

### In dieser Ausgabe

#### B-Vitamine

Neue Erkenntnisse zur Biokinetik von Folsäure und 5-Methyl-Tetrahydrofolat.....	2
B-Vitamine und Herz- Kreislauferkrankungen .....	3
Das therapeutische Potential von B-Vitaminen bei neurodegenerativen Erkrankungen. ....	4
Beurteilung der Vitamin-B12-Versorgung bei alten Menschen .....	5
Molekulare Grundlagen der Alzheimerschen Krankheit und die mögliche Rolle der B-Vitamine.....	6
Angeborene Fehlbildungen können verhindert werden .....	7

#### FOCUS - Vitamine und funktionelle Nährstoffe

Der „Focus Vitamine“ thematisiert jeweils einen ausgewählten Mikronährstoff, der kurz und informativ in deutscher Sprache dargestellt wird. Innerhalb von drei bis fünf Seiten soll ein Überblick über laufende Studien und die neuesten Forschungsergebnisse gegeben werden. Diese erste Ausgabe befasst sich mit den B-Vitaminen.

#### Presse

Die Pressemitteilung zur Vitaminpreisverleihung & zum Symposium kann auf der GVF-Webseite [www.vitaminforschung.org](http://www.vitaminforschung.org) unter der Rubrik Veranstaltungen >> GVF-Symposien >> 9. GVF-Symposium heruntergeladen werden.

### Vitaminpreisverleihung

Die Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung e.V. verleiht in diesem Jahr zum 4. Mal ihren Vitaminpreis für herausragende Aktivitäten im Bereich der angewandten Vitaminforschung.

Der diesjährige Preisträger ist Prof. Dr. med. vet. Klaus Pietrzik, Professor für Pathophysiologie der Ernährung des Menschen am Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Bonn. Herr Professor K. Pietrzik erhält den Vitaminpreis für seine umfassenden und international höchst anerkannten Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der B-Vitamine.

Dabei liegt der Schwerpunkt seiner Forschung auf der Bedeutung von Homozystein und den in diesem Zusammenhang wichtigen B-Vitaminen in der Entwicklung ernährungspräventiver Strategien zur Verhinderung vitaminassoziierter Erkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Demenz oder angeborener Fehlbildungen.



Prof. Dr. med. vet. Klaus Pietrzik

Vortrag **Neue Erkenntnisse zur Biokinetik von Folsäure und 5-Methyl-Tetrahydrofolat**

Referent Prof. Dr. Klaus Pietrzik

**Kurzfassung** Nach einschlägigen Untersuchungen von Daly et al. (1995) sind hohe Folatspiegel ( $>906$  nmol/L) in den Erythrozyten mit einem deutlich verminderten Risiko für das Auftreten angeborener Fehlbildungen (Neuralrohrdefekte) verbunden. Bei Kenntnis der biologischen Halbwertszeit ( $t/2$ ) von Folat in den Erythrozyten ließe sich berechnen, wann es nach Folsäuresupplementierung zu einem neuen Speicherungs-gleichgewicht in den Erythrozyten kommt, da dieses steady state gemäß pharmakokinetischen Gesetzmäßigkeiten prinzipiell nach 5 biologischen Halbwertszeiten erreicht wird. Bisher lagen keine Erkenntnisse über die biologische Halbwertszeit von Folat in den Erythrozyten vor, sodass die Berechnung eines dosisspezifischen steady state nicht möglich war. Die wenigen dazu vorliegenden Studien, die mit verschiedenen Folsäuredosierungen durchgeführt wurden, zeigen zwar über den Untersuchungszeitraum von bis zu 24 Wochen einen kontinuierlichen Anstieg im Erythrozytenfolat (Venn et al 2002, 2003; Skeaff et al 2005), lassen aber aufgrund der grossen Schwankungen keine weiteren Ableitungen zu.

