

# nutrition-press

Fachzeitschrift für Mikronährstoffe

**Stiftung  
Warentest**  
verunsichert Verbraucher

**durch falsche Aussagen!**

Mikronährstoffe

Vitalstoffe

Nahrungsergänzungsmittel

Hersteller und Vertriebe

Mit Nahrungsergänzungsmitteln  
können Sie *gesund älter werden!*



# Endemischer B-Vitamin-Mangel

## ein unerkanntes Problem

### Zusammenfassung:

Die Behauptung, dass es in Deutschland keine Vitamin Mängel gebe, ist nicht neu und in jeder x-beliebigen Zeitung zu lesen. Das dahinter häufig nur die „Anpassung“ des Referenz-Bereichs nach unten steht, z.B. durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung, allerdings auch nicht. Die Analyse von 395 Datensätzen von denen 309 Patienten (Datensätze) hinsichtlich der Versorgung mit den Vitaminen B1, B2, und B6 ausgewertet werden konnten, zeigt allerdings eine unerwartet erschreckende Mangelversorgung mit diesen 3 funktionell wesentlichen B-Vitaminen. Insgesamt 148 Frauen (Mittleres Alter 49,1 Jahre, Range 9,8 – 82,7 Jahre) und 161 Männer (Mittleres Alter 50,2 Jahre, Range 9,0 – 89,7 Jahre), zusammen 309 Daten Sets mit einem kompletten Profil von B1, B2, und B6 (bioaktive Vitamin Analyse), die zwischen dem 11.01.2016 und dem 27.07.2017 gemessen wurden, konnten ausgewertet werden. 214 von 309 Personen (69,3%) zeigten einen Plasma B1 Spiegel  $< 39,8 \mu\text{g/ml}$ , 98 von 309 (31,7%) Personen einen bioaktiven B2 Plasma Spiegel  $< 85,4 \mu\text{g/l}$  und 103 von 309 (33,3%) einen bioaktiven B6 Plasma Spiegel  $< 10,1 \mu\text{g/l}$ . Von den ausgewerteten Patienten zeigten 47 (15,2 %) gleichzeitig einen schweren Mangel an Vitamin B1, B2, und B6. Nur 74 (23,9 %) der 309 ausgewerteten Patienten zeigten gleichzeitig eine befriedigende Versorgung mit den drei B-Vitaminen. Diese Befunde sind alarmierend, insbesondere vor einem öffentlichen, politisch ideologischen Hintergrund, der immer wieder eine ausreichende Versorgung der deutschen Bevölkerung mit Vitaminen und Mineralstoffen beschwört, ohne allerdings dafür entsprechende harte Daten oder Beweise zu liefern. Die hier präsentierten Daten erklären, vor dem Hintergrund der physiologischen Funktionen von B1, B2, und B6 die steigende Zahl von Patienten mit mehr oder weniger ausgeprägter Fatigue Symptomatik. Gleichzeitig sind diese Daten alarmierend im Zusammenhang mit steigenden Zahlen von Personen mit metabolischem Syndrom, Typ 2 Diabetes, und Herz-Kreislauf Erkrankungen, Demenz und anderen neurologischen Erkrankungen.

### Einleitung:

Die Gruppe der B-Vitamine ist die größte Vitamin Gruppe der wasserlöslichen Vitamine, bestehend aus B1 (Thiamin), B2 (Riboflavin, Laktoflavin), B3 (Niacin, Nicotinsäure, PP-Faktor) [Kann im menschlichen Körper auch aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan über den Stoffwechsel Metaboliten Chinolinsäure synthetisiert werden, und ist somit eher als Vitaminoid zu bezeichnen.], B5 (Pantothensäure), B6 (Pyridoxin, Pyridoxamin, Pyridoxal), B7 (Biotin, oder auch Vitamin H oder Vitamin B8), B9 (Folsäure, auch B11 oder Vitamin M genannt) [mindestens 50% der deutschen Bevölkerung nimmt weniger als die empfohlene Menge von 300 mg Folsäure am Tag zu sich. Ein Folsäure Mangel ist u.a. prokanzerogen.], B12 (Hydroxy-, Methyl-, Adenosyl-, oder Glutathionyl-Cobalamin). Zusätzlich die inzwischen als „Vitaminoid“ (Vitamin ähnlich), weil grundsätzlich vom menschlichen Organismus selbst synthetisierbaren Substanzen: B4 (Cholin), B10 (PABA, para-Amino-Benzoessäure) B13 (Orotsäure), B15 (Pangamsäure). B17 ist KEIN (!) Vitamin. Es ist der Fantasienname für Amygdalin, ein Glykosid, das Blausäure abspalten kann.

Ich werde mich in diesem Artikel nur mit den Vitaminen B1, B2, und B6 beschäftigen. Auch dies wird – dem begrenzten Umfang geschuldet – cursorisch sein. Die Funktion dieser drei B-Vitamine wird kurz besprochen werden. Ebenso die zur Verfügung stehenden Messtechniken. Dann deren Bedeutung für den menschlichen Stoffwechsel. Der größte Teil dieses Artikels wird sich allerdings mit den aktuellen Messwerten dieser drei Vitamine beschäftigen, die wir in den letzten zwei Jahren in 309 Patienten unserer Praxis erheben konnten.

### Bedeutung und Funktion von Vitamin B1 (Thiamin):

Thiamin liegt in Nahrungsmitteln meist als Thiamindiphosphat (TDP) oder Thiamintriphosphat (TTP). Die für die praktische Ernährung wichtigste Thiaminquelle sind

Getreideprodukte. Dies erklärt wahrscheinlich auch (aufgrund des heute üblichen hohen Anteils von industriell hoch verarbeiteten Nahrungsmitteln in der „Standard Ernährung“ der deutschen Bevölkerung) das alarmierende B1 Defizit. Die Lebensmittel mit dem höchsten B1 Gehalt sind: Weizenkleie (0,7 mg/100g), Haferflocken (0,6 mg/100g), grüne Erbsen (0,3 mg/100g), Schweinefleisch (0,9 mg/100g), Tunfisch/Lachs (0,2 mg/100g), Pistazien (0,6 mg/100g) [diese Liste, wie auch die folgenden versteht sich als eine Auswahl]. Das Thiamin im Getreide geht bei der Herstellung hoch ausgemahlener Mehle, wie z.B. Typ 405, das in Deutschland am häufigsten anzutreffende Mehl, verloren. Am Thiamin reichsten ist der Getreidekeim und die Aleuronschicht.

Die Aufnahme von Thiamin im Darm erfolgt bei niedrigen Konzentrationen aktiv, bei höheren per Diffusion. Vor der Aufnahme muss Thiamin durch die Phosphorylase der Darmwand dephosphoryliert werden. Die orale Aufnahme von Thiaminderivaten, als z.B. Benfothiamin (S-Benzoylthiamin-o-monophosphat), oder auch Bentiamin (Dibenzoylthiamin), oder der lipophilen Allithiamine ist wesentlich besser als die von Thiamin selbst. Die Resorptionsquote von Thiamin-HCl sinkt mit der Dosis. Benfothiamin wird wesentlich besser aus dem Darm aufgenommen als Thiamin-HCl. Darüber hinaus wird Benfothiamin, unabhängig von der Applikationsform, 5-25% besser in die Gewebezellen aufgenommen. Die Speicherkapazität von Vitamin B1 ist begrenzt, und die Umsatzrate, abhängig von Lebensstil Faktoren hoch bis sehr hoch (z.B. Stress), weshalb es einer täglichen ausreichenden Substitution bedarf. Bei der oralen Verabreichung von 100 mg Benfothiamin werden nach 1,2 - 1,5 Stunden Cmax-Werte von 100 - 140 ng/ml Plasma erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 4,1+1,2 Stunden. Nach 24 Stunden werden wieder die Ausgangsplasma Spiegel erreicht.

Thiamindiphosphat ist Coenzym der 2-Oxosäuren-Dehydrogenase-Komplexe. Dies sind Multienzymkomplexe, an denen 2-Oxosäuren in Acyl-Coenzym-A-Verbindungen umgewandelt werden. Der Pyruvatdehydrogenase-Komplex (PDH) katalysiert die Dehydrierung und Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym-A, der 2-Oxoglutaraldehyd-Dehydrogenase-Komplex die Bildung von Succinyl-Coenzym-A aus 2-Oxoglutarat, und der Verzweigtketten-2-Oxosäuren-Dehydrogenase-Komplex dehydriert und decarboxyliert die beim Abbau von der verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin, und Isoleucin entstehenden Oxosäuren: 2-Oxoisovaleriansäure, 2-Oxoisocaproinsäure und 2-Oxo-3-methylvaleriansäure zu den entsprechenden verzweigtkettigen Acyl-Coenzym-Derivaten.

