

DAS GEHT MIR AUF DIE NERVEN!

Relevanz von Vitamin B12 in der Neurologie

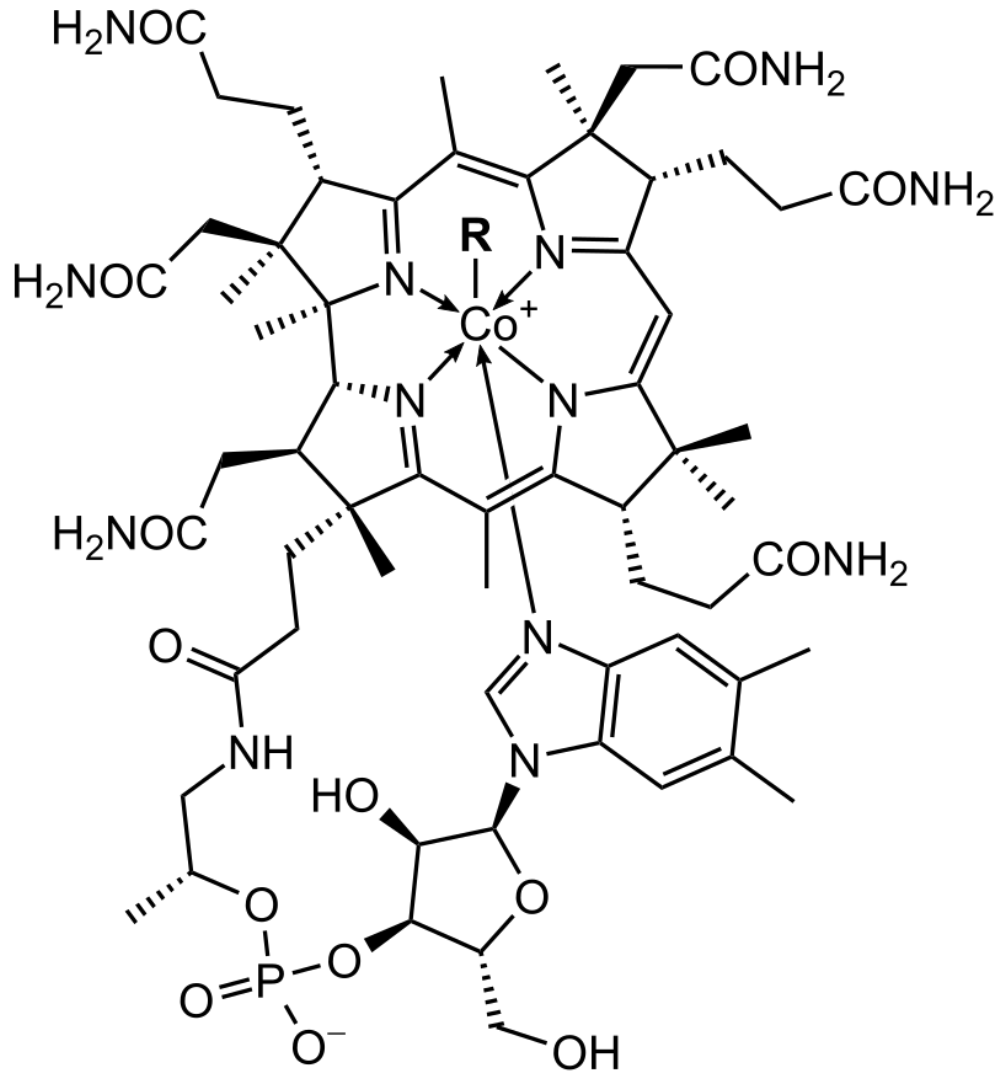
Dr.med.univ. Nina Wolf-Brenner, M.Sc.

Privatklinik Laßnitzhöhe

Agenda

- Grundlagen zu Vitamin B12
- Pathophysiologie und neurologische Auswirkungen
- Diabetische/Vitamin B12-mangelassoziierte Polyneuropathie und Mischformen
- Diagnostik und Therapie in der Praxis





