

Hinweis:

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den behandelnden Arzt oder das Krankenhaus erfolgt.

Vitamin B12-Mangel

Pathophysiologie und Labordiagnostik

Dr. rer. nat. Brit Kieselbach

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Klinik des Vitamin-B12-Mangels

Hämatologische Symptome:

- Anämie (Schwächegefühl, Müdigkeit, Blässe)

Klinik des Vitamin-B12-Mangels

Hämatologische Symptome:

- Anämie (Schwächegefühl, Müdigkeit, Blässe)

Gastrointestinale Beschwerden:

- Dyspepsie (Übelkeit, Erbrechen), Diarrhoe, Verstopfung, Schleimhautveränderungen, Glossitis, Typ A-Gastritis

Klinik des Vitamin-B12-Mangels

Hämatologische Symptome:

- Anämie (Schwächegefühl, Müdigkeit, Blässe)

Gastrointestinale Beschwerden:

- Dyspepsie (Übelkeit, Erbrechen), Diarrhoe, Verstopfung, Schleimhautveränderungen, Glossitis, Typ A-Gastritis

Neuropsychiatrische Symptome:

- Erkrankung des Nervensystems mit z.B. schmerzhaften Parästhesien, Paresen, Gangunsicherheit
- Neuropsychiatrisch (Verwirrtheit, Gedächtnisstörung, Apathie, Depression, Demenz)

Es gibt zahlreiche Ursachen für B12-Mangel

1. mangelnde Aufnahme → Malassimilation

(Gastritis, Darmerkrankungen, Resektion, Medikamente, Alkohol)

Es gibt zahlreiche Ursachen für B12-Mangel

1. mangelnde Aufnahme → Malassimilation

(Gastritis, Darmerkrankungen, Resektion, Medikamente, Alkohol)

2. mangelnde Zufuhr → Mangelernährung

(vegetarische, vegane Ernährung)

Es gibt zahlreiche Ursachen für B12-Mangel

1. mangelnde Aufnahme → Malassimilation

(Gastritis, Darmerkrankungen, Resektion, Medikamente, Alkohol)

2. mangelnde Zufuhr → Mangelernährung

(vegetarische, vegane Ernährung)

3. erhöhter B12-Bedarf

(Schwangerschaft, Leukämie, Fischbandwurmbefall, chronische Infektionen)

Vitamin B12 = Cobalamin

- ausschließlich von Mikroorganismen gebildet
- zählt zu den essentiellen Vitaminen
- spielt wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselwegen
(Nukleinsäure-Synthese, Aminosäure- und Fettsäure-Stoffwechsel)

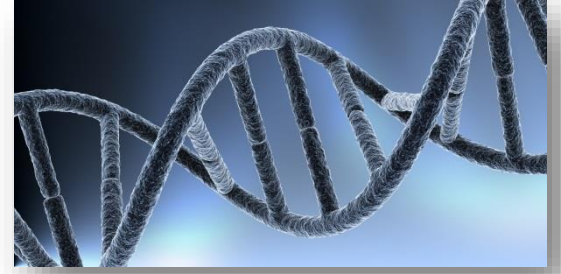
Vitamin B12 = Cobalamin

- ausschließlich von Mikroorganismen gebildet
- zählt zu den essentiellen Vitaminen
- spielt wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselwegen
(Nukleinsäure-Synthese, Aminosäure- und Fettsäure-Stoffwechsel)

→ Vitamin B12 ist an entscheidenden biologischen Prozessen beteiligt!

Funktionen des Cobalamins

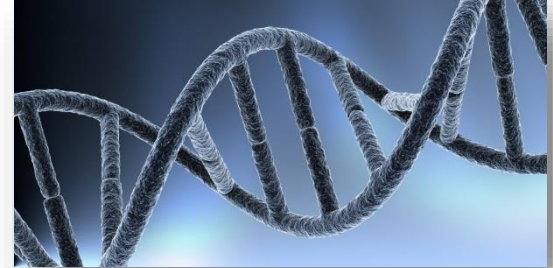
- Zellteilung
 - *DNA-/RNA-Synthese*



Funktionen des Cobalamins

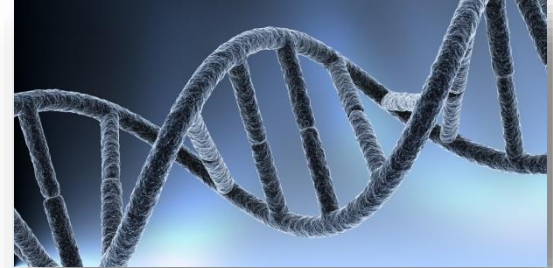
- Zellteilung
 - *DNA-/RNA-Synthese*

- Hämatopoese
 - *z.B. Erythropoese (Bildung der Erythrozyten durch Zellteilung/-reifung aus unreifen kernhaltigen Vorstufen im Knochenmark)*

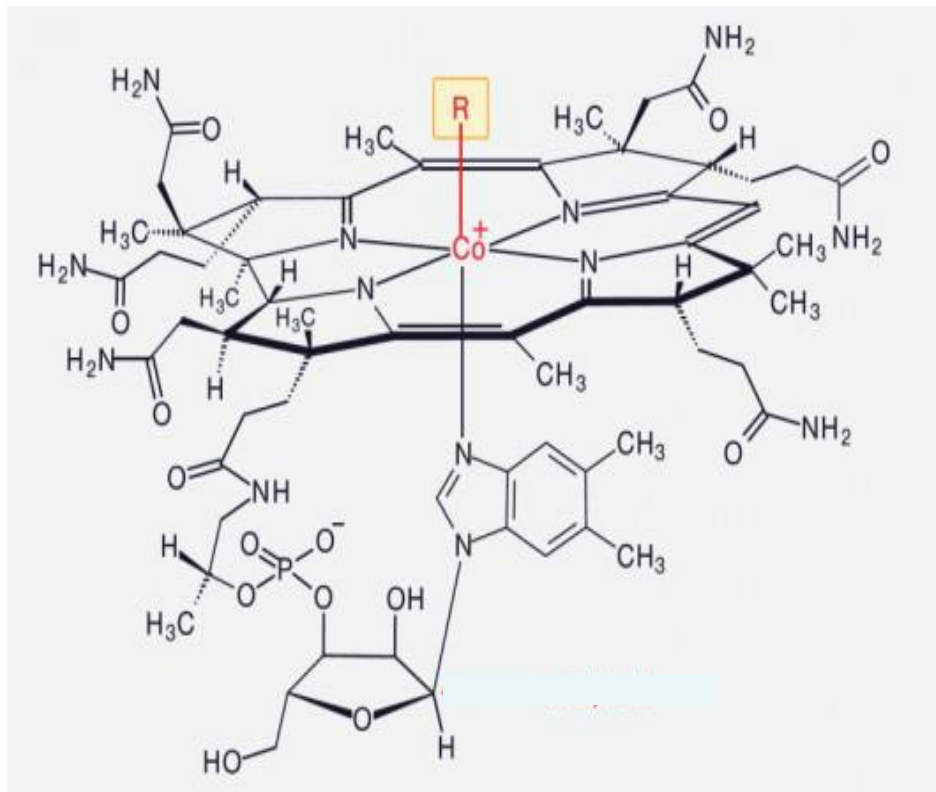


Funktionen des Cobalamins

- Zellteilung
 - *DNA-/RNA-Synthese*
- Hämatopoese
 - *z.B. Erythropoese (Bildung der Erythrozyten durch Zellteilung/-reifung aus unreifen kernhaltigen Vorstufen im Knochenmark)*
- Funktion des Nervensystems
 - *z.B. Synthese von Myelin und Neurotransmittern*

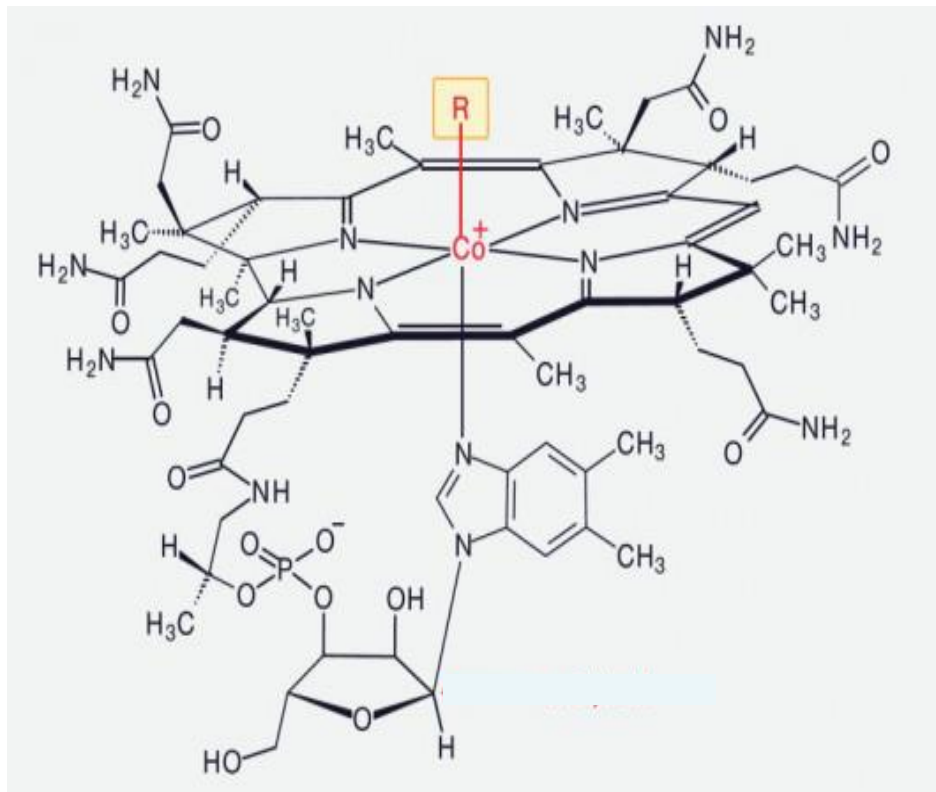


Vitamin B12 ist ein Sammelbegriff für sechs Cobalamin-Formen.



