

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Die Symptome eines Vitamin-B12-Mangels sind unspezifisch und können sich neurologisch, psychiatrisch und internistisch äußern. Zu den wichtigen Risikogruppen in der Praxis zählen Menschen mit vegetarischer oder veganer Ernährung, Senior*innen sowie Patient*innen mit langfristiger Magensäurehemmung oder Metformintherapie. Im Rahmen der klinischen Diagnostik werden neben Blutbildveränderungen vor allem neurologische Symptome wie Sensibilitätsstörungen an Händen und Füßen sowie Gangunsicherheit erfasst. Die Diagnose wird durch eine geeignete Labordiagnostik gesichert. Am einfachsten ist die Bestimmung des Gesamt-Cobalamins oder des Holo-Transcobalamins im Serum. Um schwerwiegende Folgeschäden zu vermeiden, ist eine frühzeitige Therapie erforderlich. Die Substitution von Vitamin B12 kann parenteral (1000 µg Cyanocobalamin täglich bis einmal pro Quartal intramuskulär oder subkutan) oder oral (1000 µg Cyanocobalamin täglich) erfolgen, wobei sich die hochdosierte orale Therapie auch bei Resorptionsstörungen als wirksam erwiesen hat. Bei schweren Mangelzuständen sollte zu Beginn eine rasche Aufsättigung durch parenterale Substitution erfolgen, die durch eine orale Erhaltungstherapie fortgesetzt werden kann.

Einführung

Vitamin B12 ist für die Ausreifung von Zellen in verschiedenen Körpergeweben notwendig und spielt als Coenzym im Fettsäure- und Kohlenhydratstoffwechsel bei der Katalyse von intramolekularen Umlagerungen und Methylierungen eine wichtige Rolle. Bei der Hämatopoese ist die Ausreifung von Erythrocyten und im Nervensystem die Ausbildung der Myelinscheiden von Nervenfasern und die Synthese von Neurotransmittern von Vitamin B12 abhängig. Auch für die Entwicklung und das Wachstum von Epithelzellen wird Vitamin B12 benötigt. Aus den von Vitamin B12 abhängigen Prozessen leiten sich direkt verschiedene Mangelerscheinungen als Folge einer nicht vollendeten Zellreifung ab, die aber nicht bei allen Personen gleich stark ausgeprägt sind. Dazu gehören eine hyperchrome makrozytäre Anämie mit einem Anstieg des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts (MCH) und des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) im Blut und einer erhöhten Anzahl von Erythrocytenvorstufen (Megaloblasten) im Knochenmark sowie Defizite bei der Reizweiterleitung im peripheren und zentralen Nervensystem. Die gestörte Entwicklung von epitheliale Gewebe kann in der Mundhöhle und am Zungenrelief beobachtet werden. Ein Mangel an Folsäure kann ebenfalls Ursache einer makrozytären Anämie sein, führt aber im Vergleich zu einem Vitamin-B12-Mangel seltener zu neurologischen Defiziten und epithelialen Entwicklungsstörungen [Pietrzik 2008, Andres 2004].

Aufnahme von Vitamin B12

Der Referenzwert für den Tagesbedarf an Vitamin B12 wurde für Jugendliche und Erwachsene von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zuletzt Anfang 2019 von 3 auf 4 µg erhöht [DGE

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

Pressemitteilung 2/2019]. Vitamin B12 wird üblicherweise mit der Nahrung aufgenommen und im sauren Magenmilieu aus der Proteinbindung gelöst. Ein saures Milieu ist für die Resorption von Vitamin B12 notwendig. Säurehemmende Medikamente führen über eine verminderte B12-Aufnahme zu einem medikamentös induzierten alimentären Vitamin-B12-Mangel. Im Magen wird das aus der Proteinbindung gelöste Vitamin B12 zunächst an Haptocorrin und danach im Dünndarm an den Intrinsic Factor gekoppelt, ein von den Parietalzellen in der Magenschleimhaut gebildetes Glykoprotein. Dadurch wird die aktive Resorption durch die Darmschleimhaut ermöglicht. Im Dünndarm existieren zwei Resorptionswege, über die Vitamin B12 in das Blut gelangt. Der erste Weg ist ein aktiver Transport des an Intrinsic Factor gebundenen Cobalamins, dessen Kapazität jedoch begrenzt ist und für die Sicherung des täglichen Bedarfs ausreicht. Ergänzend zum aktiven Transport kann Cobalamin auch über den Weg der passiven Diffusion resorbiert werden, dessen Kapazität in physiologischen Größenordnungen nicht begrenzt ist. Die Effektivität der passiven Vitamin-B12-Aufnahme über Diffusion hängt allein vom bestehenden Konzentrationsgefälle zwischen Darmlumen und Darmwand ab. Eine höhere Menge an Cobalamin im Dünndarm führt also zu einer höheren Aufnahme, was für die orale Behandlung von Mangelzuständen wichtig ist [Leischker 2015, Andres 2004].

Vitamin B12 ist vor allem in tierischen Produkten, wie Leber, Fleisch, Fisch, Milch und Eiern vorhanden. Der B12-Gehalt der Gewebe ist aber je nach Tierspezies sehr unterschiedlich (**Tab. 1**) [Pietrzik 2008]. Rinderleber hat mit 60-80 µg/100g den höchsten B12-Gehalt, das Muskelfleisch von Kaninchen enthält mehr Vitamin B12 als Rind- und Schweinefleisch. Geflügelfleisch ist keine gute Vitamin-B12-Quelle. Beim Fisch enthält der Hering deutlich höhere B12-Mengen als Kabeljau. Eine bedarfsdeckende Vitamin-B12-Zufuhr nur mit pflanzlichen Lebensmitteln ist nicht möglich. Sauerkraut wird wegen des Gehalts an B12-produzierenden Milchsäurebakterien oft als geeignete Quelle im Rahmen einer veganen Ernährung genannt, was aber nur für frisch zubereitetes und nicht konserviertes Sauerkraut gilt.