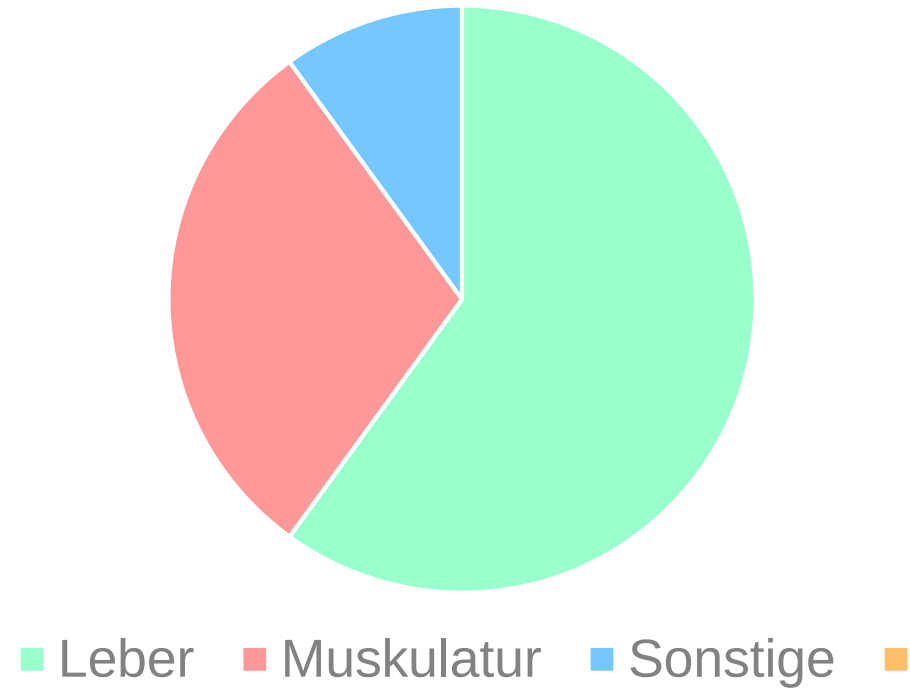
Vitamin B12

Formen

- Hydroxycobalamin
- Methylcobalamin (aktive Form)
- 5-adenosylcobalamin (aktive Form)
- Cyanocobalamin

→ gleiche Bioverfügbarkeit, gleiche therapeutische Wirkung

Speicherung von Vitamin B12

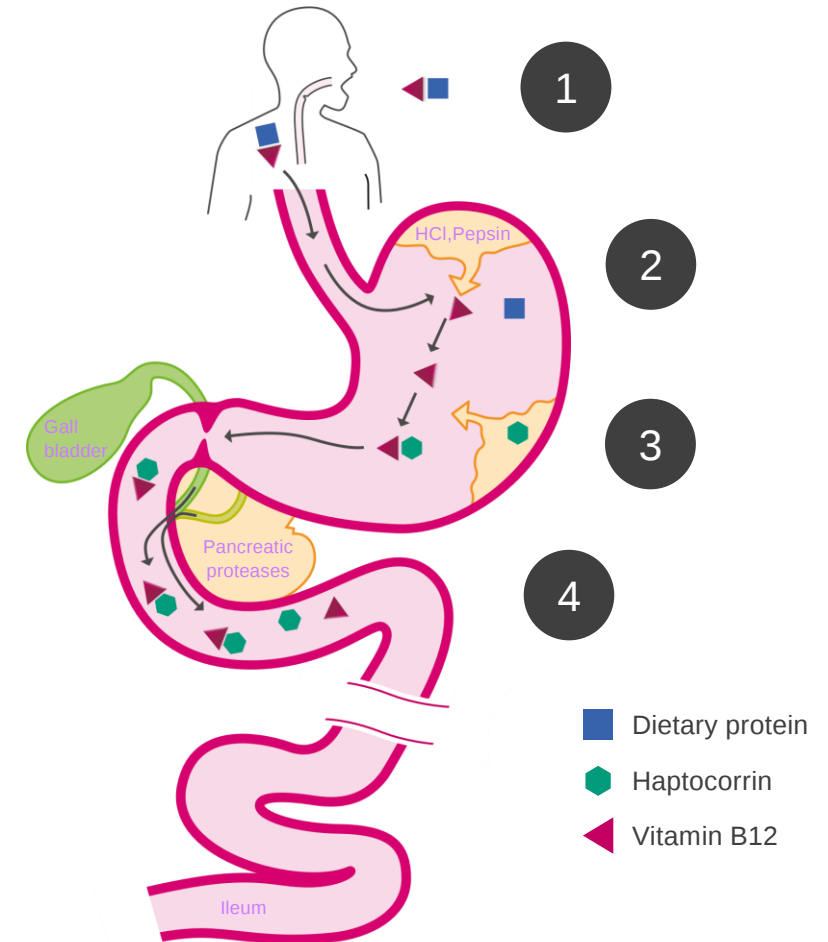


Täglicher Bedarf: 4 µg, Speicher reicht 2–6 Jahre



Vitamin B12 Absorption

1. Vitamin B12 ist an Nahrungsprotein gebunden.
2. Nach der Aufnahme wird Vitamin B12 durch Magensäure (HCl) und das Enzym Pepsin im Magen vom Nahrungsprotein freigesetzt.
3. Der Großteil des Vitamin B12 bindet an das Transportprotein Haptocorrin (R-Protein). Haptocorrin wird in den Belegzellen des Magens und in den Speicheldrüsen der Mundhöhle produziert.
4. Haptocorrin wird im Zwölffingerdarm (Duodenum) durch pankreatische Proteasen vom Vitamin B12 abgespalten