Anhand eigener Untersuchungen konnte in Langzeitstudien über 24 bzw. 16 Wochen (mit 144 bzw. 46 Versuchspersonen) gezeigt werden, dass die Halbwertszeit von Folat in den Erythrozyten 8 Wochen beträgt und dementsprechend erst nach 40-wöchiger Substitution ( $5x t/2$ ) ein neues steady state zu erwarten ist. Da sich die Evasionskinetik umgekehrt proportional zur Invasion verhält, ist die Kenntnis der biologischen Halbwertszeit von Folat in den Erythrozyten nicht nur wissenschaftstheoretisch von Bedeutung, sondern hat auch Relevanz für die praktische Anwendung. Dies ist besonders wichtig für Frauen, die eine Schwangerschaft planen. So wird z. B. bei Schwangerschaftswunsch häufig die Pille abgesetzt, ohne dass ein Arzt konsultiert wird. Nur wenige Frauen aber wissen, dass zur Prävention von Neuralrohrdefekten spätestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft eine regelmäßige Supplementierung mit Folsäure erfolgen sollte. Durch Zusatz von Folsäure zu oralen Kontrazeptiva ließe sich anhand der hier vorgestellten Daten der Zeitraum ermitteln, der auch nach Absetzen der Pille noch einen präventiven Folatspiegel ( $> 906$  nmol/L) garantiert.

In Abhängigkeit von der verabreichten Dosis von  $400 \mu\text{g}$  bzw.  $800 \mu\text{g}$  Folsäure pro Tag lässt sich berechnen, dass Erythrozytenfolatspiegel  $> 906$  nmol/L nach Absetzen der Pille noch weitere 2 bis 4 Monate aufrechterhalten werden können. Zur Umsetzung dieser Erkenntnisse in die Praxis ist die Durchführung entsprechender Studien geplant.

**Kontakt** Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaft  
Humanernährung II- Pathophysiologie  
Universität Bonn  
[www.ehw.uni-bonn.de](http://www.ehw.uni-bonn.de)

### Vortrag **B-Vitamine und Herz- Kreislauferkrankungen**

Referent Prof. Dr. Olaf Stanger

**Kurzfassung (1)** Von den Vitaminen der B-Gruppe sind Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin), Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) und Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) am Stoffwechsel von Methionin, Homocystein und anderen Schwefelhaltigen Aminosäuren beteiligt. Damit haben sie direkt und indirekt Anteil am Risikoprofil eines Individuums für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Dazu liegen seit kurzer Zeit erste wichtige Ergebnisse von Interventionsstudien vor, die den sekundärtherapeutischen Nutzen der Folsäure und B-Vitamingabe in randomisierter, Plazebo-kontrollierter Form in Hochrisikogruppen untersucht haben. Ausgesucht wurden hierfür Patienten nach zerebralem Insult (Vitamin Intervention for Stroke Prevention; VISP), nach akutem Myokardinfarkt (Norwegian Vitamin Trial; NORVIT) oder mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. Diabetes (Heart Outcomes Prevention Evaluation; HOPE-2). Obwohl VISP und zu 73 % auch HOPE in Ländern mit Folsäure-Fortifikation durchgeführt wurden, wurde in den Gruppen des Vitamin-Therapiearmes übereinstimmend eine Senkung des Risikos für tödlichen Insult um 21 % bzw. 24 % gefunden.

Auch bei der Primärprävention von Herz-Kreislauferkrankungen ist Folsäure von entscheidender Bedeutung. Zu diesem Ergebnis kommt der kürzlich publizierte Bericht des amerikanischen Gesundheitsamtes (Center of Disease Control; CDC) über die Folgen der Folsäure-Fortifikation auf die Inzidenz tödlicher Insulte. Nach einem zuvor (1990 bis 1997) bereits bestehenden Trend zur Abnahme um 0.3 % fiel deren Inzidenz mit dem Jahr der Einführung (1998) sogleich signifikant auf 2.9 % ( $p < 0.0005$ ) ab. In Kanada war vor der Fortifikation ein ähnlicher Trend mit 1.0 % zu verzeichnen, seit 1998 sterben jährlich 5.4 % weniger Menschen am Insult ( $p < 0.0001$ ).

Mehr als 75 % des Risikos konnten in den USA mit den etablierten Risikofaktoren (Rauchen, Hypertension, Diabetes und Hypercholesterinämie) erklärt werden. Nach deren Erfassung war im Prädiktionsmodell eine geringe Zunahme der Insultmortalität um 0.1 % zu erwarten gewesen, tatsächlich nahm sie mit der Fortifikation um 9.3 % in drei Jahren ab. Dieser Effekt erreicht alle sozialen Schichten, alle Hautfarben und Altersgruppen und geht parallel einher mit der Abnahme von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen. Diese prozentualen Veränderungen nach der Fortifikation bedeuten für die USA jährlich ~12.900 weniger tödliche Insulte (im Vergleich zu unverändertem Trend) und für Kanada minus ~2800 Fälle. Als Vergleich diene die Situation in England und Wales im gleichen Zeitraum. Dort wurde keine Fortifikation eingeführt, und es kam auch zu keiner Verringerung der Sterblichkeit sondern zu einer jährlichen Zunahme um 1800 Fälle).

