

Vitamin-B₁₂-Mangel ist wahrscheinlich in Deutschland der am häufigsten vorkommende Vitaminmangel von klinischer Dimension. Neben älteren Menschen mit einer gestörten Absorption des komplex aufgebauten Cobalaminmoleküls sind Veganer, v. a. deren Säuglinge und Kleinkinder, besonders gefährdet. Von großem wissenschaftlichen und praktischen Interesse ist die enge Verknüpfung des Cobalamins mit dem Folatstoffwechsel.

Vitamin B₁₂ (Cobalamine)

Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland

Glossar:

atrophische Gastritis =

Magenschleimhautentzündung mit Rückbildung der Magenschleimhaut

Donator = in der Chemie eine Substanz, die bestimmte Gruppen

(z. B. Methyl-, Acetyl-) übertragen kann

Endosom = an der Endozytose (Aufnahme von Substanzen ins Zellinnere)

beteiligte bläschenförmige Organellen tierischer Zellen

Funiculus = kleiner Nervenstrang, z. B. des Rückenmarks

Hämatopoese = Blutbildung

IMERSLUND-GRÄSBECK-Syndrom = eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, bei der eine gestörte Cobalamin-Absorption bereits im Kindesalter zu körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen führt; die Therapie erfolgt mit Cobalamin-Präparaten

Nomenklatur

Als Cobalamine werden vitaminwirksame Substanzen bezeichnet, die durch ein zentrales Kobaltatom und einen charakteristischen Aufbau gekennzeichnet sind. In den komplex aufgebauten Molekülen (◆Abbildung 1) ist das Kobaltatom von einem planaren Corrinring (fett dargestellt) umgeben. Dieser besteht aus vier Pyrrolringen, in deren Zentrum Kobalt über Stickstoffatome gebunden ist. Unterhalb der Ebene befindet sich – ebenfalls verbunden durch ein Stickstoffatom – 5,6-Dimethylbenzimidazolribosid als fünfter Ligand (türkis). Dieser wiederum bildet über Phosphat und eine Aminopropanolgruppe eine Brücke zur Seitenkette einer der Pyrrolringe. Oberhalb des Corrinrings kann das Kobaltatom mit verschiedenen Resten [-R; rot dargestellt] substituiert sein. Die Substituenten sind jeweils Namen gebend für die Verbindungen wie z. B. die Methylgruppe für das Methylcobalamin (◆Tabelle 1).

Isoliert wurden Cobalamine erstmals 1948 als rötliche bis gelbe Kristalle aus Leber. Sie sind wasserlöslich und empfindlich gegenüber Licht, Sauerstoff, extremen pH-Werten sowie Oxidation und Reduktion. Die Struktur wurde 1956 aufgeklärt [1, 2]. Weitere Meilensteine in

der Vitamin-B₁₂-Forschung sind in ◆Tabelle 2 zusammengefasst.

Von den verschiedenen im menschlichen Organismus vorkommenden Cobalaminen haben nur Methylcobalamin und 5'-Desoxyadenosylcobalamin (Adenosylcobalamin) Vitaminfunktionen. Ihre Besonderheit liegt darin, dass sie eine Kohlenstoff-Metallbindung enthalten, die von anderen Biomolekülen nicht bekannt ist. Im Adenosylcobalamin kommt diese Bindung zustande, indem Co⁺ das 5'-Kohlenstoffatom von Adenosin triphosphat (ATP) angreift und die Triphosphatgruppe verdrängt [3]. Synthetisch hergestelltes Cyanocobalamin, das in Nährstoffpräparaten und zur Anreicherung verwendet wird, in natürlicher Weise aber nicht vorkommt, kann in metabolisch aktive Cobalamine um-

-R ist:	Verbindung
-CH ₃	Methylcobalamin
-5'-Desoxyadenosin	5'-Desoxyadenosylcobalamin (Adenosylcobalamin)
-OH	Hydroxocobalamin
-H ₂ O	Aquocobalamin
-CN	Cyanocobalamin

Tab. 1: Vitamin-B₁₂-Verbindungen (vgl. ◆Abbildung 1)



Dipl.-Oecotroph.
Anna Stahl



Prof. Dr. Helmut Heseker
Fachgruppe Ernährung & Verbraucherbildung
Fakultät für Naturwissenschaften
Universität Paderborn
E-Mail: Anna.Stahl@evb.upb.de

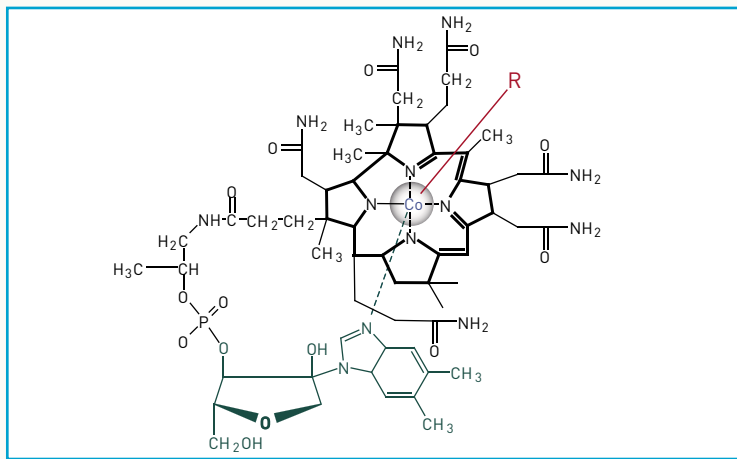


Abb. 1: Strukturformel des Cobalamins. Erläuterungen im Text.

gewandelt werden. Vitamin B₁₂ und Cyanocobalamin werden gelegentlich synonym verwendet. Richtig ist jedoch, dass der Begriff Vitamin B₁₂ alle Cobalamine mit Vitaminwirkung umfasst [4].

