

Vitamine in der Neurologie



Karl Christian Knop

Neurologie Neuer Wall

Dres. Bredow · Frieling · Königsmann · Knop

Kele · Bockholt · Prof. Müller-Jensen



Neurologie Neuer Wall

Vitamine

Mangel Symptome		
B1	Thiamin	ZNS (Wernicke Encephalopathie, Korsakoff-Syndrom), Beriberi
B2	Riboflavin	Mitochondriopathie
B3	Niacin	Pellagra (Diarrhoe, Dermatitis, Demenz)
B6	Pyridoxin	PNP, ZNS (Epilepsie, Depression)
B12	Cobalamin	PNP, ZNS (Myelopathie, Ataxie, Demenz, Depression), Anämie, Glossitis
D	Cholecalciferol	Myopathie, Osteoporose, Multiple Sklerose & andere Autoimmunerkrankungen.
E	Tocopherol	PNP, ZNS

Klinik des Vitamin **B1** Mangels

- **Beriberi-Erkrankung**

Trockene Form mit sensomotorischer axonaler Polyneuropathie und Gangataxie.

Feuchte Form mit kardiovaskulärer Symptomatik (Herzinsuffizienz, Ödeme)

- **Wernicke-Enzephalopathie**

Qualitative/ quantitative Bewusstseinsstörung

Rumpf- und/ oder Gangataxie

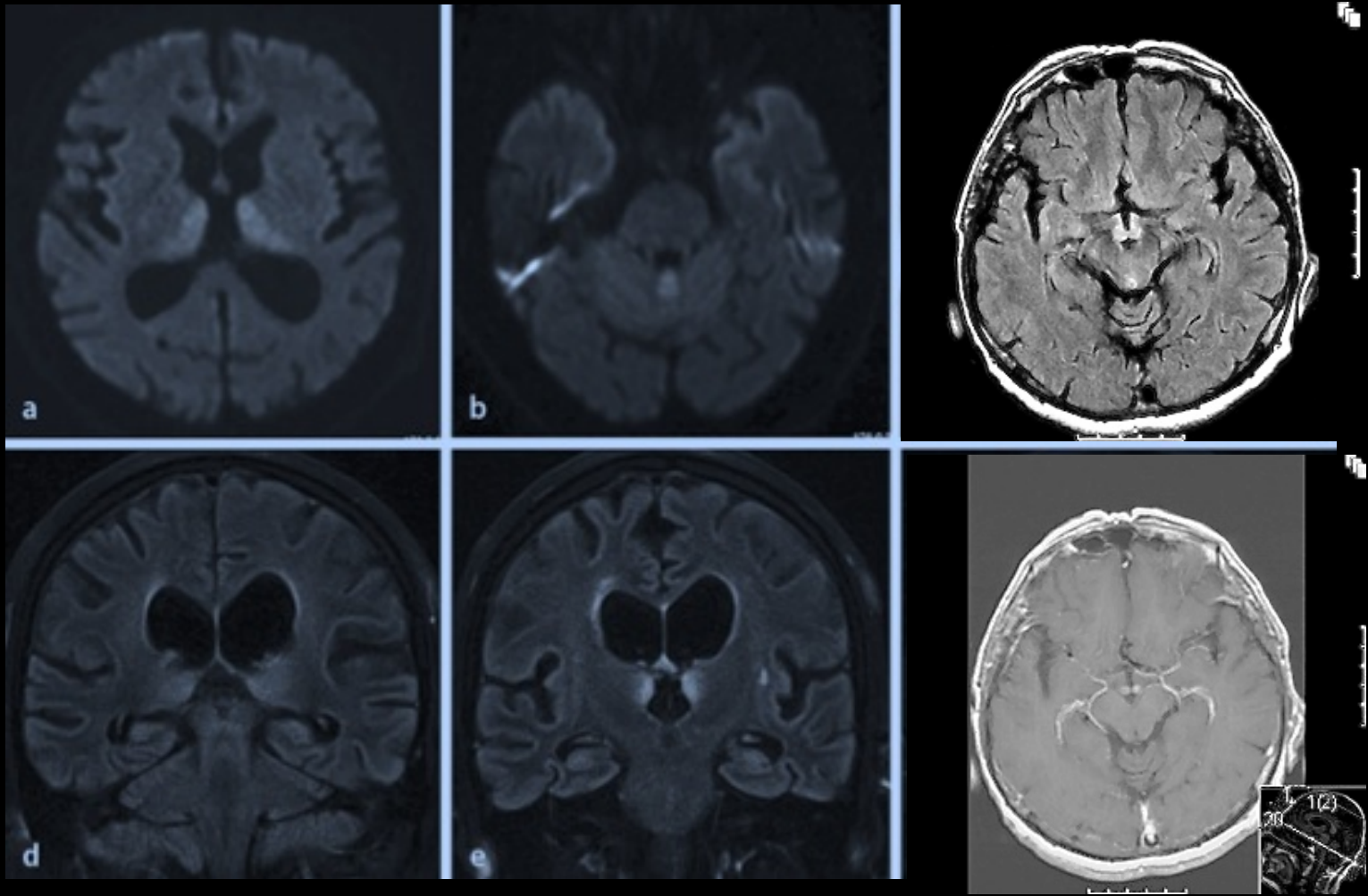
Augenbewegungsstörungen mit Horizontalnystagmus, Blickparesen, Augenmuskellähmungen, insbesondere der konjugierten Augenbewegungen und der Abduktion