R	Name
-CN	Cyanocobalamin
-OH	Hydroxocobalamin
H ₂ O	Aquacobalamin
NO ₂	Nitritocobalamin
-CH ₃	Methylcobalamin
5`-Desoxyadenosyl	Adenosylcobalamin

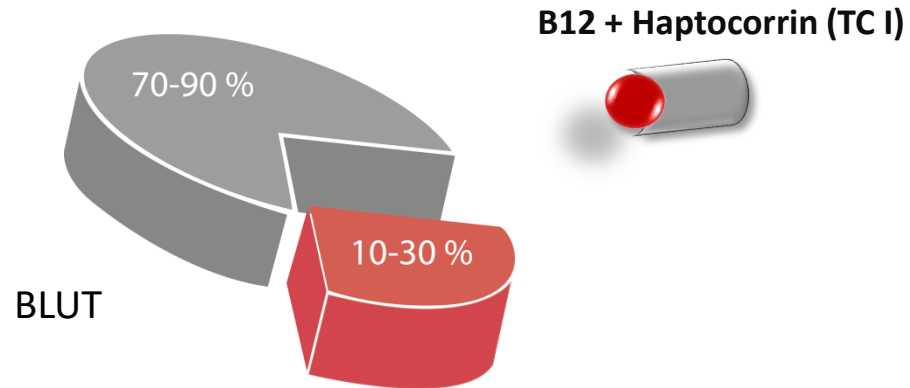
Vitamin B12 ist ein Sammelbegriff für sechs Cobalamin-Formen.



R	Name
-CN	Cyanocobalamin
-OH	Hydroxocobalamin
H ₂ O	Aquacobalamin
NO ₂	Nitritocobalamin
-CH ₃	Methylcobalamin
5`-Desoxyadenosyl	Adenosylcobalamin

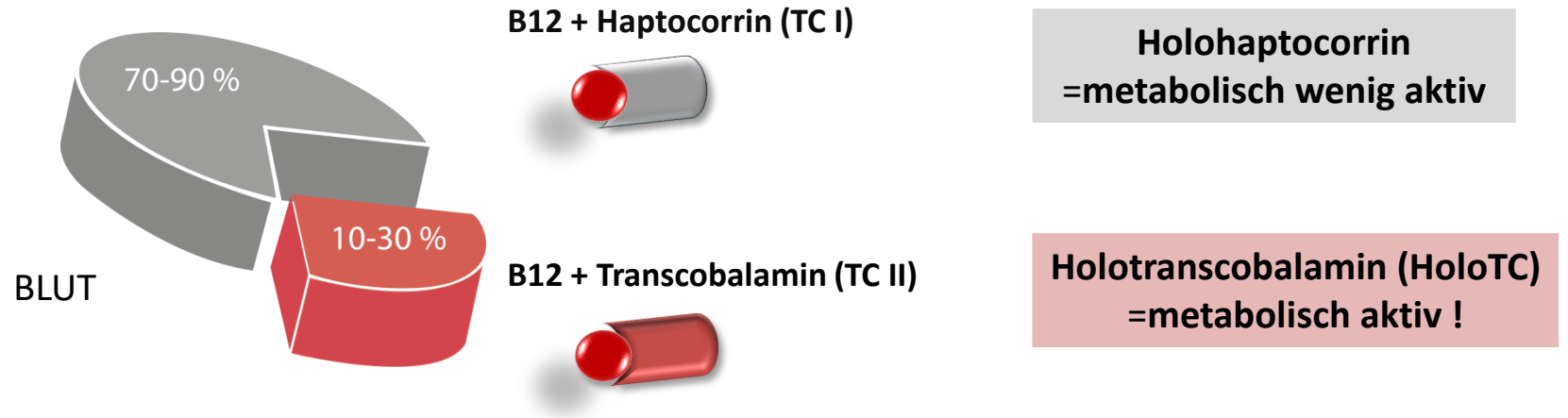
metabolisch aktive Coenzyme!

Zelluläre Aufnahme von Cobalamin

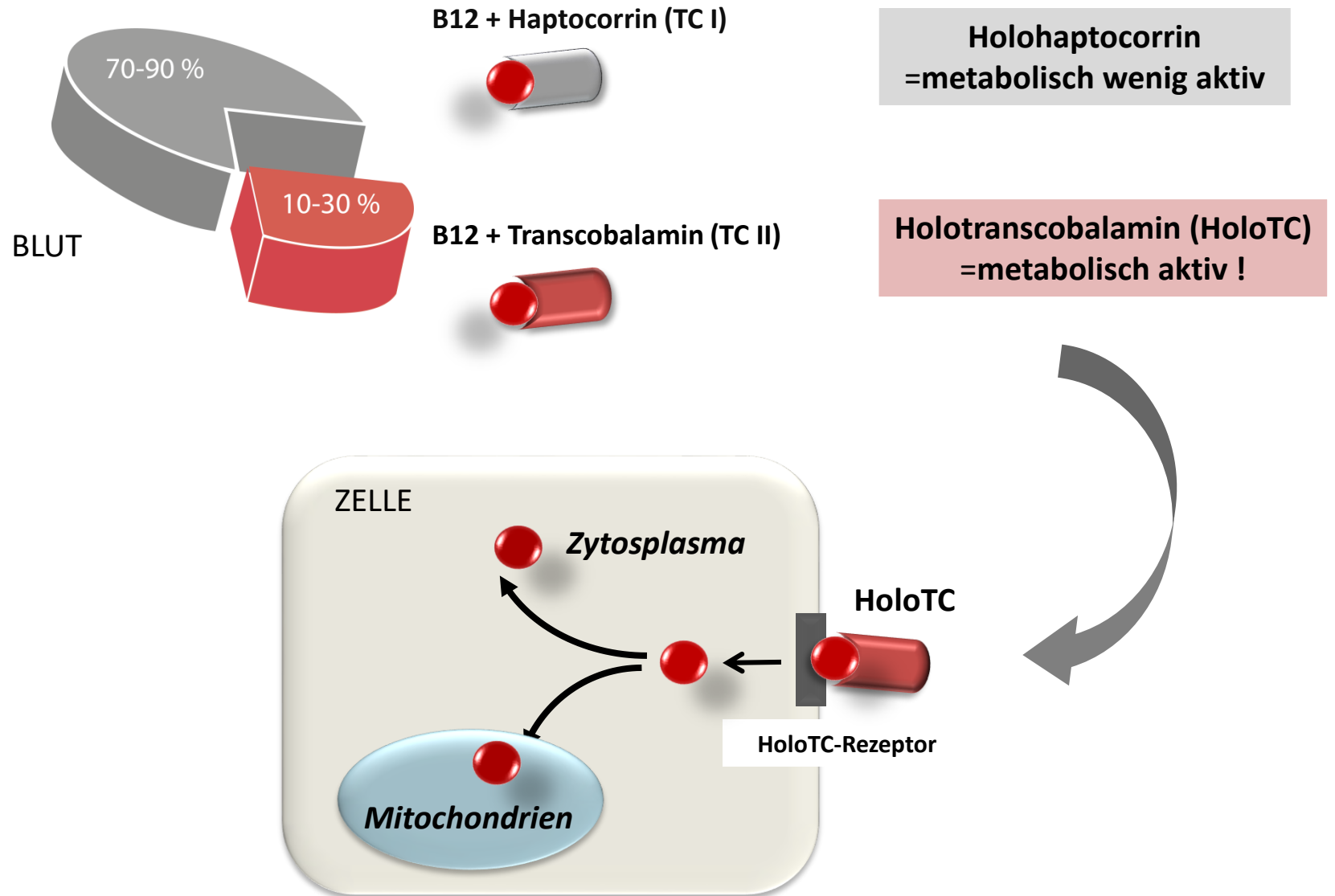


Holohaptocorrin
=metabolisch wenig aktiv

Zelluläre Aufnahme von Cobalamin



Zelluläre Aufnahme von Cobalamin



Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.

