

## METABOLISCH AKTIVE FORMEN VON VITAMIN B12: PHYSIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN UND THERAPEUTISCHES POTENTIAL

Von Dr. med. Siegfried Schlett und Dr. phil. Heribert Härtinger nach einer Studie von Gregory Kelly

Es kommt in der modernen Nährstoffmedizin nicht häufig vor, dass von der Neueinführung eines Vitamins berichtet werden kann, das eine effektive Bereicherung bestehender Therapieschemata verspricht. Die Rede ist von Methylcobalamin, das neben Adenosylcobalamin als zweite metabolisch aktive Coenzymform von Vitamin B12 fungiert und sich für ein ansehnliches Spektrum nutriologisch behandelbarer Erkrankungen künftig als Mittel der Wahl etablieren könnte. Klinischen Studien zufolge eröffnet die Anwendung der bioaktiven Formen von Vitamin B12 signifikante biochemische und therapeutische Vorteile im Vergleich zu den bisher gängigen B12-Formen. Um so erfreulicher ist es, daß nach Adenosylcobalamin nunmehr auch Methylcobalamin sowohl in oraler als auch in parenteraler Form auf dem europäischen Markt erhältlich ist.\*

Worin aber unterscheiden sich die Coenzymformen aus physiologischer Sicht von anderen B12-Verbindungen? Wo liegt ihr besonderer therapeutischer Nutzen? Eine vorläufige Antwort auf diese Fragen gibt die folgende Untersuchung von Gregory Kelly, N.D., in deren Mittelpunkt erste experimentelle und klinische Erfahrungen mit Adenosyl- und Methylcobalamin im Kontext der internationalen Forschung stehen. Die ursprünglich in der US-amerikanischen Fachzeitschrift *Alternative Medicine Review* erschienene Studie\*\* ist hier in gekürzter Form wiedergegeben, wobei wir aus aktuellem Anlaß die in Europa neu verfügbare Substanz Methylcobalamin in den thematischen Brennpunkt gerückt haben.

### ZUSAMMENFASSUNG

In der Behandlung von Vitamin-B12-Mangelzuständen werden heute fast ausschließlich Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin eingesetzt, obgleich die metabolisch aktiven B12-Formen Methyl- und Adenosylstruktur besitzen. Methylcobalamin und Adenosylcobalamin nehmen als Coenzyme direkt an Vitamin-B12-abhängigen Stoffwechsellvorgängen teil und versprechen deshalb schon aus theoretischer Sicht Vorteile bei der Cobalaminsupplementierung. Klinische Studien belegen, daß sich mit der therapeutischen Anwendung dieser beiden bioaktiven Formen von Vitamin B12 (in Mono- oder Kombinationstherapie) Resultate erzielen lassen, die weder mit Cyanocobalamin noch mit Hydroxocobalamin zu erreichen sind. Das potentielle Indikationsspektrum umfaßt u. a. Krebserkrankungen, diabetische Neuropathie, HIV, Störungen des Leberstoffwechsels, Schlafstörungen sowie Erkrankungen der Augen und des Urogenitaltrakts. Dabei zeichnen sich Methylcobalamin und Adenosylcobalamin gegenüber anderen B12-Formen durch eine bessere Bioverfügbarkeit sowie durch eine ausgezeichnete Verträglichkeit und ihre toxikologische Unbedenklichkeit aus.