- **Wernicke-Korsakoff-Syndrom**

Konfabulationen

Mnestische Defizite

Wernicke Enzephalopathie



a,b,d,e aus Jesse u. Ludolph. Nervenarzt 2012 · 83:521–534

Ursache des Vitamin **B1** Mangels

- **Mangel- und Fehlernährung**

alleinstehende, ältere Menschen, Demenzen

Alkoholismus

- **Iatrogen**

Diuretika

Chemotherapie

parenterale Ernährung mit Kohlenhydraten ohne B1 Substitution

- **Hyperemesis gravidarum**

- **Häufigkeit ?**

20% aller Patienten bei Aufnahme in eine geriatrische Klinik (*Landwehrmeyer*)

Physiologie von Vitamin B1

- **wasserlösliches + hitzelabiles Vitamin**

Organspeicher (Herz, Leber, Niere, Gehirn) reichen nur für wenige Tage, max. 4 Wochen, in zahlreichen tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln enthalten.

- **biochemische Funktion**

Koenzym des Energiestoffwechsels (Zitratzyklus, Bereitstellung von NADP⁺, Nukleotidsynthese)

- **Mangel führt zu kataboler Stoffwechsellaage**

Verminderte Synthese von Aminosäuren, Lipiden, Neurotransmittern, Kollagen, reduzierte Glukoseutilisation, zerebrale Laktatazidose

Diagnostik + Therapie des Vitamin **B1** Mangels

- **Bestimmung des Thiamingehalts im Serum nicht verlässlich**

niedrige Plasmakonzentration < 1%, ausgeprägte Eiweißbindung, häufig falsch normale Befunde

- **Transketolaseaktivität**

Kofaktor der erythrozytären Transketolase, häufig vor Eintreten des klinischen Erscheinungsbildes auffällig.

Als empfindlichster Test wird die Steigerung der Transketolaseaktivität in Erythrozyten über 20% durch Zugabe von Thiaminpyrophosphat (TPP) angesehen, allgemein als **TPP-Effekt** bezeichnet.

- **Therapie**

Akute Krankheitsbilder: 100-250 mg i.v. oder i.m., dann 2,5 – 5 mg p.o. tgl.

Normalbedarf 1,1 – 1,5 mg tgl. Schwangere + Stillende zusätzlich 0,5 mg.