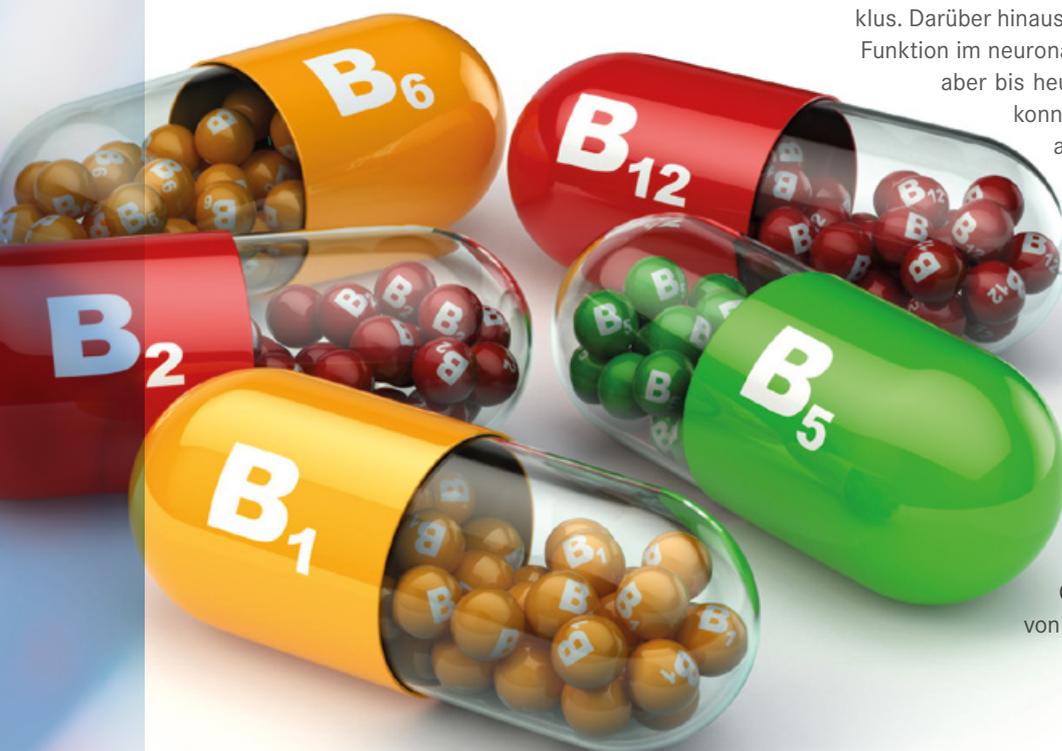
### Die 2-Oxosäure-Dehydrogenase-Komplexe bestehen aus drei Enzymen:

1. Aus der Dehydrogenase-Decarboxylase mit TDP als prosthetischer Gruppe;
2. Aus der Liponamid-Acyltransferase, welche  $\alpha$ -Liponsäure in Säureamidbindung an einen Lysinrest trägt (daher liponamid) [in diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass wir seit Beginn dieses Jahres systematisch den Serum  $\alpha$ -Liponsäure Spiegel in unseren Patienten messen, und über die Häufigkeit von tiefen bis sehr tiefen Spiegeln erstaunt und besorgt sind];
3. Aus der Dehydroliponamid-Dehydrogenase, einem Flavinenzym [Anmerkung: also B2 abhängig], welches durch Dehydrogenierung der Dehydroliponsäure die oxidierte Form regeneriert und den Wasserstoff auf NAD<sup>+</sup> überträgt.

Beim Pyruvatdehydrogenase-Komplex, der ein interkonvertierbares Enzym ist, kommen zu diesen drei Enzymen noch eine Kinase und eine Phosphatase hinzu. TDP ist weiterhin Coenzym der Transketolase im Pentosephosphatzyklus. Darüber hinaus wurde TTP immer wieder eine eigene Funktion im neuronalen Stoffwechsel zugeschrieben, der aber bis heute nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Einen besonderen Hinweis auf TTP

als neurophysiologisch aktive Form von Thiamin liefert das Leigh-Syndrom, eine genetisch bedingte nekrotisierende Enzephalopathie.

Bei der Erkrankung finden sich ein Mangel von TTP im Gehirn und ein Hemmstoff, der die Synthese von TTP aus TDP hemmt <sup>(1)</sup>. Ein Hinweis auf weitere Funktionen von TDP im Kohlenhydrat Stoffwechsel liefern experimentelle Ergebnisse, die zeigen, dass die Bildung von advanced glycosylation endproducts (AGE) die bei hohen Serum Glukose Konzentrationen entstehen, von TDP gehemmt werden können <sup>(2)</sup>.



Eine schematische Zusammenfassung der Implikationen von Thiamin in den Energie und Glukose / Fruktose Stoffwechsel findet sich in Abbildung 1. Wie dort gezeigt, sind die physiologischen / pathophysiologischen Konsequenzen einer Vitamin B1 Mangelversorgung kaum überzubewerten.

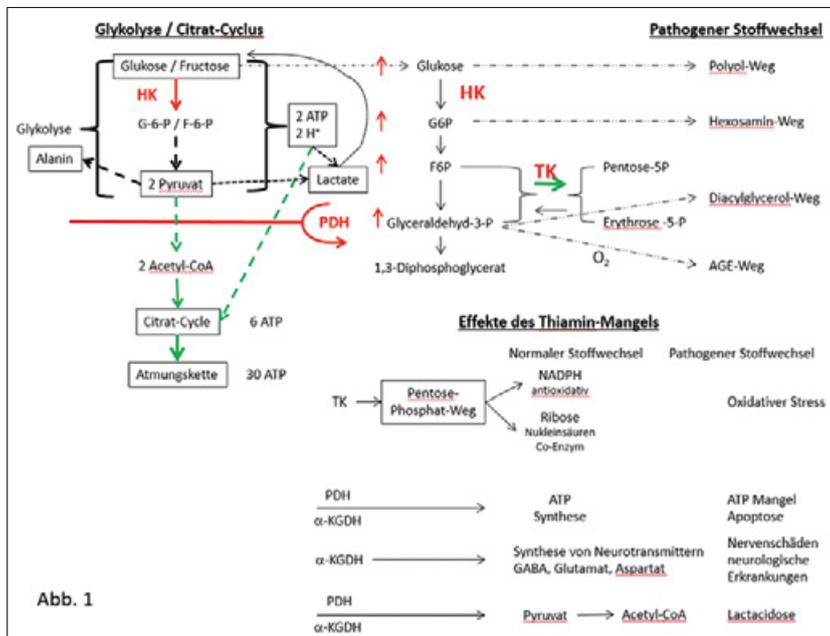


Abb. 1

Schematische Darstellung der Implikationen von Thiamin (B1), aber auch der Vitamine B2 und B6 in den Energie und Zuckerstoffwechsel.

Abkürzungen: ATP, Adenosintriphosphat; F6P, Fruktose-6-Phosphat; G6P, Glukose-6-Phosphat; GABA, gamma-Aminobuttersäure; HK, Hexokinase (Vitamin B6, Fe, Mg abhängig); -KGDH, alpha-Ketoglutaratdehydrogenase (B1 abhängig); PDH, Pyruvat-Dehydrogenase (B1, B2, -Liponsäure abhängig); TK, Transketolase (B1 abhängig). Der Pentose-Phosphat-Weg (PPW) kommt in Mammaliern nur im Zytoplasma vor. Er ist einer von drei wesentlichen Stoffwechselwegen, der die Zelle mit reduktions-Äquivalenten versorgt. Im Menschen werden über den PPW ca. 60 % des NADPH gebildet. Dieses wird z.B. für die Fettsynthese benötigt. Ribose-5-Phosphat für die Nucleotidbiosynthese und Erythrose-5-Phosphat für die Synthese aromatischer Aminosäuren.

Die heute drei wichtigsten Ursachen für einen Thiamin Mangel sind: Mangel/Fehlernährung mit KH-reichen hoch verarbeiteten Lebensmitteln; Alkohol; und Malabsorption infolge gastrointestinaler Störungen, unter anderem Leaky Gut und Gluten induzierter chronischer Darm-Schleimhaut Störungen. Thiamin Mangel verursacht Leberfunktionsstörungen, unterstützt Schmerzzustände, und ist mitverursachend für die diabetische Polyneuropathie. Während der Schwangerschaft und Stillzeit besteht ein erhöhter Thiamin Bedarf. Für Thiamin konnte keine Toxikologie bis Gaben von 8g/d gezeigt werden. Wasserlösliche Thiamin Verbindungen erhöhen erst bei oralen Gaben im Gramm Bereich die zirkulierende Plasma Spiegel. Deshalb sind für die Therapie von Mangelzuständen Präparate wie Benfothiamin wesentlich besser geeignet. Aufgrund der Pharmakokinetik sollten sie, zumindest initial, mindestens 3-mal täglich im Abstand von ca. 8 Stunden gegeben werden.

Die klinische Symptomatik eines TDP Mangels lässt sich in zwei Funktionskreise teilen:

1. **Kardiovaskuläre Störungen:** u.a. in Form von Dyspnoe, Beklemmungsgefühlen, präkordiale Schmerzen, Tachykardie, Ödemen, EKG-Veränderungen (Niedervoltage, T-Inversion, QT-Verlängerung).
2. **Neurologische Störungen:** u.a. in Form von Neuropathie mit Sensibilitätsstörungen, Fußbrennen, Muskelschwäche,

137

Produkte

18

Gebindegrößen

6

Lieferanten

Entsprechend  
vielfältiger  
Etikettenbedarf?