## 1. Zur Supplementierung mit Vitamin B12:

### Biochemische und pharmakokinetische Eigenschaften

Die gebräuchlichste Form der Vitamin-B12-Supplementierung ist die Gabe von Cyanocobalamin (CN-Cbl); jedoch sind die mengenmäßige Zuordnung und die biochemische Bedeutung von vielen Unklarheiten begleitet. Der Cyanidrest des CN-Cbl, das weder im Pflanzen- noch im Tierreich natürlicherweise vorkommt, ist toxikologisch eindeutig bedenklich, denn der Organismus muß sich dieses Giftes entledigen. Bevor es über enzymatische Reaktionen in eine der beiden metabolisch aktiven Coenzymformen umgewandelt werden kann, muß das Cobalamin zunächst in den +1-Oxidationszustand konvertiert werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß die Fähigkeit des Organismus, die bioaktiven Formen von Vitamin B12 aus Cyanocobalamin herzustellen, nicht aufgrund von Ernährungsdisbalancen, Enzymdefekten und krankhaften Organveränderungen beeinträchtigt ist. Die drei Formen des Cobalamins, die man im Säugertiergewebe am häufigsten findet, sind Methylcobalamin (Met-Cbl), Adenosylcobalamin (Ade-Cbl) und Hydroxocobalamin (OH-Cbl). Doch nur Met-Cbl und Ade-Cbl besitzen Cofaktor-Funktion gegenüber menschlichen Enzymen. Während Ade-Cbl hauptsächlich in zellulärem Gewebe (und hier insbesondere in den Mitochondrien) zu finden ist, prädominiert Met-Cbl im Blutplasma und anderen Körperflüssigkeiten (z.B. Liquor cerebrospinalis), kommt darüber hinaus aber auch im Zytoplasma vor. Die biochemische Funktion, die man dem Met-Cbl zuschreibt, ist seine Rolle als Cofaktor des Enzyms Methionin-Synthase, das im Zytoplasma der Zellen lokalisiert ist und am Transfer von Methylgruppen zwischen dem 5-Methyltetrahydrofolsäure-Komplex und Homocystein beteiligt ist. Der Vorgang dient der Regeneration und Remethylierung von Methionin. Resorptionseigenschaften

Nach bisherigen Erfahrungen scheint Met-Cbl besser utillisiert zu werden als CN-Cbl, denn es bilden sich höhere Wirkspiegel verschiedener Vit-B12-Coenzymformen. Obwohl freies

Met-Cbl im Gastrointestinaltrakt nur geringe Stabilität aufweist und unter experimentellen Bedingungen eine Neigung zur Demethylierung zeigt, scheint unter physiologischen Bedingungen der Intrinsic-Faktor einen partiellen Schutz für intaktes Met-Cbl zu bilden. Durch die papierchromatographische Untersuchung von Zellinhalten der Ileummukosa konnte nachgewiesen werden, daß Met-Cbl nach oraler Aufnahme in unveränderter Form resorbiert wird. Zwar ist die nachweisbare Cobalaminmenge nach einer geringen oralen Dosis von Met-Cbl kaum höher als nach der Gabe von CN-Cbl, doch läßt sich im Falle von Met-Cbl ein verstärktes Anfluten von Cobalamin im Lebergewebe feststellen. Nach Verabreichung vergleichbarer Dosen wird ca. dreimal mehr CN-Cbl über den Harn ausgeschieden als Met-Cbl, was die erheblich höhere Retentionsrate von Met-Cbl zu belegen scheint (1). Gleichzeitig sollte man bedenken, daß im Falle von CN-Cbl u. U. 1 - 2 Monate verstreichen, bis die Umwandlung in die bioaktiven Formen von B12 abgeschlossen ist (2). Obgleich Patienten mit perniziöser Anämie den für die Resorption von Vitamin B12 erforderlichen Intrinsic-Faktor nicht bilden können, hat sich gezeigt, daß die hochdosierte Supplementierung mit oralem Vitamin B12 (>1000 µg) eine geeignete Maßnahme zur Behandlung eines Vitamin-B12-Mangels und der perniziösen Anämie darstellt, so daß man von weiteren, intrinsicfaktor-unabhängigen Resorptionsmechanismen ausgehen kann (3,4). Es ist daher naheliegend, daß man mit supraphysiologischen Dosen von Vitamin B12 in Coenzymform ebenfalls eine vom Intrinsic-Faktor unabhängige Resorption erreichen kann.

## 2. Klinische Implikationen

Das Beispiel Methylcobalamin Diabetische Neuropathie: Yaqub et al. untersuchten in einer Doppelblindstudie an 50 Patienten mit diabetischer Neuropathie die klinischen und neurophysiologischen Auswirkungen von Cobalamin-gaben. Jeder Patient der Verum-Gruppe erhielt über 4 Monate hinweg dreimal täglich 500 µg Met-Cbl oral. Die mit Met-Cbl behandelten Patienten berichteten über eine sub-

jektive Verbesserung somatischer und autonomer Erscheinungen (Parästhesien, Schleimhautbrennen, Taubheit, Sensibilitätsstörungen, Muskelkrämpfe) und eine Regression anderer Symptome der diabetischen Neuropathie (Reflexe, Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens, Motoneuronenschwäche, Berührungsschmerzen). Nach 4 Monaten ließ sich jedoch keine statistische Verbesserung der motorischen und sensorischen Nervenleitung feststellen. Met-Cbl wurde sehr gut vertragen, Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt (5). Yoshioka et al. konnten bei Personen mit Typ-II-Diabetes zeigen, daß die Gabe von täglich 1500 µg Met-Cbl verschiedene Herzfrequenzparameter als indirekte Indikatoren einer subklinischen diabetischen Neuropathie verbesserte. (6).

