

# Neues zur Diagnostik des Vitamin- B12-Mangels

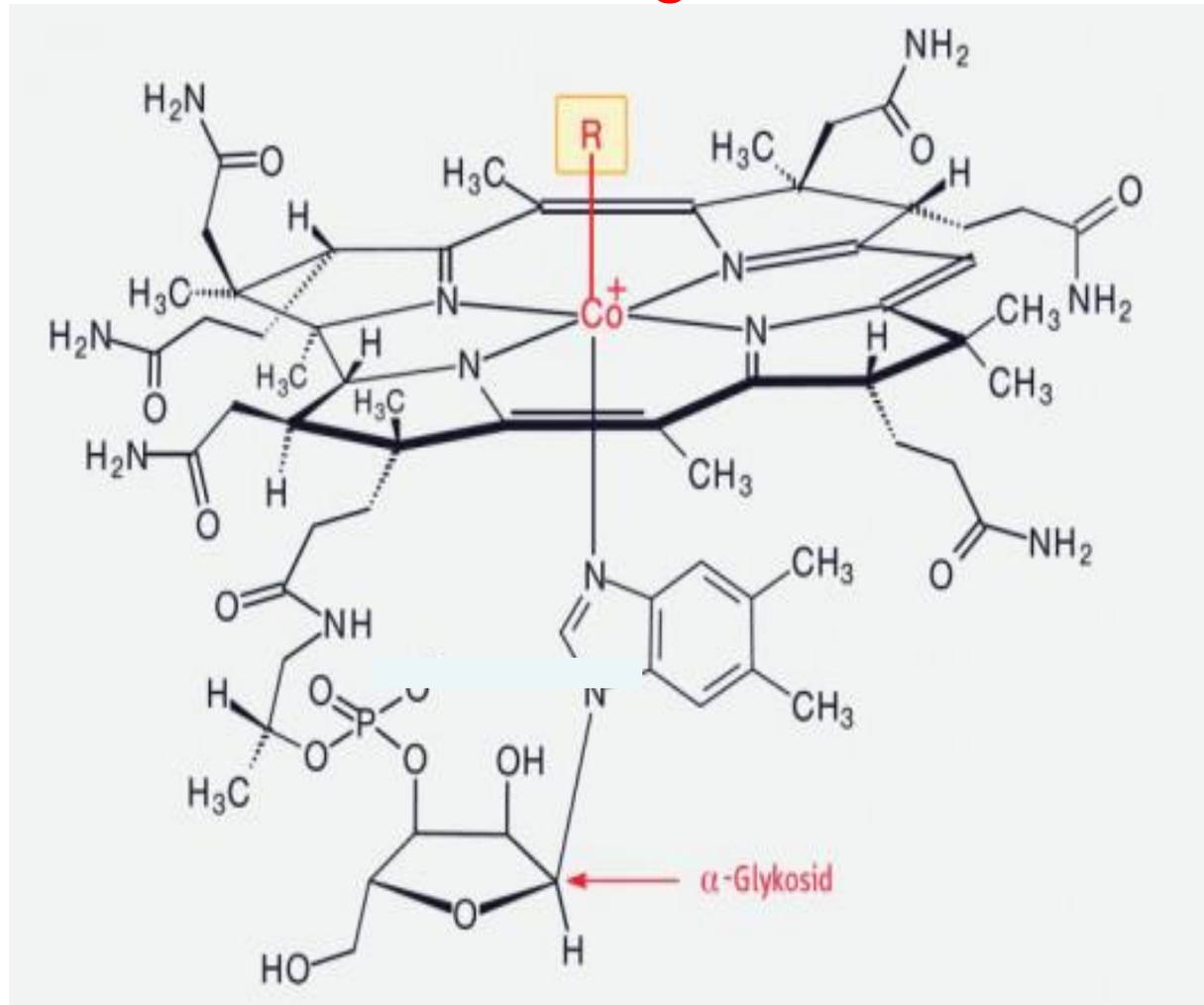
**Oliver Frey und Volker von Baehr**  
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

# Übersicht

- Ursachen und Auswirkungen eines Vitamin-B12-Mangels
- „konventionelle“ und bioaktive Vitamin-B12-Testung
- funktionelle Marker eines B12-Mangels
- Kernaussagen aktueller Leitlinien
- Diagnostik der Autoimmungastritis

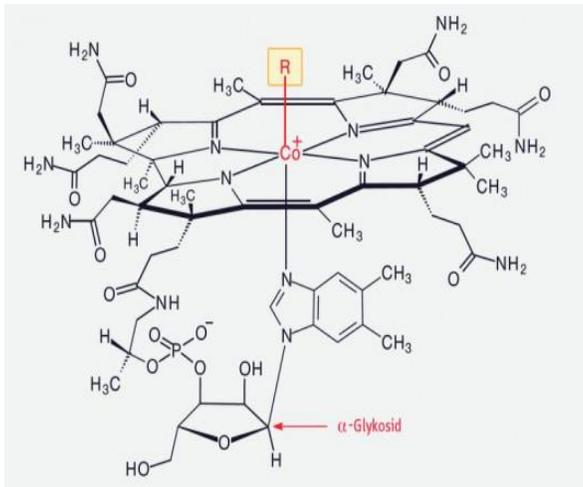
# Vitamin B12: biochemische Grundlagen

- **DAS** Vitamin B12 gibt es nicht



# Vitamin B12: biochemische Grundlagen

- **DAS** Vitamin B12 gibt es nicht

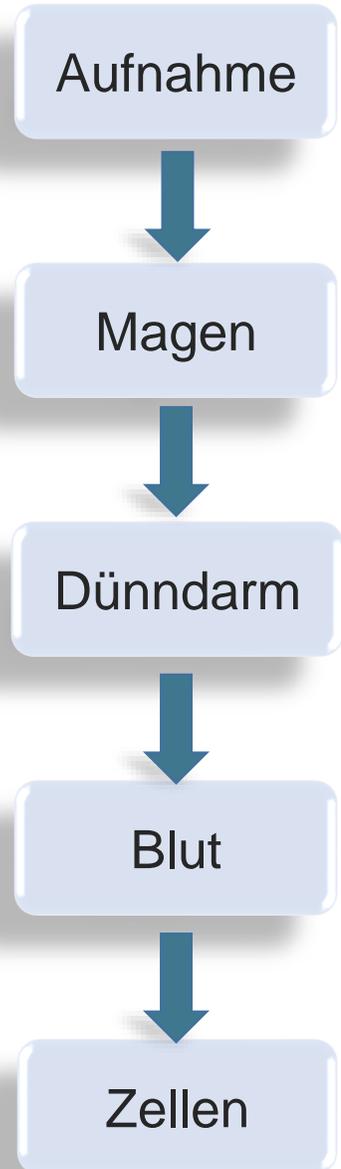


-CN	Cyanocobalamin	biologisch inaktiv
-OH	Hydroxocobalamin	Speicherform
H <sub>2</sub> O	Aquacobalamin	Speicherform
NO <sub>2</sub>	Nitritocobalamin	Speicherform
-CH <sub>3</sub>	Methylcobalamin	Biologisch aktives Koenzym
5`-Desoxy-adenosyl	Adenosylcobalamin	Biologisch aktives Koenzym

# Vitamin B12: biochemische Grundlagen

- **DAS Vitamin B12 gibt es nicht**
- Cyanocobalamin = Vitamin B12?
- Vitamin B12: „Corrinoide, die qualitativ die biologische Aktivität von Cyanocobalamin aufweisen“ (*International Union of Nutritional Sciences, International Union of Pure and Applied Chemistry*)
- Vitamin B12: “alle Corrinoide mit biologisch qualitativer Aktivität des Cobalamins“ (*Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit*)
- **Man ist sich nicht so richtig sicher, was Vitamin B12 genau ist**

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12



# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Aufnahme

- Vitamin B12 kann nur von Mikroorganismen gebildet werden
- Pflanzen enthalten oder brauchen kein Vitamin B12
- Nur in tierischen Produkten: Fleisch, Fisch, Eier, Milchprodukte, Leber

Organisation	Empfohlene Zufuhr pro Tag
DGE (Deutschland)	4 µg
EFSA (EU)	4 µg
IOM/NAM (USA)	2,4 µg
WHO/FAO (Global)	2,4-2,8 µg

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Aufnahme

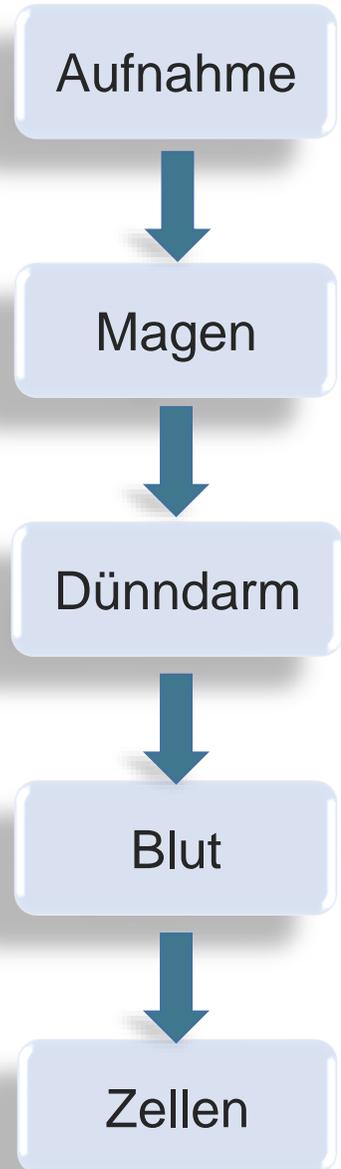
TABLE 3 Vitamin B12 content of foods

Food	Unit	B <sub>12</sub> (ug)	Reference <sup>a</sup>	Food	Unit	B <sub>12</sub> (ug)	Reference
Beef liver	100 g <sup>a</sup>	83.10	(168)	Clams	100 g	96.60	(168)
Beef (ground)	100 g	2.56	(168)	Oysters	100 g	18.70	(168)
Lamb	100 g	3.03	(168)	Catfish	100 g	2.80	(168)
Goat	100 g	1.19	(168)	Herring	100 g	9.62	(168)
Pork	100 g	0.75	(168)	Tuna (canned)	100 g	2.99	(168)
Rabbit	100 g	8.30	(168)	Fish roe	100 g	10.00	(168)
Opossum	100 g	8.30	(168)	Octopus	100 g	36.00	(168)
Squirrel	100 g	6.50	(168)	Snail	100 g	0.50	(168)
Turkey	100 g	0.37	(168)	Turtle	100 g	1.00	(168)
Chicken	100 g	0.22	(168)	Frog legs	100 g	0.40	(168)
Duck	100 g	0.30	(168)	Shrimp	100 g	1.49	(168)
Pigeon	100 g	0.47	(168)	Crayfish	100 g	2.15	(168)
Emu	100 g	2.20	(168)				(168)
Cow milk fluid (1%)	1 cup (244 g)	1.074	(168)	Tempeh <sup>b</sup>	100 g	0.18–6.30	(13, 110)
Cow milk fluid (whole)	1 cup (244 g)	0.488–1.92	(84)	Fish sauce <sup>b</sup>	15 g	0.285	(14)
Goat milk fluid	1 cup (244 g)	0.195	(84)	Nori <sup>b</sup>	3 g (1 sheet)	2.00	(174)
Cow milk, evaporated	1 cup (244 g)	0.614	(84)	Chlorella tablets <sup>b</sup>	1 g	2.00	(94)
Yogurt (low fat), plain	8 oz. container	1.385	(168)				
Cheese (cheddar)	28.35 g	0.830	(168)				
Egg	1 large (50 g)	0.645	(168)				

<sup>a</sup>100 gm = 3 oz. serving.