Funktionen

Die komplex aufgebauten Cobalamine können weder vom menschlichen Organismus noch von höheren Lebewesen oder von Pflanzen synthetisiert werden. Lediglich Mikroorganismen sind hierzu in der Lage. Lebewesen benötigen Cobalamine für viele verschiedene Stoffwechselprozesse. In höheren Tieren werden Cobalamine aber lediglich als Cofaktoren für zwei Enzyme benötigt: 1. die Methioninsynthase und 2. die L-Methylmalonyl-CoA-Mutase.

Metabolisch aktiv werden Adenosyl- und Methylcobalamin erst durch Bindung an die betreffenden Enzyme. Röntgenkristallografische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Bindung des Cofaktors durch Abspaltung des Dimethylbenzimidazols und Besetzung der Position mit einem Histidinrest des Enzyms erfolgt.

Die durch cobalaminhaltige Enzyme katalysierten Reaktionen sind intramolekulare Umlagerungen sowie Methylierungen.

Methylcobalamin wird im Zytoplasma gebildet und vermittelt die Übertragung von Methylgruppen. Diese Reaktion findet bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin statt.

Das katalysierende Enzym ist die Methioninsynthase (Homocystein-Methyltransferase), deren Coenzym Methylcobalamin ist. Methylcobalamin wird bei der Reaktion demethyliert, wobei die Methyl-Kobalt-Bindung heterolytisch gespalten wird. Anschließend wird es in einer Reaktion mit N⁵-Methyltetrafolat (MTHF) remethyliert. MTHF wird dabei zu Tetrahydrofolat (THF). Methionin dient nach Aktivierung zu S-Adenosylmethionin (SAM) als Lieferant für Methylgruppen, z. B. zur Synthese von Phospholipiden, Neurotransmittern, DNA und RNA. Dadurch wird ständig neues Homocystein produziert, welches remethyliert werden muss. Ist zu wenig Vitamin B₁₂ vorhanden, häufen sich MTHF und Homocystein in den Zellen an und die von Methionin oder THF abhängigen Stoffwechselprozesse können nicht mehr ausreichend stattfinden.

Adenosylcobalamin wird dagegen in den Mitochondrien gebildet und ist als Cofaktor an intramolekularen Umlagerungen von Amino- und Hydroxylgruppen sowie substituiertem Kohlenstoff beteiligt. Diese Umlagerungen bestehen im Austausch zweier Gruppen, die sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden. Dazu wird in einem ersten Schritt die Kohlenstoff-Kobalt-Bindung im Coenzym homolytisch gespalten. Dabei verbleibt ein Elektron der Bindung beim Kobaltatom und eines am Kohlenstoffatom, so dass Co⁺ zu Co²⁺ oxidiert wird und ein 5'-Desoxyradikal entsteht. Das Radikal bewirkt den Abzug eines neben der umzulagernden Gruppe gebundenen Wasserstoffatoms, wodurch ein Substratradikal entsteht. Die nun frei gewordene Position am Substratmolekül wird von der umzulagernden Gruppe besetzt, so dass ein Produktradikal

Jahr	Ereignis	Autor
1855	Beschreibung eines Krankheitsbildes, bei dem megaloblastische Anämie und Läsionen im Myelin des zentralen Nervensystems bestehen	ADDISON
1872	Bezeichnung der Krankheit als „perniziöse Anämie“	BIERMER
1926	Verbesserung hämatologischer Befunde bei Patienten mit perniziöser Anämie durch Verzehr großer Mengen von Leber	MINOT U. MURPHY
1929	Entdeckung des Zusammenspiels von extrinsischem Faktor aus Leber oder Fleisch mit intrinsischem Faktor aus Magensaft	CASTLE
1948	Isolierung von Kristallen aus Lebergewebe	u. a. SMITH U. PARKER
1956	Strukturaufklärung	HODGKIN
1973	Synthese von Vitamin B ₁₂	WOODWARD

Tab. 2: Meilensteine der Vitamin-B₁₂-Forschung (nach [2])

entsteht. Dieses wird zum Produkt, indem es vom 5'-Desoxycobalamin das zuvor abgezogene Wasserstoffatom zurückerhält. Entsprechend diesem Mechanismus wird durch die L-Methylmalonyl-CoA-Mutase und ihren Cofaktor Adenosylcobalamin L-Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA umgewandelt.

Dieser Reaktionsschritt ist beim Abbau einiger Aminosäuren wie Valin, Isoleucin, Methionin und Threonin sowie der ungradzahligen Fettsäuren notwendig. Aus diesen Verbindungen entsteht zunächst Propionyl-CoA, das durch die Propionyl-CoA-Carboxylase zu D-Methylmalonyl-CoA carboxyliert wird. D-Methylmalonyl-CoA wird dann mit Hilfe der D,L-Methylmalonyl-CoA-Racemase zu L-Methylmalonyl-CoA. Aus L-Methylmalonyl-CoA wird schließlich durch intramolekulare Umlagerung einer CO-S-CoA-Gruppe vom zweiten zum dritten Kohlenstoffatom im Austausch gegen ein Wasserstoffatom Succinyl-CoA. Das dafür in der Mitochondrien-

matrix verantwortliche Enzym, die L-Methylmalonyl-CoA-Mutase, ist ein Homodimer und bindet zwei Moleküle Adenosylcobalamin pro Dimer. Die Aktivität der Mutase wird durch die Verfügbarkeit von Adenosylcobalamin limitiert. Im Falle eines Vitamin-B₁₂- Mangels entsteht (unabhängig von Folat) durch die D-Methylmalonyl-CoA-Hydrolase aus D-Methylmalonyl-CoA vermehrt Methylmalonylsäure [2, 3].