Klinik des Vitamin **B6** Mangels

- **Epileptische Anfälle**
- **axonale sensible Polyneuropathie**
- **begünstigt das Entstehen einer**
 - Porphyrie
 - Pellagra
 - hypochrome mikrozytäre Anämie



Physiologie von Vitamin B6

- **Fehl- und Mangelernährung**

analog zu Thiamin ist eine regelmäßige Zufuhr erforderlich, INH Therapie. Tagesbedarf ca. 2 mg (tierische Produkte, Getreide und Nüsse),

- **Funktion**

wichtiges Koenzym im Aminosäurestoffwechsel

Synthese essenzieller und nicht essenzieller Aminosäuren

Synthese von biogenen Aminen (Histamin, Dopamin, Serotonin, Neurotransmitter)

- **Verminderte Bildung von Sphingosin (Myelinscheide)**

=> PNP

- **Verschiebung des Membranruhepotenzials der Zelle, Hyperexzitabilität**

=> Epilepsie

Diagnostik + Therapie des Vitamin **B6** Mangels

- **Diagnostik**

Pyridoxalphosphatspiegels im Plasma bzw. Pyridoxinsäure im Urin.

- **Vitamin B6 Überdosierung/ Intoxikation**

ataktische, schmerzhaft vorwiegend sensorische axonale Polyneuropathie.

- **Welches ist die höchste, noch sichere Dosis Vitamin B6 Tagesdosis? ***

Daten aus der Substitutionstherapie der Homocystinurie.

Vitamin- B6-Tagesdosen < 600 mg waren ohne Nebenwirkungen, < 900 mg führten in einigen Fällen zu Parästhesien, Tagesdosen > 900 mg riefen klinisch und elektrophysiologisch eine sensorische Polyneuropathie hervor.

Sichere Schwellendosis bei Erwachsenen 150 mg, kurzfristig 200 bis maximal 300 mg möglich.

* Helgren et al. J Neurosci 1997, Jesse et al. Nervenarzt 2012

Klinik des Vitamin **B12**-Mangels

- **Neurologische Symptomatik**

Funikuläre Myelose mit spinaler Ataxie, Pyramidenbahnschädigung, sensomotorische axonale Polyneuropathie

- **Psychische Auffälligkeiten**

depressive Symptomatik, Psychose, Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit

