

## Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels: Bedeutung des Holo-Transcobalamins für die Früherkennung



Die Bestimmung von Vitamin B12 und Folsäure gehört seit langem zum Spektrum der Laboruntersuchungen hinsichtlich der Abklärung einer im Blutbild aufgefallenen makrozytären Anämie. Aber auch bevor Auffälligkeiten im Blutbild bestehen, werden die Analyten oftmals im Rahmen einer Abklärung von Müdigkeit und Abgeschlagenheit bestimmt. Bei unklaren polyneuropathischen Beschwerden kann ein Vitamin-B12-Mangelzustand ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

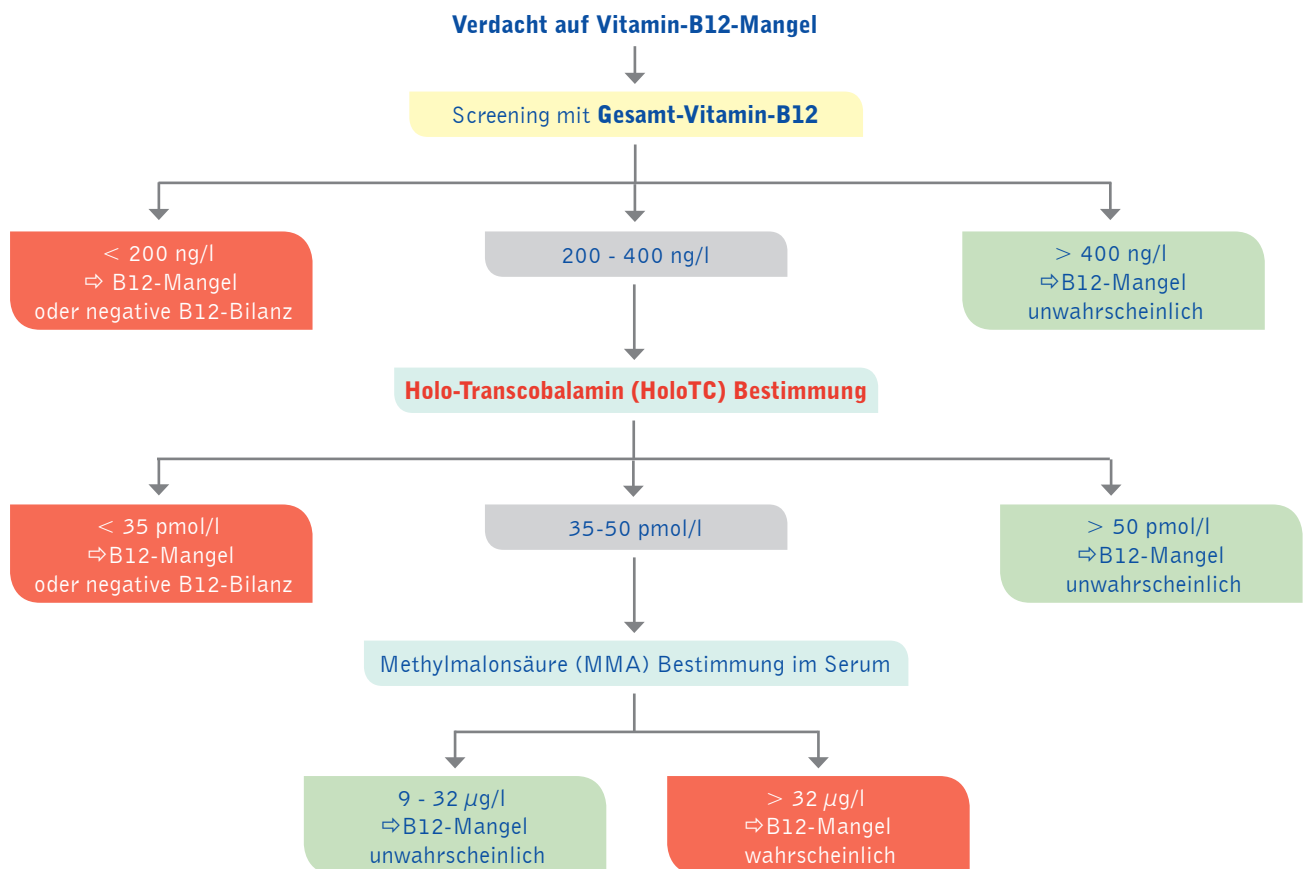


Abb. 1: Stufendiagnostik bei Verdacht auf Vitamin-B12-Mangel <sup>[1]</sup>

### Die Bedeutung von Vitamin B12

Vitamin B12 ist im Körper insbesondere für die Synthese von DNA und die Bildung von Neurotransmittern essentiell, des weiteren für die Erythropoese und zahlreiche Methylierungsreaktionen.