Verdauung und Absorption

Mit Lebensmitteln aufgenommenes Vitamin B₁₂ muss zunächst mit Hilfe der Magensäure und proteolytischer Enzyme (Pepsin) aus der Proteinbindung im Lebensmittel gelöst werden. Die freigesetzten Cobalamine werden dann im Magen an das Glykoprotein Haptocorrin gebunden, das von den Parietalzellen und anderen exokrinen Epitelzellen sezerniert wird. Sobald im Duodenum die Magensäure neutralisiert ist und Proteasen aus

dem Pankreas (Trypsin) das Haptocorrin vom Vitamin B₁₂ abgelöst haben, werden die Cobalamine wieder freigesetzt. Nun werden sie spezifisch vom **Intrinsic-Factor (IF)** gebunden. Hierbei handelt es sich um ein von den Parietalzellen des Magens synthetisiertes Glykoprotein. Der sich ausbildende Vitamin-B₁₂-Intrinsic-Factor-Komplex ist gegenüber Peptidasen stabil und gelangt ins Ileum. Dort wird der Komplex bei Anwesenheit von Calciumionen (Ca²⁺) und schwach saurem Milieu (pH >6) in einer energieabhängigen Reaktion nach Bindung an spezifische Rezeptoren (Cubililin) der Enterozytenmembran durch Endozytose in die Zellen aufgenommen. In den Lysosomen wird das Cobalamin aus dem Komplex durch proteolytische Spaltung freigesetzt. Die erneute Bindung erfolgt anschließend entweder im Zytoplasma als Methylcobalamin an die Methioninsynthase oder in den Mitochondrien als Adenosylcobalamin an die Methylmalonyl-CoA-Mutase.

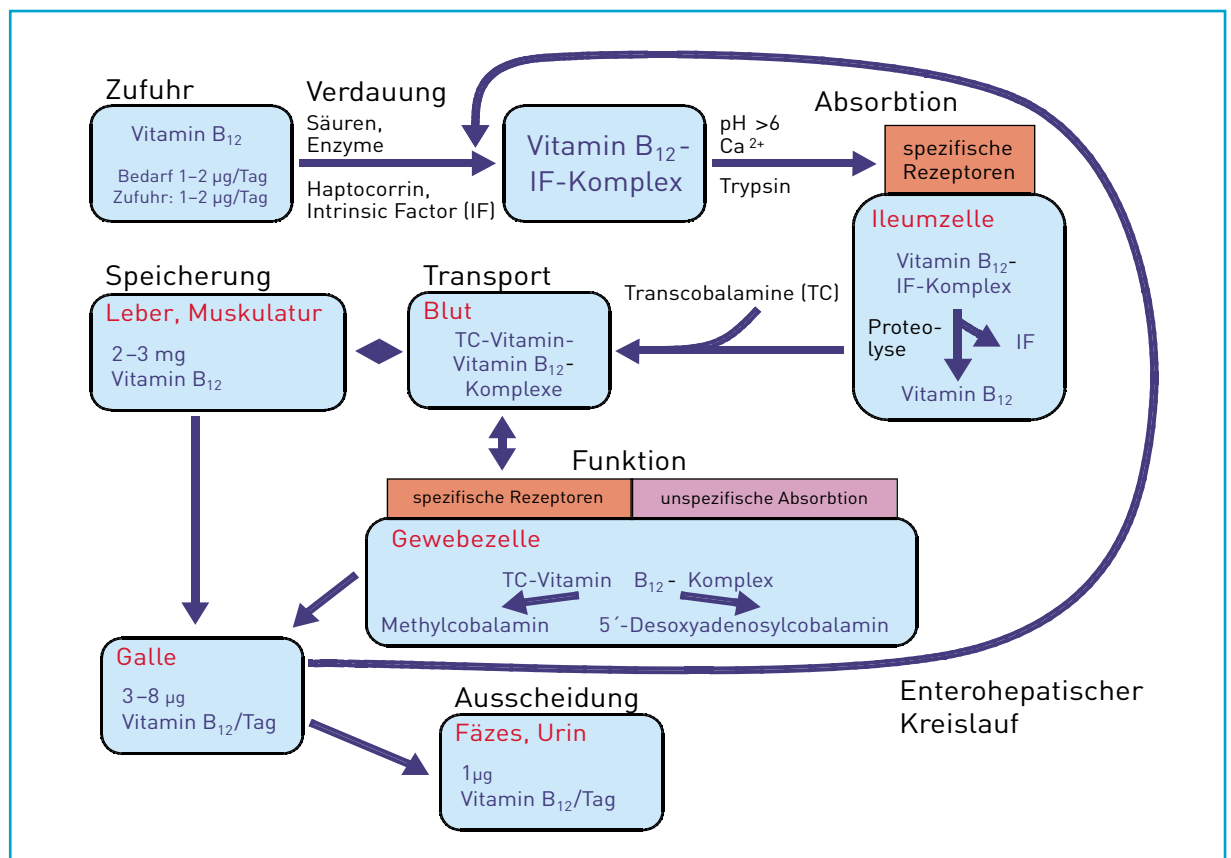


Abb. 2: Übersicht über den Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel beim Menschen


