



© I-vista / pixelio.de

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

über Vitamine und Aminosäuren ist noch längst nicht alles bekannt.

Vor kurzem ist die 4. Auflage des „Handbook of Vitamins“, CRC Press, erschienen, das den aktuellen Stand der Vitaminforschung aufzeigt. Wir haben für Sie daraus verschiedene interessante praxisrelevante Fakten zusammengestellt, aus denen hervorgeht, dass die Mikronährstoffmedizin wirklich eine „dynamische und innovative“ Therapieform ist. Vitamin B12 z.B. hat einen antientzündlichen Effekt und schützt auch gegen Hörverluste und Tinnitus.

Außer den Vitaminen sind noch weitere Mikronährstoffe in den Brennpunkt der Forschung gerückt. Die Aminosäure Citrullin z.B. führte bisher sozusagen ein Schattendasein in der Orthomolekularen Medizin, was sich aber aufgrund neuester Studienergebnisse bald grundlegend ändern dürfte.

Die Orthomolekulare Medizin ist ein spannendes Terrain und erschließt für uns Mediziner ein immer breiteres Spektrum an Therapiemöglichkeiten.

Herzlichst Ihr

Dr. med. Hans-Günter Kugler



## Neue Aspekte der Vitaminforschung

### Vitamin B12

Man kann davon ausgehen, dass bei 30 bis 40 Prozent der älteren Menschen ein Vitamin-B12-Mangel vorliegt. Neuropsychiatrische Störungen und Stoffwechseleränderungen treten oftmals bereits bei B12-Konzentrationen auf, die noch nicht als defizitär angesehen werden. Ein Cut-off-Level für einen Vitamin-B12-Mangel wird häufig bei 200 oder 250 ng/l angegeben. Diese Konzentration dürfte aber gerade ausreichen, um hämatologische Veränderungen zu vermeiden. Bereits unterhalb eines Cut-off-Levels von 350 ng/l kann es zu einer Erhöhung der Konzentrationen von Homocystein und Methylmalonsäure kommen.

Es gibt zunehmend Hinweise, dass Vitamin B12 ein Modulator von Entzündungsreaktionen ist. Bei Patienten mit einem B12-Mangel sind die Serum- und Liquorkonzentrationen des Tumornekrosefaktors-Alpha erhöht; sie normalisieren sich durch eine Vitamin-B12-Therapie. Dieser beobachtete Zusammenhang zwischen einem B12-Mangel und erhöhten TNF-Alpha-Konzentrationen hat verschiedene klinische Aspekte.

Schon länger wird ein Zusammenhang zwischen M. Alzheimer und einem Vitamin-B12-Mangel vermutet. M. Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung mit einer stark entzündlichen Komponente. Verschiedene In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Methylcobalamin die Bildung von entzündlichen Cytokinen verhindert. Daraus leitet sich auch die Verwendung von Methylcobalamin in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ab. Niedrige Vitamin-B12-Spiegel können auch die Infektiosität von HIV-Viren steigern. Es wurde beobachtet, dass es bei Patienten mit einem niedrigen B12-Status schneller zu einem Ausbruch von Aids nach einer HIV-Infektion kommt.

In den letzten Jahren hat sich auch herausgestellt, dass der B12-Status für den Knochenstoffwechsel bedeutsam ist. Bei Erwachsenen mittleren und höheren Lebensalters besteht ein Zusammenhang zwischen der B12-Versorgung und der Knochendichte, dem Osteoporoserisiko und der Häufigkeit von Schenkelhalsfrakturen. Bei einem Vitamin-B12-Mangel werden vermehrt Hydroxypyridinium-Crosslinks, wichtige Marker des Knochenabbaus, ausgeschieden. Eine Vitamin-B12-Supplementierung führte bei Patienten mit B12-Mangel zu einem Anstieg des Osteocalcins.

