

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt-

**Der Einfluß von Vitamin B12-Mangel auf Schweregrad und  
Krankheitsverlauf  
bei Morbus Alzheimer und Major Depression**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Mehnert, Cordula Maria

aus Braunschweig

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Erfurth

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Anette Kersting

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt-  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Rothermundt  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Erfurth

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Der Einfluß von Vitamin B12-Mangel auf Schweregrad und Krankheitsverlauf bei Morbus Alzheimer und Major Depression Cordula Mehnert**

Die Rolle des Vitamin B12 im Zusammenhang mit der Pathogenese verschiedener degenerativer Erkrankungen ist lange bekannt. Zahlreiche Studien untersuchten mögliche Zusammenhänge mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, vor allem der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Depression. Die Studienlage hierzu zeigt unterschiedliche Ergebnisse: Sowohl bezüglich des Zusammenhanges einer B12-Hypovitaminose mit der Prävalenz beider Erkrankungen als auch bezüglich des Schweregrades der Alzheimerdemenz und des B12-Spiegels liegen gegensätzliche Untersuchungsergebnisse vor.

Die vorliegende Studie bestätigt an Kollektiven zweier Kliniken die Zusammenhänge zwischen Vitamin B12-Spiegel und Alzheimerdemenz sowie Depression: Unter den insgesamt 371 untersuchten Patienten litten 202 Patienten an einer Alzheimer-Erkrankung und 169 an einer Depression.

Als standardisierte Instrumente wurden MMST, MADRS und SIDAM verwendet. Die Patientengruppen wurden nach Diagnose sowie nach Höhe des B12-Spiegels gebildet. Abhängige Variable war der Schweregrade der Erkrankung (MMST, MADRS, SIDAM). Ebenso wurde die Auftretenshäufigkeit zusätzlicher psychopathologischer Phänomene außerhalb der kognitiven Defizite bei Alzheimer-Demenz (Delir, Wahn, Depression) erfasst und verglichen.

Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit einer Alzheimererkrankung bei Vorliegen einer B12-Hypovitaminose erheblich schwerere klinische Symptomatik entwickeln, als Alzheimerpatienten mit einem normalen oder hohen B12-Serumspiegel. Dies gilt sowohl für kognitive Defizite als auch für zusätzliche Syndrome wie Delir, Wahn und Depression. Ebenso übereinstimmend in beiden großen Kollektiven zeigt sich bei Patienten mit niedrigen B12-Spiegeln eine stärker ausgeprägte Depression. Diese Effekte zeigen sich bereits bei B12-Spiegeln zwischen 150 und 500pg/ml.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die Untersuchung des Vitamin B12-Spiegels bei psychiatrischen Patienten unabdingbar zum Routine-Screening dazugehören muß. Ebenso sollte eine eher frühzeitige Substitution auch schon bei niedrig-normalen B12-Werten erfolgen, um bei bestehenden psychiatrischen Erkrankungen (vor allem Demenz und Depression) die Schwere des psychopathologischen Verlaufs zu mindern.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2007

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung	S. 1
1.2 Exkurs über demographische Aspekte von Alter und Krankheit	S. 1
2. Vitamin B12	S. 4
2.1 Vorkommen von Vitamin B12	S. 5
2.2 Absorption	S. 6
2.3 Metabolische Funktion des Vitamin B12	S. 7
2.4 Pathochemische Auswirkungen eines Vitamin B12-Mangels	S. 9
2.5 Pathobiochemie der Hyperhomocysteinämie	S. 11
2.6 Klinische Syndrome des Vitamin B12-Mangels	S. 12
2.7 Neurologische und psychiatrische Symptome bei Vitamin B12-Mangel	S. 14
2.8 Ursachen für Vitamin B12-Mangel	S. 14
3. Demenz	S. 17
3.1 Definition	S. 17
3.2 Die Kriterien der Demenz nach ICD-10	S. 17
3.3 Differentialdiagnose der dementiellen Erkrankung	S. 18
3.4 Klassifikation	S. 19
3.5 Die Demenz vom Alzheimer-Typ	S. 21
3.6 Ursache und Entstehung der Alzheimer-Demenz	S. 24
3.6.1 Genetische Faktoren	S. 24
3.6.2 Histopathologische Veränderungen	S. 25
3.6.3 Senile Plaques	S. 25
3.6.4 Neurofibrilläre Pathologie	S. 26
3.6.5 Cerebrale Amyloidangiopathie	S. 27
3.6.6 Synapsenverlust und neuronaler Zelluntergang	S. 27
3.6.7 Transmittersysteme	S. 28
4. Depression	S. 29
5. Zusammenfassende Studienergebnisse / Studienlage	S. 30
5.1 Methodisches Vorgehen	S. 38
5.2 Laborchemische Parameter: B12-Spiegel	S. 40
5.3 Psychometrische Daten	S. 41
5.3.1 MMST	S. 41
5.3.2 MADRS	S. 41

5.3.3 SIDAM	S. 41
5.4 Angewandte prüfstatistische Verfahren	S. 42
5.5 Münchner Daten	S. 43
5.5.1 Patienten mit Alzheimer-Demenz	S. 44
5.5.1.1 Ergebnisse der Prüfstatistik	S. 44
5.5.1.2 B12-Serumspiegel / MMST	S. 44
5.5.1.2.1 Korrelative Zusammenhänge	S. 44
5.5.1.2.2 Mittelwertvergleich	S. 45
5.5.1.3 B12-Spiegel / SIDAM	S. 46
5.5.1.3.1 Korrelative Zusammenhänge	S. 46
5.5.1.3.2 Mittelwertvergleich	S. 47
5.5.1.4 Gesamtfazit	S. 48
5.5.1.4.1 MMST	S. 48
5.5.1.4.2 SIDAM	S. 48
5.5.1.4.3 Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit der Variablen B12 und Aufreten von Deliren, Wahn und Depression	S. 49
5.5.1.4.3.1 Delire	S. 49
5.5.1.4.3.2 Wahn / AD	S. 50
5.5.1.4.3.3 Depression / AD	S. 51
5.5.2 Patienten mit Depression	S. 52
5.5.2.1 Ergebnisse der Prüfstatistik	S. 52
5.5.2.2 B12-Serumspiegel / MADRS	S. 52
5.5.2.2.1 Korrelative Zusammenhänge	S. 52
5.5.2.2.2 Mittelwertvergleich	S. 54
5.5.2.3 Gesamtfazit	S. 54
5.6 Ingolstädter Daten	S. 55
5.6.1 Patienten mit Alzheimer-Demenz	S. 55
5.6.1.1 Ergebnisse der Prüfstatistik	S. 55
5.6.1.2 B12-Serumspiegel / MMST	S. 55
5.6.1.2.1 Korrelative Zusammenhänge	S. 55
5.6.1.2.2 Mittelwertvergleich	S. 56
5.6.1.3 B12-Spiegel / SIDAM	S. 57
5.6.1.3.1 Korrelative Zusammenhänge	S. 57
5.6.1.3.2 Mittelwertvergleich	S. 58

5.6.1.4 Gesamtfazit	S. 59
5.6.1.4.1 MMST	S. 59
5.6.1.4.2 SIDAM	S. 59
5.6.1.4.3 Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit der Variablen B12 und Auftreten von Delirien, Wahn und Depression	S. 60
5.6.1.4.3.1 Delire	S. 60
5.6.1.4.3.2 Wahn / AD	S. 61
5.6.1.4.3.3 Depression /AD	S. 62
5.6.2 Patienten mit Depression	S. 63
5.6.2.1 Ergebnisse der Prüfstatistik	S. 63
5.6.2.2 B12-Serumspiegel / MADRS	S. 63
5.6.2.2.1 Korrelative Zusammenhänge	S. 63
5.6.2.2.2 Mittelwertvergleich	S. 64
5.6.2.3 Gesamtfazit	S. 65
5.7 Gesamtstichprobe	S. 66
5.7.1 Alzheimerpatienten München: Korrelative Zusammenhänge	S. 66
5.7.1.1 Vitamin B12 / MMST	S. 66
5.7.1.2 Vitamin B12 / SIDAM	S. 66
5.7.2 Depression München: Korrelative Zusammenhänge	S. 66
5.7.3 Alzheimerpatienten Ingolstadt: Korrelative Zusammenhänge	S. 66
5.7.3.1 Vitamin B12 / MMST	S. 66
5.7.3.2 Vitamin B12 / SIDAM	S. 67
5.7.4 Depression Ingolstadt: Korrelative Zusammenhänge	S. 67
5.7.5 Gesamtstichprobe beider Kliniken Alzheimerpatienten: Korrelative Zusammenhänge	S. 67
5.7.5.1 Vitamin B12 / MMST	S. 67
5.7.5.2 Vitamin B12 / SIDAM	S. 67
5.7.6 Gesamtstichprobe beider Kliniken Depression: Korrelative Zusammenhänge	S. 67
5.7.7 Gesamtfazit	S. 68
6. Diskussion	S. 68
7. Literaturverzeichnis	S. 73
8. Danksagung	S. 80
9. Lebenslauf	S. 81

## Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

### Abbildungen:

Abb. 1: Vitamin B12	S. 4
Abb. 2: Homocystein-Stoffwechsel	S. 8
Abb 3: Homocystein-Metabolismus	S. 9
Abb. 4: Ursachen für Cobalaminmangel	S. 16
Abb. 5: Formen der Demenz mit prozentualer Häufigkeit	S. 18

### Tabellen:

Tab. 1: Neurologische und psychiatrische Symptome bei Vitamin B12-Mangel	S. 14
Tab. 2 : Potentiell behandelbare und reversible Demenzursachen	S. 21
Tab. 3: Kognitive Beeinträchtigungen bei AD	S. 23
Tab. 4: Genetische Untersuchungen bei AD	S. 25
Tab. 5: Übersicht Studienlage zu B12-Mangel bei Alzheimer und Depression	S. 37
Abb. 6: München Alzheimer B12/MMST B12<150pg/ml	S. 44
Abb. 7: München Alzheimer B12/MMST B12 150-500pg/ml	S. 44
Abb. 8: München Alzheimer B12/MMST B12 >500pg/ml	S. 45
Abb. 9: München Alzheimer B12/SIDAM B12 <150pg/ml	S. 46
Abb. 10: München Alzheimer B12/SIDAM B12 150-500pg/ml	S. 46
Abb. 11: München Alzheimer B12/SIDAM B12 >500pg/ml	S. 47
Abb. 12: München Alzheimer Delire B12 <150 zu 150-500pg/ml	S. 49
Abb. 13: München Alzheimer Delire B12 <150 zu >500pg/ml	S. 49
Abb. 14: München Alzheimer Delire B12 150-500 zu >500pg/ml	S. 49
Abb. 15: München Alzheimer Wahn B12 <150 zu 150-500pg/ml	S. 50
Abb. 16: München Alzheimer Wahn B12 <150 zu >500 pg/ml	S. 50
Abb. 17: München Alzheimer Wahn B12 150-500 zu >500pg/ml	S. 50
Abb. 18: München Alzheimer Depression B12 <150 zu 150-500pg/ml	S. 51
Abb. 19: München Alzheimer Depression B12 <150 zu >500pg/ml	S. 51
Abb. 20: München Alzheimer Depression B12 150-500 zu >500pg/ml	S. 51
Abb. 21: München Depression B12/MADRS B12 <150pg/ml	S. 52
Abb. 22: München Depression B12/MADRS B12 150-500pg/ml	S. 53
Abb. 23: München Depression B12/MADRS B12 >500pg/ml	S. 53
Abb. 24: Ingolstadt Alzheimer B12/MMST B12 <150pg/ml	S. 55
Abb. 25: Ingolstadt Alzheimer B12/MMST B12 150-500pg/ml	S. 56
Abb. 26: Ingolstadt Alzheimer B12/MMST B12 >500pg/ml	S. 56



Abb. 27: München Alzheimer B12/SIDAM B12 <150pg/ml	S. 57
Abb. 28: Ingolstadt Alzheimer B12/SIDAM B12 150-500pg/ml	S. 58
Abb. 29: Ingolstadt Alzheimer B12/SIDAM B12 >500pg/ml	S. 58
Abb. 30: Ingolstadt Alzheimer Delire B12 <150 zu 150-500pg/ml	S. 60
Abb. 31: Ingolstadt Alzheimer Delire B12 <150 zu >500pg/ml	S. 60
Abb. 32: Ingolstadt Alzheimer Delire B12 150-500 zu >500pg/ml	S. 60
Abb. 33: Ingolstadt Alzheimer Wahn B12 <150 zu 150-500pg/ml	S. 61
Abb. 34: Ingolstadt Alzheimer Wahn B12 <150 zu >500pg/ml	S. 61
Abb. 35: Ingolstadt Alzheimer Wahn B12 150-500 zu >500pg/ml	S. 61
Abb. 36: Ingolstadt Alzheimer Depression B12 <150 zu 150-500pg/ml	S. 62
Abb. 37: Ingolstadt Alzheimer Depression B12 <150 zu >500pg/ml	S. 62
Abb. 38: Ingolstadt Alzheimer Depression B12 150-500 zu >500pg/ml	S. 62
Abb. 39: Ingolstadt Depression B12/MADRS B12 <150pg/ml	S. 63
Abb. 40: Ingolstadt Depression B12/MADRS B12 150-500pg/ml	S. 64
Abb. 41: Ingolstadt Depression B12/MADRS B12 >500pg/ml	S. 64

## **1. Einleitung**

Die Rolle des Vitamin B12 bei der Pathogenese verschiedener degenerativer Erkrankungen ist lange bekannt, bereits Addison (1858) beobachtete bei der Beschreibung der perniziösen Anämie (lange vor der Entdeckung des Vitamin B12), dass bei Patienten mit dieser Erkrankung „the mind occasionally wonders“. Bei der Autopsie von Perniciosa-Patienten sah man perivaskuläre Degenerationen der weißen Substanz, des Corpus callosum und des Tractus opticus sowie entsprechende Veränderungen auch des Rückenmarks (u.a. Woltman, 1918, Adams und Kubik, 1944, zitiert in Martin, 1988). Zahlreiche Studien der letzten ca. 20 Jahre beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin B12 und Demenzerkrankungen. Während in den früheren Studien der 70er und 80er Jahre das Augenmerk zum Teil auf psychiatrische und neurologische Symptome, kognitive Defizite oder dementielle Syndrome im Allgemeinen gerichtet ist, wurde in den letzten ca. 10 Jahren in Kenntnis der biochemischen Zusammenhänge zwischen B12, Folsäure, Homocystein und Alzheimer-Erkrankung vorwiegend die Alzheimer-Erkrankung im Zusammenhang mit Vitamin B12 untersucht. Aber auch die affektiven Störungen, insbesondere die Depression, wurden unter dem Aspekt eines möglichen Zusammenhangs mit Vitamin B12-Mangel wissenschaftlich untersucht.

Die folgende Studie hat sich zum Ziel gesetzt, Zusammenhänge zwischen Vitamin B12-Spiegel und Alzheimer-Erkrankung sowie Depression unter besonderer Berücksichtigung unterschiedlicher Kriterien der Erkrankung zu untersuchen.

### **1.2 Exkurs über demographische Aspekte von Alter und Krankheit**

Ein hohes Alter zu erreichen war historisch stets ein bedeutsames individuelles Ziel. Hochaltrigen Menschen wurde allerdings nicht zu allen Zeiten und in allen Kulturen gesellschaftliche Hochachtung entgegengebracht. Insbesondere die negativen körperlichen Begleiterscheinungen des hohen Alters wurden in der Vergangenheit deutlich thematisiert. Der demographische Wandel, der eine Zunahme gerade der Zahl der hochaltrigen Menschen mit sich gebracht hat, hat in der heutigen Zeit dazu geführt, die Wünschbarkeit eines hohen Alters in Frage zu stellen und Hochaltrigkeit sogar als eine erhebliche Belastung für die Gesellschaft zu empfinden. Die höchsten Altersstufen sind mit Vorstellungen von Krankheit, Hilfs- und Pflegebedürftigkeit besetzt, so dass die Bewunderung für Menschen, die ein so hohes Lebensalter erreicht haben, in den Hintergrund gedrängt wird. Auf der gesellschaftlichen Ebene wird nicht selten die Bereitschaft

in Frage gestellt, die Lasten des hohen Alters weiterhin zu tragen (Vierter Altenbericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland, 2002).

Die Lebensbedingungen in modernen Gesellschaften haben die Phasen des Alters zu einem Lebensabschnitt gemacht, den die meisten Menschen erleben werden, auch in die Phase des sehr hohen Alters werden viele Menschen eintreten. Deutschland ist heute weltweit das Land mit dem vierthöchsten Durchschnittsalter der Bevölkerung (nach Japan, Italien und der Schweiz) und das Land mit dem dritthöchsten Anteil der Bevölkerung ab 60 Jahren (nach Italien und Griechenland) (United Nations Population Deviations, 2001). Die demographische Alterung wird sich auch in den nächsten Jahrzehnten fortsetzen, begleitet von einer Abnahme der Bevölkerungszahl. Es wird damit gerechnet, dass in 50 Jahren rund 36 % der Bevölkerung 60 Jahre und älter sind.

Mit der Zunahme des Anteils alter Menschen an der Bevölkerung ist untrennbar verbunden eine Zunahme der Erkrankungen des Alters, wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Gefäßerkrankungen, Gelenkerkrankungen, im Besonderen auch eine erhebliche Zunahme der dementiellen Syndrome und Demenzerkrankungen. Auch im mittleren Lebensalter können Demenzen auftreten, die Prävalenz präseniler Demenzen ist jedoch sehr niedrig. Es liegen nur wenige epidemiologische Untersuchungen über präsenile Demenzen vor. Wenige Studien, die auch jüngere Altersgruppen einbezogen haben, beschreiben die Rate der präsenilen Demenz im Alter zwischen 30 und 59 Jahren mit etwa 0,1 % (Hoffmann et al, 1991), im Alter zwischen 55 und 64 Jahren bei 0,4 %. (Ott et al, 1995) (Vierter Altenbericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland, 2002).

Depressionen gehören nach den dementiellen Syndromen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Alter. In Abhängigkeit von den verwendeten Fallkriterien über leichte depressive Verstimmung bis zur Diagnose einer Major Depression findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben von Häufigkeiten. In der Berliner Altersstudie lagen schwere Depressionen bei 5,8 % der über 70-jährigen Personen vor (Helmchen et al, 1996).

Übereinstimmend zeigen alle bislang durchgeführten Bevölkerungsstudien, dass die Prävalenz der Demenz mit dem Alter deutlich zunimmt. Sie liegt bei den 65 bis 69jährigen bei etwa 3 – 5 %, steigt im Abstand von etwa 5 Altersjahren um ca. diesen Faktor an und liegt bei den 90jährigen und älteren bei über 30 %. Die Wahrscheinlichkeit einer 65jährigen Frau, in der ihr noch verbleibenden Lebenszeit an einer Demenz zu

erkranken, liegt unter Berücksichtigung ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung von 77 Jahren bei 34,5 %. Somit ist die Demenz eine der häufigsten und folgenreichsten psychiatrischen Erkrankungen im höheren Alter, die neben den außergewöhnlichen Belastungen für Betroffene und Pflegende mit hohen gesellschaftlichen Kosten verbunden ist (Vierter Bericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland, 2002).

Im Zuge der Veränderung der Alterspyramide fanden in den letzten Jahren zahlreiche groß angelegte Studien statt, die die Risikofaktoren, die zu chronischen Erkrankungen des Alters führen (Osteoporose, Herz-Kreislauf, Diabetes) untersuchten. Sowohl wissenschaftliche als auch populär-wissenschaftliche Untersuchungen beschäftigen sich zum Teil sehr ausführlich mit „Anti-aging Konzepten“. Hierbei spielen Sport, Ernährung und Lebensweise eine erhebliche Rolle. Auch die Rolle der Vitamine und Spurenelemente bei der Entstehung von Erkrankungen des Alters steht immer wieder zur Diskussion.

Die bisher wesentlichen Risikofaktoren für die Manifestation eines Demenzsyndroms bzw. einer Alzheimer-Krankheit wurden in einer groß angelegten Untersuchung als Metaanalyse von Hendrie (1998) ausführlich untersucht. Hier wurde als unbestrittener Hauptrisikofaktor für das Demenz-Syndrom im Allgemeinen wie auch für die Alzheimer-Krankheit im Besonderen das hohe Alter beschrieben, der zweite sichere Risikofaktor ist die familiäre Belastung. Als weitere, jeweils wahrscheinliche bis unsichere Risikofaktoren für die Demenzerkrankung (im Besonderen für die Alzheimer-Demenz) wurden die Isoformen des Apolipo-Protein E als Risikomodulatoren gefunden. Hier sei die Isoform Apo-E-4 als autosomal dominante Mutation mit einem höheren Risiko, vor allem der Alzheimer-Krankheit, assoziiert (Slooter et al, 1998). Ebenso als unsichere Faktoren galten Diabetes mellitus, anamnestiche Depressionen, sozialer Status, Rauchen, Vitamin B12-Mangel und körperliche Inaktivität.

## 2. Vitamin B12

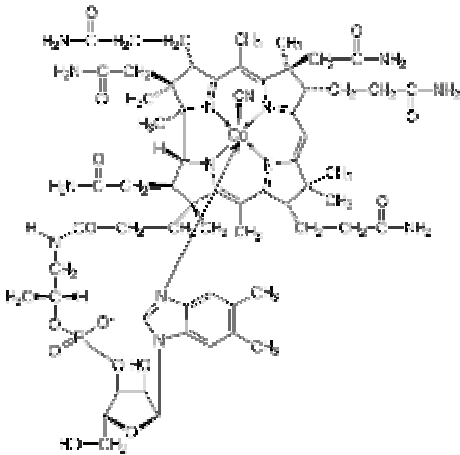


Abb. 1 Vitamin B12

Vitamin B12 (Cobalamin) wurde 1948 als letztes der bekannten Vitamine entdeckt. Die Aufklärung seiner Struktur gelang erst 7 Jahre später durch die britische Chemikerin Dorothy Hodgkin.

Seit der Beschreibung der perniziösen Anämie durch Addison entstand eine jahrelange Suche nach einem Therapeutikum für diese Erkrankung. Die Heilwirkung roher Leber wurde schon 1926 von Minot und Murphy entdeckt, und in der Folge wurden Leberpräparate entwickelt, die den vermuteten Wirkstoff (Antiperniciosa-Faktor) enthielten. Erst 1948 jedoch gelang es, den Wirkstoff in roter, kristalliner Form aus der Leber und später auch aus Milch und Fermentationsbrühen (z.B. *Streptomyces griseus*) zu isolieren. Die vollständige Aufklärung der Struktur gelang 1955 durch Arbeitsgruppen von Todd und Crowfoot-Hodgkin.

Cobalamin ist ein oktaedrischer Kobaltkomplex und setzt sich aus einem porphyrinähnlichen Makroring mit dem Kobalt-Ion in der Mitte, aus einem Nucleotidanteil und einer weiteren an Kobalt gebundenen Gruppe (z.B. Methylgruppe) zusammen. Die porphyrinähnliche Grundstruktur wurde Corrin genannt, Vitamin B12 und seine Analoga (unter anderem Pseudovitamin B12, Faktor 3, Cobyrynsäure, Cobyrsäure, Cobinamid und kobaltfreie Analoga) gelten demzufolge als Corrinoide. Nur Vitamin B12-Formen, die 5,6-Dimethylbenzimidazol enthalten, bezeichnet man als Cobalamine (Stryer, 1978). Analoga des Vitamin B12 gibt es in vielfältiger Form. Die meisten unterscheiden sich vom Cobalamin dadurch, dass sie statt des 5,6-Dimethylbenzimidazols eine andere Benzimidazolbase, eine Purinbase oder eine Phenolgruppe enthalten. Die benzimidazolhaltigen Analoga sollen beim Menschen fast so biologisch aktiv sein wie Cobalamin selbst,

die übrigen sind inaktiv. Vitamin-Analoga wie Pseudovitamin B12, Faktor A und Cobinamid liegen in der Nahrung zahlreich vor. Auch im Plasma, in den Erythrozyten und im Gewebe werden Cobalaminanaloga nachgewiesen. Sie sind an die R-Proteine gebunden und täuschen bei Verwendung unspezifischer Binderessays falsch hohe Vitaminspiegel vor. Ihre physiologische Bedeutung für den Menschen ist weiterhin nicht geklärt; sie scheinen biologisch inaktiv zu sein, möglicherweise blockieren sie jedoch die Bindungsstellen des Cobalamins und stören so die Synthese des Methionins und die Verstoffwechslung der Propionsäure. In den 90er Jahren wurden hierzu einige Untersuchungen durchgeführt. Man nahm an, dass Vitamin B12-Analoga zum einen ein Indikator sein könnten für den unterschiedlichen Verlauf von Vitamin B12-Mangelsyndromen mit neurologischen - und / oder hämatologischen Auffälligkeiten. Nach Carmel et al (Carmel et al, 1988) zeigten Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten bei Vitamin B12-Mangel höhere Analogaspiegel auf als solche mit nur hämatologischen Veränderungen. Die Rolle der Vitamin B12-Analoga ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Sicher ist nur, dass sie nicht in der Lage sind, die physiologischen Aufgaben des Vitamin B12 im Organismus zu erfüllen.

Die für den Stoffwechsel wichtigen Formen sind Methylcobalamin im Zytosol und Adenosylcobalamin in den Mitochondrien (Horn et al, 2002).

## **2.1 Vorkommen von Vitamin B12**

Vitamin B12 (Cobalamine) werden ausschließlich von Mikroorganismen (Bakterien und Pilzen) und einigen Blaualgen produziert. Vitamin B12-Quellen für den Menschen sind Nahrungsmittel tierischer Herkunft wie Fleisch (besonders Innereien), Fisch, Muscheln, Eier sowie Milch und Milchprodukte (Herbert, 1996). In pflanzlicher Nahrung befindet sich gewöhnlich kein Cobalamin, lediglich bakteriell kontaminierte, also unreinigte Produkte, sowie milchsauer vergorene Erzeugnisse (z.B. Sauerkraut) enthalten Spuren des Vitamins (Herbert, 1996), die für die Versorgung allerdings nicht ausreichen. Die oben bereits erwähnten Algenarten, die von populärwissenschaftlichen Ernährungsberatern häufig empfohlen werden, enthalten vorwiegend unwirksame Analoga, lediglich einige Sorten Blaualgen können auch biologisch aktives Vitamin B12 zur Verfügung stellen. Auch die vielzitierte Hefe enthält kein für den Menschen verfügbares Vitamin B12 (Herbert, 1988). Die immer wieder angeführte enterale Synthese spielt für die Versorgung des Menschen nach aktuellem Stand der Kenntnis keine Rolle, da das

Vitamin aufgrund seiner Größe und seines besonderen Absorptionsmechanismus aus tieferen Darmabschnitten nicht mehr verwertet werden kann (Herbert, 1988).