Die Absorption erfolgt dosisabhängig. Eine orale Dosis von 0,25 µg Vitamin B₁₂ wird zu 75 %, eine Dosis von 1,0 µg zu 56 % und eine Dosis von 50,0 µg nur noch zu 3 % absorbiert (Sättigung des Absorptionsmechanismus). Durch die Intrinsic-Factor-vermittelte Absorption werden pro Mahlzeit höchstens 2,0 µg Vitamin B₁₂ absorbiert. Bei höheren Dosen, wie sie durch Supplemente zugeführt werden, erfolgt zusätzlich eine passive unspezifische Absorption. Sie kann über die Darmschleimhaut, aber auch z. B. sublingual erfolgen. Mit einer Absorptionsrate von 1–2 % ist die passive unspezifische Absorption wesentlich weniger effektiv als die vom Intrinsic-Factor abhängige aktive Absorption, reicht aber bei entsprechend hohen Vitamin-B₁₂-Gaben ebenfalls aus, um die Versorgung zu sichern [1].

Stoffwechsel, Retention und Elimination

Für den weiteren Transport werden Cobalamine erneut an Proteine gebunden. Im Blut liegen diese an Transcobalamine (TC) gebunden vor, die von den Endothelzellen gebildet werden. Transcobalamin I (TC I) ist ein aus 433 Aminosäuren (AS) bestehendes Protein; es wird auf dem Chromosom 11 kodiert. Transcobalamin II (TC II) besteht aus 427 AS; der Genlokus hierfür liegt auf dem Chromosom 22. TC I dient im Blut dem Rücktransport von in der Peripherie nicht benötigtem, überschüssigem Vitamin B₁₂ zur Leber. TC II dient im Blut dem Transport von Vitamin B₁₂ zu den Zellen, die mittels Rezeptorbindung den Komplex aus Vitamin B₁₂ und TC (= Holo-TC) aufnehmen. Das Holo-TC gelangt mit Hilfe von zellständigen Transcobalaminrezeptoren als „coated vesicle“ aus dem Blut in die Zelle und dann weiter in das Endosom. TC II wird dann nach Abgabe des Vitamin B₁₂ wieder ans Blut zurückgegeben. Für TC II sind genetische Mutationen bekannt, die bei normalen Serumwerten zu zellulären Vitamin-B₁₂-Mangelzuständen

führen können. Der zelluläre Vitamin-B₁₂-Mangel führt zu verschiedenen schon bei Geburt bestehenden Störungen wie Abwehrschwäche durch Immunglobulin-G-Mangel, Blutarmut und zu neurologischen Symptomen [7]. TC I-Cobalamin-Komplexe zirkulieren relativ lange im Blut (Halbwertszeit: 9–10 Tage), wohingegen TC II-Cobalamin-Komplexe rasch über spezifische Rezeptoren in die Körperzellen aufgenommen werden (Halbwertszeit: 90 Minuten). Besonders reich an diesen Rezeptoren sind Leber und Niere. Vitamin B₁₂ wird zu etwa 50 % in der Leber retiniert, daneben ist die Muskulatur ein bedeutender Speicherort. Der Gesamtkörperbestand Erwachsener wird auf 2–3 mg geschätzt [4], die Halbwertszeit auf 1–4 Jahre.

Bei einer Vitamin B₁₂-freien Ernährung sind die Vitamin-B₁₂-Speicher erst nach 1–4 Jahren um 50 % reduziert. Daher können unter günstigen Umständen 10 Jahre und mehr vergehen, bis sich Vitamin-B₁₂-Mangelsymptome entwickeln.

Vitamin B₁₂ wird in relativ großen Mengen von der Leber mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden, unterliegt jedoch einem sehr effektiven Reabsorptionsprozess. Von den Nieren wird bei normaler Aufnahmemenge proportional zum Speicher nur wenig Vitamin B₁₂ ausgeschieden. Die Ausscheidung steigt aber bei hohen Dosen deutlich an. Bei gestörter Reabsorption kommt es zu einer beschleunigten Abnahme der Speicherreserven. Insgesamt belaufen sich die täglichen Verluste an Vitamin B₁₂ nur auf etwa 0,1–0,2 % des Gesamtkörperbestands. Eine Übersicht zum Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel des Menschen gibt  Abbildung 2.

Beurteilung der Vitamin-B₁₂-Versorgung

Zur Beurteilung der Vitamin-B₁₂-Versorgung können verschiedene Methoden verwendet werden. Die Messung der Vitamin-B₁₂-Konzentration

im Serum wird am längsten verwendet, zunächst mit Hilfe mikrobiologischer Verfahren (der Mikroorganismus *Euglena gracilis* wächst proportional zum Cobalamingehalt der Probe), heute durch Immuno- bzw. Enzymimmunoassays. Die Grenzwerte variieren zwischen den Analyselaboren und angewandten Methoden. Eine Vitamin-B₁₂-Serumkonzentration unter 200 ng/l (bzw. 148 pmol/l) spiegelt einen niedrigen Vitamin-B₁₂-Status wider. Eine erhöhte Methylmalonylsäurekonzentration im Serum (>210 nmol/l) weist spezifisch auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel hin [5]. Ein Vorteil dieses Markers ist, dass dieser bei einem evtl. gleichzeitig bestehenden Folatmangel nicht erhöht ist. Die Homocysteinkonzentration ist bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel ebenfalls erhöht, aber zur Diagnose weniger geeignet, da sie durch mehrere Faktoren beeinflusst wird (z. B. durch den Folatstatus). Neuerdings wird auch die Holo-Transcobalamin-Konzentration im Blut (= Komplex aus Vitamin B₁₂ und Transcobalamin) mittels eines Radioimmunoassays gemessen.