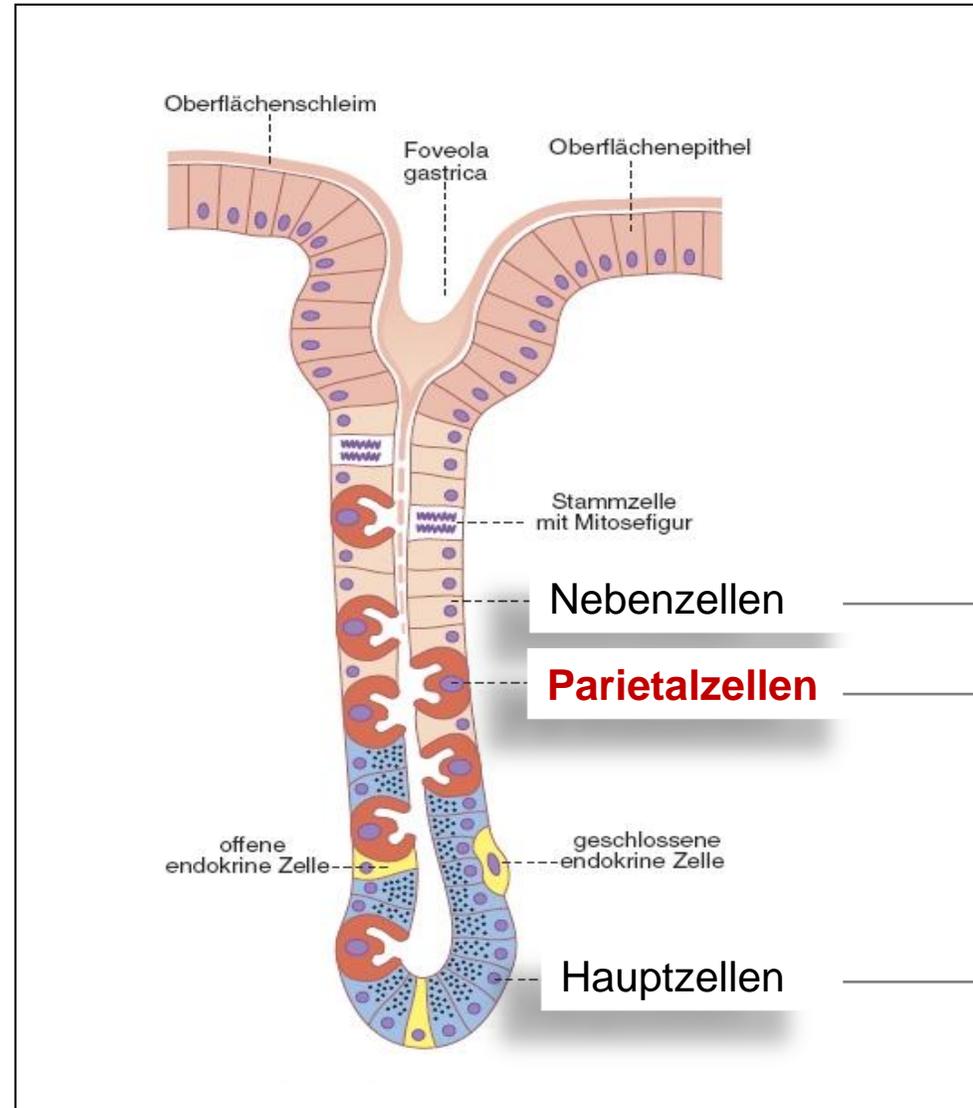
<sup>b</sup>Reported B<sub>12</sub> content probably includes analogues.

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12



# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Magen



alkalischer Schleim

Magensäure + Intrinsic Faktor

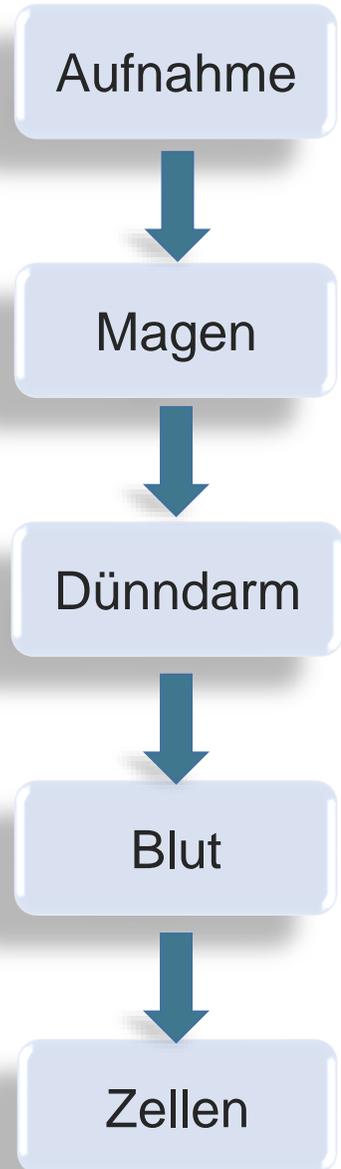
Pepsinogen

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Magen

- Vitamin B12 in der Nahrung ist an Proteine gebunden
- Freisetzung erfolgt im Magen (Magensäure, Pepsin)
- Freigesetztes B12 wird an Haptocorrin (Transcobalamin I) gebunden (Speichelprotein)

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

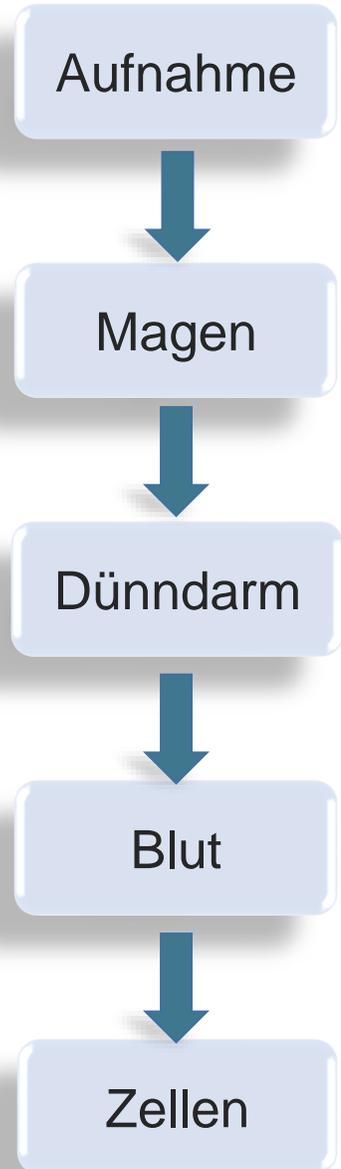


# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Dünndarm

- Im Duodenum wird B12 aus dem Komplex mit Haptocorrin wieder freigesetzt und an Intrinsic Factor gebunden
- Die Komplexe aus Intrinsic Factor und B12 werden im terminalen Ileum über rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen
- Der Komplex wird in den Enterozyten wieder aufgelöst

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

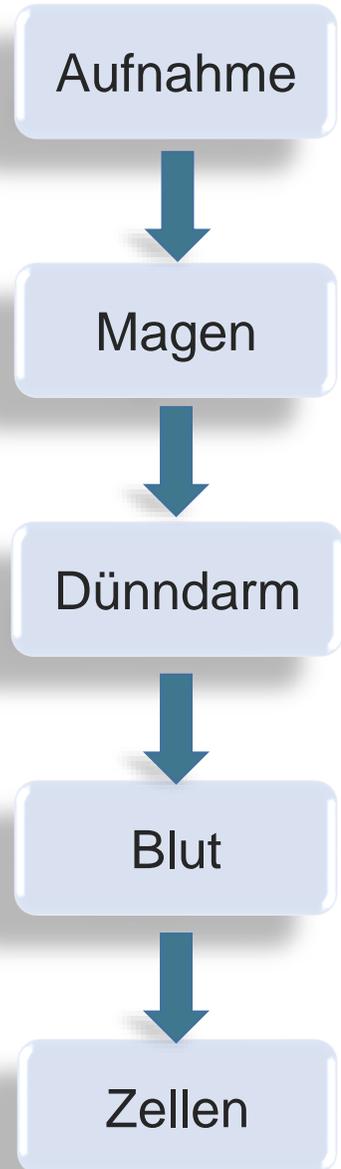


# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Blut

- In Enterozyten bindet B12 an ein anderes Transportprotein: Transcobalamin II
- Der Komplex aus B12 und TCII wird als Holotranscobalamin (HoloTC) bezeichnet
- HoloTC transportiert B12 zu den Zellen

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

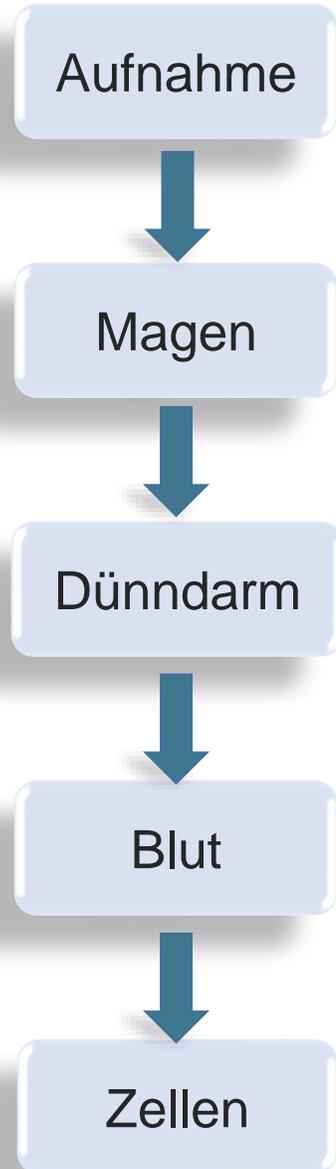


# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

## Zellen

- Zellen besitzen einen Rezeptor für HoloTC (TCII-Rezeptor)
- Über diesen wird der Komplex aufgenommen und das B12 freigesetzt
- TCII wird wieder in das Blut freigesetzt
- B12 wird in Zellen gespeichert (besonders Leber)
- Vorrat „reicht“ 3-5 Jahre

