

## Bei Parkinson auf den Vitamin-B<sub>12</sub>-Status achten

**Das gehäufte Auftreten von Polyneuropathien bei Parkinson-Patienten kann auf einem Mangel an dem Biofaktor Vitamin B<sub>12</sub> beruhen, der sich unter der Therapie mit L-Dopa entwickelt.**

Über ein Drittel der Patienten mit Parkinson Disease (PD), die mit L-Dopa behandelt werden, können eine Polyneuropathie entwickeln. Obwohl pathogene Wirkmechanismen nach wie vor unklar bleiben, werden komplexe Zusammenhänge zwischen peripheren neurodegenerativen Prozessen und neurotoxischen Levodopa-Stoffwechselprodukten wie Homocystein diskutiert.<sup>1</sup> L-Dopa führt zu einer Hyperhomocysteinämie als Folge der L-Dopa-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass erhöhte Homocysteinspiegel den dopaminergen Zelltod bei der Parkinson-Krankheit durch neurotoxische Wirkungen beschleunigen könnten.<sup>2</sup>

Das Ausmaß der Hyperhomocysteinämie der PD-Patienten wiederum ist vom Vitamin-B<sub>12</sub>- (und Folsäure-Status) abhängig.<sup>3</sup> 2017 wurde eine Metaanalyse an 15 wissenschaftlichen Arbeiten veröffentlicht, die diese Zusammenhänge bestätigte: Zum einen wurde die enge Korrelation zwischen Hyperhomocysteinämie und PD dokumentiert und zum anderen zeigten die PD-Patienten unter L-Dopa-Therapie neben höheren Homocysteinspiegeln niedrigere Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Serumwerte im Vergleich zu den Kontrollgruppen.<sup>4</sup>

### **L-Dopa-Therapie korreliert mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Status**

Epidemiologische Studien zeigen also, dass es unter L-Dopa-Therapie zu einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kommen kann.<sup>5,6</sup> Insbesondere eine direkte intestinale Zufuhr von L-Dopa erhöht bei den meisten Patienten aufgrund von Resorptionsstörungen das Risiko für einen persistierenden Mangel an Vitamin B<sub>12</sub>, der sich klinisch mit einer axonal senso-motorischen Polyneuropathie manifestieren kann.<sup>7</sup> Weniger gut untersucht, aber ebenfalls dokumentiert ist der Status der Vitamin-B<sub>12</sub>-Blutwerte bei oraler L-Dopa-Medikation. Auch hier kann von einem erhöhten Risiko für einen Mangel ausgegangen werden.<sup>8</sup>

Andere Studien untersuchten die klinischen Auswirkungen eines durch L-Dopa verursachten Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels. Beispielhaft wird hier eine Studie vorgestellt, die Stimmung, klinische Manifestationen und kognitive Dysfunktion von mit L-Dopa behandelten Parkinson-Patienten prüfte und wiederum signifikant niedrigere Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folat-Serumspiegel im Vergleich zu Kontrollpatienten nachweisen konnte. Kognitiv beeinträchtigte PD-Patienten zeigten im Vergleich zu kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten einen signifikant niedrigeren Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel im Serum, während depressive Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten signifikant niedrigere Serumfolat Spiegel aufwiesen.<sup>9</sup> Auch konnte eine Studie von 2020 nachweisen, dass höhere Serumvitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel bei der Parkinson-Diagnose mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer späteren Demenz korrelieren.<sup>10</sup>

#### **Blutuntersuchung unterstützt Diagnose:<sup>11</sup>**

- Normbereich: Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel: 200 - 1.000 ng/l
- Serumwerte unter 200 ng/l: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sicher

- Bei Serumwerten zwischen 200 und 400 ng/l: zusätzliche Messung von Holotranscobalamin (Holo-TC)
- Holo-TC-Serumwerte < 35 pmol/l: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sicher
- Bei Holo-TC-Serumwerten zwischen 36 und 55 pmol/l: Messung von Methylmalonsäure (MMA) und/oder Homocystein
- MMA und Homocystein häufen sich als intrazelluläre Metabolite von Vitamin-B<sub>12</sub>-abhängigen Reaktionen im Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel an.
- Bei MMA-Serumspiegeln > 300 nmol/l bzw. > 0,4 µmol/l und Homocystein-Serumspiegeln > 10 µmol/l: intrazellulärer manifester Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