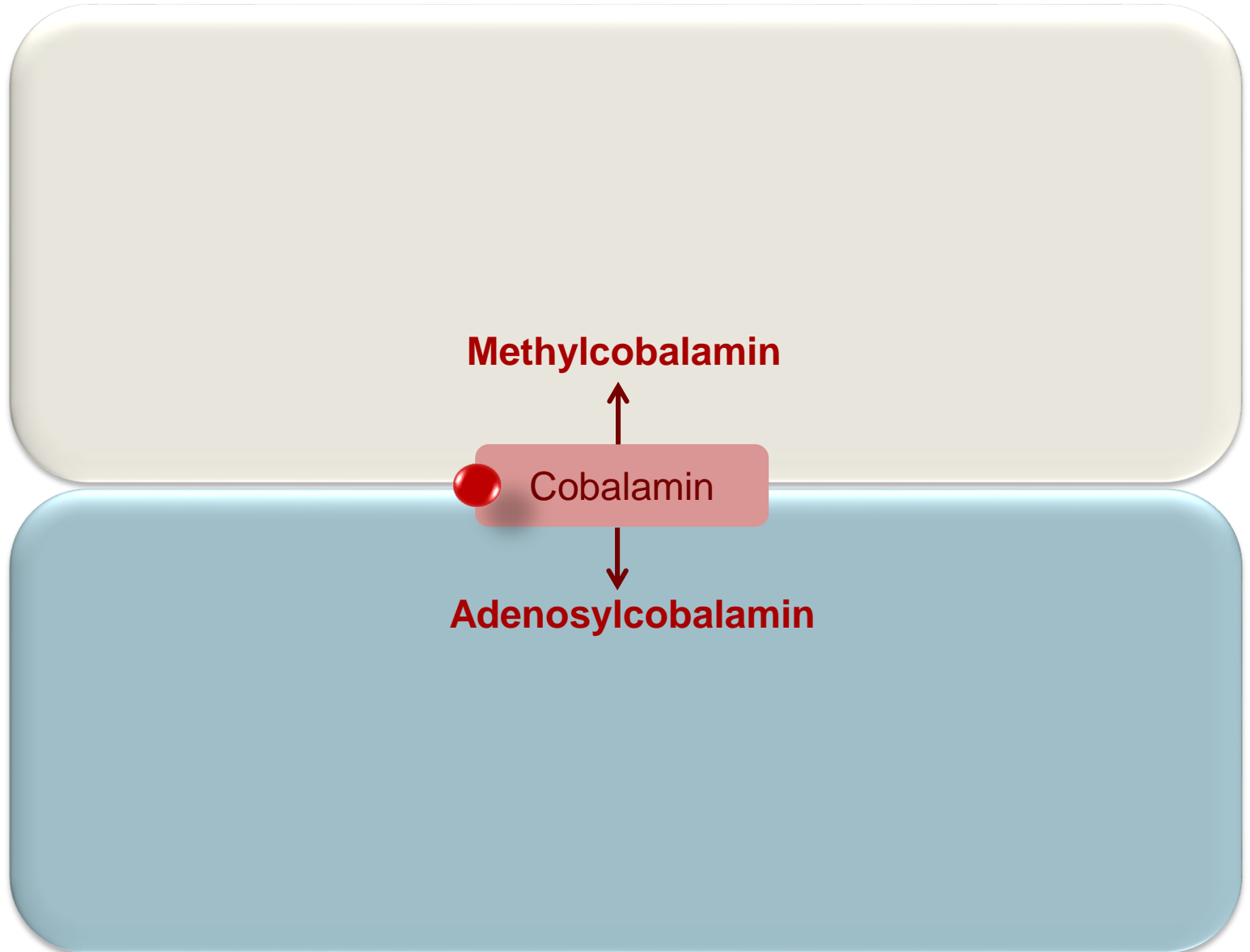
Zytoplasma

Methylcobalamin

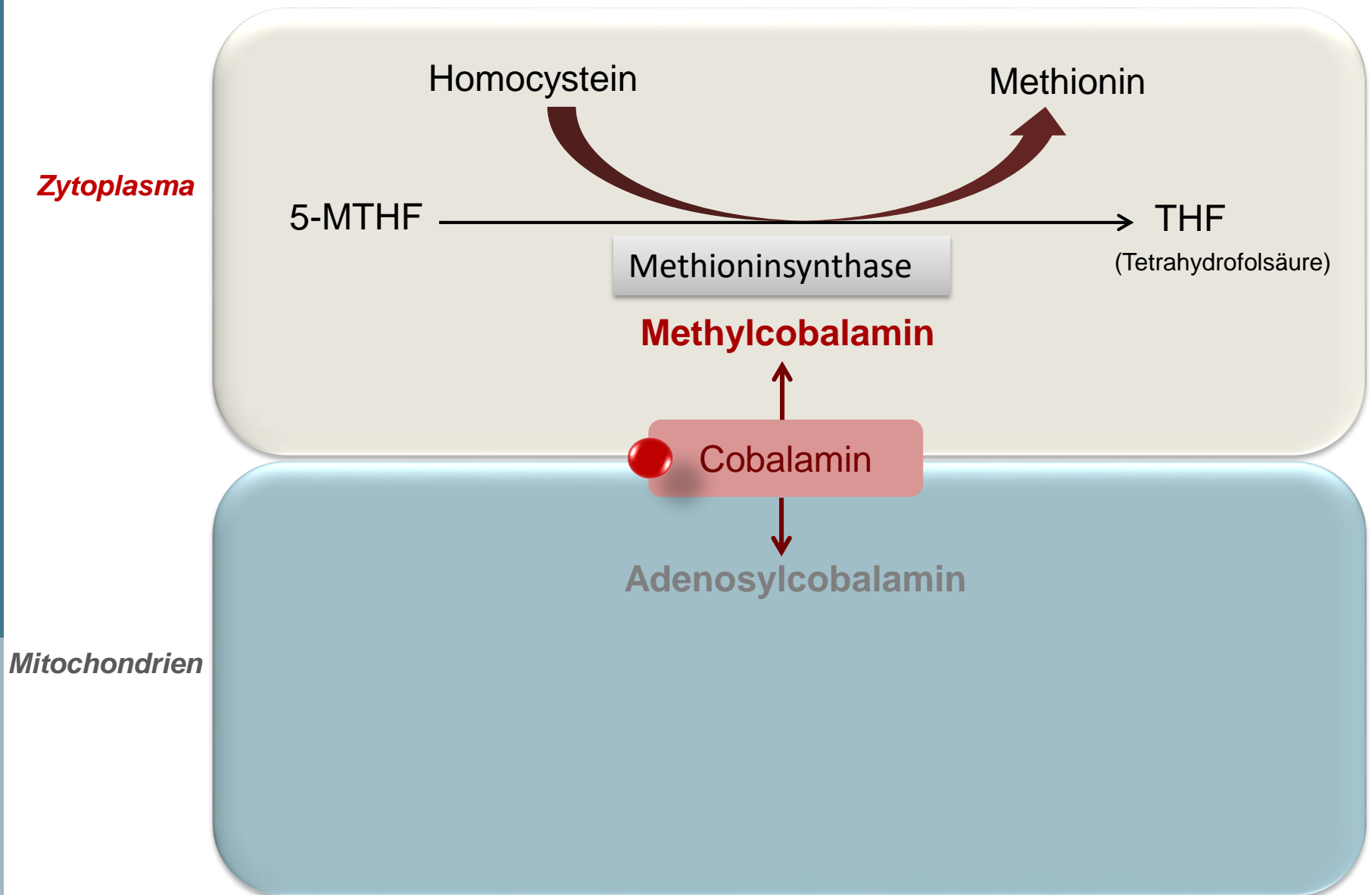
Cobalamin

Adenosylcobalamin

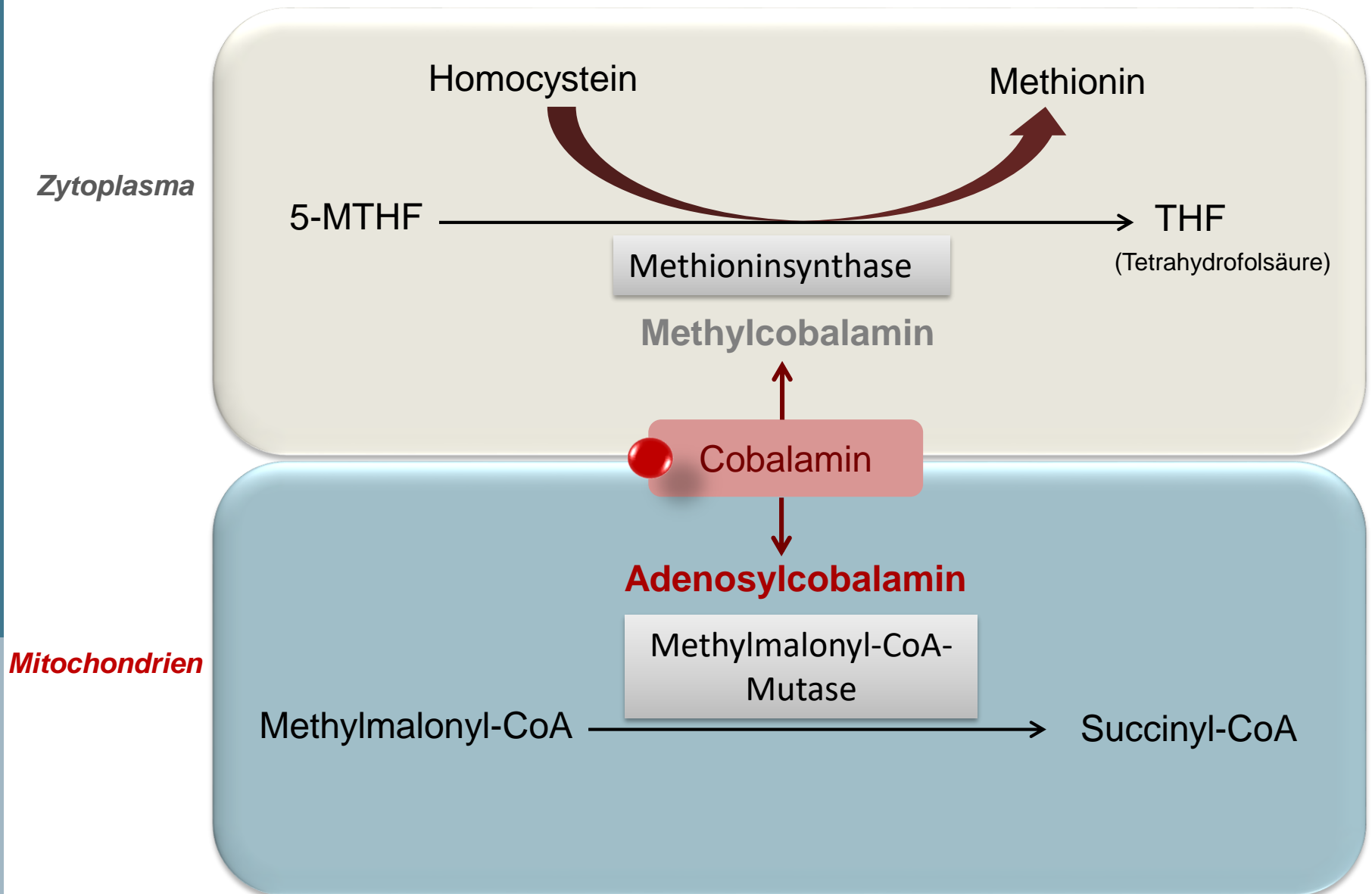
Mitochondrien