# Aufnahme und Transport von Vitamin B12

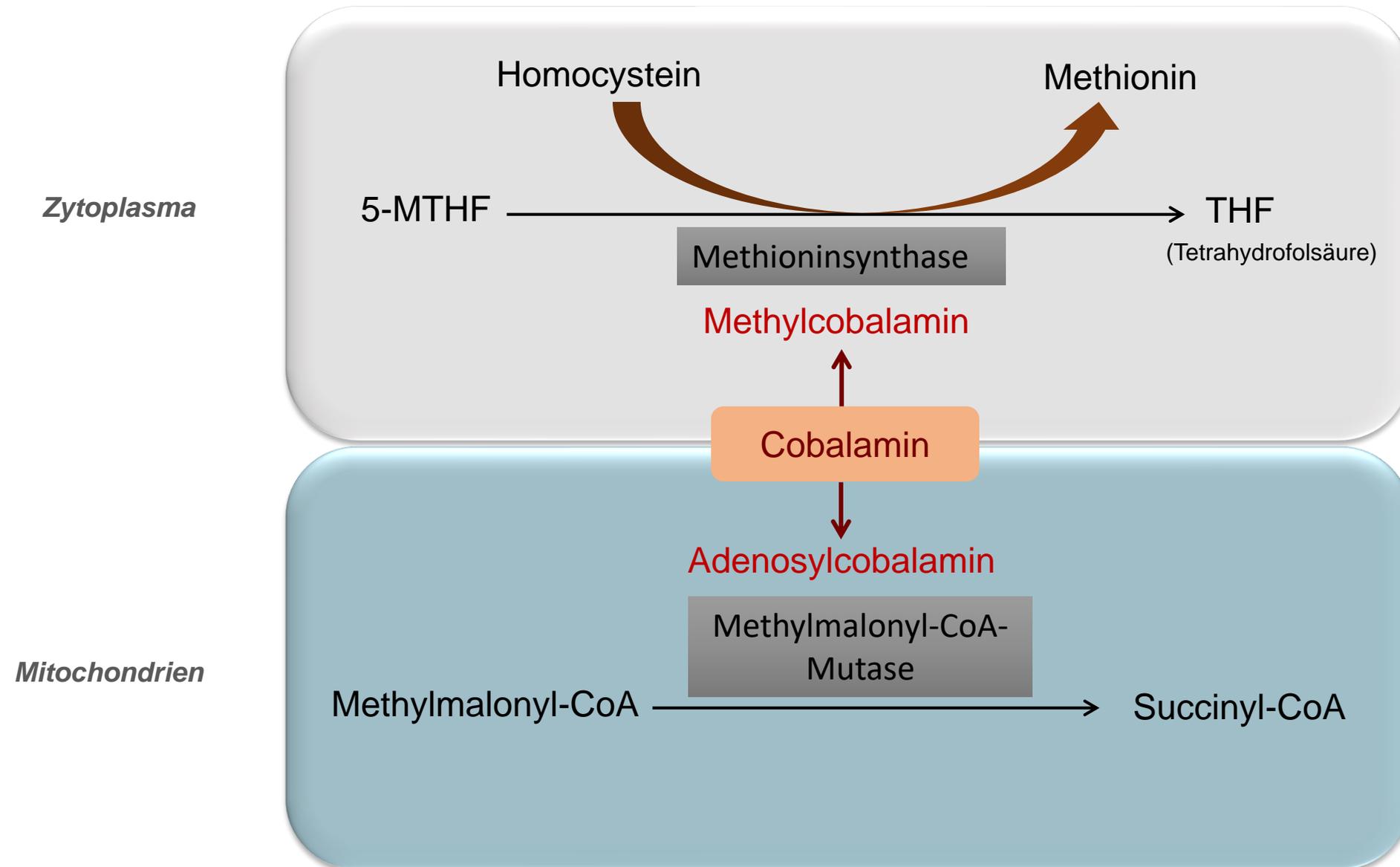


## Für B12-Versorgung brauche ich:

- Ausreichende Zufuhr
- Magensäure
- Belegzellen
- Intaktes Pankreas
- Gesundes Ileum

# Pathomechanismen des Vitamin B12-Mangels

# Vitamin B12 nimmt im humanen Organismus als Coenzym an nur zwei enzymatischen Reaktionen teil.



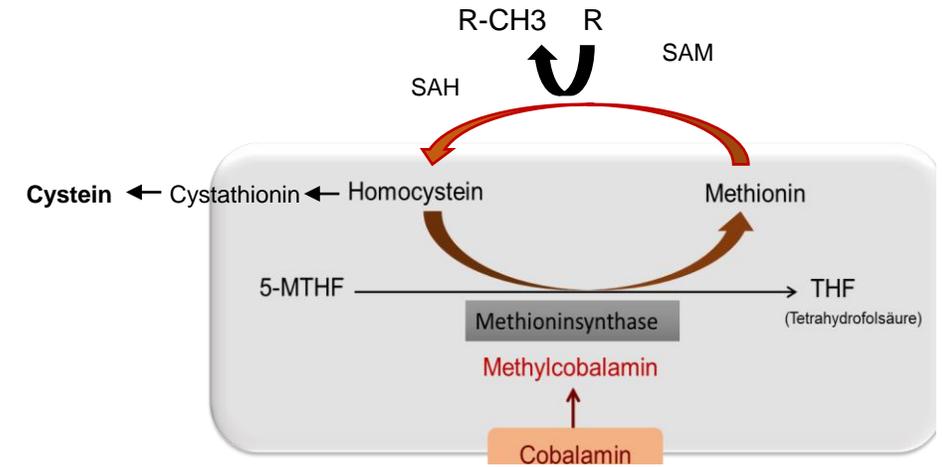
# 1. Methioninsynthese

N5-Methyl-Tetrahydrofolat-Homocystein-S-Methyltransferase

## Bei Vitamin B12-Mangel:

### 1. Re-Mythylierung von Homocystein zu Methionin gestört

→ Erhöhter Homocysteinspiegel



# Schädigende Effekte von Homocystein

1. **Gefäßschäden** über Induktion von oxidativem Stress in Endothelien

2. **Thromboserisiko**

Homocystein erhöht die Gerinnungsneigung und aktiviert Thrombozyten

3. **Förderung von Arteriosklerose**

Fördert die Oxidation von LDL-Cholesterin - Plaquebildung  
Aktiviert Entzündungsprozesse in den Arterien.

4. **Neurotoxizität**

Fördert oxidativen Stress im Nervengewebe und Degeneration von Nervenzellen  
Zusammenhang mit Demenz, Alzheimer, Parkinson wird diskutiert.

5. **Beeinträchtigung der DNA-Reparatur**

Möglicherweise kanzerogenes Potenzial durch erhöhte DNA-Schäden.

6. **Negative Effekte in der Schwangerschaft**

Erhöhtes Homocystein ist mit Fehlbildungen beim Embryo (z. B. Neuralrohrdefekte) assoziiert. Diskutierter Zusammenhang mit Plazentainsuffizienz und Präeklampsie.

# 1. Methioninsynthase

N5-Methyl-Tetrahydrofolat-Homocystein-S-Methyltransferase

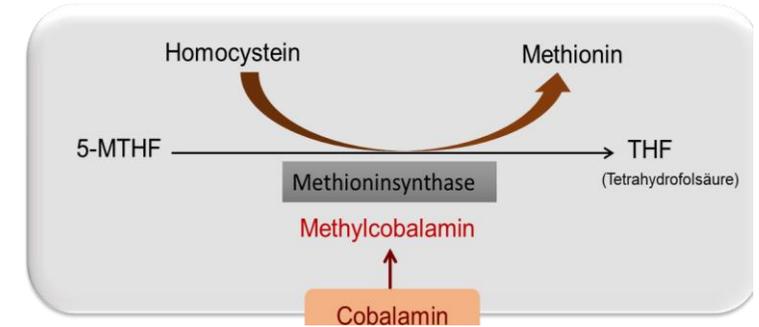
## Bei Vitamin B12-Mangel:

### 1. Re-Mythylierung von Homocystein zu Methionin gestört

→ Erhöhter Homocysteinspiegel

→ Methionin-Mangel → S-Adenosylmethionin (SAM)-Mangel (universeller Methylgruppendonor)

→ DNA-/RNA/Histon-Hypomethylierung (Epigenetik)



# 1. Methioninsynthase

N5-Methyl-Tetrahydrofolat-Homocystein-S-Methyltransferase

## Bei Vitamin B12-Mangel:

### 1. Re-Mythylierung von Homocystein zu Methionin gestört

→ Erhöhter Homocysteinspiegel

→ Methionin-Mangel → S-Adenosylmethionin (SAM)-Mangel (universeller Methylgruppendonor)

→ DNA-/RNA/Histon-Hypomethylierung (Epigenetik)

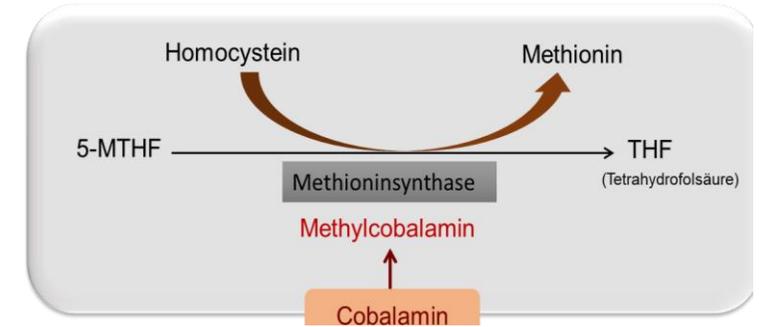
### 2. Störung des Folsäurestoffwechsels

→ sekundärer Mangel an Tetrahydrofolsäure → geringere Synthese von Adenin und Guanin und Thymin

→ DNA- und RNA-Synthese ↓

Manifestation vorrangig in Organen mit hoher Zellteilungsaktivität wie dem Knochenmark

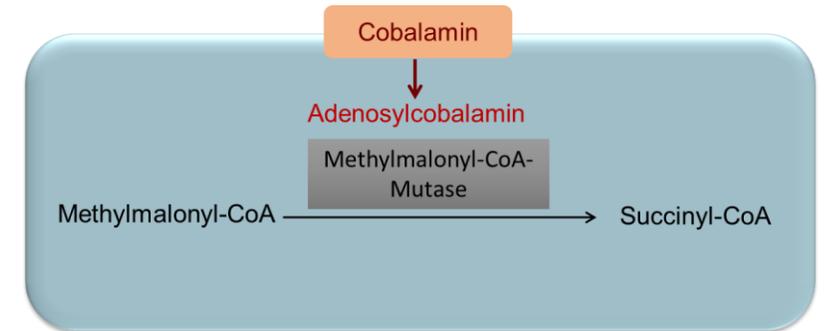
→ hyperchrome makrozytäre Anämie und allgemeine Zytopenie (hypersegmentierte Leukozyten)