## **2.2 Absorption**

Das durch die Nahrung aufgenommene, proteingebundene Vitamin B12 muss zuerst im Magen durch Magensäure und Pepsinogen aus der Eiweißbindung gespalten werden, um dann einen Komplex mit sogenannten R-bindenden Proteinen zu bilden. Die R-bindenden Proteine sind eine sehr heterogene Gruppe von hochglykolisierten Proteinen, welche sich elektrophoretisch schneller (R für rapid) verhalten als der Intrinsic-Faktor. Bei diesen R-Proteinen, die auch als Haptocorrin bezeichnet werden, handelt es sich um Glykoproteine, welche mit dem Speichel sezerniert werden. Die R-bindenden Proteine werden in vielen Geweben produziert und sind ubiquitär in vielen Körperflüssigkeiten vorhanden (Grasbeck, 1984). Im sauren Milieu des Magens haben R-Proteine eine hohe, der im Magen gebildete Intrinsic-Faktor dagegen eine sehr niedrige Affinität zu Vitamin B12. Im alkalischen Milieu des Dünndarms wird Vitamin B12 durch Pankreasenzyme von den R-Proteinen abgespalten (Leischker et al, 2002). Im Dünndarm bindet Vitamin B12 an den Intrinsic-Faktor (ein Mangel an Intrinsic-Faktor führt zum klassischen Bild der perniziösen Anämie). Der relativ stabile Vitamin B12-Intrinsic-Faktor-Komplex passiert den Dünndarm bis zum terminalen Ileum. Hier bindet der Komplex an spezifische Membranrezeptoren und wird durch Phagozytose aufgenommen. Dieses aktive Transportsystem hat nur eine beschränkte Kapazität: Es können etwa 1,5 bis 5 µg pro Mahlzeit aufgenommen werden. Danach braucht es einige Stunden, um erneut für die Resorption zur Verfügung zu stehen. Neben diesem aktiven Transport kann freies (d.h. nicht an Intrinsic-Faktor gebundenes) Vitamin B12 bei hoher Dosierung auch durch passive Diffusion aufgenommen werden. Dabei wird jedoch nur etwa 1 % der applizierten Menge resorbiert (Leischker et al, 2002).

Im Blut ist ein Drittel des Vitamin B12 an Transcobalamin II gebunden, welches für den Transport des Vitamins zu den verschiedenen Körpergeweben, insbesondere den Zellen der Hämatopoese und den Nervenzellen, verantwortlich ist. Die restlichen 2/3 des im Blut zirkulierenden Cobalamins sind an Haptocorrin (Transcobalamin I), ein geringer Anteil an Transcobalamin III gebunden. Die Funktion des zirkulierenden Haptocorrins ist bisher nicht bekannt. Der Anteil ungesättigter Trägerproteine (Transcobalamin und Haptocorrin) nimmt im Alter zu (Gimsing, 1989, zitiert in Leischker et al, 2002), die Plasmacobalaminspiegel und damit die Plasmacobalaminsättigung nehmen dagegen mit

zunehmendem Alter signifikant ab (Nexo, 1983, zitiert in Leischker et al, 2002). Im Gegensatz zu allen anderen Zellen besitzen Leberzellen Rezeptoren für alle drei Formen der Transcobalamine (Markle, 1996, zitiert in Leischker et al, 2002). Die Leber dient als Speicher für den Großteil des Gesamtkörperbestandes an Cobalamin, gefolgt von Nieren, Herz, Milz und Gehirn. Der normale Gesamtkörperbestand liegt zwischen 2 und 10 mg.

Ca. 75 % des bilär sezernierten Cobalamins werden im terminalen Ileum rückresorbiert. Dieser enterohepatische Kreislauf ist äußerst effizient und führt dazu, daß Vegetarier erst ca. 10 bis 15 Jahre nach Umstellung auf diese Ernährungsform einen Vitamin B12-Mangel entwickeln (Leischker et al, 2002). Bei fehlendem Intrinsic-Faktor (z.B. im Rahmen einer Autoimmun-Gastritis) können dagegen weder durch Nahrung zugeführtes noch bilär sezerniertes Cobalamin resorbiert werden. Mangelercheinungen entstehen bei dieser Störung deshalb bereits nach drei bis fünf Jahren, nach diesem Zeitraum sind die Cobalaminspeicher der Leber aufgebraucht.

Der Gesamtvorrat des menschlichen Körpers an Vitamin B12 beträgt ca. 2 bis 5 mg, etwa 60 % des Cobalaminvorrates befinden sich in der Leber, ein kleinerer Teil (30 %) wird in der Muskulatur gespeichert. Die Niere enthält 130 ng Cobalamin/g Organewebe und das Gehirn 80 ng Cobalamin/g.

### **2.3 Metabolische Funktion des Vitamin B12**

Vitamin B12 ist als Coenzym an drei Reaktionen des Stoffwechsels beteiligt:

1. Synthese von Methionin aus Homocystein durch Übertragung einer Methylgruppe, dabei gleichzeitig Bildung von Tetrahydrofolsäure aus Methyltetrahydrofolsäure.
2. Methylcobalamin im Zytosol ist Coenzym der Methioninsynthetase, die die Remethylierung von Homocystein zu Methionin katalysiert. Neben Cobalamin ist Folsäure in Form von 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) an dieser Reaktion beteiligt. Sie dient als eigentlicher Methylgruppendonator, Cobalamin ist dagegen nur der intermediäre Akzeptor der Methylgruppe (Horn et al, 2002). Das Enzym Homocysteinmethyltransferase benötigt als Coenzym bei dieser Reaktion Vitamin B12. Bei dieser Reaktion wird durch Übertragung der Methylgruppe auf Homocystein gleichzeitig Methyltetrahydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure regeneriert. Fehlt Cobalamin, ist die Bereitstellung der reaktionsfähigen Tetrahydrofolsäure blockiert, so



dass es zu einem indirekten Folsäuremangel kommt. Hier besteht ein enger Zusammenhang des Stoffwechsels von Vitamin B12 und Folsäure, der zur Folge hat, dass viele Symptome des Cobalamin- Mangels denen eines Folsäuremangels gleichen (Horn, et al 2002).

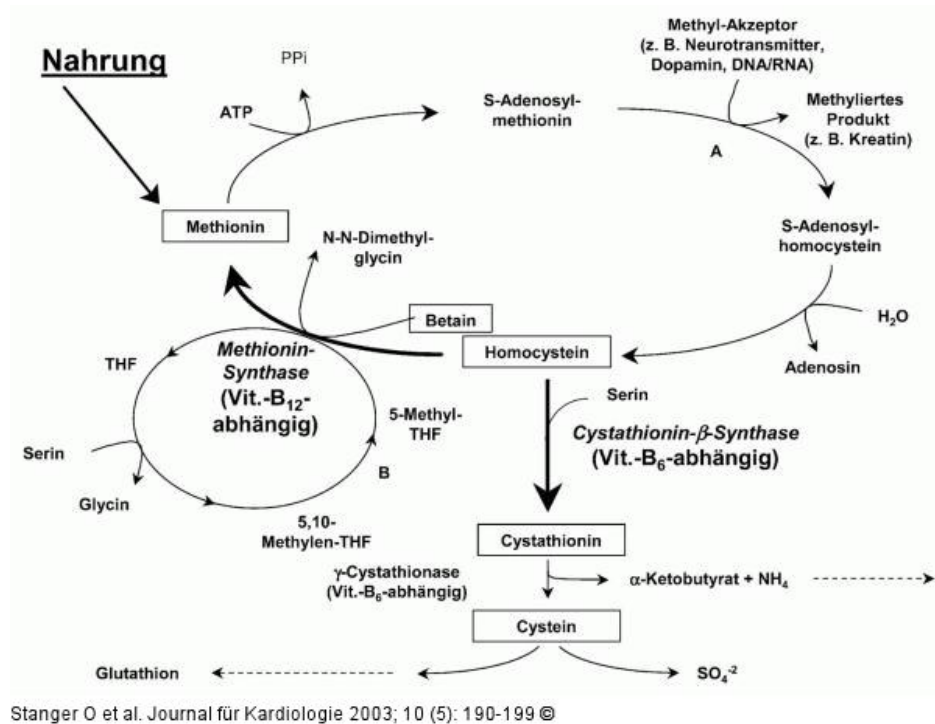
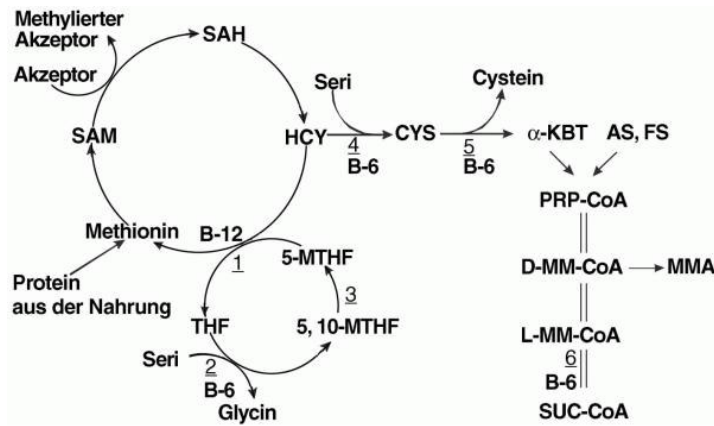


Abb. 2: Homocystein-Stoffwechsel

Stoffwechsel von Homocystein (THF = Tetrahydrofolat, A = Methyltransferase, B = 5,10-Methylen-THF-Reduktase)

- Umlagerung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA (Propionsäureabbau): Das in den Mitochondrien lokalisierte Adenosylcobalamin ist Coenzym bei der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA. Dieser Stoffwechselschritt spielt eine wichtige Rolle beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren vor ihrer Einschleusung in den Citratzyklus. Auch der Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin und Isoleucin führt über Methylmalonyl-CoA und den erwähnten intramolekularen C-Gruppen-Transfer zu Succinyl-CoA. Vor der Einschleusung der Fettsäuren in den Citratzyklus muss das bei der Beta-Oxidation gebildete Propionyl-CoA in einer Biotinabhängigen Reaktion zu Methylmalonyl-CoA carboxyliert werden, das dann nachfolgend in einer Vitamin B12-abhängigen Mutasereaktion zu Succinyl-CoA isomerisiert wird (Welch, 1998, zitiert in Wolters et al, 2004).



Herrmann W Journal für Ernährungsmedizin 2002; 4 (1) (Ausgabe für Österreich): 7-14 ©

**Abb 3: Homocystein-Metabolismus**

Homocysteinmetabolismus: SAM, S-Adenosylmethionin; SAH, S-Adenosylhomocystein; HCY, Homocystein; CYS, Cystathionin; alpha-KBT, alpha-Ketobutyrat; PRP-CoA, Propionyl-CoA; MMA, Methylmalonsäure; D-MM-CoA, D-Methylmalonyl-CoA; L-MM-CoA, L-Methylmalonyl-CoA; SUC-CoA, Succinyl-CoA; THF, Tetrahydrofolat; 5-MTHF, 5-Methyltetrahydrofolat; 5,10-MTHF, 5,10-Methyltetrahydrofolat; 1, Methioninsynthase; 2, Serin-Hydroxymethyltransferase; 3, N5,N10-Methyltetrahydrofolatreduktase; 4, Cystathionin-beta-Synthase; 5, Cystathionase; 6, L-Methylmalonyl-CoA-Mutase; AS, Aminosäuren; FS, Fettsäuren.

4. Umlagerung von Alpha-Leucin zu Beta-Leucin: Ebenso Adenosylcobalamin-abhängig ist die Umlagerung der NH<sub>2</sub> Gruppe von Alpha-Leucin zu Beta-Leucin, eine Reaktion, die durch die Leucin-2,3-Amino-Mutase-Reaktion katalysiert wird (Wolters et al, 2004). Die Bedeutung dieses Enzyms ist bis heute nicht eindeutig geklärt.

## 2.4 Pathobiochemische Auswirkungen eines Vitamin B12-Mangels

Bei dem Stoffwechselschritt der Synthese von Methionin aus Homocystein durch Übertragung einer Methylgruppe und gleichzeitiger Bildung von Tetrahydrofolsäure aus Methyltetrahydrofolsäure hat ein Vitamin B12-Mangel Auswirkungen in zwei verschiedene mögliche Richtungen: Die Remethylierung der Aminosäure Methionin aus Homocystein ist gestört und der Homocysteinspiegel im Blutplasma steigt an. Da besonders im Gehirn das anfallende Homocystein nur über die Methioninsynthetase abgebaut werden kann, da die alternativen, Betain-abhängigen Remethylierungen nicht möglich sind (Wolters et al, 2004), ist besonders im Gehirn der Anstieg des Homocysteinspiegels in Folge von Vitamin B12-Mangel irreversibel und verbunden mit einer Vielzahl möglicher Veränderungen, die im Kapitel Pathobiochemie der Hyperhomocysteinämie gesondert behandelt werden. Hier kommt es also zu einer direkten, neuro- und gefäßto-

xischen Wirkung durch das Homocystein. Der entscheidende Mechanismus, der mit der Methylierung zu Methionin eng verknüpft ist, ist jedoch wesentlich komplexer: Nach der Remethylierung von Homocystein zu Methionin steht dieses erneut zur Synthese von S-Adenosylmethionin (SAM) zur Verfügung. SAM ist ein wichtiger Methylgruppendonator und an zahlreichen, neurophysiologisch relevanten Reaktionen beteiligt. Die SAM-Werte in der Rückenmarksflüssigkeit sowohl bei Alzheimer-Patienten, als auch bei depressiven Patienten sind in einer Untersuchung von Botilerie und Goffrey (1999) (zitiert in Wolters et al, 2004) erniedrigt. Unter anderem sind die Methylierung von Phospholipiden und Myelin sowie die Synthese verschiedener Neurotransmitter (vor allem Acetylcholin) SAM-abhängige Reaktionen, bei denen S-Adenosylmethionin als Methylgruppendonator fungiert. Bei diesen Reaktionen erfolgt die Abspaltung der Methylgruppe aus S-Adenosylmethionin und es entsteht S-Adenosylhomocystein (SAH), das gleichzeitig ein potenter Inhibitor der SAM-abhängigen Transmethylierungsreaktionen ist. Um die Methylierungsreaktionen (bei der Neurotransmitter- (Acetylcholin-) und Myelinsynthese) aufrecht erhalten zu können, ist es erforderlich, dass die SAM-Konzentration die Menge an SAH übersteigt. Im Falle einer unzureichenden Vitamin B12 bzw. Folsäurezufuhr geschieht folgendes: Die vitaminabhängige Remethylierung von Homocystein zu Methionin ist gehemmt, wodurch weniger Methionin zur SAM-Synthese zur Verfügung steht und die SAM-Menge sinkt. Cerebrale SAM-abhängige Methylierungsreaktionen werden dadurch vermindert. Gleichzeitig steigt die Homocysteinkonzentration an, da das Gehirn das anfallende Homocystein nur über die Methioninsynthetase abbauen kann. Unter diesen Bedingungen liegt das Reaktionsgleichgewicht der SAH-Hydrolase auf Seiten der homocysteinverbrauchenden Bildung von SAH. Die Folge dieser Verschiebung der SAM/SAH-Relation ist die Inhibition der cerebralen Transmethylierungsreaktionen (Weier, Scott, 1999, zitiert in Wolters et al, 2004). Diese „Hypomethylierung“ wird für verschiedene neurologische und psychiatrische Funktionsstörungen (unter anderem Demenz, Depression) verantwortlich gemacht (Rosenberg, 2001, zitiert in Wolters et al, 2004).

In einer kontrollierten Studie wurde bereits 1988 (Bell, Plon, Bunney, 1988) der SAM-Gabe eine antidepressive Wirkung zugesprochen, diese Ergebnisse untermauern die „Hypomethylierungsthese“. Miller diskutiert (Miller, 2003), dass eine SAM-Gabe die kognitiven Funktionen im Alter verbessern könnte.

## 2.5 Pathobiochemie der Hyperhomocysteinämie

Die Untersuchung des pathophysiologischen Mechanismus der toxischen Wirkung von Homocystein hat noch nicht zu endgültigen Ergebnissen geführt. Man nimmt an, dass als allgemeiner zellulärer Schädigungsmechanismus die höhere Aktivität des freien Homocysteins eine Rolle spielt, die zu Strukturveränderungen von Proteinen, radikalvermittelten Zellschädigungen, Verminderung des antioxidativen Potentials oder Inaktivierung vasoprotektiver Mediatoren führen kann (Rodgers et al, 1986).

Homocystein wird sowohl mit der Zerstörung des Gefäßendothels in Verbindung gebracht als auch mit Veränderungen der Prostacyclinbiosynthese sowie einer Erhöhung der Low-Density-Lipoproteine. Andere Theorien sprechen von der Blockade der Thrombomodolinfreisetzung auf der Gefäßendotheloberfläche. Erhöhtes Homocystein führe zur Adhäsion von Mastzellen an der Gefäßwand und aktiviere Gerinnungsfaktoren (Rodgers, 1986), und es wirke Thrombozytenaggregationsfördernd. Des Weiteren wird bezüglich der Pathogenese der Gefäßschädigung durch Homocystein eine Interaktion mit der LDL-Lipidfraktion diskutiert. Homocystein wird über Disulfidbindungen am Cystein und Peptidbindungen an das Lysin der Plasmaproteine assoziiert. Die chemische Reaktivität und Toxizität von Homocystein liegt nicht nur in der Bildung von  $H_2O_2$ , sondern auch in der Abspaltung des besonders aggressiven Hydroxylradikals. Oxidativ verändertes LDL wird über entsprechende Rezeptoren von Makrophagen aufgenommen (Resch et al, 1995). Die erhöhte LDL-Beladung fördert die Umwandlung der in die Gefäßwand einwandernden Makrophagen in Schaumzellen, die einen wesentlichen Faktor für die Manifestierung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen darstellen.

Als weiterer Mechanismus der Gefäßendothelschädigung wird die Koppelung von Homocystein an Lysin-Gruppierungen des Elastin mit der Folge der Degeneration und Fragmentierung der elastischen Gefäßintima innerhalb arteriosklerotischer Plaques diskutiert. Weiterhin steigert Homocystein das Thromboembolierisiko durch Senkung der Konzentration von aktiviertem Protein C im Gefäßendothel, dem eine hemmende Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa durch enzymatische Proteolyse sowie eine Förderung der Fibrinolyse zugeschrieben wird (Rodgers et al, 1986).

Zusätzlich zu den in den letzten Jahren häufig diskutierten gefäßtoxischen Wirkungen des Homocysteins existiert ein direkter neurotoxischer Effekt des Homocysteins: Homocystein bindet wie Glutamat cerebral an NMDA-Rezeptoren. Dabei hat Homocysteinsäure einen zwölfmal stärkeren, exzitatorischen Effekt als Glutamat. Bei länger

andauernder Homocysteinanreicherung kann es zu irreversiblen Schäden an den NMDA-Rezeptoren durch Kalziumeinstrom kommen. Homocystein wies auf Zellkulturen mit Hippocampuszellen und Astrozyten in höheren Konzentrationen (500 µmol) eine eindeutige Toxizität auf. Tierversuche haben gezeigt, dass Homocystein zwar im gesamten Hirnareal gefunden wird, verstärkt jedoch im Neokortex, Hippocampus, Mesencephalon und Corpus striatum (Resch et al, 1995).

## **2.6 Klinische Syndrome des Vitamin B12-Mangels**

Mangel an Vitamin B12 kann sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren und stellt häufig eine differentialdiagnostische Herausforderung dar.

Die perniziöse Anämie ist eine Autoimmunerkrankung; es können Antikörper nachgewiesen werden, die gegen die Parietalzellen des Magens und/oder den Intrinsic-Faktor gerichtet sind. Diese Erkrankung kann mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo oder einem Morbus Addison assoziiert sein, welche die klinische Präsentation des Vitamin B12-Mangels dominieren können. Die hämatologischen Manifestationen eines Cobalaminmangels reichen vom Zufallsbefund eines erhöhten Mean cellular volume (MCV), von hypersegmentierten Granulozyten bis zur schwersten, megaloblastären hyperchromen Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie und deren klinischer Symptomatik (Bopp-Kistler et al, 1999). Durch die Hämolyse im Rahmen der ineffektiven Erythropoese können LDH und Bilirubin erhöht und Haptoglobin erniedrigt sein. Das Knochenmark ist megaloblastär und hyperzellulär. Das klassische Bild der perniziösen Anämie (Morbus Biermer) besteht aus Pancytopenie mit makrocytärer Anämie, übersegmentierten Leukozyten, megaloblastärem Knochenmark, neurologischer Symptomatik und Glossitis. In seiner vollständigen Ausprägung kommt dieses Krankheitsbild heute kaum noch vor. Bis vor 70 Jahren stand keine wirksame Behandlung zur Verfügung und die Erkrankung verlief in der Regel tödlich (daher der Name perniziös) (in diesem Zusammenhang allenthalben bekannt ist die Entdeckung von Minot und Murphy, dass diese Erkrankung durch den Verzehr großer Mengen roher Leber behandelt werden konnte). Später wurde aus Leberextrakt schließlich kristallines Vitamin B12 isoliert, ebenso führte die Beobachtung, dass injiziertes Vitamin B12 besser wirksam ist als oral verabreichtes, schließlich zur Entdeckung des so genannten Intrinsic- oder Castelfaktors. Neurologische bzw. neuropsychologische Defizite, Polyneuropathie oder funikuläre Myelose sind die gemeinhin bekannten Zeichen eines Cobalaminmangels. Lindenbaum beschrieb 1988,

dass die neurologischen Symptome unabhängig von den hämatologischen Manifestationen auftreten können (Lindenbaum et al, 1988). Er fand unter 141 Patienten mit neuropsychologischen Störungen, die sich unter einer Cobalaminsubstitutionstherapie besserten, 40 Patienten (28 %), die keine Anämie oder Makrozytose aufwiesen. 19 Patienten hatten sowohl einen normalen Hämatokrit als auch eine Normozytose. Healton fand gar eine inverse Relation zwischen dem Ausmaß der neurologischen Symptomatik und der Schwere der Anämie (Healton et al, 1991). Häufigste, pathologisch klinische Untersuchungsbefunde sind eine Verminderung des Vibrationsempfindens (Stimmgabeltest) und eine Verschlechterung des Lagesinns. Die meisten Patienten mit Vitamin B12-Mangel haben abnorm veränderte, evozierte Potentiale (Karnaze et al, 1990). Die bekannteste und klassische neurologische Störung bei Cobalaminmangel ist die funikuläre Myelose, bei der durch den Cobalaminmangel die Synthese des Myelins beeinträchtigt ist. Die Myelinscheiden zerfallen unregelmäßig im Bereich der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks. Die Erkrankung beginnt zumeist am cerebrothorakalen Übergang des Rückenmarks, so dass die Myelopathie sich zunächst durch Paraesthesien typischer Weise an den Händen zeigt und erst später die Füße betroffen sind. Unbehandelt kommt es im weiteren Verlauf zu einer spastischen Ataxie. Weitere neurologische Manifestationen sind allgemeine Muskelschwäche, Miktionsstörungen, autostatische Hypotonie sowie Sehstörungen.

An psychiatrischen Manifestationen des Cobalaminmangels werden unterschiedlichste Syndrome beschrieben, so Depression, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, psychotische Symptomatik, Paranoia, Persönlichkeitsveränderungen, Unruhezustände, Panikstörungen, Konzentrationsstörungen, Antriebsarmut und Schlafstörungen. In zahlreichen Studien wurde besonders das Auftreten von Demenzerkrankungen und Depressionen in Zusammenhang mit Vitamin B12-Spiegel untersucht. Hierzu ausführlicher in Kapitel „Studienlage“.

