

Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels: Bedeutung des Holo-Transcobalamins

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-Mangel ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

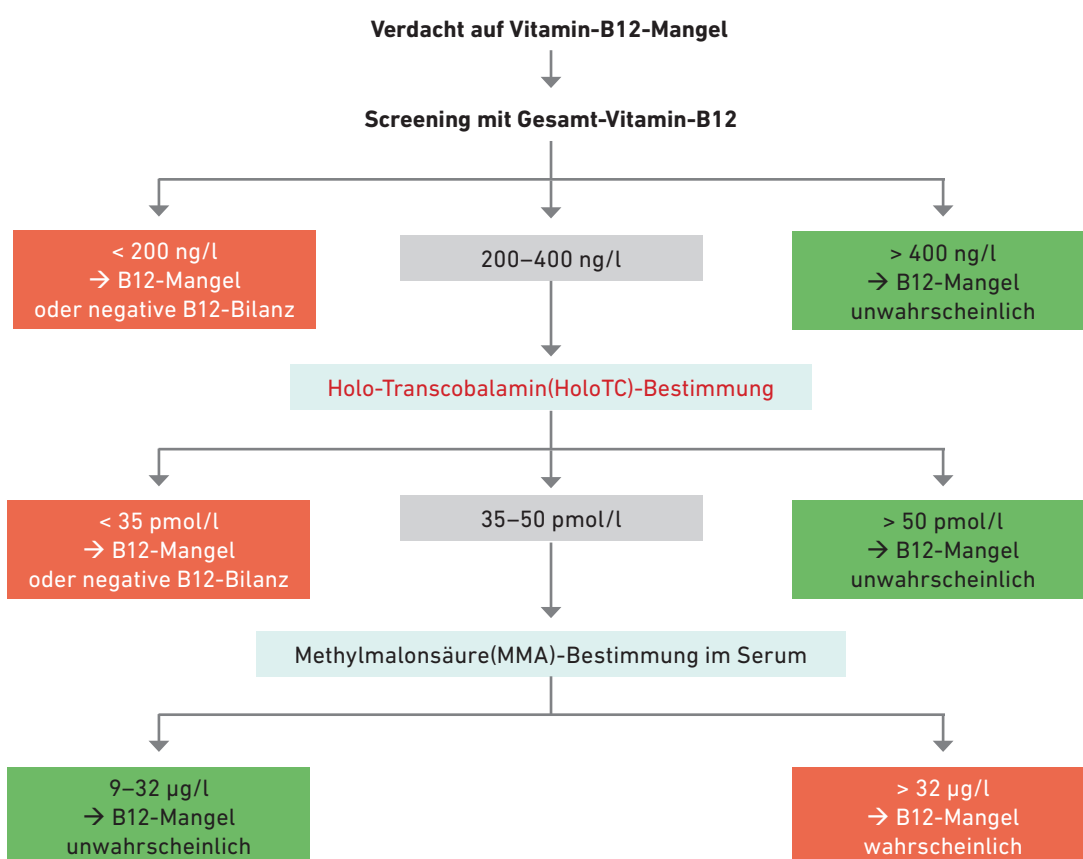


Abb. 1: Stufen-
diagnostik bei
Verdacht auf Vita-
min-B12-Mangel [1]

Die Bedeutung von Vitamin B12

Vitamin B12 ist im Körper insbesondere für die **Synthese von DNA bei der Zellteilung**, z.B. bei der täglichen Blutbildung, der Schleimhauerneuerung und der Bildung von Neurotransmittern sowie zahlreichen Methylierungsreaktionen essenziell.