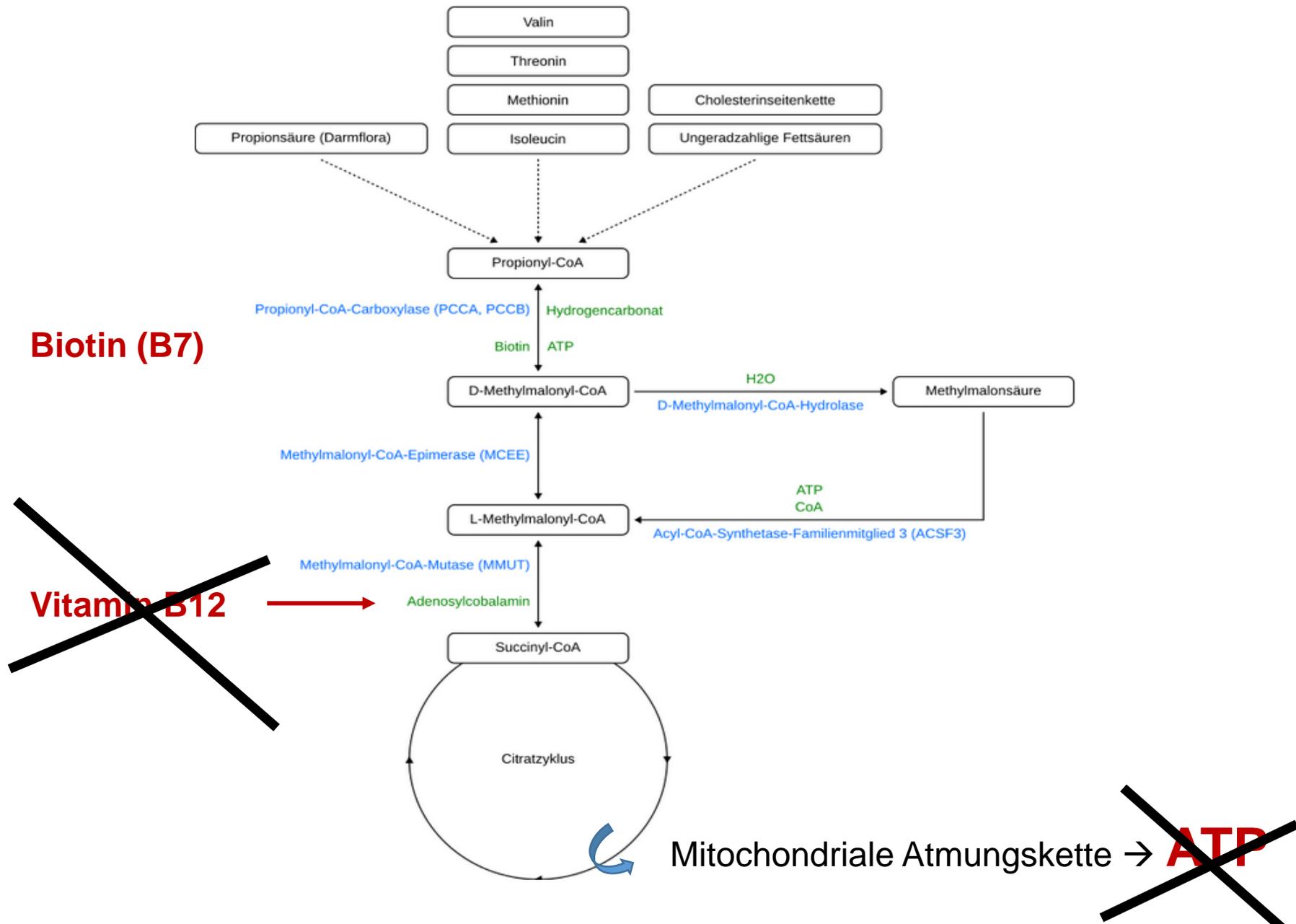


## 2. Methylmalonyl-CoA-Mutase

### Bei Vitamin B12-Mangel:

Hemmung der Einschleusung des terminalen Propionyl-CoAs ungeradzahliger Fettsäuren, sowie Teilen des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäuren Valin, Isoleucin, Threonin und Methionin in den mitochondrialen Citratzyklus





**Biotin (B7)**

~~**Vitamin B12**~~

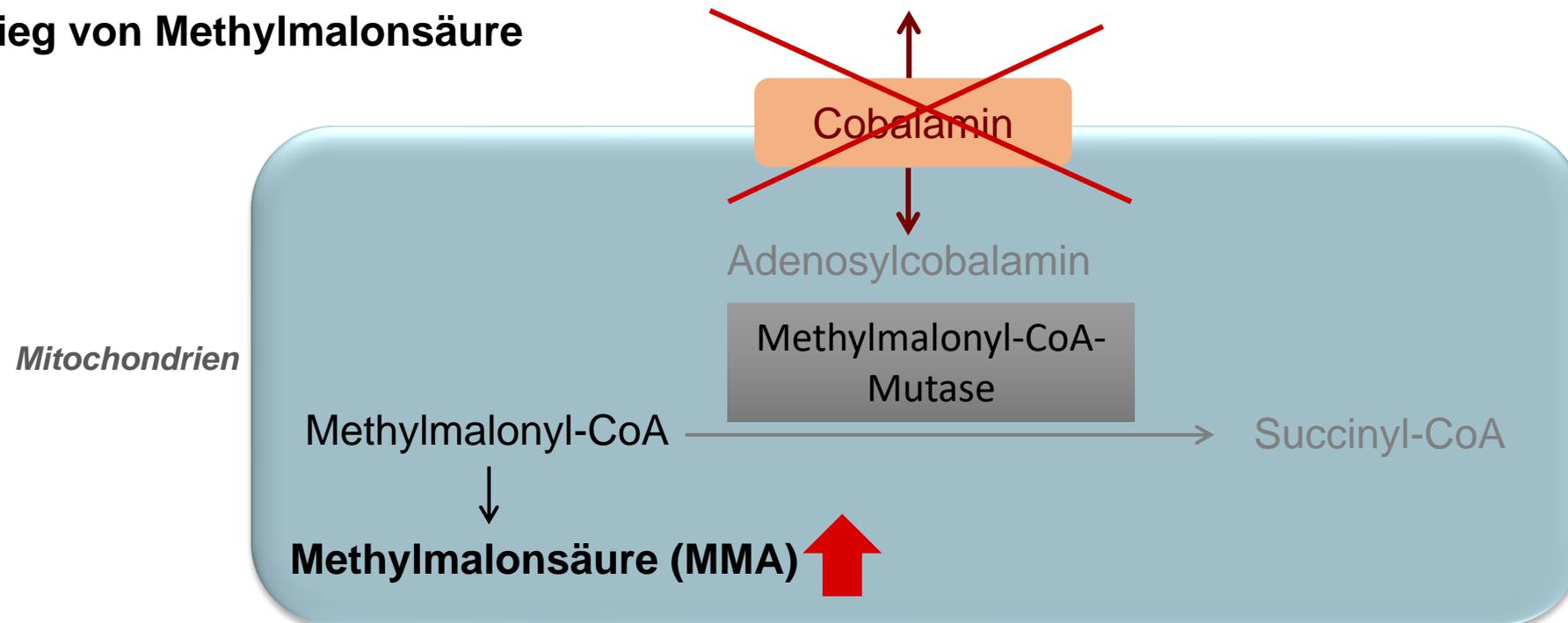
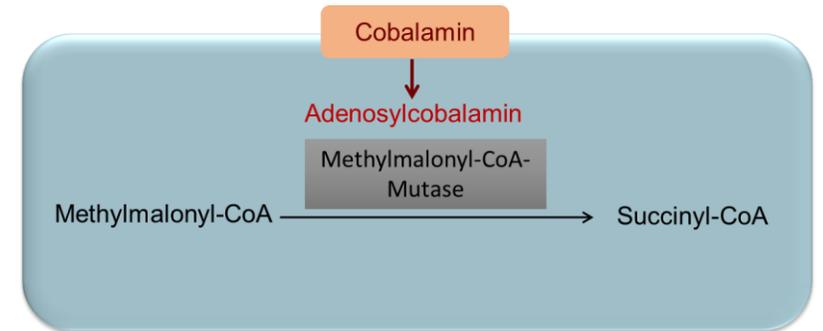
Mitochondriale Atmungskette → ~~**ATP**~~

## 2. Methylmalonyl-CoA-Mutase

### Bei Vitamin B12-Mangel:

Hemmung der Einschleusung des terminalen Propionyl-CoAs ungeradzahliger Fettsäuren, sowie Teilen des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäuren Valin, Isoleucin, Threonin und Methionin in den mitochondrialen Citratzyklus

→ Anstieg von Methylmalonsäure



## 2. Methylmalonyl-CoA-Mutase

### Bei Vitamin B12-Mangel:

Hemmung der Einschleusung des terminalen Propionyl-CoAs ungeradzahligter Fettsäuren, sowie Teilen des Kohlenstoffgerüsts der Aminosäuren Valin, Isoleucin, Threonin und Methionin in den mitochondrialen Citratzyklus

→ Anstieg von Methylmalonsäure

→ **Mitochondriales Defizit mit besondere Bedeutung im ZNS und peripheren Nervensystem**

→ **Funikuläre Myelose**

→ **Demenz, Polyneuropathie**

→ Kribbeln und Kältegefühl in Händen und Füßen,

→ Erschöpfung und Schwächegefühl,

→ Konzentrationsstörungen,

→ Psychosen

→ Haarausfall

# Die Symptome des Vitamin B12-Mangels sind gut erklärbar

## **Perniziöse Anämie/atrophische Gastritis/Zytopenien Funikuläre Myelose**

Gedächtnisschwäche bis hin zu Demenz  
Müdigkeit  
Depressive Verstimmungen  
Atemnot  
Ohnmachtsneigung  
Schwindel  
Niedriger Blutdruck  
Störungen der Bewegungskoordination  
Erhöhte Sturzneigung  
Krämpfe  
Zittern der Hände  
Kribbelnde Haut  
Unschärfe Sicht  
Konzentrationsschwäche  
Hyperpigmentierung  
Haarausfall

Pathomechanismus?

Mitochondriopathie  
ATP-Mangel

# Ursachen eines B12-Mangels

## Fehlende Zufuhr

- Veganer, Vegetarier
- Ältere Menschen (weniger tierische Produkte, weniger IF, atrophische Gastritis)

## Erhöhter Bedarf

- Schwangere, Stillende

## Malabsorption

- CED
- Zöliakie
- Kurzdarmsyndrom

# Ursachen eines B12-Mangels

**Magenoperation**

**Chron. Pankreatitis**

**Alkoholkonsum und Lebererkrankungen**

# Ursachen eines B12-Mangels

## Medikamente

Medikament/Gruppe	Mechanismus
Protonenpumpenhemmer/H2-Blocker	Verminderung der Produktion der Magensäure
Metformin	Verschiedene (Hemmung der rezeptorvermittelten Aufnahme, Veränderung der bakteriellen Besiedlung, verringerte Motilität)
Antibiotika/Antikonvulsiva	Beeinflussung des Mikrobioms, Hemmung der Resorption
Lachgas	enzymatische Inaktivierung von B12



## **Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten**

### **Drug Safety Mail 2022-34**

Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten

25.08.2022

Die britische Arzneimittelbehörde informiert über das Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel oder eines Vitamin-B12-Mangels im Zusammenhang mit dem Antidiabetikum Metformin, insbesondere bei höherer Dosierung oder längerer Behandlungsdauer sowie bei Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren (1). In den deutschsprachigen Fachinformationen wird das Risiko nicht einheitlich adressiert, z. B. (2;3). Folgende Hinweise werden gegeben (1;2):

- Das Risiko steigt mit zunehmender Dosis, Behandlungsdauer und bei Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel\*.
- Wird ein Vitamin-B12-Mangel vermutet (z. B. bei Anämie oder Neuropathie), sollte der Vitamin-B12-Spiegel im Serum überwacht werden.
- Bei Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel könnte eine regelmäßige Überwachung erforderlich sein.
- Ein Ausgleich sollte ggf. gemäß aktuellen Leitlinien erfolgen (1;2).