### Nahrungsquellen, Bedarf und Speicher

Die Hauptquelle von Vitamin B12 sind vorwiegend tierische Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch, Milch und Eier. Der Tagesbedarf liegt ungefähr zwischen 2,4 bis 2,8 µg. Der Vitamin-B12-Speicher beim Erwachsenen beträgt ca. 2 – 5 mg, davon ist 1 mg in der Leber

gespeichert. Diese Reserve reicht für einen Bedarf von 3 - 4 Jahren. Somit ist ersichtlich, dass sich ein theoretisch abruptes Sistieren in der Aufnahme erst über Jahre als Mangelerkrankung manifestiert!

### Wer ist von einem Mangel betroffen?

Ältere Menschen sind überdurchschnittlich häufig von einem Vitamin-B12-Mangel betroffen. Wird der frühere Grenzwert eines ausreichenden Gesamt-Vitamin-B12-Spiegels (=Gesamt-Cobalamin-Spiegel) von etwa 200 ng/l als Beurteilungskriterium herangezogen, dann sind bereits 10 – 15% der älteren Personen als unterversorgt einzustufen. Werden hingegen der Gesamt-Vitamin-B12-Spiegel im Bereich von 200 – 400 ng/l oder sensitivere Parameter wie die Konzentrationen an Holo-Transcobalamin (HoloTC) und Methylmalonsäure (MMA) angewendet, dann steigt die Prävalenz des Vitamin-B12-Mangels auf bis zu 50 % an.

Als weitere Risikofaktoren gelten:

- Vorliegen einer chronisch atrophischen Gastritis, im Rahmen von Helicobacter-Infektionen
- Vorliegen von Parietalzell-Antikörpern oder Auto-Antikörpern gegen Intrinsic-Faktor
- Erkrankungen des Ileums (Resorptionsort des Vitamin B12-/Intrinsic-Faktor-Komplexes!)
- Vegetarier/Veganer
- Patienten mit Alkoholabusus
- Patienten mit Autoimmunerkrankungen
- Schwangere/Stillende

### Zur Pathophysiologie und Klinik

Bei älteren Personen ist ein Vitamin-B12-Mangel vorwiegend auf eine unzureichende Bildung von Magensaft (HCl und Pepsinogen) zurückzuführen, wodurch die Absorption der in der Nahrung enthaltenen Cobalamin-Protein-Komplexe deutlich reduziert ist.

Eine entscheidende Ursache hierfür sind entzündliche Prozesse der Magenmukosa, die primär auf dem Boden einer atrophischen Gastritis vom Typ B entstehen. Etwa 20 – 50 % der Senioren sind hiervon betroffen. Zudem ist die eingeschränkte Säureproduktion des Magens mit einer Alkalisierung des Dünndarmmilieus verbunden, in deren Folge sich ein Overgrowth-Syndrom entwickeln kann und die Vitamin-B12-Verfügbarkeit weiter reduziert. Daneben hemmen eine Reihe von Medikamenten die intestinale Absorption von Vitamin B12. Hierzu zählen:

- Protonen-Pumpen-Inhibitoren (Omeprazol und Lansoprazol)
- H2-Rezeptorenblocker (Cimetidin, Ranitidin)
- Cholesterinsenker Cholestyramin

- verschiedene Antibiotika
- das Antidiabetikum Metformin.

Bereits eine leichte Beeinträchtigung des Vitamin-B12-Status steht im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen/neurologischen Symptomen (Konzentrationsstörungen, depressive Stimmungslage; Parästhesien, Ataxie). Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass eine unzureichende Vitamin-B12-Versorgung die Entstehung bzw. den Verlauf von Demenzerkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer) negativ beeinflusst. Dies gilt vor allem dann, wenn gleichzeitig ein Defizit an Folsäure besteht. Insbesondere die neurologischen Symptome sind nur in frühestem Stadium noch durch Substitution reversibel.

**Daher ist eine frühe und zuverlässige Diagnose des Vitamin-B12-Mangels extrem wichtig.**

### Diagnostik und Fallstricke

Vitamin B12 im Plasma ist an unterschiedliche Transport-Proteine gekoppelt; zum einen an das Haptocorrin als biologisch inaktives Holo-Haptocorrin und zum anderen an das Transcobalamin als biologisch aktives Holo-Transcobalamin. Der Anteil von Holo-Haptocorrin macht 80 – 90 % des gesamten Vitamin B12 im Plasma aus. Das biologisch aktive Holo-Transcobalamin (HoloTC) liegt zu 10 – 20 % vor.