Genau unser  
Ding!

Labels24.de

Die grüne Etikettendruckerei  
aus dem Fichtelgebirge.

09231/504809 • info@labels24.de

*Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskellähmungen, zentral bedingte Koordinationsstörungen, psychische Veränderungen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, verminderte Merkfähigkeit, Reizbarkeit, Depressionen, Angstzustände.*

### **Bedeutung und Funktion von Vitamin B2 (Riboflavin, Laktoflavin)**

Riboflavin ist die Kurzbezeichnung für die biologisch-aktive Verbindung 7,8-Dimethyl-10-(1-D-ribityl)-2,4(3H, 10H)-benzopterinindion. Die wichtigsten Derivate von Riboflavin sind **Flavin-MonoNukleotid (FMN)** und **Flavin-Adenin-Di-nukleotid (FAD)** als Coenzyme für Oxidasen und Dehydrogenasen. Riboflavin kommt in der Pflanzen und Tierwelt weit verbreitet vor. Die höchsten Konzentrationen (Auswahl) findet man in Schweine- und Rinderleber (3,0 mg/100g), Sardinen (0,4 mg/100g), Camembert (0,6 mg/100g), Avocado (0,2 mg/100g), Weizenkleie (0,5 mg/100g).

Die Aufnahme im Darm (vornehmlich proximaler Dünndarm) erfolgt als freies Riboflavin vornehmlich aber als FMN und FAD, das zuvor säurehydrolytisch im Magen aus seiner Protein-Bindung gelöst werden muss. Im Blut liegt der größte Teil des Riboflavin als FMN und FAD und nur 0,5 - 2% als freies Riboflavin vor. Es zirkuliert gebunden an Albumin und spezifisch an Riboflavin-bindendes-Protein (RFBPs) gebunden. Überschüssiges Riboflavin kann nicht gespeichert werden, wenn nicht ausreichend Apoprotein vorhanden ist. Die Reservekapazität für Riboflavin beträgt 2-6 Wochen. Die höchsten Riboflavin Konzentrationen finden sich in der Leber, der Niere, und im Herzen.

Es liegen keine Daten vor, die eine Toxizität von Riboflavin in hohen Dosierungen aufzeigen. Die höchsten Riboflavin Dosierungen (400 mg/d) wurden in eine Doppelblind-Studie zur Reduktion von Migräne [MELAS-Syndrom, mitochondrial enthepatothy lactic acidosis stroke-like episodes, eine Sonderform der kindlichen Migräne] gegeben (3). Nach dreimonatiger Behandlung war die Häufigkeit von Attacken in der Kontrollgruppe unverändert, und fiel in der Verum Gruppe von 3,8 auf 1,8/Monat.

Riboflavin in der Form von FMN und FAD ist Coenzym oder prosthetischer Gruppe einer großen Zahl von Oxidoreduktasen. Einige Flavoproteine haben Anschluss an die Atmungskette, und übertragen Substratwasserstoff auf Ubiquinon (Q10) (Liponamid-Dehydrogenase als einziges Flavinenzym auf NAD; siehe auch PDH, Thiamin), andere reagieren direkt mit Sauerstoff unter der Bildung von Wasserstoffperoxid. Einige Flavinenzyme enthalten als Katalysatoren zusätzlich Metalle wie  $Fe^{2+}$ ,  $Mo^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , oder  $Mn^{2+}$ . Auch ein Mangel an diesen Spurenelementen hat Funktionsstörungen zur Folge. Alle Oxidasen sind Flavin-Enzyme. Zwei Oxidasen, die uns hier besonders interessieren sind die Dihydroliponamid-Dehydrogenase (FAD als Coenzym), deren Funktion, die Übertragung

von Wasserstoff von Dihydroliponamid auf NAD im 2. Oxosäureoxidase System ist (siehe auch PDH, Thiamin), und die Pyridoxinphosphat-Oxidase (FMN als Coenzym), die Pyridoxinphosphat und Pyridoxaminphosphat zu Pyridoxalphosphat (PALP) oxidiert (siehe auch Vitamin B6) oxidiert. PALP ist die wichtigste und aktivste Vitamin B6 Form. Eine Dysfunktion der Pyridoxinphosphat-Oxidase hat erhebliche Konsequenzen für den Vitamin-B6-abhängigen Stoffwechsel.

Der Bedarf an Vitamin B2 ist erhöht während schwere Krankheit, nach Operationen, bei chronischer Einnahme von Kontrazeptiva und trizyklischen Antidepressiva, bei chronischem Stress (z.B. intensivem Sport), bei chronischen Inflammationsprozessen, z.B. rheumatoider Arthritis, aber auch allen anderen Entzündungsprozesse, die erhöhte Anforderungen an das Glutathionssystem stellen. Besondere Bedeutung hat Vitamin B2 im Zusammenhang mit dem Homocystein Stoffwechsel, weshalb der Blut Homocystein Spiegel als Indikator für einen Mangel gelten kann (gleichzeitig aber auch als Indikator für einen B6, B12, Folsäure und Vitamin C Mangel). Chronische Hämodialyse, chronische Entzündungen des Dünndarms, Leaky Gut Syndrom.

### **Bedeutung und Funktion von Vitamin B6 (Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin)**

Vitamin B6 ist der offizielle Name für alle 3-hydroxy-2methylpyridin-Derivate mit der biologischen Aktivität des Pyridoxins. Pyridoxin ist ein Alkohol, Pyridoxal ein Aldehyd und Pyridoxamin enthält eine Aminogruppe. Alle 6 Vitamin-B6 wirksamen Verbindungen können im Stoffwechsel ineinander umgewandelt werden. Pyridoxal-5-phosphat (PALP) ist die wichtigste aktive Coenzym Form von Vitamin B6 und ist essentiell für viele enzymatische Reaktionen im Aminosäure Stoffwechsel. Die höchsten Vitamin B6 Konzentrationen finden sich (Auswahl) in der Rinderleber 0,8 mg/100g, Lachs 1,0 mg/100g, Emmentaler 0,1 mg/100g, Zucchini 0,5 mg/100g, Avocado 0,5 mg/100g und in Weizenkleie 2,2 mg/100g.

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden im menschlichen Darm fast gleich stark und gleich schnell resorbiert. Die entsprechenden phosphorylierten Verbindungen wesentlich langsamer. Sie müssen erst von der membranständigen alkalischen Phosphatase der Mucosazellen dephosphoryliert werden, in den Mucosazellen erfolgt dann eine Rephosphorylierung. Die Resorption erfolgt überwiegend im oberen Jejunum. Die Aufnahme in die Zellen ist ebenfalls mit etliche De- und Rephosphorylierungen verbunden. Vitamin B6 ist im Blut zu ca. 60% als PALP, zu 15% als Pyridoxin und zu 14% als Pyridoxal, überwiegend an Albumin gebunden, anzutreffen. PALP ist wahrscheinlich die zirkulierende Depotform, kann die Zellmembran nicht passieren, und ist für die Zellen damit nicht direkt zugänglich.

**PALP ist Coenzym zahlreicher Enzyme, die überwiegend im Aminosäurestoffwechsel eine Rolle spielen:**

- **Aminotransferasen (Transaminasen) z.B. von Glutamat auf Pyruvat oder Oxalacetat durch die Alaninaminotransferase bzw. Aspartataminotransferase**
- **L-Aminosäure-Decarboxylasen z.B. Histamin aus Histidin (DAO, Cu-abhängig), Tyramin aus Tyrosin, Tryptamin aus Tryptophan, Dopamin aus L-Dopa, Serotonin aus 5-Hydroxytryptophan,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) aus Glutamat**
- **Aminosäure spaltende Enzyme z.B. Kynureninase (Kynureninsäure aus Kynurenin)**
- **Threonin-Serin-Dehydratase und Cysteindesulphhydrase**
- **Cystathionin- $\beta$ -Synthase und Cystathionin-g-Lyase (Bildung von Cystein aus Methionin)**
- **d-Aminolävulinsäure-Synthase (Initialreaktion bei der Synthese von Häm)**
- **Lysyloxidase (Quervernetzung von Kollagen und Elastin)**
- **Serin-Palmityl-Transferase (Sphingomyelinsynthese)**

Außerdem ist PALP an der Glykogenphosphorylierung in der Muskulatur beteiligt und an der Glykogen Spaltung und dem ersten Schritt im Glukose / Fruktose Stoffwechsel, der Synthese von Glukose-6-Phosphat und Fruktose-6-Phosphat. Der Mechanismus ist völlig anders, soll hier aber nicht detailliert besprochen werden, siehe aber Abbildung 1. Schließlich interagiert PALP als Modulator mit verschiedenen Proteinen, wie z.B. den Steroidhormon-Rezeptoren, oder Hämoglobin. Bei Hämoglobin erhöht es dessen Affinität zu Sauerstoff.