# Ist ein B12-Mangel häufig?

Gruppe	Häufigkeit
Gesamtbevölkerung (Europa)	5-7 %
> 65 Jahre (ältere Menschen)	10-20 %
Veganer	80-90 %
Vegetarier	10-30 %
Patienten unter Metformin	10-30 %
Patienten unter PPI-Therapie	5-15 %
Nach Magen-OP	40-60 %

## Perniziöse Anämie

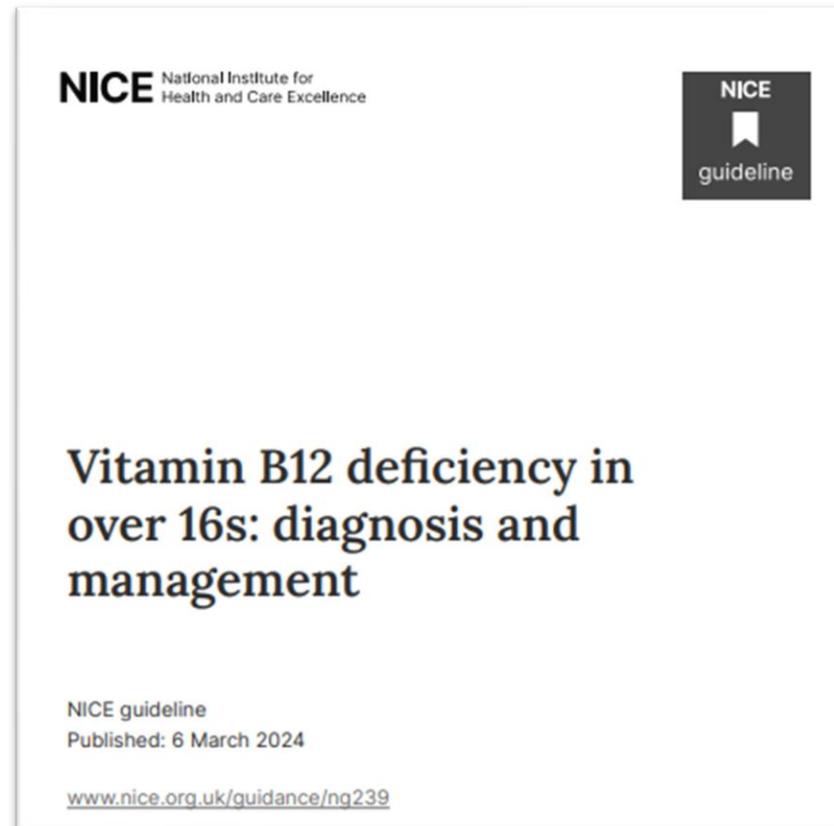
- in mehr als 30 % der Fälle dauert es bis zur Diagnose mehr als 1 Jahr
- 14 % mehr als 10 Jahre

Hooper et al. 2014

# NICE-Leitlinie zu Vit. B12

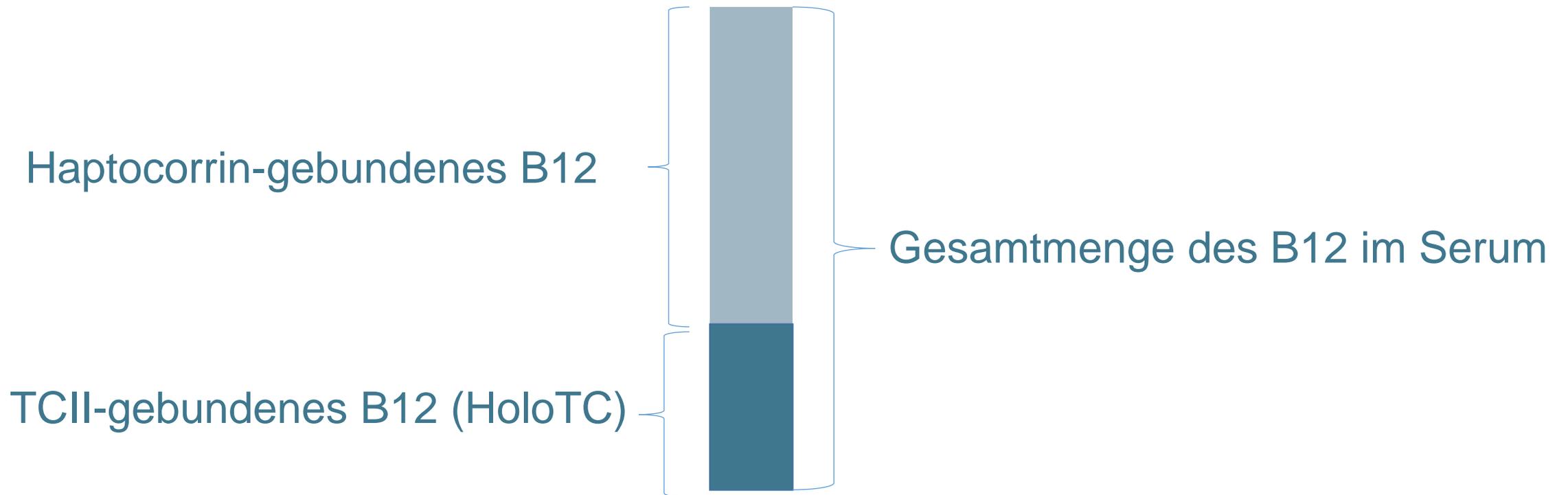
**NICE**: National Institute for Health and Care Excellence

- Unabhängige öffentliche Einrichtung
- evidenzbasierte Empfehlungen (Leitlinien)
- Bewertung neuer Medikamente und Verfahren



# Wie kann man einen B12-Mangel nachweisen?

## Gesamt-B12



# Wie kann man einen B12-Mangel nachweisen?

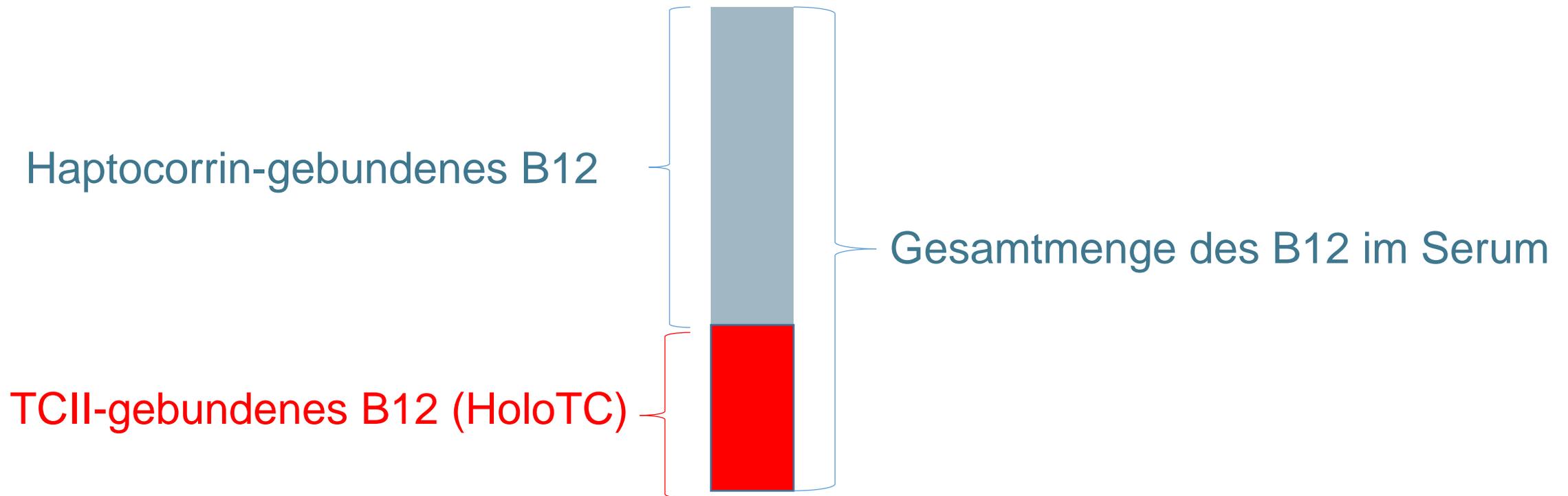
## Gesamt-B12

- misst das Vorhandensein von Vitamin B12, nicht den biologisch aktiven Anteil
- Höhere Konzentrationen bei Kindern, Schwarzen, Antikörper gegen Intrinsic Factor, erhöhtes Haptocorrin (TCI), Makro-B12
- Verminderte Konzentrationen: Schwangerschaft



# Wie kann man einen B12-Mangel nachweisen?

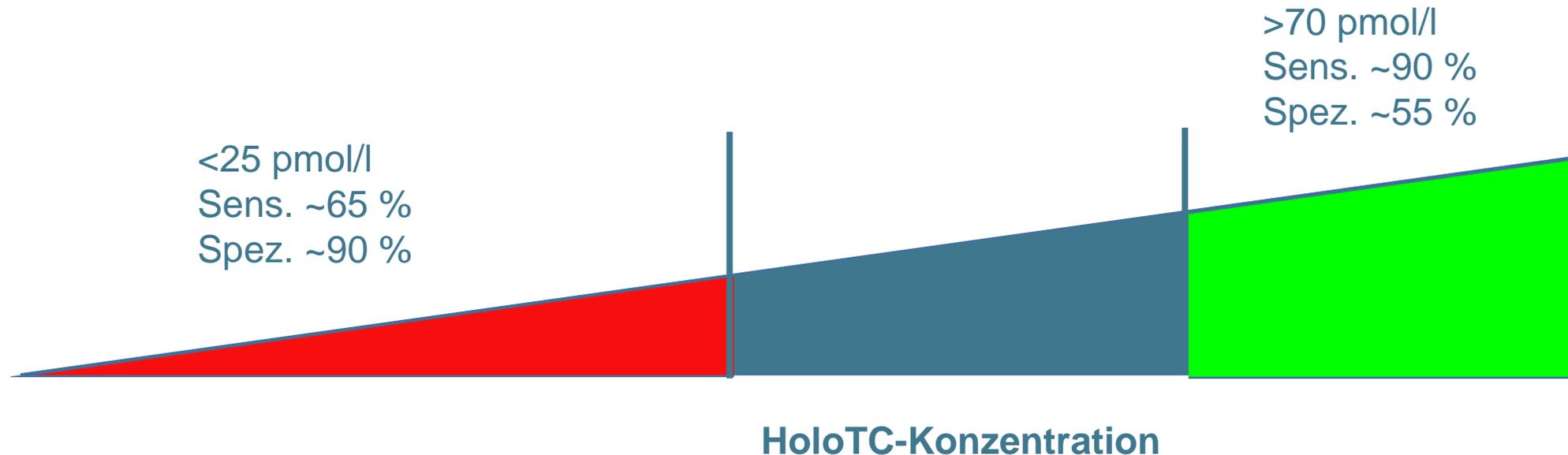
## HoloTC



# Wie kann man einen B12-Mangel nachweisen?

## HoloTC

- Surrogat für aktives Vitamin B12
- Sensitiver als Gesamt B12
- Verminderte Konzentrationen: CKD, Lebererkrankung, Schwangerschaft, Pille



# Wie kann man einen B12-Mangel nachweisen?

## Funktionelle Marker:

### Homocystein

- erhöht bei niedriger Folsäure, B2, B6, Alter, verminderter Nierenfunktion
- Vermindert bei hoher Folsäure

### Methylmalonsäure (MMA)

- Plasma/Serum oder Urin?
- Erhöht durch verminderte Nierenfunktion, Alter, etc.....

# Der schwere Vitamin B12 – Mangel ist einfach zu diagnostizieren

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S. (ECLIA)	<b>118</b>	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S. Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.	<b>13</b>	pmol/l	> 50
Methylmalonsäure i.S. <sup>o</sup> (LC-MS/MS)	<b>73</b>	µg/l	9 - 32
<p>Die Erhöhung der Methylmalonsäure (MMA) ist, zusammen mit dem Nachweis einer Holo-Transcobalaminerniedrigung (Holo-TC) ein Marker für den Vitamin B12 Mangel.</p> <p>Bei laufender Therapie (Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure) ist der Abfall einer primär erhöhten MMA ein guter Marker für eine adäquate Substitution.</p>			
Homocystein i.S. <sup>o</sup> (EIA)	<b>18.2</b>	µmol/l	< 10.0
<p>Ursachen für eine milde Erhöhung des Homocysteins sind u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>* Urämie</li><li>* Milder Vitaminmangel (Vitamin B6, B2 [jeweils EDTA], B12, Folsäure [jeweils Serum])</li><li>* Vorhandensein einer MTHFR-Mutation (thermolabile Variante)</li></ul>			

# Wie kann man einen B12-Mangel nachweisen?

## Fazit:

- keiner der konventionellen Marker ist allein ideal

## NICE-Empfehlung

- allen Patienten mit einem Symptom und einem Risikofaktor sollten getestet werden
- initialer Test: Gesamt B12 oder HoloTC (Schwangere), MMA oder HCy bei Patienten mit Lachgaskonsum
- Im Graubereich: MMA oder HCy
  
- i.m. Gabe nur bei atrophischer Gastritis, Gastrektomie oder Resektion des terminalen Ileums

# Diagnostik eines latenten Vitamin B12-Mangels

## Bioaktives (Bioverfügbares) Vitamin B12

Der ID-Vit®-Test ist ein CE- und IVD-zertifiziertes mikrobiologisches Verfahren zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von B-Vitaminen im Blut.