## 2.7 Neurologische und psychiatrische Symptome bei Vitamin B12-Mangel

Neurologische Symptome	Psychiatrische Symptome
Paraesthesien	Depression
Vermindertes Vibrationsempfinden	Teilnahmslosigkeit
Vermindertes Lageempfinden	Gedächtnisstörungen
Spastische Ataxie	Konzentrationsstörungen
Gesteigerte Reflexe	Halluzinationen
Fußkloni	Ängstlichkeit
Fußreflexe bei periph. Neuritis fehlend	Schlafstörungen
Muskuläre Schwäche	Psychotisches Erleben
Gestörtes Geschmacks- und Riechempfinden	Persönlichkeitsveränderungen
Visusschwäche	Verwirrheitszustände

Tab. 1: Neurologische und psychiatrische Symptome bei Vitamin B12-Mangel

## 2.8 Ursachen für Vitamin B12-Mangel

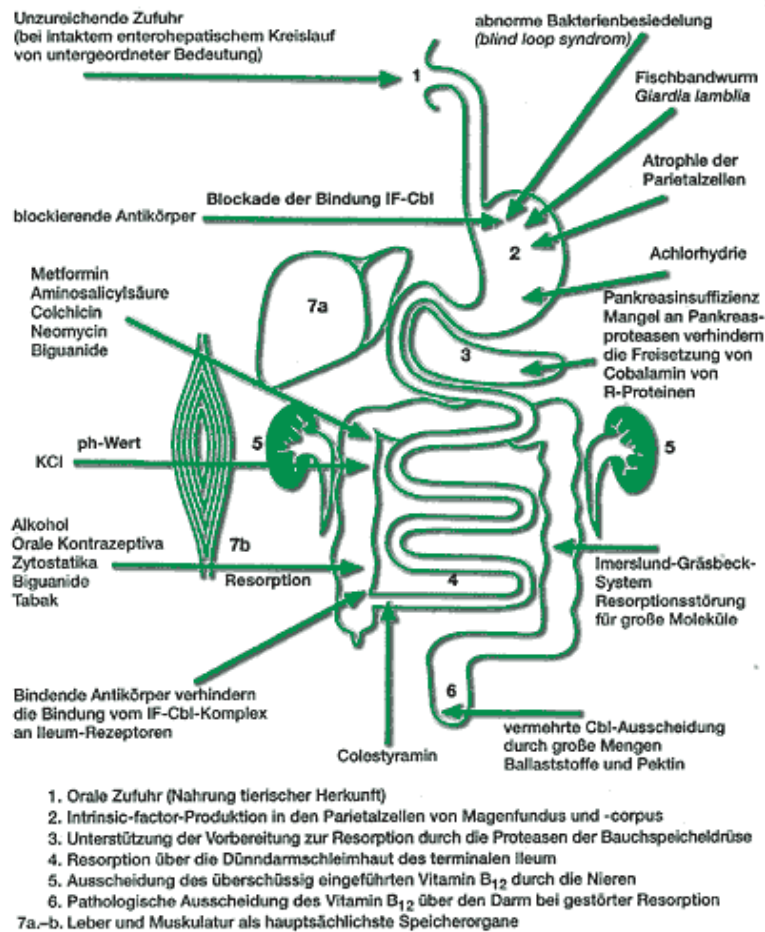
Grundsätzlich kann entsprechend der Funktion und des Stoffwechselweges des Vitamin B12 ein Mangel verursacht sein durch:

1. Verminderte Zufuhr z.B. bei Mangelernährung, vegetarischer Kost oder Alkoholismus. 78 % aller Veganer haben einen Vitamin B12-Mangel (Leischker, 2002).
2. Verminderte Absorption bei Mangel an Intrinsic-Faktor, z.B. bei klassischer perniziöser Anämie, chronisch-atrophischer Gastritis, Achlorhydrie (Hier kann das Vitamin nicht aus der proteingebundenen Form freigesetzt werden), Z.n. Gastrektomie, Magenkarzinom; Resorptionsstörungen in Folge Ilitis terminalis, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, Verlust von resorbierender Oberfläche des terminalen Ileums in Folge Resektion, bei Pankreasinsuffizienz, intestinaler Tuberkulose oder anderen, die Resorption beeinträchtigenden Erkrankungen. Ebenso kommt es zu einer verminderten Resorption von Vitamin B12 bei bakterieller Überwucherung des Darmes, z.B. in Divertikeln und blinden Schlingen sowie bei Befall mit Fischbandwurm.
3. Eine gestörte Verwertung bei genetischen Defekten mit gestörtem intracellulären Vitamin B12-Metabolismus, Mangel an Transkobalamin II.

Am häufigsten ist Vitamin B12- Mangel durch eine verminderte Resorption bedingt. Hierbei ist neben der Autoimmungastritis (→Perniciosa) von wichtiger Bedeutung die Achlorhydrie, für die zum einen als häufigste Ursache die atrophische Gastritis Typ B angenommen wird (Wolters et al, 2004), die aber bei anderen Autoren auch als Erscheinung des Alters ohne Helicobacterbeteiligung beschrieben wird. Einig ist man sich darüber, dass sie bei älteren Patienten häufig vorkommt (Krasinski et al, 1986, zitiert in Wolters et al, 2004). Dabei kann das nahrungsproteingebundene Vitamin B12 nicht abgespalten und damit nicht resorbiert werden. Kristallines Cobalamin (welches für den Schilling-Test und zur Therapie verwendet wird) kann dagegen von diesen Personen resorbiert werden. Ein normaler Schilling-Test schließt deshalb einen Vitamin B12-Mangel keinesfalls aus (Carmel, 1997). Patienten mit Malabsorption von nahrungsgelundenem Cobalamin entwickeln besonders häufig eine neurologische Manifestation des Vitaminmangels. Krasinzki, 1986, fand bei 50 % der über 75jährigen eine atrophische Gastritis (Krasinski et al, 1986). Auch eine Infektion mit Helikobakter Pylori (Carmel et al, 1994) und eine Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern können zu einer Malabsorption von an Nahrungsprotein gebundenem Vitamin B12 führen. Ebenso kann die Einnahme von Theophylin zu einer Hemmung der Resorption von Vitamin B6 führen und die Einnahme von Antiepileptika zur Hemmung von Folsäure und hiermit auch zu Wechselwirkungen im Vitamin B12-Stoffwechsel.



## Ursachen für einen Cobalamin-Mangel beim Menschen



Aufnahme, Resorption, Speicherung und Ausscheidung von Vitamin B<sub>12</sub>  
(nach Haan, J., 1982; modifiziert nach Bielenberg, J., 1995)

Abb. 4: Ursachen für Cobalaminmangel

Zusammenfassend und im Vorgriff auf das Kapitel „Zusammenfassende Studienergebnisse“ ist zu sagen, dass im Zusammenhang mit dem Phänomen des Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels zahlreiche neurologische und psychiatrische Symptome beschrieben sind, angefangen von Addisons Bemerkung über „the mind occasionally wonders“ bis zu psychotischen Symptomen bei Perniciosa (Zucker et al, 1981). Die Autoren berichten über eine Inzidenz von Psychosen bei Perniciosa-Patienten von 0 bis 16 % und einer Inzidenz von 33 bis 82 % für geringfügige, mentale Veränderungen bei Perniciosa Patienten. Auch in den letzten 10 Jahren gab es zahlreiche Studien sowohl zum Thema Demenz, als auch Depression im Zusammenhang mit Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Unumstritten ist sicher das gehäufte Auftreten sowohl neurologischer als auch neuropsychiatrischer Defizite im Zusammenhang mit Cobalaminmangel.

### **3. Demenz**

#### **3.1 Definition**

Als Demenz wird ein chronisch fortschreitender Hirnabbau mit Verlust früherer Denkfähigkeiten bezeichnet, der mit Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und anderer, höherer Funktionen des Gehirns einhergeht, die so schwer sind, dass sie die Alltagsbewältigung deutlich beeinträchtigen. Es kommt zu einem Verlust erworbener, intellektueller Fähigkeiten, vor allem des Gedächtnisses, und zu Persönlichkeitsveränderungen als Folge einer hirnrorganischen Erkrankung. Bei Rückgang oder Verlust der intellektuellen Fähigkeiten im Erwachsenenalter besteht der Verdacht eines Demenz-Syndroms. Die Kriterien „Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, des abstrakten Denkens, des Urteilsvermögens und höherer kortikaler Funktionen wie Aphasie, Apraxie, Agnosie“ unter anderem müssen dabei gegeben sein. (ICD 10). Persönlichkeitsveränderungen werden als nicht obligat angesehen und finden sich vor allem bei hirnlokal betonten Demenzformen z.B. Morbus Pick.

Bei der Demenz kommt es zu einer deutlichen Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit und gewöhnlich zu Beeinträchtigungen in den persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Waschen, Ankleiden, Essen, persönlicher Hygiene (ICD 10).

#### **3.2 Die Kriterien der Demenz nach ICD-10:**

Die Kriterien der Demenz nach ICD-10 sind:

- 1 a: Abnahme des Gedächtnisses und
- 1 b: Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten (z.B. Urteilsfähigkeit, Denkvermögen)
- 2: Kein Hinweis auf vorübergehenden Verwirrtheitszustand,
- 3: Störung von Affektkontrolle, Antrieb oder Sozialverhalten (mit emotionaler Labilität, Reizbarkeit, Apathie oder Vergröberung des Sozialverhaltens) sowie
- 4: Dauer der unter 1 genannten Störungen mindestens 6 Monate.

Nach der Diagnose eines unspezifischen Demenzsyndroms mittels o.g. Klassifikationssysteme erfolgt die Differentialdiagnostik, wobei sich die unterschiedlichen Demenzformen in dem unten abgebildeten, vereinfachten Schema darstellen lassen.

## Formen der Demenz mit prozentualer Häufigkeit

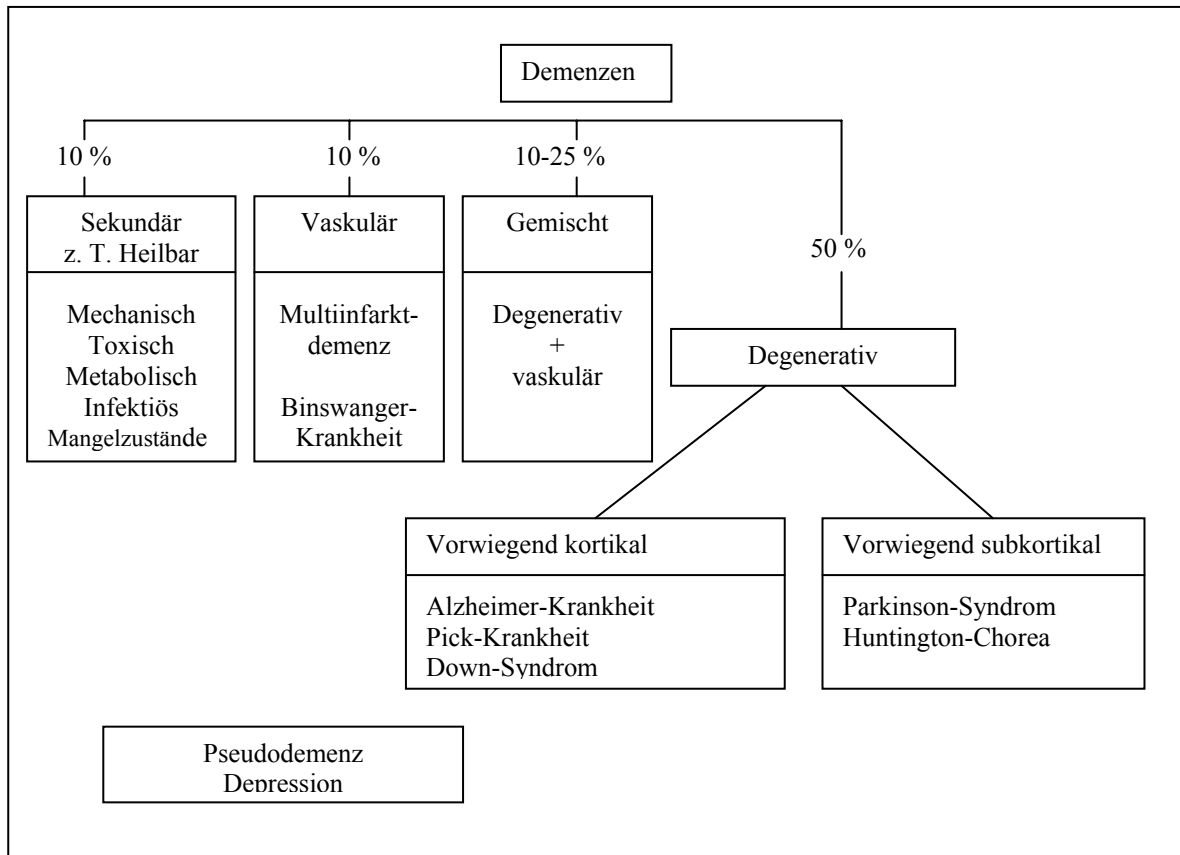


Abb. 5: Formen der Demenz mit prozentualer Häufigkeit , Maurer 1993

Die Bezeichnung Demenz lässt sich vom lateinischen „dementia“, gleichbedeutend mit Unvernunft, herleiten. Der Begriff findet sich in der Weltliteratur schon bei den Römern. Es ist eine Textstelle bekannt, die den Begriff Demenz in der heutigen Bedeutung verwendet: „Sed omni membrorum damno major dementia, quae nec nomina servorum nec vultum agnoscit amici cum quo praeterita cenarid nocte, nec illos quos genuit, quos eduxit“. Das Zitat stammt von Junius Juvenalis, einem römischen Redner und Satiriker, der 60 bis 140 n.C. gelebt hat. Er erreichte ein stattliches Alter von 80 Jahren. In freier Übersetzung vermittelte er folgende Botschaft: „Aber noch schlimmer als sämtlicher Glieder Gebrechen ist die Demenz, bei der man selbst die Namen der Sklaven, die Mine des Freundes nicht mehr erkennt, der in vergangener Nacht mit einem speiste, nicht mehr die Kinder, die man gezeugt und erzogen.“ (Maurer et al, 1993).

### 3.3 Differentialdiagnose der dementiellen Erkrankungen

Nach Friedland, 1993, (Bauer, 1994) leiden 10 bis 20 % aller an einem dementiellen Syndrom erkrankten Patienten an einer reversiblen Demenzform. Die Erkennung be-

handelbarer, reversibler Demenzerkrankungen ist daher von allergrößter Bedeutung. Reversible Demenz-Syndrome können z.B. die Folge einer Hypothyreose oder einer Nebenschilddrüsenerkrankung, eines Normaldruckhydrocephalus, einer Vaskulitis, eines Morbus Parkinson, einer cerebralen Raumforderung, eines Korsakow-Syndroms, einer Intoxikation, Medikamentennebenwirkung, einer depressiven Pseudodemenz, eines cerebralen Insultes mit Anosognosie oder Neglect, eines amnestischen Syndroms und zahlreicher weiterer Erkrankungen sein.

Eine ausführliche und sorgfältige Anamneseerhebung und Diagnostik zum Ausschluß anderer Ursachen sind in diesem Zusammenhang unabdingbar.

### **3.4 Klassifikation**

Bezogen auf die 65jährigen und älteren sind in Deutschland bei einer mittleren Prävalenzrate von 7,2 % etwa 900 000 Menschen von einer Demenz betroffen (Vierter Altenbericht der Bundesregierung, 2002). Hierbei ist die häufigste Ursache für eine Demenzerkrankung die Alzheimer-Demenz. Förstl geht davon aus, dass bei 70 bis 90 % der Erkrankten angenommen wird, dass der Demenz Alzheimer-Veränderungen zugrunde liegen, die zum Teil durch andere pathologische Hirnveränderungen überlagert werden. Trotz etwas unterschiedlicher Einschätzungen kann man davon ausgehen, dass weit mehr als die Hälfte der Demenzerkrankungen auf dem Boden einer Alzheimer-Erkrankung entstehen (Förstl, 2001).

Die Alzheimer-Demenz ist pathologisch anatomisch charakterisiert durch Synapsen- bzw. Nervenzellverlust bevorzugt im Hippocampus, in der Großhirnrinde und im Nucleus basalis Meynert. Der Nachweis kritischer Mengen von extracellulären Amyloidablagerungen und intracellulären pathologischen Neurofibrillen (Alzheimerfibrillen) sichert postmortem histologisch die Diagnose. Der Krankheitsprozeß beginnt möglicherweise bis zu Jahrzehnten vor der Manifestation des klinischen Bildes. Die Frage, ob und ggf. in welcher Weise Amyloidablagerungen bzw. Alzheimer-Fibrillen zu Synapsen- und Nervenzellverlusten führen, ist ungenügend geklärt. Pathogenetische Modelle zur Entstehung der Alzheimer-Demenz sind insbesondere an den Nervenzellverlust im Nucleus basalis Meynert geknüpft. Dieses Kerngebiet ist Ausgangspunkt aller cholinergen Afferenzen des Hippocampus und der Hirnrinde, die bei der Alzheimer-Demenz entsprechend defizitär sind (Förstl, 2001). Andere wichtige pathogenetische Hypothesen stützen sich auf Fehlfunktionen der glutamatergen Übertragung im Hippo-

campus und in der Großhirnrinde. Die Alzheimer-Demenz wird den degenerativen Hirnerkrankungen zugeordnet.

Neben der primär degenerativen Demenz vom Alzheimer-Typ spielen die vaskulären Formen der Demenz mit einem Anteil von 20 bis 30 % die zweitwichtigste Rolle. Pathologische Läsionen dieser Erkrankung sind komplette und inkomplette Infarkte im Großhirn, sie werden verursacht durch cerebrale Mikro- oder Makroangiopathien, möglicherweise auch durch chronische oder systemische Blutdruckschwankungen. Die arterielle Hypertonie im mittleren Lebensalter gilt als wichtigster Risikofaktor, hypoxisch-chemisch bedingte Demenzen sind in ihrer Entstehung vermutlich heterogen. Es werden auch von einigen Autoren subkortikale von kortikalen vaskulären Demenzen unterschieden, die jeweils unterschiedlichen Gefäßpathologien (Mikroangiopathie oder Zustände nach atherothrombotischen oder cardio-embolischen Ereignissen) zugeordnet werden. In diesem Zusammenhang fallen Begriffe wie „strategische Einzelinfarkt-demenz“ wie z.B. Arteria cerebri posterior Infarkt mit Beteiligung des medialen Temporal-lappens (Förstl, 2001). Ebenso ist hier der Morbus Binswanger als subcorticale arteriosklerotische Encephalopathie zu erwähnen.

Die Unterscheidung in diese beiden häufigsten Demenzformen ist oft nicht eindeutig zu treffen. Seit langem ist bekannt, dass viele Patienten vor Ausbruch einer Alzheimer-Demenz entweder klinisch stumme oder auch symptomatische Schlaganfälle hatten. Bis zu 60 % der Patienten mit Alzheimer-Erkrankung haben kernspintomographisch oder autoptisch periventrikuläre Marklagerläsionen wie bei Morbus Binswanger (Förstl, 2001). Hier stellt der ICD-10 die Möglichkeit der Diagnosestellung einer gemischten Demenz. Die Schätzungen bzw. Untersuchungsergebnisse über die Häufigkeit von gemischten Demenzformen variiert sehr stark. In unterschiedlichen Studien findet man Angaben zwischen 15 und 50 % der Demenz, bei denen es sich um Mischformen handelt.

Weitere 20 % der Demenzen werden anderen Ursachen zugeordnet, siehe folgende Tabelle:

Potentiell behandelbare und reversible Demenzursachen:

I.	Systemische Erkrankungen Fehl-/Mangelernährung	z.B. Vitamin B <sub>1</sub> -/B <sub>12</sub> -Mangel, Folatmangel, Pellagra
	Endokrine Störungen	z.B. Hypo-/Hyperthyreose, Hypoparathyreoidismus
	Kollagenosen/Vaskulitiden	z.B. SLE, Sarkoidose, Hashimoto Enzephalitis
	Infektiöse Erkrankungen	z.B. chronische Meningitiden (Tbc u.a. Erreger), zerebrale Abszesse, Neurolyues/-borreliose, AIDS
	Substanzmissbrauch	z.B. Alkoholdemenz
	Andere	z.B. chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, Schlafapnoesyndrom, Radiatio, Hypoxie, Dialyse
II.	Neurologische Erkrankungen Strukturelle Läsionen	Normaldruckhydrozephalus, Subdurales Hämatom, zerebrale Tumore, postkontusionelles Syndrom
III.	Medikamentennebenwirkungen/ -intoxikationen	z.B. Tranquilizer, Antidepressiva, Analgetika, Narkotika, Antihypertensiva, Cimetidin, Digitalispräparate
IV.	Metabolische Störungen	z.B. Exsikkose, Vergiftung, Elektrolytentgleisung, chronisch persistierende portosystemische Enzephalopathie
V.	Psychiatrische Erkrankungen	z.B. Depression, wahnhafte Störung

Tab. 2 : Potentiell behandelbare und reversible Demenzursachen. Hampel et al, 2003

### 3.5 Die Demenz vom Alzheimer-Typ

Eine zunehmende Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen bildet die kognitive Kernsymptomatik der Alzheimer-Demenz. Das charakteristische Muster der kognitiven Störungen bei der Alzheimer-Demenz resultiert aus der anatomischen Verteilung des Nervenzelluntergangs und dem Ausfall der davon betroffenen funktionalen Hirnareale. Die neuronale Degeneration beginnt im entorhinalen Kortex und im Hippocampus und dehnt sich dann auf den Neocortex aus. Im weiteren Verlauf werden häufig Temporal- und Parietallappen betroffen, so dass es zu Defiziten der dort lokalisierten Funktionen

kommt, wie z.B. sprachlicher Fähigkeiten oder visuokonstruktiver Leistungen (Hampel et al, 2003). Durch die frühe Beteiligung des Hippocampus sind die ersten Symptome fast immer Kurzzeitgedächtnisstörungen, insbesondere die Aufnahmespeicherung und Wiedergabe neuer Informationen. Die Störungen des Gedächtnisses nehmen im weiteren Krankheitsverlauf zu. Es kommt sowohl zu Störungen des episodischen als auch des semantischen Gedächtnisses. Im Verlauf kommt es auch zu Störungen des Langzeitgedächtnisses, so dass die Betroffenen den Bezug zur eigenen Lebensgeschichte verlieren. Im Verlauf wird ebenso wie das Gedächtnis zunächst die zeitliche, dann die räumliche Orientierung gestört. Sprachstörungen zeigen sich häufig schon im Anfangsstadium in Form von Wortfindungsstörungen und Wortumschreibungen. Im Spätstadium imponiert eine deutliche Reduktion der Spontansprache bis hin zum Mutismus. Die Zunahme der Beeinträchtigung kortikaler Funktionen kann sehr unterschiedlich verlaufen. Bereits im Anfangsstadium sind Störungen des Gedächtnis sowie des abstrakten Denkens und der Verarbeitung komplexer Sachverhalte zu beobachten. Ebenso können Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen, des Rechenvermögens, der Visuokonstruktion des räumlichen Vorstellungsvermögens auftreten (Hampel et al, 2003).

Nach den **ICD 10**- Kriterien liegt eine Alzheimerdemenz nach Ausschluß sämtlicher möglicher anderer Ursachen dann vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Vorliegen einer Demenz
2. Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Während der Beginn gewöhnlich nur schwer genau festzustellen ist, kann die Erkenntnis, dass Defizite vorliegen, bei Dritten plötzlich auftreten. Im weiteren Verlauf kann ein Plateau erreicht werden.
3. Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System-oder Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen kann (Hypothyreose, Hyperkalzämie, Vitamin B12-Mangel, Niazin-Mangel, Neurosyphilis, Normaldruck-Hydrozephalus, subdurales Hämatom).
4. Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen wie Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen in der Frühphase der Krankheit (solche Phänomene können jedoch später hinzukommen).

Kognitive Beeinträchtigungen bei AD [modifiziert nach Eberhardt & Plattner 1999] (Hampel et al, 2003):

<b>Betroffener kognitiver Bereich</b>	<b>Neuropsychologischer Teilleistungsbereich</b>
Gedächtnis	Kurzzeitgedächtnis: Aufnahme, Speicherung und Wiedergabe neuer Informationen Langzeitgedächtnis Episodisches und semantisches Gedächtnis
Denkvermögen	Verlangsamung Ideenfluss Kritik- und Urteilsfähigkeit Problemlösendes Denken Erfassen von Zusammenhängen Abstraktes Denken
Sprache	Wortflüssigkeit Wortfindung Satzbau Informationsgehalt der Gesprächsbeiträge
Orientierung	Zeitliche Orientierung Örtliche Orientierung (zunächst in unbekannter, dann in bekannter Umgebung beeinträchtigt) Situative Orientierung Orientierung zur Person
Aufmerksamkeit	Geteilte Aufmerksamkeit Fokussieren der Aufmerksamkeit Vorschnelle Ermüdbarkeit
Visuokonstruktive Fähigkeiten	Nachzeichnen von zwei- oder dreidimensionalen Figuren
Rechenvermögen	Rechnen (Akalkulie)
Praktische Fähigkeiten	Planen von Einzelbewegungen oder von Bewegungsabläufen bei intakten motorischen und sensorischen Funktionen (Apraxie)
Erkennen	Erkennen von Gesichtern (Prosopagnosie) Bedeutung von Gegenständen erkennen (Objektagnosie)
Exekutive Funktionen	Fähigkeiten, komplexes zielgerichtetes Verhalten zu planen, zu initiieren und zu steuern

Tab. 3: Kognitive Beeinträchtigungen bei AD [modifiziert nach Eberhardt & Plattner 1999]. (Hampel et al, 2003)

Der komplexe Verlust sämtlicher höheren kortikalen Funktionen führt relativ rasch zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Alltagskompetenz und zu rascher Zunahme der Pflegebedürftigkeit. Unbehandelt wird mit einem jährlichen Fortschreiten der kognitiven Beeinträchtigungen in einem Ausmaß von etwa – 2 bis 4 Punkten im Mini Mental Status gerechnet (Hampel et al, 2003).



### **3.6 Ursache und Entstehung der Alzheimer-Demenz**

Die Ätiologie der Alzheimer-Demenz ist nur zum Teil geklärt. Folgende Faktoren werden aktuell als ätiologisch relevant diskutiert:

#### **3.6.1 Genetische Faktoren:**

Bei insgesamt 5 bis 10 % aller Alzheimer-Patienten finden sich weitere, erstgradig verwandte Erkrankte mit frühem oder spätem Erkrankungsbeginn. Diese Gruppe ist genetisch heterogen (Hampel et al, 2003). Verschiedene, autosomal dominant vererbte Genmutationen konnten in den letzten Jahren identifiziert werden. Eine Untergruppe der Patienten mit familiärer Form der Alzheimerdemenz weist eine Mutation des APP-Gens auf Chromosom 21 auf. In einem hohen Prozentsatz zeigten Patienten mit der familiären Form der Alzheimer-Erkrankung eine Mutation des Präsinilin I (PS I-Gen auf Chromosom 14), die autosomal dominant vererbt wird. Ebenso kommen Mutationen des Präsenilins II (PS II-Gen auf Chromosom 1) vor. Bisherige Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die verschiedenen Mutationen mit einem unterschiedlichen Manifestationsalter der Alzheimer-Erkrankung verbunden sind (Hampel et al, 2003).

Die familiäre Form der Alzheimer-Erkrankung macht jedoch nur ca. 10 % der Patienten aus. Etwa 90 % der Erkrankungen sind sogenannte sporadische Formen ohne familiäre Häufung. Auch hier wurden eine Reihe genetischer Prädispositionen beschrieben an insgesamt über 30 relevanten Genorten, unter anderem des Apolipoprotein E (ApoE) auf Chromosom 19 und zahlreiche andere Genorte.

Die Bedeutung des ApoE ist bislang am besten untersucht, es existieren drei Hauptallele des ApoE-Gens, das  $\epsilon$  4- Allel ist bei Patienten mit sporadischer Alzheimer-Erkrankung überrepräsentiert und wurde als genereller Risikofaktor für die Alzheimer-Erkrankung beschrieben (Rebeck et al, 1993, zitiert in Hampel et al, 2003).