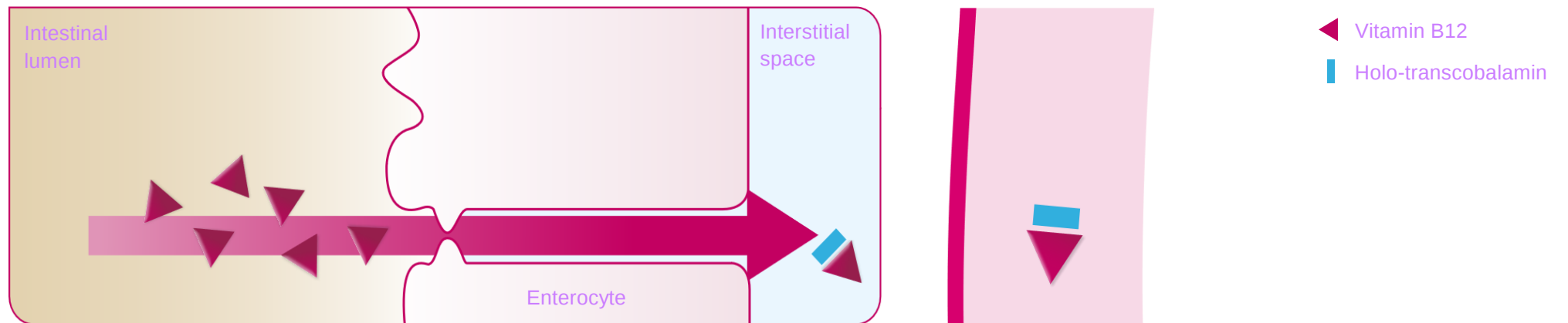


Modifiziert von Green et al. 2017 and Andrès et al. 2004



Vitamin B12 Absorption

Passive Absorption

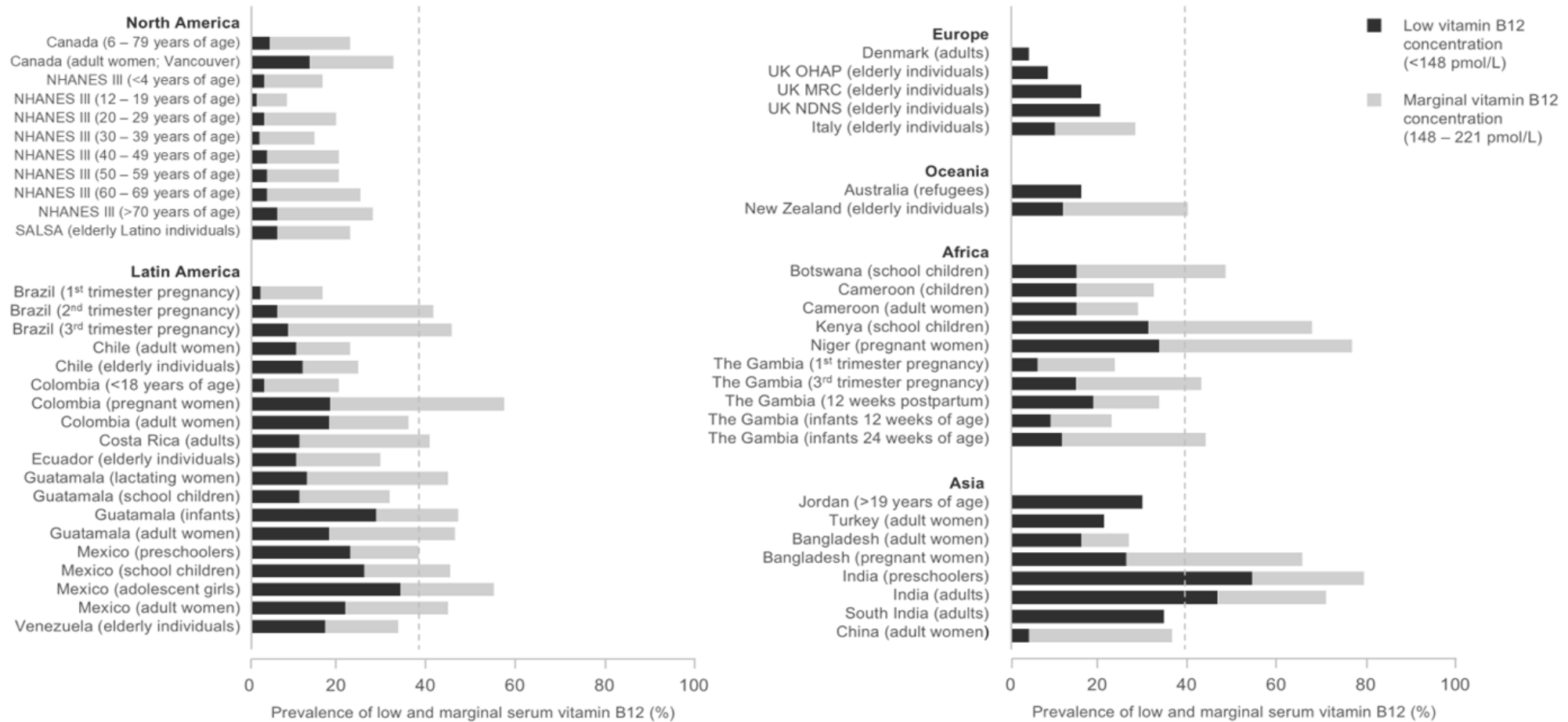


Ca. 1 % des vorliegenden Vit B12 wird bei hohen Dosen durch passive Diffusion aufgrund eines Konzentrationsgradienten (ohne aktiven Rezeptor) resorbiert; dies ist nicht auf das terminale Ileum beschränkt, sondern beginnt bereits im Jejunum