### **Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann zu Neuropathie führen**

Neben einer megaloblastären Anämie, kognitiven und zerebralen Störungen zeigt sich ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel neurologisch mit einer funikulären Myelose: es kommt zu Leitungsstörungen der Nervenbahnen im Hinterstrangsystem und der Pyramidenseitenbahnen des Rückenmarkes, aber auch in den peripheren sensiblen Nervenfasern mit der Folge einer Neuropathie-Entwicklung. Der medikamentöse Ausgleich des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels ist durch die Verfügbarkeit einer hochdosierten oralen, gut verträglichen Form erleichtert worden, die eine vom Intrinsic-Faktor unabhängige Aufnahme durch passive Diffusion im gesamten Dünndarm ermöglicht und von den meisten Patienten einer parenteralen Substitution vorgezogen wird.<sup>12,13,14</sup>

### **Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel unter L-Dopa-Therapie vermeiden**

Durch wissenschaftliche Untersuchungen dokumentiert ist also:

- Unter L-Dopa-Therapie bei PD-Patienten besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Neuropathie, einer Hyperhomocysteinämie sowie eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels.<sup>15</sup>
- Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel wird mit der Entwicklung einer Neuropathie in Verbindung gebracht und der Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann durch gezielte Supplementierung ausgeglichen werden.

Kann durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplemente auch die L-Dopa-bedingte Neuropathie der PD-Patienten durch Ausgleich eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels behandelt werden? Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es zwar Hinweise, aber noch zu wenig aussagekräftige Ergebnisse,<sup>16,17</sup> und auch die Gesellschaft für Biofaktoren betont die Notwendigkeit gut designter Studien, um den potentiellen Nutzen einer Vitamin-B<sub>12</sub>-Therapie zu bestätigen. Dem Ausgleich eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels unter L-Dopa-Therapie kann jedoch uneingeschränkt zugestimmt werden. Trotz der in der Regel hohen Anzahl einzunehmender Arzneimittel, was die Medikamenten-Compliance beeinträchtigen kann, sollte daher der Vitamin-B<sub>12</sub>-Status der PD-Patienten unter L-Dopa regelmäßig geprüft und bei nachgewiesenem Mangel durch eine orale Supplementierung ausgeglichen werden.

### **Literatur:**

<sup>1</sup> Romagnolo A et al.: Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract* 2021 Nov 8, 6(2): 96-103

<sup>2</sup> Qureshi GA et al.: Is the deficiency of vitamin B12 related to oxidative stress and neurotoxicity in Parkinson's patients? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008 Feb, 7(1):20-27

<sup>3</sup> Lökk K: Treatment with levodopa can affect latent vitamin B12 and folic acid deficiency. *Lakartidningen* 2003 Aug 28, 100(35): 2674-2677

<sup>4</sup> Xie Y et al.: Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folat levels with cognitive function in

- 
- Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2017 Jan, 636: 190-195
- <sup>5</sup> Martín-Fernández JJ et al.: Homocysteine and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2010 Feb, 50 (3): 145-151
- <sup>6</sup> Klein, F. Parkinson-Therapie: Her mit den Vitaminen!. *DNP* 2015, 16: 14ff
- <sup>7</sup> Uncini A et al.: Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015, 86: 490-495
- <sup>8</sup> Jost W et al.: Kontinuierliche intestinale L-Dopa-Gabe und B-Vitamine: Was ist zu beachten? *Akt Neurol* 2013, 40: 343-345
- <sup>9</sup> Triantafyllou NI et al.: Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: their relationship to clinical manifestations, mood and cognition. *Parkinsonism Relat Disord* 2008, 14(4): 321-325
- <sup>10</sup> McCarter SJ et al.: Higher vitamin B12 level at Parkinson's disease diagnosis is associated with lower risk of future dementia. *Parkinson Relat Disord* 2020 Apr, 73: 19-22
- <sup>11</sup> Reiners K: Vitaminkrankheiten. In: Hoffmann GF, Grau AJ (Hrsg): *Stoffwechselerkrankungen in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme, 2004, 163-176
- <sup>12</sup> Andrés et al.: Systematic review and pragmatic clinical approach to oral and nasal vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin) treatment in patients with vitamin B12 deficiency related to gastrointestinal disorders. *J Clin Med* 2018, 7 (304)
- <sup>13</sup> Bolaman Z et al.: Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* 2003, 25(12)
- <sup>14</sup> Vidal-Alaball JV et al.: Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database. Syst Rev* 2005 Jul, 20(3)
- <sup>15</sup> Dong B et al.: Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels in Parkinson's disease in China: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020 Jan, 188: 105587
- <sup>16</sup> Dietiker C et al.: Characterization of vitamin B12 supplementation and correlation with clinical outcomes in a large longitudinal study of early Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2019 May, 12(2): 91-96
- <sup>17</sup> Rispoli V et al.: Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand* 2017 Dec, 136(6): 660-667