Risikogruppen für einen Vitamin-B12-Mangel

Der Tagesbedarf an Vitamin B12 kann im Allgemeinen durch eine normale Mischkost gedeckt werden. Über eine für westliche Industrienationen typische Ernährung werden täglich etwa 3-30 µg Vitamin B12 aufgenommen [Andres 2004]. Eine Unterversorgung droht insbesondere älteren Menschen aufgrund von Resorptionsstörungen oder unzureichender Zufuhr über die Nahrung, etwa bei einer Fremdversorgung mit Fertigmahlzeiten. In der Gruppe der 20 bis 40jährigen Menschen entwickelt sich ein Mangel überwiegend aufgrund einer vegetarischen und veganen Lebensweise. Weitere Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel sind Rauchen, Alkoholabusus sowie eine länger dauernde Behandlung mit Säureblockern, wie Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blockern und Antazida.

Das Risiko eines Vitamin-B12-Mangels beginnt bereits im Säuglings- und Kleinkindalter (**Abb.1**) [Healton 1991]. Kleinkinder sind zwar selten von einem B12-Mangel betroffen, eine Auswertung der Fachliteratur zu den Ursachen eines Vitamin-B12-Mangels bei insgesamt 134 Kindern im Alter zwischen 0 und 23 Monaten hat jedoch zu dem bemerkenswerten Ergebnis geführt, dass bei der Hälfte der Fälle ein Vitamin-B12-Mangel bei der Mutter als Ursache angegeben wurde, der wiederum

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

bei 50% durch eine vegetarische oder vegane Ernährungsweise bedingt war (**Tab. 2**) [Quentin 2012]. Der häufigste Grund für einen B12-Mangel bei Säuglingen und Kleinkindern ist demnach ein ernährungsbedingter B12-Mangel der Mutter. Eine 2005 veröffentlichte Studie ergab, dass 61% der Lacto-Ovo-Vegetarier und 76% der Veganer einen pathologisch erniedrigten Holo-Transcobalaminspiegel von <35 pmol/l aufwiesen. Bei Menschen mit einer Ernährung durch gemischte Kost waren diese niedrigen Spiegel im Durchschnitt nur bei 8% nachweisbar, in der Gruppe der über 65jährigen stieg der Anteil aber auf 15% an (**Abb.2**) [Herrmann 2005]. Die zunehmende Substitution von Vitamin B12 bei vegetarischer oder veganer Ernährungsweise hat den Anteil der von einem B12-Mangel betroffenen Menschen in den letzten Jahren deutlich gesenkt, aber bei älteren Menschen ist das Risiko unverändert hoch.

Als Ursachen für ein erhöhtes Risiko eines Vitamin-B12-Mangels bei älteren Erwachsenen sind zwei Faktoren erwähnenswert. Erstens die zunehmende Fremdversorgung mit fertig zubereiteten Mahlzeiten, die vor der Einnahme in einer Mikrowelle erhitzt werden. Jede Temperaturerhöhung bei der Nahrungszubereitung erhöht zwar den Verlust an Vitamin B12, aber insbesondere die Zubereitung in der Mikrowelle reduziert die Vitamin-B12-Aktivität um über 50% [Watanabe 2013]. Zweitens ist bei Senioren die aktive Resorption von Vitamin B12 häufig durch gastrointestinale Erkrankungen oder die langfristige Einnahme von Medikamenten wie Metformin oder Protonenpumpeninhibitoren gestört. Die Störung der aktiven Resorption von Vitamin B12 durch Metformin und deren klinische Relevanz wurde in mehreren Studien dokumentiert. Eine 2019 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass eine Behandlung mit 2g Metformin/Tag über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren das Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel um den Faktor 3 erhöht. Bereits nach einem Jahr sinkt der Spiegel von Gesamt-Vitamin B12 bei den mit Metformin behandelten Patient*innen bereits signifikant um 70 pmol/l [Yang 2019]. Ein Mangel an Vitamin B12 verschlechtert eine diabetische Neuropathie. Subjektive und objektive Neuropathie-Symptome treten nicht nur früher auf, sondern sind auch schwerer ausgeprägt [Wile 2010]. Auch die Hämatopoese ist bei Patient*innen mit einem Typ-2-Diabetes unter einer längerfristigen Behandlung mit Metformin betroffen. Nach einer über 9 Jahre andauernden Metformin-Therapie konnte bei über 25% der Patient*innen der Diabetes Prevention Program Outcomes Studie eine mit einem B12-Mangel assoziierte makrozytäre Anämie nachgewiesen werden (**Abb.3**) [Aroda 2016].

Klinische Symptome des Vitamin-B12-Mangels

Bei Kindern sind die Symptome eines Vitamin-B12-Mangels unspezifisch. Pathognomonische Zeichen gibt es nicht. Bei einem Verdacht auf einen B12-Mangel ist es wichtig, die gesamte Situation des Kindes zu beurteilen. Sie weisen eine Entwicklungsverzögerung auf, Größe und Gewicht sind reduziert, ebenso Kopfumfang und Hirnvolumen. Die neurologische Entwicklungsstörung äußert sich in einer retardierten Motorik und einer hypotonen Muskulatur, gleichzeitig können aber auch zerebrale Symptome, wie Aufmerksamkeitsstörungen und ein fehlendes Interesse an der Umgebung vorliegen. Epileptische Anfälle treten eher selten auf. Wenn nach der Diagnosesicherung eine adäquate Substitutionstherapie mit einer intramuskulär applizierten Dosis von 5 µg/Tag bis 500 µg/Woche durchgeführt wird, bessern sich die Symptome bereits kurzfristig und bilden sich

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

vollständig zurück. Bleibende Schäden können auftreten, wenn der B12-Mangel über einen sehr langen Zeitraum der Kindesentwicklung bestanden hat [Reghu 2005, Lücke 2007]

Bei erwachsenen Patient*innen sind die klinischen Symptome eines Vitamin-B12-Mangels unterschiedlich ausgeprägt. In manchen Fällen stehen nur internistische Symptome im Vordergrund, die auf die gestörte Hämatopoese zurückgeführt werden können, wie frühzeitige körperliche Erschöpfung, Tachykardie oder Belastungsintoleranz. Bei anderen Patient*innen sind nur neurologische Symptome, wie eine Gangunsicherheit (Ataxie) oder Gefühlsstörungen nachweisbar. Es gibt aber auch Fälle, die sowohl internistische, neurologische und psychiatrische Symptome eines Vitamin-B12-Mangels entwickeln, wobei insbesondere die psychiatrischen Symptome mit Depressionen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen ein breites Spektrum haben.