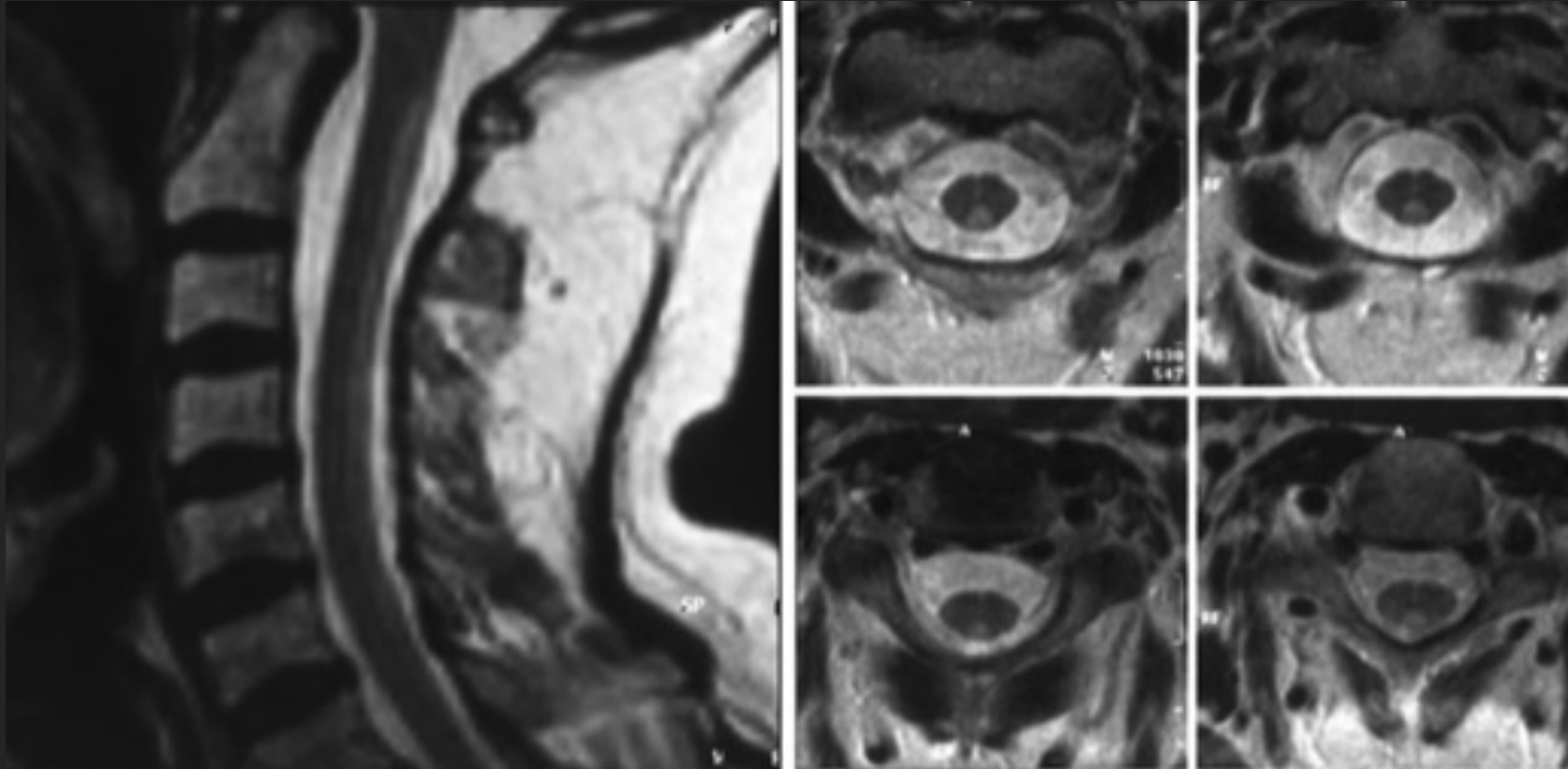
- **Gastrointestinale Symptome**

Hunter-Glossitis, Ikterus, Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins

- **Hämatologische Veränderungen**

megaloblastäre Anämie (kann in bis zu 40% fehlen), hypersegmentierte Granulozyten, Panzytopenie

Hinterstrangdegeneration (funikuläre Myelose)



aus Jesse u. Ludolph. Nervenarzt 2012 · 83:521–534

Physiologie von Vitamin B12

■ Aufnahme

Im sauren Milieu des Magens wird Vitamin B12 durch Verdauungsenzyme gespalten und ein Cobalamin-Cobalophilin-Komplex gebildet. Dieser wird im basischen Milieu des Dünndarms durch Pankreassekrete wieder gespalten. Um Cobalamin aufnehmen zu können, ist der von den Parietalzellen der Magenschleimhaut gebildete Intrinsic-Faktor nötig, so dass Cobalamin im terminalen Ileum über spezifische Rezeptoren (Transcobalamin-II-Rezeptor) aufgenommen werden kann.