Genetische Untersuchungen bei AD [Selkoe, 1999]:

AD-Variante	Genort	Chromosom	N <sup>1</sup> <sub>Mutationen</sub>	OMIM <sup>2</sup>	Ansprechpartner
Familiäre Form mit frühem Beginn (< 50 Jahre) und autosomal dominantem Erbgang (AD3)	Präsenilin-1 (PS-1)	14 (q24.3)	> 50	104311	Humangenetik Uni Gießen Tel. 0641 – 9 94 16 00
Familiäre Form mit autosomal dominantem Erbgang (AD4)	Präsenilin-2 (PS-2)	1 (q31-q42)	3	600759	
Familiäre Form mit frühem Beginn (< 50 Jahre) und autosomal dominantem Erbgang (AD1)	Amyloid-Precursor-Protein (APP)	21q21	5	104760	Humangenetik, Uni Innsbruck, Tel. 0043-512- 5073450 Humangenetik Uni Hamburg Tel. 040-4717- 2121
Sporadische Form mit spätem Beginn (> 50 Jahre) und genetischen Polymorphismen (AD2)	Apolipoprotein E (ApoE)	19 (cen-q13.2)	( $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4)	107741	Psychiatrische Klinik, LMU München Tel. 089-5160- 5820

<sup>1</sup> Anzahl der bekannten Mutationen

<sup>2</sup> Nummer der Eintragung in die Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM; Victor A. McKusick und Mitarbeiter; National Center for Biotechnology Information, aktuelle Informationen unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>)

Tab. 4: Genetische Untersuchungen bei AD [Selkoe, 1999].

Der Zusammenhang des ApoE-Phänotyps mit der Alzheimer-Pathologie wird zum einen in der Amyloidbildung (neurodegenerativer Effekt) bzw. in der Amyloid-Beta-Protein-Clearance (neuroprotektiver Effekt) und weiterhin in direkten cytoskelettalen Interaktionen gesehen.

### 3.6.2 Histopathologische Veränderungen

Die zwei wesentlichen, histopathologischen Auffälligkeiten bei der Alzheimererkrankung sind senile Plaques und neurofibrilläre Bündel.

### 3.6.3 Senile Plaques

Die bereits von Alois Alzheimer beschriebenen, senilen Plaques sind als diffuse Ablagerungen bereits Jahrzehnte vor Eintreten einer Demenz in der Großhirnrinde nachzu-

weisen (Förstl, 2001). Diffuse Plaques konnten auch nach hirntraumatischen Ereignissen gezeigt werden. Im Verlauf des degenerativen Krankheitsprozesses finden sich in den Plaques vermehrt dystrophe Neuriten, also Ausläufer degenerativ veränderter Neuronen. Im Verlauf nehmen die Plaques an Größe und Dichte zu, der Randbereich der Plaques besteht aus aktivierter Mikroglia und Astrozyten und molekularen Entzündungsindikatoren (Förstl, 2001).

Es handelt sich um verdichtete Proteinablagerungen, die extracellulär lokalisiert sind und deren Hauptkomponente das Beta-Amyloid ist, das aus 39 bis 43 Aminosäuren besteht und in einer Beta-Faltblatt-Struktur vorliegt. Weiterhin bestehen die Plaques aus Apolipoprotein E, Präsenilin, und anderen Bausteinen. Bei der Beta-Amyloid-Bildung hat das Amyloid Präkursorprotein (APP) eine entscheidende Rolle. Die physiologische Bedeutung von APP ist weiterhin nicht ganz geklärt. APP kann von verschiedenen Zelltypen gebildet werden, unter anderem von Neuronen, Astrozyten und Mikroglia. APP-Spaltprodukte, vor allem Beta-Amyloid, besitzen neurotoxische Eigenschaften. Die Spaltung und Metabolisierung des APP wird durch eine Vielzahl von Faktoren modifiziert: intracelluläre Botenstoffe, Kalzium und/oder immunmodulatorische Proteine. 90 % der APP-Spaltprodukte sind lösliche Beta-Amyloide bzw. Beta-Amyloidpeptide (d.h. 40 Aminosäuren lang). Die verbleibenden 10 % der Beta-Amyloidpeptide sind weniger löslich, aggregieren frühzeitig und stellen die wesentlichen Bestandteile der Amyloidplaques dar. Diese Beta-Amyloidpeptide werden als hauptverantwortlich für die neurotoxischen Effekte angesehen. Es wird angenommen, dass sie die synaptische Plastizität beeinflussen und am progredienten Synapsenverlust bei der Alzheimer-Demenz beteiligt sein können (Hampel et al, 2003).

Die Bildung und Ablagerung von Beta-Amyloid gilt gegenwärtig als zentrales Ereignis in der Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz. Sie geht der Entwicklung der klinischen Symptomatik und der neurofibrillären Pathologie zum Teil voraus.

#### **3.6.4 Neurofibrilläre Pathologie**

Neurofibrillen stellen sich elektronenmikroskopisch als paarige helikale Strukturen dar (Förstl, 2001) und bestehen vor allem aus dem hyperphosphorylierten Tau-Protein, einem pathologisch veränderten, mikrotubulären Transporteiweiß. Neurofibrillen treten sowohl bei der Alzheimer Demenz als auch bei cerebrovaskulären Erkrankungen, der Boxer-Demenz und der subakut sklerosierenden Panencephalitis (SSPE) auf. Die Ausbreitung der neurofibrillären Veränderungen folgt bei der Alzheimer-Demenz meist

einem typischen Muster, das von Brak und Brak (1991) (zitiert in Förstl, 2001) akribisch beschrieben wurde und von großer Bedeutung für das Verständnis der klinischen Symptomatik ist. Verschiedene Autoren beschreiben bezüglich der Ausbreitung der neurofibrillären Bündel unterschiedliche Stadien, bei denen im präklinischen Stadium das Auftreten auf die Regio ento- und transentorhinalis begrenzt ist, sich weiter über das limbische System bis in neokortikale Assoziationsareale fortsetzt. Erst dann treten auch klinisch manifeste Symptome in Form von kognitiven Defiziten auf.

Das hyperphosphorylierte Tau-Protein unterscheidet sich von dem normalen Protein durch ein höheres Molekulargewicht, einen in den sauren Bereich verschobenen elektrischen Punkt und seinen unlöslichen Charakter. Dieses pathologische Tau-Protein akkumuliert intrazellulär und aggregiert in gepaarten helikalen Filamenten. Da dieses hyperphosphorylierte Tau seine Bindungsfähigkeit an die Mikrotubulie verliert, kann es so seine stabilisierende Funktion nicht mehr ausüben. Es entwickelt sich eine Unterbrechung des axonalen Transportes mit konsekutiver neuronaler Dysfunktion, die schließlich in eine irreversible neuronale Degeneration mündet (Hampel et al, 2003). Es ist bis heute nicht geklärt, ob die Entstehung von neurofibrillären Filamenten zur Plaque-Bildung führt, ob sie die Ablagerung von Amyloid initiiert oder beide Veränderungen wechselweise einander bedingen.

### **3.6.5 Cerebrale Amyloidangiopathie**

Zusätzlich zur Ablagerung von Amyloid in diffusen und neuritischen Plaques findet sich Amyloid auch in der Wand leptomeningialer und cortikaler Arteriolen. Die Bedeutung der cerebralen Amyloidangiopathie sowie eines weiteren Plaques-Typ, des sogenannten AMY-Plaques, der sich auch bei Alzheimer-Patienten in großer Zahl und mit diffusem Verteilungsmuster finden, ist bislang noch nicht geklärt (Hampel et al, 2003).

### **3.6.6 Synapsenverlust und neuronaler Zelluntergang**

Bereits früh im Verlauf der neurodegenerativen Prozesse, vor dem neuronalen Zellverlust, findet sich ein Untergang synaptischer Verbindungen, der den ersten entscheidenden Schritt in der Entwicklung der fortschreitenden, neuronalen Funktionsstörung darstellt (Hampel et al, 2003). Während die Synapsendichte in Regionen mit diffusen Plaques nicht vermindert ist, ist sie in Bereichen mit neuritischen Plaques erheblich reduziert. Der Synapsenverlust korreliert gut mit den kognitiven Veränderungen im Krankheitsverlauf (DeKosky et al, 1990).

Der fortschreitende, neuronale Zellverlust, der vor allem die großen Neuronen im Kortex betrifft, ist der letzte Schritt zum irreversiblen Funktionsverlust bei der Alzheimer-Demenz. Ob es sich beim Mechanismus des Zelluntergangs um einen nekrotischen oder apoptotischen Prozeß handelt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Eine weitere histopathologische Veränderung, die regelhaft bei der Alzheimer-Demenz gefunden wird, ist die granulovakuoläre Degeneration, von der vor allem Pyramidenzellen im Hippocampus betroffen sind. Sie zeigen Vakuolen im Zytoplasma, die einzelne granuläre, neurofilament positive Einschlüsse enthalten. Diese granuläre Degeneration ist fast ausschließlich auf den Hippocampus beschränkt (Hampel et al, 2003).

### **3.6.7 Transmittersysteme**

Einer der konsistentesten Befunde auf Neurotransmitterebene ist der Verlust kortikaler cholinergischer Neurone. Acetylcholin (ACh) wird durch Cholinacetyltransferase (CAT) synthetisiert. Bei der Alzheimer-Erkrankung wird eine um 60 bis 90 % reduzierte CAT-Aktivität im Hippocampus temporal und frontal in parietalen Kortexregionen gefunden. Entsprechend findet sich auch ein regionspezifischer Verlust cholinergischer Axone. Dem Verlust cholinergischer Axone im Kortex entspricht die Abnahme der Zahl cholinergischer Neurone im basalen Vorderhirn, vor allem dem Nucleus basalis Meynert (Förstl, 2001). Insgesamt zeigt sich eine Korrelation mit dem Schweregrad der Demenz, die der Bedeutung des cholinergen Systems für kognitive Funktionen, insbesondere Lern- und Gedächtnisfunktionen entspricht. Im Verlauf der neuronalen Degenerationen nimmt die Ausschüttung von ACh allmählich ab und es entsteht ein cholinerges Defizit. Diese cholinerge Defizithypothese der Alzheimer-Demenz steht im Mittelpunkt pharmakologischer Überlegungen. In der klinischen Praxis werden derzeit Cholinesteraseinhibitoren favorisiert, die durch Hemmung der für die Hydrolyse des ACh verantwortlichen Acetyl- und Butylcholinesterase zu einer Steigerung der AcetylcholinKonzentration im Gehirn sorgen (Förstl, 2001).

Neben dem cholinergen System sind auch andere Neurotransmitter-Systeme bei der Alzheimer-Demenz betroffen, so das serotonerge System mit Ursprung im Nucleus rafe dorsalis und Produktionsarealen zum Hippocampus und Assoziationskortex sowie das noradrenerge System, das ebenfalls in allo- und neokortikale Areale projiziert.

Es existieren zahlreiche, weitere pathologische Befunde, so immunologische Phänomene, Beobachtungen des Verlustes der zellulären Homöostase, um nur zwei Kriterien zu

nennen, die zu umfangreichen und komplexen Entstehungsmodellen der Alzheimer-Demenz geführt haben. Bis heute sind die exakten Zusammenhänge zwischen den beobachteten Auffälligkeiten nicht eindeutig geklärt.

Funktionell führen diese ausgeprägten Hirnveränderungen zu einer

1. De-Afferenzierung -Efferenzierung des limbischen Systems,
2. nachhaltigen Schädigung neokortikaler Feed forward and feed back Systeme (Verschaltung von niedrigeren zu höheren Assoziationsarealen und zurück), sowie zu einer cholinergen Denervation des Neokortex (Arendt, 1999).

#### **4. Depression**

Ein ausführlicher Abriss über Ursachenforschung der depressiven Erkrankung, Zuordnung zu Bi- und unipolaren Störungen, Vorkommen bei zahlreichen anderen psychiatrischen Erkrankungen, Einteilung in verschiedenen Formen der Depression etc. ist in diesem Zusammenhang nicht untersuchungsrelevant.

Bei der Depression handelt es sich um eine affektive Erkrankung, bei der vor allem Symptome wie gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und Verminderung des Antriebs auftreten.

Der **ICD 10** sieht folgende Kriterien zur Diagnose einer Depression vor:

1. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
6. Schlafstörungen
7. Verminderter Appetit

Die Ursachenforschung beschäftigt sich mit genetischen, biographischen und organischen, neurobiologischen Ursachen um nur einige zu nennen. Vor allem die Transmittersysteme von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin spielen eine entscheidende Rolle. Wie im Kapitel „Pathobiochemische Auswirkungen eines B12-Mangels“ ausführlich beschrieben wurde, könnte es hier bei einer Hypovitaminose von z.B. Cobalamin oder Folsäure, über die beschriebene Hypomethylierung zu einer Hyperhomocysteinämie kommen, die auch das Entstehen einer depressiven Erkrankung begünstigen könnte. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass mehr als 30 % aller mit Depressionen

hospitalisierten Patienten ein Vitamin B12-Defizit aufwiesen (Hutto, 1997, zitiert in Wolters et al, 2004). In einer Studie, die 700 Personen über 65 Jahre einschloß, befanden sich in der Gruppe mit Vitamin B12-Mangel doppelt so viele Personen mit Depressionen als in der Gruppe mit normalem Vit B12-Spiegel (Penninx et al, 2000, zitiert in Wolters et al, 2004).

Zahlreiche Untersuchungen zeigen ebenso einen möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin B12-Mangel und der Entstehung einer Alzheimerdemenz: In einer schwedischen Longitudinalstudie, in die 370 gesunde, ältere Probanden eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass das Risiko, in den folgenden drei Jahren an einer Alzheimerdemenz zu erkranken, bei einem Vit B12-Mangel verdoppelt ist (Wang et al, 2001, zitiert in Leischker et al, 2002). Die umfangreichen Daten des Framingham-Kollektivs unterstützen diese Ergebnisse und beschreiben einen ähnlichen Anstieg des Risikos an Alzheimer zu erkranken bei erhöhten Homocysteinspiegeln (Seshadri et al, 2002).

## **5. Zusammenfassende Studienergebnisse / Studienlage**

Die Studienlage zum Thema Vitamin B12 im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten, Entstehung von dementiellen Syndromen, Begünstigung von Depressionen und neuropsychiatrischen Defiziten ist sehr umfangreich. Wie schon erwähnt, beschreibt bereits Addison neuropsychiatrische Auffälligkeiten bei Vitamin B12- Mangel. Die wissenschaftlich ausführliche Untersuchung dieser Phänomene geht zurück bis mindestens in die sechziger Jahre. Strachan and Henderson beobachteten bereits 1965 psychiatrische Syndrome bei B12-Avitaminose (Strachan and Henderson, 1965). Um einen Überblick über die aktuelle Forschung zu geben, sollen nur einige der in diesem Zusammenhang stehenden Studien der letzten Jahre inhaltlich zusammengefasst und verglichen werden:

Cole MG, Prchal JF (1984) *Low serum vitamin B12 in Alzheimer-type dementia:*

Bei insgesamt 60 Personen, die 65 Jahre und älter waren, wurden mittels Radio-Immunoassay Vitamin B12-Spiegel erhoben. 20 der Personen litten an einer Demenz vom Alzheimerstyp, 20 an einer Nicht-Alzheimer Demenz und 20 waren ohne dementielle Erkrankung. In dieser Untersuchung waren bei den Alzheimerpatienten sowohl die Vitamin B12-Spiegel signifikant niedriger als auch Vitamin B12-Mangel wesentlich häufiger als in den beiden anderen Personengruppen.

Crystal HA, Ortof E et al (1995) *Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study:*

In dieser Kohortenstudie wurden über 5 Jahre 410 nichtdemente, ambulante Personen im Alter zwischen 75 und 85 Jahren, untersucht. Es wurden jährlich Vitamin B12-Spiegel bestimmt und eine neuropsychologische Testung incl. BIMC (Blessed Test of Information, Memory and Concentration) durchgeführt. Bei Änderungen des BIMC um 4 oder mehr Punkte wurde eine entsprechende Diagnostik mit EEG, CCT durchgeführt und eine klinische Diagnose nach den etablierten Kriterien gestellt. 22 Personen zeigten einen Vitamin B12-Spiegel von < 150 pg/ml (13,6%), drei davon erkrankten an einer Demenz. Von den 388 Personen mit einem Vitamin B12-Spiegel >150 pg/ml erkrankten im genannten Zeitraum 57 an einer dementiellen Erkrankung (14,7%). Der durchschnittliche Vitamin B12-Spiegel der an einer M. Alzheimer erkrankten Personen betrug 551 pg/ml.

Karnaze DS, Carmel R (1987) *Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia. Do some patients harbor atypical cobalamin deficiency states?:*

Serumcobalaminspiegel wurden retrospektiv bei 17 Patienten mit primär degenerativer Demenz und 11 mit sekundärer Demenz untersucht. Die Prävalenz eines niedrigen Cobalaminspiegels war bei den Personen mit primärer Demenz signifikant höher als bei den Personen mit sekundärer Demenz (29 versus 0). 2 der Patienten mit niedrigem B12-Spiegel wurden ergänzend untersucht bezüglich des Vorhandenseins einer megaloblastären Anämie. Einer von ihnen zeigte einen normalen Schilling-Test, die andere Testperson wies einen grenzwertigen Schilling-Test auf.

Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al (1988) *Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis:*

Von 141 Patienten mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten bei Vitamin B12-Mangel wurden 40 Patienten gefunden (28%), die keine Anämie oder Makrozytose aufwiesen. Bei 34 Patienten war der Hämatokrit normal, der MCV bei 25 Patienten und beide Test waren bei 19 Patienten normal. Charakteristische Symptome bei diesen Patienten waren Paraesthesien, Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Demenz und psychiatrische Krankheiten. Die Serumcobalaminspiegel betrugen bei 2 Patienten 150 pg/ml, bei 16 Personen 75 bis 150 pg/ml und < 75 pg/ml bei 22 Patienten. Alle Patienten zeigten eine Besserung der neuropsychiatrischen Symptome nach einer Behandlung mit Vitamin B12.



Bell IR, Edman JS et al (1990) *Vitamin B12 and folate status in acute geropsychiatric inpatients: affective und cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population:*

Diese Studie untersuchte die Serum Vitamin B12- und Folsäurespiegel von 102 geriatrischen Patienten, die in ein privates, psychiatrisches Krankenhaus aufgenommen worden waren. Nur 3,7 % zeigten einen B12-Mangel, 1,3 % einen Folsäuremangel, 4 % waren anämisch. Die Patienten mit einem niedrigen Spiegel von beiden Vitaminen zeigten einen signifikant niedrigeren MMST als Patienten, die in einem oder beiden Vitaminen einen höheren Serumspiegel aufwiesen. Patienten mit einer „organischen Psychose“ und einer negativen Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen zeigten einen signifikant niedrigeren B12-Spiegel als solche mit einer positiven Familienanamnese. Bei der Major Depression korrelierten Folsäurespiegel negativ mit Alter und Beginn der Erkrankung und der Länge des Krankenhausaufenthaltes.

Ikeda T, Furukawa Y, Mashimoto S et al (1990) *Vitamin B12 levels in serum and cerebrospinal fluid of people with Alzheimer's disease:*

Vitamin B12-Spiegel in Serum und Liquor wurden verglichen bei Patienten mit Alzheimer Demenz und bei Patienten mit Multiinfarkt-Demenz. Die cerebrospinalen Vitamin B12-Spiegel waren bei Alzheimer-Patienten signifikant niedriger als bei den Patienten mit Multiinfarkt-Demenz, während die Serumspiegel sich nicht unterschieden.

Barcikowska M, Czyzewski K et al (1994) *Level of Vitamin B12 and folic acid in blood serum of patients with senile dementia:*

85 Patienten, Alter 65 Jahre und älter, wurden untersucht bezüglich der Konzentration von Vitamin B12 und Folsäure im Serum. Es wurden 25 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, 33 Patienten mit Multiinfarkt-Demenz und 27 nicht-demente Patienten eingeschlossen. Nur 2 Alzheimer-Patienten zeigten einen niedrigen B12-Spiegel, es zeigte sich eine statistisch signifikante, negative Korrelation zwischen B12-Spiegel und Demenz in der weiblichen Gruppe der Multiinfarkt-Demenz.

Levitt AJ, Karlinsky H (1992) *Folate, vitamin B12 and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease:*

Diese Studie untersuchte das Verhältnis zwischen Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel und dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung bei der Alzheimer-Erkrankung und ver-

glich die kognitiven Beeinträchtigungen bei anderen Erkrankungen. Es wurden 97 Patienten eingeschlossen, die sich in einer Alzheimer-Klinik befanden. 40 Patienten hatten entweder eine mögliche oder diagnostizierte Alzheimererkrankung, 31 Personen litten an anderen dementiellen Erkrankungen und 26 hatten leichte kognitive Beeinträchtigungen. In der Alzheimer-Gruppe korrelierte nur der B12-Spiegel mit dem MMST, in den beiden anderen Diagnosegruppen gab es keine signifikante Korrelation zwischen MMST und Vitamin B12- Spiegel.

Meins W, Müller-Thomsen T et al (2000) *Subnormal serum vitamin B12 and behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease:*

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, die einen erniedrigten Vitamin B12-Spiegel haben, mehr Verhaltensauffälligkeiten und psychopathologische Symptome der Demenz zeigen als Alzheimer-Patienten mit einem normalen Vitamin B12-Spiegel. Es handelte sich um eine prospektive Fallkontrollstudie. Es wurden 73 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung untersucht, davon 61 Patienten mit normalem Vitamin B12-Spiegel und 12 Patienten mit erniedrigtem Vitamin B12-Spiegel. Zur Objektivierung der Symptomatik wurde zum einen the Nurses Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) und the Cornell Scale for Depression und die 4 Kriterien für Persönlichkeitsänderungen für Demenz aus dem ICD-10 verwendet. Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Vitamin B12-Spiegel und ICD 10 Kriterium der „Irritierbarkeit“ und NOSGER Unterpunkt „Unruhe“.

Ito T, Yamadera H et al (2001) *Effects of vitamin B12 on bright light on cognitive and sleep wake rhythm in Alzheimer-type dementia:*

Diese Studie untersuchte den Effekt des Vitamin B12-Spiegels auf den Tag-Nacht-Rhythmus bei der Alzheimer-Erkrankung. 28 Alzheimer-Patienten wurden mit Lichttherapie für 8 Wochen behandelt. In den zweiten vier Wochen wurde die Hälfte der Patienten mit Vitamin B12 und Lichttherapie behandelt und die andere Hälfte nur mit Lichttherapie. Es wurde der MMST untersucht und der circadiane Rhythmus mit Aktigraphie nach der vierten und nach der achten Woche. Nach den ersten vier Wochen Lichttherapie besserten sich der circadiane Rhythmus und die Wahrnehmung ausschließlich bei früherem Stadium der Alzheimer-Erkrankung. In den zweiten vier Wochen mit anschließlicher Lichttherapie fand sich kein signifikanter Effekt auf den circadianen

Rhythmus. Die Gruppe, die Lichttherapie und Vitamin B12 erhielt, zeigte eine deutliche Besserung der Vigilanz während des Tages.

Whyte EM, Mulsant BH et al (2002) ***Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia:***

Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin B12-Serumspiegeln und kognitiven sowie neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz. Es wurden 643 Patienten untersucht, die eine mögliche oder diagnostizierte Alzheimer-Erkrankung hatten. 37 Patienten (5,7%) zeigten einen niedrigen B12-Spiegel, Patienten mit niedrigerem B12-Spiegel waren signifikant älter und zeigten signifikant weniger Punkte im MMST und höhere Werte in der Blessed Dementia Scale aber keinen Unterschied bezüglich Störung der Wahrnehmung und des Verhaltens verglichen mit Patienten mit normalen Vitamin B12-Spiegeln.

Stürenburg HJ, Müller-Thomsen T et al (2004) ***Vitamin B12 plasma concentrations in Alzheimer disease:***

Es wurden 241 Patienten im Alter von 72 Jahren und älter eingeschlossen, die an einer Alzheimer-Erkrankung litten. Es wurden die MMST-Ergebnisse der Gruppe von Patienten mit den 10 % niedrigsten (< 184 pg/ml) Vitamin B12-Spiegeln verglichen mit den MMST-Ergebnissen der Gruppe von Patienten mit den 10 % höchsten (> 598 pg/ml). Im Durchschnitt differierten die Werte der MMST-Ergebnisse um 4,3 Punkte, dieser Unterschied korrelierte ausschließlich mit den unterschiedlichen Vitamin B12-Werten und nicht mit dem Alter oder der Dauer der Erkrankung. Das Alter korrelierte nicht mit dem Vitamin B12-Spiegel.

Sachdev PS, Parslow RA et al (2005) ***Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample:***

412 Personen im Alter zwischen 60 und 64 Jahren unterzogen sich einer psychiatrischen und körperlichen Untersuchung. Es wurde ein Fragebogen für depressive Syndrome bzw. depressive Symptome angewandt und Serumspiegel für Folsäure, Vitamin B12, Homozystein und antioxidative Kapazität gemessen. Ebenso wurde der Brain-MRI-Scan angewandt. Die Gruppe mit dem niedrigsten Homozysteinspiegel zeigte weniger depressive Symptome. Die Gruppe mit dem niedrigsten Folsäurespiegel zeigte eine Zu-

nahme der depressiven Symptome. Vitamin B12-Spiegel korrelierten nicht mit depressiven Symptomen.

Tiemeier H, Van Tuijl HR et al (2002) *Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study*:

Es wurden 3884 ältere Menschen bezüglich depressiver Symptome untersucht. Personen mit einem positiven Screening-Ergebnis wurden in psychiatrische Arbeitsgruppen verteilt. Folsäure, Vitamin B12 und Homozysteinserumspiegel wurden verglichen von 278 Personen mit depressiven Symptomen, 112 mit depressiver Erkrankung und einer Kontrollgruppen von 416 randomisierten Personen. Bereinigt wurden die Ergebnisse hinsichtlich Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Erkrankungen und funktioneller Behinderung.

Hyperhomozysteinämie, Vitamin B12-Mangel und in geringerem Maße Folsäuremangel korrelierten alle mit depressiver Erkrankung. Für Folsäuremangel und Hyperhomozysteinämie wurde der Zusammenhang mit depressiver Erkrankung erheblich geringer nach Anpassung bezüglich körperlicher Behinderung und kardiovaskulärer Erkrankung aber für Vitamin B12 blieben diese Ergebnisse unabhängig.