### Fertilitätsstörungen

39 Patienten mit diagnostizierter Oligozoospermie wurden in zwei Gruppen eingeteilt und über einen Zeitraum von 16 Wochen mit Met-Cbl in einer Dosis von 6 bzw. 12 mg/Tag behandelt. Met-Cbl schien dabei sehr gut in die Samenflüssigkeit vorzudringen, wobei die jeweils im Serum bzw. in der Samenflüssigkeit der Probanden gemessenen Vitamin-B12-Konzentrationen keine dosisabhängigen Abweichungen zeigten. In der Gruppe, die 6 mg/Tag erhielt, betrug die Erfolgsrate 37,5 %, in der höher dosierten Gruppe 39,1% (7).

Im Rahmen einer anderen Studie erhielten 26 infertile männliche Patienten täglich 1,5 mg Met-Cbl über einen Zeitraum von 4 bis 24 Wochen. Patienten mit Azoospermie waren aus der Studie ausgeschlossen. Die Spermienkonzentration erhöhte sich in 10 Fällen (38,4 %), die Gesamtspermienzahl in 14 Fällen (53,8%). Die Motilitätsrate verbesserte sich in 13 Fällen (50 %), die Zählung der normal beweglichen Spermien ergab ebenfalls in 13 Fällen (50 %) höhere Werte. Die Serumspiegel von LH, FSH und Testosteron blieben unbeeinflusst (8).

### HIV

Klinische Studien belegen, daß HIV-seropositive Patienten erniedrigte Spiegel von Metaboliten aufweisen, die in Methylierungs-

sreaktionen eine Rolle spielen, und daß ein niedriger Vitamin-B12-Serumspiegel mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden ist. Bisher konnte der Einfluß einer Supplementierung mit Vitamin-B12-Coenzymformen auf die Progression noch nicht endgültig geklärt werden. May geht von einem möglichen Zusammenhang zwischen der HIV-Replikation und einer DNA-Methylreaktion aus und folgerete hieraus, dass eine Hypermethylierung des HIV-Provirus die Virenreplikation unterdrücken und so den Zeitraum bis zum Ausbrechen der Krankheit verlängern könne. Wegen seiner zentralen Rolle in Methylierungsreaktionen spielt Met-Cbl ebenso wie S-Adenosylmethionin (SAM) und Methyltetrahydrofolsäure eine gewichtige Rolle unter den therapeutisch interessanten Substanzen bei HIV-infizierten Patienten (9). Auch gibt es bereits deutliche Hinweise darauf, daß ein niedriger B12-Serumspiegel der AIDS-Progression vorangehen könnte. So berichten Tang et al., daß bei HIV-positiven Patienten mit niedrigem Vitamin-B12-Serumspiegel das Risiko eines Fortschreitens zu AIDS erhöht ist (10).

Weinberg et al. untersuchten Cobalamine auf ihre Fähigkeit, eine HIV-1-Infektion von Zellen des hämatopoetischen Systems in vitro zu beeinflussen. Ihre Untersuchungen zeigen, daß unter experimentellen Bedingungen sowohl OH-Cbl als auch Met-Cbl und Ade-Cbl die Infektion von Monozyten und Lymphozyten mit HIV-1-Virus inhibieren. Ausgehend von der Überlegung, daß auch in vivo relativ leicht hohe Serum- und Gewebecobalaminspiegel erzielbar seien, folgern sie aus diesen Ergebnissen einen potentiellen praktischen Nutzen von Cobalaminen in der Behandlung von HIV-1-Infektionen (11).