Der Vitamin B6 Bedarf des Menschen ist keine Konstante Größe, sondern hängt im Wesentlichen vom Protein Umsatz ab, und steigt mit der Höhe der Proteinzufuhr. Dabei ist der Vitamin B6 Bedarf nicht nur von der Quantität der Proteinzufuhr, sondern auch von dessen Qualität abhängig. Tierisches Protein benötigt mehr Vitamin B6 als pflanzliches. Bei oralen Dosen bis 425 mg besteht Dosis-Linearität. Verschiedene Medikamente (u.a. Isonicotinsäurehydrazid, Hydralazine, D-Penicillamin, L-Dopa) erhöhen den B6 Bedarf. Ebenso die Einnahme oraler Kontrazeptiva, bzw. Symptome eines prämenstruellen Syndroms (PMS). Auch erhöht die vermehrte Aufnahme von Nahrungsfetten den Vitamin B6 Bedarf. So erfordert die Ausscheidung von Cholesterin als Taurocholsäure die B6 abhängige Synthese von Taurin aus Homocystein.

Ein isolierter Vitamin B6 Mangel ist selten (im Gegensatz zum Vitamin B1 und Folsäure Mangel). Meist sind auch andere Vitamine der B-Gruppe im Mangel. Klinische Symptome sind eine Pellagra ähnliche seborrhoische Dermatitis im Nasen- Augenbereich. Außerdem gehören Schlaflosigkeit, nervöse Störungen, erhöhte Reizbarkeit, periphere Neuritiden, Sensibilitätsstörungen, Depressionen, Verwirrheitszustände zu den Symptomen. Eine weitere Folge von Vitamin B6 Mangel ist eine erhöhte renale Ausscheidung von Oxalsäure, und damit die Gefahr der Bildung von

Calcium-Oxalat Nierensteinen (Nephrolithiasis) <sup>(4)</sup>. Mit Dosierungen von 50 – 100 mg/d können Polyneuropathien vermieden werden. Bei schon eingetretener Neuropathie sind Dosierungen von 300 mg/d notwendig. Für Dosierungen bis 1000 mg/d ist keine Toxikologie beschrieben. Das Karpaltunnel-Syndrom kann erfolgreich mit Dosierungen von 100-200 mg/d behandelt werden <sup>(5)</sup>. Bei der Behandlung des PMS zeigte sich eine dosis abhängige Wirkung von B6 zwischen 50mg – 500mg/d. Bei 200 mg/g zeigten 58% der Patientinnen einen guten Therapie Erfolg <sup>(6)</sup>.

### Bestimmung der Vitamine B1, B2, und B6

Es gibt eine große Methoden Vielfalt zur Bestimmung dieser drei B-Vitamine. Man kann sie im Serum bestimmen, das ist die von den meisten Laboren angebotene Methode. Diese hat – auch hier gibt es vielfältige methodische Unterschiede, allerdings erhebliche Nachteile. Alle drei Vitamine weisen schon im Blut unterschiedliche Konzentrationen in den verschiedenen Blut-Kompartimenten auf:

1. *Thiamin ist im Vollblut zu 15% in den Leukozyten, zu 75% in den Erythrozyten und nur 10% im Plasma enthalten. Die Organverteilung ist noch unterschiedlicher. Sie ist im Gehirn und in der Muskulatur 5 – 25-fach höher und in allen Organen 10 – 40% höher als im Plasma.*
2. *Die höchsten Konzentrationen von Riboflavin finden sich in Leber, Niere und Herz. Die Konzentration in Erythrozyten ist wesentlich höher als im Plasma.*
3. *Die Konzentration von Pyridoxin ist in den Erythrozyten etwa 4- bis 5-mal höher als im Plasma. Die Gewebe Konzentration ist sehr unterschiedlich.*

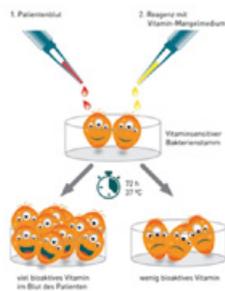
Darüber hinaus zirkulieren sie noch in unterschiedlicher Form (aktiv / inaktiv) im Blut. Aus diesen Gründen haben wir schon vor 5 Jahren begonnen, diese B-Vitamine intrazellulär zu messen. Allerdings hat diese Methode einen entscheidenden Nachteil. Die Proben müssen innerhalb kurzer Zeit zur Analyse ins Labor. Seit etwa zwei Jahren hat das Labor IMD (Institut für Medizinische Diagnostik Berlin) jetzt eine sogenannte Bestimmung für bioaktives Vitamin B1, B2, und B6 validiert, ID-Vit<sup>®</sup> (Abb. 2; Ref. 7).

**Abb. 2**

<b>a</b>	Homocystein I. sauren Citratplasma *	20.04	$\mu\text{mol/l}$	< 10.0
Ursachen für eine milde Erhöhung des Homocysteins sind u. a.:				
*Urämie				
*Milder Vitaminmangel (Vitamin B6, B2 [jeweils EDTA], B12, Folsäure [jeweils Serum])				
* Vorhandensein einer MTHFR-Mutation thermolabile Variante [EDTA]				
<b>Bioaktive Vitaminanalytik</b>				
Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-unabhängiger Indikatorbakterien.				
	Vitamin B1 bioaktiv i. EDTA Blut	31.1	$\mu\text{g/l}$	> 39.8
	Vitamin B2 bioaktiv i. S.	37.1	$\mu\text{g/l}$	> 85.4
	Vitamin B6 bioaktiv i. S.	8.52	$\mu\text{g/l}$	> 10.1
<b>b</b>	<b>Vitamine, intrazellulär *</b>			
	Vitamin B1, intrazellulär	101	$\mu\text{g/l}$	62 – 152
	Abweichung vom Median (113 $\mu\text{g/l}$ )	-11	%	
	Vitamin B2, intrazellulär	352	$\mu\text{g/l}$	225 – 436
	Abweichung vom Median (322 $\mu\text{g/l}$ )		%	
	Vitamin B6, intrazellulär	15.2	$\mu\text{g/l}$	7.8 – 111
	Abweichung vom Median (18.2 $\mu\text{g/l}$ )			

Schematische Darstellung des ID-Vit<sup>®</sup> Bioassay

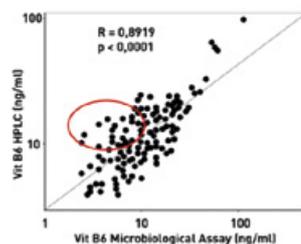
Hier werden B1 aus ED-TA-Plasma und B2, und B6 aus Serum bestimmt. Der Unterschied dieser Methode zu den herkömmlichen Methoden ist, dass in dieser Methode die biologische Aktivität der B-Vitamine gemessen wird (Abb. 3).



Vergleich der intrazellulären B-Vitamin Messung (Labore Rostock) mit der ID-Vit® Methode

Diese Methode ist prinzipiell nicht neu. Sie wird seit mehr als 2 Jahrzehnten in der Nahrungsmittel Industrie und der Veterinärmedizin eingesetzt, und sie ist viel sensitiver als alle konventionellen Methoden. In Abbildung 2 sind die Ergebnisse eines Patienten gezeigt, der mit der „intrazellulären“ und der „bioaktiven“ Methode gemessen wurde. Dieses Beispiel zeigt, dass die Ergebnisse für B1 und B6 vergleichbar sind (wenn auch die intrazelluläre Messung höhere Werte angibt), B2 fällt im bioaktiven Assay niedriger aus. Außerdem zeigt die Validierungsstudie des IMD einen weiteren bemerkenswerten Unterschied: Insbesondere bei niedrigen B-Vitamin Konzentrationen gibt es Unterschiede. Die HPLC Methodik „täuscht“ mehr B-Vitamin vor, als funktionell zur Verfügung steht (Abb. 4).

Korrelation von B6 Vitamin Messungen mit einer konventionellen HPLC-Methodik mit den Ergebnissen der ID-Vit® Methodik



Ein Problem bezüglich der „Probenstabilität“ besteht bei dem bioaktiven Test ebenfalls nicht mehr. Aus diesen Gründen haben wir seit Januar 2016 begonnen, mit dieser bioaktiven Methodik systematisch unsere Patienten zu untersuchen.

**Statistik und Berechnung:** Bei der Berechnung der Parameter Vitamin B1 (>39,8 – 60 µg/l) wurden Werte oberhalb des Messbereichs = 61 gesetzt. Werte für Vitamin B2 (>85,4 – 300 µg/l) oberhalb des Messbereichs = 301, und Werte für Vitamin B6 (>10,1 – 18 µg/l) die oberhalb des Messbereichs lagen = 18,1. Die statistische Analyse von paarigen Datensätzen erfolgte mit dem two-tailed paired T-Test, die von unpaarigen Daten mit den heteroskedati-

schen unpaired T-Test, für Datensätze mit unterschiedlicher Varianz. P-Werte > 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Regressionen wurden entweder als lineare, oder geometrische (2. Ordnung) berechnet.