Pathomechanismus für orale Hochdosis-Therapie



Weltweite Prävalenz Vit B12 Mangel



MRC, Medical Research Council; NDNS, National Diet and Nutrition Survey; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; OHAP, Oxford Healthy Aging Project
Green et al. 2017 Vitamin B12 deficiency Nature ARTICLE NUMBER 17040 | VOLUME 3



Entstehung Vitamin B12 Mangel

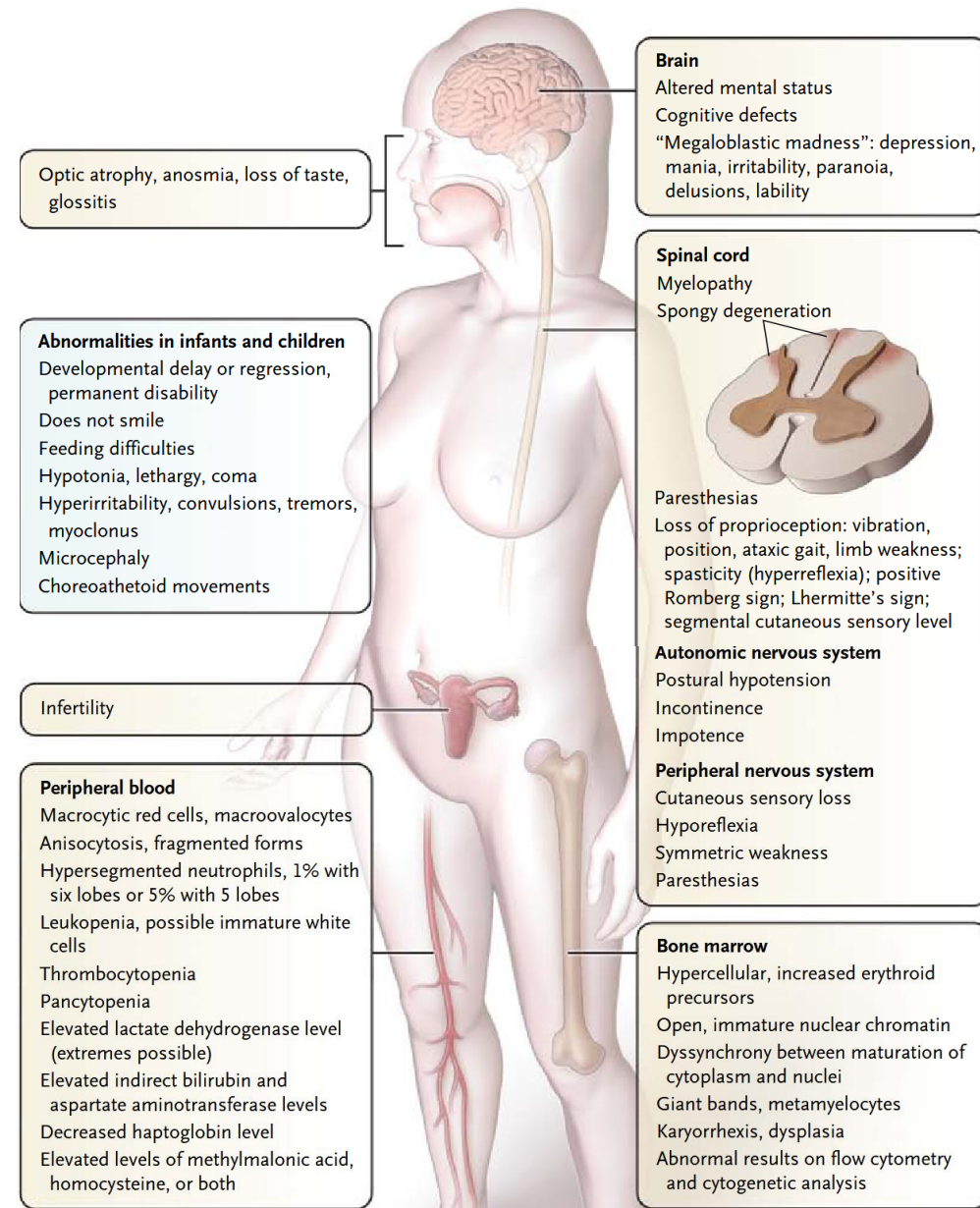
- Inadäquate bzw. fehlende Aufnahme – nutritiv bedingt
- Operative Eingriffe (Bariatrische Operationen, Gastrektomie) – unzureichende Bildung von Intrinsic Factor bei fehlenden/insuffizienten Belegzellen des Magens
- Medikamentös:
 - (H2-Blocker, PPIs) – Veränderung des Säuremilieus im Magen -> inkongruente enzymatische Spaltung
 - Metformin -> Veränderung der Bioverfügbarkeit durch veränderte Darmmotilität (~5-30% der Diabetiker mit Metformin entwickeln Vit B12 Mangel)
 - ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Nitroglycerin, Statine und Kontrazeptiva
- Genetische Erkrankungen
- Gestörte Resorption durch andere Ursache - Chron. Entz. Darmerkrankungen (CEDs), Autoimmunerkrankungen (Zöliakie), C2-Abusus, Senioren