Eine Diagnose auf den ersten Blick ist bei einem Vitamin-B12-Mangel nicht immer möglich. Dennoch ist im Verdachtsfall die Inspektion der Mundhöhle ein ratsamer Bestandteil der körperlichen Untersuchung. Die Hunter-Glossitis ist eine Epithelstörung der Zunge, die auf der Zungenoberfläche, aber auch am Zungenrand durch rötliche Verfärbungen auffällt, die teilweise auch streifen- und landkartenförmig verlaufen können. Diese rötlichen Muster können auch am Gaumen auftreten. Das klassische Vollbild einer fleischig-roten, glatten und vergrößerten Zunge ist meist nicht zu finden. Streifenförmige Epithelveränderungen sind häufiger [Graells 2009].

Patient*innen mit neurologischen Symptomen eines Vitamin-B12-Mangels klagen über Sensibilitätsstörungen in Form von einem pelzigen oder tauben Gefühl in Händen und Füßen, das Gefühl eines komprimierenden Strumpfes oder ein Brennen an den Fußsohlen. Die Verteilung der für eine Neuropathie typischen Symptome ist meist symmetrisch. Das Gummistrumpf-artige Manschettengefühl im Bereich der Unterschenkel und Fußgelenke kennzeichnet eine Hinterstrangstörung im Rückenmark, die als funikuläre Myelose direkte Folge eines Vitamin-B12-Mangels ist. Es ist sinnvoll, sich von den Patient*innen die Körperregionen mit entsprechenden Symptomen aufzeichnen zu lassen, um damit auch eine Verbesserung im Behandlungsverlauf zu dokumentieren (**Abb.4**). Die neurologische Symptomatik wird durch die Untersuchung mit einer Stimmgabel nach Rydel-Seiffer als am besten geeigneter Suchtest für eine Neuropathie oder Hinterstrangstörung objektiviert. Mit einer Stimmgabeluntersuchung ist auch die Quantifizierung der Symptomatik möglich, um den Krankheitsverlauf und die Effektivität der Behandlung zu dokumentieren.

Labordiagnostik

Um die klinische Diagnose eines Vitamin-B12-Mangels auch vor dem Hintergrund der Kostenerstattung zu bestätigen, reicht die Suche nach einer makrozytären Anämie nicht aus, da nur 30% der Patienten mit einem B12-Mangel eine Anämie haben. Die Diagnosesicherung erfolgt durch die Bestimmung der Cobalamin-Konzentration im Serum. Es können sowohl der Vitamin-B12-Gesamtspiegel, als auch das aktive Vitamin B12 als Holo-Transcobalamin gemessen werden. Die Holo-Transcobalamin-Bestimmung ist deutlich teurer, hat aber den Vorteil, schon im Frühstadium eines Mangels auffällig zu werden. Als ergänzende Option steht die Bestimmung der intrazellulären Metabolite von Vitamin-B12-abhängigen Reaktionen zur Verfügung, wie die Methylmalonsäure und das Homozystein. Die Homocystein-Bestimmung erfordert eine Fleischkarenz für 12 Stunden und

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

dem Versand in einem Spezialröhrchen oder den gekühlten Transport zum Labor.. Erhöhte Konzentrationen von Methylmalonsäure sind bei durch einen B12-Mangel bedingten neurologischen Symptomen spezifischer als Homozystein.

Für die Angabe der Vitamin-B12-Spiegel gelten immer die entsprechenden Referenzbereiche der jeweiligen beauftragten Labore. Als Einheiten gelten entweder ng/l oder pmol/l, die mit Umrechnungsfaktoren angeglichen werden können. Der Normalwert liegt für erwachsene Männer und Frauen zwischen 200 und 1000 ng/l oder 148 und 738 pmol/l. Kinder unter 14 Jahren haben etwa 10-20% höhere Normalwerte, als Erwachsene [Hicks 1993, Frenkel 1973].

Bei einem Vitamin-B12-Gesamtspiegel von >400 ng/ml ist ein Mangel unwahrscheinlich (**Abb.5**). Bei Werten zwischen 200 und 400 ng/ml ist eine Bestimmung des aktiven Holo-Transcobalamins empfehlenswert, wobei ein Wert von 35 pmol/l für einen B12-Mangel spricht. Bei Holo-Transcobalamin-Konzentrationen zwischen 35 und 50 pmol/l sollten zusätzlich die Metabolite gemessen werden, um die Diagnose zu bestätigen. Bei einem B12-Gesamtspiegel von <200 ng/l liegt eindeutig ein Mangel vor [Herrmann & Obeid 2008].

Ungewöhnlich hohe B12-Spiegel von über 1000 ng/ml und mehr bei Patient*innen, die nicht substituiert, können auf eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine maligne hämatologische Erkrankung hinweisen, die differenzialdiagnostisch abgeklärt werden sollten. Trotz der extrem hohen B12-Spiegel im Blut kann hier auch ein intrazellulärer B12-Mangel vorliegen, der durch eine Bestimmung der B12-Metabolite bestätigt werden kann.