**Kurzfassung (2)** Aufgrund des sehr häufig nachzuweisenden subklinischen Mangels an Folat in der Bevölkerung verdeutlichen die genannten Studien eindrucksvoll das präventive (gesundheitpolitische) Potential der B-Vitamine.

**Kontakt** Universitätsklinik für Herzchirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg  
ÖGK-Institut für Aminosäure- und Vitaminstoffwechsel  
[www.dach-liga-homocystein.org](http://www.dach-liga-homocystein.org)

**Vortrag** **Das therapeutische Potential von B-Vitaminen bei neurodegenerativen Erkrankungen**

**Referent** PD Dr. Stefan Lorenzl

**Kurzfassung (1)** Die Gruppe der B-Vitamine spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselfvorgängen insbesondere im Gehirn. Wichtige Biosyntheseprozesse sind möglicherweise im Gehirn ohne die Anwesenheit von B-Vitaminen nicht in dem Umfang möglich, wie in anderen Organen. Der Metabolismus im Gehirn unterscheidet sich daher von dem anderer Organe und ist vermehrt von der exogenen Zufuhr von Substanzen abhängig. Das Fehlen von B-Vitaminen führt daher zu Veränderungen der Biosynthese von Transmitterstoffen und zur Akkumulation toxischer Metabolite wie dem Homozystein.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass diese Vorgänge bei neurodegenerativen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Die Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen umfasst neben der Alzheimer'schen Erkrankung auch den Morbus Parkinson und den Schlaganfall, sowie chronisch-entzündliche Erkrankungen wie die multiple Sklerose. Darüber hinaus finden vermehrt auch Krankheiten mit Veränderungen des Neurotransmittersystems Beachtung wie die Epilepsie, die Depression und die Schizophrenie.

Neurodegenerative Erkrankungen zeigen Ablagerungen von pathologischen Proteinen, wie dem tau-Protein, dem  $\beta$ -Amyloid oder dem  $\alpha$ -Synuclein. Diese Ablagerungen verändern die Informationsübertragung und führen letztlich zum Untergang der Nervenzellen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass B-Vitamine in der Lage sind, diesen Veränderungen entgegenzuwirken. Da diese neuropathologischen Veränderungen mit einer zeitlichen Latenz von mindestens zehn Jahren vor den klinischen Veränderungen auftreten, ist eine Therapie bei klinischem Erkrankungsbeginn häufig zu spät.

**Kurzfassung (2)** Zu den oben genannten Erkrankungen gibt es inzwischen zahlreiche veröffentlichte klinische Studien mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Dies liegt an dem unterschiedlichen Studiendesign und Auswertungsverfahren. Dennoch kann anhand der aktuellen Daten die Therapie mit B-Vitaminen bei neurodegenerativen Erkrankungen empfohlen werden. Zukünftige Studien sollten sich insbesondere der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen durch die Gabe von B-Vitaminen widmen.

**Kontakt** Facharzt für Neurologie, Palliativstation  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Stefan.Lorenzl@med.uni-muenchen.de

### Vortrag **Beurteilung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Versorgung bei alten Menschen**

**Referentin** Prof. Dr. Marcela González-Gross

**Kurzfassung (1)** Die Möglichkeit einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu entwickeln ist nicht nur bei Vegetariern und Veganern gegeben, sondern aufgrund häufiger Gastritiden und Plurimedikation speziell beim älteren Menschen erhöht. Eine biochemische Früherkennung ist aufgrund mangelnder Methodik bis heute routinemäßig nicht möglich. Die Messung des Serumcobalamins (SCbl) führt häufig zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen. Deshalb wird seit einigen Jahren nach effektiveren Methoden gesucht. Die Messung der Methylmalonsäure (MMA) ist eine mögliche Alternative, jedoch ist die MMA nicht nur bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel erhöht, sondern auch bei anderen pathologischen Prozessen. Weiterhin ist die MMA-Messung apparativ aufwendig, relativ kostenintensiv und auch daher für die Routinediagnostik nicht geeignet. Eine neuere Methode ist die Messung des Holotranscobalamin II zur Erfassung des funktionellen Vitamin-B<sub>12</sub>-Anteils.