Ein Vitamin-B12-Mangel dürfte auch eine Rolle bei altersbedingten Hörverlusten sowie beim Tinnitus spielen. Jedenfalls hatten Personen, die hohen Geräuschpegeln ausgesetzt waren, bei einer schlechten

BI2-Versorgung ein höheres Risiko für Hörverluste und Tinnitus. Es gibt verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für den protektiven Effekt von Vitamin B12 auf das Hörvermögen. Durch eine optimale Vitamin-B12-Versorgung könnten z.B. homocysteinbedingte Gefäßschäden im Ohr behoben werden oder auch Veränderungen in der Knochenleitung, die sich aus einem krankhaften Knochenstoffwechsel ergeben. Möglich ist auch, dass Vitamin B12 direkt die neurotoxischen Effekte von Homocystein und Methylmalonsäure im Innenohr verhindern kann.

## Vitamin C

Bei akutem Stress kommt es zu einer schnellen Verminderung der Vitamin-C-Spiegel in den neuralen Geweben. Die Dopamin-Beta-Hydroxylase ist ein Tetramer, das pro Monomer zwei Kupfer-I-Ionen enthält. Die Hauptaufgabe der Ascorbinsäure besteht darin, die Kupferionen in einem reduziertem Zustand zu halten.

Ein Vitamin-C-Mangel oder eine marginale Vitamin-C-Versorgung treten häufiger auf, als man denkt. NHANES ist eine Querschnittstudie, mit der die US-amerikanischen Centers for Diseases Control and Prevention regelmäßig den Gesundheitszustand der amerikanischen Bevölkerung überprüfen. Daten aus NHANES-III zeigten, dass bei immerhin 20 – 23 Prozent der Erwachsenen grenzwertig niedrige Vitamin-C-Plasmaspiegel vorlagen. Die Prävalenz für einen Vitamin-C-Mangel betrug immerhin 12 Prozent für erwachsene Frauen und 17 Prozent für erwachsene Männer.

Schon längere Zeit wird über die Bedeutung von Vitamin C für das Immunsystem eine lebhafte Debatte geführt. Der Stellenwert des C-Vitamins für das Immunsystem wurde hauptsächlich damit begründet, dass die Leukozyten hohe Vitamin-C-Konzentrationen aufweisen und dass es bei Stress und Infektionen zu einem rapiden Abfall der Vitamin-C-Konzentrationen kommt. Z.B. konnte der Nutzen einer Vitamin-C-Supplementierung gegen Atemwegsinfekte bei einigen Risikogruppen nachgewiesen werden, u.a. bei Extremsportlern; auch bei Soldaten zeigte sich in drei von vier randomisierten Doppelblindstudien durch die Einnahme von ein bis zwei Gramm Vitamin C täglich eine deutliche Verminderung des Auftretens von Atemwegsinfekten. Die Mechanismen, durch die Vitamin C das Auftreten oder den Schweregrad von Atemwegsinfekten vermindert, sind nicht genau bekannt; der wahrscheinlichste ist folgender: Vitamin C beschleunigt den Abbau von Histamin, einem wichtigen Mediator für Allergien und Erkältungssymptome. Eine Vitamin-C-Supplementierung senkt die Histaminkonzentration im Blut bei Erwachsenen um 30 bis 40 Prozent, und eine Akutdosis von Vitamin C, z.B. zwei Gramm, vermindert die Reaktion der Bronchien auf inhaliertes Histamin bei Patienten mit Allergien. Eine Supplementierung von 250 g Vitamin

C über 6 Wochen reduzierte signifikant die Expression von ICAM-1 mRNA bei gesunden Erwachsenen. Dies ist eine bedeutende Beobachtung, weil die Expression dieses Adhäsionsmoleküls mit einer Überempfindlichkeit der Atemwege assoziiert ist, wie man sie z.B. bei Erkältungskrankheiten, Allergien, Asthma und Heuschnupfen findet. In Vollblutkulturen konnte gezeigt werden, dass Vitamin C dosisabhängig die Bildung proinflammatorischer Cytokine wie Interleukin-10 und TNF-Alpha verhindert – wahrscheinlich durch eine Blockierung der NF-Kappa-B-Aktivierung.