Eine makrozytäre Anämie ist nicht – wie früher angenommen – ein Nachweis für einen Vitamin-B₁₂-Mangel, da die Entstehung auch durch einen Folatmangel oder durch andere Ursachen bedingt sein kann [1]. Zur Absicherung einer Diagnose ist daher die Analyse von zwei oder mehr Parametern erforderlich.

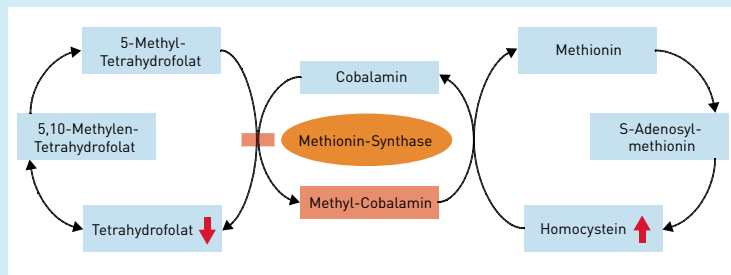
Zur Feststellung einer Absorptionsstörung von Vitamin B₁₂ kann zusätzlich der SCHILLING-Test durchgeführt werden. Hier erfolgt entweder nach der Einnahme von radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ eine Messung der nachfolgenden Ausscheidung im Harn oder nach Einnahme einer hohen nicht-radioaktiven Vitamin-B₁₂-Dosis wird die Vitamin-B₁₂-Blutspiegelkurve analysiert. Es besteht allerdings die Gefahr von falschen Normalwerten bei Patienten, die kristallines Vitamin B₁₂, nicht aber nahrungsgelöstes Vitamin B₁₂ aufnehmen können.

Methyl-Tetrahydrofolat-Trap-Hypothese

Bei S-Adenylmethionin-abhängigen Methylierungen entsteht als Zwischenprodukt Homocystein, welches mit Hilfe von 5-Methyl-Tetrahydrofolat (MTHF) und Methylcobalamin als Coenzym remethyliert werden muss. Ohne MTHF und Vitamin B₁₂ kann die Remethylierung von Homocystein zu Methionin und Tetrahydrofolat (THF) nicht stattfinden. Zwischen dem Folat- und Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel besteht daher an dieser Stelle eine enge, wechselseitige Abhängigkeit.

Bei Vitamin-B₁₂-Mangel kommt es zu einer Hemmung der Methioninsynthese-Reaktion, da das Methylcobalamin als Cofaktor der Methioninsynthese bei der Übertragung der Methylgruppe auf Homocystein fehlt. Infolge der Hemmung der Reaktion kommt es einerseits zu einem Anstieg der Homocysteinkonzentration, andererseits zu einer Verarmung des Organismus an den für verschiedene Reaktionen benötigten weiteren Folatverbindungen.

Darüber hinaus häuft sich aufgrund der inaktiven Methioninsynthese und Methylen-THF-Reduktase, die für die Übertragung der Methylgruppe auf Homocystein verantwortlich sind, nicht regenerierte MTHF an, die nicht mehr in THF überführt werden kann („MTHF-Falle“) (◆Abbildung). Infolge der unzureichenden Bildung von THF wird die Syn-



these von speicherfähigen Folat-Polyglutamatverbindungen verhindert. Daraus resultiert wiederum eine gestörte intrazelluläre Folatspeicherung. Letztendlich führt ein Vitamin-B₁₂-Mangel einerseits zu niedrigen Folatkonzentrationen in den Gewebezellen einschließlich der Erythrozyten und andererseits zu einem erhöhten Folatspiegel im Serum [5]. Das Resultat ist einerseits ein Mangel an S-Adenylmethionin, dem Donator für Methylgruppen u. a. im ZNS. Andererseits kommt es durch die fehlende Umwandlung von MTHF in THF zu einem Mangel an Folatmetaboliten, die für die DNA-Synthese und die Erythrozytenbildung benötigt werden [6]. Hieraus resultieren die bekannten neurologischen und hämatologischen Vitamin-B₁₂-Mangelsymptome.

Vitamin-B₁₂-Mangelsymptomatik

Ein Vitamin-B₁₂-Mangel bewirkt anämische (= durch Blutarmut bedingte) und neurologische (= die Nerven betreffende) Symptome. Nur die durch gastrische (= den Magen betreffende) Störung ausgelöste Vitamin-B₁₂-Mangelsymptomatik, die mit einem **Intrinsic-Factor-Mangel** einhergeht, wird als **Perniziöse Anämie** bzw. Per-

niziosa (perniziös = bösartig) bezeichnet. Eine Perniziosa kann unbehandelt einen tödlichen Verlauf nehmen. Im Gegensatz zur makrozytären, hyperchromen Megaloblastenanämie, ist die Perniziosa nicht hämatologisch, sondern gastroenterologisch definiert. Sie muss auch nicht zwingend mit einer Anämie einhergehen. Der Begriff „Perniziöse Anämie“ ist daher nicht synonym mit „Megaloblastäre Anämie“ oder „Vita-

min-B₁₂-Mangel“ zu verwenden [1], wie dies in der deutschsprachigen ernährungsmedizinischen Fachliteratur häufig zu finden ist.

