



Vitamin B12 Injektionslösung

Neues Präparat von SANUM-Kehlbeck

von Camilla Fischer

Geschichtliches

Vitamin B12, auch als Cobalamin bezeichnet, ist ein wasserlösliches Vitamin und spielt im Organismus eine wichtige Rolle vor allem bei der Erythropoese und der Ausbildung des Nervengewebes.

Erst im Jahr 1955 wurde Vitamin B12 als Substanz entdeckt, deren Mangel zur Entstehung der Perniziösen Anämie (Erythropenie bei Vergrößerung des Zellvolumens und erhöhtem Hämoglobingehalt) führt. Damit war erklärbar, warum der empfohlene Verzehr von Rinderleber (sie ist reich an Cobalamin) die Krankheit zur Ausheilung brachte. Wenige Jahre später konnte die B12-Synthese durch Mikroben nachgewiesen werden. Für die Arzneimittelherstellung wird Vitamin B12 heute entweder als Cyanocobalamin aus Bakterienkulturen gewonnen (also vegan) oder aus Leberextrakten in Form von Hydroxycobalamin (also aus tierischer Quelle).

Biochemie

Vitamin B12 ist ein kristallines, rotes Pulver, es ist hitzestabil, aber sehr lichtempfindlich. Es besteht aus einem zentralen einwertigen Cobalt-Atom, das von vier Pyrrolringen umgeben ist. Dieser Aufbau findet sich auch im roten Blutfarbstoff Häm. Es gibt zahlreiche chemische Varianten des Cobalamins, wobei nur wenige im Organismus biologisch verwertbar sind. Die anderen Formen, die sog. B12-Analoga, können dessen Wirksamkeit sogar hemmen.

Vorkommen

B12 wird von Mikroorganismen wie Algen, Pilzen oder Bakterien produziert. Da der Mensch selbst kein Cobalamin herstellen kann, ist er auf die Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Zwar stellen verschiedene Dickdarmbakterien das Vitamin her, sie spielen aber für die Versorgung des menschlichen Organismus kaum eine Rolle, da der Ort der Resorption das vorgelagerte, terminale Ileum ist. Die Speicherung erfolgt vorwiegend in der Leber und Muskulatur.

Die meisten höheren Pflanzen enthalten fast kein Vitamin B12, da sie es in ihrem Stoffwechsel selbst nicht benötigen. Lediglich in Wurzelgemüse und Süßlupine sind kleine Mengen nachweisbar, die aus den Kleinstlebewesen des Bodens stammen. Es ist also durchaus gesund, eine gewisse Menge "Schmutz" zu essen! Blaualgen synthetisieren meist B12-Analoga, also für den Menschen nicht verwertbare Formen. Die mikrobielle Fermentierung von Lebensmitteln, z. B. die milchsäure Gärung bei der Sauerkrautherstellung, aber auch das Bierbrauen, ist für deren Cobalamingehalt verantwortlich, wobei die Konzentrationen starken Schwankungen unterliegen können.

Als **wichtige Ernährungsquelle** für Vitamin B12 (Gehalt in µg je 100g Ursprungssubstanz) dienen z.B. Weizenkeime (330-700), Spinat (145), Eigelb (160), Broccoli (111) und Rinderleber (108).

Bedarfszahlen

Der Vorrat im Organismus beträgt etwa 3-5mg; hierbei wird das Vitamin in Form von Adenosylcobalamin vor allem in Leber (60%) und Muskulatur (30%) gespeichert.

Der tägliche Bedarf liegt für Erwachsene bei ca. 3µg, für Kinder, Schwangere und Stillende (Cobalamin wird über die Muttermilch ausgeschieden) bei 4-5µg.

Im Blut sollte der Serumspiegel über 250pg/ml liegen.

Serumwerte unter 200pg/ml sind ein Hinweis auf das Vorliegen der Perniziösen Anämie, wobei häufig auch ein Folsäure-Mangel besteht.

Bei der Funikulären Myelose (degenerative Veränderung des Rückenmarks durch Cobalaminmangel) werden Serumspiegel unter 30pg/ml gemessen.

Physiologie des Vitamin B12-Stoffwechsels

In der Nahrung ist Cobalamin an ein Trägerprotein gebunden. Im Magen erfolgt zunächst durch Salzsäure und Pepsin eine Abspaltung und Übertragung auf ein körpereigenes Transporteiweiß. Im Duodenum erfolgt unter Einfluss von Pankreasenzymen eine weitere Übertragung, und zwar auf den Intrinsic Factor (IF), der von den Parietalzellen der Magenschleimhaut gebildet wird. Im terminalen Ileum wird dieser Komplex überwiegend aktiv, aber auch zu einem kleinen Teil passiv (1-5%)

resorbiert. Da im Darm nur eine begrenzte Anzahl von Rezeptoren vorhanden ist, sollten häufiger kleine Mengen des Vitamins eingenommen werden.