Papakostas GI, Petersen T et al (2004) *Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine – resistant depression*:

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen Folsäurespiegel, Vitamin B12-Spiegel und Homocysteinspiegel mit der klinischen Response auf Fluoxetin bei Patienten mit Major depression untersucht. 55 Patienten mit Major depression wurden in einer doppelt blinden Untersuchung eingeschlossen und das Ansprechen der depressiven Symptomatik auf Fluoxetin oder Lithiumaugmentation mit Fluoxetin oder Desipramin-Augmentation von Fluoxetin untersucht. Die Untersuchung lief von 1992 bis 99. Ausschließlich niedrige Folsäurespiegel, nicht jedoch hohe Homocysteinspiegel oder niedrige Vitamin B12-Spiegel korrelierten mit der geringeren Response auf die antidepressive Behandlung.

Penninx BW, Guralnik JM et al (2000) *Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study:*

700 weibliche, nicht demente Patienten, älter als 65 Jahre, wurden untersucht. Es wurden Serumspiegel von Vitamin B12, Folsäure, Methylmalonylsäure und Homocystein erhoben. Depressive Symptome wurden anhand der Geriatric-depression-scale untersucht und kategorisiert als nicht depressiv, mittelschwer depressiv und schwer depressiv.

Der Homocysteinspiegel und Folsäurespiegel korrelierten nicht mit depressiven Symptomen, die Gruppe der schwer depressiven zeigte einen signifikant höheren Spiegel von Methylmalonylsäure und einen nicht signifikant niedrigeren Spiegel von B12 als die Gruppe der nicht depressiven. Ein niedriger Vitamin B12-Spiegel fand sich bei 14,9 % der nicht depressiven Personen, bei 17 % der mittelschwer depressiven Personen und bei 27 % der schweren Depressionen. Nach Bereinigung bezüglich soziodemographischer Charakteristiken und Gesundheitsstatus waren die Personen mit Vitamin B12-Mangel zweimal so häufig schwer depressiv als Patienten ohne Vitamin B12-Mangel.

Bell IR, Edmann JS et al (1990) *Relationship of normal serum vitamin B12 and folate levels to cognitive test performance in subtypes of geriatric major depression:*

Diese retrospektive Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen normalem Vitamin B12- und Folsäurespiegel und neuropsychologischen Erkrankungen in einer Gruppe von 60 geriatrischen Patienten mit wahnhafter Depression, Depression ohne psychotische Symptome, bipolare Störung und Demenz. Alle Diagnosegruppen wurden einer kognitiven Testung unterzogen, die Untergruppe der wahnhaft-depressiven Patienten zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Vitamin B12-Spiegel und kognitivem Test, die in den anderen Diagnosengruppen nicht gesehen wurde. Speziell die Tests des IQ und des verbalen und visuellen Gedächtnisses korrelierten.

Einen Überblick über die hinsichtlich der Fragestellung meiner Arbeit relevanten Studienergebnisse gibt folgende Tabelle:

## Übersicht Studienlage zu B12-Mangel bei Alzheimer und Depression:

Autoren	Ergebnisse	
	<b><u>Alzheimer</u></b>	
Crystal, Ortoft et al, 1995	Kein Zusammenhang zwischen B12 und Häufigkeit AD	↓
Cole, Prchal, 1984	Vitamin B12-Spiegel bei AD-Patienten niedriger, Vitamin B12-Mangel bei AD-Patienten häufiger	↑
Karnaze, Carmel, 1990	Prävalenz einer primären Demenz bei Vorliegen eines Vitamin B12-Mangels signifikant höher als bei normalem B12-Spiegel	↑
Lindenbaum, Heaton et al, 1988	28 % der B12-Mangel-Patienten zeigten dementielle Syndrome ohne Anämie	↑
Bell, Edman et al, 1990	Geriatrische Patienten mit Vitamin B12-Mangel zeigten signifikant niedrigere MMST-Werte, niedrige Folsäurespiegel korrelierten mit Folsäuremangel	↑
Ikeda, Furukawa, Mashimoto et al, 1990	Liquorspiegel von Alzheimerpatienten signifikant niedriger als bei Multiinfarktdemenz, Serumspiegel keine Signifikanz	↑
Barcikowska, Czyzewski et al, 1994	Keine Korrelation zwischen B12- und Folsäurespiegel bei AD, negative Korrelation bei Multiinfarktdemenz bei weiblichen Patienten	→
Levitt, Karlinsky, 1992	Korrelation zwischen B12 und MMST bei AD, nicht bei anderen Demenzen	↑
Meins, Müller-Thomsen et al, 2000	Signifikante Korrelation bei AD zwischen B12-Mangel und Nosger-Kriterium Unruhe und ICD 10 Reizbarkeit	↑
Ito, Yamadera et al, 2001	Behandlung von AD mit Lichttherapie + B12 führte zu signifikant verbesserter Vigilanz als ohne B12	↑
Whyte, Mulsant et al, 2002	AD-Patienten mit B12-Mangel signifikant niedrigere Werte im MMST	↑
Stürenburg, Müller-Thomsen et al, 2004	AD-Patienten mit niedrigem B12 signifikant (4,3Punkte) niedrigere Werte im MMST, Werte korrelierten ausschließlich mit B12, nicht mit Alter oder Dauer	↑
	<b><u>Depression</u></b>	
Sachdev, Parslow et al, 2005	Pat. mit niedrigen Homocysteinwerten zeigten signifikant weniger depressive Symptome, Pat. mit niedrigem Folsäurespiegel signifikant mehr depressive Symptome. Keine Korrelation zu B12-Spiegel	↓
Tiemeier, van Tuijl et al, 2002	Homocysteinspiegel ↑ und B12 ↓ korrelierten mit depressiven Symptomen, ausschließlich für B12 korrelierten Ergebnisse auch nach Anpassung bzgl. körperlicher Erkrankungen	↑
Papakostas, Petersen et al, 2004	Ausschließlich niedrige Folsäurespiegel korrelierten mit schlechter Response aus antidepressiver Behandlung	↓
Penninx, Guralnik et al, 2000	Personen mit niedrigem B12-Spiegel doppelt so häufig schwer depressiv wie Patienten mit normalem B12-Spiegel	↑
Bell, Edman, 1990	Bei Untergruppe der wahnhaft-depressiven Patienten signifikante Korrelation zwischen Vitamin B12-Spiegel und kognitivem Test, keine Korrelation in anderen Depression-Untergruppen. Tests des IQ und des verbalen und visuellen Gedächtnisses korrelierten.	↑

Tab. 5: Übersicht Studienlage zu B12-Mangel bei Alzheimer und Depression

Es finden sich in diesem Zusammenhang zahlreiche weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Schwerpunkten. Zumeist wird jeweils Vitamin B12, Homocystein, Folsäure im Zusammenhang mit unterschiedlichen psychiatrischen Syndromen, Erkrankungsbildern oder einzelnen kognitiven, affektiven oder behavioralen Auffälligkeiten untersucht. Die Ergebnisse stellen nach meiner Recherche etwa in einem Verhältnis von 4:1 einen Zusammenhang zugunsten einer bestehenden Korrelation zwischen B12-Mangel

und den untersuchten Parametern insbesondere dementiellen und depressiven Symptomen her.

Die Pathobiochemie des B12-Mangels und die zum Teil widersprüchliche Studienlage im Hinblick auf einen Zusammenhang sowohl mit der Alzheimererkrankung als auch der Depression zum Einen und die auf gerontopsychiatrischen Stationen häufige Beobachtung eines latenten B12-Mangels zum Anderen, veranlassten mich, eine Untersuchungsanordnung zu finden, bei der ein möglichst großes Patientenkollektiv beider Erkrankungen hinsichtlich unterschiedlicher Phänomene in Zusammenhang mit B12-Mangel untersucht werden kann. Hierbei sollten die kognitiven Einbußen (MMST) nicht das einzige Kriterium sein, sondern viel mehr im Besonderen die bei einer Alzheimererkrankung zusätzlich auftretenden Phänomene des Delirs, der wahnhaften Symptomatik und der Depression, um durch die Betrachtung möglichst vieler Kriterien der Erkrankung den Schweregrad in Abhängigkeit vom B12-Spiegel möglichst umfangreich zu erfassen. Ebenso sollte der Schweregrad der Depression im Zusammenhang mit B12-Mangel möglichst umfangreich bzw. so präzise wie möglich anhand der MADRS erfasst werden. Bei der Auswertung der erhobenen Daten sollte in Anbetracht des relativ großen Kollektivs verhindert werden, dass untersuchte Zusammenhänge, die möglicherweise nur in bestimmten B12-Bereichen sichtbar werden, durch die Berechnung der Korrelation über das gesamte Datenmaterial durch mathematische Prozeduren, die das Ergebnis relativieren, verschleiert werden. Hierin könnte eine Ursache für die zum Teil widersprüchlichen Studienergebnisse liegen.

### **5.1 Methodisches Vorgehen**

Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf Daten, die innerhalb zweier Zeiträume in zwei verschiedenen Kliniken erhoben wurden.

Es wurden zum Einen im Zeitraum von April 1995 bis April 1996 in der psychiatrischen Abteilung der Universitätsklinik der LMU in der Nußbaumstraße alle Patienten, die auf die Forschungsstation D2 aufgenommen wurden und bei denen die Diagnose entweder einer Alzheimerdemenz oder einer Depression gestellt wurde, eingeschlossen. Zum anderen wurden in gleicher Weise im Zeitraum Januar 2001 bis Januar 2002 in der psychiatrischen Abteilung des Klinikums Ingolstadt alle Patienten eingeschlossen, die auf die geschlossene geriatrische Station 16 aufgenommen wurden und die Diagnose einer Alzheimerdemenz erhielten. Im Zeitraum Februar 2002 bis Februar 2003 wurden im Klinikum Ingolstadt die Patienten eingeschlossen, die auf die Depressionsstation 28

aufgenommen wurden und bei denen die Diagnose einer Depression gestellt wurde. Hierbei ist zu bedenken, dass die Patientenkollektive beider Kliniken unterschiedlichen Selektionskriterien unterliegen. Die Patienten der Forschungsstation der Universitätsklinik München werden entweder zuvor ambulant vorgestellt oder aus dem Umland von niedergelassenen Nervenärzten vorher angemeldet, und werden vorwiegend zur Abklärung einer angenommenen Demenzerkrankung aufgenommen. Im Gegensatz dazu werden auf die gerontopsychiatrische Station des Versorgungskrankenhauses in Ingolstadt alle Patienten der gesamten Region 10 (Landkreis Neuburg- Schrobenhausen, Eichstätt, Pfaffenhofen, Stadt Ingolstadt (440000 Einwohner)) aufgenommen, die über 70 Jahre alt sind und aufgrund des Zustandsbildes auf eine geschlossene Station aufgenommen werden müssen. Somit ist zu erwarten, dass insbesondere die Alzheimerpatienten, die auf eine geschlossene Station des Versorgungskrankenhauses aufgenommen werden, im Querschnitt schwerer krank sind, als die Alzheimerpatienten der Forschungsstation. Gegenteilig ist bei den depressiven Patienten davon auszugehen, dass auf der Forschungsstation häufiger schwere und therapieresistente Verläufe depressiver Erkrankungen anzutreffen sind als in einem Versorgungskrankenhaus, da vorwiegend schwere Depressionen elektiv in der Universitätsklinik Aufnahme finden, während in einem Versorgungskrankenhaus auf eine Depressionsstation sämtliche stationär behandlungsbedürftigen, depressiven Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade aufgenommen werden.

Beide, unter diesem Aspekt möglicherweise unterschiedliche Patientenkollektive wurden mit der gleichen Studienanordnung untersucht.

Die Diagnosen wurden jeweils nach den Kriterien des ICD 10 für Depressive Episoden (ICD 10 F32..) und Alzheimerdemenz (ICD 10 F0..), Anamnese, klinischem Verlauf und psychopathologischem Befund und entsprechendem Ausschluß anderer Erkrankung durch übliche diagnostische Verfahren (EEG, Labor, ggf. radiologische Zusatzuntersuchungen und Liquordiagnostik) gestellt.

Nach Einschluß in die Untersuchung erfolgte die Bestimmung des Vitamin B12-Spiegels, die Erhebung des MMST, sowie bei den depressiven Patienten die Durchführung der MADRS. Der Parameter der Dauer der Erkrankung wurde zwar innerhalb der Untersuchung erhoben, erwies sich jedoch im Verlauf als erheblich abhängig von z.T. sehr unzuverlässigen Angaben von Angehörigen oder Menschen aus dem sozialen Umfeld, so daß auf eine Auswertung dieser Angaben verzichtet wurde. Bei den Alzheimerpatienten wurden während des stationären Behandlungsverlaufs oder aber vor Entlas-



sung anhand der Aktendokumentation zusätzlich weitere Kriterien untersucht: das Auftreten von Verwirrheitszuständen bzw. Delirien anhand der Dokumentation bezüglich Veränderungen des dokumentierten psychopathologischen Befundes im Sinne des ICD 10 F05.1 und der Verordnung neuroleptischer Medikation im Verlauf, ebenso das Vorhandensein depressiver Symptome anhand des zusätzlich zur AD dokumentierten, psychopathologischen Befundes im Sinne des ICD 10 F06.31 und verordneter, antidepressiver Medikation. Weiterhin wurde bei den Alzheimerpatienten unterschieden in delirante und wahnhafte Symptomatik anhand des Vorhandenseins gleichzeitiger Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, der Orientierung, der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Rhythmus im Sinne eines Delirs und unabhängig von Störungen des Bewußtseins auftretenden, wiederkehrenden Wahnideen.

## **5.2 Laborchemische Parameter: B12-Spiegel**

Die Bestimmung des Serum-Vitamin B12-Spiegels erfolgte jeweils (sowohl im Labor Prof. Ackenheil der Uniklinik München, als auch im Labor Prof. Aufenanger des Klinikums Ingolstadt) mit der Chemilumineszenz-Immunoassay-Methode. Die Normwerte für Serumspiegel von Vitamin B12 werden hierbei in unterschiedlicher Literatur zwischen 115-700 pmol/l bis zu 200-1000 pmol/l angegeben. Sowohl bezüglich der Werte bei gleicher Bemessungseinheit als auch bezüglich der Bemessungseinheit (ng/l; pmol/l; pg/ml, wobei  $\text{ng/l} = \text{pg/ml}$ ; aber  $\text{ng/l} \times 0,738 = \text{pmol/l}$ ) finden sich diskrete Unterschiede. Zusammenfassend wird bei der Chemilumineszenz-Methode zumeist ein Normwert für B12 von 150-900 pg/ml angegeben. Auch in dieser Untersuchung wurde in Anlehnung an diesen Grenzwert von 150 pg/ml in drei Untergruppen aufgeteilt: <150 pg/ml; 150-500 pg/ml und >500 pg/ml.

Die erhaltenen Vitamin B12-Spiegel wurden drei Gruppen zugeordnet:

Patienten mit B12 <150 pg/ml → sicherer Vitamin B12-Mangel

Patienten mit B12 150-500 pg/ml → niedriger bis normaler B12-Spiegel

Patienten mit B12 >500 pg/ml → normaler B12-Spiegel

Der Zusammenhang zwischen Vitamin B12-Spiegel und erhobenen klinischen Befunden sowie MMST- und MADRS-Werten wurde auf die Signifikanz der Korrelation mit verschiedenen statistischen Methoden untersucht.

## **5.3 Psychometrische Daten**

### **5.3.1 MMST:**

Die Mini-Mental-State-Examination (abgek. MMSE, MMSt, Mini-Mental) oder nach dem Autor Folstein-Test ist das verbreitetste Screening-Verfahren für Gedächtnisstörungen. Der Mini-Mental-Status ist ein Fragebogen, der zur Beurteilung des Vorliegens von dementiellen Erkrankungen eingesetzt wird. Er behandelt u. a. die Aufgabenfelder Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Die Auswertung wird anhand der von 0 bis 30 Punkten reichenden Skala vorgenommen. Ein Score von 0 entspricht der schwerstmöglichen, kognitiven Störung. Bei einer Punktzahl unterhalb von 24 bis 26 Punkten liegt ein pathologisches, kognitives Defizit vor. Eine Punktzahl bis etwa 20 Punkte weist auf eine leichte bis mittlere Demenz hin, eine schwere Form liegt bei einer Punktzahl von unter zehn vor.

### **5.3.2 MADRS:**

Bei der Montgomery and Asberg Depression Rating Scale handelt es sich um ein Instrumentarium zur psychometrischen Beurteilung depressiver Symptome. Auf der Grundlage einer psychiatrischen Exploration beurteilt der Untersucher zehn Items (Sichtbare Traurigkeit, Berichtete Traurigkeit, Innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, Pessimistische Gedanken, Selbstmordgedanken) auf einer 6-stufigen Skala. Jedes Item ist durch die Beschreibung des Bedeutungsumfanges genau spezifiziert. Die Item-Scores werden zu einem Gesamt-Score aufaddiert. Er variiert zwischen 0 und 60 Punkten.

### **5.3.3 SIDAM:**

Hierbei handelt es sich um ein Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie. Die Messung und Quantifizierung der Störungsbilder erfolgt mit Hilfe der in das SIDAM integrierten Mini-Mental-State Examination, dem SIDAM-Score SISCO und dem Hachinski-Score bzw. dem modifizierten Ischemic Score. Ferner enthält das SIDAM verschiedene, unabhängig voneinander auswertbare Skalen (Orientiertheit, unmittelbare Wiedergabe, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Gedächtnis global, intellektuelle Leistungsfähigkeit, verbale / rechnerische Fähigkeiten, optisch-räumliche Konstruktionsfähigkeiten, Aphasie / Apraxie und höhere kortikale Funktionen).

Das SIDAM erlaubt eine syndromale und kategoriale, kriterienbezogene Demenzdiagnostik und eine quantitative Diagnostik der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die standardisierte Vorgabe von 55 Aufgaben. Als zusammenfassender Score der kognitiven Leistungsfähigkeit lässt sich der SIDAM-Score (SISCO) ermitteln. Der maximale Punktwert liegt bei 55 Punkten. Hohe Punktzahlen gehen mit niedrigen und niedrige Punktzahlen mit hohen Störungsgraden einher. Zur Trennung der gesunden Personen von den kognitiv beeinträchtigten Testpersonen hat sich ein Cut-off von 46 Punkten und zur Trennung der kognitiv beeinträchtigten von den dementen Testpersonen ein Cut-off von 34 Punkten als sinnvoll erwiesen.

#### **5.4 Angewandte prüfstatistische Verfahren**

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes „Excel“ durchgeführt. Folgende Verfahren wurden angewandt:

1. Berechnung des Maßkorrelationskoeffizienten (Produkt-Moment-Korrelation) zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen Vitamin B12-Wert und den psychometrischen Scalenwerten MMST und SIDAM bei Alzheimerdemenz sowie dem MADRS-Gesamtwert bei Depression.

Der Korrelationskoeffizient (von Pearson) ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs (Zusammenhangsmaße) zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann lediglich Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem Wert von +1 (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab.

Für metrisch skalierte Merkmale stellt der Korrelationskoeffizient  $r_{xy}$  oder kurz  $r$  ein Maß für die lineare Abhängigkeit zweier statistischer Variablen dar.

Ob ein gemessener Korrelationskoeffizient groß oder klein ist, hängt stark von der Art der untersuchten Daten ab. Bei psychologischen Fragebogendaten werden z.B. Werte bis ca. 0,3 häufig als klein angesehen, während man ab ca. 0,8 von einer sehr hohen Korrelation spricht.

2. Die Homogenität der Varianzen wurde jeweils mit dem F-Test überprüft.

Der F-Test ist ein statistischer Test, mithilfe dessen mit einer gewissen Konfidenz entschieden werden kann, ob zwei Stichproben aus unterschiedlichen Populationen sich hinsichtlich ihrer Varianz statistisch signifikant unterscheiden. Er dient damit unter anderem zur generellen Überprüfung von Unterschieden zwischen zwei statistischen Populationen.

3. Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen Vitamin B12-Spiegel und dem Auftreten der Phänomene Delir, Depression und Wahn bei Alzheimerdemenz.

Der Chi-Quadrat-Test wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt, also bei Variablen mit nominalem Skalenniveau. Allgemein üblich ist es, einen p-Wert von weniger als 0,05 mit "signifikant" und von weniger als 0,01 mit "sehr signifikant" zu bezeichnen. In einigen Fällen werden p-Werte von weniger als 0,10 darüber hinaus "grenzwertig signifikant" genannt.

Aus zwei Merkmalen im Beispiel mit je zwei Kategorien resultieren vier Teilgruppen, für die man die beobachteten Häufigkeiten in eine Kreuztabelle einträgt. Dann wird die Häufigkeit bestimmt, die zu erwarten wäre, wenn die beiden Merkmale völlig unabhängig voneinander wären. Dann wird für jedes der vier Felder die Differenz aus beobachteten und erwarteten Häufigkeiten gebildet, quadriert und durch die erwartete Häufigkeit geteilt. Der Chi-Quadrat-Wert wird dann durch die Summe der entsprechenden Werte für alle vier Zellen gebildet. Da eine Vierfeldertafel immer einen Freiheitsgrad hat, ist  $p = 0,004$ . In den meisten Statistiklehrbüchern gibt es entsprechende Tabellen, in denen man für jeden Chi-Quadrat-Wert die entsprechende Signifikanz  $p$  ablesen könnte.

4. t-Test (zweiseitig) zur Prüfung von Mittelwertunterschieden in den psychometrischen Skalenwerten MMST, SIDAM, MADRS zwischen den Personengruppen der drei Vitamin B12-Wertebereiche. Diesem Test ging ein Test auf Homogenität der Varianzen in den drei Gruppen jeweils voraus. Die Nullhypothese, also Gleichheit der Varianzen, lässt sich bei allen geprüften Stichproben nicht ablehnen.

## **5.5 Münchener Daten**

Es wurden alle Patienten, die auf die Forschungsstation D2 der psychiatrischen Abteilung der Universitätsklinik der LMU in der Nußbaumstraße im Zeitraum von April 1995 bis April 1996 aufgenommen wurden und bei denen die Diagnose entweder einer

Alzheimerdemenz oder einer Depression gestellt wurde, eingeschlossen. Es wurden 97 Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp und 73 Patienten mit Depression unterschiedlicher Schweregrade eingeschlossen.

## 5.5.1 Patienten mit Alzheimer-Demenz

### 5.5.1.1 Ergebnisse der Prüfstatistik

Es wurden insgesamt 97 Patienten mit Alzheimerdemenz eingeschlossen, 53 Frauen, 44 Männer. In der Gruppe B12 <150 pg/ml befanden sich 30 Patienten (31%), 14 Frauen, 16 Männer. In der Gruppe B12 150-500 pg/ml waren 57 Patienten ( 58,8%), 32 Frauen, 25 Männer, und in der Gruppe Vitamin B12 >500 pg/ml 10 Patienten (10,8%), 7 Frauen, 3 Männer.

### 5.5.1.2 B12-Serumspiegel / MMST

#### 5.5.1.2.1 Korrelative Zusammenhänge

Bei den Alzheimerpatienten, deren Vitamin B12 Spiegel <150 pg/ml lag, ergab sich ein Korrelationskoeffizient für die Parameter B12 und MMST von  $r = 0,32$ . Damit besteht bestenfalls ein schwacher Zusammenhang dieser beiden Parameter.

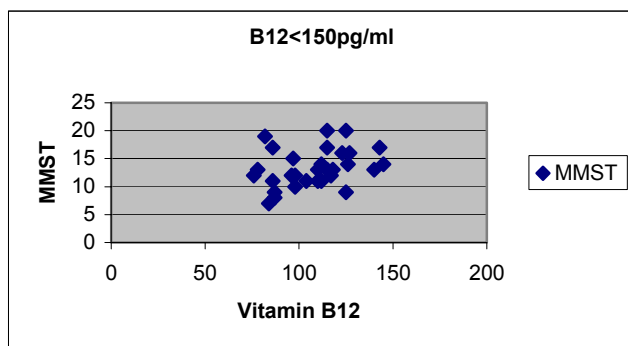


Abb. 6: München Alzheimer B12/MMST B12<150pg/ml

Bei den Alzheimerpatienten, bei denen der Vitamin B12 Spiegel zwischen 150-500 pg/ml lag, ergab sich überhaupt kein Zusammenhang ( $r = 0,18$ ).

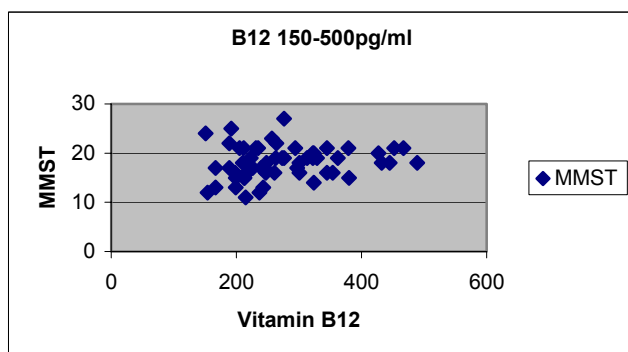


Abb. 7: München Alzheimer B12/MMST B12 150-500pg/ml

Lag der Vitamin B12-Spiegel über 500 pg/ml, zeigte sich ebenfalls ein Korrelationskoeffizient, der keine Zusammenhänge beschreibt ( $r = -0,16$ ).

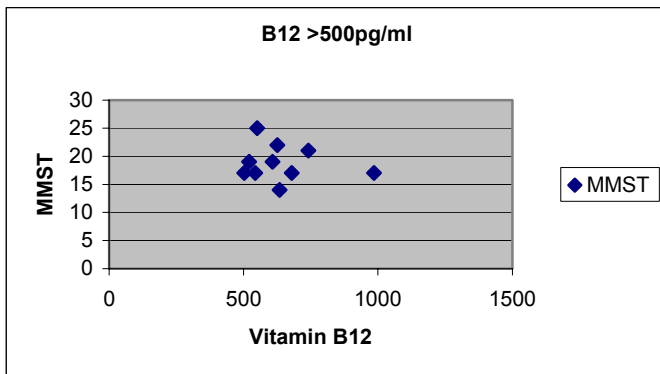


Abb. 8: München Alzheimer B12/MMST B12 >500pg/ml

Fazit: Allenfalls in der Gruppe der Alzheimerpatienten mit Serum-B12-Spiegel <150 pg/ml zeigt sich ein sehr schwacher positiver Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST.