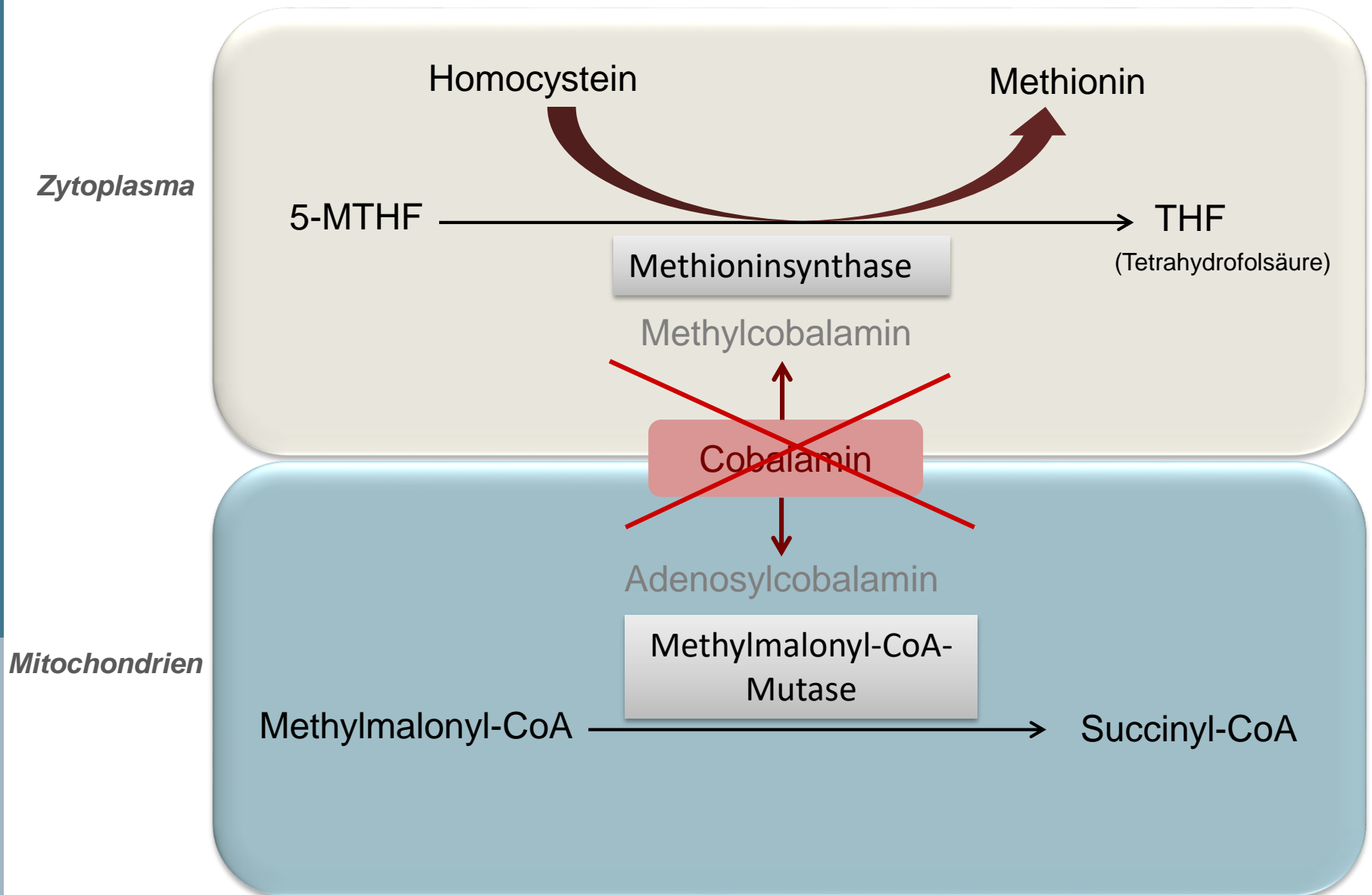
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



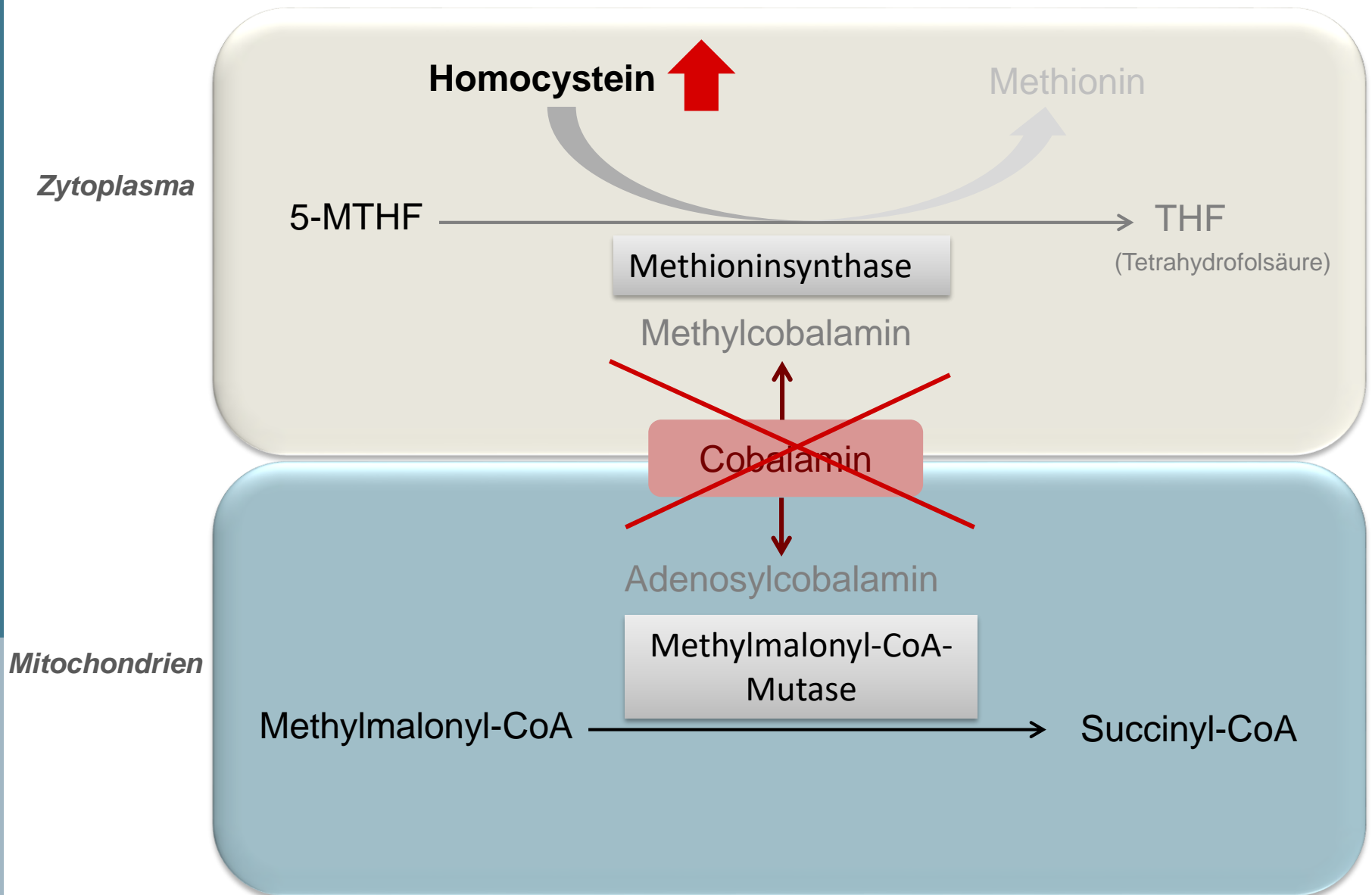
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