Eine megaloblastische Anämie ist durch auffällig große Erythrozyten (= Megaloblasten) gekennzeichnet. Megaloblasten werden vom Knochenmark u. a. bei einem Mangel an Vitamin B₁₂ und/oder Folat produziert. Leukozyten und Thrombozyten sind meistens ebenfalls nicht normal geformt. Kombination und die Ausprägung der Symptome können von Fall zu Fall sehr unterschiedlich sein. Die Ursache der Blutbildstörungen liegt in einer herabgesetzten DNA-Synthese. Diese führt dazu, dass die Hämatopoese verlangsamt abläuft und bei reduzierter Erythrozytenzahl überdurchschnittlich große hämoglobinreiche Erythrozyten auftreten (Makrozytose). Dadurch erhöht sich das durchschnittliche Zellvolumen (MCV >110 fl; [femtoliter = 10⁻¹⁵ l]) sowie der mittlere Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH > 40 pg) im Blut. Daneben treten auch hypersegmentierte (hyperchrome) Leukozyten auf.

Neurologische Symptome können häufig auch ohne Anzeichen einer Anämie auftreten. Hierzu zählen: schmerzhafte Fehlempfindungen der Extremitäten (Parästhesien) oder Taubheitsgefühl der Haut (Kribbeln, pelziges Gefühl), eingeschlafene Hände und Füße, Gangunsicherheit, Koordinationsstörungen, Sehstörungen, Polyneuropathien und seltener auch Lähmungen. Darüber hinaus werden psychiatrische Störungen wie Verwirrtheit, Apathie, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsschwäche und mangelhafte Merkfähigkeit, Depressionen, Demenz und Psychosen („megaloblastic madness“) und bei Kindern eine verminderte Entwicklung des Gehirns beobachtet [1, 2]. Bei den neurologischen Störungen handelt es sich insbesondere um die Degeneration bestimmter Rückenmarksbezirke (funikuläre Myelose). Von der Degeneration betroffen sind die Myelinscheiden, die aus Lipiden

und Proteinen bestehenden Membranlagen zur Umhüllung dicker Nervenfasern. Nur durch die isolierende Myelinscheide, die in Abständen Unterbrechungen aufweist, ist die sprungartige und damit schnelle Erregungsübertragung entlang einer Nervenfasern möglich. Werden die Degenerationen nicht im Frühstadium therapiert, sind sie irreversibel.

Häufig auftretende, typische Beschwerden sind Müdigkeit und allgemeine Schwäche, Leistungsminde- rung, Gewichtsverlust, Verdauungs- störungen und Bauchschmerzen, Erhöhung der Herzfrequenz, Blässe und als Folge der Blutarmut eine Kollapsneigung. Auch ein Ikterus (= Gelbsucht) kann auftreten. Wei- tere klinische Symptome sind Haut- blässe und eine Entzündung der Zunge (atrophische Glossitis).

Da eine makrozytäre, hyperchrome Megaloblastenanämie sowohl durch einen Mangel an Vitamin B₁₂ als auch an Folat bedingt sein kann, sind diag- nostische Fehler möglich. Die ge- nannten Symptome sind durch hohe Vitamin-B₁₂-Gaben (1–2 mg/Tag) vollständig zu beheben. Bei einem Vi- tamin-B₁₂-Mangel kann aber eine hohe Folsäurezufuhr dazu führen, dass die megaloblastische Anämie als Leitsymptomatik des Vitamin-B₁₂- Mangels zwar verschwindet, die gleichzeitig bestehende neurologi- sche Symptomatik jedoch weiter be- steht bzw. sich verschlimmert. Durch die so genannte **Maskierung des Vita- min-B₁₂-Mangels** können irreversible Spätschäden des weiterhin existieren- den Vitamin-B₁₂-Mangels auftreten. Diese werden durch Störungen der Cholin-, Phospholipid- und/oder Nu- kleinsäuresynthese ausgelöst. Die ge- nauen biochemischen Vorgänge sind dabei bislang nicht aufgeklärt.

Überdosierung und therapeu- tischer Einsatz

Mit einer durchschnittlichen, ge- mischten Kost wird deutlich mehr Vi- tamin B₁₂ aufgenommen, als zur Bedarfsdeckung erforderlich. Diese Mehraufnahme ist auch über einen

Lebensmittel	Vitamin B ₁₂ [µg/100 g]
Rinderleber	65,0
Kalbsleber	60,0
Schweineleber	39,0
Putenleber	30,0
Hering	8,0
Rindfleisch, mager	5,0
Lachs	3,0
Kalbfleisch	2,0
Goudakäse	1,9
Hühnerei	1,8
Schweinefleisch, mager	1,0
Quark	0,9
Joghurt	0,5
Kuhmilch, 3,5 % Fett	0,4
Hühnerfleisch	0,4

Tab. 3: Vitamin-B₁₂-Gehalte in Lebens- mitteln [18]

längeren Zeitraum vollkommen un- bedenkl. Selbst bei pharmakologi- scher Dosierung von bis zu 5 mg wurden keine Überdosierungser- scheinungen beobachtet. Bei gesun- den Menschen mit ausreichender Vitamin-B₁₂-Versorgung werden nach Applikation derart hoher Dosen aber keine Funktionsverbesserungen be- obachtet. In der Therapie der häma- tologischen und neurologischen Symptome von Vitamin-B₁₂-Mangel- zuständen haben sich hohe orale Dosen (1–2 mg/Tag, zunächst täg- lich, dann wöchentlich und später monatlich) als genauso wirksam er- wiesen wie regelmäßig applizierte in- tramuskuläre Vitamin-B₁₂-Injektionen [8].