#### 5.5.1.2.2 Mittelwertvergleich

Die Homogenität der Gruppe wurde mit dem F-Test überprüft. Die Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit. Die Voraussetzung zur Anwendung des t-Tests mit zweiseitiger Fragestellung ist damit gegeben.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Gruppe <150 pg/ml: MMST im Mittel: 13,0 ( $\sigma = 11,25$ )

Gruppe 150-500 pg/ml: MMST im Mittel: 18,0 ( $\sigma = 10,83$ )

Gruppe >500 pg/ml: MMST im Mittel: 19,0 ( $\sigma = 9,95$ )

Bei der statistischen Überprüfung auf Signifikanz mit dem t-Test ergaben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten:

**kleiner 150 zu**

**150-500**             $p = 7,88282E-09$     **signifikanter Mittelwertsunterschied**

**kleiner 150 zu**

**größer 500**             $p = 5,3076E-05$     **signifikanter Mittelwertsunterschied**

**150-500 zu**

**größer 500**             $p = 0,527771909$     **kein signifikanter Mittelwertsunterschied**

Fazit: Es zeigt sich hinsichtlich der MMST-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im MMST, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

### 5.5.1.3 B12-Spiegel / SIDAM

#### 5.5.1.3.1 Korrelative Zusammenhänge

Bei den Alzheimerpatienten, deren Vitamin B12 Spiegel <150 pg/ml lag, ergab sich eine Korrelationskoeffizient für die Parameter B12 und SIDAM von  $r = 0,26$ . Damit besteht kein Zusammenhang dieser beiden Parameter.

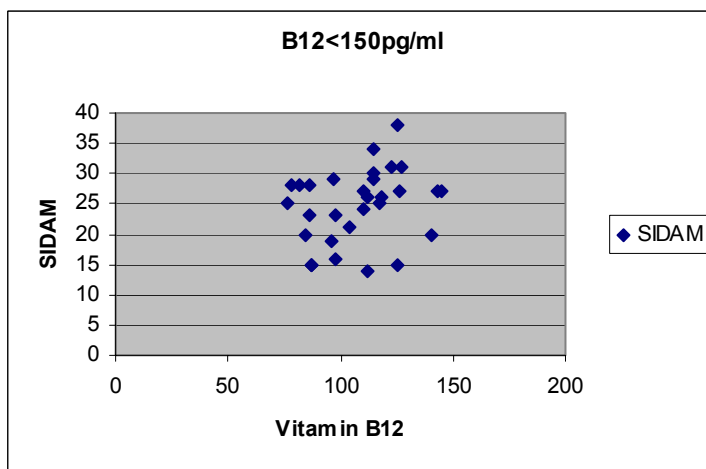


Abb. 9: München Alzheimer B12/SIDAM B12 <150pg/ml

Bei den Alzheimerpatienten, bei denen der Vitamin B12 Spiegel zwischen 150-500 pg/ml lag, ergab sich überhaupt kein Zusammenhang ( $r = - 0,005$ ).

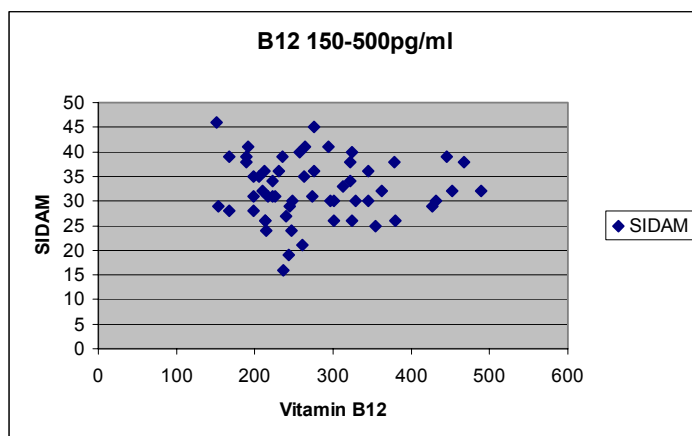


Abb. 10: München Alzheimer B12/SIDAM B12 150-500pg/ml

Lag der Vitamin B12-Spiegel über 500 pg/ml, zeigte sich ebenfalls ein Korrelationskoeffizient, der keine Zusammenhänge beschreibt ( $r = -0,18$ ).

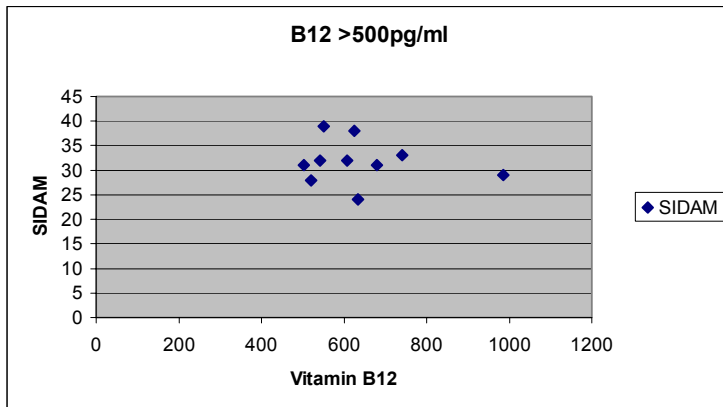


Abb. 11: München Alzheimer B12/SIDAM B12 >500pg/ml

Fazit: Bei keiner der Gruppen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und SIDAM.

### 5.5.1.3.2 Mittelwertvergleich

Die Homogenität der Gruppe wurde mit dem F-Test überprüft. Die Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit. Die Voraussetzung zur Anwendung des t-Tests mit zweiseitiger Fragestellung ist damit gegeben.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Gruppe <150 pg/ml: SIDAM im Mittel: 25,0 ( $\sigma = 35,6$ )

Gruppe 150-500 pg/ml: SIDAM im Mittel: 32 ( $\sigma = 39,0$ )

Gruppe >500 pg/ml: SIDAM im Mittel: 32 ( $\sigma = 19,6$ )

Bei der statistischen Überprüfung auf Signifikanz mit dem t-Test ergaben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten:

**kleiner 150 zu**

**150-500**       $p = 3,7394E-07$       **signifikanter Mittelwertsunterschied**

**kleiner 150 zu**

**größer 500**       $p = 0,00161137$       **signifikanter Mittelwertsunterschied**

**150-500 zu**

**größer 500**       $p = 0,75377636$       **kein signifikanter Mittelwertsunterschied**



Fazit: Es zeigt sich hinsichtlich der SIDAM-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im SIDAM, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

#### **5.5.1.4 Gesamtfazit**

##### **5.5.1.4.1 MMST**

Fazit (Mittelwertvergleich): Es zeigt sich hinsichtlich der MMST-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im MMST, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

Fazit (Korrelativer Zusammenhang): Allenfalls in der Gruppe der Alzheimerpatienten mit Serum-B12-Spiegel <150 pg/ml zeigt sich ein sehr schwacher positiver Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST.

##### **5.5.1.4.2 SIDAM**

Fazit (Mittelwertvergleich): Es zeigt sich hinsichtlich der SIDAM-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12-Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im SIDAM, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

Fazit (Korrelativer Zusammenhang): Bei keiner der Gruppen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und SIDAM.

### 5.5.1.4.3 Chi-quadrat-Test auf Unabhängigkeit der Variablen B12 und Auftreten von Delirien, Wahn und Depression:

#### 5.5.1.4.3.1 Delire

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml ist signifikant ( $p = 1,026E-05$ ).

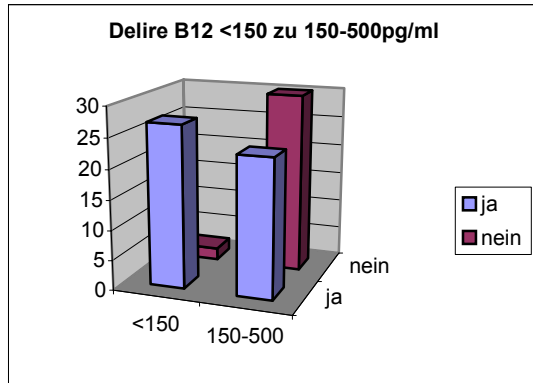


Abb. 12: München Alzheimer Delire B12 <150 zu 150-500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml ist signifikant ( $p = 1,25E-05$ ).

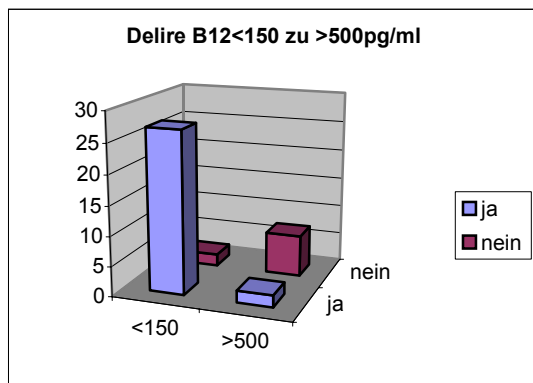


Abb. 13: München Alzheimer Delire B12 <150 zu >500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,23$ ).

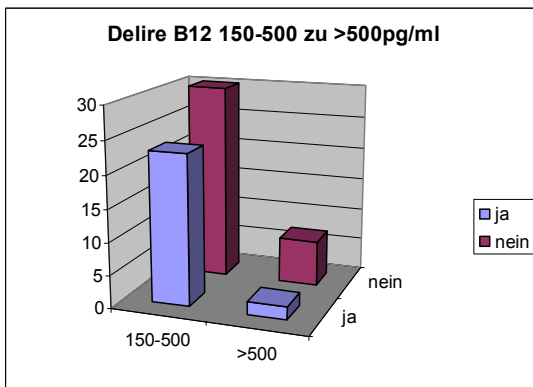


Abb. 14: München Alzheimer Delire B12 150-500 zu >500pg/ml

### 5.5.1.4.3.2 Wahn / AD

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml ist signifikant ( $p = 4,75E-08$ ).

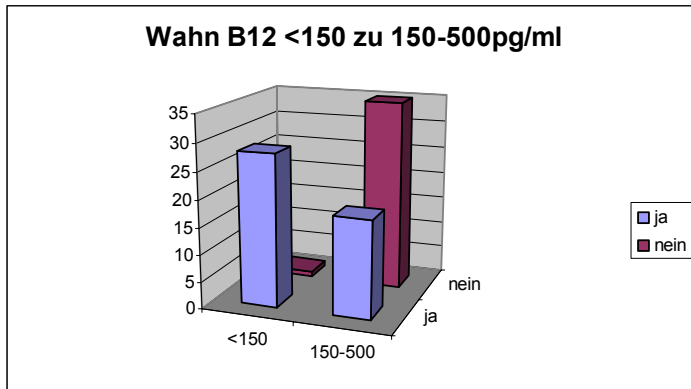


Abb. 15: München Alzheimer Wahn B12 <150 zu 150-500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml ist signifikant ( $p = 9,12E-09$ ).

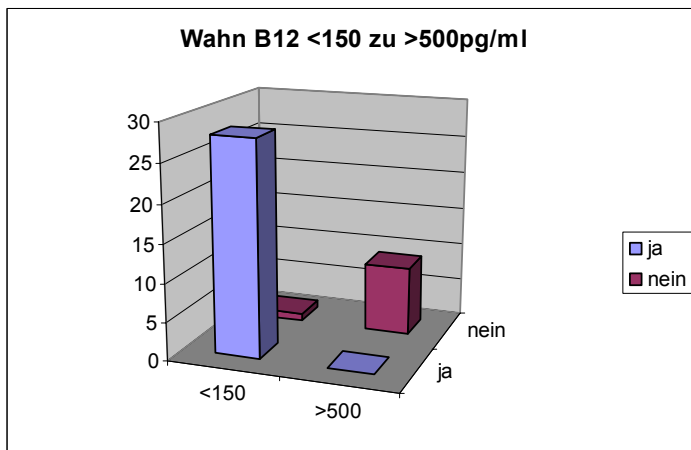


Abb. 16: München Alzheimer Wahn B12 <150 zu >500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,038$ ).

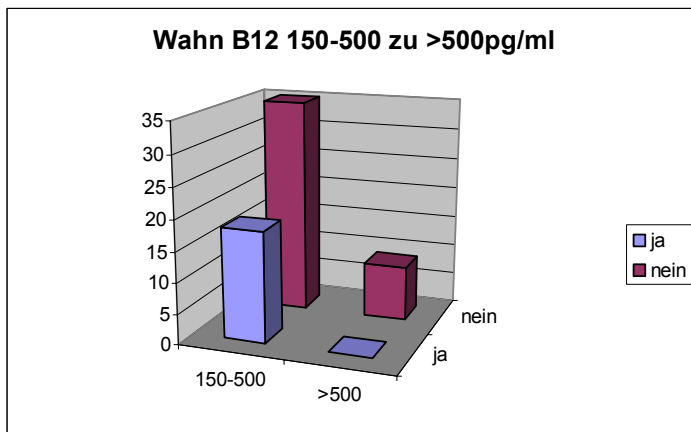


Abb. 17: München Alzheimer Wahn B12 150-500 zu >500pg/ml

### 5.5.1.4.3.3 Depression / AD

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml ist signifikant ( $p = 0,0009$ ).

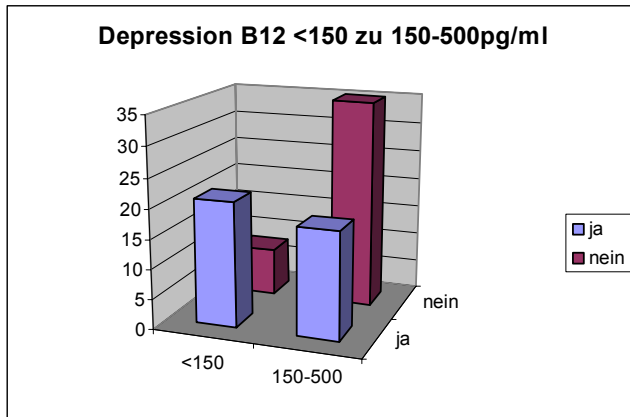


Abb. 18: München Alzheimer Depression B12 <150 zu 150-500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml ist signifikant ( $p = 0,001$ ).

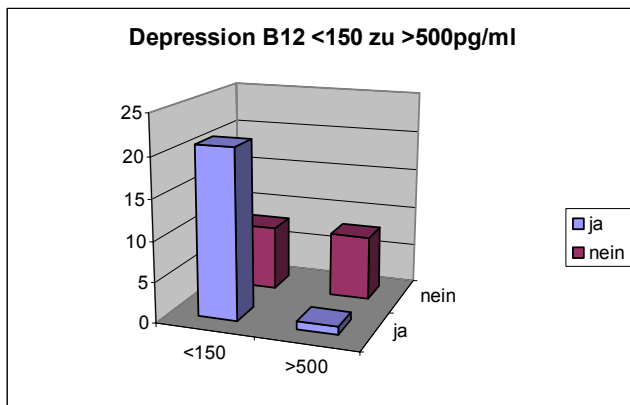


Abb. 19: München Alzheimer Depression B12 <150 zu >500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,17$ ).

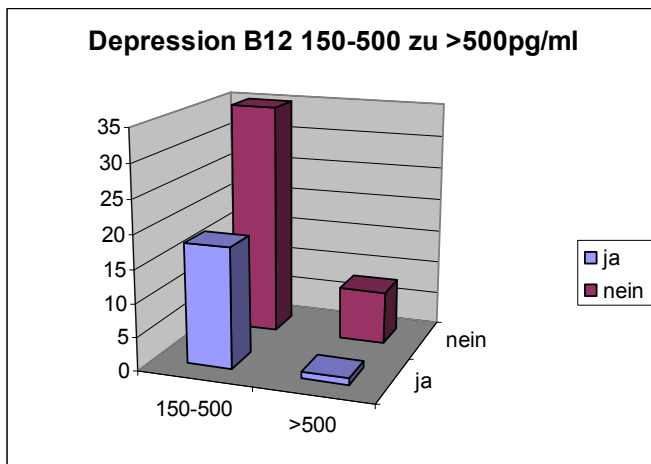


Abb. 20: München Alzheimer Depression B12 150-500 zu >500pg/ml

Fazit: Für alle drei klinisch untersuchten Phänomene Wahn, Depression, Delire zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml sowie zwischen den Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml.

## 5.5.2 Patienten mit Depression

### 5.5.2.1 Ergebnisse der Prüfstatistik

Es wurden 73 Patienten mit der Diagnose Depression eingeschlossen, davon 21 Männer und 52 Frauen. In der Gruppe Vitamin B12 <150 pg/ml waren 10 Patienten (13,7%), davon 7 Frauen und 3 Männer. In der Gruppe B12 150-500 pg/ml waren 46 Patienten (63,1%), davon 28 Frauen und 18 Männer. In der Gruppe B12 >500 pg/ml wurden 17 Patienten (23,3%) zugeordnet, ausschließlich Frauen.

### 5.5.2.2 B12-Serumspiegel / MADRS

#### 5.5.2.2.1 Korrelative Zusammenhänge

Bei den depressiven Patienten, deren Vitamin B12 Spiegel <150 pg/ml lag, ergab sich ein Korrelationskoeffizient für die Parameter B12 und MADRS von  $r = -0,56$ . Damit besteht ein mittelstarker Zusammenhang dieser beiden Parameter. Je höher der B12-Spiegel, desto niedrigere Gesamtwerte im MADRS.

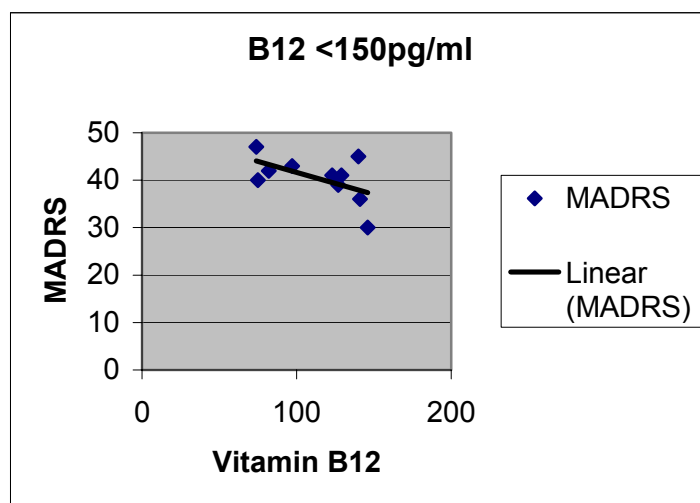


Abb. 21: München Depression B12/MADRS B12 <150pg/ml

Bei den depressiven Patienten, bei denen der Vitamin B12- Spiegel zwischen 150-500 pg/ml lag, ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,64$ , also ein mittelstarker negativer Zusammenhang, je höher der Vitamin B12-Spiegel, desto niedrigere Werte im MADRS.

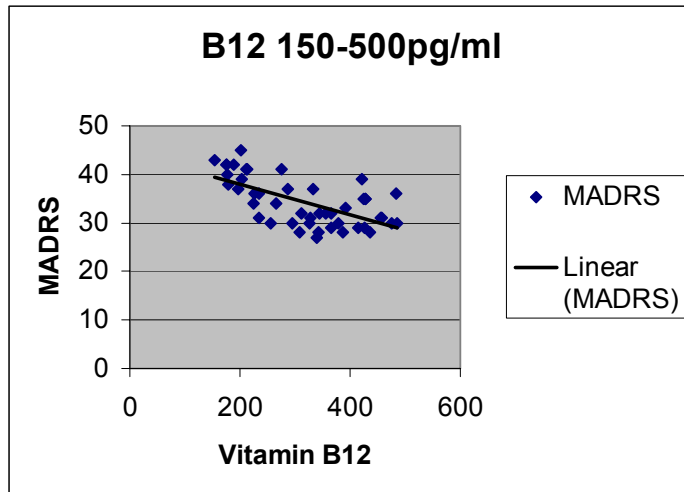


Abb. 22: München Depression B12/MADRS B12 150-500pg/ml

Lag der Vitamin B12-Spiegel über 500 pg/ml, zeigte sich ein Korrelationskoeffizient, der keine Zusammenhänge beschreibt ( $r = 0,18$ ).

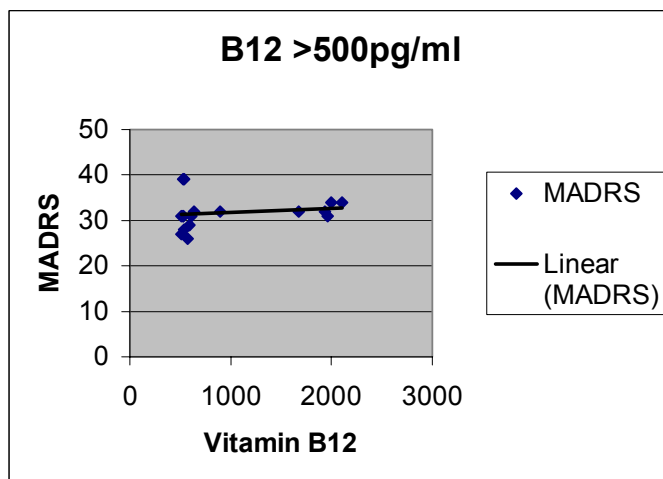


Abb. 23: München Depression B12/MADRS B12 >500pg/ml

Fazit: Sowohl bei den depressiven Patienten mit sehr niedrigem B12-Spiegel (<150 pg/ml), als auch bei denen mit B12 zwischen 150-500 pg/ml zeigt sich ein Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MADRS. Bei der Gruppe <500 pg/ml zeigt sich kein Zusammenhang.

### 5.5.2.2.2 Mittelwertvergleich

Die Homogenität der Gruppe wurde mit dem F-Test überprüft. Die Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit. Die Voraussetzung zur Anwendung des t-Tests mit zweiseitiger Fragestellung ist damit gegeben.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Gruppe <150 pg/ml: MADRS im Mittel: 40,4 ( $\sigma = 22,71$ )

Gruppe 150-500 pg/ml: MADRS im Mittel: 34,26 ( $\sigma = 24,41$ )

Gruppe >500 pg/ml: MADRS im Mittel: 31,7 ( $\sigma = 12,22$ )

Bei der statistischen Überprüfung auf Signifikanz mit dem t-Test ergaben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten:

**Kleiner 150 zu  
150-500**

**p = 0,000732506    signifikanter Mittelwertsunterschied**

**Kleiner 150 zu  
größer 500**

**p = 1,15564E-05    signifikanter Mittelwertsunterschied**

**150-500 zu  
größer 500**

**p = 0,055274951    kein signifikanter Mittelwertsunterschied**

Fazit: Es zeigt sich hinsichtlich der MADRS-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12-Serumspiegel erreichten eindeutig einen höheren Punktrang im MADRS, zeigten also eine deutlich stärker depressive Symptomatik.

### 5.5.2.3 Gesamtfazit:

Fazit (Korrelative Zusammenhänge): Sowohl bei den depressiven Patienten mit sehr niedrigem B12-Spiegel (<150 pg/ml), als auch bei denen mit B12 zwischen 150-500 pg/ml zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MADRS. Je höher der Vitamin B12-Spiegel, desto niedrigere Werte im MADRS. Bei der Gruppe <500 pg/ml zeigte sich kein Zusammenhang.

Fazit (Mittelwertvergleich): Es zeigt sich hinsichtlich der MADRS-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner

150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen höheren Punktrang im MADRS, zeigten also eine deutlich stärker depressive Symptomatik.

## 5.6 Ingolstädter Daten

Im Zeitraum Januar 2001 bis Januar 2002 wurden in der psychiatrischen Abteilung des Klinikums Ingolstadt alle Patienten eingeschlossen, die auf die geschlossene geriatri- sche Station 16 aufgenommen wurden und die Diagnose einer Alzheimerdemenz erhiel- ten. Im Zeitraum Februar 2002 bis Februar 2003 wurden im Klinikum Ingolstadt die Patienten eingeschlossen, die auf die Depressionsstation 28 aufgenommen wurden und bei denen die Diagnose einer Depression gestellt wurde. Insgesamt wurden 105 Perso- nen mit Alzheimerdemenz und 96 mit Depression unterschiedlicher Schweregrade ein- geschlossen.

### 5.6.1 Patienten mit Alzheimer-Demenz

#### 5.6.1.1 Ergebnisse der Prüfstatistik

Es wurden 105 Personen mit einer Alzheimerdemenz eingeschlossen, 63 Frauen, 42 Männer, davon 15 in die Gruppe B12<150 pg/ml (14,28%), 9 Frauen, 6 Männer; 81 (77,14%) in die Gruppe B12 150-500 pg/ml, davon 49 Frauen 32 Männer, 9 Patienten in die Gruppe B12 >500 pg/ml (8,57%), davon 5 Frauen, 4 Männer.

#### 5.6.1.2 B12-Serumspiegel / MMST

##### 5.6.1.2.1 Korrelative Zusammenhänge

Bei den Alzheimerpatienten, deren Vitamin B12-Spiegel <150 pg/ml lag, ergab sich ein Korrelationskoeffizient für die Parameter B12 und MMST von  $r = 0,37$ . Damit besteht ein schwacher Zusammenhang dieser beiden Parameter.

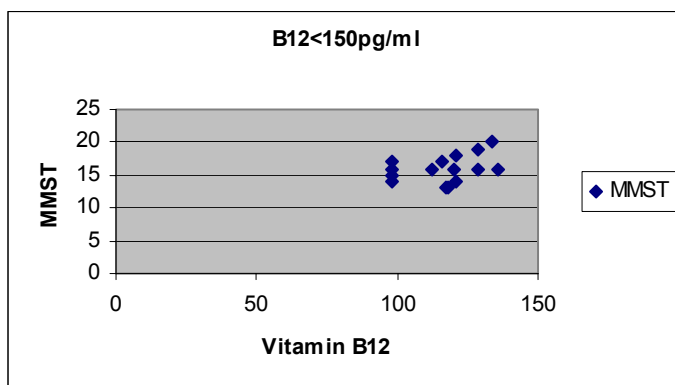


Abb. 24: Ingolstadt Alzheimer B12/MMST B12 <150pg/ml



Bei den Alzheimerpatienten, bei denen der Vitamin B12- Spiegel zwischen 150-500 pg/ml lag, ergab sich ein mittelstarker Zusammenhang ( $r = 0,54$ ). Je höher der Vitamin B12-Spiegel, desto höher der MMST-Score, also desto besser die kognitive Leistungsfähigkeit.