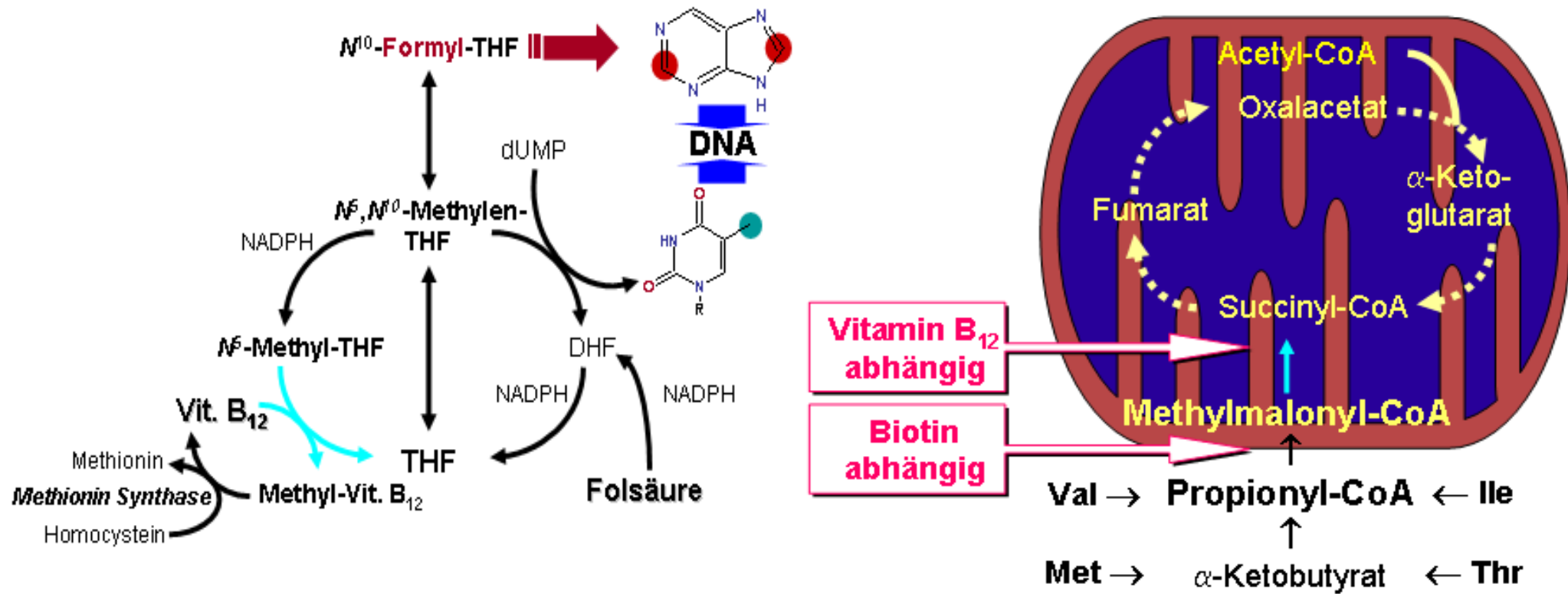
■ Funktion

Essenzieller Kofaktor bei Methylierung, Zellteilung sowie Reifung und Regeneration von Nervenzellen.

Zusammen mit Folsäure sorgt es Kofaktor des Homocystein-Stoffwechsels für einen niedrigen Homocystein-Spiegel.

Bei Vitamin B12-Mangel Anstieg der Substrate Methylmalonsäure und Homocystein im Plasma.

Stoffwechsel des Vitamin B12 Mangels



Epidemiologie des Vitamin **B12** Mangels

- Vitamin B12 ist vor allem in tierischen Lebensmitteln (Fleisch, Leber, Fisch, Eiern, Milchprodukte) enthalten, jedoch kaum in pflanzlichen Nahrungsmitteln
- 20% aller Patienten bei Aufnahme in eine geriatrische Klinik (*Landwehrmeyer*)
40% ältere Pat. Framingham Studie (*Lindenbaum Am J Clin Nutr. 1994*)
- jüngere Menschen 5-7%
- ältere Menschen > 60 Jahre 10-30%
- Vegetarier 60%
- Veganer 75%

Ursache des Vitamin **B12** Mangels

1. Ernährungsbedingter Mangel durch unzureichende Aufnahme von B12

Alkoholiker, Vegetarier/ Veganer und ältere Menschen

2. Malabsorption (Störungen der Aufnahme von B12)

Autoimmungastritis mit AK gegen Parietalzellen / Intrinsic-Faktor Mangel, chronische Gastritis, Postgastrektomie-Syndrom,

Störung der Freisetzung von Vitamin B12 aus der Nahrung durch Magensäuremangel (Protonenpumpenhemmer, H2-Antagonisten)

Medikamentöse Interaktionen (z.B. Metformin)

3. Darmerkrankungen

Darmresektion, tropische Sprue, Morbus Crohn, Zollinger-Ellinger-Syndrome, intestinaler Bypass, bakterielle Überwucherung (z.B. Helicobacter), Fischbandwurm

Diagnostik des Vitamin **B12** Mangels

- **Vitamin B12-Spiegel**

bei > 400 pmol/l Mangel unwahrscheinlich. Grauzone zwischen 200-400 pmol/l, erniedrigt < 200.

- **Holotranscobalamin (HoloTC)**

frühester Parameter des Vit. B12 Mangels, Normal > 60 pmol/l, Grauzone 40-60, erniedrigt < 40.