Vorkommen und Gehalt in Lebensmitteln

Vitamin B₁₂ kommt natürlicherwei- se in nennenswerten Mengen nur in Le- bensmitteln tierischen Ursprungs vor (◆ Tabelle 3). Die in tierischen Pro- dukten (Muskelfleisch, Innereien, Eier, Milch) enthaltenen Cobalamine

sind das Ergebnis einer mikrobiologi- schen Synthese (meist von anaeroben Bakterien). Einige Knollen- und Wur- zelgemüse enthalten, wenn sie in Symbiose mit Knöllchenbakterien leben, in Spuren Vitamin B₁₂. Auch vergorene Lebensmittel (z. B. Sauer- kraut, Bier) sowie bakteriell kontami- nierte Lebensmittel enthalten Spuren von Vitamin B₁₂. Diese Mengen lei- sten jedoch nur einen geringen Bei- trag zur Gesamtversorgung. Dies gilt auch für Vitamin B₁₂, das durch die Darmflora des Dickdarms gebildet wird. Daneben können mit Vitamin B₁₂ angereicherte Lebensmittel (z. B. Frühstückscerealien, Multivitamin- säfte) gute Zufuhrquellen sein. In Vi- taminpräparaten wird aus Stabilitäts- gründen überwiegend Cyanocobala- min verwendet, das im Organismus in andere Vitamin-B₁₂-Formen umge- wandelt wird.

Bedarf und Empfehlungen

Vitamin B₁₂ ist der absolute Mikro- nährstoff unter den Vitaminen (◆ Ta- belle 4). Der Bedarf eines gesunden Erwachsenen wird mit 1–2 µg Vitamin B₁₂ pro Tag angegeben. Da die Ab- sorption dosisabhängig erfolgt und die Bioverfügbarkeit des Vitamins bei der üblicherweise stattfinden Zufuhr im Rahmen von Hauptmahlzeiten

Alter	Vitamin B ₁₂ - Zufuhr (µg/Tag)
Säuglinge	
0 bis <4 Monate	0,5
4 bis <12 Monate	0,8
Kinder	
1 bis <4 Jahre	1,0
4 bis <7 Jahre	1,5
7 bis <10 Jahre	1,8
10 bis <13 Jahre	2,0
Jugendliche und Erwachsene	
13 Jahre und älter	3,0
Schwangere	3,5
Stillende	4,0

Tab. 4: Empfohlene tägliche Vitamin- B₁₂-Zufuhr [9]

verringert ist, wird von einer Bioverfügbarkeit von 50 % ausgegangen. Daraus ergibt sich für Erwachsene eine tägliche Zufuhrempfehlung (= D-A-CH-Referenzwert) von 3 µg Vitamin B₁₂. Bei lebenslanger Befolgung dieser Zufuhrempfehlung hat eine 80-jährige Person im Laufe ihres Lebens nicht einmal 0,1 g dieses Vitamins aufgenommen. Tatsächlich kann die Bioverfügbarkeit besonders bei älteren Menschen mit atrophischer Gastritis niedriger sein, so dass die Einnahme hoch dosierter Supplemente, aus denen Vitamin B₁₂ unabhängig vom Intrinsic-Factor und ohne vorheriger Freisetzung aus einer Lebensmittelbindung absorbiert wird, angezeigt sein kann. Während der Schwangerschaft wird zum Ausgleich der auf den Fetus übertragenen Vitamin-B₁₂-Menge eine um 0,5 µg höhere Aufnahme empfohlen. Stillen führt zu einer täglichen Abgabe von 0,4 µg Vitamin B₁₂, die durch eine um 1 µg/Tag höhere Zufuhr kompensiert werden sollte. Die Referenzwerte für Säuglinge ergeben sich aus dem Gehalt der Muttermilch, die Referenzwerte für Kinder wurden interpoliert [9].

Versorgungssituation in Deutschland

Verzehrsstudien haben gezeigt, dass die Zufuhrempfehlung für Vitamin B₁₂ von den meisten Menschen in Deutschland deutlich überschritten wird. In der ersten Nationalen Verzehrsstudie (NVS I) betrug die bei Kindern im Alter von 4–12 Jahren erhobene Vitamin-B₁₂-Zufuhr im Mittel zwischen 3,2 µg und 4,6 µg [10]. Die D-A-CH-Referenzwerte erheblich überschreitende Zufuhrmengen wurden auch in anderen Studien bestätigt [11, 12]. Für erwachsene Männer (18–79 Jahre) wurden im Bundesgesundheitsurvey Zufuhrmengen zwischen 6,1 µg und 8,0 µg, für erwachsene Frauen zwischen 4,2 µg und 5,1 µg Vitamin B₁₂ pro Tag ermittelt. Die wichtigsten Lieferanten für Vitamin B₁₂ waren Fleisch, Wurstwaren, sowie Milch und Milchprodukte (◆ Tabelle 5) [13].

Lebensmittelgruppe	Männer	Frauen
Fleisch	26	22
Milchprodukte	23	30
Wurstwaren	21	15
Fisch	8	11
Innereien	8	9
Eier	6	7
Bier	4	2
Kuchen	1	1
Süßwaren	1	1
Wein	1	1

Tab. 5: Prozentualer Anteil der Hauptquellen für die Vitamin-B₁₂-Zufuhr in Deutschland [9]

Mögliche Ursachen eines Vitamin-B₁₂- Mangels

Eine ovo-laktovegetabile Kost enthält in der Regel ausreichend Vitamin B₁₂. Bei einer streng veganen Ernährung kann sich jedoch ein Vitamin-B₁₂-Mangel entwickeln. Aufgrund der großen Vitamin B₁₂-Körperspeicher entsteht ein Mangel aber erst mehrere Jahre nach einer Ernährungsumstellung. Klinische Konsequenzen sind daher wahrscheinlicher, wenn die nicht bedarfsdeckende Zufuhr früh, d. h. bereits im Kindes- und Jugendalter, beginnt [1].