### Homocysteinämie

Erhöhte Homocystein- oder Methylmalonsäurespiegel können einen metabolischen Hinweis auf einen erniedrigten Spiegel von Coenzymformen des Vitamins B12 oder auf einen genetischen Enzymdefekt darstellen. Die Erkenntnis, daß bei erhöhten Konzentrationen auch die Wahrscheinlichkeit verschiedener chronisch-degenerativer Erkrankungen zu-

nimmt, gab Anlaß zu einer Vielzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen. Met-Cbl ist einer der in Frage kommenden Lieferanten für die Methylgruppe, die für die Bildung von Methionin aus Homocystein erforderlich ist, was wiederum dafür spricht, daß diese Coenzymform von Vitamin B12 Bestandteil jedes Ernährungsprogramms zur Senkung des Homocysteinspiegels sein sollte. Araki et al. wiesen nach, daß erhöhte Homocysteinspiegel durch die parenterale Behandlung mit Met-Cbl gesenkt werden können. Im Rahmen dieser Studie verabreichte er 10 diabetischen Patienten mit erhöhtem Homocysteinspiegel 1000 µg Met-Cbl i.m. täglich für die Dauer von 3 Wochen. Die Homocystein-Plasmaspiegel verringerten sich dabei im Mittel von 14,7 auf 10,2 nmol/ml ( $P < 0,01$ ) (12). Krebs (Übersicht) Obwohl bisher nur beschränkte Informationen vorliegen, scheinen sowohl Ade-Cbl als auch Met-Cbl eine unterstützende Rolle in der Krebsprophylaxe und Krebstherapie zu spielen. Eine Reihe experimenteller Untersuchungen legt die Vermutung nahe, daß ein Vitamin-B12-Mangel die Aktivität verschiedener Karzinogene steigert (13). Auch Veränderungen des intrazellulären Cobalaminstoffwechsels zeigen Verbindungen zu einem erhöhten Wachstum von Melanomzellen beim Menschen (14).

Es wurde nachgewiesen, daß eine an Methylgruppen arme Ernährung (methyl group-deficient diet [MGDD]) eine Hypomethylierung der DNA und RNA zur Folge hat und in der Lage ist, Leberzellen innerhalb einer Woche maligne entarten zu lassen. Die Untersuchungen von Wainfan und Poirier stützen die Hypothese, daß eine methylgruppenarme Ernährung durch Verarmung der SAM-Pools zu einer DNA-Hypomethylierung und damit zu einer Veränderung der Genexpression führt (15). Obgleich sich viele der durch eine MGDD hervorgerufenen Veränderungen bezüglich Methylierung und Genexpression relativ rasch einstellen, konnten Christmann et al. zeigen, daß sie reversibel sind (16).

Es ist daher nicht überraschend, daß Met-Cbl in seiner Funktion als Methylgruppenlieferant und aufgrund seiner Eigenschaft als Regenerator von S-Adenosylmethionin (SAM), das wie-

derum als zentraler Methylgruppendonator des Organismus fungiert, ein protektiver Effekt gegen Krebs zugeschrieben wird. Zellkulturen und experimentelle Untersuchungen in vivo zeigen, daß Met-Cbl die Proliferation maligner Zellen hemmt (17). Ebenso brems Met-Cbl das Wachstum von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen und verlängert die Überlebenszeit (18). So zeigten beide Coenzymformen von Vitamin B12 einen Anstieg der Überlebenszeit bei leukämischen Mäusen. CN-Cbl zeigte unter denselben experimentellen Bedingungen keine Wirkung (19). Met-Cbl scheint auch die Effektivität von Methotrexat zu steigern. So erhöhte Met-Cbl im Tierversuch den 3H-Methotrexateinstrom in die Tumorzellen. Miasishcheva et al. gehen aufgrund kinetischer Untersuchungen davon aus, daß eine Methylcobalamin-Gabe von 0,01 mg/kg Körpergewicht eine optimale Dosis zur Steigerung der zytostatischen Wirkung von Methotrexat darstellt (20). Heimburger et al. berichteten nach ersten Untersuchungen, daß die Gabe von 10 mg Folat in Verbindung mit 500 µg Hydroxocobalamin eine Verminderung der atypischen Zellen bei männlichen Rauchern mit bronchialer Plattenepithelbildung erzielte (21). Da nun Folat und Cobalamin in der Remethylierung interagieren, ist es möglich, daß man unter Met-Cbl weit bessere Ergebnisse erzielt als mit OH-Cbl.