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 und 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 nach Jahren als Mangelerscheinung 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!)
- Vegetarismus/Veganismus
- Alkoholabusus
- Autoimmunerkrankungen
- Schwangerschaft/Stillzeit

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. Bei einem Vitamin-B12-Mangel im Laborbefund sollte daher eine Gastroskopie angeschlossen werden. 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 wird. Daneben hemmen eine **Reihe von Medikamenten** die intestinale Absorption von Vitamin B12. Hierzu zählen:

- Protonenpumpen-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 Transportproteine gekoppelt; zum einen an das Haptocorrin als biologisch inaktives Holo-Haptocorrin und zum anderen an das Transcobalamin als **biologisch aktives HoloTC**. Der Anteil von Holo-Haptocorrin macht 80–90 % des gesamten Vitamin B12 im Plasma aus. Das biologisch aktive Holo-TC 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 Spiegel 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 Bestimmung 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 Metabolitanstieg führt.

Um nun hier einen bestehenden Vitamin-B12-Mangel bei Patienten mit Nierenerkrankung

Tabelle 1: Stadien des Vitamin-B12-Mangels

	Norm	St. I	St. II	St. III	Anämie
Holo-Transcobalamin (pmol/l) ^[1]	> 50	< 35	< 35	< 35	< 35
Homocystein ^[2]	norm	norm	norm	↑	↑
MMA im Serum ^[3] , 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

^[1] 16 h stabil

St. I = Frühe negative Vitamin-B12-Bilanz

^[2] Stabilisiertes Vollblut im Spezialröhrchen (Best.-Nr. 397699)

St. II = Entleerung der Vitamin-B12-Speicher

^[3] Erhöht bei Niereninsuffizienz, dann 2. Morgenurin untersuchen

St. III = Vitamin-B12-Mangel der Hämatopoese

MMA: Methylmalonsäure, MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen

Holo-Transcobalamin (HoloTC):

Im Blut zirkuliert Vitamin B12 zu ca. 10–20 % gebunden an Transcobalamin (HoloTC, die metabolisch aktive Form; t_{1/2} = 1,5 h) und zu ca. 80–90 % 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 % artifizierlicher 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** (Best.-Nr. 397699) zu verwenden.

Verbesserte Labordiagnostik: Methylmalonsäure (MMA) im Urin

Dadurch, dass MMA ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann eine eingeschränkte Nierenfunktion (vorwiegend bei älteren 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 fälschlich hoher Wert kann klinisch nur noch aus einer intestinalen bakteriellen Überwucherung resultieren.

kungen zu bestätigen, wird geprüft, ob eine Reduktion des MMA-Spiegels 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

Abrechnungen

Parameter	Probenmaterial	EBM		GOÄ	
		Ziffer	€	Ziffer	€ (1,15-fach)
Gesamt-Vitamin-B12	1 ml Serum	32373	4,20€	4140	16,76€
Holo-Transcobalamin (HoloTC)	1 ml Serum oder Heparin-Plasma	32381	15,90€	4062	32,17€
Homocystein	3 ml Blut im Spezialröhrchen (Best.-Nr. 397699)	32318	15,00€	A3737	38,21€
Methylmalonsäure (MMA)	1 ml Serum oder 10 ml Urin	32314	51,90€	4078	38,21€
Kreatinin	1 ml Serum	32066	0,25€	3585H1	2,68€

Spezialröhrchen Homocystein

Best.-Nr. 397699

Bestellen Sie das Spezialröhrchen Homocystein bei unserem Partner Intermed:

Freecall: 0800 0850-113 Freefax: 0800 0850-114 www.intermed.de



Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 2117-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 87113-23

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 288 187-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 301187-0

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 030 34409772-65

**LADR Laborzentrum
Plön**
T: 04522 504-0

Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 31076-100

**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 3000-0

Diese GbR dient ausschließlich der Präsentation des LADR Laborverbundes unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 4307-300

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 3501-0

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,
Geesthacht**
T: 04152 803-0

**LADR Laborzentrum
Büdelsdorf**
T: 04331 70820-20

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttdorf**
T: 05923 9887-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 45459-0

Partner des Laborverbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 935556-0

Weitere Fachinformationen unter: www.LADR.de/informationen

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 90136-0