Viel häufiger als eine zu geringe Zufuhr ist jedoch eine verminderte Vitamin-B₁₂-Absorption die Ursache. Eine mögliche Ursache hierfür ist ein **Intrinsic-Factor-Mangel**, der nach einer Gastrektomie oder bei Vorliegen einer atrophischen Gastritis auftreten kann. Wenn Antikörper gegen die Parietalzellen des Magens oder aber gegen den Intrinsic-Factor auftreten, hat dies ebenfalls einen Intrinsic-Factor-Mangel zur Folge [4].

Bei atrophischer Gastritis kommt es zudem gleichzeitig zu einem Abfall der Produktion von Magensäure und von Verdauungsenzymen, die für die Freisetzung des Vitamin B₁₂ aus der Proteinbindung im Lebensmittel er-

forderlich sind. Daher wird die kristalline Vitamin-B₁₂-Form aus angereicherten Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln deutlich besser absorbiert. Da von atrophischer Gastritis insbesondere ältere Menschen betroffen sind, ist trotz bedarfsgerechter Vitamin-B₁₂-Zufuhr das Risiko für einen Vitamin-B₁₂-Mangel im Alter erhöht [14]. Da auch andere Absorptionsprobleme mit dem Alter stark zunehmen, steigt das Risiko für einen Vitamin-B₁₂-Mangel entsprechend an [1, 2].

Weitere mögliche Ursachen für eine mangelhafte Vitamin-B₁₂-Absorption sind z. B. eine Pankreasinsuffizienz sowie Resektion des Ileums. Schließlich kann die Vitamin-B₁₂-Absorption auch durch eine Infektion mit dem Fischbandwurm (*Diphyllobothrium latum*, vgl. Ernährungs Umschau Heft 7/2007 B17–B20) oder durch eine übermäßige Besiedlung des Dünndarms mit Vitamin B₁₂ umsetzenden Bakterien vermindert sein.

Aktuelle Forschungsgebiete

Es konnten bereits eine Reihe von Polymorphismen von Genen nachgewiesen werden, die in den Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel involviert sind und die Absorption (Intrinsic-Factor, IMERSLUND-GRÄSBECK-Syndrom), den Transport (Transcobalamine) bzw. den intrazellulären Stoffwechsel (Adenosylcobalamin-Synthese, Methioninsynthese, Methylmalonyl-CoA-Mutase) beeinflussen [15]. In Fall-Kontroll-Studien war ein marginaler Vitamin-B₁₂-Status mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte assoziiert [16]. In Untersuchungen von Polymorphismen der am Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel beteiligten Gene konnte aber kein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte festgestellt werden [17]. Die Hypothese, dass eine hohe Folat- bzw. Folsäurezufuhr in Zusammenhang mit einer sicher ausreichenden Vitamin-B₁₂-Bedarfsdeckung das Risiko von Neuralrohrdefekten senkt [13] und in besonderer Weise vor altersassoziierten kognitiven Störungen schützt [15], wird zur Zeit intensiv untersucht.

Literatur

1. Carmel R (2006) Cobalamin (Vitamin B₁₂). In: Troy DB, Hauber MJ, O'Brien MA (Hrsg.) *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, p 482-497
2. Stabler SP (2001) Vitamin B₁₂. In: Bowman BA, Russell RM (Hrsg.) *Present Knowledge in Nutrition*. 8 Auflage, ILSI Press, Washington, p 230-240
3. Stryer L (1999) *Biochemie*. 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
4. Institute of Medicine (1998) Vitamin B₁₂. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*. 1. Auflage, National Academy Press, Washington, D. C., p 307-356
5. Morris MS et al. (2007) Folate and vitamin B₁₂ status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 85:193-200
6. Koury MJ, Ponka P (2004) *New Insights into Erythropoiesis: The Roles of Folate, Vitamin B₁₂, and Iron*. *Annual Review of Nutrition* 24:105-131
7. Seetharam B (1999) Receptor-mediated Endocytosis of Cobalamin (Vitamin B₁₂). *Annual Review of Nutrition* 19:173-195
8. Vidal-Alaball J et al. (2005) Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane database of systematic reviews (Online):CD004655*
9. Deutsche Gesellschaft für Ernährung et al. (Hrsg.) (2000) *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. 1. Auflage, Umschau Braus, Frankfurt am Main
10. Adolf T et al. (1995) *Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988) über die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland*. In: Kübler W, Anders HJ, Heeschen W (Hrsg.) *VERA-Schriftenreihe*. XI. 1. Auflage, Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen
11. Gedrich K, Wagner K, Karg G (2004) *Ernährungssituation in Deutschland*. In: *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (Hrsg.) Ernährungsbericht 2004*. 1. Auflage, Bonn, p 19-116
12. Sichert-Hellert W, Wenz G, Kersting M (2005) *Nahrungsergänzungsmittel und Vitaminzufuhr bei Kindern und Jugendlichen der DONALD Studie*. *Ernährungs-Umschau* 52:482-488
13. Mensink GBM et al. (2002) *Was essen wir heute?* 1. Auflage, Robert Koch-Institut, Berlin
14. Park S, Johnson MA (2006) What is an adequate dose of oral vitamin B₁₂ in older people with poor vitamin B₁₂ status? *Nutr Rev* 64:373-378
15. Whitehead VM (2006) *Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children*. *British Journal of Haematology* 134:125-136
16. Ray JG et al. (2007) Vitamin B₁₂ and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology* (18):362-366
17. O'Leary VB et al. (2005) *Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association*. *Molecular Genetics and Metabolism* 85:220-227
18. Heseke B, Heseke H (2000) *Die aktuelle Umschau Nährwert- und Kalorientabelle*. 3. Auflage, Umschau Verlag, Frankfurt