Therapie

Vitamin B12 kann entweder intramuskulär oder oral appliziert werden. Die Wirksamkeit der parenteralen und der hochdosierten oralen Vitamin-B12-Substitution ist gleich gut, die orale Substitution ist aber kosteneffektiver, wie ein aktueller Cochrane Review bestätigt [Wang 2018], und wird von der Mehrzahl der Patienten bevorzugt [Sanz-Cuesta 2020]. Viele frei verkäufliche Vitaminkombinationspräparate und Nahrungsergänzungsmittel enthalten auch Vitamin B12. Die Substitution eines B12-Mangels kann damit aber nicht durchgeführt werden, weil erstens der Gehalt an Vitamin B12 für eine effektive passive Resorption zu niedrig ist und zweitens weitere Vitamine zugeführt werden, obwohl kein Mangel besteht. Außerdem haben diese Präparate nicht die für eine Therapie erforderliche Zulassung als Arzneimittel. Von den verfügbaren Cobalaminverbindungen ist nur das Cyanocobalamin als stabilste Form in Deutschland als Arzneimittel zur hochdosierten oralen Substitutionstherapie zugelassen. Methyl- oder Adenosylcobalamin gelten zwar als natürliche Cobalaminverbindungen, haben aber bei einer oralen Substitution keine Vorteile gegenüber dem Cyanocobalamin. Vitamin B12 wird im Blut nach der Resorption aus dem Darmlumen als Haptocorin oder Transcobalamin transportiert. In der Zielzelle wird jedes Cobalaminmolekül zunächst durch Demethylierung, Decyanierung oder Reduktion von seinem sechsten Liganden befreit. Erst danach wird das Cobalamin zellintern weiter verarbeitet und genutzt (**Abb. 6**) [Obeid 2015].

Die Behandlung mit Vitamin B12 sollte bei schweren Mangelzuständen parenteral erfolgen, damit eine schnelle Aufsättigung möglich ist. Die unzureichende Compliance der Patient*innen ist ein weiterer Grund für eine parenterale Behandlung. 1000 µg Cyanocobalamin werden subkutan oder

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

intramuskulär appliziert. In der ersten Woche erfolgen die Injektionen täglich, danach einen Monat lang wöchentlich und weiter alle 1-3 Monate. Nach einer raschen parenteralen Aufsättigung kann die Erhaltungstherapie oral fortgeführt werden. Die hochdosierte orale Therapie mit einem Gehalt von 1000 µg Cyanocobalamin ist einfach. Im ersten Monat werden 1-2 Tabletten pro Tag eingenommen und die Therapie danach abhängig von der Ursache des B12-Mangels meist lebenslang mit einer Dosierung von einer Tablette täglich bis zu einer Tablette jeden zweiten Tag fortgeführt. Um die Effektivität der Substitution zu überprüfen, kann der Vitamin-B12-Gesamtspiegel im Verlauf beobachtet werden. Die orale Substitution ist auch bei Resorptionsstörungen wie einem Mangel an Intrinsic Factor wirksam, weil das Vitamin aufgrund der hohen Konzentrationen durch passive Diffusion aufgenommen wird [Leischker 2015, Lee 1999, Pruthi 1994, Wang 2018].

Die Wirksamkeit einer hochdosierten oralen Substitution von Vitamin B12 auf die Symptome einer diabetischen Polyneuropathie wurde in einer kontrollierten Studie bei Diabetes-Patienten unter Metformin-Therapie mit einem Gesamt-B12-Spiegel unter 400 pmol/l untersucht. Ein Jahr lang wurden täglich oral entweder 1000 µg Vitamin B12 oder Placebo verabreicht. Der mittlere Vitamin-B12-Spiegel stieg unter der Behandlung von 232 auf 777 pmol/l an [Didangelos 2021]. Durch elektroneurografische Untersuchungen und standardisierte Fragebögen konnte gezeigt werden, dass sich durch die orale Substitution von Vitamin B12 sowohl die neurophysiologischen Parameter, der Schmerz-Score und die Lebensqualität signifikant im Vergleich zu Placebo verbessern.

LITERATUR

1. Pietrzik K et al. Handbuch Vitamine. 1. Auflage 2008; Urban&Fischer, München, Jena
2. Andres E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171(3):251–259
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Neuer Referenzwert für die Vitamin-B12-Zufuhr, DGE aktuell, Presseinformation 02/2019 vom 22.01.2019
4. Leischker AH, Kolb GF, Vitamin-B12-Mangel im Alter, *Z Gerontol Geriat* 2015;48:73–90
5. Heaton EB et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70(4):229-245
6. Quentin C et al. Vitamin B12 deficiency in a 9-month-old boy. *Eur J Pediatr* 2012;171(1):193-195
7. Herrmann W et al. The Usefulness of Holotranscobalamin in Predicting Vitamin B12 Status in Different Clinical Settings. *Curr Drug Metab*, 2005;6(1):47-53
8. Watanabe F et al. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem* 2013;61(28):6769-6775
9. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B₁₂ levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes* 2019;11(9):729-743
10. Wile DJ, Toth C, Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33(1):156-161
11. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-1761
12. Reghu A et al. Vitamin B12 deficiency presenting as oedema in infants of vegetarian mothers. *Eur J Pediatr* 2005;164:257–258
13. Lücke T et al. Mütterlicher Vitamin-B12 Mangel: Ursache neurologischer Symptomatik im Säuglingsalter *Z Geburtsh Neonatol* 2007;211(4):157–161
14. Graells J et al. Glossitis with linear lesions: An early sign of vitamin B12 deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:498-500