Symptome/Klinik

Vitamin B12 Mangel

- Vitamin-B12-Mangel betrifft **nahezu jedes Organsystem** – vom Gehirn bis zum Knochenmark.
- Beachten Sie die **funikuläre Myelose**, Parästhesien, Gangunsicherheit – oft **verwechselt mit anderen Erkrankungen**.
- **Psychiatrische Symptome sind real**
→ **Depression, Manie, Halluzinationen** – teils reversible, aber schwerwiegende Folgen.
- **Hämatologische Warnzeichen: Makrozytäre Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie** – häufig übersehen, obwohl diagnostisch wegweisend.
- **Gefährdung von Kindern und Schwangerschaften**
→ Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie, bleibende Schäden – **frühes Erkennen ist entscheidend**.



Pathophysiologie Vitamin B12 Mangel und Polyneuropathie

- **Gestörte Myelinisierung:** B12 wird für die Bildung von **S-Adenosylmethionin (SAM)** benötigt, das essenziell für die Methylierung von Myelinlipiden ist.
- Ein Mangel führt zu **Demyelinisierung**, besonders der langen Nervenbahnen (z. B. Rückenmark und periphere Nerven).
- **Anhäufung von Methylmalonsäure und Homocystein:**
- B12-Mangel blockiert die Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA → **Methylmalonsäure akkumuliert** → schädigt Neuronen.
- **Homocystein steigt**, was toxisch für Endothelien und Nervenzellen ist -> Marker für cardiavaskuläre und neurolog. Risiken
- **Gestörte DNA-Synthese:**
- Führt zu unreifen Nervenzellen (ähnlich wie in der megaloblastären Hämatopoese).



Pathophysiologie Vitamin B12 Mangel und Polyneuropathie

Vitamin B12 ist essenziell für:

- Bildung der Myelinscheiden um Nervenzellen
- Signalweiterleitung im zentralen und peripheren Nervensystem

Folgen eines B12-Mangels:

- **Gestörte Myelinbildung** → Nervendysfunktion
- **Demyelinisierung von:**
 - Peripheren Nerven
 - Weißer Substanz im Gehirn
 - Hinter- und Seitensträngen im Rückenmark
→ *Subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks*

Stabler et al. 2013 · Green et al. 2017 · Berger et al. 2022 (Clin Nutr 41: 1357e1424)



Pathophysiologie Vitamin B12 Mangel und Polyneuropathie

Neurologische Symptome

- Parästhesien (Kribbeln in Armen/Beinen)
- Taubheitsgefühl („pelzig“)
- Engegefühl in den Waden („tight cuff“)
- Gangstörung

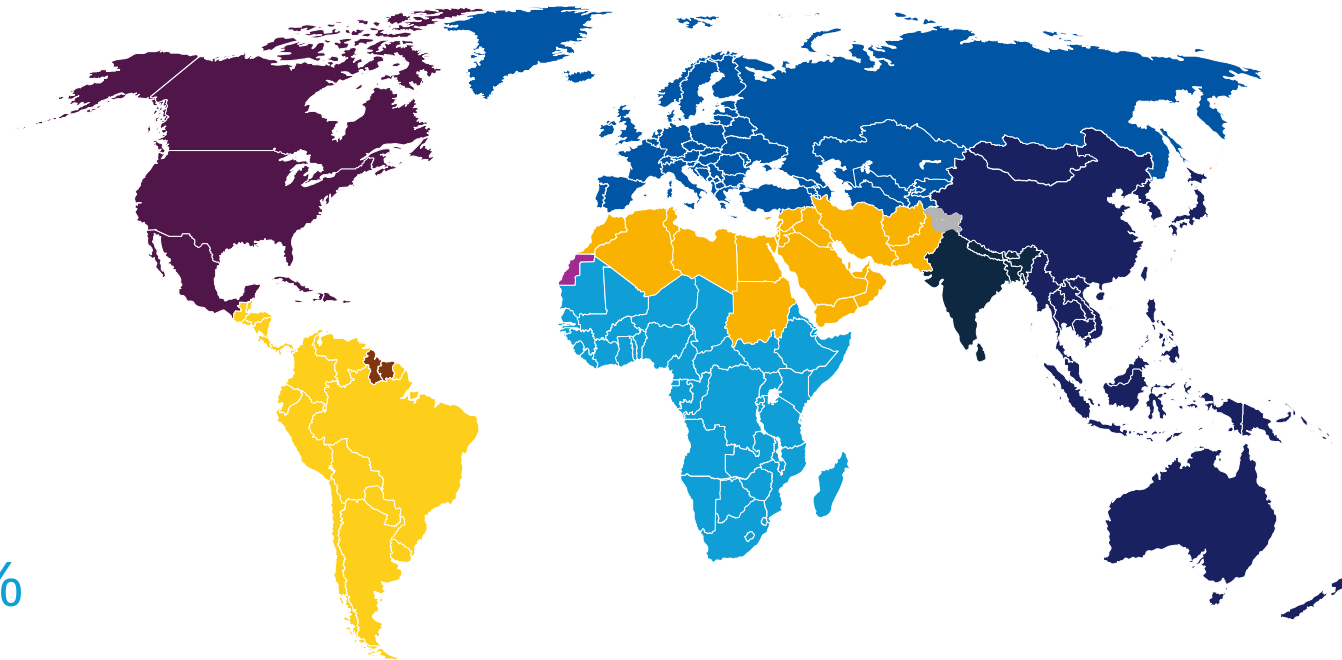
Neuropsychiatrisch/kognitive Symptome

- Gedächtnisstörung
- Demenz
- Reizbarkeit
- Verwirrtheit
- Depression
- Stimmungsschwankungen