**Ergebnisse:** Patienten Daten die zwischen Januar 2016 und Juli 2017 gemessen wurden, wurden in dieser Auswertung berücksichtigt. Dabei wurden Patienten bei denen folgende Labordaten erhoben wurden berücksichtigt: Laktat, Pyruvat, Laktat/Pyruvat Quotient, Vitamine B1, B2, B6 (bioaktiv), nüchtern Glucose, nüchtern Insulin, ATP, und HOMA (Homöostase Model Assessment). Dabei war das Haupt-Selektions-Kriterium die bioaktive Bestimmung der B-Vitamine B1, B2, und B6. 395 Datensätze wurden in die primäre Analyse eingeschlossen. Davon konnten 309 als „Erstmessungen“ verwertet werden. Zum Zeitpunkt der Erstmessung erfolgte keine Substitution mit B-Vitaminen. In subsequenten Analysen wurden die Daten jeweils nach verschiedenen „Leit-Parametern“ sortiert (z.B. Laktat, B1, B2, B6,). Von allen in die Auswertung eingeschlossenen Patienten lagen bei 24 Patienten verwertbare Datensätze vor und nach B-Vitamin Substitution vor. Im Laufe der letzten zwei Jahre haben wir zusätzlich zwei weitere Analysen, fast standardmäßig in unser Untersuchungsprogramm mit aufgenommen: α-Liponsäure (Labor Ganzimmun) (vergleiche die Erläuterungen zu B1 und B2, PDH), und ein nüchtern Aminosäure Profil (Labor Biovis). Beide Parameter werden nicht vom Labor IMD durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Parameter konnten hier nicht systematisch berücksichtigt werden. Ebenso macht es unsere Datenbank zurzeit nicht möglich, systematisch anamnestisch erhobene Befunde (Symptomatologie), oder Parameter wie zum Beispiel BMI (body mass index) zu berücksichtigen. Der Auswertung der 309 Patienten Datensets möchte ich zwei Beispiele voran stellen.

**Beispiel 1:** Junge Familie mit zwei Söhnen (aus 1. Ehe der Mutter). Vater ist ehemaliger Leistungssportler im Basketball, neben seinem Studium tätig als Fitness-Trainer, Mutter Hausfrau. (Tabelle 1).

Der Vater in die beiden Söhne sind Normgewichtige (Vater BMI 23, für Kinder gilt die BMI Formel nicht). Die Mutter ist adipös, BMI 31. Die Eltern kommen aus der Karibik. Beide Eltern klagen über unerholbaren Schlaf, Schlafstörungen, chronische Müdigkeit, Konzentrationsstörungen (der Vater studiert noch), beide Jungen sind als schwere ADHS-Kinder eingestuft worden und erhalten Ritalin.

Parameter	Laktat	Pyruvat	L/P Quotient	Vitamin B1	Vitamin B2	Vitamin B6	Glukose	Insulin	HOMA	25-hydroxy-Vitamin D3
Referenzbereich	4,5-19,8 mg/dl	0,73-0,95 mg/dl	10-20	>39,8-60,0 µg/l	>85,4-300,0 µg/l	>10,1-18,0 µg/l	60-99 mg/dl	2,6-24,9 µU/ml	<1,0 gesund >5,0 T2D*	30-100 ng/l
Vater (32 J)	11,8	0,76	15,7	26,6	80,1	>18,0	nd	nd	nd	19,0
Mutter (32 J)	20,4	0,60	34,0	30,0	73,0	>18,0	110	11,4	3,1	18,0
Sohn 1 (13 J)	5,6	0,58	9,66	29,2	66,0	5,3	nd	nd	nd	23,0
Sohn 2 (11 J)	7,7	0,63	12,2	29,2	48,0	9,57	nd	nd	nd	18,0

Tabelle 1: Ausgewählte Laborparameter in einer Familie mit zwei Kindern



Vitamin B1 Wert oberhalb des Messbereichs (> 60,0 µg/l) auf, während dies für 49 (15,9%) Personen bei Vitamin B2 (> 300 µg/l) und für 45 (14,6 %) Personen bei Vitamin B6 zutraf. Immerhin 47 (15,2%) der untersuchten Personen wiesen eine gleichzeitige Mangelversorgung mit den Vitaminen B1, B2, und B6 auf, während nur 66 (21,4 %) eine gute gleichzeitige Versorgung im oder oberhalb des Referenzbereichs für alle drei B-Vitamine zeigten. Diese Zahlen zeigen auch, dass die beobachteten Mängel wie auch die ausreichende (im Referenzbereich) oder gute (oberhalb des Referenzbereichs) liegende Versorgung mit den Vitaminen B1, B2, und B6 nicht „parallel“ verläuft.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Frauen und Männern hinsichtlich der Versorgung mit den Vitaminen B1, B2, und B6 und des mittleren Alters gefunden (Tabelle 3).

Parameter	Alter	Vitamin B1	Vitamin B2	Vitamin B6
Dimension/Referenzbereich	Jahre	>39,8 – 80,0 µg/l	>85,4 – 300,0 µg/l	>10,1 – 18,0 µg/l
<b>Frauen (N = 148)</b>				
Mittelwert	49,10	<b>36,17</b>	252,09	12,46
Median	49,32	<b>35,30</b>	218,00	14,05
Varianz	262,18	94,80	11060,83	36,04
Standardabweichung	16,19	9,74	105,17	6,00
<b>Männer (N = 161)</b>				
Mittelwert	50,21	<b>36,58</b>	174,01	13,66
Median	50,82	<b>35,00</b>	201,00	18,10
Varianz	279,87	91,07	9904,90	31,89
Standardabweichung	16,73	9,54	99,52	5,65
<b>T-Test unpaired, heteroskedatisch</b>	<b>0,20</b>	<b>0,58</b>	<b>0,35</b>	<b>0,05</b>

#### Vitamin-B Spiegel in Frauen und Männern

In Tabelle 4 sind die bioaktiven Vitamin B1, B2, und B6 Werte zusammen mit den anderen, gemessenen, funktionell assoziierten Labor Parametern zusammen gefasst. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Subgruppen in denen alle Personen einen Mangel dieser B-Vitamine aufwiesen oder für alle drei B-Vitamine im/über dem Referenz/Messbereich lagen. Alle untersuchten Personen zeigten ein hohes (wenn auch im Referenzbereich) Ruhe-Lactat von 11,5 mg/dl (1,27 mM (mg/dl x 0,11 = mM)), eine erhöhte nüchtern Glukose, ein hohes nüchtern Insulin und ein mittleres HOMA von 2,44 entsprechend einer Insulin-Resistenz. In den beiden Subgruppen zeigte das Mittlere gemessene Vitamin B1 die geringste Schwankungsbreite von 1,62 (Defizient vs. Gute Versorgung), während diese bei Vitamin B2 3,15 und bei Vitamin B6 2,73 betrug. Statistisch waren die gefundenen Parameter, abgesehen von den B-Vitaminen nicht signifikant voneinander verschieden.

**Tabelle 4**

Bioaktive Vitamin-B Konzentrationen in allen untersuchten Personen und in zwei Subgruppen von Patienten, „Defizient“: B1 (< 39,8 µg/L), B2 (< 85,4 µg/l), und B6 < 10,1 µg/l) gleichzeitig unterhalb der jeweiligen Referenzbereiche, und „Gute Versorgung“: Alle drei B-Vitamine sind gleichzeitig in den Referenzbereichen oder darüber.

Gruppe	Parameter	Alter	Laktat	Pyruvat	LPO	B1	B2	B6	Glukose	Insulin	ATP	HOMA	
	Dimension / Referenzbereich	Jahre	65 – 188 mg/dl	0,73 – 0,85 mg/dl	10 – 20 µg/l	39,8 – 80 µg/l	85,4 – 300 µg/l	10,1 – 18,0 µg/l	80 – 99 mg/dl	2,6 – 24,9 µU/ml	>2 µM	<1,5	
Alle N = 309	Mittelwert	49,06	11,50	0,78	17,12	<b>36,28</b>	209,26	13,02	104,78	9,19	4,15	2,44	
	Median	50,17	10,30	0,77	13,30	<b>35,20</b>	205,00	15,40	102,00	7,10	3,89	1,85	
	Varianz	271,96	25,20	0,07	235,9	9	92,64	10454,5	9	34,21	263,25	44,33	6,40
	Std	16,46	5,02	0,26	15,36	9,62	9,62	102,25	3,00	5,85	16,22	6,66	2,53
B1, B2, B6 N = 47	Mittelwert	49,2	9,62	0,74	14,11	<b>24,88</b>	<b>74,13</b>	<b>6,21</b>	99,62	8,19	4,56	2,17	
	Median	48,3	8,60	0,74	11,80	<b>31,10</b>	<b>44,30</b>	<b>6,33</b>	99,00	6,36	4,23	1,60	
	Varianz	272,0	13,96	0,04	48,07	30,29	5568,90	13,56	75,32	25,94	18,02	2,21	
	Std	16,5	3,74	0,20	6,93	5,50	74,83	3,68	8,66	5,09	4,25	1,49	
Gute Versorgung N = 26	Mittelwert	52,2	11,77	0,77	18,67	48,47	293,27	16,06	103,76	9,36	4,37	2,45	
	Median	51,1	10,20	0,75	14,20	46,05	265,00	18,10	102,50	8,00	4,05	2,09	
	Varianz	247,8	36,40	0,07	2	54,79	5738,33	8,80	119,94	38,02	7,1	2,65	
	Std	15,7	6,02	0,27	22,47	7,40	75,75	2,97	10,95	6,17	2,70	1,63	
<b>T-Test unpaired, heteroskedatisch</b>	<b>0,34</b>	<b>0,07</b>	<b>0,57</b>	<b>0,22</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,08</b>	<b>0,37</b>	<b>0,86</b>	<b>0,58</b>		

Eine Subgruppen Analyse von 24 Patienten, in denen nach der Erstbestimmung eine Substitution mit einem B-Vitamin-Komplex-Präparate (Body Bio B-Vitamins Hi Potency; Zusammensetzung in Tabelle 7) für im Mittel 167,9 Tage durchgeführt wurde, zeigte allerdings eine signifikante Absenkung des Ruhe-Lactat und des Pyruvat/Lactat Quotienten. Die Versorgung mit Vitamin B1 stieg signifikant aber nur in den mittleren Referenzbereich (Tabelle 5).