### Lebererkrankungen

In der Behandlung verschiedener Lebererkrankungen scheinen Ade- und Met-Cbl schon aus theoretischer Sicht einen Vorteil gegenüber CN-Cbl oder OH-Cbl zu haben. Obgleich bei Patienten mit Hepatitis, Zirrhose und anderen Hepatopathien hohe Vitamin-B12-Blutspiegel nachgewiesen wurden, ist es nicht ungewöhnlich, daß man gleichzeitig niedrige intrahepatische Gewebespiegel an Vitamin B12 und seinen Coenzymen findet. Glass et al. führen dies darauf zurück, daß diese Erkrankungen die Fähigkeit der Leber beeinträchtigen, Vitamin B12 aus dem Pfortaderkreislauf zu resorbieren (22). Da Vitaminmängel im Rahmen von Lebererkrankungen nicht selten auch bei oraler Supplementierung persistieren, vermuten Leevy et al., daß die Leber nur noch eingeschränkt Vitamine in die biologisch

aktiven Metaboliten überführen kann (23). Möglicherweise wird die funktionsgestörte Leber in diesen Fällen nicht in ausreichendem Maß mit den Cofaktoren versorgt, die sie für die Bildung der Coenzymformen von Vitamin B12 benötigt. Iwarson et al. fordern daher, daß in der Behandlung von Lebererkrankungen Vitamine in Form ihrer biologisch aktiven Metaboliten zugeführt werden sollen (24). Nach im Tierversuch mit Kaninchen erzeugter Lipidperoxidation von Lebermikrosomen durch Phenylhydrazin zeigten Met-Cbl und Ade-Cbl Einflüsse auf die Aktivität des Monooxygenase-Systems. Während Met-Cbl das System induzierte, hatte Ade-Cbl einen eher hemmenden Einfluß. Die Anwendung von Met-Cbl stimulierte bei den vergifteten Kaninchen die Aktivität verschiedener Enzyme (Dimethyl-Anilin-N-Demethylase, Anilin-p-Hydroxylase, NADPH-Cytochrom-P-450 und NODH-Cytochrome b5-Reduktase), während Ade-Cbl das Monooxygenase-System in seinem Reduktionsverhalten inhibierte. Zwar wird die Frage, inwieweit der Einfluß der B12-Coenzyme auf das Monooxygenase-System von therapeutischer Bedeutung ist, derzeit noch diskutiert. Zumindest aber beobachteten die Autoren im Tierversuch eine Normalisierung der Mikrosomen, die durch die Lipidperoxidation beeinträchtigt waren (25).

### Schlafstörungen

Vielversprechend ist der Einsatz von Met-Cbl auch in der Behandlung verschiedener Schlafstörungen. Obwohl der exakte Mechanismus bisher nicht geklärt werden konnte, scheint Met-Cbl für die Synthese von Melatonin als Methylgruppenlieferant eine wichtige Rolle zu spielen. Nach bisherigen Erkenntnissen beeinflusst Met-Cbl die Melatonin-Sekretion, verstärkt die Lichtsensibilität und normalisiert den zirkadianen Rhythmus. Uchiyama et al. berichten, daß die intravenöse Applikation von Met-Cbl einen Anstieg der Körpertemperatur am Nachmittag und ein entsprechend verbessertes Wachheitsgefühl zur Folge hatte. Sie vermuten, daß diese Resultate auf den Einfluß von Met-Cbl auf die Periodik der "inneren Uhr" zurückzuführen sind (26). Tomoda et al. berichten von einem dreizehnjährigen männlichen Patienten mit Adrenoleukodystro-

phie, bei dem im Gefolge einer völligen Erblindung eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer Periodenlänge von ca. 25 Stunden eingetreten war. Diese Störung ließ sich durch die Gabe von Met-Cbl erfolgreich behandeln. Nach der Methylcobalamin-Therapie hatte sich die zirkadiane Rhythmik seiner Plasmamelatonin- und  $\beta$ -Endorphin-Spiegel weitgehend normalisiert, und auch der Zeitpunkt des Cortisol-Peaks wurde günstig beeinflusst (27). Yamada et al. berichteten von einem weiteren Behandlungserfolg mit Met-Cbl bei einem 32 Jahre alten männlichen Patienten, der seit 12 Jahren an rekurren-der Hypersomnie gelitten hatte. In diesem Zeitraum hatten sich bei dem Patienten in jährlichem Rhythmus mehrere Episoden der Hypersomnie von jeweils mehrtägiger Dauer eingestellt, deren Häufigkeit im Verlauf der letzten zwei Jahre zugenommen hatte. Während der sechs Monate, in denen Met-Cbl verabreicht wurde, traten keine neuen Episoden auf. Auch nach Therapieende blieben während eines Beobachtungszeitraums von 17 Monaten weitere Hypersomnieschübe aus (28).