- **Methylmalonsäure (MMA)**

- **Homocystein**

- **Cave! Niereninsuffizienz**

Falsch erhöhte MMA- / Homocysteinwerte

- **AK gegen Intrinsic-Factor/ Parietallzellen**

Typ-A-Gastritis, autoimmuner Vit. B12 Mangel

Stadien des Vitamin **B12** Mangels

Stadium 1: Verringerung der biologisch verfügbaren Vitamin B12-Vorräte (HoloTC). Gesamt Vitamin B12 bleibt im Normbereich (negative Vitamin B12 Bilanz).

Stadium 2: Vitamin B12-Vorräte verbraucht, jetzt grenzwertiger/ verminderte Vitamin B12-Spiegel.

Stadium 3: Anstieg von Homocystein und Methylmalonsäure (funktioneller Vitamin B12 Mangel)

Entwicklung: langsam über 1-2 Jahre. Manifestation klinischer Symptome verläuft jedoch nicht parallel zum gemessenen Vitamin B12 Spiegel, sondern kann bereits im Stadium 2 auftreten

Stadium	1	2	3
Vitamin B12	N	(N)	↓
HoloTC	↓	↓	↓
MMA	N	↑	↑
Homocystein	N	↑	↑

Therapie des Vitamin **B12** Mangels

- **Tagesbedarf**

2,4 µg (Erwachsene) – 6 µg (Ältere, Schwangere).

- **Prophylaxe**

ältere Menschen, vegetarische oder vegane Diät: 1-2 g Cyanocobalamin tgl. (*Kuzminski et al 1998, Rajan et al 2002*).

- **Therapie**

1. Woche 1 mg täglich, 1. Monat 1 mg wöchentlich, dann monatlich (=> 3 Monate)
2. orale Therapie mit hohen Dosen 1-2 mg tgl. auch bei Symptomen effektiv (*Vidal et al 2005*)
3. Zusätzlich 400 mg Folsäure tgl.

- **Therapiekontrolle!**

Vitamin Supplementation

■ Schlaganfallprophylaxe*

B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *VITATOPS Study Group. Lancet Neurol 2010.* Folsäure, B6 + B12 bei Pat. mit vorherigem Schlaganfall oder TIA senken nicht das Risiko eines Herz-Kreislauf-Ereignisses.

B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) *MRI-substudy. Stroke. 2012.* Folsäure, B6 + B12 reduzieren nur in der Subgruppe bei Pat. mit schwerer cerebraler Mikroangiopathie und vorherigem Schlaganfall das Auftreten neuer Lakunen oder einer Progression der cerebralen Mikroangiopathie.

Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular. *Huang et al. Clin Nutr 2012.* (19 Studien, 47921 Pat.). Signifikante relative Risiko-Reduktion für Schlaganfall durch Einnahme von Folsäure, B6 + B12, nicht jedoch für KHK, HI und Tod durch Herz-Kreislauf-Ereignisses.

* allen Studien führten zu einer Reduktion von Homocystein

Vitamin Supplementation

■ Demenz

Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Farina et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012.* (3 Studien, 800 – 2000 IE Alpha Tocopherol). [Keine überzeugenden Hinweise auf eine Progressionsverlangung.](#)

The Role of Nutrition and Diet in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Shah R. J Am Med Dir Assoc. 2013.* [Die Rolle der Ernährung bei der Modulation der Alzheimer-Krankheit \(AD\) bleibt ungewiss. Menschen, die sich mit einer Mittelmeer-Diät ernähren, scheinen offenbar seltener eine AD zu entwickeln. B-Vitamine haben keinen positiven Effekt.](#)

■ Epilepsie

B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Mintzer et al. Epilepsy Behav 2012.* [Erhöhte Inzidenz von B6 Mangel unter enzyminduzierenden AE, jedoch kein Folsäure , B12 Mangel.](#)