Stabler et al. 2013 · Green et al. 2017 · Berger et al. 2022 (Clin Nutr 41: 1357e1424)



Der Aufstieg des Diabetes



North America & Caribbean

2045 63 million
2030 56 million
2019 48 million

33%
increase

South & Central America

2045 49 million
2030 40 million
2019 32 million

55%
increase

Africa

2045 47 million
2030 29 million
2019 19 million

143%
increase

WORLD

2045 700 million
2030 578 million
2019 463 million

51%
increase

Middle East + North

Afrika

2045 108 million
2030 76 million
2019 55 million

96%
increase

Europe

2045 68 million
2030 66 million
2019 59 million

15%
increase

South East Asia

2045 153 million
2030 115 million
2019 88 million

74%
increase

Western Pacific

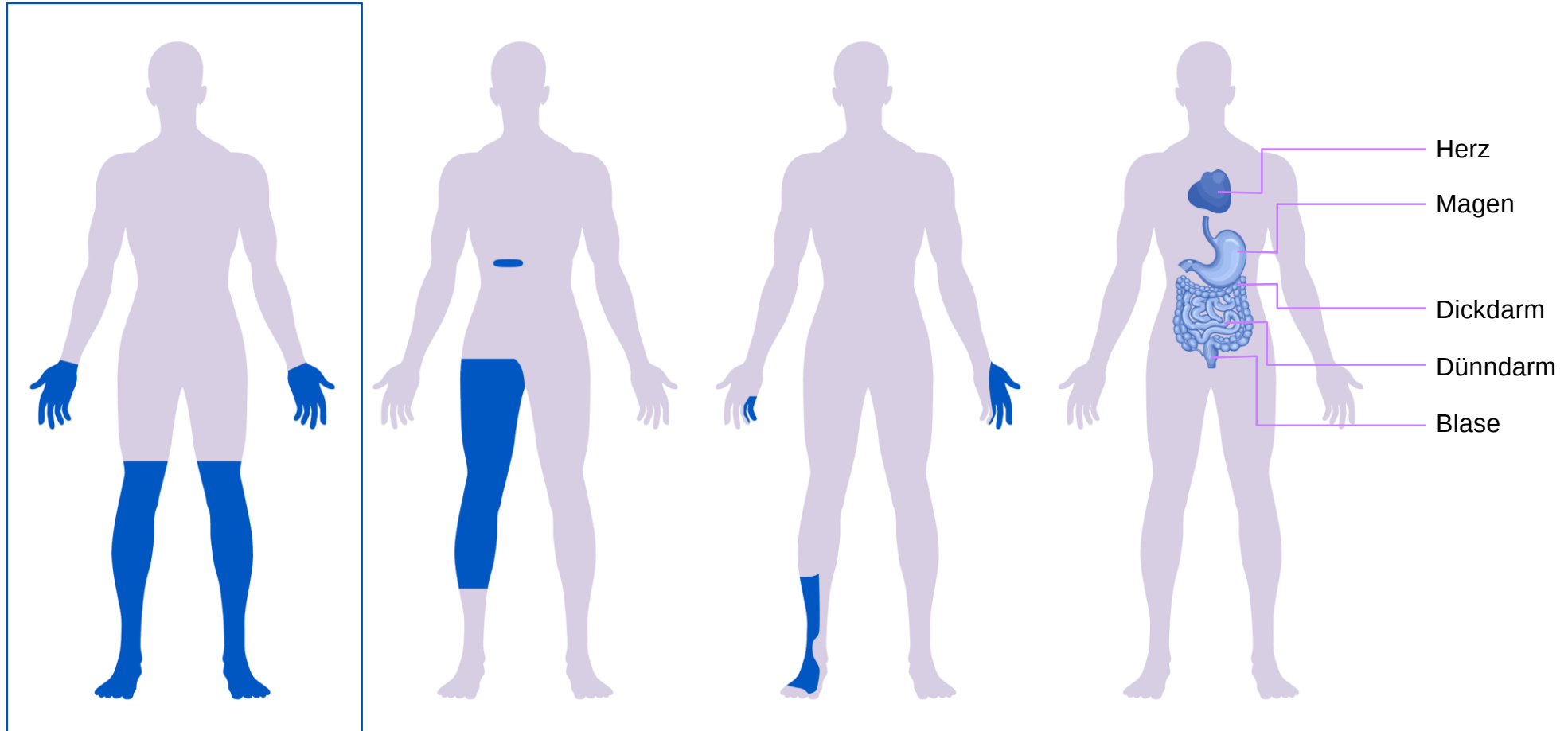
2045 212 million
2030 197 million
2019 163 million