### Methodik:

- mikrobiologischer Assay
- spezifischer, vitaminsensitiver Mikroorganismus (z.B. Lactobacillus oder Saccharomyces) werden in einer Mikrotiterplatte gezüchtet.
- die zu testende Blutprobe wird enzymatisch vorbehandelt und dann den Mikroorganismen zugegeben.
- die Mikroorganismen wachsen nur, wenn das entsprechende Vitamin in der Probe vorhanden ist.
- das Wachstum wird dann photometrisch gemessen und mit einer Standardkurve verglichen.

### Vorteile:

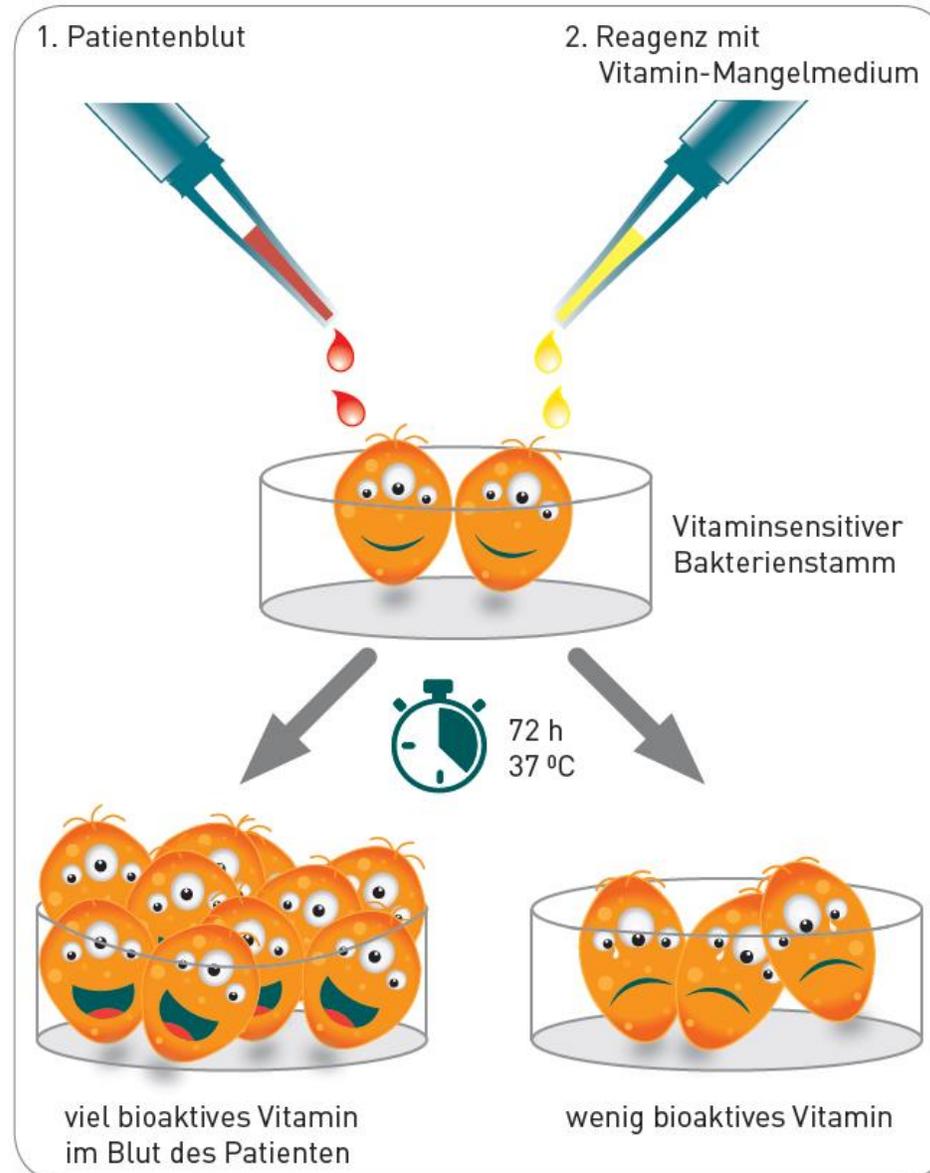
Der Test erfasst alle bioaktiven Formen eines Vitamins, nicht nur einen einzelnen Stoffwechselweg.

Durch die Erfassung der Bioverfügbarkeit können auch beginnende (funktionelle) Mängel frühzeitig erkannt werden. Der Test kann auch zur Überprüfung des Therapieerfolgs bei einer Substitutionstherapie eingesetzt werden.

### Kosten: 14,57 €

Der Test gehört nicht zum Leistungsspektrum der gesetzlichen Krankenkassen, Private Kassen übernehmen die Kosten bei gegebener Indikation.