Ohta et al. berichten von der Behandlung zweier Jugendlicher, die an persistierenden Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen litten. Beide sprachen auf die Therapie mit Met-Cbl an. Bei dem 15 Jahre alten Mädchen war ein rückverlagertes Schlafphasen-Syndrom (delayed sleep phase syndrome, DSPS), bei dem 17-jährigen Jungen ein sog. frei laufender Schlaf-Wach-Rhythmus (hypernychthemerales Syndrom) diagnostiziert worden. Beiden Patienten war trotz verschiedener medikamentöser Behandlungsversuche ein regelmäßiger Schulbesuch nicht mehr möglich. Nach der Gabe von täglich 3 mg Met-Cbl zeigte sich in beiden Fällen eine rasche Besserung der Schlaf-Wach-Störungen. Die unter der Therapie gemessenen Vitamin-B12-Serumspiegel lagen im oberen Normbereich bzw. oberhalb des Normbereichs. Die Schlafdauer der DSPS-Patientin verringerte sich von 10 auf 7 Stunden, wobei sich die Einschlafzeit von 2 Uhr morgens auf Mitternacht vorverschob. Die Schlaf-Wach-Rhythmik des jungen Mannes verkürzte sich im Therapieverlauf von 24,6 Stunden auf 24 Stunden. Vor der Therapie

hatte bei beiden Patienten jeder laborchemische oder klinische Hinweis auf einen Vitamin-B12-Mangel gefehlt (29).

Mayer et al. untersuchten den Einfluß von Met-Cbl und CN-Cbl auf den zirkadianen Rhythmus, subjektives Wohlbefinden, Wachheit und Konzentrationsvermögen bei gesunden Personen. Es wurden 6 Frauen und 14 Männer beobachtet. Sie erhielten unter randomisierten Bedingungen entweder 3mg Met-Cbl oder 3 mg CN-Cbl über den Zeitraum von 14 Tagen. Mit der Beobachtung der Teilnehmer wurde 9 Tage vor der Supplementierung begonnen. Unabhängig von der verabreichten Form von Vitamin B12 ließ sich in beiden Gruppen eine signifikante Verlängerung der aktiven Zeiten feststellen. Eine Verkürzung der Schlafdauer wurde aber nur in der Met-Cbl-Gruppe beobachtet. Die Verbesserung subjektiver Parameter wie Schlafqualität, Konzentrationsfähigkeit und Regenerationsgefühl, die mit Hilfe einer analogen Skala abgefragt wurden, korrelierten nur in dieser Gruppe mit den B12-Plasmaspiegeln, die während der ersten Woche der Supplementierung gemessen wurden. Weitere Einflüsse, wie etwa die Veränderung der Cortisol-Ekretion oder der Körpertemperatur, konnten in beiden B12-Gruppen nicht festgestellt werden. Die Autoren folgern daraus, daß nur unter Met-Cbl ein positiver Einfluß auf psychotrope Parameter und eine Verbesserung des Schlaf-Wach-Rhythmus bei verkürzter Schlafdauer erzielt werden kann (30). Im Rahmen einer Crossover-Blindstudie an 8 jungen Männern wurde der Einfluß von Met-Cbl auf den zirkadianen Melatoninrhythmus bei standardisierter Lichtexposition untersucht. Das Met-Cbl wurde in Dosen von 0,5 mg/Tag über 11 Tage intravenös appliziert. Ab dem 12. Tag wurde dieses Regime durch die orale Anwendung von Met-Cbl abgelöst (2 mg dreimal täglich für die Dauer von 7 Tagen). In der Met-Cbl-Gruppe zeigte der Melatonin-Rhythmus vor der Lichtexposition eine geringere Amplitude als in der Placebogruppe. Nach der Lichtexposition konnte man in der Met-Cbl Gruppe eine signifikante Vorverlagerung der Melatonin-Rhythmik feststellen, nicht jedoch in der Placebogruppe. Dies bedeutet, daß Met-Cbl die lichtinduzierte Phasenverschiebung der men-

schlichen Tagesrhythmik verstärkt beeinflusst (31).