Bei einer multiparametrischen Betrachtung, bei dieser Untersuchung 11 Parameter, können die ermittelten Daten nach 11 verschiedenen Parametern (als „Leitparameter“)

Gruppe	Parameter	Alter	Laktat	Pyruvat	LPO	B1	B2	B6	Glukose	Insulin	ATP	HOMA
	Dimension / Referenzbereich	Jahre	65 – 188 mg/dl	0,73 – 0,85 mg/dl	10 – 20 µg/l	39,8 – 80 µg/l	85,4 – 300 µg/l	10,1 – 18,0 µg/l	80 – 99 mg/dl	2,6 – 24,9 µU/ml	>2 µM	<1,5
Vor Behandlung	Mittelwert	52,43	15,11	0,89	22,80	<b>38,08</b>	192,17	13,05	105,37	9,36	4,82	2,57
	Median	51,58	12,70	0,73	19,65	<b>36,80</b>	229,00	12,70	103,00	8,85	4,55	2,52
	Varianz	149,65	16,36	0,05	281,93	77,17	1111,6	22,44	132,47	22,36	3,51	1,93
	Std	12,23	4,28	0,22	16,18	8,78	105,43	4,74	12,35	4,73	2,35	1,39
Nach Behandlung	Mittelwert	53,89	9,28	0,73	14,11	46,83	201,40	16,33	102,48	8,09	3,80	2,38
	Median	51,91	9,10	0,73	12,10	46,40	230,00	18,10	104,00	7,95	4,25	2,00
	Varianz	150,11	7,83	0,04	56,99	135,27	6735	16,11	86,66	22,22	5,43	1,82
	Std	12,25	2,80	0,19	7,55	11,63	83,46	4,01	9,31	4,71	2,33	1,35
<b>T-Test, paired, t-testet</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,34</b>	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	<b>0,66</b>	<b>0,03</b>	<b>0,28</b>	<b>0,89</b>	<b>0,13</b>	<b>0,55</b>		

ihrer Größe nach sortiert, und dann zum Beispiel in Tertile oder Quartile aufgeteilt werden, um gegebenenfalls Abhängigkeiten zu finden. Hier soll nur eine dieser Möglichkeiten dargestellt werden, die Abhängigkeit der übrigen Parameter vom Lactat (Tabelle 6). Dabei wurden zwei Subgruppen miteinander verglichen: Ruhe-Lactat Werte (NRL) < 9 mg/dl (entsprechend < 1,0 mM) mit einem Ruhe Lactat > 15 mg/dl (entsprechend 1,65 mM) HRL. Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Vitamin B1 und B6 Versorgung. Die Vitamin B2 Versorgung war in der HRL Gruppe leicht höher (p = 0,03). Die HRL Gruppe zeigte einen höheren Pyruvat-Wert (NS) gleichzeitig aber signifikant höhere Werte für den Lactat/Pyruvat Quotienten, nüchtern Glukose, nüchtern Insulin und den HOMA Wert, der im Mittel einer mittel schweren Insulin Resistenz (HOMA = 3,5) entsprach.

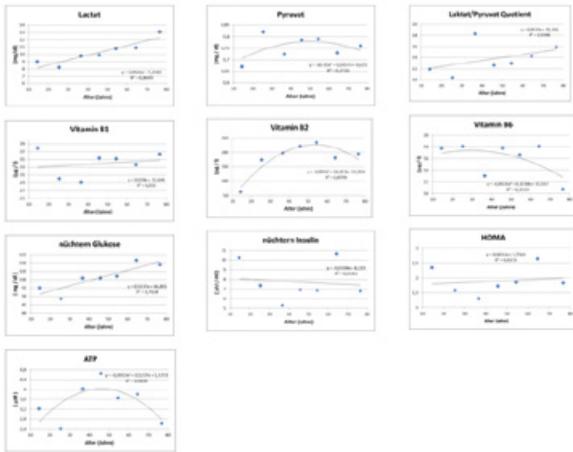
**Tabelle 6**

Eine Analyse der Altersabhängigkeit der verschiedenen Parameter (Abb. 6) zeigte keine Altersabhängigkeit für die

Gruppe	Parameter	Alter	Laktat	Pyruvat	LPO	B1	B2	B6	Glukose	Insulin	ATP	HOMA
	Dimension / Referenzbereich	Jahre	41 – 19,8 mg/dl	0,73 – 0,85 mg/dl	10 – 20 µg/l	39,8 – 80 µg/l	85,4 – 300 µg/l	10,1 – 18,0 µg/l	80 – 99 mg/dl	2,6 – 24,9 µU/ml	>2 µM	<1,5
Lactat < 1,0 mM (9 mg/dl) N = 72	Mittelwert	47,30	7,39	0,83	10,14	36,92	174,8	12,04	98,02	6,81	4,28	1,86
	Median	48,50	7,55	0,78	9,63	35,20	202,5	14,05	97,00	5,75	4,42	1,35
	Varianz	233,7	1,39	0,08	29,65	120,2	11255	37,22	61,11	14,28	3,88	0,93
	Std	15,29	1,14	0,28	5,46	10,99	105,1	6,10	7,82	3,78	1,97	0,96
Lactat > 1,65 mM (15 mg/dl) N = 34	Mittelwert	53,68	19,69	0,73	32,25	37,30	216,8	13,95	111,25	12,96	4,55	3,51
	Median	53,54	17,40	0,73	24,65	36,30	239,5	18,10	107,00	12,00	4,19	3,42
	Varianz	187,1	25,70	0,07	657,72	90,25	5819	38,87	541,16	86,20	4,47	4,41
	Std	13,68	5,07	0,26	25,65	9,50	62,3	6,23	23,26	9,14	2,11	2,10
<b>T-Test, unpaired, heteroskedatisch</b>	<b>0,03</b>	<b>&gt;0,00001</b>	<b>0,35</b>	<b>&gt;0,00001</b>	<b>0,86</b>	<b>0,03</b>	<b>0,14</b>	<b>0,006</b>	<b>&gt;0,001</b>	<b>0,63</b>	<b>&gt;0,001</b>	

beobachtete B1-Versorgung. Die B2-Versorgung unterhalb des 30. Lebensjahres scheint unzureichend zu sein, die B6-Versorgung dagegen nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Der Lactat Plasma Spiegel ist ab dem 30. Lebensjahr als pathologisch erhöht anzusehen. Die Nüchtern-Glukose ist ab dem 40zigsten Lebensjahr pathologisch erhöht. Für Pyruvat, den Lactat/Pyruvat Quotienten, nüchtern-Insulin, und HOMA fanden sich keine Altersabhängigkeit. ATP zeigte eine Bell-shaped-Curve aber die Korrelation ist nur mittelmäßig.

Abb 6



Abhängigkeit der untersuchten Labor Parameter vom Alter  
Die untersuchten Parameter wurden abhängig vom Alter der untersuchten Personen aufgetragen. Dabei wurden die Werte für die Altersgruppen: > 20 Jahre (N = 28; 14,5+3,1), 21-30 (N = 14; 25,5+3,7), 31-40 (N = 29; 36,6+2,5), 41-50 (N = 83; 45,8+3,0), 51-60 (N = 79; 54,5+2,8), 61-70 (N = 49; 64,4+2,8) und < 71 (N = 27; 76,6+4,3) Jahre berechnet. Die Mittelwerte der Parameter-Gruppen wurden gegen den Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe aufgetragen. Es erfolgte eine lineare oder, wo sinnvoll, eine geometrische (2. Ordnung) Regressionsberechnung.

## Diskussion:

Ein Grundproblem in der Bewertung von Vitamin B1, B2 und B6 Laborwerten ist offensichtlich, dass keine Standard-Referenz-Methode definiert ist (8). Die hier gewählte Analyse Methode hat den Vorteil hoher Sensitivität und Spezifität. Die vorgelegten Daten werden aber der Komplexität der Fragestellung, welche physiologischen Mindest-Konzentrationen von B1, B2, und B6 im Blut eine „reibungslose“ Zellfunktion auf biochemischen Level garantieren, nur bedingt gerecht. Dies zeigt unter anderem das Beispiel in Abbildung 4. Der Patient mit einem B1, B2, und B6 Mangel, zeigt in der Aminosäure Analyse gleichzeitig einen Mangel an Cystein und Taurin (B6-abhängige Synthese) und in der Mineralstoff-Vollblutanalyse Mängel an Zink und Mangan, sowie eine unzureichende Versorgung mit Selen, Chrom, und Kupfer. Diese Spurenelemente sind aber wesentliche Kofaktoren der B6-abhängigen Oxidasen.