Vitamin Supplementation

■ Polyneuropathie

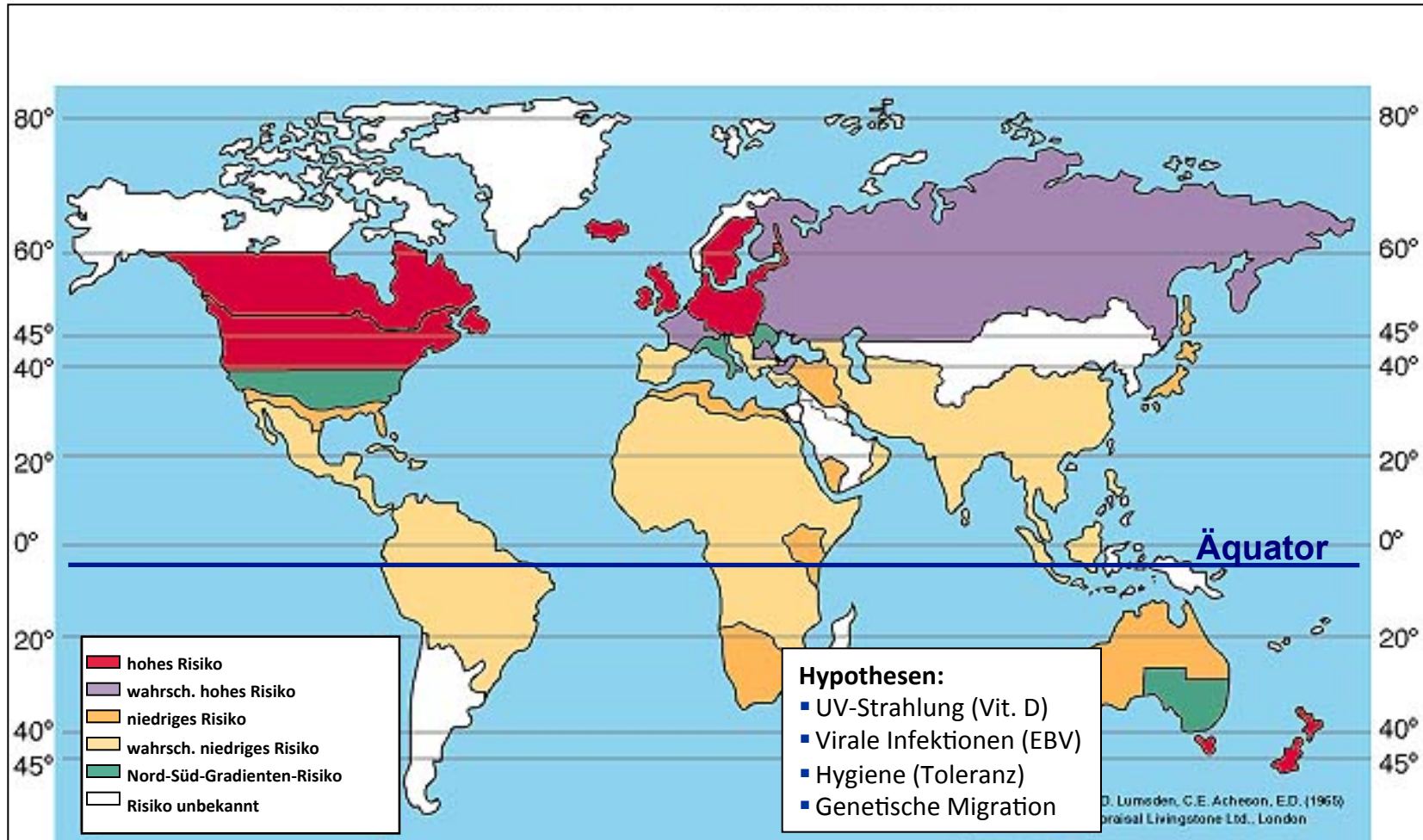
Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Ang et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008.* (14 Studien, 741 Pat.). Zu wenige und inkonistente Daten, geringe und kurzzeitige Effekte auf Schmerz, Mißempfinden und Vibrationsempfinden.

A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. (15 Studien) *Han et al. Eur J Endocrinol. 2012.* ALA (300-600 mg iv für 2-4 Wochen) kann die NLG und neuropathische Symptome bessern, die Effekt sind jedoch kurzfristig und insgesamt nur gering ausgeprägt (*s.a. Ziegler et al. Diabetes care 2011*), die methodische Qualität der meisten Studien ist schlecht.

■ Myopathie

Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Sato et al. Muscle Nerve. 2012.* B6 führt zu einem Anstieg der residualen Phosphorylase (3.8-fach) Aktivität im Muskel und verbessert die anaerobe Glykolyse.