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

15. Hicks JM et al. Vitamin B12 and folate. Pediatric reference ranges. Arch Pathol Lab Med 1993;117(7):704-706
16. Frenkel EP et al. Clin Chem 1973;19:1357-1360
17. Herrmann W, Obeid R, Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. Dtsch Arztebl 2008;105(40):680-685
18. Wang H et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;3(3): Art. No.:CD004655
19. Sanz-Cuesta T et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open 2020;10:e033687. Doi:10.1136/bmjopen-2019-033687.
20. Obeid R et al. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. Mol Nutr Food Res 2015;59(7):1364–1372
21. Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia (1999) In: Lee GR, Foerster J, Lukens J; Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Eds. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, p. 941-78
22. Pruthi RK, Tefferi A, Pernicious anemia revisited. Mayo Clin Proc 1994;69(2):144-50
23. Didangelos et al: Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients 2021;13(2):395, doi: 10.3390/nu13020395

ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Schweinefleisch		Fisch	
Leber	25	Hering	7-14
Muskelfleisch	3	Forelle	4,5
Schnitzel	2,8	Kabeljau	0,5-0,8
Rindfleisch		Milch/.produkte	
Leber	60-80	Gorgonzola	1,2
Muskelfleisch	2	Frischkäse	0,2-3
Nieren (Rind)	30	Vollmilch	0,1-0,6
Steak	1,1	Hühnerei	2,5
Kaninchen	10	Gemüse	
Huhn	0,5	Grüngemüse	0,01 / Sauerkraut ?

Quelle: Modifiziert nach: Pietrzik K et al. 2008 [3]

MT-Grafik

Tab. 1: Darstellung des Vitamin-B12-Gehaltes von verschiedenen Lebensmitteln in µg/100g.

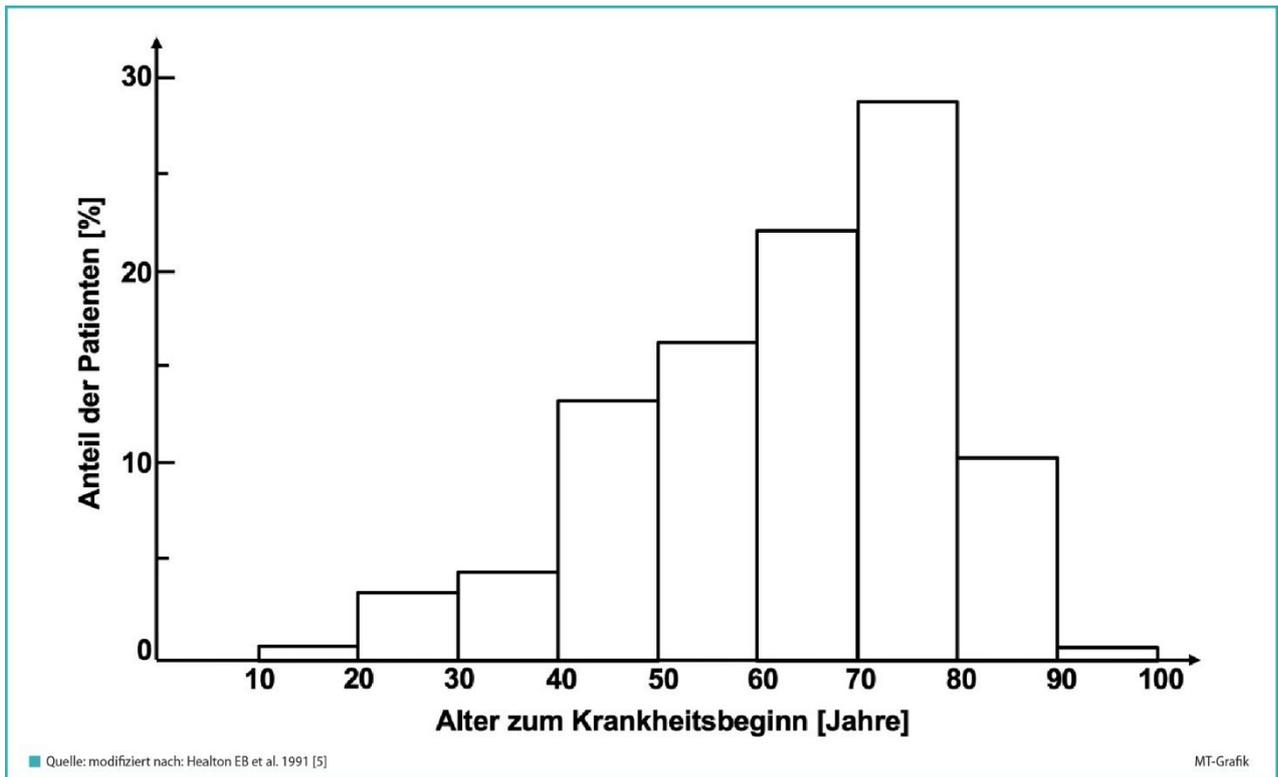


Abb. 1: Darstellung der Altersverteilung von Patienten bei erstem Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen im Zusammenhang mit einem Vitamin-B12-Mangel.

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

Angaben zur Ursache	Anzahl Fälle
Vitamin-B12-Mangel der Mutter:	69
- Vegane/Vegetarische Ernährung	36
- Malabsorption der Mutter	9
- Ursache nicht definiert	24
Angeborene Störung des Vitamin-B12-Stoffwechsels	23
Schwache Cobalamin-Metabolisierung	23
Durch andere Primärerkrankung bedingt	15
Unzureichender Vitamin-B12-Gehalt der Nahrung	2
Kinder mit Vitamin-B12-Mangel unbekannter Ursache	2

Tab. 2: Literaturlauswertung zur Ursache eines Vitamin-B12-Mangels bei Kindern. Datenbasis PubMed 2010-1990, Suche nach Vitamin B12 Mangel, Eingrenzung: Fallbericht, Englische Sprache und Neugeborene im Alter von 0-23 Monaten, 76 Artikel mit 134 Kindern beschrieben (Modifiziert nach: Quentin C et al. 2012 [6]).