Ein weiteres grundsätzliches Problem ergibt sich aus der Definition des Referenzbereiches. Dieser wird auf der Basis der vorliegenden rechtlichen Normen, wie auch der

immer noch nicht zeitgemäßen wissenschaftlichen (wahrscheinlich weil von politischen Intentionen und Zwängen nicht mehr neutral) Diskussion. Der Referenzbereich wird aus der Messung einer kleinen Population von Personen, die – ohne dass dies durch irgendwelche Messungen belegt wird – als „gesund“ definiert wird, festgelegt. Dabei wird eine Gauß-Verteilung der Messwerte angenommen (aber nicht nachgewiesen), als Beleg für eine „normale“ Verteilung der Messwerte, und dann der „Referenzbereich“ als +/- 2 Standard Abweichungen vom Mittelwert definiert. Nehmen wir z.B. den Referenzbereich des Labor Rostock für seine intrazelluläre Vitamin B6 Bestimmung (Abbildung 2) so sehen wir eine Abweichung von Mittelwert (59,4 µg/l) und Median (18,2 µg/l) von Faktor 3,3! Nehmen wir z.B. Parameter wie Selen, dann kann ein Referenzbereich (gemessen in einem anerkannter maßen Selen-Mangelland wie Deutschland) auch nur mehr oder weniger großen Mangel referenzieren, aber keine physiologisch sinnvollen Bereiche wieder geben.

Die Bedeutung von mangelnder B6 Versorgung unter anderem für die Entstehung chronischer Hirnerkrankungen wird in der aktuellen Literatur intensiv diskutiert. Insoweit ist ein B6 Mangel bei 30% der untersuchten Patienten bedenklich. Gleiches gilt aber für den in eben dieser Größe festgestellten Vitamin B2 Mangel. Hier kommt hinzu, dass der für den Energiestoffwechsel wesentliche Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex nicht nur B1, sondern auch B2 abhängig ist, und eine Unterfunktion der Dehydrolipoamid Dehydrogenase schwere neurologische Funktionsstörungen mit unspezifischer Symptomatik zur Folge haben kann<sup>(9)</sup>.

In diesem Jahr sprach in unserer Praxis einen jungen Patienten vor, der mit der Diagnose CFS (chronisches Erschöpfungssyndrom) aus der Charité zu uns kam (die Odyssee über Ärzte und Krankenhäuser war lang und währte bereits mehrere Jahre). Die Hauptbeschwerden waren schwere Muskelschmerzen am ganzen Körper, konsekutiv daraus eine reaktive Depression, Kraftlosigkeit und Schlafstörungen. Der Umfang der Voruntersuchungen war gewaltig. Wir bestimmten nur  $\alpha$ -Liponsäure, und fanden einen fast nicht mehr messbaren Serum-Spiegel. Eine einzige Infusion mit 1200 mg  $\alpha$ -Liponsäure führte – noch während der Infusion – zu einer so markanten Verbesserung der Symptomatik, dass der Patient fassungslos war. Es geht ihm inzwischen wieder gut.

Der wohl wichtigste Befund dieser Untersuchung ist aber die funktionelle Vitamin B1 Defizienz in ca. 70% der untersuchten Personen. Dabei sei darauf hingewiesen, dass die untersuchte Population von Patienten nicht für sich in Anspruch nehmen kann, repräsentativ für Deutschland zu sein. Ganz im Gegenteil muss festgehalten werden, dass diese Patienten, hinsichtlich durchschnittlichem Einkommen, Ausbildung und Ernährungsbewusstsein sicherlich zu den oberen 20% gehören.

Das Beispiel der Familie in Tabelle 1 macht zudem weitere Annahmen wahrscheinlich: Der hier bei allen Familien Mitgliedern festgestellte Vitamin B1 und B2 Mangel hat wahrscheinlich ernährungsphysiologische Hintergründe. Dies ist bei den inzwischen in Deutschland überwiegend angebotenen hoch verarbeiteten Getreide Produkten anzunehmen. Der Unterschied zwischen den Erwachsenen und den Kindern (aus 1. Ehe) hinsichtlich der Vitamin B6 Versorgung, ist deshalb von besonderem Interesse, weil beide Kinder schwere ADHS-Kinder sind. Sie werden gegenwärtig (noch) Leitlinien-gemäß mit Ritalin „ruhig“ gestellt. Unsere Daten für ADHS Kinder zeigen aber schon seit Jahren, dass diese Kinder schwere B-Vitamin Mängel aufweisen, und dass sich die Symptomatik, wie auch das Soziale-, und Schulverhalten, und die Konzentration- und Lernleistung durch hochdosierte B-Vitamin Substitution (B1, B2, B6, B12) wesentlich verbessern, beziehungsweise normalisieren lässt.

Vitamin B1, beziehungsweise der Vitamin-B1-Mangel steht im Zentrum, der heute drängendsten chronischen Erkrankungen: Typ-2-Diabetes<sup>(10)</sup>, Lactacidosis<sup>(11)</sup>, seiner Bedeutung für Stress-Verarbeitung<sup>(12)</sup> und der Synthese verzweigtkettiger Aminosäuren<sup>(13)</sup> und neurologischen Erkrankungen, einschließlich Demenzerkrankungen<sup>(14, 15)</sup>. Die Liste an Übersichtsarbeiten ließe sich problemlos fortsetzen. Das ist aber nicht die Absicht hier. Die in Abbildung 1 dargestellten physiologischen / pathophysiologischen Zusammenhänge für den Energie und Glukose / Fruktose Stoffwechsel zeigt auch klar auf, dass wir die Messwerte in der „Endstrecke“, also z.B. Lactat, Alanin, Cystein, Taurin, Glukose, Insulin und so weiter, nicht isoliert in Beziehung mit dem Mangel an einem Vitamin bringen können (ein besonders schönes Beispiel dafür ist Homocystein), sondern sinnvoller Weise zumindest die „Cor-Funktionalität“, z.B. B1, B2, B6 messen, wenn es z.B. um den Energiestoffwechsel geht, dies aber – ebenso sinnvoller Weise – noch um die Bestimmung der Spurenelemente ergänzen müssen, da Enzyme für ihre Funktion eben nicht nur allosterische Gruppen (Vitamine) sondern auch Katalysatoren (zweiwertige Kationen) brauchen. Al-Daghri konnte in einer Subgruppe von Typ-1Diabetes Patienten aus der Riyadh Cohort Study zeigen, dass erniedrigte Thiamin Plasma Werte significant mit biochemischen Parametern dieser Patienten und diskutieren eine Rolle des Vitamin B1 Mangels für die Entstehung des metabolischen Syndroms<sup>(16)</sup>. In diesem Zusammenhang wird die Arbeit von Ribaya von 1977 interessant der schon damals die Implikation von Vitamin B6 in die erhöhte Fettsynthese und Akkulation im Fettgewebe, bei erhöhter Glukose Utilisation zeigen konnte<sup>(17)</sup>. Ebenso interessant ist in diesem Zusammenhang die Arbeit vom Hammes et al. (auf der auch ein Teil der Abbildung 1 basiert), die zeigen konnten, dass mit Benfothiamin drei wesentliche Stoffwechsel Wege über die Hyperglykämie chronische Schäden verursacht, blockiert werden können<sup>(18)</sup>. Die Arbeitsgruppe von Tormalley konnte zeigen, dass die hohe Prävalenz niedriger Thiamin

Werte, die bei konventioneller Messung durch eine hohe Thiamin-Transporter Aktivität maskiert wird und mit einer hohen renalen Elimination (bei bestehendem Mangel) und Markern für Gefäßerkrankungen korrelieren<sup>(19)</sup>. Johnson et al. machen schließlich auf den wichtigen Zusammenhang von Fruktose als Ursache für ATP- und Phosphat-Depletion der Zelle und gleichzeitig ansteigende Harnsäure Produktion mit den Konsequenzen mitochondrialer Dysfunktion, NAFLD (nicht alkoholische Fettleber), Diabetes und chronischer Inflammation aufmerksam (20). Alaei-Shahmiri und seine Arbeitsgruppe zeigt schließlich in einer Doppel-Blind Cross-Over Studie den Blutdruck senkenden Effekt von Thiamin in Patienten mit Hyperglycämie auf<sup>(21)</sup>.