Diese Methode wird als Alternative zu SCbl eingeführt, da die Holo-TC Werte eine präzisere Vitamin-B<sub>12</sub>-Versorgungssituation darstellen sollen. In den meisten Studien zeigen die Ergebnisse keine Zusammenhänge zwischen den biochemischen und den hämatologischen Parametern. Ziel unserer Studien ist, diese Problemstellung näher zu untersuchen. Dazu haben wir den Vitamin-B-Status von 250 spanischen Altenheimbewohnern erfasst, mit dem Ziel, verschiedene morphologische und biochemische Parameter der B<sub>12</sub>-Versorgungssituation vergleichend zu betrachten.

**Methoden:** SCbl (Abbott, IMx), Holo-TC (HoloTC-RIA, Axis-Shield), MMA (GC-MS), Gesamtserumhomocystein (tHcy), Erythrozytenfolat und Serumfolat (Abbott, IMx), Vitamin B<sub>6</sub> (HPLC), Hemogramm (Beckman Coulter), Hypersegmentation der neutrophilen Granulozyten. Statistische Auswertung mit SPSS 12.0 für Windows 98.

**Kurzfassung (2) Ergebnisse:** In der analysierten Population wurde eine hohe Prävalenz von Vitamin-B-Mangel festgestellt, die je nach gewähltem Parameter zwischen 3 und 54 % lag. So haben nur 3 % eine manifeste megaloblastische Anaemie, 16 % SCbl Werte < 200 pg/ml, 39 % Holo-TC < 45 pmol/l, 46 % MMA > 300 nmol/l und 54 % Homozysteinwerte (tHcy) > 15 µmol/l. Anhand dieser Daten kann man die Schwierigkeit der korrekten Beurteilung, insbesondere der Früherkennung eines Vitamin B12 Mangels, erkennen. Hinzu kommt ein häufig gleichzeitig vorliegender Folatmangel, 18 % der Untersuchten weisen ein Erythrozytenfolat <175 ng/ml und 49 % ein Serumfolat <6 ng/ml auf, was zu identischen morphologischen Veränderungen (megaloblastische Anaemie, Übersegmentierung der neutrophilen Granulozyten) führt. Auch der biochemische Parameter tHcy wird nicht nur durch Vitamin B<sub>12</sub> sondern ebenfalls durch Folsäure beeinflusst.

**Schlussfolgerung:** Die Daten bestätigen eine höhere Sensitivität des Holo-TC gegenüber SCbl. Es wird ein Schema vorgestellt, das die Diagnose in der klinischen Praxis vereinfachen soll. Die hohe Prävalenz eines B<sub>12</sub>-Mangels bei spanischen institutionalisierten Senioren erfordert eine intensivere Erforschung dieses Problems auch in anderen Ländern.

*\*Mit finanzieller Unterstützung des Spanischen Gesundheitsministeriums (FIS PI021830). Axis-Shield (Oslo, Norway) hat die Holo-TC RIA Reagenzienkits zur Verfügung gestellt.*

**Kontakt** Vicedecana de Calidad y Asuntos Internacionales  
Facultad de CC de la Actividad Física y del Deporte  
Universidad Politécnica de Madrid  
www.inef.upm.es

### Vortrag **Molekulare Grundlagen der Alzheimerschen Krankheit und die mögliche Rolle der B-Vitamine**

**Referent** Prof. Dr. Claus Pietrzik

**Kurzfassung (1)** Die Rolle der Homozystein- und Folat-Spiegel bei der Entstehung der Alzheimerschen Krankheit (AK) wird zunehmend evidenter. In den meisten Studien wird über signifikant höhere Homozystein-Konzentrationen im Plasma dementer Patienten als bei Kontrollpersonen berichtet, obwohl einige Studien auch keine signifikante Korrelation fanden. Über einen Zusammenhang von B-Vitaminen mit kognitiven Funktionen im Alter wurde ebenfalls berichtet.

