenzym Tetrahydrofolat umgewandelt.
- Der C₁-Zyklus findet im Cytosol statt.
- Der wichtigste Methylgruppendonator im C₁-Zyklus ist Homocystein.
- Durch die Übertragung einer Methylgruppe auf Homocystein wird Methionin gebildet. Dieser Vorgang ist Vitamin-B₁₂-abhängig.

? Welche Aussage zur Versorgung mit B-Vitaminen ist richtig?

- Laut der Nationalen Verzehrsstudie II erreichen nur 12 % der Männer und 13 % der Frauen die empfohlene tägliche Zufuhr an Vitamin B₆.
- Laut der Nationalen Verzehrsstudie II unterschreiten etwa 8 % der Männer und 26 % der Frauen die empfohlene tägliche Zufuhr an Vitamin B₁₂.
- Laut der Nationalen Verzehrsstudie II erreichen 49 % der Männer und 56 % der Frauen die empfohlene tägliche Zufuhr von Folatäquivalenten nicht.
- Laut DGE erreichen etwa 55 % der Teilnehmer der Nationalen Verzehrsstudie II die empfohlene tägliche Zufuhr von Folatäquivalenten.
- Die WHO empfiehlt für Frauen in gebärfähigem Alter zur Prävention von Neuralrohrdefekten eine Folatkonzentration in Erythrozyten von 210 ng/ml.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu den Ursachen des Mangels an B-Vitaminen ist falsch?

- Ein erhöhter Bedarf an B-Vitaminen kann während der Schwangerschaft, nach chirurgischen Eingriffen oder bei Personen mit hohen Beanspruchungen bestehen.
- Zu einer ungenügenden alimentären Vitaminzufuhr kann es durch Fehlernährung, Kauprobleme oder vegane Ernährungsweise kommen.
- Laut einer Studie des Institutes für Demoskopie Allensbach ernähren sich etwa sechs Millionen Personen in Deutschland vegetarisch oder vegan.
- Chronische Gastritis, Morbus Crohn oder Darmresektionen können einen Vitamin-B-Mangel bewirken.
- Die langzeitige Einnahme von Metformin kann die Folsäurekonzentration auf bisher unbekanntem Weg um etwa 40 % senken.

? Welche Aussage zu Nachweis des Vitamin-B-Mangels ist richtig?

- Homocystein ist ein spezifischer Marker für funktionellen Vitamin-B₆-Mangel.
- Im Vergleich zu Omnivoren ist bei Veganern ein erhöhter Homocysteinspiegel oft auf einen alimentären Folatmangel zurückzuführen.
- Für die individuelle Statusbestimmung des Vitamins B₁₂ ist ein Standardbluttest geeignet.
- Ein erniedrigtes Holotranscobalamin im Serum belegt die Entleerung der Vitamin-B₆-Speicher.
- Ein sensitiver Funktionsmarker der intrazellulären Vitamin-B₁₂-Versorgung ist die Methylmalonsäure.

? Welche Aussage ist richtig?

- Erhöhte Gesamthomocysteinwerte im Blutplasma sind kein Risikofaktor für vaskuläre Demenz und Alzheimerkrankheit bei älteren Personen.
- Erniedrigte Serumfolatwerte haben keinen Einfluss auf das Risiko für vaskuläre Demenz und Alzheimerkrankheit bei älteren Personen.
- Es bestehen keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung bei hoher Folsäureexposition in Kombination mit einem niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegel.
- Niedrige Serum-Vitamin-B₁₂-Konzentrationen in Kombination mit hohen Folsäurekonzentrationen wurden mit einer schlechten kognitiven Funktion bei älteren Erwachsenen in Beziehung gebracht.
- Die Analyse von Querschnittsdaten aus der NHANES-Studie von 2011 bis 2014 ergab ein höheres kognitives Risiko bei hohen Vitamin-B₁₂-Spiegeln und niedrigen Folsäuregehalten.

? Welche Aussage bezüglich der B-Vitamine in Zusammenhang mit Depression ist falsch?

- Der Zusammenhang zwischen einer geringen Aufnahme der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure und einem erhöhten Risiko für Depression wurde durch zahlreiche Metaanalysen bestätigt.
- Ein Teil der depressiven Patienten weist erhöhte Plasmahomocysteinwerte auf.
- Klinische Studien konnte eine antidepressive Wirksamkeit von L-Methylfolat nachweisen.
- Die Injektionstherapie mit Vitamin B₁₂ ist bei der Depression unwirksam.
- Eine Supplementierung mit Folsäure könnte das Suizidrisiko senken.