Unsere Daten werfen auch einige weitere Fragen auf. Die erste bezieht sich auf die schon in Ansätzen diskutierte Sinnhaftigkeit der in Deutschland gebräuchlichen Referenzwerte. Um dies gleich hier klarzustellen, meine Anmerkungen sind keine Labor Kritik. Mir ist sehr wohl bewusst, welche gesetzlichen Bedingungen diese Referenzwerte zugrunde liegen. Aber: Ein Referenzbereich von 4,5 – 19,8 mg/dl für Lactat hat mit einem physiologischen Referenzbereich nichts gemein. Der physiologische Referenzbereich für Lactat ist 0.4 – 1,0 mM in Ruhe (3,6 – 9,0 mg/dl). Daraus ergibt sich auch, dass im Mittel alle untersuchten Patienten einen zu hohen Ruhe-Lactat Wert hatten. Aus der Subanalyse in Tabelle 6 wird deutlich, dass nur 74/309 Patienten, also 23,9% einen Ruhe Lactat Wert < 1 mM aufwiesen. In Verbindung mit Tabelle 1 wird weiterhin deutlich, dass zumindest ein hier beeinflussender Faktor das Übergewicht sein kann, beziehungsweise, mit Verweis auf die Arbeit von Johnson (19) der Konsum von Fruktose in verarbeiteten Lebensmitteln oder Obst [Jüngerhaft, der falsch verstandenen aber Gebetsmühlen artig wiederholte Lehrmeinung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung folgend: „Take 5 a day“ (5 Portionen **OBST** und Gemüse)]. Die alters abhängige Untersuchung der hier gezeigten Parameter unterstützt diese Annahme. Ein zweiter ebenso wenig sinnvoller Referenzbereich ist der des nüchtern-Insulin (2,6 – 24,9 µU/ml). Aus der HOMA Berechnung ergibt sich einfach ( $HOMA = \frac{[nüchtern\ Glukose\ (mg/dl) \times nüchtern\ Insulin\ (\mu U/ml)]}{405}$ ) das bei einem nüchtern Glukose von 100 mg/dl die maximal tolerable nüchtern Insulin Konzentration 4 µU/ml ist. Daraus wiederum ergibt sich, dass im Mittel alle untersuchten Personen nicht nur ein grenzwertig zu hohes nüchtern Glukose, sondern ein 2,3 fach erhöhtes nüchtern Insulin aufwiesen, was konsekutiv zu einer im Mittel bei allen Personen festgestellten Insulin Resistenz führt. Auch hier ist interessant, dass die mittlere Nüchtern-Glukose altersabhängig ist. Vitamin B1-Mangel ist aber gerade für diese Glukosestoffwechsel Pathophysiologie verantwortlich.

Warum konnten wir dann zwischen der „niedrigen“ und „hohen“ Vitamin B1 Subgruppe keine signifikante Verbesserung dieser Parameter feststellen, und auch in der Subanalyse der mit B-Vitamin behandelten 24 Personen nur

marginale Verbesserungen, während die Lactat-Subanalyse für ein höheres mittleres Lactat deutlich signifikante höhere Werte für nüchtern-Glukose, nüchtern Insulin und den HOMA auswies?

Die Antwort liegt wahrscheinlich in einem zu kleinen Unterschied in der Vitamin-B1-Konzentration in der Gesamtgruppe, wie auch in der Treatment Subgruppe. Eine Therapie mit 84 mg Thiamin Hydrochlorid führte zwar zu einer im paired T-Test signifikanten aber doch nur marginalen Anhebung des Serum B1 Spiegels. Die Aufnahme von Thiamin Hydrochlorid im Darm ist nicht besonders gut im Vergleich z.B. von Benfothiamin (5-fach höher), und die Renale Elimination von Thiamin Hydrochlorid relativ schnell. Sie erfolgt in drei Phasen, wobei die  $\beta$ -Halbwertszeit 0,15 Std., die  $\beta$ -Halbwertszeit 1 Std, und die terminale Phase im Mittel 2 Tage beträgt. Die physiologisch entscheidenden Kompartimente, den intrazellulären Raum, können wir nicht messen. Es ist bekannt, dass bei einer langfristigen Depletierung von B-Vitaminen, die zelluläre Aufnahme Schranke nur mit hohen Konzentrationen an B-Vitaminen überschritten, und die normale physiologische Funktionalität restituiert werden kann. Unsere substituierten Patienten wurden mit Thiamin Hydrochlorid substituiert und nicht mit Benfothiamin. Zudem ist aus Studien mit Typ-2-Diabetikern bekannt, dass positive Veränderungen der diabetes-spezifischen Parameter erst ab einer Thiamin Substitution von 300 mg/d erzielt wurden (z.B. Ref. 21).

Aus den bisher vorliegenden Daten, vor dem bekannten Hintergrund, muss geschlossen werden, dass signifikante Vitamin B1 abhängige Stoffwechsel Normalisierungen zumindest initial wesentlich höhere B1 Substitutionen verlangen. Dies ist neben der Erkenntnis eines als epidemisch



#### Autor

**Dr. med. Dipl. biol.  
Bernd Michael Löffler**

Institut für mitochondriale Medizin  
Pfalzburger Str 43-44, 10717 Berlin  
sekretariat@imm.institute  
Tel: +49 (0) 30 609815970  
Fax: +49 (0) 30 609815979

zu bezeichnenden B1, B2, und B6 Mangels in Deutschland, der voraussichtlich wesentlichen Anteil an der Obesitas und Typ-2-Diabetes Problematik dieses Landes hat vielleicht die 2. Wichtigste Erkenntnis dieser Untersuchung. Es kommt hinzu, dass es in Deutschland bisher keine B2 und B6 Präparate gibt, mit der man Spezial-Indikationen wie z.B. Migräne und PMS sinnvoll behandeln könnte. Wir machen dies seit einigen Jahren recht erfolgreich, sind dabei aber bisher auf Vitamin Präparate aus den USA angewiesen.

#### Danksagung:

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Volker von Baehr (Ärztliche Leitung) und Frau Dr. Karin Hüsker, beide tätig am Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR herzlich für die seit Jahren bestehende enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken. Ohne deren Unterstützung wäre die schnelle Daten Zusammenstellung, die die Basis für diesen Artikel darstellt, nicht möglich gewesen. Ebenso bedanke ich mich für die Überlassung der Abbildungen 2-4. «

Fotos: Maksym Yemelyanov – Fotolia (S. 18), euthymia – Fotolia (S. 23)

#### Literatur:

1. Itokawa Y. and Cooper JR (1970) "Ion movements and Thiamin. II. The release of the vitamin from membrane fragments." *BBA* 196: 274-284
2. La Selva M et al. (1996) Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions." *Diabetologia* 39: 1263-1268
3. Schoenen J., Jacqy J., and Lenaerts M. (1998) "Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis." *Neurology* 50: 466-470
4. Harrison A.R., Kasidas G.P., Rose G.A. (1981) "Hyperoxaluria and recurrent stone formation apparently cured by short courses of pyridoxine." *Br Med J* 282: 2097-2098
5. Guzman F.J.L. et al. (1989) „Karpaltunnel-Syndrom und Vitamin B6.“ *Klein Wschr* 67: 38-41
6. Brush M.G. et al. (1988) "Pyridoxine in the treatment of premenstrual syndrome: a retrospective survey in 630 patients." *Br J Clin Pract* 42: 448-452
7. Informationen zum ID-Vit® Bioassay: <http://www.imd-berlin.de/de/fachinformationen/diagnostikinformationen/b-vitamine-messung-der-bioaktivitaet-mittels-id-vitr-test.html>
8. Jake T.B. et al. (2017) "Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges" *Clin Chem Lab Med*; DOI 10.1515/cclm-2017-0054
9. Pagon R. A. et al. (2017) „Dihydroliipoamide Dehydrogenase Deficiency“ *NCBI Bookshelf*. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health
10. Riaz S. (2015) "Study of Protein Biomarkers of Diabetes Mellitus Type 2 and Therapy with Vitamin B1" *Journal of Diabetes Research* Volume 2015, Article ID 150176, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/150176>
11. Luft F.C. (2001) "Lactic Acidosis Update for Critical Care Clinicians" *J Am Soc Nephrol* 12: S15-S19
12. Manor M.M. (2000) "Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements" *Am J Clin Nutr* 72(suppl):598S-606S
13. David T. (2006) "Lessons from Genetic Disorders of Branched-Chain Amino Acid Metabolism" *J. Nutr.* 136: 243S-249S
14. Spector R. and Johanson C.E. (2007) "Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: Focus on Vitamins B and E." *J Neurochemistry* 103: 425-438
15. Chen Z., and Zhong C. (2013) "Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies." *Progress in Neurobiology* 108: 21-43
16. Al-Daghri N. M. et al. (2015) "Biochemical changes correlated with blood thiamine and its phosphate esters levels in patients with diabetes type 1 (DMT1)." *Int J Clin Exp Pathol* 8(10):13483-13488
17. Ribaya JD and Gershoff SN (1977) "Effects of vitamin B6 deficiency on liver, kidney, and adipose tissue enzymes associated with carbohydrate and lipid metabolism, and on glucose uptake by rat epididymal adipose tissue." *J Nutr* 107(3):443-52
18. Hammes HP et al. (2003) "Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy." *Nat Med* 9(3):294-9. Epub 2003 Feb 18.
19. Thornalley P.J. et al. (2007) "High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease." *Diabetologia* 50:2164-2170
20. Johnson R. J. et al. (2013) "Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity." *Diabetes* 62:3307-3315
- Alaei-Shahmiri F. et al. (2015) "The impact of thiamine supplementation on blood pressure, serum lipids and C-reactive protein in individuals with hyperglycemia: a randomised, double-blind cross-over trial." *Diabetes Metab Syndr* 9(4):213-21