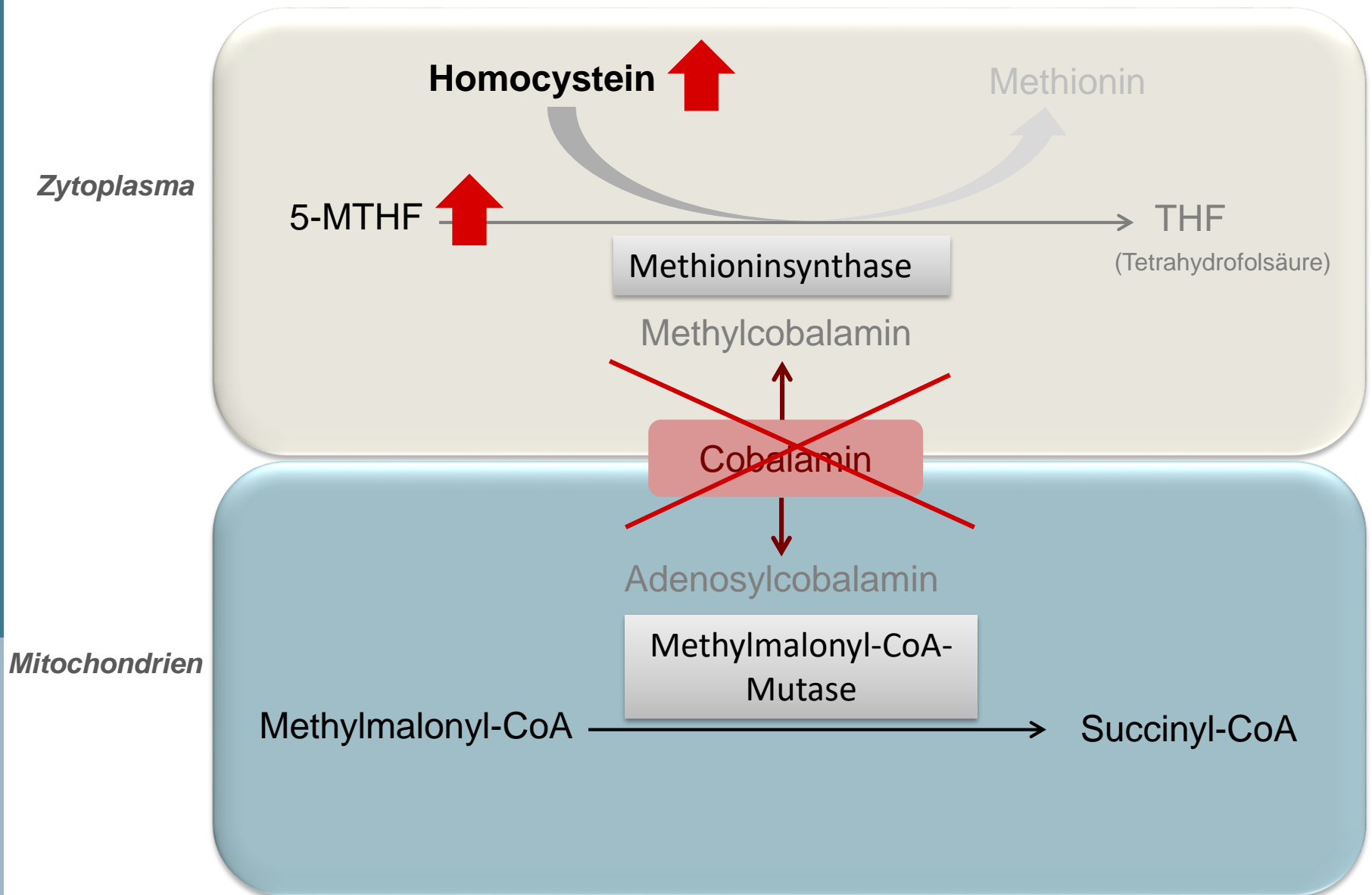
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



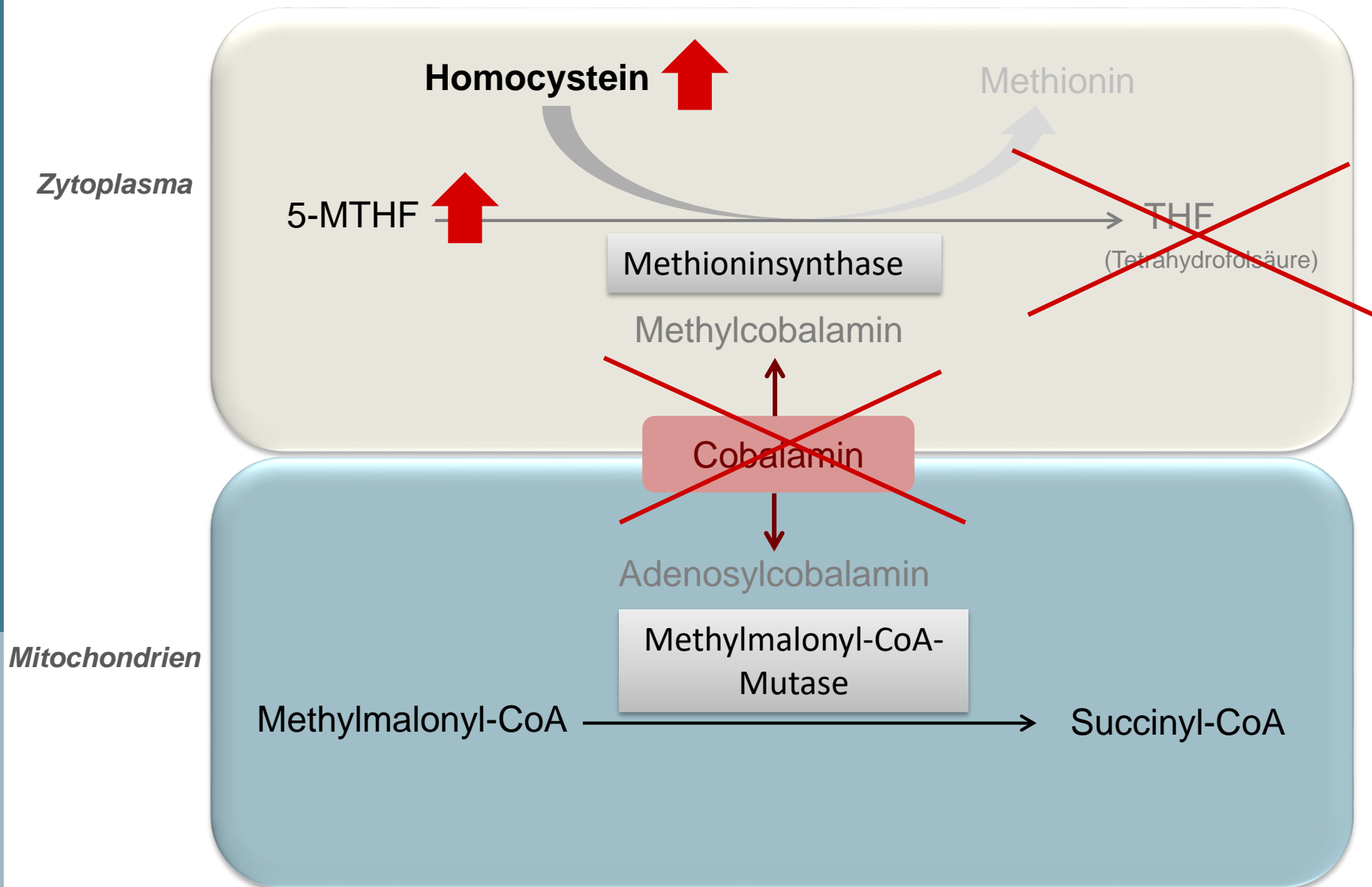
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