### Sehstörungen

Kultivierte Retinaneurone zeigen unter langfristiger Einwirkung von Met-Cbl eine geringere Sensibilität gegen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorvermittelte Glutamat-Neurotoxizität. Kikuchi et al. vermuten, daß dieses Verhalten durch die Veränderung der Membraneigenschaften infolge der Methylierung durch SAM erklärt werden kann. Ihre Experimente konnten ebenso zeigen, daß eine kurze Met-Cbl-Exposition keine protektive Wirkung hatte (32). Auch verbesserte im Tierexperiment bei Schnitten im suprachiasmatischen Kern nur Met-Cbl die Möglichkeit der Evokation eines Potentials. CN-Cbl hatte in diesem experimentellen Modell keine aktivierende Wirkung (33). Iwasaki et al. untersuchten die Wirkung von Met-Cbl bei Personen mit experimentell induzierten Akkommodationsschwächen. Die Autoren berichten, daß sich Akkommodationsschwächen nach visueller Anstrengung unter Met-Cbl signifikant besserten (34).

### Fazialisparese (Bell-Lähmung)

Jalaludin untersuchte in einer randomisierten Studie eine Gruppe von 60 Patienten mit idiopathischer einseitiger Fazialisparese (Bell-Lähmung). Es wurden drei Behandlungsgruppen gebildet: I) Steroide, II) Met-Cbl und III) Met-Cbl + Steroide. Die schnellste Wiederherstellung der Nervenfunktion zeigte sich in der Gruppe, die Met-Cbl isoliert erhielt (1,95 +/- 0,51 Wochen). Die durchschnittliche Regenerationszeit in Gruppe III, der Met-Cbl und Steroide verabreicht wurden, war allerdings nur unwesentlich länger (2,05 +/- 1,23 Wochen). Die Patienten der ersten Gruppe, die nur Steroide erhielten, mußten dagegen im Mittel  $9,6 \pm 7,79$  Wochen behandelt werden. Auch die Untersuchungsbefunde, die nach ein- bis dreiwöchiger Behandlung erhoben wurden, zeigten in der Met-Cbl-Gruppe die deutlichsten Hinweise auf eine Regeneration. Auch auftretende Begleitsymptome erwiesen sich in den mit Met-Cbl behandelten Gruppen als besser kontrollierbar (35).

### Andere neurologische Störungen

Katsuoka et al. berichten von einer 48-jährigen Frau, die an Gangstörungen litt und erfolgreich mit Met-Cbl behandelt werden konnte, obwohl sich während des Beobachtungszeitraumes zu ihren Symptomen auch Muskelschwäche, sensorische Störungen im Bereich der Gliedmaßen und eine beginnende Demenz hinzugesellt hatten. Nachdem die Patientin in zweitägigen Abständen 500 µg Met-Cbl parenteral erhalten hatte, bildeten sich die bestehenden Parästhesien zurück. Der Händedruck wurde stärker, und auch ihre beginnende Demenz konnte als rückläufig eingestuft werden. Die Gangstörungen besserten sich, so daß sie schließlich auf den Zehenspitzen laufen konnte. Ihre Haare, die bei Beginn der Untersuchung spröde und trocken gewesen waren, zeigten ebenfalls eine Verbesserung der Textur (36).

### 3. Dosierung, Anwendungsformen Verträglichkeit

Das therapeutische Fenster für den Einsatz von Met-Cbl liegt zwischen 1500 µg und einem Maximum von 6000 µg täglich. Mit Dosierungen von über 6 mg kann scheinbar keine signifikante Verbesserung des Behandlungserfolgs erreicht werden. Günstige physiologische Wirkungen können offensichtlich bereits mit Dosen unter 1500 µg bis hin zu 100 µg erzielt werden, wenn sie über einen längeren Zeitraum gegeben werden.

Met-Cbl wurde oral, intramuskulär und intravenös appliziert, wobei mit allen Anwendungsformen positive klinische Ergebnisse erzielt werden konnten. Offen ist die Frage, ob die parenteralen Anwendungsformen den therapeutischen Nutzen erhöhen. Met-Cbl wurde in der Regel in drei Tagesdosen eingesetzt. Dabei zeigte sich eine exzellente Verträglichkeit. Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Ebenso wie Ade-Cbl ist Met-Cbl auch während der Schwangerschaft absolut sicher.