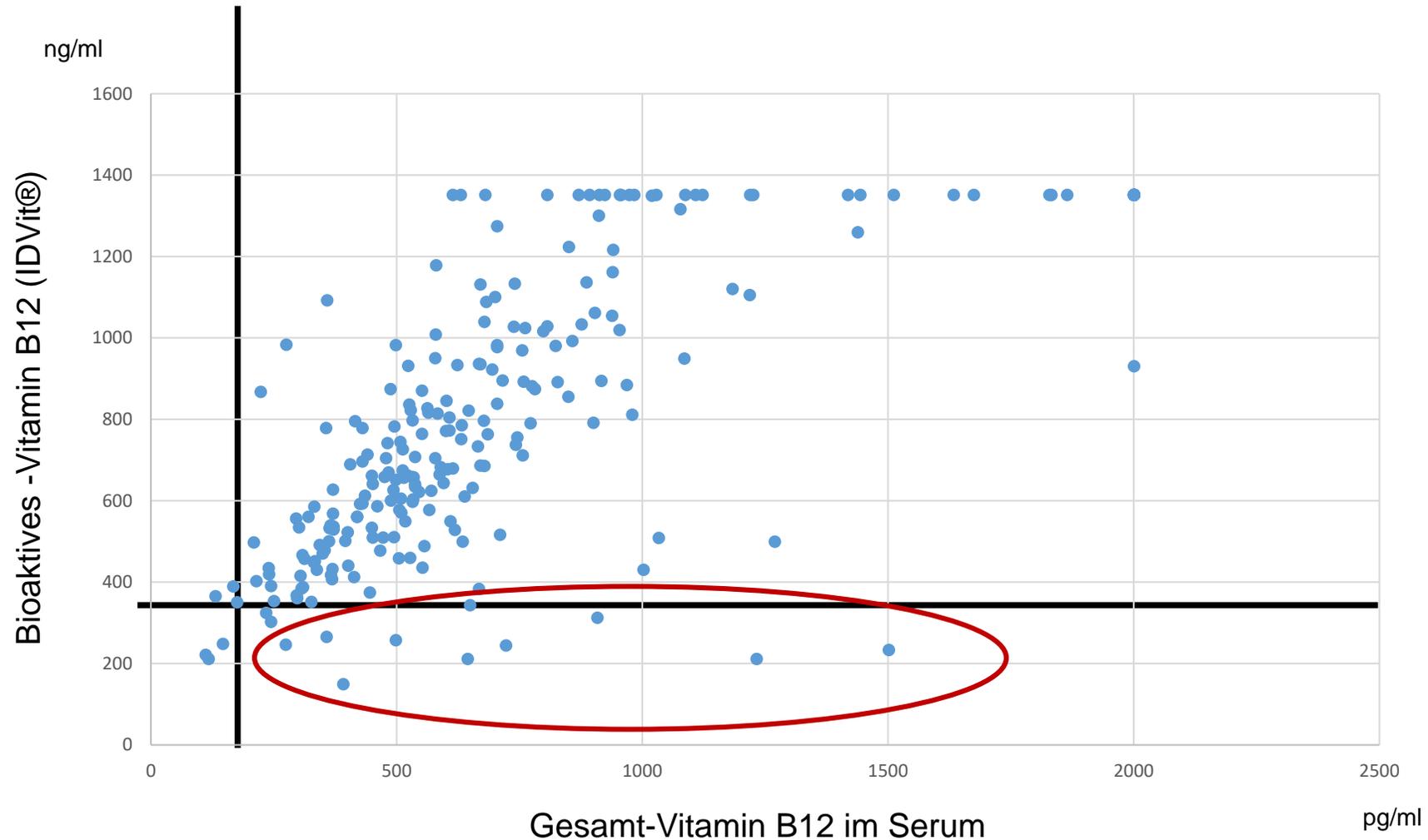
# Testprinzip „Vitamin B12 bioaktiv“

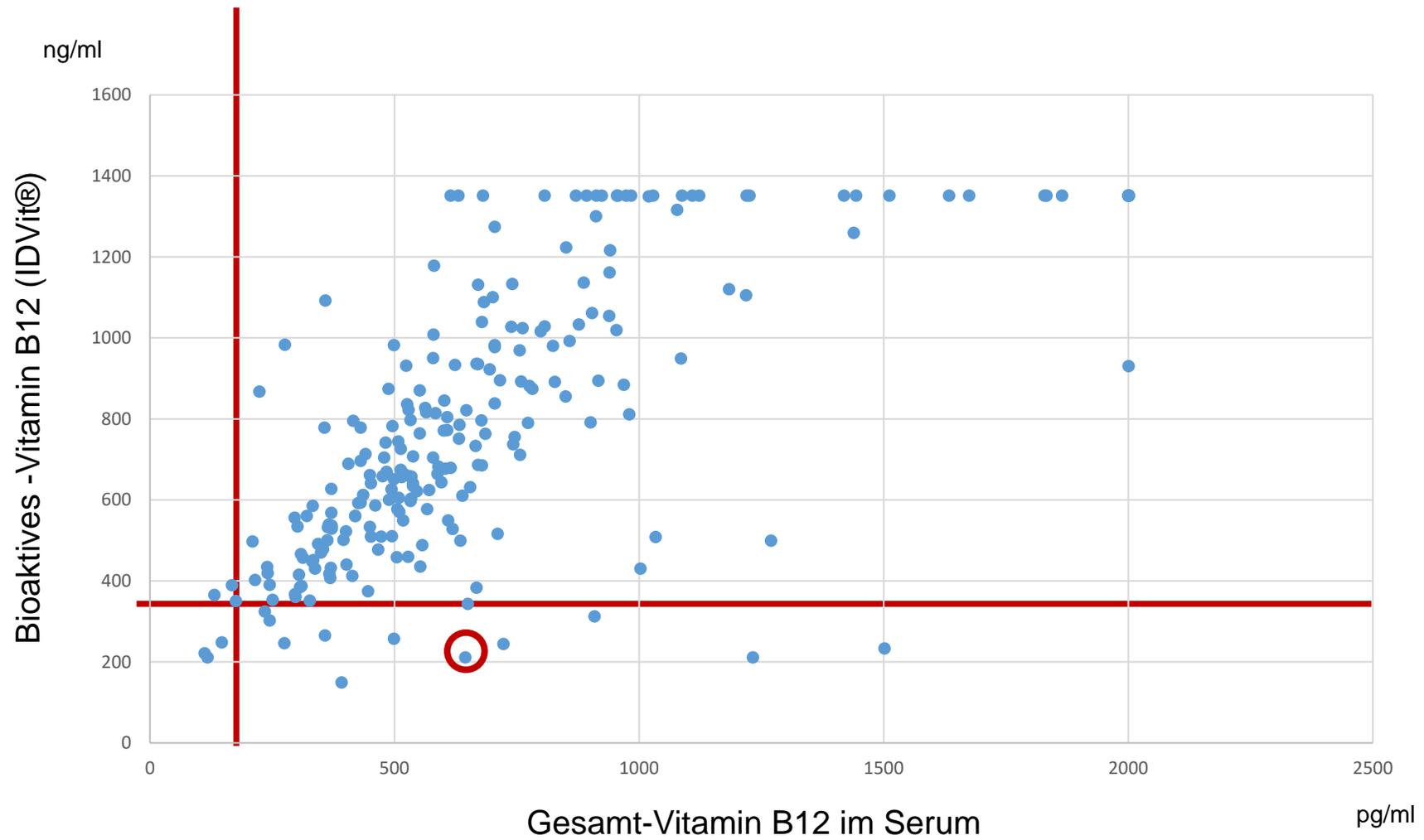


# ID-Vit®-Tests gibt es für alle 8 Vitamine der B-Reihe

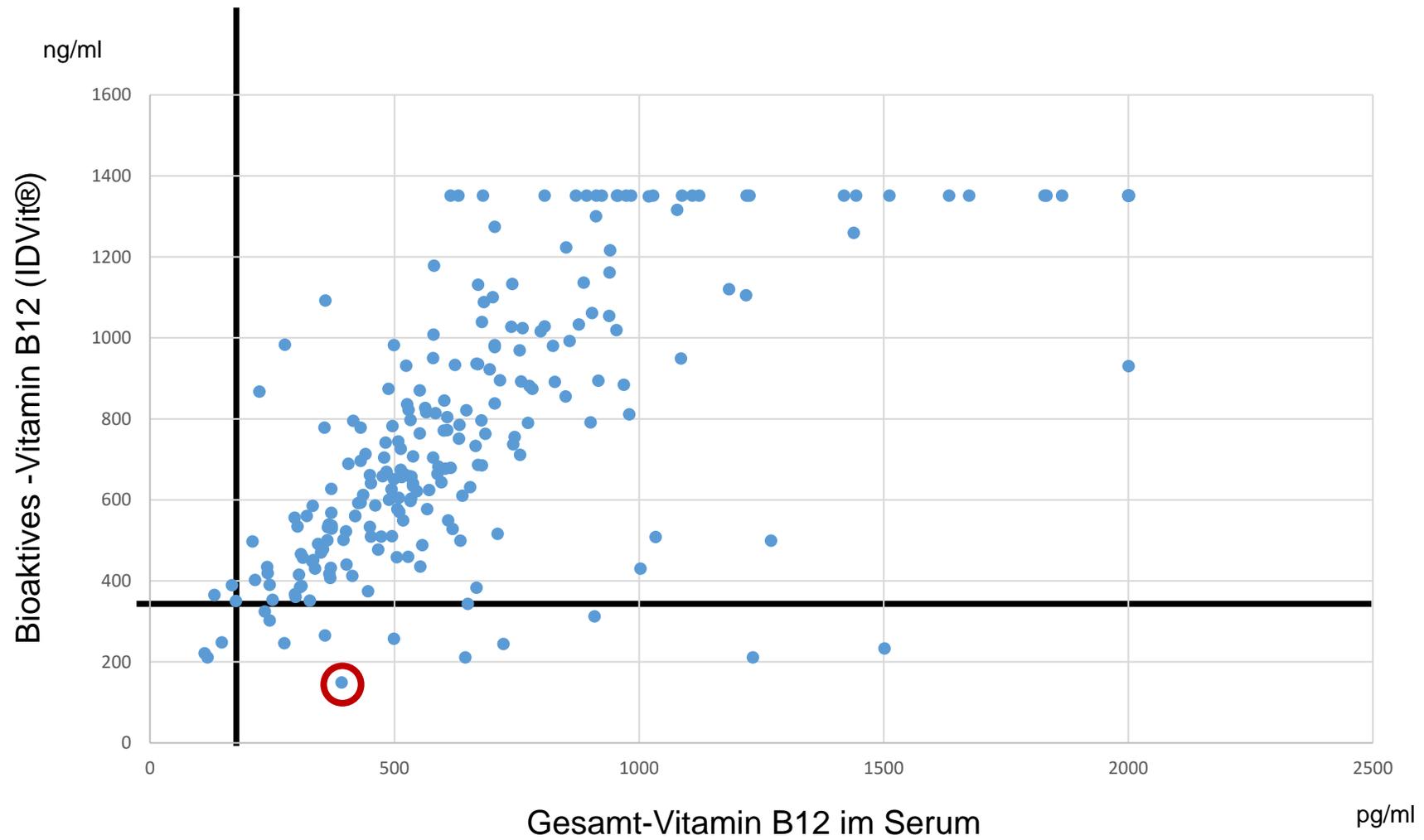
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich <sup>1</sup>
<b>Mikronährstoffe</b>			
<u>Bioaktive Vitaminanalytik</u>			
Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.			
Vitamin B1 bioaktiv i. EDTA-Blut	43.6	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	122	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	<b>4.6</b>	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	455	ng/l	> 358
Folsäure bioaktiv i. EDTA-Blut	123	µg/l	> 100
Biotin (Vitamin H) bioaktiv i.S.	<b>756</b>	ng/l	> 1250
Vitamin B3 (Nicotinamid) bioaktiv	<b>12.4</b>	µg/l	> 17.0
Pantothensäure (B5) bioaktiv i.S.	38.9	µg/l	> 36.0

# Statistisch zeigt sich eine sehr gute Korrelation zwischen dem ID-Vit®-Test und dem Vitamin B12 im Serum



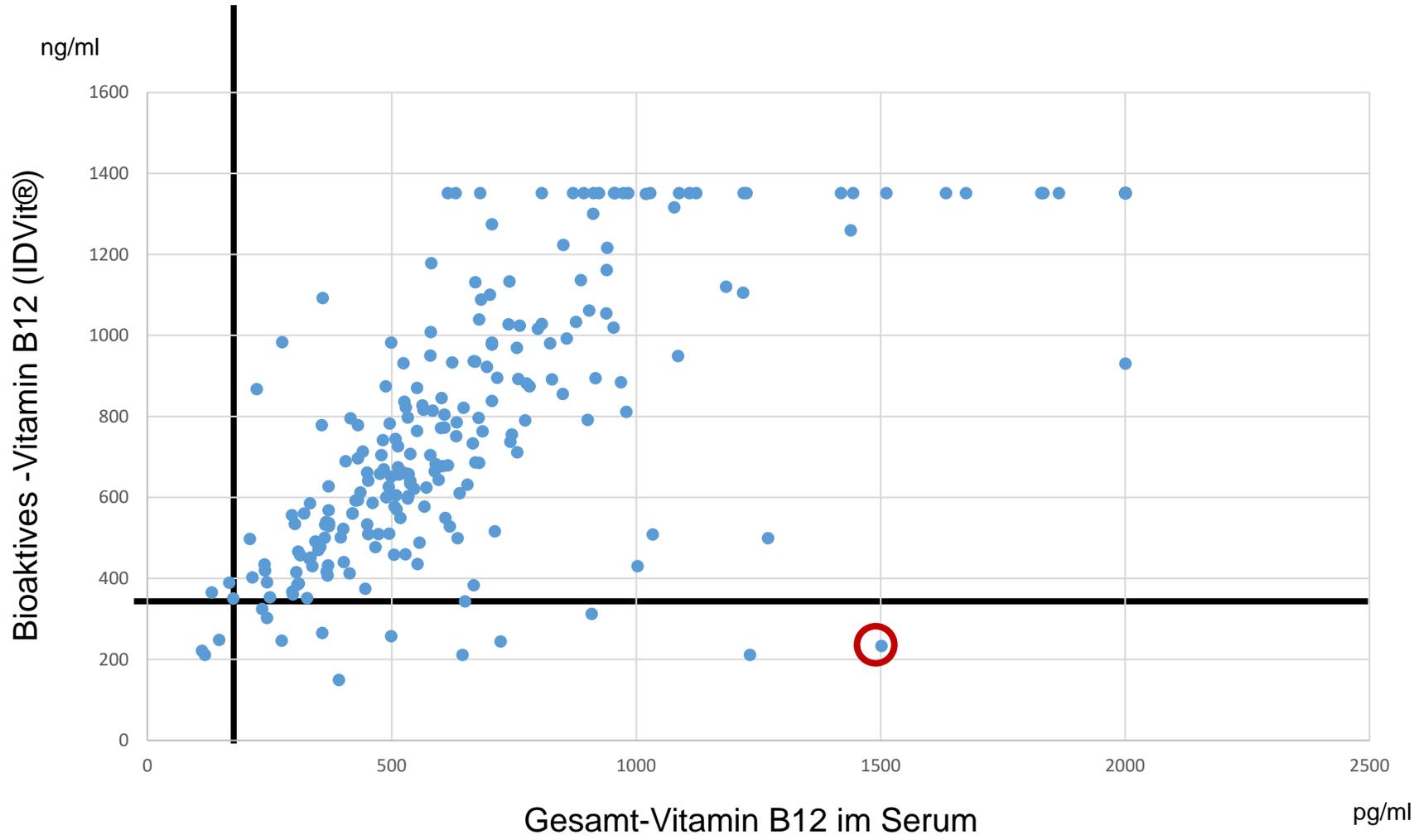


Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
<b>Mikronährstoffe</b>			
Vitamin B12 i.S. (CMIA)	620	pg/ml	187 - 883
<u>Bioaktive Vitaminanalytik</u>			
Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatororganismen.			
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	<b>203</b>	ng/l	> 358
Das Vitamin B12 liegt funktionell auf zu niedrigem Niveau bei normalem Gesamt-Vitamin B12. Dieses spricht für einen erhöhten Anteil an inaktivem B12. Eine Substitution ist zu empfehlen.			



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
<b>Mikronährstoffe</b>			
Vitamin B12 i.S. (CMIA)	354	pg/ml	187 - 883
<u>Bioaktive Vitaminanalytik</u>			
Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.			
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	<b>182</b>	ng/l	> 358
Das Vitamin B12 liegt funktionell auf zu niedrigem Niveau bei normalem Gesamt-Vitamin B12. Dieses spricht für einen erhöhten Anteil an inaktivem B12. Eine Substitution ist zu empfehlen.			
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S.	55	pmol/l	> 50
>50 pmol/l	VitaminB12-Mangel unwahrscheinlich		
25 - 50 pmol/l	Graubereich: Die Bestimmung von Methylmalonsäure (MMA) als metabolischer Marker für intrazelluläres Vitamin B12-Defizit wird empfohlen.		
<25 pmol/l	Mangel an aktivem Vitamin B12		
Methylmalonsäure i.S.° (LC-MS/MS)	<b>43</b>	µg/l	9 - 32

# Wiederholt sehr hohes Gesamt-Vitamin B12 ohne Substitution ?



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
<b>Mikronährstoffe</b>			
Vitamin B12 i.S. (CMIA)	<b>1500</b>	pg/ml	187 - 883
<b><u>Bioaktive Vitaminanalytik</u></b>			
Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.			
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	<b>219</b>	ng/l	> 358
Das Vitamin B12 liegt funktionell auf zu niedrigem Niveau bei normalem Gesamt-Vitamin B12. Dieses spricht für einen erhöhten Anteil an inaktivem B12. Eine Substitution ist zu empfehlen.			
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S.	<b>34</b>	pmol/l	> 50
>50 pmol/l	VitaminB12-Mangel unwahrscheinlich		
25 - 50 pmol/l	Graubereich: Die Bestimmung von Methylmalonsäure (MMA) als metabolischer Marker für intrazelluläres Vitamin B12-Defizit wird empfohlen.		
<25 pmol/l	Mangel an aktivem Vitamin B12		
Homocystein i. sauren Citratplasma°	<b>18.5</b>	µmol/l	< 10.0