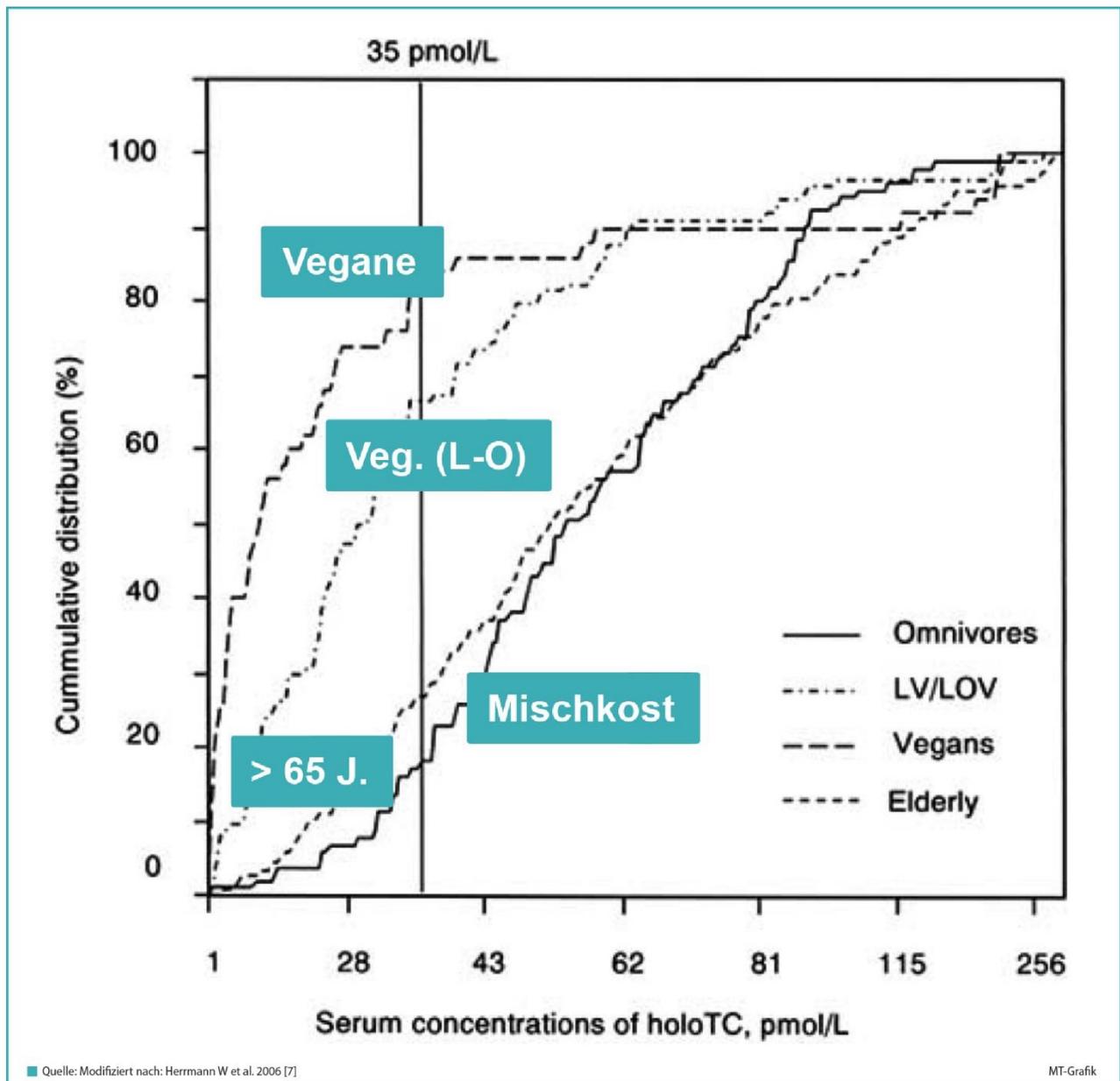


Abb. 2: Darstellung des Risikos eines Vitamin-B12-Mangels in Abhängigkeit von Ernährung und Alter. Anteil der Proband*innen mit pathologisch erniedrigtem Holo-Transcobalamin <35 pmol/l.

Abbildungsbeschriftungen:

Ordinate = Kumulative Verteilung [%]

Abszisse = Holo-Transcobalamin Serumkonzentration [pmol/l]

Legende:

Omnivores = Gemischtköstler

LV/LOV = Lakto-Ovo-Vegetarier

Vegans = Veganer

Elderly = Alter >65 Jahre

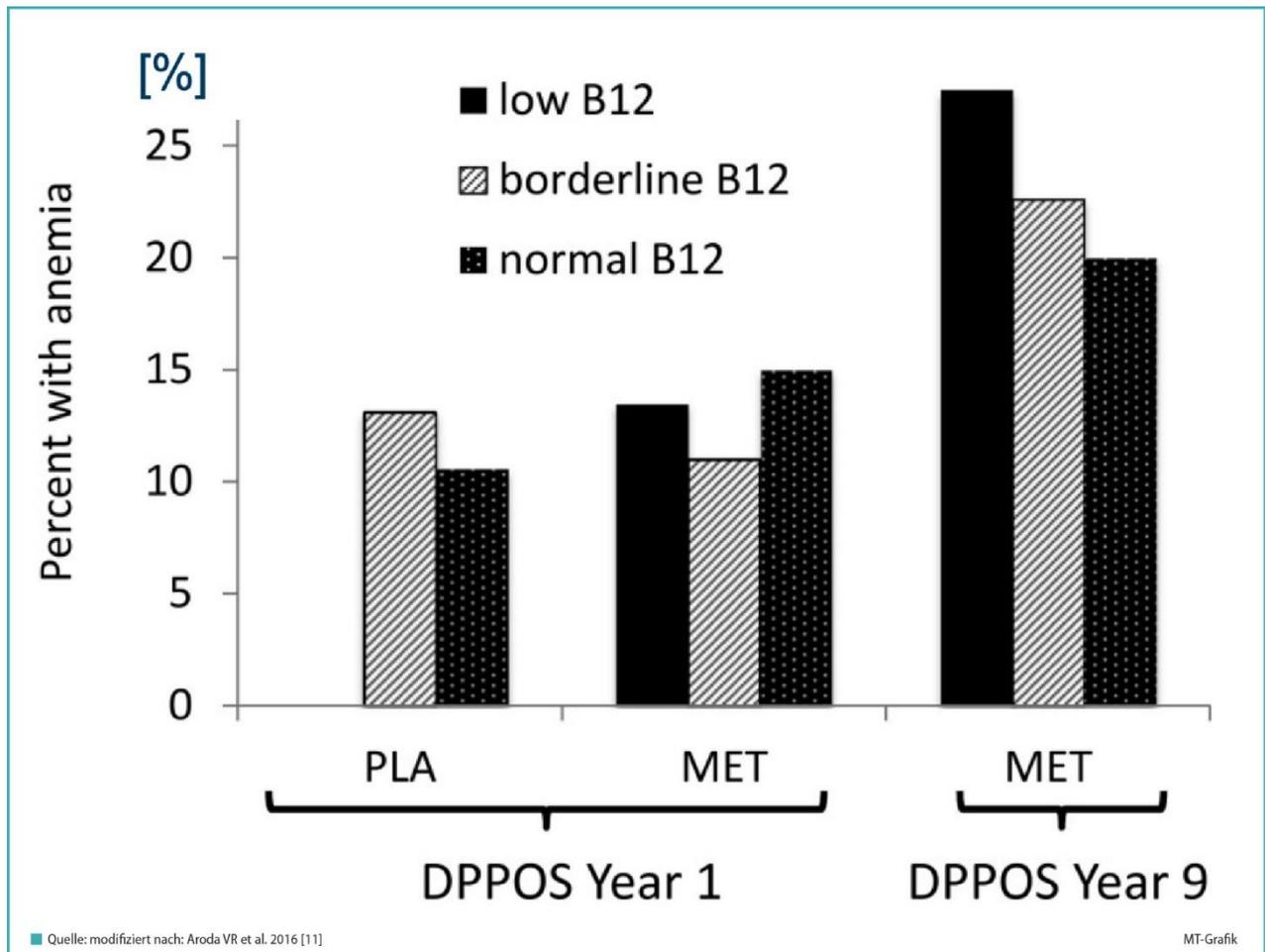


Abb. 3: Anteil von Patient*innen mit einer Anämie in Abhängigkeit vom Vitamin-B12-Status 5 und 13 Jahre nach Randomisierung für die Diabetes Prevention Program Outcomes Studie (DPPOS Jahre 1 und 9)

Abbildungsbeschriftungen

Ordinate = Anteil Patient*innen mit Anämie [%]

Abszisse = Placebo, Metformin, Metformin; DPPOS Jahr 1, DPPOS Jahr 9

Legende:

Niedrige B12-Konzentration

Grenzwertige B12-Konzentration

Normale B12-Konzentration

Abkürzungen:

DPPOS = Diabetes Prevention Program Outcomes Study

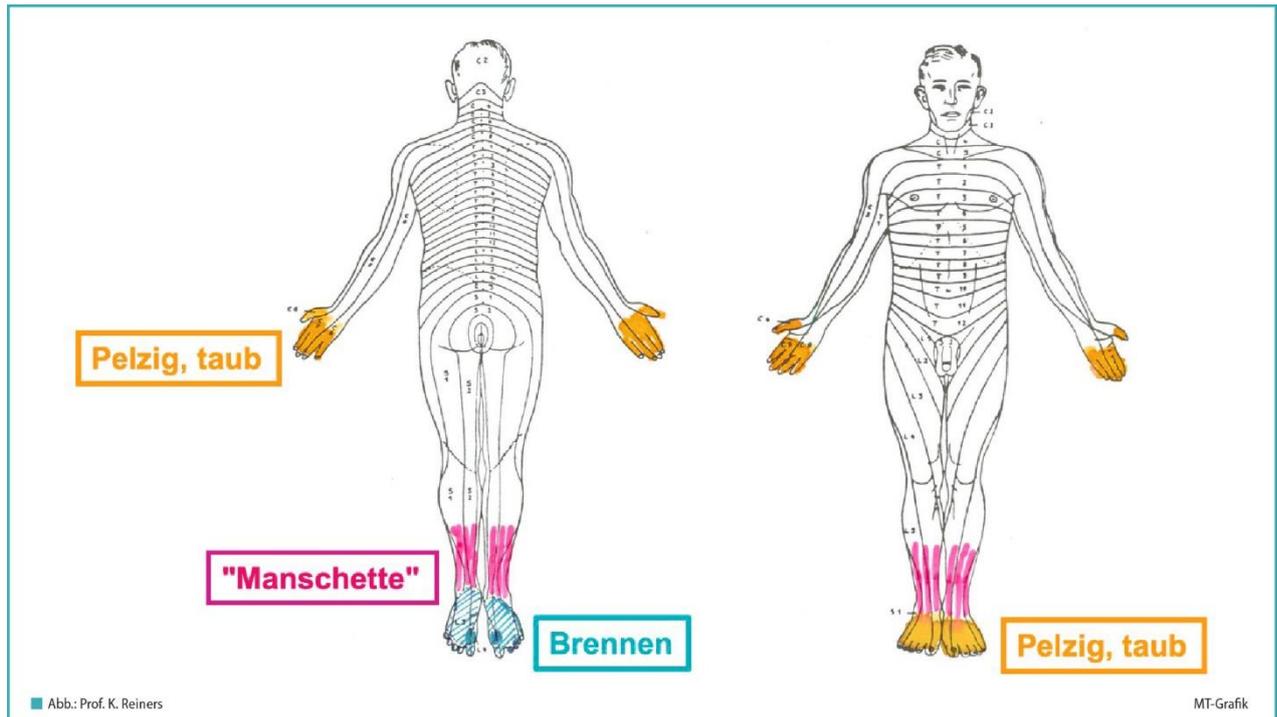


Abb. 4: Lokalisation und Beschreibung typischer Sensibilitätsstörungen bei einem Patienten mit Vitamin-B12-Mangel.