31%
increase

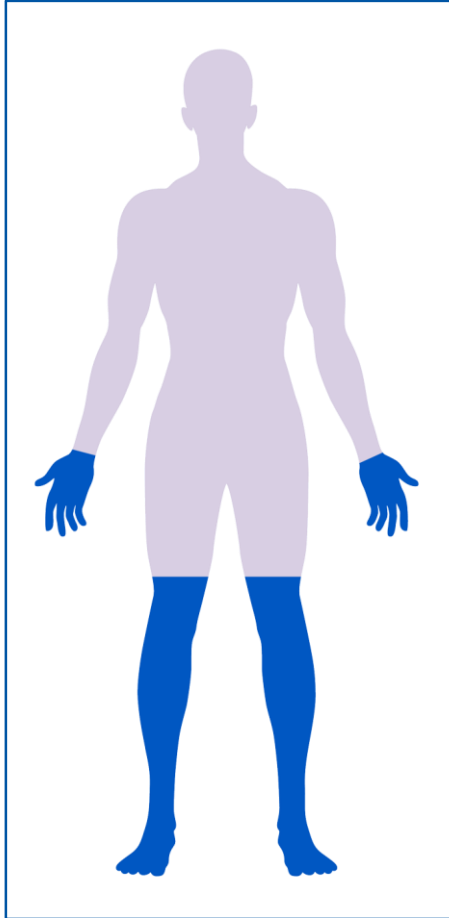
Map: Number of people with diabetes worldwide and per IFD Region in 2019, 2030 and 2045 (20-79 years)



Formen der diabetischen PNP



Diabetic distal-symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSPN)



Häufigste klinische Manifestation

- 75 % aller diabetischen Neuropathien aus.
- In ca. 50 % der Fälle besteht gleichzeitig eine autonome Neuropathie.
- Kann Nerven betreffen, die sensorische oder motorische Funktionen steuern.
- Breitet sich von distal nach proximal aus, d. h. Nervenfasern, die weit vom Körperzentrum entfernt sind, werden zuerst betroffen („Strumpf-Handschuh“-Muster).
- Mit Fortschreiten der Erkrankung breitet sich der Nervenschaden in Richtung Beine / Hände aus.
- Die Verteilung ist symmetrisch, d. h. typischerweise beidseitig.



Studienergebnisse: Vitamin B12 und diabetische Neuropathie mit *Metformin*

- In der aktiven Gruppe stieg der B12-Spiegel signifikant von $232,0 \pm 71,8$ auf $776,7 \pm 242,3$ pmol/L ($p < 0,001$), während in der Placebo-Gruppe keine signifikante Änderung beobachtet wurde ($p = 0,338$).
- Ein signifikanter Unterschied in der Veränderung ab Baseline wurde in mehreren Parametern (u. a. B12-Spiegel, Schmerz-Score, ESCF) zugunsten der aktiven Gruppe beobachtet, während CARTS und MNSIE unverändert blieben.

Vitamin B12 and Diabetic Neuropathy with Metformin (Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P et al. Nutrients. 2021 Jan 27;13(2):395)



Studienergebnisse: Wirksamkeit von oralem Vitamin B12 bei diabetischer Neuropathie

ORIGINAL ARTICLE

Journal of Diabetes  WILEY

Associations between metformin use and vitamin B₁₂ levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis

Wenjia Yang¹ | Xiaoling Cai¹ | Haiya Wu² | Linong Ji¹ 

Metformin erhöht signifikant das Risiko für Vitamin-B12-Mangel

- Metformin-Anwendung bei Diabetespatient:innen ist signifikant mit niedrigeren Vitamin-B12-Serumspiegeln und einem erhöhten Risiko für Vitamin-B12-Mangel assoziiert.
- Der Effekt ist dosis- und dauerabhängig.



Studienergebnisse: Wirksamkeit von oralem Vitamin B12 bei diabetischer Neuropathie



Article

Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Triantafyllos Didangelos ^{1,*}, Eleni Karlafti ¹, Evangelia Kotzakioulafi ¹ , Eleni Margariti ¹,
Parthena Giannoulaki ² , Georgios Batanis ¹, Solomon Tesfaye ³ and Konstantinos Kantartzis ^{4,5,6} 

Klinische Relevanz

- Symptome der Neuropathie bei Diabetiker:innen können auf isolierten B12-Mangel oder eine Mischpathogenese zurückgehen.
→ Vitamin-B12-Mangel sollte daher gezielt abgeklärt werden.