# Erklärungsmöglichkeiten für „falsch hohe“ Gesamt-B12-Konzentration im Serum:

1. Untersuchung zeitlich zu nah nach der Gabe von Vitamin-B12-Präparaten durchgeführt
2. Störung der Vitamin-B12-Konzentrationsmessung durch IgG/IgM-Vitamin-B12-Immunkomplexe („Makro B12“) oder Autoantikörper gegen den Intrinsic-Faktor  
→ Intrinsic-Faktor-AaK ausschließen, bioaktiven Vitamin-B12-Assay verwenden,
3. Erkrankungen, die die Produktion von Haptocorrinen /Transcobalaminen steigern, z.B.
  - Lebererkrankungen (Hepatitis, Leberzirrhose, alkoholische Leber)
  - Tumorerkrankungen (Leber, Brust, Darm, Magen, Bauchspeicheldrüse)
  - Blutkrankheiten (CML, Polycythaemia vera, Myelofibrose, Hypereosinophiles Syndrom, akute Leukämie)
4. Verwertungsstörung, d.h. es ist nicht genügend Transcobalamin II-gebundenes Vitamin B12 (HoloTC) verfügbar. → Empfehlung: Messung des HoloTC.
5. Darmerkrankungen → bakterielle Überwucherung im Darm erhöhte Produktion von Vitamin-B12-Analoga durch definierte Bakterien.
6. Eher selten: Retention der Transportproteine bei Nierenerkrankungen

# Vitamin B12 - Substitution

bei Autoantikörper-bedingten B12-Mangel....  
(Perniziöser Anämie und Autoimmungastritis)

→ möglichst parenteraler Einsatz von Vitamin B12

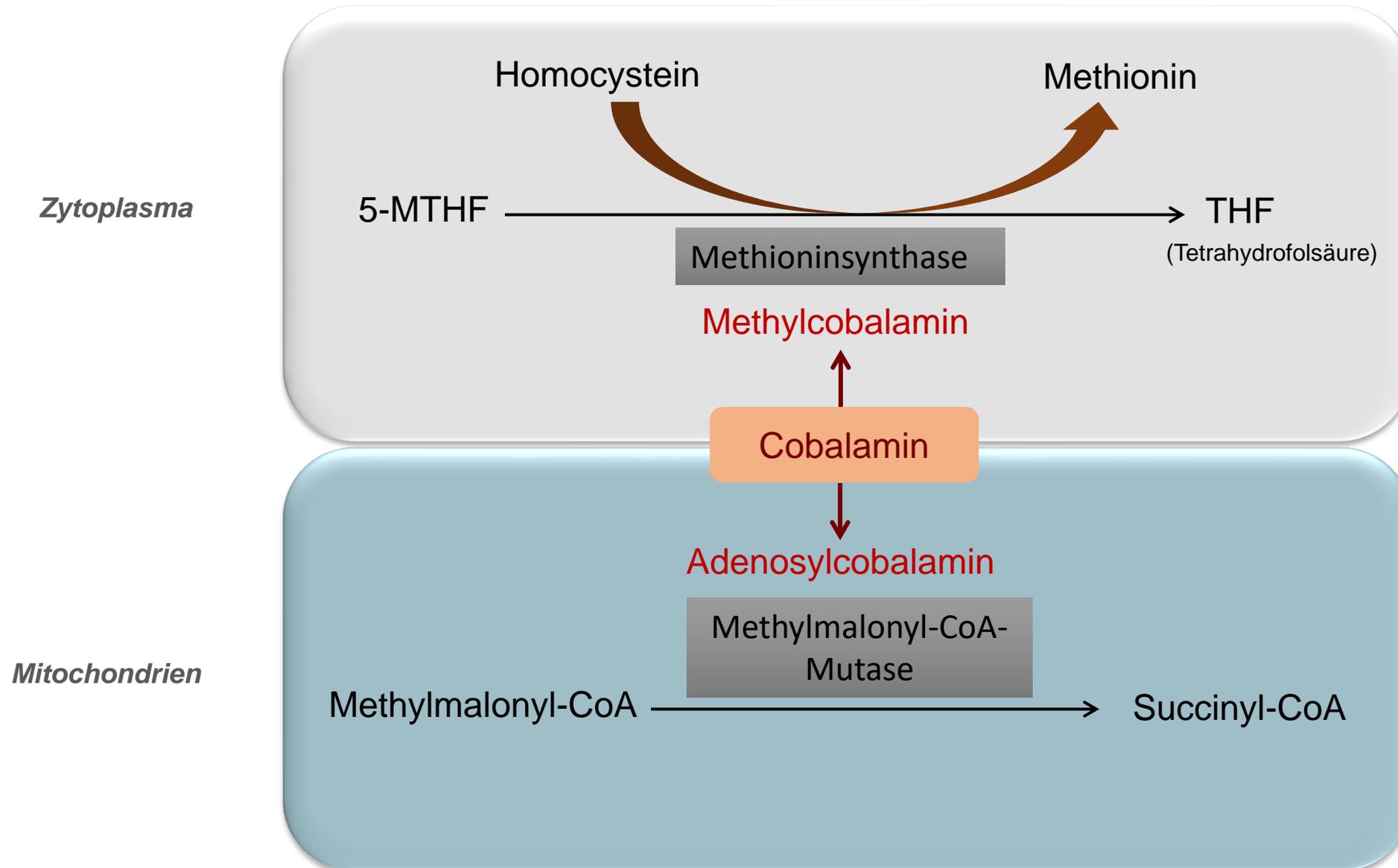
## Orale Substitution:

Vielfach verfügbar sind Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin-Präparate (preiswert herstellbar, hohe Stabilität)

## **Adenosylcobalamin und Methylcobalamin**

→ nur über spezielle Apotheken in Rezepturherstellung oder aus dem Ausland)

# Rationale für den Einsatz von Adenosylcobalamin und Methylcobalamin



# Ursachenabklärung

Zu den häufigsten Ursachen eines Vitamin B12-Mangels zählt die atrophische Gastritis.

- chronische Gastritis → *Zerstörung der Magenschleimhaut*
- Entwicklung über längeren Zeitraum



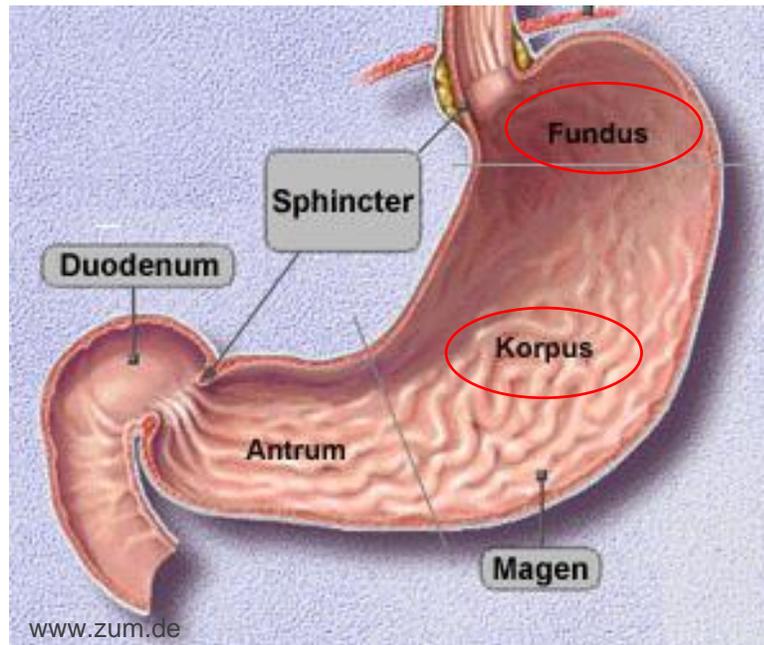
Typ **A** = **Autoimmungastritis**

Typ **B** = **Bakteriell** (ca. 80 %)

Typ **C** = **Chemisch-toxisch** (ca. 15 %)

# Autoimmungastritis

- Ursache bisher unklar → möglicher Zusammenhang mit *Helicobacter pylori*-Infektion
- schädigt hauptsächlich den Magenfundus und –korpus
- immunpathologische Marker → Autoantikörper



# Autoimmungastritis

## Epidemiologie

- jede Altersgruppe möglich, aber häufiger bei > 60-Jährigen
- höhere Prävalenz bei Frauen
- Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen möglich (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Typ 1-Diabetes, Morbus Addison, Vitiligo)

# Autoimmungastritis

Autoantikörper (AAk) sind immunpathologische und diagnostisch relevante Marker der Autoimmungastritis und perniziösen Anämie.

## 1. AAk gegen Parietalzellen



→ verringerte Intrinsic-Faktor-Produktion

## 2. AAk gegen Intrinsic-Faktor



→ Blockade der Funktion des Intrinsic-Faktors

# Autoimmungastritis

## Folgen der Autoantikörperantwort....

- Entwicklung von Hypo-/Achlorhydrie
- Eisenmalabsorption
- Hypergastrinämie ( → *Magenkarzinom* )
- Intrinsic-Faktor-Mangel ( → *B12-Mangel* )



# Autoimmungastritis

Ärztlicher Befundbericht



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
CRP i.S.	10.6	mg/l	< 5.0
Vitamin B12 i.S.	118	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S. Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.	13	pmol/l	> 50
Parietalzell-AAk i.S.	<b>grenzwertig</b>		negativ
Intrinsic-Faktor-AAk i.S. Autoantikörper (AAk) gegen Parietalzellen (PCA) und Intrinsic-Faktor (IF-AAk) gelten als Marker-Antikörper für die Autoimmungastritis und der damit verbundenen perniziösen Anämie (Vitamin B12-Mangel-Syndrom).	73.5	U/ml	< 6.0

→ Serologischer Hinweis auf das Vorliegen einer Autoimmungastritis

→ Positive Intrinsic-Faktor-AAk deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Entwicklung einer perniziösen Anämie hin

# Autoantikörper

- Autoimmungastritis: ~100 % positiv für PCA, 60-70 % für anti-IF
- CAVE: PCA auch bei Typ 1-Diabetes (ca. 20 %), Hashimoto-Thyreoiditis (ca. 30 %), Autoimmunadrenalitis (ca. 40 %), Gesunde (5-10%)

## Umweltfaktoren & Gesundes Altern



Epigenetische Veränderung

Immunalterung

Oxidativer Stress

Entzündung

Stammzellverluste

Stoffwechselschäden

Mikrobiomveränderung

### Unsere Referenten sind u. a.

Dr. Joé Diederich

Dr. Stefan Dietsche

Dr. Keren Grafen

Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk

Peter Hensinger

Dr. Christiane Kupsch

Dr. Hermann Kruse

Dr. Kurt E. Müller

PD Dr. Michael Nehls

Dr. Helena Orfanos-Boeckel

Dr. Sebastian Prochnow

Matthias Salewski

Dr. Anne Schönbrunn

Prof. Dr. Lutz Schomburg

Prof. Dr. Rainer H. Straub

Andrea Thiem

Prof. Dr. Hans-Dieter Volk

Dr. Volker von Baehr

Festvortrag von Dr. Kurt E. Müller:

**Rückblick auf über 30 Jahre Klinische Umweltmedizin**

Online-Anmeldung:

**umjt.de**

Die Registrierung zum Kongress erfolgt  
über das Online-Formular auf:

[www.dbu-online.de/veranstaltungen/kongress-anmeldung](http://www.dbu-online.de/veranstaltungen/kongress-anmeldung)



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!!

[o.frey@imd-berlin.de](mailto:o.frey@imd-berlin.de)

[v.baehr@imd-berlin.de](mailto:v.baehr@imd-berlin.de)