HoloTC gilt als das biologisch aktive Vitamin B12, weil es über spezifische Transcobalamin-Rezeptoren in die Zelle aufgenommen werden kann.

**Ein isoliert erniedrigtes HoloTC zeigt bereits die Entleerung der Vitamin-B12-Speicher an. Schon ein nur leicht erniedrigtes HoloTC in Verbindung mit einer erhöhten Konzentration an Methylmalonsäure (MMA) weist auf einen metabolisch manifesten Vitamin-B12-Mangel hin (Abb. 1).**

Die Erniedrigung des Gesamt-Vitamin-B12 ist im Verlauf ein zu später Marker, insbesondere weil weitere labordiagnostische Zeichen wie eine makrozytäre Anämie fehlen können, und es für die bereits eingetretenen neurologisch/neuropsychiatrischen Veränderungen keine spezifischen Laboranalyten gibt!

Darüber hinaus kann auch bei sehr hohen Spiegeln des Gesamt-Vitamin-B12 ein Mangel an HoloTC vorliegen, wenn diese Erhöhung z. B. in Verbindung mit einer erhöhten Haptocorrinbildung steht (Transportform des Vitamin B12). Auch bei der Bestim-

mung der Konzentration von HoloTC wird der Einfluss einer kurzzeitigen Vitamin-B12-Einnahme eliminiert, um Vortäuschung einer normalen Konzentration zu verhindern.

**Niereninsuffiziente Patienten** zeigen oft normale Gesamt-Vitamin-B12-Konzentrationen, aber auch unauffällige HoloTC-Konzentrationen. Die Ursache

liegt am ehesten in einer gestörten zellulären Aufnahme des HoloTC, die zu einem intrazellulären Mangel an Vitamin B12 mit konsekutivem Metabolit-anstieg führt.

Um nun hier einen bestehenden Vitamin-B12-Mangel bei Patienten mit Nierenerkrankungen zu bestätigen, wird geprüft, ob eine Reduktion des MMA-Spiegels

**Tabelle 1: Stadien des Vitamin-B12-Mangels**

	Norm	St. I	St. II	St. III	Anämie
Holo-Transcobalamin (pmol/l) <sup>[1]</sup>	> 50	<35	<35	<35	<35
Homocystein <sup>[2]</sup>	norm	norm	norm	↑	↑
MMA im Serum <sup>[3]</sup> , im Urin.	norm	norm	norm	↑	↑
Hypersegmentation	N	N	N	Ja	Ja
Erythrozyten	norm	norm	norm	norm	Megalo
MCV	norm	norm	norm	norm	↑
Hämoglobin	norm	norm	norm	norm	↓
Myelinschädigung	N	N	N	(Ja)	Ja

<sup>[1]</sup> 16 h stabil

St. I

= Frühe negative Vitamin-B12-Bilanz

<sup>[2]</sup> stabilisiertes Vollblut im Spezialröhrchen (Best.-Nr. 397699)

St. II

= Entleerung der Vitamin-B12-Speicher

St. III

= Vitamin-B12-Mangel der Hämatopoese

<sup>[3]</sup> erhöht bei Niereninsuffizienz, dann 2. Morgenurin untersuchen

MMA: Methylmalonsäure

MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen

### Holo-Transcobalamin (HoloTC) und Holo-Haptocorrin:

Im Blut zirkuliert Vitamin B12 zu ca. 20 % gebunden an Transcobalamin (HoloTC, die metabolisch aktive Form; t1/2 = 1,5 h) und zu ca. 80 % gebunden an Haptocorrin (Holo-Haptocorrin). Die Bestimmung des Gesamtcobalamins (Vitamin B12) unterliegt bestimmten Einschränkungen, insbesondere da der überwiegende Anteil des Cobalamins gebunden an Haptocorrin vorliegt. In einer Reihe von Studien wurde daher dargelegt, dass HoloTC der bessere Indikator des Vitamin-B12-Status als Gesamt-Vitamin-B12 ist. Allein aufgrund niedrigerer Kosten wird weiterhin am Gesamt-Vitamin-B12 als Screening-Parameter festgehalten.