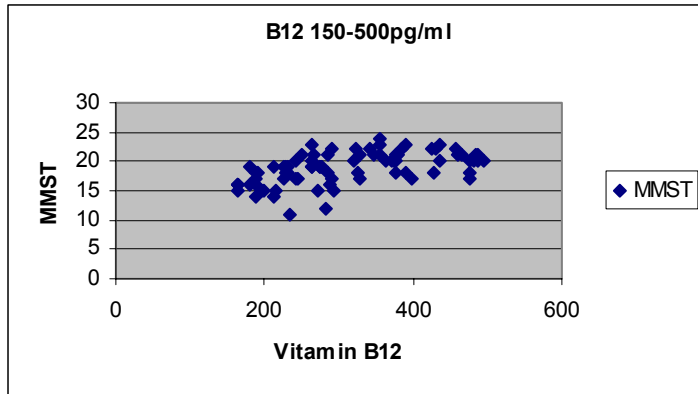


Abb. 25: Ingolstadt Alzheimer B12/MMST B12 150-500pg/ml

Lag der Vitamin B12-Spiegel über 500 pg/ml, zeigte sich ebenfalls ein Korrelationskoeffizient, der keine Zusammenhänge beschreibt ( $r = 0,25$ ).

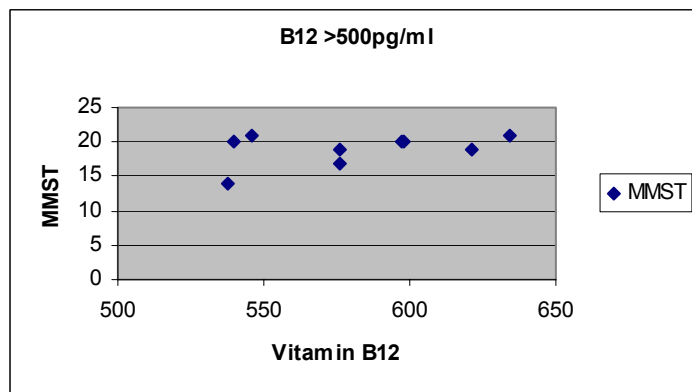


Abb. 26: Ingolstadt Alzheimer B12/MMST B12 >500pg/ml

Fazit: Sowohl in der Gruppe der Alzheimerpatienten mit Serum-B12-Spiegel <150 pg/ml als auch in der Gruppe 150-500 pg/ml zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST, der in der zweiten Gruppe stärker ausgeprägt ist. Bei Vitamin B12-Spiegeln >500 pg/ml zeigt sich kein Zusammenhang.

#### 5.6.1.2.2 Mittelwertvergleich

Die Homogenität der Gruppe wurde mit dem F-Test überprüft. Die Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit. Die Voraussetzung zur Anwendung des t-Test mit zweiseitiger Fragestellung ist damit gegeben.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Gruppe <150 pg/ml: MMST im Mittel: 16,0 ( $\sigma = 4,14$ )

Gruppe 150-500 pg/ml: MMST im Mittel: 19 ( $\sigma = 7,11$ )

Gruppe >500pg/ml: MMST im Mittel: 19,0 ( $\sigma = 5$ )

Bei der statistischen Überprüfung auf Signifikanz mit dem t-Test ergaben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten:

<b>kleiner 150 zu 150-500</b>	<b>p = 0,00017319</b>	<b>signifikanter Mittelwertsunterschied</b>
<b>&lt; 150 zu &gt; 500</b>	<b>p = 0,00275429</b>	<b>signifikanter Mittelwertsunterschied</b>
<b>150-500 zu größer 500</b>	<b>p = 0,86254263</b>	<b>kein signifikanter Mittelwertsunterschied</b>

Fazit: Es zeigt sich hinsichtlich der MMST-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im MMST, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

### 5.6.1.3 B12-Spiegel / SIDAM

#### 5.6.1.3.1 Korrelative Zusammenhänge

Bei den Alzheimerpatienten, deren Vitamin B12- Spiegel <150 pg/ml lag, ergab sich eine Korrelationskoeffizient für die Parameter B12 und SIDAM von  $r = - 0,056$ . Damit besteht kein Zusammenhang dieser beiden Parameter.

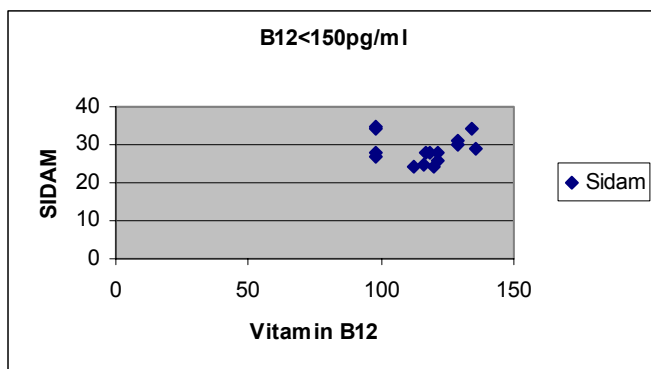


Abb. 27: München Alzheimer B12/SIDAM B12 <150pg/ml

Bei den Alzheimerpatienten, bei denen der Vitamin B12- Spiegel zwischen 150-500 pg/ml lag, ergab sich ein mittelstarker Zusammenhang ( $r = 0,51$ ).

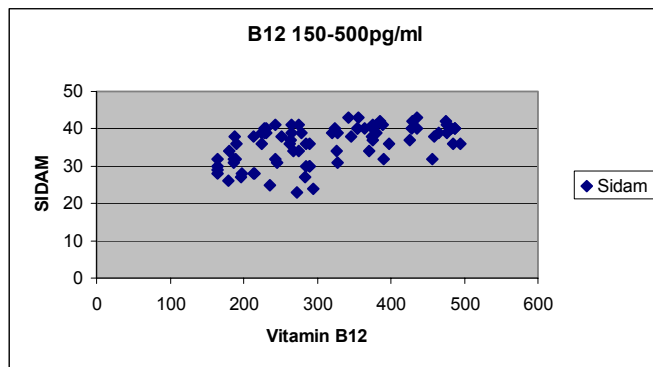


Abb. 28: Ingolstadt Alzheimer B12/SIDAM B12 150-500pg/ml

Lag der Vitamin B12-Spiegel über 500 pg/ml, zeigte sich ebenfalls ein Korrelationskoeffizient, der einen schwachen Zusammenhang beschreibt ( $r = 0,48$ ).

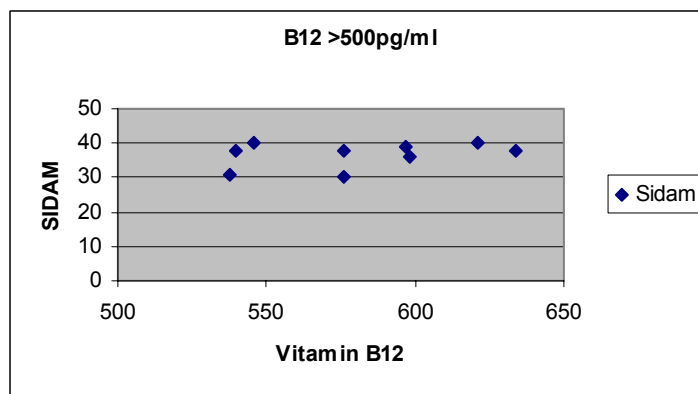


Abb. 29: Ingolstadt Alzheimer B12/SIDAM B12 >500pg/ml

Fazit: Bei den Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml zeigte sich ein mittelstarker Zusammenhang, in der Gruppe <150 pg/ml besteht kein Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und SIDAM.

### 5.6.1.3.2 Mittelwertvergleich

Die Homogenität der Gruppe wurde mit dem F-Test überprüft. Die Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit. Die Voraussetzung zur Anwendung des T-Test mit zweiseitiger Fragestellung ist damit gegeben.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Gruppe <150 pg/ml: SIDAM im Mittel: 29,0 ( $\sigma = 12,35$ )

Gruppe 150-500 pg/ml: SIDAM im Mittel: 36 ( $\sigma = 25,9239,0$ )

Gruppe >500 pg/ml: SIDAM im Mittel: 37 ( $\sigma = 13,75$ )

Bei der statistischen Überprüfung auf Signifikanz mit dem t-Test ergaben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten:

<b>kleiner 150 zu 150-500</b>	<b>p =</b>	<b>1,128E-06</b>	<b>signifikanter Mittelwertsunterschied</b>
<b>&lt; 150 zu &gt; 500</b>	<b>p =</b>	<b>2,905E-05</b>	<b>signifikanter Mittelwertsunterschied</b>
<b>150-500 zu größer 500</b>	<b>p =</b>	<b>0,65788935</b>	<b>Kein signifikanter Mittelwertsunterschied</b>

Fazit: Es zeigt sich hinsichtlich der SIDAM-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im SIDAM, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

#### **5.6.1.4 Gesamtfazit**

##### **5.6.1.4.1 MMST**

Fazit (Korrelativer Zusammenhang): Sowohl in der Gruppe der Alzheimerpatienten mit Serum-B12-Spiegel <150 pg/ml als auch in der Gruppe 150-500 pg/ml zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST, der in der zweiten Gruppe stärker ausgeprägt ist. Bei Vitamin B12-Spiegeln >500 pg/ml zeigt sich kein Zusammenhang.

Fazit (Mittelwertvergleich): Es zeigt sich hinsichtlich der MMST-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im MMST, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

##### **5.6.1.4.2 SIDAM**

Fazit (Korrelativer Zusammenhang): Bei den Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml zeigt sich ein mittelstarker Zusammenhang, in der Gruppe <150 pg/ml besteht kein Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und SIDAM.

Fazit (Mittelwertvergleich): Es zeigt sich hinsichtlich der SIDAM-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu 150-500 und B12 kleiner 150 zu größer 500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen niedrigeren Punktrang im SIDAM, zeigten also deutlichere kognitive Defizite.

### 5.6.1.4.3 Chi-quadrat-Test auf Unabhängigkeit der Variablen B12 und Auftreten von Delirien, Wahn und Depression:

#### 5.6.1.4.3.1 Delire

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml ist signifikant ( $p = 0,042$ ).

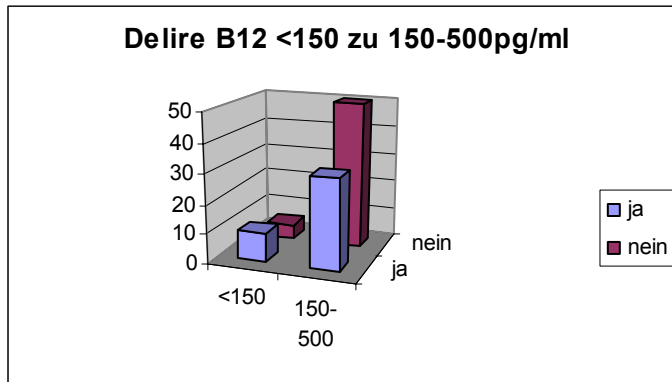


Abb. 30: Ingolstadt Alzheimer Delire B12 <150 zu 150-500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,11$ ).

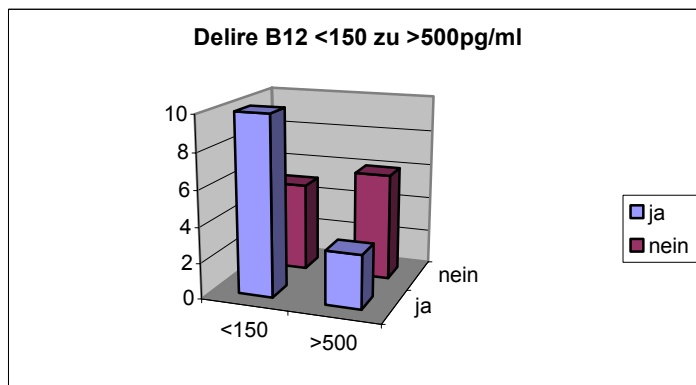


Abb. 31: Ingolstadt Alzheimer Delire B12 <150 zu >500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,77$ ).

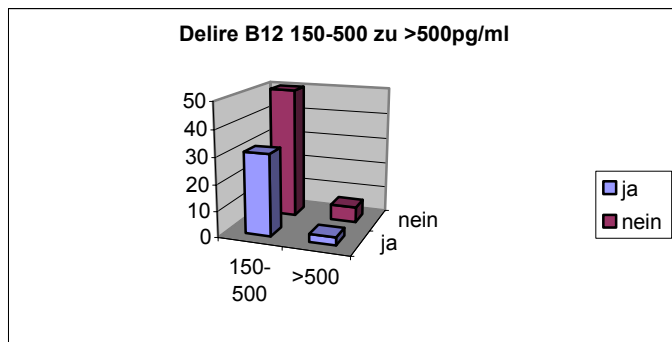


Abb. 32: Ingolstadt Alzheimer Delire B12 150-500 zu >500pg/ml

### 5.6.1.4.3.2 Wahn / AD

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,76$ ).

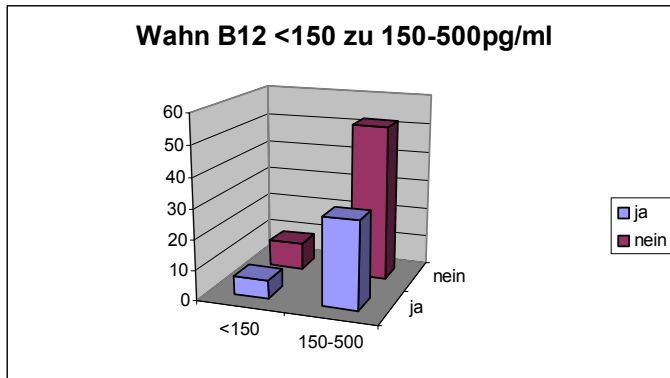


Abb. 33: Ingolstadt Alzheimer Wahn B12 <150 zu 150-500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,37$ ).

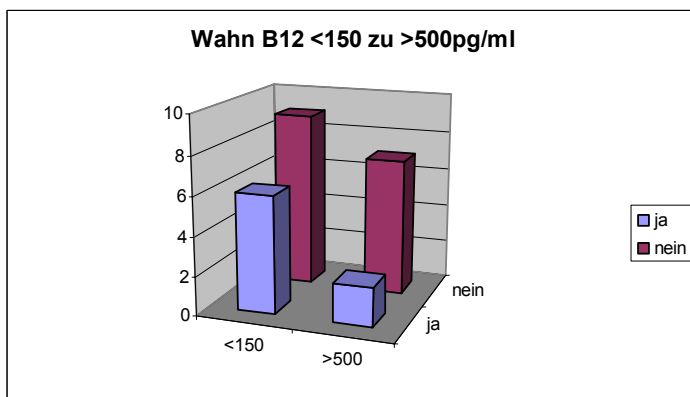


Abb. 34: Ingolstadt Alzheimer Wahn B12 <150 zu >500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,41$ ).

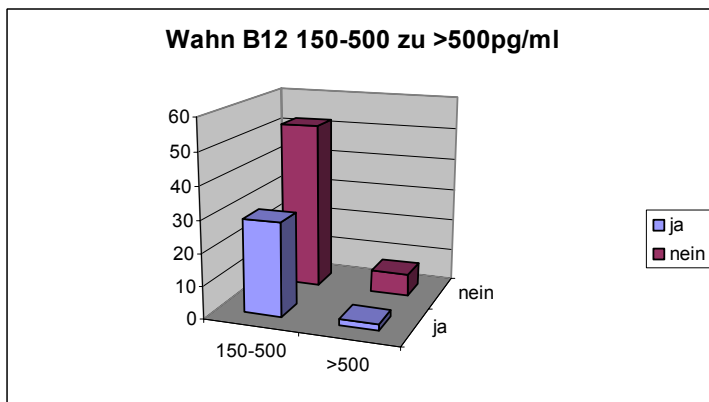


Abb. 35: Ingolstadt Alzheimer Wahn B12 150-500 zu >500pg/ml

### 5.6.1.4.3.3 Depression / AD

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml ist signifikant ( $p = 0,057$ ).

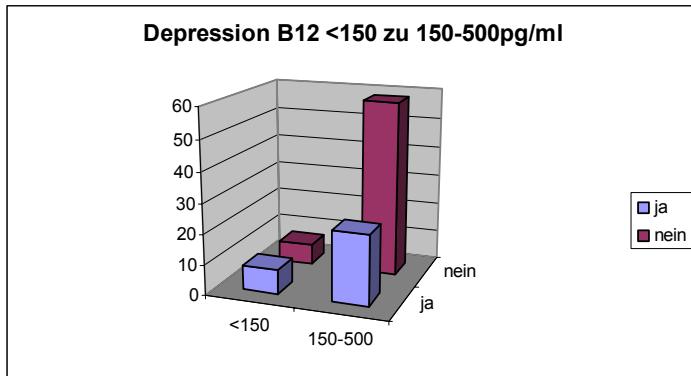


Abb. 36: Ingolstadt Alzheimer Depression B12 <150 zu 150-500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen <150 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,13$ ).

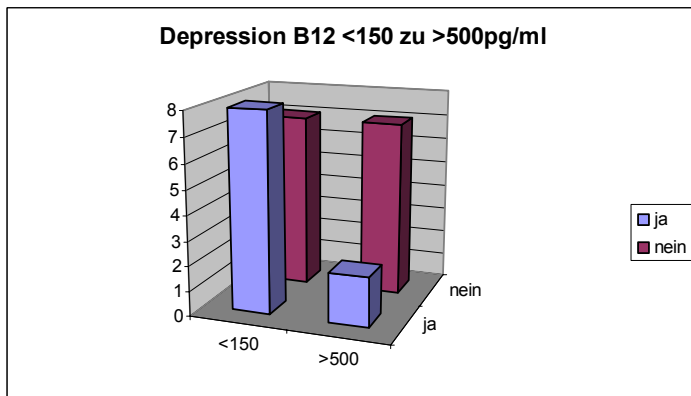


Abb. 37: Ingolstadt Alzheimer Depression B12 <150 zu >500pg/ml

Der Unterschied in der Auftrittshäufigkeit zwischen den Vitamin B12-Gruppen 150-500 pg/ml und >500 pg/ml ist nicht signifikant ( $p = 0,69$ ).

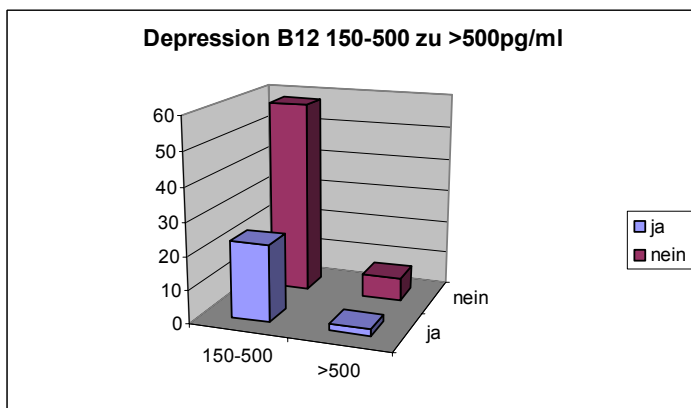


Abb. 38: Ingolstadt Alzheimer Depression B12 150-500 zu >500pg/ml

Fazit: Für die klinisch untersuchten Phänomene Wahn, Depression, Delire zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Aufttrittshäufigkeit nur für Delir zwischen den Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml sowie für Depression zwischen den Gruppen <150 pg/ml und 150-500 pg/ml. Alle übrigen durchgeführten Vergleiche erbrachten keinen signifikanten Unterschied.

## 5.6.2 Patienten mit Depression

### 5.6.2.1 Ergebnisse der Prüfstatistik

Insgesamt wurden 96 Personen mit diagnostizierter Depression eingeschlossen, davon 58 Frauen, 38 Männer. In der Gruppe B12-Spiegel <150 pg/ml befanden sich 19 Personen (19,8%), davon 5 Männer und 14 Frauen. In die Gruppe B12 150-500 pg/ml wurden 69 Personen zugeordnet ( 71,9%), davon 39 Frauen, 30 Männer. In der Gruppe B12 >500 pg/ml waren 8 Personen (8,8%), davon 5 Frauen, 3 Männer.

### 5.6.2.2 B12-Serumspiegel / MADRS

#### 5.6.2.2.1 Korrelative Zusammenhänge

Bei den depressiven Patienten, deren Vitamin B12- Spiegel <150 pg/ml lag, ergab sich ein Korrelationskoeffizient für die Parameter B12 und MADRS von  $r = - 0,59$ . Damit besteht ein mittelstarker Zusammenhang dieser beiden Parameter. Je höher der B12-Spiegel, desto niedrigere Gesamtwerte im MADRS.

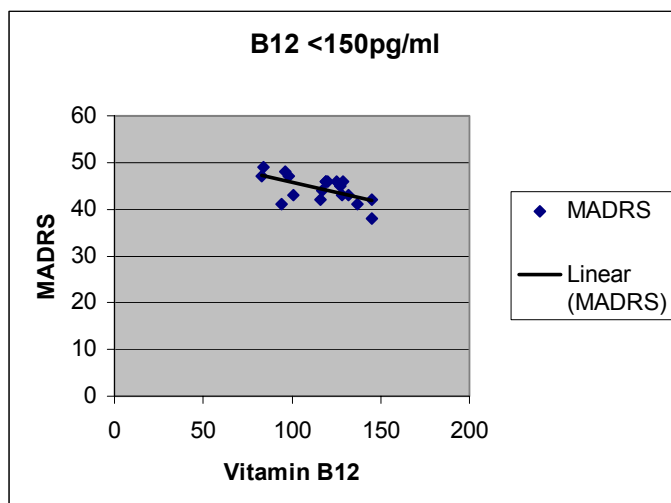


Abb. 39: Ingolstadt Depression B12/MADRS B12 <150pg/ml



Bei den depressiven Patienten, bei denen der Vitamin B12- Spiegel zwischen 150-500 pg/ml lag, ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = -0,43$ , also ein mittelstarker negativer Zusammenhang; je höher der Vitamin B12-Spiegel, desto niedrigere Werte im MADRS.

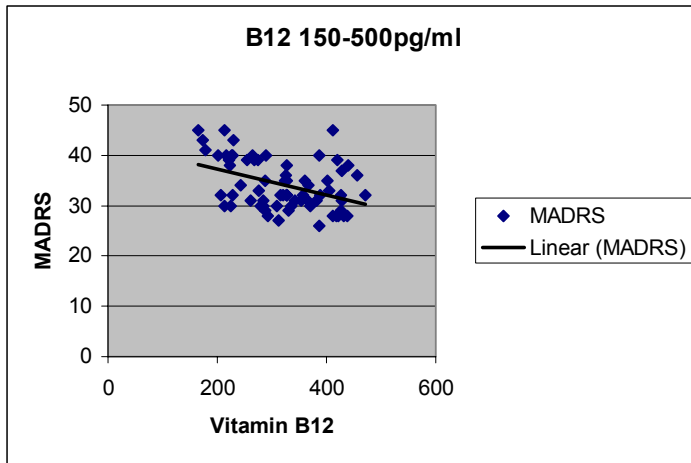


Abb. 40: : Ingolstadt Depression B12/MADRS B12 150-500pg/ml

Lag der Vitamin B12-Spiegel über 500 pg/ml, zeigte sich ein Korrelationskoeffizient, der allenfalls einen sehr schwachen Zusammenhang beschreibt ( $r = 0,30$ ).

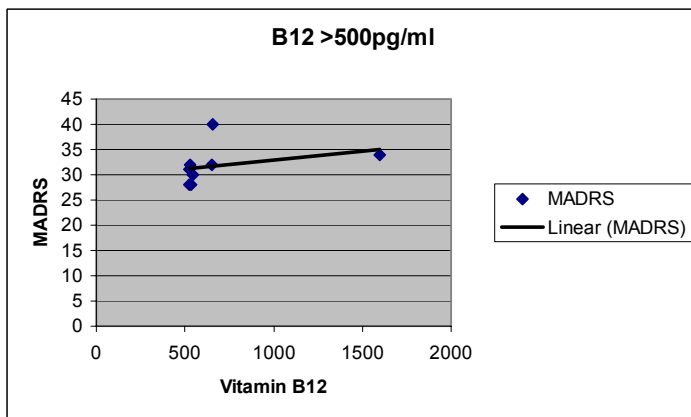


Abb. 41: : Ingolstadt Depression B12/MADRS B12 >500pg/ml

Fazit: Sowohl bei den depressiven Patienten mit sehr niedrigem B12-Spiegel (<150 pg/ml), als auch bei denen mit B12 zwischen 150-500 pg/ml zeigt sich ein Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MADRS. Bei der Gruppe <500 pg/ml zeigt sich kein Zusammenhang.

#### 5.6.2.2.2 Mittelwertvergleich

Die Homogenität der Gruppe wurde mit dem F-Test überprüft. Nur die Stichproben 150-500 pg/ml und >500 pg/ml entstammen einer Grundgesamtheit. Die Voraussetzung

zur Anwendung des t-Tests mit zweiseitiger Fragestellung für diese Stichproben ist damit gegeben.

Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

Gruppe <150 pg/ml: MADRS im Mittel: 44,3 ( $\sigma = 7,91$ )

Gruppe 150-500 pg/ml: MADRS im Mittel: 34,14 ( $\sigma = 24,18$ )

Gruppe >500 pg/ml: MADRS im Mittel: 31,8 ( $\sigma = 14,98$ )

Bei der statistischen Überprüfung auf Signifikanz mit dem t-Test ergaben sich folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten:

<b>kleiner 150 zu größer 500</b>	<b>p = 1,04481E-09</b>	<b>signifikanter Mittelwertsunterschied</b>
<b>kleiner 150 zu 150-500</b>	<b>p = 4,51053E-16</b>	<b>signifikanter Mittelwertsunterschied</b>
<b>150-500 zu größer 500</b>	<b>p = 0,212150137</b>	<b>kein signifikanter Mittelwertsunterschied</b>

Fazit: Es zeigt sich hinsichtlich der MADRS-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu >500. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen höheren Punktrang im MADRS, zeigten also eine deutlich stärker depressive Symptomatik.

### 5.6.2.3 Gesamtfazit

Fazit (Korrelative Zusammenhänge): Sowohl bei den depressiven Patienten mit sehr niedrigem B12-Spiegel (<150 pg/ml), als auch bei denen mit B12 zwischen 150-500 pg/ml zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MADRS. Je höher der Vitamin B12-Spiegel, desto niedrigere Werte im MADRS. Bei der Gruppe <500 pg/ml zeigt sich kein Zusammenhang.