## *Vitamine und Gene*

Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse belegen, dass Vitamine über ihre klassische Funktion als Coenzym oder Antioxidans hinaus auch verschiedene biologische Effekte haben, die zum Bereich der Epigenetik gehören. Die Epigenetik untersucht nicht die Sequenz bzw. die Organisation der Gene, sondern wie, wann und warum sie eingeschaltet werden. Es gibt zunehmend Hinweise, dass eine Reihe von Vitaminen und Nahrungsbestandteilen an der epigenetischen Regulierung der Chromatinstruktur und Genexpression beteiligt sind.

Eines dieser Vitamine ist Biotin. Über die Biotinylierung der Histone (basische Kernproteine) kann z.B. eine Stilllegung von Genen gesteuert werden. Außerdem ist die Biotinylierung ein wichtiger Signalgeber für den Zellstoffwechsel, wenn DNA-Schäden vorliegen. Ein wesentlicher epigenetischer Mechanismus ist die Methylierung der DNA und der Histone. Der vorrangige Methylgruppenlieferant dabei ist das S-Adenosyl-Methionin, für dessen Bildung Folsäure, Vitamin B12, Vitamin B6 und auch Cholin eine Rolle spielen. Veränderungen in der DNA-Methylierung konnten inzwischen bei zahlreichen Krankheiten beobachtet werden, z.B. bei Tumorerkrankungen, Atherosklerose, chronischen Entzündungen. Auch bei psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie und dem Autismus sind Störungen in der Methylierung nachgewiesen worden. Die Folsäureaufnahme ist eine kritische Komponente für die Aufrechterhaltung der Chromatinstabilität, weil sie sowohl für die SAM-Synthese als auch für die Synthese von Purinen benötigt wird.

Auch das Vitamin Niacin hat epigenetische Effekte, die besonders für die DNA-Reparatur und die Apoptose eine Rolle spielen.

## Vitamin B6

Vitamin B6 hat eine entscheidende Funktion im Nervensystem. Es ist an der Bildung der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und

GABA sowie von Taurin, Sphingo-Lipiden und Polyaminen beteiligt. Eine unzureichende Vitamin-B6-Versorgung hat interessanterweise wenig Einfluss auf die Dopamin- und Noradrenalin-Konzentration im Gehirn, während der Serotoningehalt im ZNS deutlich abfällt. Auch die GABA-Bildung aus Glutaminsäure mittels der Glutamat-Decarboxylase ist bei einem Vitamin-B6-Mangel deutlich vermindert.

Verschiedene Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-B6-Konzentrationen und einem erhöhten Risiko für KHK identifiziert. Für diese Beobachtung gibt es verschiedene Erklärungen: Bekanntlich kann ein Vitamin-B6-Mangel zu einer Erhöhung der Homocystein-Konzentration beitragen, da für die Cysteinbildung aus Homocystein (Transulfurierung) zwei Vitamin-B6-abhängige Enzyme erforderlich sind.

Vitamin B6 gehört neben Vitamin B12 und Folsäure sozusagen zur Standardmedikation für die Homocystein-Senkung. Niedrige Vitamin-B6-Konzentrationen sind signifikant mit erhöhten Spiegeln von Entzündungsmediatoren wie hs-CRP und Fibrinogen assoziiert. Ein Vitamin-B6-Mangel erhöht auch das Risiko für Schlaganfälle. Hierbei spielt aber die Entzündungskomponente nur eine untergeordnete Rolle. Ein weiterer Anhaltspunkt für den kardioprotektiven Effekt von Vitamin B6 ergibt sich aus Studien, die nachgewiesen haben, dass bei einem Vitamin-B6-Mangel der Calciumeinstrom in die Cardiomyozyten erhöht ist, was wiederum z.B. das Infarktisiko erhöht. Vitamin B6 beeinflusst Calciumkanäle und vermindert den ATP-Effekt auf den Herzmuskel.