Gesamt-Vitamin B12	Interpretation		
> 400 ng/l	Vitamin-B12-Mangel unwahrscheinlich		
200–400 ng/l	„Graubereich“ → Abklärung mittels Holo-TC	Holo-TC > 50 pmol/l	Vitamin-B12-Mangel unwahrscheinlich
		Holo-TC > 35–50 pmol/l	weitere Abklärung erforderlich*
		Holo-TC < 35 pmol/l	wahrscheinlich Vitamin-B12-Mangel
< 200 ng/l	Vitamin-B12-Mangel		
* Ergänzende Diagnostik: Bestimmung von Homocystein (nüchtern) und Methylmalonsäure im Serum. Unauffällige Werte schließen einen B12-Mangel mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.			

Abb. 5: Diagnosesicherung eines Vitamin-B12-Mangels durch Bestimmung des Vitamin-B12-Gesamtspiegels und/oder des Holo-Transcobalaminspiegels. Bei einem zellulären bzw. funktionellen Vitamin-B12-Mangel liegen die Messwerte im Grenzbereich, aber die Konzentrationen der B12-abhängigen Metabolite Methylmalonsäure und Homocystein sind erhöht (modifiziert nach: Herrmann W, Obeid R, 2008 [15]).

Abkürzungen

Holo-TC = Holo-Transcobalamin

Vitamin-B12-Mangel: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. Karlheinz Reiners, Wegberg

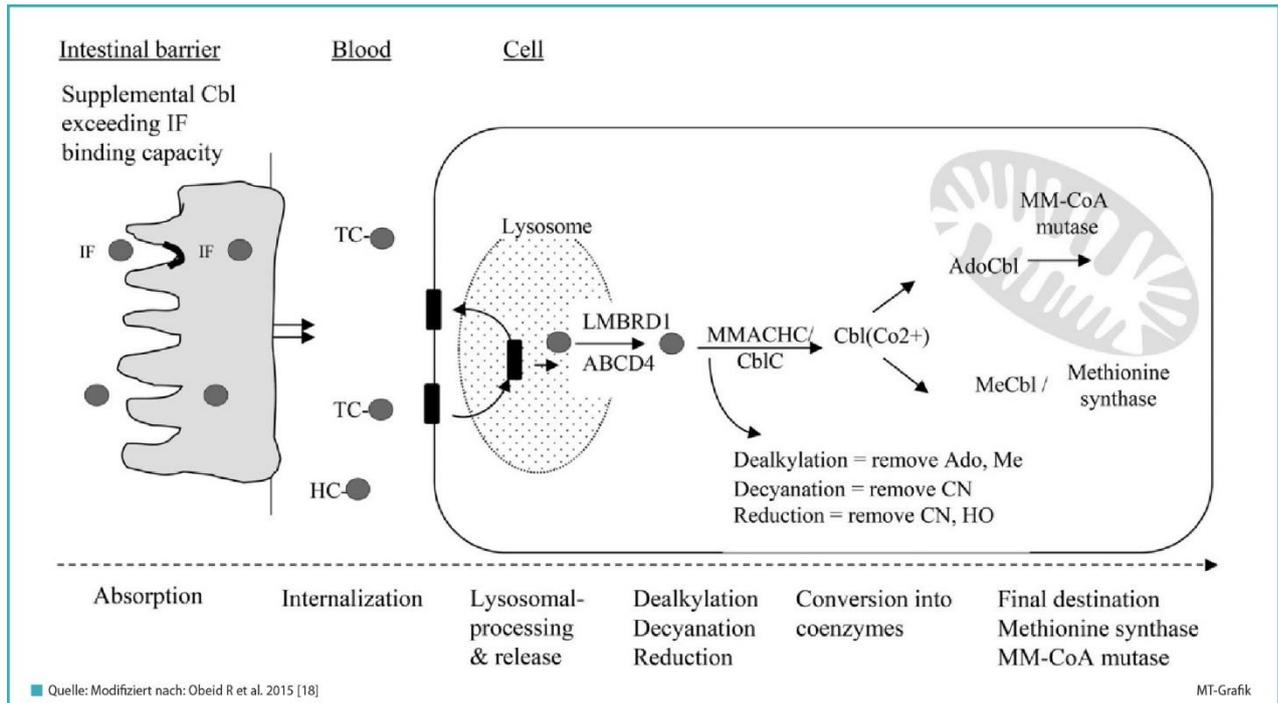


Abb. 6: Darstellung der intrazellulären Transformation von Cobalamin-Derivaten nach intestinaler Resorption und lysosomaler Freisetzung. Vor der Konvertierung zum Coenzym werden Methyl-, Cyano und Hydroxylgruppen vom Cobalamin-Molekül abgespalten bzw. reduziert.

Abbildungsbeschriftungen:

Obere Reihe: Intestinale Barriere, Blut, Zelle, Zugeführtes Cobalamin oberhalb der Bindungskapazität des Intrinsic Faktors

Untere Reihe: Absorption, Internalisierung, Lysosomale Entwicklung und Freisetzung, Dealkylierung, Decyanierung, Reduktion, Konversion zum Coenzym, Metabolische Aktivität als Coenzym von Methylmalonyl-CoA-Mutase und Methioninsynthase

Abkürzungen:

Ado: Adenosyl

Cbl: Cobalamin

CN: Cyano-

HC: Haptocorin

HO: Hydroxyl

IF: Intrinsic Factor

LMBRD1 and ABCD4: Lysosomale Membran Exporter

Me: Methyl-

MMACHC: Methylmalonic aciduria and Homocystinuria Typ-C Protein

MM-CoA: Methylmalonyl-Coenzym A

TC: Transcobalamin