### Homocystein:

Da Homocystein aus den Erythrozyten nach der Blutentnahme freigesetzt wird (ca. 10 % artifizieller Anstieg des Homocysteinspiegels pro Stunde nach Blutentnahme) ist **die Präanalytik von großer Bedeutung**. Es ist daher die Verwendung von speziell stabilisiertem Vollblut zu empfehlen. Hierfür sind **Spezialröhrchen** zu verwenden (**Best.-Nr. 397699** bei Intermed Service)

### Verbesserte Labordiagnostik: Methylmalonsäure (MMA) im Urin

Dadurch, dass MMA ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann eine eingeschränkte Nierenfunktion (vorwiegend ältere Patienten) zu auffälligen Werten von MMA im Serum bzw. Plasma führen. Diese geringere Spezifität der MMA im Serum und Plasma kann umgangen werden durch einen Test, der auch die Bestimmung der MMA aus dem zweiten Morgenurin ermöglicht. Mit dem Bezug des Messwertes auf das Kreatinin, kann die Ausscheidungsleistung der Niere berücksichtigt werden. Ein falsch hoher Wert kann klinisch nur noch aus einer intestinalen bakteriellen Überwucherung resultieren.

im Serum nach Vitamin-B12-Injektionen um mehr als 23 µg/l erfolgt. Da Patienten mit Nierenerkrankungen auch eine nicht auf Vitamin-B12-Mangel beruhende MMA-Erhöhung aufweisen können, ist die Abgrenzung des Vitamin-B12-Mangels nur durch eine therapeutische MMA-Absenkung möglich.

**Literatur:**

1] Adaptiert aus W. Herrmann, R. Obeid: Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. Dtsch Arztebl 2008; 105(40):680-685

2] W. Herrmann, R. Obeid: Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. Eur J Clin Invest 2013; 43 (3): 231-237

3] R. Obeid et al: Response of homocysteine, cystathionine, and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. Clin Chem 2005; 51: 196-201

4] S.L. Schrier et al: Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. UpToDate 30-07-2012

5] S.L. Schrier: Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folic acid deficiency. UpToDate 06-09-2012

Abrechnung				
	EBM		GOÄ	
	Ziffer	€	Ziffer	€ 1,15-fach
Gesamt-Vitamin-B12	32373	4,20	4140	16,76
Holo-Transcobalamin (HoloTC)	32381	15,90	4062	32,17
Homocystein	32318	15,00	A3737	38,21
Methylmalonsäure (MMA)	32314	51,90	4078	38,21
Kreatinin	32066	0,25	3585H1	2,68

Material		
Gesamt-Vitamin-B12:	1ml Serum	
Holo-Transcobalamin:	1ml Serum oder Heparin-Plasma	
Homocystein:	3ml Blut in Spezialröhrchen ( <b>Best.-Nr. 397699</b> bei Intermed Service)	
Methylmalonsäure (MMA):	1ml Serum oder 10ml Urin	
Kreatinin:	1ml Serum	


**Haben Sie Fragen zu diesem Thema? Ihr LADR-Labor berät Sie gern.**

	LADR-Labor	Telefon
■ Baden-Baden	Dr. Grunwald, Dr. Löbel	07221 2117-0
■ Berlin	PD Dr. Caspari	030 301187-0
■ Braunschweig	Dr. Ratz, Dr. Voit	0531 31076-100
■ Bremen	Prof. Dr. Klouche, Dr. Kunz, Dr. Sandkamp	0421 4307-300
■ Büdelsdorf	Dr. Schindewolf, Dr. Wrigge	04331 70820-20
■ Geesthacht	Dr. Kramer & Kollegen	04152 803-0
■ Hannover	Dr. Sloom, W. Ziegler	0511 90136-11
■ Köln	Dr. Boogen	0221 935556-0
■ Leer	Dr. Schott	0491 454590
■ Münster	Dr. Dr. Belkien	0251 48267-0
■ Neuruppin	Dr. Jung, Dr. Thomé	03391 3501-201
■ Paderborn	Dr. Kuhlencord, Dr. Lüke	05251 288187-0
■ Plön	Dr. Schulze	04522 504-0
■ Recklinghausen	Dr. Bachg, Dr. Epplen, Prof. Dr. Gödde, Dr. Haselhorst, Dr. Matten	02361 3000-0
■ Schüttorf	Dr. Barlage, Prof. Dr. von Landenberg, Dr. Matten	05923 9887-100

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e. V.  
 Lauenburger Straße 67 • 21502 Geesthacht • Telefon 04152 803-0 • Telefax 04152 803-446  
 E-Mail: [interesse@ladr.de](mailto:interesse@ladr.de) • Internet: [www.LADR.de](http://www.LADR.de)