Vitamin D und Multiple Sklerose



Vitamin D Aufnahme

- Ganzkörper-Sonnenexposition einer hellhäutigen Person während der Sommermonate für 20 min bewirkt eine Produktion von 10.000 IE ¹⁾
- Eine angemessene Sonnenexposition oder eine täglich Vitamin D-Substitution von 1000-4000 IE würde den 25(OH)-Vitamin D-Spiegel bei den meisten Personen über einen Wert von 75 nmol/l bringen ²⁾

aber

- Die kutane Vitamin D Produktion findet z.B. im Winter oberhalb des 35. Breitengrades kaum statt.
- In westlichen Ländern kommen manche Erwachsene auch bei Sonne nicht zu einer angemessenen Sonnenexposition bzw. Zufuhr von Vitamin D durch Ernährung oder eine Substitution.

1) Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2010; 9:599-612

2) Bischoff-Ferrari H et al., *Am J Clin Nutr* 2006;84:18 –28

Immunologie von Vitamin D

- HLA DRB1* 1501 wird durch Vit. D moduliert (MS Risiko), *Ramagopalan et al 2009*
- Immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen, *Smolders et al 2008*
 - T-Zellen (CD4, Th1, Th2, TH2)
 - B-Zellen, Plasmazellen
 - NK Zellen
 - Antigen präsentierende Zellen
 - Cytokine (IFN- γ , TNF- α , Interleukine 2, 4, 5 10, 13, 17)
- Neuroprotektive und anti-demyelinisierende Wirkungen*
 - Vit. D Rezeptor im ZNS
 - 1 α -Hydrolase in Neuronen/ Mikroglia

* *Wergeland et al 2002, Garcion et al 2002, Eyles et al 2005,*

Welche Rolle spielt Vitamin D bei der MS *

■ Beeinflusst Vitamin D das Erkrankungsrisiko?

MS Risiko steigt mit Entfernung vom Äquator

Inverse Korrelation zwischen MS Risiko und Sonnenexposition / Vit. D Aufnahme in der Kindheit

MS Risiko höher bei Menschen, die im Mai geboren sind, als im November Geborene

Vitamin D Versorgung der Mutter in der Schwangerschaft

■ Kann Vitamin D den Verlauf der MS modifizieren?

Im MRT war die Läsionslast im April am höchsten, im Oktober am niedrigsten.

Mehr Schübe im Frühjahr/ Sommer, als im Herbst/Winter.

■ Der Effekt einer Vitamin D Supplementation scheint Dosisabhängig zu sein?

Jede Erhöhung des Vit. D Spiegels um 10 nmol/l reduziert das Schubrisiko um 11%**

* Döring et al Nervenarzt 2013, 84:173-189, ** durch mehrere weitere Studien bestätigt

Studien zu Vitamin D und MS

- **33 abgeschlossene Studien** (teils unzureichende methodische Qualität)
- **Schubrate**
positiv 5, negativ 3
- **Progressionsverlangsamung**
positiv 3, negativ 3
- **MRT Aktivität:**
positiv 3, negativ 4
- **5 laufende DB RCT mit ausreichender Probanden Zahl und statischer Power**

Fazit

- An einen B-Vitamin Mangel denken
- Ein B-Vitaminmangel kann akute, meist aber chronische Syndrome hervorrufen, besonders Polyneuropathie, Ataxie, Depression, kognitive Störungen und Anfälle.
- Bei Vitamin B1 und B12 ist eine Bestimmung des jeweiligen Serumspiegels u.U. nicht ausreichend.
- Keine Vitamin Supplementation ohne Nachweis eines Mangels, insbesondere nicht mit hohen Dosen Vitamin B6 oder E.
- Bei Hyperhomocysteinämie kann die B-Supplementation das Risiko eines Schlaganfalls reduzieren.
- Es gibt starke Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS
- Der Einfluss scheint Dosis-abhängig zu sein
- Für einen messbaren Einfluss benötigt man ausreichend hohe Vitamin D-Konzentrationen und eine relativ hohe Vitamin D-Zufuhr