## 4. Fazit der Forschung und praktische Schlußfolgerungen

### Methylcobalamin

- führte bei Patienten mit diabetischer Neuropathie zu einer deutlichen Besserung der neurologischen Symptome
- erzielte bei männlicher Infertilität eine signifikante Verbesserung von Spermatozoenzahl und -motilität
- hemmte unter experimentellen Bedingungen die Übertragung von HIV-1-Viren auf menschliche Monozyten und Lymphozyten
- senkte nach parenteraler Gabe (1000 µg i.m. täglich über 3 Wochen) erhöhte Homocysteinspiegel im Durchschnitt von 14,7 auf 10,2 nmol/ml
- scheint eine supportive Rolle in Krebsprophylaxe und -therapie zu spielen und die zytostatische Wirkung von Methotrexat zu steigern
- eignet sich besonders zur Supplementierung bei Vitaminmängeln im Rahmen von Lebererkrankungen
- erzielt durch die Beeinflussung von Melatoninsekretion und Lichtsensibilität und die Normalisierung von zirkadianem Rhythmus und Schlaf-Wach-Rhythmus klare Erfolge in der Behandlung verschiedener Schlafstörungen
- erwies unter Studienbedingungen seinen therapeutischen Nutzen bei Sehstörungen und einseitiger Facialisparesie

### Praktische Schlußfolgerungen

Die Anwendung der Coenzym-Formen von Vitamin B12 eröffnet signifikante biochemische und therapeutische Vorteile im Vergleich zu anderen B12-Formen. Sie sollte daher in der Behandlung von Vitamin-B12-Mangelzuständen und positiv auf Cobalamin reagierenden Krankheitsbildern künftig als Mittel der Wahl in Betracht gezogen werden. Aktivierte Vitamin-B12-Formen haben klare Vorteile in der Bioverfügbarkeit. Dies gilt sowohl für die Retentionsrate als auch für die nachgewiesenen Gewebespiegel. Obwohl durch die Verabreichung von Cyanocobalamin

ein Anstieg der zirkulierenden Cobalaminmengen erzielt wurde, sind, bezogen auf den Anstieg der Gewebespiegel, die Coenzymformen Methylcobalamin und Adenosylcobalamin vorzuziehen. Selbst bei bester Stoffwechsellage dauert die Aktivierung von Cyanocobalamin zu Methylcobalamin bzw. Adenosylcobalamin in der Regel ein bis zwei Monate und benötigt Gluthation, reduzierende Faktoren, evtl. Vitamin E und (im Fall von Methylcobalamin) SAM als Cofaktoren. Dabei gilt es zu bedenken, daß zirkulierende Vitamin-B12-Mengen nicht in jedem Fall mit den entspre-

chenden Gewebespiegeln korrelieren. Dies bedeutet für die Praxis, daß die Gabe von Vitamin B12 häufig auch dann sinnvoll ist, wenn Blutanalysen normale B12-Werte ergeben haben. Das therapeutische Fenster für den Einsatz von Met-Cbl liegt zwischen 1500 µg und 6000 µg täglich. Bei Langzeitanwendung sind günstige Wirkungen offensichtlich bereits mit Dosen unter 1500 µg erzielbar. Met-Cbl zeigt in allen Applikationsformen eine exzellente Verträglichkeit. Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

**Literatur:** Die Literaturliste kann bei **PreventNetwork** angefordert werden (bitte geben Sie Name, Beruf und Anschrift an).

---

**Herausgegeben von:** Prevent-Network München 2001 - [www.preventnetwork.com](http://www.preventnetwork.com). Alle Rechte vorbehalten.  
Gewerbliche Verwendung, Nachdruck, Vervielfältigung über Datenverarbeitungsanlagen und Internet nur nach Genehmigung durch **PreventNetwork** gestattet.

**PreventNetwork**, Strangenhäuschen 26, 52070 Aachen  
[online@preventnetwork.com](mailto:online@preventnetwork.com), Tel. (+49) (0)180 - 511 44 30 Fax (+49) (0)180 - 511 44 35

**Büro Wien:** **PreventNetwork**, [austria@preventnetwork.com](mailto:austria@preventnetwork.com),