Fazit (Mittelwertvergleich): Es zeigt sich hinsichtlich der MADRS-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gruppen B12 kleiner 150 zu >500 pg/ml. Die Patienten mit dem niedrigeren B12- Serumspiegel erreichten eindeutig einen höheren Punktrang im MADRS, zeigten also eine deutlich stärker depressive Symptomatik.

## 5.7 Gesamtstichprobe

Die Patientengruppen beider Kliniken wurden unter Aufhebung der vorbestehenden Unterteilung nach Höhe des B12-Spiegels hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen B12 und MMST, SIDAM, MADRS untersucht. Die Korrelation über die gesamte Stichprobe ergab folgende Korrelationskoeffizienten:

### 5.7.1 Alzheimerpatienten München: Korrelative Zusammenhänge

#### 5.7.1.1 Vitamin B12 / MMST

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>MMST</b>
	<b>r =</b>	<b>0,42687277</b>

Fazit: In der Gesamtstichprobe der Alzheimerpatienten zeigt sich ein mittelstarker Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST.

#### 5.7.1.2 Vitamin B12 / SIDAM

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>SIDAM</b>
	<b>r =</b>	<b>0,29120274</b>

Fazit: Zwischen SIDAM und B12-Spiegel findet sich kein Zusammenhang in der Gesamtstichprobe.

### 5.7.2 Depression München: Korrelative Zusammenhänge

#### Vitamin B12 / MADRS

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>MADRS</b>
	<b>r =</b>	<b>-0,31356053</b>

Fazit: Der negative Zusammenhang zwischen MADRS und Vitamin B12 bildet sich in der Gesamtstichprobe allenfalls schwach ab.

### 5.7.3 Alzheimerpatienten Ingolstadt: Korrelative Zusammenhänge

#### 5.7.3.1 Vitamin B12 / MMST

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>MMST</b>
	<b>r =</b>	<b>0,20690241</b>

Fazit: In der Gesamtstichprobe der Alzheimerpatienten zeigt sich kein Zusammenhang zwischen B12 und MMST.

### 5.7.3.2 Vitamin B12 / SIDAM

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>SIDAM</b>
	<b>r =</b>	<b>0,2640701</b>

Fazit: In der Gesamtstichprobe ergibt sich kein Zusammenhang zwischen B12 und SIDAM.

### 5.7.4 Depression Ingolstadt: Korrelative Zusammenhänge

#### Vitamin B12 / MADRS

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>MADRS</b>
	<b>r =</b>	<b>- 0,48075841</b>

Fazit: Im Ingolstädter Patientenkollektiv bildet sich ein deutlicher negativer Zusammenhang in der Gesamtstichprobe zwischen B12 und MADRS ab.

Führt man beide Kollektive zusammen, so ergeben sich folgende Korrelationskoeffizienten:

### 5.7.5 Gesamtstichprobe beider Kliniken Alzheimerpatienten: Korrelative Zusammenhänge

#### 5.7.5.1 Vitamin B12 / MMST

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>MMST</b>
	<b>r =</b>	<b>0,31941469</b>

#### 5.7.5.2 Vitamin B12 / SIDAM

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>SIDAM</b>
	<b>r =</b>	<b>0,29120274</b>

Fazit: In der zusammengeführten Gesamtstichprobe beider Kliniken zeigt sich ein mittelstarker Zusammenhang zwischen B12 und beiden kognitiven Tests.

### 5.7.6 Gesamtstichprobe beider Kliniken Depression: Korrelative Zusammenhänge

<b>Maßkorrelation</b>	<b>Vit B12</b>	<b>MADRS</b>
	<b>r =</b>	<b>- 0,35529961</b>

Fazit: In der zusammengeführten Gesamtstichprobe beider Kliniken zeigt sich ein mittelstarker negativer Zusammenhang zwischen B12 und MADRS.

### **5.7.7 Gesamtfazit**

In der Gesamtstichprobe der Alzheimerpatienten der Münchner Klinik zeigt sich ein mittelstarker Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST.

Zwischen SIDAM und B12-Spiegel findet sich kein Zusammenhang in der Gesamtstichprobe der Alzheimerpatienten der Münchner Klinik.

Der negative Zusammenhang zwischen MADRS und Vitamin B12 bildet sich in der Gesamtstichprobe der Münchner depressiven Patienten allenfalls schwach ab.

In der Gesamtstichprobe der Alzheimerpatienten Ingolstadt zeigt sich kein Zusammenhang zwischen B12 und MMST.

In der Gesamtstichprobe der Ingolstädter Alzheimerpatienten ergibt sich kein Zusammenhang zwischen B12 und SIDAM.

Im Ingolstädter Patientenkollektiv zeigt sich ein deutlich negativer Zusammenhang in der Gesamtstichprobe zwischen B12 und MADRS.

In der zusammengeführten Gesamtstichprobe beider Kliniken bildet sich ein mittelstarker Zusammenhang zwischen B12 und beiden kognitiven Tests ab.

In der zusammengeführten Gesamtstichprobe beider Kliniken zeigt sich ein mittelstarker negativer Zusammenhang zwischen B12 und MADRS.

## **6. Diskussion**

Über die Zusammenhänge zwischen Vitamin B12-Serumspiegel, Depression und Demenz gibt es eine umfangreiche Studienlage. Das Wissen über die metabolischen Zusammenhänge besonders von Vitamin B12, Folsäure und der aus einem Mangel resultierenden Hyperhomocysteinämie hat besonders bei den Erkrankungen des Alters zahlreiche Folgen, wie Arteriosklerose mit allen peripheren und kardialen Konsequenzen. Neuropsychiatrische Symptome wurden schon früh in Zusammenhang auch mit Vitamin B12-Mangel gesehen. Die präzisen kausalen Zusammenhänge (Vitamin B12 im Homocysteinestoffwechsel, bei der Myelinbildung sowie bei der Neurotransmittersynthese) bieten zahlreiche pathophysiologische Modelle, um das Auftreten neuropsychiatrischer Symptome bei Vitamin B12-Mangel zu erklären. Dennoch scheint ein direkter kausaler Zusammenhang weder für die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung noch für die Entstehung der Depression wahrscheinlich.

Einige Studien, die demente und nicht demente Patienten bezüglich des Vitamin B12-Spiegels verglichen, fanden ein häufigeres Auftreten von niedrigen B12-Spiegeln bei Alzheimer-Patienten (z.B. Cole et al, 1984, Karnaze et al, 1987, Ikeda et al, 1990). An-

dere Untersuchungen stellten keinerlei Zusammenhang zwischen Vitamin B12-Hypovitaminose und Alzheimer-Erkrankungen fest (z.B. Crystal et al, 1995, Barcikowska, 1994). Untersuchungen bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen B12-Mangel und Depression zeigten vor allem bezüglich erhöhter Homocysteinspiegel eine Korrelation mit depressiven Symptomen (z.B. Tiemeier et al, 2002, Sachdev et al, 2005). Obwohl z.B. Penninx et al (2000) fanden, dass Personen mit niedrigem B12-Spiegel doppelt so häufig depressiv waren als Patienten mit normalem B12-Spiegel, ergaben andere Untersuchungen wesentlich deutlichere Zusammenhänge zwischen niedrigem Folsäure- und/oder hohem Homocysteinspiegel und Depression (z.B. Sachdev et al, 2005, Papakostas et al, 2004).

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgelegten Untersuchungen sind in verschiedener Hinsicht von Bedeutung: Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit einer Alzheimererkrankung bei Vorliegen einer B12-Hypovitaminose eine erheblich schwerere, klinische Symptomatik entwickeln als Alzheimerpatienten mit einem normalen oder hohen B12-Serumspiegel. Sowohl im Hinblick auf kognitive Defizite (MMST), als auch auf zusätzliche psychopathologische Phänomene (wie Auftreten von Wahn, Delir und Depression) ergaben sich in beiden Kollektiven statistisch signifikante Unterschiede bei Mittelwertvergleichen zwischen den Gruppen mit B12-Spiegel <150 pg/ml und den beiden Gruppen mit B12-Spiegel 150-500 pg/ml und >500 pg/ml.

Bell et al (1990) fanden bei einer Gruppe geriatrischer Patienten unterschiedlicher Diagnose, dass niedrige B12-Spiegel mit niedrigeren MMST-Werten korrelierten. Levitt et al (1992) fanden an einem Patientenkollektiv unterschiedlicher Demenzerkrankungen einen Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST ausschließlich bei Alzheimerpatienten. Meins et al (2000) untersuchten an einer Gruppe von 73 Alzheimerpatienten den Zusammenhang zwischen B12-Spiegel und MMST sowie verschiedenen Kriterien des ICD 10 und NOSGER (Nurses Observation Scale for Geriatric Patients) und fanden eine signifikante Korrelation zwischen B12 und MMST, sowie vor allem den Kriterien Unruhe und Irritierbarkeit.

Unsere Daten bestätigen diese Ergebnisse und zeigen erstmalig anhand zweier großer Kollektive aus unterschiedlichen Kliniken, dass bei der Erkrankung der Alzheimerdemenz nicht nur kognitive Beeinträchtigung und Verhaltensauffälligkeiten sondern offensichtlich auch die häufig zu Klinikeinweisungen führenden Phänomene Delir, De-

pression und Wahn in engem Zusammenhang mit niedrigem B12-Spiegel stehen und bei B12-Hypovitaminose signifikant häufiger auftreten.

Zu bedenken ist hierbei, dass der Normbereich für B12-Serumspiegel in Abhängigkeit von der labortechnischen Untersuchungsmethode zwischen 200-900 pg/ml angegeben wird. Die Feststellung eines manifesten B12-Mangels mit konsekutiver B12-Substitution wird jedoch im klinischen Alltag sehr unterschiedlich gehandhabt. Die Beobachtung, dass Patienten mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten und grenzwertig niedrigen B12-Spiegeln in 40% der Fälle nicht, wie zu erwarten wäre, Auffälligkeiten im Blutbild im Sinne einer megaloblastären Anämie zeigten (Lindenbaum et al, 1988), erschwert zusätzlich die Diagnose einer B12-Hypovitaminose. Diese wird von vielen Klinikern noch immer als ausschließlich manifest in Zusammenhang mit Störungen der Blutbildung gesehen.

„Bei Patienten mit einem gesicherten Cobalaminmangel, der durch ein Ansprechen der Symptomatik auf eine Vitamin-B12-Substitutionstherapie definiert ist, wurden die Cobalaminwerte im Serum bestimmt. Dabei fanden sich Serumwerte in 90–95% unter 200 pg/ml, in 5–10% zwischen 200–300 pg/ml und in 1% über 300 pg/ml . Andererseits finden sich bei Serumwerten zwischen 100–200 pg/ml in etwa 50% der Fälle keine, einem Cobalaminmangel zuzuschreibende, Symptome oder Hinweise auf eine Resorptionsstörung. Aus einem Kollektiv von 70 Patienten mit einer gesicherten perniziösen Anämie hatten 25 Patienten (36%) Vitamin-B12-Werte von 100–200 pg/ml . Ein unterer Normwert von 200 pg/ml Cobalamin im Serum ist somit mit einer unbefriedigenden Spezifität und Sensitivität behaftet. Um diesen Umständen Rechnung zu tragen, betrachten wir alle Cobalaminkonzentrationen unter 100 pg/ml als sicher pathologisch und den Bereich zwischen 100 und 200 pg/ml als Grauzone.“ (Bächli et al, 1999)

Im klinischen Alltag wird zumeist die Grenze für einen Vitamin B12-Mangel bei 150-200 pg/ml gesetzt. Unsere Daten zeigen jedoch, dass nicht nur Patienten mit einem B12-Spiegel <150 pg/ml deutlichere kognitive und psychopathologische Auffälligkeiten zeigten, sondern dass auch die Gruppe mit B12 150-500 pg/ml eine signifikante Korrelation zwischen Höhe des B12-Spiegels und MMST-Werten (je niedriger B12 desto niedriger MMST) aufweist. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass Patienten mit Alzheimerdemenz selbst bei niedrig-normalen bzw. im Normbereich befindlichen B12-Spiegeln eine stärkere klinische Symptomatik zeigen, als solche mit hohen B12-Spiegeln.

Diese Ergebnisse sind in der Tendenz bei beiden Kliniken nahezu stringent. Alzheimerpatienten mit niedrigen und mittleren B12-Spiegeln zeigen sowohl im MMST als auch im SIDAM im Mittelwertvergleich signifikant schlechtere Ergebnisse der kognitiven Testung als Patienten mit hohen B12-Spiegeln.

Unterschiede zwischen beiden Kollektiven konnten lediglich in der Auftretenshäufigkeit von Delir, Wahn und Depression gefunden werden. Während im Münchner Kollektiv für alle drei Phänomene jeweils zwischen der niedrigen und der mittleren B12-Gruppe im Vergleich zur Gruppe >500 pg/ml ein signifikanter Unterschied in der Auftretenshäufigkeit gefunden wurde, zeigte sich beim Ingolstädter Kollektiv dieser Unterschied nur jeweils zwischen der niedrigen B12-Gruppe und der Gruppe >500 pg/ml. Dies könnte in Zusammenhang mit der Tatsache stehen, dass Verwirrheitszustände und Delire häufig der Aufnahmegrund für Alzheimerpatienten in einem Versorgungskrankenhaus sind, und somit insgesamt die Anzahl dieser klinischen Phänomene sich von der Häufigkeit des Auftretens dieser Syndrome auf einer Forschungsstation, die die diagnostische Abklärung und weniger die akute klinische Versorgung zum Auftrag hat, unterscheidet.

Ebenso übereinstimmend in beiden großen Kollektiven zeigt sich bei den Patienten mit der Diagnose Depression, dass auch hier die klinische Symptomatik (in diesem Fall gemessen durch MADRS) bei niedrigen B12-Serumspiegeln stärker ausgeprägt ist. Sowohl in der direkten Korrelation in den einzelnen Untergruppen, als auch im Mittelwertvergleich zwischen den einzelnen Gruppen zeigt sich eine Zunahme des eruierten Scores im MADRS (also eine Zunahme der depressiven Symptomatik) bei niedrigeren B12-Werten. Selbst in der Gruppe B12 150-500 pg/ml zeigt sich eine signifikante, direkte Korrelation (je niedriger B12, desto höher MADRS). Papakostas (2004) untersuchte das Ansprechen depressiver Symptome auf Fluoxetin in Abhängigkeit von Folsäure, B12 und Homocysteinspiegel und fand keine Korrelation mit B12 oder Homocystein, jedoch mit Folsäure. Penninx et al (2000) fanden in einem Kollektiv von 700 weiblichen, nicht-dementen Personen über 65 Jahre, dass Patienten mit B12-Mangel zweimal so häufig schwer depressiv waren, als Patienten ohne B12-Mangel.

Unsere Daten zeigen erstmalig die stringente Korrelation der Schwere depressiver Symptome mit der Höhe des Vitamin B12-Spiegels bei Patienten mit Depression. Sowohl der Vergleich der beiden Klinik-Kollektive als auch die Untersuchung der Gesamtstichprobe bestätigen die gefundenen Zusammenhänge.



Die Konsequenz aus diesen Ergebnissen, in Zusammenhang mit der beschriebenen Problematik der Diagnostik eines Vitamin B12-Mangels, kann nur die frühzeitige und konsequente Erhebung des Vitamin B12-Serumspiegels bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Depression und der Alzheimerdemenz sein und konsekutiv die großzügige Substitution beim Zusammentreffen eher normal-niedriger B12-Werte und klinischer Symptomatik. Hierbei erscheint es unerheblich, ob sich ein direkter kausaler Zusammenhang pathophysiologisch nachweisen lässt. Wenn durch eine einfache zusätzliche Labordiagnostik wie ein B12-Screening und die konsekutive Substitution auch nur die Chance besteht, den Schweregrad des Verlaufs von Depression und Demenz, das Auftreten von Deliren bei Alzheimererkrankung, die Therapieresistenz von Depressionen günstig zu beeinflussen, sollte ein solches Screening unabdingbar der täglichen, klinischen Praxis hinzugefügt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Vierter Altenbericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland (2002), Berlin
2. Arendt T (1999) Pathologische Anatomie der Alzheimer-Krankheit. In: Förstl H et al (Hrsg) Alzheimer-Demenz – Grundlagen, Klinik und Therapie. Springer, Heidelberg, S 87-106
3. Bächli E, Fehr J (1999) Diagnose eines Vitamin-B12-Mangels: nur scheinbar ein Kinderspiel. Schweiz Med. Wochenschr. 129: 861–872
4. Barcikowska M, Czyzewski K, Pfeffer A, Zawitkowska T (1994) Level of vitamin B12 and folic acid in blood serum of patients with senile dementia. Wiad Lek 47 (9-10): 346-351
5. Bauer J (1994) Die Alzheimer Krankheit, Schattauer, Stuttgart
6. Bell IR, Edman JS, Marby DW, Satlin A, Dreier T, Liptzin B, Cole JO (1990) Vitamin B12 and folate status in acute geropsychiatric inpatients: affective and cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population. Biol Psychiatry 27 (2): 125-137
7. Bell IR, Edman JS, Miller J, Hebben N, Linn RT, Ray D, Kayne HL (1990) Relationship of normal serum vitamin B12 and folate levels to cognitive test performance in subtypes of geriatric major depression. J Geriatr Psychiatry Neurol 3 (2): 98-105
8. Bell KM, Plon L, Bunney WE Jr, Potkin SG (1988) S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. Am J Psychiatry 145 (9): 1110-1114
9. Bopp-Kistler I, Rügger-Frey B, Grob D, Six P (1999) Vitamin B12-Mangel in der Geriatrie. Praxis 88: 1867-1875

10. Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T, Carney MW, Toone BK, Reynolds EH (1990) Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53 (12): 1096-1098
11. Carmel R, Sinow RM, Siegel ME, Samloff IM (1988) Food cobalamin malabsorption occurs frequently in patients with unexplained low serum cobalamin levels. *Arch Intern Med* 148 (8): 1715-1719
12. Carmel R, Perez-Perez GI, Blaser MJ (1994) *Helicobacter pylori* infection and food-cobalamin malabsorption. *Dig Dis Sci* 39 (2): 309-314
13. Carmel R (1997) Cobalamin, the stomach and aging. *Am J Clin Nutr* 66 (4): 750-759
14. Cole MG, Prchal JF (1984) Low serum vitamin B12 in Alzheimer-type dementia. *Age Ageing* 13 (2): 101-105
15. Crystal HA, Ortof E, Frishman WH, Gruber A, Hersman D, Aronson M (1995) Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 43 (9): 1065-1066
16. DeKosky ST, Scheff SW (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27 (5): 457-464
17. Förstl H (2001) *Demenzen in Theorie und Praxis*, Springer, Berlin, Heidelberg
18. Gimsing P, Nexø E (1989) Cobalamin-binding capacity of haptocorrin and transcobalamin: age-correlated reference intervals and values from patients. *Clin Chem* 35 (7): 1447-1451

19. Grasbeck R (1984) Biochemistry and clinical chemistry of vitamin B12 transport and the related diseases. *Clin Biochem* 17 (2): 99-107
20. Hampel H, Padberg F, Möller HJ (2003) *Alzheimer-Demenz*, WVG, Stuttgart
21. Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TF, Lindenbaum J (1991) Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 70: 229-244
22. Helmchen H et al (1996) Psychiatrische Erkrankungen im Alter. In: Mayer KV, Baltes PB (Hrsg) *Die Berliner Altersstudie*. Akademie Verlag, Berlin, S 186-219
23. Hendrie HC (1998) Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *The Am J Geriatr Psychiatry* 6: 3-18
24. Herbert V (1988) Vitamin B12: plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 48: 852-858
25. Herbert V (1996) Vitamin B<sub>12</sub>. In: Ziegler EE, Filer LJ Jr (Hrsg) *Present Knowledge in Nutrition*. I L S I Press, Washington DC, 7<sup>th</sup> Edition, S 191-205
26. Hofmann W et al (1991) The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 20: 734-748
27. Horn F et al (2002) *Biochemie des Menschen*, Thieme, Stuttgart
28. Hutto BR (1997) Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 38 (6): 305-314
29. Ikeda T, Furukawa Y, Mashimoto S, Takahashi K, Yamada M (1990) Vitamin B12 levels in serum and cerebrospinal fluid of people with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 82 (4): 327-329

30. Ito T, Yamadera H, Ito R, Suzuki H, Asayama K, Endo S (2001) Effects of vitamin B12 on bright light on cognitive and sleep-wake rhythm in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 55 (3): 281-282
31. Karnaze DS, Carmel R (1987) Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia. Do some patients harbor atypical cobalamin deficiency states?. *Arch Intern Med* 147 (3): 429-431
32. Karnaze DS, Carmel R (1990) Neurologic and evoked potential abnormalities in subtle cobalamin deficiency states, including deficiency without anemia and with normal absorption of free cobalamin. *Arch Neurol* 47: 1008-1012
33. Krasinski SD, Russell RM, Samloff IM, Jacob RA, Dallal GE, McGandy RB, Hartz SC (1986) Fundic atrophic gastritis in an elderly population. Effect on hemoglobin and several serum nutritional indicators. *J Am Geriatr Soc* 34: 800-806
34. Leischker AH, Kolb GF (2002) Vitamin B12-Mangel im Alter. *Europ J Ger* 4 (3): 120-126
35. Levitt AJ, Karlinsky H (1992) Folate, vitamin B12 and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 86 (4): 301-305
36. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH (1988) Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 318 (26): 1720-1728
37. Markle HV (1996) Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 33: 247-356
38. Martin DC (1988) B12 and folate deficiency dementia. *Clin Geriatr Med* 4 (4): 841-852
39. Maurer K, Ihl R, Frölich L (1993) *Alzheimer*, Springer, Berlin, Heidelberg

40. Meins W, Muller-Thomsen T, Meier-Baumgartner HP (2000) Subnormal serum vitamin B12 and behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 15 (5): 415-418
41. Miller AL (2003) The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev* 8 (1): 7-19
42. Nexø E (1983) Variation with age of reference values for P-cobalamins. *Scand J Haematol* 30 (5): 430-432
43. Ott A et al (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam Study. *British Medical Journal* 310: 970-973
44. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M (2004) Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine – resistant depression. *J Clin Psychiatry* 65 (8): 1090-1095
45. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP (2000) Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 157 (5): 715-721
46. Resch K et al (1995) *Homocystein*. Ponte Press, Bochum
47. Rodgers GM, Kane WH (1986) Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 77 (6): 1909-1916
48. Rosenberg IH (2001) B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function. *Nutr Rev* 59 (8): 69-73

49. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF (2005) Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med* 35 (4): 529-538
50. Seshardi S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346: 476-483
51. Slooter AJC, Crub M, Kalmigen S (1998) Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population based incidence study: The Rotterdam study. *Archives of Neurology* 55: 964-968
52. Strachen RW, Henderson JG (1965) Psychiatric syndromes due to avitaminosis B12 with normal blood and bone marrow. *Q J Med* 34: 303-317
53. Stryer L (1978) *Biochemie*, Vieweg, Braunschweig, Wiesbaden
54. Stürenburg HJ, Müller-Thomsen T, Methner A (2004) Vitamin B12 plasma concentrations in Alzheimer disease. *Neuroendocrinology Letters* 3 (25): 171-172
55. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM (2002) Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 159 (12): 2099-2101
56. United Nations Population Divisions (2001) *World Populations Prospects. The 2000 Revision Highlights*. New York, United Nations
57. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L (2001) Vitamin B<sub>12</sub> and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 56: 1188-1194
58. Weir DG, Scott JM (1999) Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate. *Br Med Bull* 55: 669-682

59. Welch GN, Loscalzo J (1998) Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338: 1042-1050
60. Whyte EM, Mulsant BH, Butters MA, Qayyum M, Towers A, Sweet RA, Klunk W, Wisniewski S, DeKosky ST (2002) Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 10 (3): 321-327
61. Wolters M, Ströhle A, Hahn A (2004) Altersassoziierte Veränderungen im Vitamin B12- und Folsäurestoffwechsel: Prävalenz, Ätiopathogenese und pathophysiologische Konsequenzen. *Z Gerontol Geriatr.* 37: 109-135
62. Zucker DK et al (1981) B12-Deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review. *Biol Psychiatry* 16 (2): 197-205A



## DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben, insbesondere Herrn PD Dr. Andreas Erfurth für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, die Ermutigung, zum zweiten Mal Daten zu erheben und trotz des langen Zeitabstands die Daten auszuwerten und die Arbeit fertig zu stellen. Er war mir über die Jahre meiner Facharztausbildung nicht nur in Bezug auf meine Dissertation ein wichtiger und stets hilfsbereiter Lehrer und Berater.

Herrn PD Dr. Rothermundt für seine Tätigkeit als Erstkorrektor.

Dr. Klaus Stöhr für seine nimmermüde Hilfe in jedweder Hinsicht, als Berater, Korrektor, Statistiker, Naturwissenschaftler, Psychologe, Kollege und Freund.

Prof. Dr. Wolfgang Hartmann für die Möglichkeit, neben meiner Tätigkeit als Stationsärztin, meine Arbeit fortsetzen zu können und für seine stets großzügige und kompetente Unterstützung.

Prof. Dr. Wolfgang Auhagen für seine Hilfe bei Fragen der Statistik und Auswertung, seine kritischen Anregungen und seinen Langmut auch in schwierigen Phasen der Arbeit.

Dr. Horst Kamler für unzählige fruchtbare Diskussionen, Hilfe bei den Korrekturen und für seine nahezu unerschöpflichen naturwissenschaftlichen Kenntnisse.

Prof. Dr. Harald Meyer für die verständnisvolle und geduldige Einführung in die hohe Schule der Excel-Kunst zu Beginn der Untersuchung.

Elisabeth Erbeding, meiner lieben Cousine, für ihre Geduld, ihre Unerbittlichkeit und Sorgfalt beim unzähligen Korrekturlesen der Arbeit und ihre Unterstützung besonders in der kritischen Phase der Fertigstellung.

Frau Mittermeier für die vielen Schreib- und Computerarbeiten, ihren Humor, ihre Kompetenz und die Geduld, mit der sie mich während dieser Zeit ertragen hat.

Meinem Mann und meinen Kindern für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während des Erstellens der Arbeit besonders in der Abschlussphase.

# **Lebenslauf**