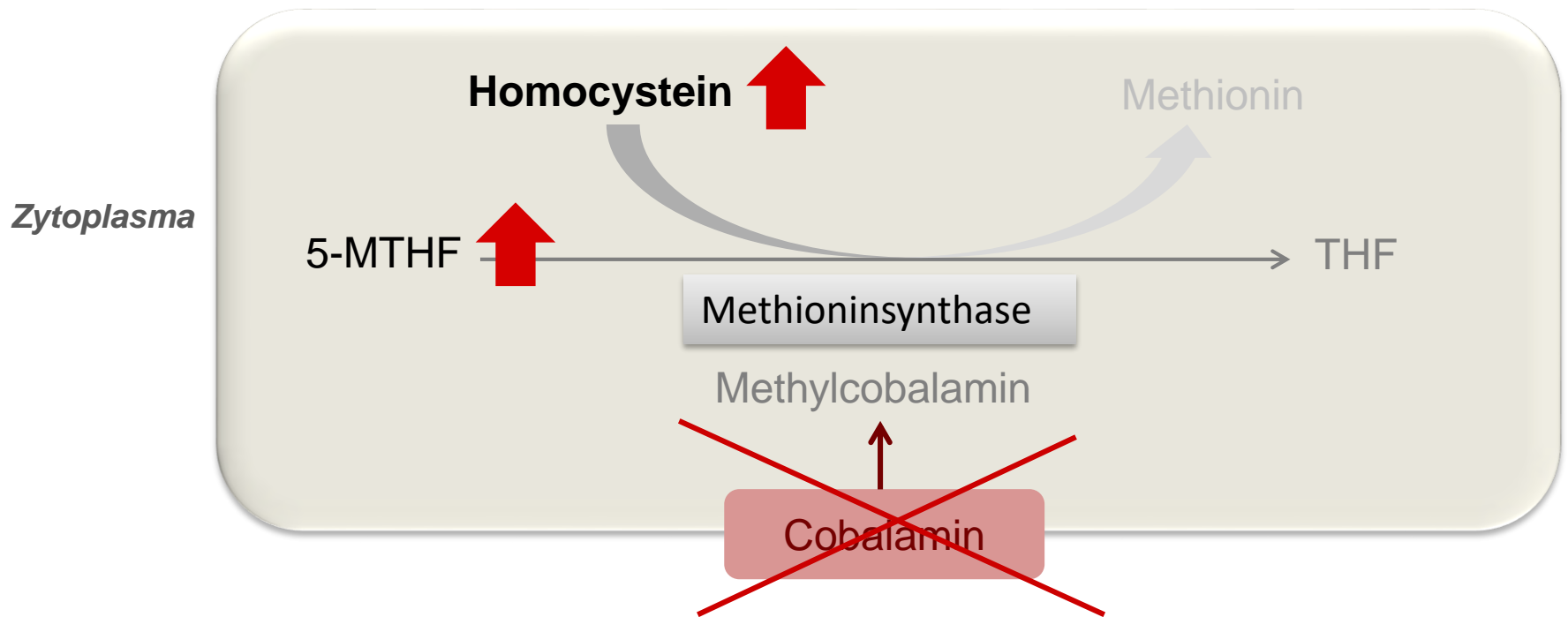
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



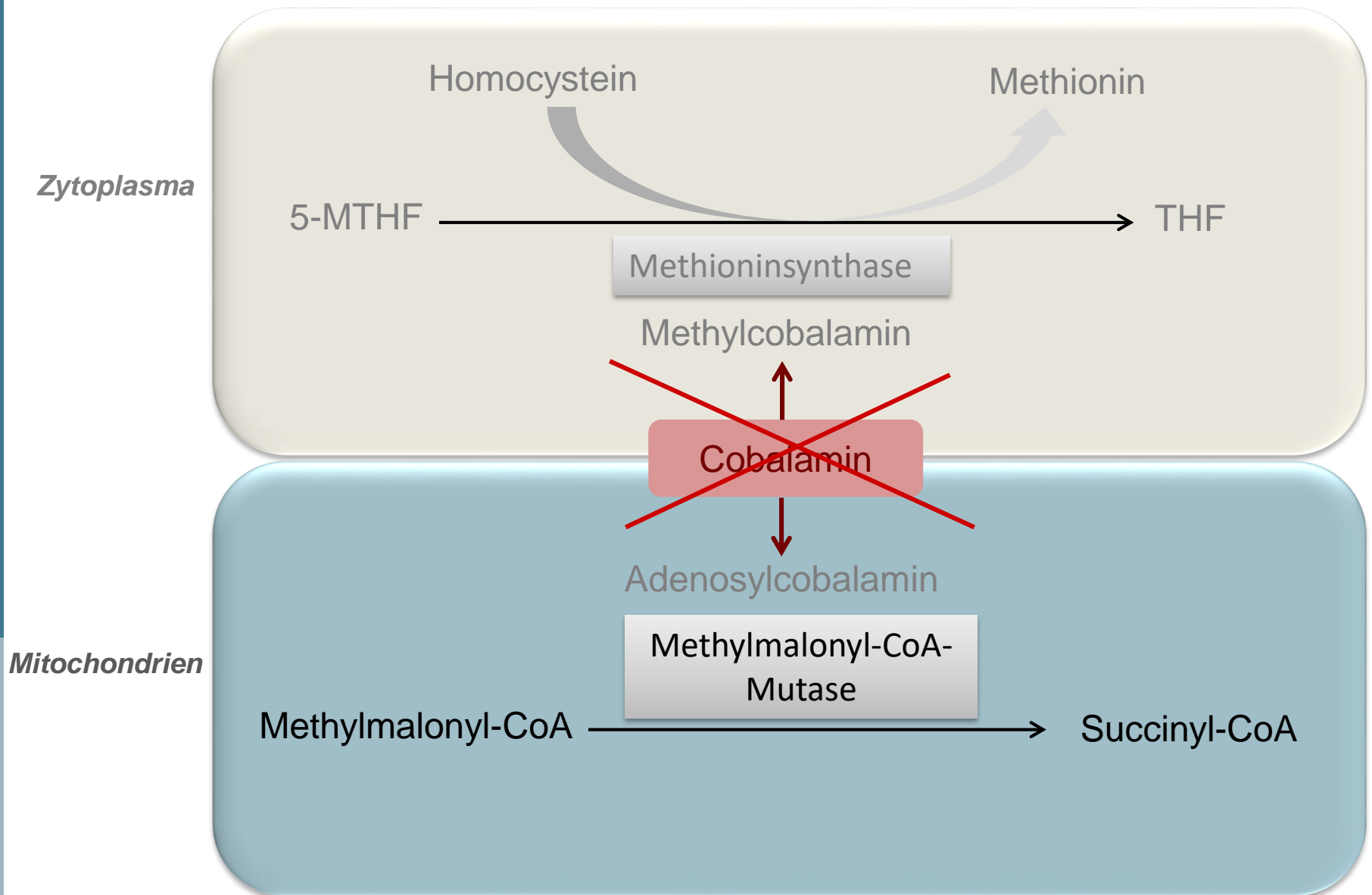
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



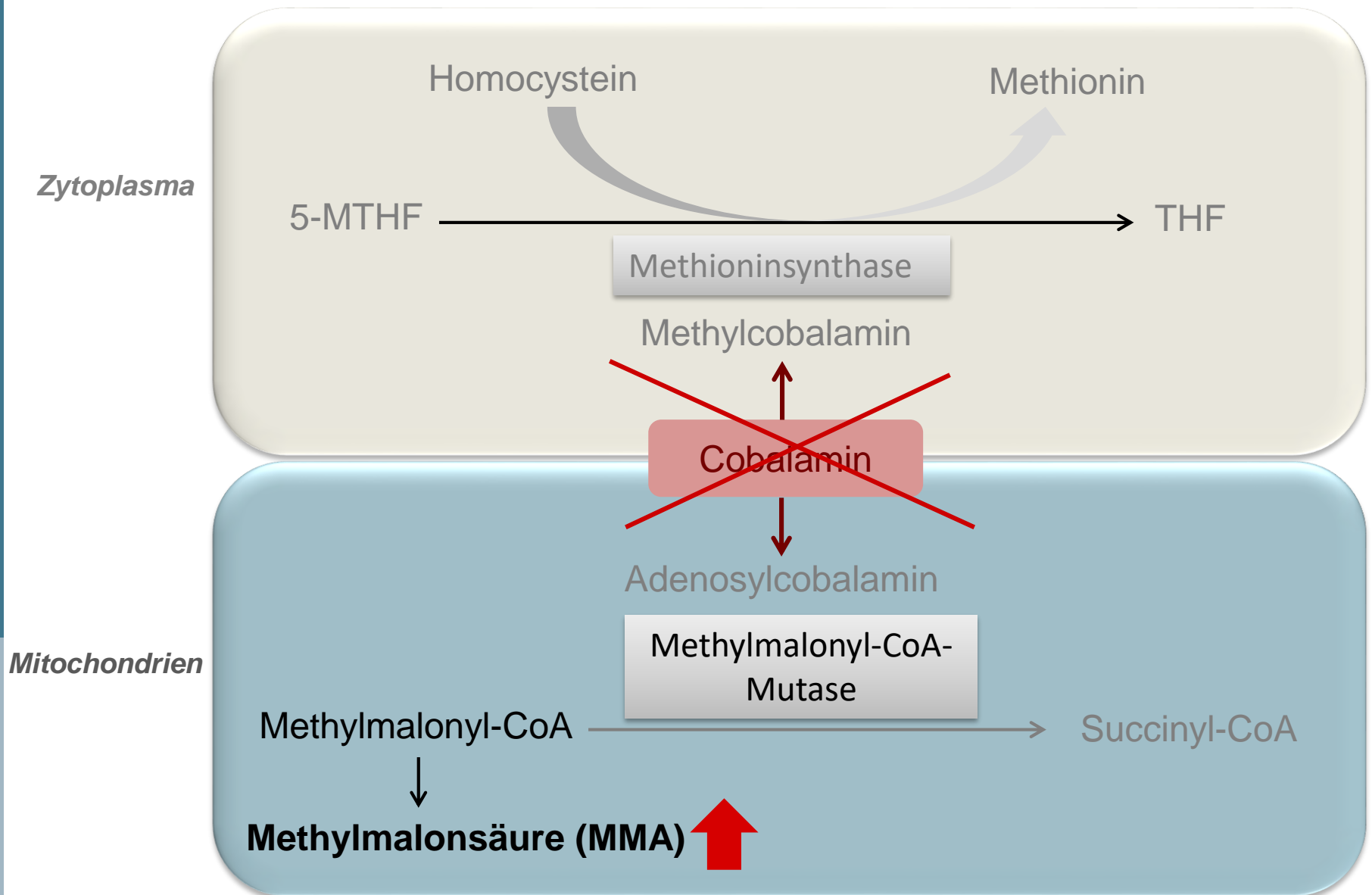
Bei Mangel an Methylcobalamin:

Anstieg von Homocystein, Störungen des Folsäure-Stoffwechsels mit Störungen der DNA-Synthese und der Hämatopoese

Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



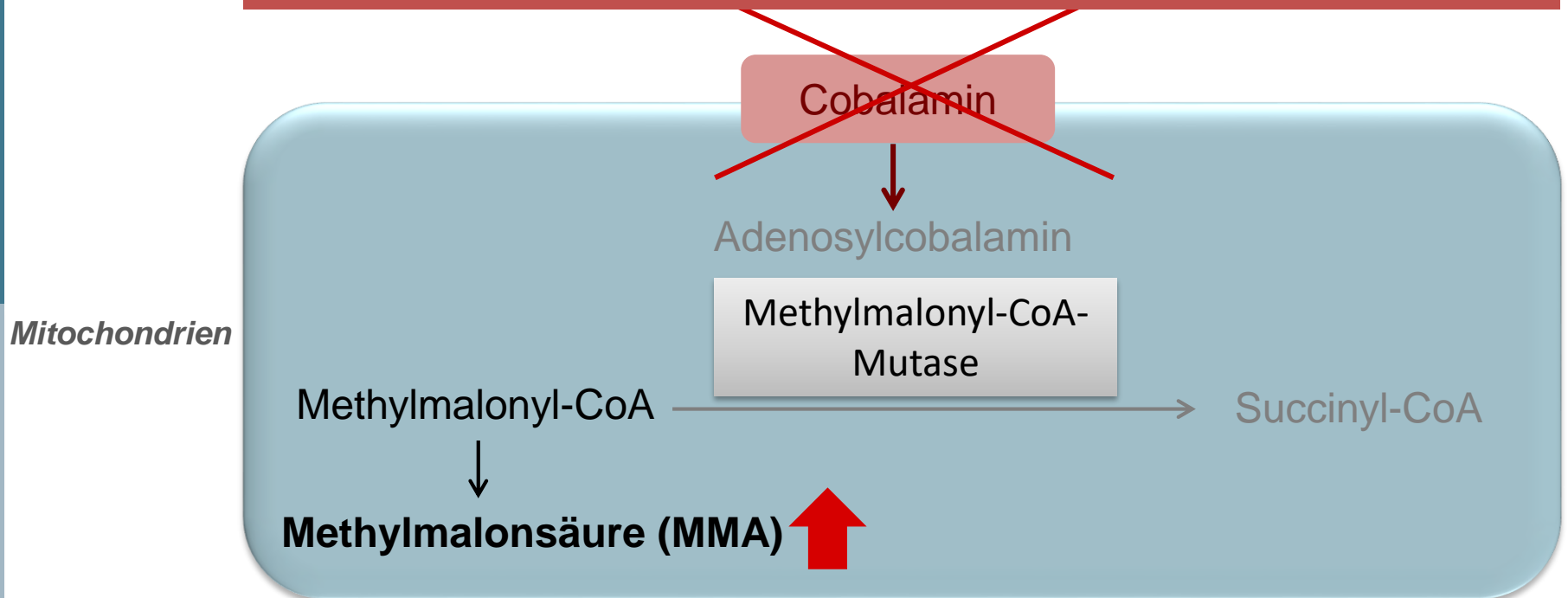
Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.



Vitamin B12 ist als Cofaktor zweier wichtiger Enzymreaktionen entscheidend.

Bei Mangel an Adenosylcobalamin:

Akkumulation unphysiologischer Fettsäuren, die sich v.a. in neuronalen Lipiden ablagern und zu neurologischen/psychiatrischen Störungen führen



Zusammenfassung: Pathophysiologie des B12-Mangels

1. Demyelinisierung in den Hinter- und Seitensträngen v.a. des Rückenmarks

→ *gestörte Weiterleitung von Nervenimpulsen und Reizen*

→ ***Funikuläre Myelose***

Zusammenfassung: Pathophysiologie des B12-Mangels

1. Demyelinisierung in den Hinter- und Seitensträngen v.a. des Rückenmarks

→ *gestörte Weiterleitung von Nervenimpulsen und Reizen*

→ ***Funikuläre Myelose***

2. beeinträchtigt Folsäure-Regeneration und Zellteilung

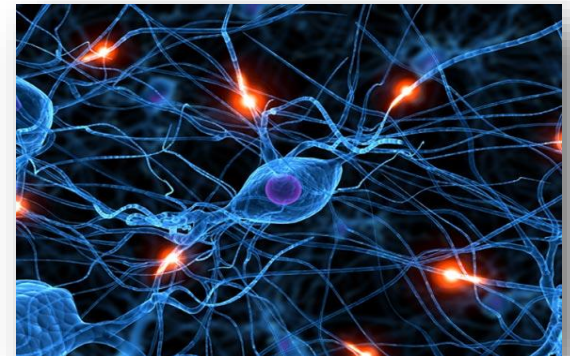
→ *Entwicklungs- und Reifungsstörung der Erythrozyten*

→ ***Makrozytäre hyperchrome Anämie***

(Vitamin B12-Mangel-Anämie)

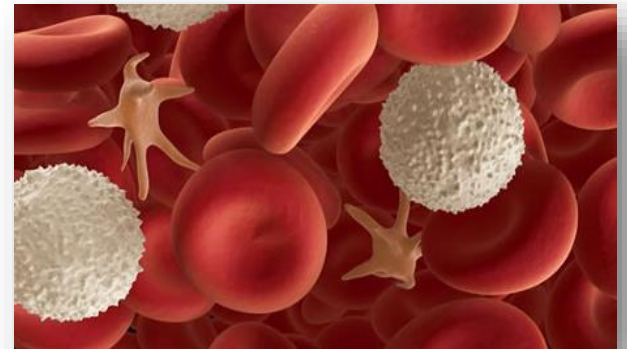
Funikuläre Myelose

- u.a. Sensibilitätsstörungen, Gangunsicherheit, Paresen, psychopathologische Veränderungen (z.B. depressive oder paranoide Symptomatik)
- Manifestation der Vitamin B12-Mangel-Anämie
- schleichender Beginn
- v.a. bei > 50-Jährigen
- ohne rechtzeitige Substitution irreversible Schäden



Vitamin B12-Mangel-Anämie

- Blässe der Haut, Atrophie der Schleimhäute, Hunter-Glossitis, Schwäche, Ermüdbarkeit, Antriebsarmut, Schwindel
- Synonym: „Perniziöse Anämie“
- schleichender Verlauf
- Hauptmanifestation der Autoimmungastritis



Autoantikörperdiagnostik bei Verdacht auf eine autoimmunologische Ursache des B12-Mangels.

1. Autoantikörper gegen **Parietalzellen**



→ verringerte Intrinsic-Faktor-Produktion

2. Autoantikörper gegen **Intrinsic-Faktor**



→ Blockade der Funktion des Intrinsic-Faktors

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.	13	pmol/l	> 50
Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.			
Parietalzell-AAk i.S.	grenzwertig		negativ
Intrinsic-Faktor-AAk i.S.	73.5	U/ml	< 6.0

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).

Der Vitamin B12-Mangel etabliert sich in verschiedenen Stadien.

1. Speicherentleerung
2. funktioneller B12-Mangel
3. klinisch manifester B12-Mangel

Der Vitamin B12-Mangel etabliert sich in verschiedenen Stadien.

1. Speicherentleerung
2. funktioneller B12-Mangel
3. klinisch manifester B12-Mangel

Vitamin B12 gesamt

Holo-Transcobalamin (HoloTC)

Methylmalonsäure (MMA)

„Vitamin B12 bioaktiv“

Homocystein

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)

Diagnostische Tests

➤ Vitamin B12 (gesamt)

- kostengünstige Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Serumspiegels
- limitierte Spezifität und Sensitivität (v.a. bei Werten < 400 ng/l)
→ falsch positive oder falsch negative Befunde möglich!