Ein möglicher Mechanismus könnte eine AK-assoziierte Mutation des MTHFR-Gens sein, das zu reduzierten Folat-Konzentrationen führt. Bislang existieren jedoch nur widersprüchliche Daten zum AK-assoziierten MTHFR-Polymorphismus. Da der allgemeine Folat-Metabolismus bei der AK nicht beeinträchtigt sein dürfte, interessierte uns, ob sich die Gesamt-Folataufnahme bei der Erkrankung verändert. An Zellkulturen wollten wir untersuchen, inwieweit sich die Folataufnahme bei verschiedenen AK-assoziierten Knock-out-Zellen verändert.

Es konnte gezeigt werden, dass 30 Prozent der endogenen Plasma-Folatmenge an Bindungsproteine mit niedriger Affinität wie alpha-2- macroglobulin (a2M) gebunden ist.

**Kurzfassung (2)** Das LDL-Rezeptor-Protein (LRP) wurde ursprünglich als der a2M-Rezeptor identifiziert und ist Mitglied einer multifunktionalen LDL-Rezeptor-Familie. Da LRP bereits genetisch und biochemisch mit der AK in Verbindung gebracht wurde, war es ein möglicher interessanter Gen-Kandidat für die Beeinflussung der Folataufnahme. In Studien unter serumfreien und a2M-freien Bedingungen war die Folataufnahme unverändert bei LRP-defizienten und LRP-exprimierenden Kontrollen. Als weitere Kontrolle untersuchten wir die Kulturen amyloid precursor protein und amyloid precursor like protein; zwei Knock-out Zellen, die ebenfalls keine Abweichung in der Folataufnahme zeigten. Derzeit untersuchen wir, ob die Folataufnahme durch a2M in LRP exprimierenden Zellen und in Kontrollzellen erhöht werden könnte. Möglicherweise liefert dies eine Erklärung, inwiefern hohe Homozystein- und niedrige Folat-Konzentrationen eine kausale Rolle bei der Pathogenese der AK spielen.

**Kontakt** Institute of Physiological Chemistry and Pathobiochemistry  
Johannes Gutenberg-University Mainz  
[www.iak-neuro.uni-mainz.de](http://www.iak-neuro.uni-mainz.de)

### Vortrag **Angeborene Fehlbildungen können verhindert werden**

**Referent** Prof. Dr. Endre Czeizel

**Kurzfassung** Kongenitale Fehlbildungen sind durch zwei Merkmale charakterisiert: Zum Einen durch eine krankhafte Veränderung mit einer geringen Chance zur vollständigen Heilung und zum Anderen durch Frühgeburtlichkeit. Somit gibt es aus medizinischer Sicht nur eine optimale Lösung, nämlich die Prävention. Bis heute gelingt es, dem Auftreten des Rubella-Syndroms durch die Rötelpfimpfung vorzubeugen oder dem fetalen Alkohol-Syndrom durch Abstinenz während der Schwangerschaft. Einen Durchbruch in der Prävention von kongenitalen Fehlbildungen gibt es heute durch die peri-konzeptionelle Supplementation von Folsäure oder Multivitaminen. Zwei Aspekte dieses Themas sollen hier diskutiert werden.

Zum einen die Bandbreite der verhinderbaren congenitalen Fehlbildungen: Zunächst konnte die Prävention von Neuralrohrdefekten bewiesen werden, später auch die Prävention von kardiovaskulären Fehlbildungen, Defekten der Harnwege und kongenitalen Fehlbildungen der Extremitäten. Die Vorbeugung von Kiefer-Gaumen-Spalten, Pylorus- sowie Anal-/Rectal-Stenosen und -Atresien, außerdem Down-Syndrom wird diskutiert. Das zweite Thema ist verbunden mit der Frage, ob Folsäure als Monopräparat oder als Multivitaminpräparat vorzuziehen ist. Die Ergebnisse von Interventionsstudien zeigten, dass Folsäure in Multivitaminpräparaten effektiver bei der Prävention von Neuralrohrdefekten ist als Folsäure allein. Die verfügbaren Daten deuten außerdem darauf hin, dass auch den zuvor erwähnten weiteren kongenitalen Fehlbildungen ausschließlich durch Multivitamine vorgebeugt werden kann.

**Kontakt** Foundation for the Community Control of Hereditary Disease, Budapest  
[www.czeizel.hu](http://www.czeizel.hu)