Therapieeffekt & Bedeutung für die Praxis

- Signifikanter Anstieg des B12-Spiegels bei täglicher oraler Gabe von 1.000 µg Vitamin B12 trotz Metformintherapie
- Hochdosiertes orales Vitamin B12 wird effektiv resorbiert, auch bei durch Metformin gestörter Aufnahme



Diagnostik

- Direkt: Serum-B12, *Holo-TC, Methylmalonsäure (MMA)*, Homocystein
- Bitte auch Eisenstatus, Vitamin D und Folsäure (Ein Mangel kommt selten alleine!)
- *CAVE*: "normale" B12-Werte schließen Mangel nicht aus!
 - Manche Gruppen haben einen höheren Bedarf (zB Diabetiker – oft schon erste Polyneuropathie Anzeichen bei vermeintlich „normalen“ Werten)



Interpretation – Direct Marker Levels

Serum/plasma cobalamin

- Late, insensitive marker as mainly inactive storage form is measured (80 – 90% of vitamin B12 is bound to haptocorrin and only 10 – 20% to transcobalamin)

	>221 pmol/L	148 – 221 pmol/L	<148 pmol/L
Vitamin B12 status	Normal	Risk	Deficiency

i

1 pmol/L = 1.3514 pg/mL

Holo-transcobalamin (holo-TC)

- Early, most sensitive marker as only vitamin B12 bound to transcobalamin (10 – 20%) is biologically active (B12 fraction taken up by cells)

	>50 pmol/L	35 – 50 pmol/L	<35 pmol/L
Vitamin B12 status	Normal	Risk	Deficiency

Tucker et al. The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 71, Issue 2, February 2000, Pages 514–522; Obeid et al. Vitamin B12 Advances and Insights CRC Press 2017; Hannibal et al. Front Mol Biosci. 2016; 3: 27; Herrmann and Obeid Dtsch Arztebl Int 2008; 105(40): 680–5



Interpretation – Functional Marker Levels

Methylmalonic acid (MMA)

- Increases during vitamin B12 deficiency
- Measurement alone is not sufficient

Vitamin
B12 status

<271 nmol/L	>271 nmol/L
Normal	Deficiency



Level is also increased in patients with impaired renal function

Homocysteine

- Increases during vitamin B12 deficiency
- Measurement alone is not sufficient

Vitamin
B12 status

<12 µmol/L	>12 µmol/L
Normal	Deficiency



Level is also increased in cases of folic acid and vitamin B6 deficiency

Obeid et al. Vitamin B12 Advances and Insights CRC Press 2017; Hannibal et al. Front Mol Biosci. 2016; 3: 27; Herrmann and Obeid Dtsch Arztebl Int 2008; 105(40): 680–5



Therapie der neurologischen Symptome

Behandlungsstrategien bei Vitamin-B12-Mangel

- **Milde Malabsorption** (z. B. atrophische Gastritis):
 - 1.000 µg i.m. Cyanocobalamin
 - Woche 1: täglich oder jeden 2. Tag
 - Woche 2–9: wöchentlich
 - Ab Woche 9: monatlich lebenslang
 - **Oder:** 500–1.000 µg oral täglich
- **Schwere Malabsorption** (z. B. perniziöse Anämie):
 - 1.000 µg i.m. Cyanocobalamin (gleiches Schema), oder: 1.000–2.000 µg oral täglich

Empfehlungen bei Typ-2-Diabetes (v. a. mit Metformin)

- **Jährliches Screening** auf B12-Mangel wird empfohlen
- **Supplementierung** bei Mangel:
→ **1.000 µg Vitamin B12 oral täglich**
- Dauer der Substitution abhängig von Ursache
→ **ggf. lebenslang** (z. B. nach bariatrischer OP, perniziöse Anämie)

Stabler et al. 2013 N Engl J Med 368; Pop-Busui et al. 2022 American Diabetes Association; Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy; ADA Clinical Compendia Series; available online at <https://professional.diabetes.org/monographs#PDN>



!Augen auf!

- Vorstellung bei unerfülltem Kinderwunsch
- Sekundäre Ovarialinsuffizienz (gedeutet als Beginn der Menopause) bei schwerem VitB12 Mangel durch Zöliakie (Erstdiagnose mit 40 Jahren OHNE jegliche gastrointestinale Symptomatik!) durch Malabsorption, Nährstoffmangel kommt es zu Beeinflussung der Hormonachse
- Therapie: Eisensubstitution i.v., Folsan 5 mg 1 Tbl/Woche sowie Vit B12 oral 1.000 mikrogramm tgl. vorerst für 3 Monate
- Besserung der psychischen Situation, Wiederkehren eines regelmäßigen Zyklus



Interdisziplinäre Zusammenarbeit

- Hausarzt + Neurologe + Internist
- Screening-Diagnose-Differentialdiagnose-Therapie-Verlaufskontrolle = Erfolgreiche Behandlung
- Der Erfolg einer Behandlung hängt von der Compliance ab – gehen Sie auf die Bedürfnisse Ihrer PatientInnen ein (Spritzenphobie, Mobilität u.a.)
- Die noch so gut gemeinte Therapie hat nur dann Sinn, wenn der/die Patient/in sie akzeptiert



Take-away Messages



- Vitamin B12-Mangel: Das Chamäleon
- häufig, unterschätzt, aber gut behandelbar
- Früherkennung → (neurologische) Folgeschäden vermeiden
- Labordiagnostik kombinieren
- Hochdosis oral gleich gut wirksam!
Oft bessere Patientencompliance!

Danke
für Ihre Aufmerksamkeit!