Ein Vitamin-B6-Mangel führt auch zu verschiedenen Veränderungen der Immunfunktionen. Dazu zählt eine Verminderung der Antikörperproduktion, die schon länger bekannt ist. Es kommt aber auch zu Störungen der zellvermittelten Immunantwort. Ein

wichtiges Enzym für die Synthese von Nukleinsäuren, und damit auch von DNA und RNA, ist die Serinhydroxymethyltransferase, die Vitamin-B6-abhängig ist. Bei einer unzureichenden Vitamin-B6-Verfügbarkeit sind die DNA-Synthese und die Proliferation der Immunzellen eingeschränkt. Eine Regulierung der zellvermittelten Immunität durch Vitamin B6 erfolgt auch dadurch, dass dieses Vitamin an das CD4-Glycoprotein der T-Helferzellen binden kann. Niedrige Serumkonzentrationen von Vitamin B6 führen außerdem zu einer erhöhten Produktion des Tumornekrosefaktors durch mononukleare Zellen.

## Vitamin B2

Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass für den Homocysteinmetabolismus neben den „klassischen Homocysteinsenkern“ Vitamin B6, B12 und Folsäure auch das Vitamin B2 eine Rolle spielt. Das Flavinenzym FAD wird für das Enzym Methyltetrahydrofolatreduktase benötigt, das für den Folsäurestoffwechsel gebraucht wird. Etwa 10 bis 15 Prozent der europäischen Bevölkerung weisen eine genetische Variante dieses Enzyms auf (MTHFR-Polymorphismus). Für diesen Personenkreis spielt der Riboflavinstatus eine herausragende Rolle, besonders bei den homozygoten Trägern dieser Genvariante.

Interessanterweise hat auch die Schilddrüsenfunktion einen Einfluss auf den Homocysteinstoffwechsel. Bei einer Schilddrüsenüberfunktion ist der Gehalt an Flavinenzymen in den Geweben höher als bei gesunden Menschen. Wenn eine Schilddrüsenüberfunktion behandelt wird, kommt es erwartungsgemäß auch zu einer Senkung der Flavincofaktoren und bei den Trägern des MTHFR-Polymorphismus zu einem Anstieg der Homocysteinkonzentration.

## Einladung

Im Januar bietet das Diagnostische Centrum für Mineralanalytik und Spektroskopie ein Fachseminar an.  
Themenschwerpunkt:

### **Die Bedeutung der Orthomolekularen Medizin für die Behandlung von Depressionen, Angststörungen, Erschöpfung, Burn-out etc.**

Das Seminar findet am Samstag, dem 19. Januar 2008 zwischen 10.30 – 13.00 Uhr  
in den Räumlichkeiten der HG Naturklinik Michelrieth statt.

Alle interessierten Ärzte und Heilpraktiker sind herzlich zu diesem kostenfreien Seminar eingeladen. Allerdings bitten wir um telefonische Voranmeldung unter 0049/ (0)9394/9703-0. Sie erhalten dann unser Programm mit einer genauen Wegbeschreibung.



# Citrullin – eine Aminosäure mit steiler Karriere

Citrullin ist eine nicht proteinogene Aminosäure und ein Metabolit des Harnstoffzyklus. Bei der NO-Bildung aus Arginin entsteht auch ein Molekül Citrullin, nach der Gleichung: Arginin  $\rightarrow$  NO + Citrullin. Citrullin ist ein wichtiges Stoffwechselprodukt der Enterozyten und wird vom Dünndarm ins Blut abgegeben. Dabei ist die Glutaminkonzentration im Blutplasma zu etwa 80 Prozent für die intestinale Citrullinfreisetzung verantwortlich. Eine Verminderung der Glutaminkonzentration führt auch zu einer Reduzierung der Citrullinspiegel im Blutplasma.