Diagnostische Tests

➤ Vitamin B12 (gesamt)

- kostengünstige Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Serumspiegels
- limitierte Spezifität und Sensitivität (v.a. bei Werten < 400 ng/l)
→ falsch positive oder falsch negative Befunde möglich!

Ärztlicher Befundbericht

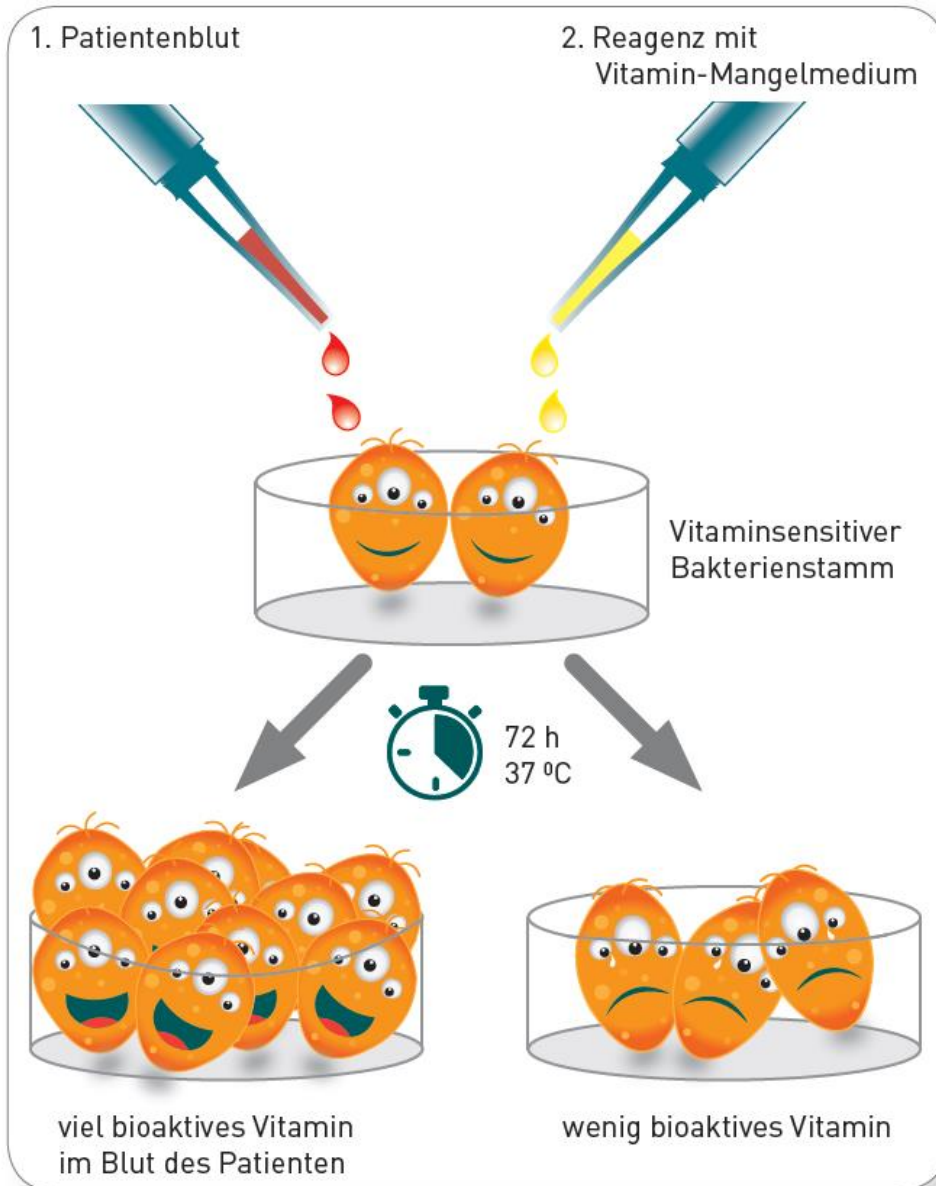


Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S. (ECLIA)	170	pg/ml	191 - 663

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“

Testprinzip „Vitamin B12 bioaktiv“



⇒ Bestimmung der B12-verfügbaren Formen über **Funktionstest** (Bakterienwachstum)

⇒ Test: Vitamin B12 gesamt = **Mengenbestimmung**

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	646	pg/ml	197 - 771
Bioaktive Vitaminanalytik			
Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.			
Vitamin B1 bioaktiv i.EDTA Blut	47.6	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	>300	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	>18.0	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	510	ng/l	> 358

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	646	pg/ml	197 - 771
Bioaktive Vitaminanalytik Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.			
Vitamin B1 bioaktiv i.EDTA Blut	47.6	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	>300	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	>18.0	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	510	ng/l	> 358

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	567	pg/ml	197 - 771
Bioaktive Vitaminanalytik Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.			
Vitamin B1 bioaktiv i.EDTA Blut	27.9	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	142	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	4.19	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	318	ng/l	> 358
Folsäure bioaktiv i.S.	13.5	µg/l	> 8.8

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“
- **Holo-Transcobalamin (HoloTC)**

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“
- **Holo-Transcobalamin (HoloTC)**

- frühester Marker eines B12-Mangels
- Hinweis auf Entleerung der B12-Speicher
- nicht mehr ausreichend verwertbares B12 zur Verfügung

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	348	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12) i.S.	37	pmol/l	> 50

Bei Werten zwischen 35 und 50 pmol/l kann ein Vitamin-B12-Mangel nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung empfehlen wir die zusätzliche Bestimmung von Homocystein und Methylmalonsäure. Bei unauffälligen Werten Vitamin-B12-Mangel unwahrscheinlich.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	118	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12)	13	pmol/l	> 50

Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“
- Holo-Transcobalamin (HoloTC)
- **Methylmalonsäure (MMA)**

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“
- Holo-Transcobalamin (HoloTC)
- **Methylmalonsäure (MMA)**

- sehr sensitiver Marker für intrazellulären, funktionellen B12-Mangel
(erhöhte MMA-Werte können trotz normaler Serum-Cobalamin-Spiegel auf einen funktionellen B12-Mangel hinweisen)
- nicht vollständig spezifisch
- geeignet zum Nachweis des Ansprechens einer B12-Substitution

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	118	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12)	13	pmol/l	> 50
Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.			
Methylmalonsäure i.S.	73	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>			

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“
- Holo-Transcobalamin (HoloTC)
- Methylmalonsäure (MMA)
- **Homocystein**

Diagnostische Tests

- Vitamin B12 (gesamt)
- „Vitamin B12 bioaktiv“
- Holo-Transcobalamin (HoloTC)
- Methylmalonsäure (MMA)
- **Homocystein**

- indirekter funktioneller Indikator für Vitamin B12-Mangel
- nicht spezifisch, steigt auch bei Mangel an Vitamin B6 und Folsäure an
- auch bei Nierenerkrankten erhöht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S.	118	pg/ml	197 - 771
Holotranscobalamin (akt. VB12)	13	pmol/l	> 50
Es liegt ein Mangel an aktivem Vitamin-B12 vor.			
Methylmalonsäure i.S.	73	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.	18.2	µmol/l	< 10.0
<p>Ursachen für eine milde Erhöhung des Homocysteins sind u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Urämie * Milder Vitaminmangel (Vitamin B6, B2 [jeweils EDTA], B12, Folsäure [jeweils Serum]) * Vorhandensein einer MTHFR-Mutation (thermolabile Variante 			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B12 i.S. (ECLIA)	492	pg/ml	197 - 771
Folsäure i.S. (ECLIA)	5.1	ng/ml	4.4 - 31.0
Homocystein i.S.°(EIA)	16.7	µmol/l	< 10.0

Ursachen für eine milde Erhöhung des Homocysteins sind u.a.:

- * Urämie
- * Milder Vitaminmangel (Vitamin B6, B2 [jeweils EDTA], B12, Folsäure [jeweils Serum])
- * Vorhandensein einer MTHFR-Mutation (thermolabile Variante [EDTA])

Bioaktive Vitaminanalytik

Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.

Vitamin B1 bioaktiv i.EDTA Blut	30.5	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	50.4	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	2.06	µg/l	> 10.1

Die untersuchten B-Vitamine liegen funktionell auf zu niedrigem Niveau.

Übersicht - diagnostische Tests

1. Speicherentleerung:

Holo-Transcobalamin (HoloTC)

„Vitamin B12 bioaktiv“



2. funktioneller B12-Mangel:

Vitamin B12 gesamt

„Vitamin B12 bioaktiv“

Methylmalonsäure (MMA)

Homocystein



3. klinisch manifester B12-Mangel:

- *Anämie*
- *neurologische Schädigungen*

Fazit

- Symptome eines Vitamin B12-Mangels sind zahlreich, vielfältig und unspezifisch
- neurologische Manifestationen können irreversibel sein
- frühzeitige Diagnostik notwendig
 - Vitamin B12-Spiegel- und Autoantikörper-Bestimmung