(Durch orale Gabe von extrem hohen Mengen Vitamin B12 kann im gesamten Dünndarm eine passive Aufnahme auch ohne Intrinsic Factor stattfinden: werden z.B. 1000µg Wirkstoff eingenommen, stehen dem Organismus selbst bei einer Verwertung von nur 1% immerhin noch 10µg zur Verfügung. Nach neueren Erkenntnissen ist auch die sublinguale Resorption bis zu einem gewissen Grad möglich, also ebenfalls unabhängig vom IF.)

Anschließend wird das Vitamin vom Intrinsic Factor gespalten und an die Transportcobalamine I oder II gebunden und gelangt zur Leber. Hier erfolgt die Umwandlung in die beiden stoffwechselaktiven Formen *Methylcobalamin* und *Adenosylcobalamin*. Überschüssige Mengen des Vitamins werden in der Leber in Form von Adenosylcobalamin gespeichert bzw. über Urin, Kot, Galle, Schweiß und Muttermilch ausgeschieden.

Aufgaben des Vitamin B12 im Stoffwechsel

Methylcobalamin wird für die Umwandlung von Homocystein in Methionin benötigt (ein hoher Homocysteinspiegel begünstigt die Entstehung von Arteriosklerose), ebenso für die Synthese verschiedener Aminosäuren (Adenin, Guanidin, Thymidin) und damit für den Aufbau körpereigenen Eiweißes.

Adenosylcobalamin übernimmt wichtige enzymatische Funktionen im Citratzyklus, ist also an der Energiegewinnung und Zellentgiftung (z.B. durch Glutathion) beteiligt.

Zahlreiche Vorgänge im Organismus sind auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B12 angewiesen, insbesondere

- Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark
- Proteinsynthese (Herstellung von DNA und RNA, Wachstum)
- Aufbau der Myelinscheide der Nerven
- zelluläre Entgiftung
- Fettsäure- und Folsäurestoffwechsel

Daraus wird deutlich, welche breite Bedeutung dem Vitamin B12 im Stoffwechsel zukommt und wie vielfältig sich ein Mangel äußern kann.

Pathologie des Vitamin B12-Stoffwechsels

Unterversorgungen treten vor allem bei Säuglingen und Kindern auf, da sie kaum Speicher-Vorräte haben, bei Schwangeren und Stillenden wegen des erhöhten Bedarfs sowie bei älteren Menschen, da die Resorptionsvorgänge im Darm mit zunehmendem Alter abnehmen.

Betrachtet man den physiologischen Ablauf der Cobalaminverwertung, werden die möglichen Ursachen für Mangelsituationen deutlich:

- Mangel an Salzsäure-, Pepsin- oder Intrinsic Factor-Produktion im Magen bei chronischer Gastritis oder nach Magenresektion
- Pankreasinsuffizienz
- Erkrankungen des Dünndarms, z.B. M. Crohn, Zöliakie, Bandwurmbefall
- Angeborener oder erworbener Mangel der Transportcobalamine I und II
- Leber-Erkrankungen

Eine ungenügende Zufuhr über die Nahrung hat eher eine untergeordnete Bedeutung. Sie macht sich meist erst nach Jahren bemerkbar, da im Verhältnis zum täglichen Bedarf (ca. 3µg) die Vorräte (3-5mg) recht groß sind. Selbst Veganer müssen nicht zwangsläufig einen Mangel erleiden, wenn sie z.B. über Wurzelgemüse und Trinkwasser genügend B12-produzierende Mikroorganismen zu sich nehmen.

Als weitere Faktoren, die Einfluss auf die Vitamin B12-Versorgung nehmen, sind zu nennen: Alkoholismus, Nikotin, Immunschwächekrankheiten, Medikamente (Antacida, H2-Blocker, orale Kontrazeptiva) und chronische Erkrankungen. Außerdem können sehr hohe Mengen an Ballaststoffen und Zellulose die Resorption im Dünndarm hemmen.

Krankheiten durch Vitamin B12-Mangel

- *Neurogene Störungen* durch Abbau der Myelinscheiden (mangelnde Methioninsynthese aus Homocystein): Schwäche in Armen und Beinen mit Prickeln und Ameisenlaufen, die Gliedmaßen schlafen leicht ein. Es kommt zu Parästhesien und Polyneuropathien, die Patienten zeigen Beschwerden beim Gehen oder Anheben von Gegenständen. Der Sehnerv kann atrophieren, was zu einer Verschlechterung der Sehkraft führt.
- *Funikuläre Myelose* ist eine Degeneration der Seiten- und Hinterstränge des Rückenmarks. Sie wird ausgelöst durch Vitamin B12-Mangel, weil abnorm gesättigte Fettsäuren gebildet und in die Nervenzellmembran eingebaut werden. Dies führt zu herdförmigen



ger Entmarkung an den Hintersträngen und Pyramidenbahnen v.a. im Bereich des Hals- und Brustmarks. Die Erkrankung wird durch Stickoxide, z.B. aus Zigarettenrauch, begünstigt.