In den letzten Monaten sind verschiedene Fachartikel publiziert worden, die deutlich machen, dass Citrullin ein erhebliches therapeutisches Potential hat. Dadurch dürfte diese Aminosäure auch im Rahmen eines orthomolekularen Therapiekonzepts interessant werden.

Citrullin ist die natürliche Vorstufe von Arginin, welche wiederum das Substrat für die NO-Synthase darstellt. Es ist inzwischen vielfach nachgewiesen, dass eine Supplementierung von Arginin eine effektive Maßnahme zur Verbesserung der NO-Produktion ist, wodurch wiederum ein günstiger therapeutischer Effekt bei kardiovaskulären Erkrankungen mit endothelialer Dysfunktion erzielt wird. Allerdings hat die Argininsupplementierung einen Haken, der darin besteht, dass erhebliche Argininmengen durch die intestinale und hepatische Arginase frühzeitig abgebaut werden. Eine Argininsupplementierung verstärkt sogar die Expression und Aktivität der Arginase, wodurch die Effektivität einer Arginintherapie deutlich vermindert wird. Im Gegensatz dazu wird Citrullin vom Dünndarm nicht verstoffwechselt und induziert auch nicht eine höhere Arginaseaktivität. Citrullin kann in den Nieren, im Gefäßendothel und in anderen Geweben zu Arginin umgewandelt werden, wodurch die Plasma- und Gewebespiegel von Arginin angehoben werden und die NO-Produktion verbessert wird. In einer Studie der Universität Hamburg wurde nachgewiesen, dass eine orale Citrullinsupplementierung dosisabhängig die

Plasmaargininspiegel anhebt und die NO-Bildung signifikant verbessert. Von der Universität Paris wurden bei acht Versuchspersonen eine pharmakokinetische Studie zur Citrullin-Supplementierung durchgeführt. Keiner der Versuchspersonen berichtete über irgendwelche Nebenwirkungen. Plasmainsulin und Wachstumshormon wurden durch die Citrullingabe nicht beeinflusst. Bis zu einer Dosis von 10 g kam es zu einem äquivalenten Anstieg der Arginkonzentration. Bei 15 g trat offensichtlich ein Sättigungseffekt ein, bei dieser Citrullinmenge war der Argininanstieg niedriger als erwartet. Auch eine Studie der Universität von Nantes ergab, dass eine Citrullin-Supplementierung signifikant die Argininverfügbarkeit erhöhte. Im März 2007 wurde in der Zeitschrift Nutrition eine US-amerikanische Studie publiziert, in der bei Versuchspersonen mit dem citrullinhaltigen Wassermelonensaft eine deutliche und dosisabhängige Verbesserung der Arginkonzentration erreicht wurde.

## Referenzen:

Romero MJ et al: *Therapeutic use of citrulline in cardiovascular disease; Cardiovasc Drug Rev. 2006 Fall-Winter; 24 (3 – 4): 275-90*

Horowitz S et al: *Increase arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease; Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol. 2007 May; 292(5): G1323-36*

Van de Poll MC et al: *Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans; J Physiol. 2007 Jun 1; 581(Pt 2): 819-27. Epub 2007 Mar 8*

Moinard C et al: *Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrodose pharmacokinetic study; Br J Nutr. 2007 Oct 22; 1 – 8*

Collins JK et al: *Watermelon consumption increases plasma arginine concentrations in adults; Nutrition 2007 Mar; 23(3):261-6*

Rouge C et al: *Manipulation of citrulline availability in humans; Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007 Sep 27*



Diagnostisches  
Centrum für  
Mineralanalytik und  
Spektroskopie GmbH

Der Spezialist für Mikronährstoffanalysen  
und Schwermetallanalysen

## Impressum:

Diagnostisches Centrum für Mineralanalytik  
und Spektroskopie DCMS GmbH  
Löwensteinstraße 9  
D-97828 Marktheidenfeld  
Tel.: 0049/ (0) 9394/ 9703-0  
E-Mail: diagnostisches-centrum@t-online.de