- *Perniziöse Anämie* beruht ursächlich auf einem Mangel an Intrinsic Factor und damit einer verminderten Cobalaminresorption im Ileum. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist vermindert, wobei die einzelnen Erythrozyten vergrößert sind und vermehrt Hämoglobin einlagern (makrozytäre, hyperchrome Anämie). Da meist gleichzeitig zu wenig Salzsäure und Pepsin im Magen gebildet werden, kommt es auch zu Störungen in der mikrobiellen Darmbesiedlung und in der Folge zu Durchfällen. Neurologische Beschwerden sind ebenfalls möglich. Als weitere labor diagnostische Veränderungen sind zu nennen: Verminderung des Serum-Cobalaminspiegels auf $<100\text{pg/ml}$, Kernrechtsverschiebung der neutrophilen Granulozyten und erhöhte Ausscheidung von Urobilinogen und Urobilin mit dem Harn. Die Perniziöse Anämie tritt bei älteren Menschen oft zusammen mit akuter Leukämie auf.
- *Makrozytäre Anämie*, welche generell durch einen gleichzeitig bestehenden Cobalamin- und Folsäure-Mangel ausgelöst werden kann.
- *Bildungsstörung* von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten im Knochenmark.
- *Störungen der Enzymaktivitäten* in den Mitochondrien beeinflussen den Lipidstoffwechsel. Es entstehen vermehrt und abnorm gesättigte Fettsäuren.

- *Unspezifische Symptome* wie Leistungsminderung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Durchfall.

Indikationen für die Substitution von Vitamin B12

Neben den bereits erwähnten Erkrankungen, die ursächlich auf einem B12-Mangel beruhen, können viele Beschwerden durch Vitaminzugaben in ihrem Verlauf positiv beeinflusst werden, z.B.

- *Alle chronischen Magen-Darm-Leiden*; nach Magen- oder Dünndarmresektion ist eine lebenslange Substitution erforderlich
- *Pankreas- und Lebererkrankungen*
- *Parasitosen*, da Würmer "B12-Räuber" sind
- *Mangelzustände bei Einnahme von Medikamenten*, z.B. Kontrazeptiva, Antacida, Zytostatica, Antidepressiva, die den Vitaminbedarf des Organismus erhöhen
- *Abusus von Alkohol und Nikotin*
- *erhöhter Bedarf in Schwangerschaft und Stillzeit*
- *Herzkrankungen und Arteriosklerose*, da der Homocystein Spiegel durch die Vitamine B6, B12 und Folsäure gesenkt werden kann
- *Multiple Sklerose*, da oft erniedrigte Cobalamin- und erhöhte Homocystein-Serumspiegel bestehen
- Bronchokonstriktion bei *Asthmatikern* kann reduziert werden
- *Diabetes mellitus*, weil hierbei einerseits häufig Polyneuropathien auftreten und andererseits manche orale Diabetika (Biguanidine) die B12-Resorption behindern
- *Neuropsychiatrische Erkrankungen* verschiedener Genese, z.B. Alzheimer

- *HIV*: Patienten mit gleichzeitigem Vitamin B12-Mangel entwickeln viel eher AIDS.

Dosierung / mögliche Nebenwirkungen

Generell sollte zunächst für etwa vier Wochen zweimal wöchentlich eine i.m.-Injektion mit 1 Ampulle (1000 μg Cyanocobalamin) erfolgen. Je nach Erkrankung oder Beschwerdebild wird die Dosierung bzw. das Intervall später reduziert.

Auch wenn neuere Untersuchungen zeigen, dass Vitamin B12 teilweise oral oder auch bei hoher Dosierung im Darm resorbiert wird, sollte der Injektion immer der Vorzug gegeben werden, da dies die zuverlässigste Form der Aufnahme darstellt.

Da Cobalamin ein wasserlösliches Vitamin ist, sind selbst bei hohen Dosierungen keine Hypervitaminosen zu befürchten. Evtl. kann die regelmäßige Applikation das Auftreten von Akne begünstigen.

Packungsgrößen

Vitamin B12 Injektionslösung der Firma SANUM-Kehlbeck ist ab sofort erhältlich in Abpackungen zu 10 und 50 Ampullen à 1 ml.

1 ml der Injektionslösung enthält 1000 μg Cyanocobalamin in wässriger Lösung. □

Literatur

Uwe Gröber: Orthomolekulare Medizin; Wissenschaftliche Verlagsanstalt Stuttgart

Wolfgang Bayer / Karlheinz Schmidt: Vitamine in Prävention und Therapie; Hippokrates Verlag

Ave Arbeitskreis vegane Ernährungswissenschaftlerinnen; www.univie.ac.at/ave

Wikipedia, die freie Enzyklopädie; www.wikipedia.de