



Vitamin B12-Mangel

Ist die Bestimmung von Vitamin B12 ausreichend?

1 Prävalenz

2 Risikogruppen

3 Mögliche Folgen

4 Physiologie

5 Pathophysiologie –

Sonderfall Niereninsuffizienz

Vitamin B12 (Cobalamin; im Folgenden B12 genannt) ist wichtig für die DNA-Synthese, die Bildung von Myelinscheiden, die Synthese von Neurotransmittern sowie für die Erythropoese. Da ein Mangel an B12 bei vielen Krankheitsbildern auftritt, gehört dessen Bestimmung zum labormedizinischen Standardprogramm. Die hohe Prävalenz erfordert eine zuverlässige Erkennung der gut therapierbaren Mangelsituation.

1 Prävalenz

Prävalenz	
Veganer	ca. 75 %
Vegetarier	ca. 60 %
Patienten > 60 Jahre	ca. 20 – 25 %
Patienten während einer Reduktionsdiät	ca. 10 – 15 %

2 Risikogruppen

- Veganer und Vegetarier
- Patienten älter als 65 Jahre
- Patienten während einer Reduktionsdiät
- Patienten mit Autoimmunerkrankungen
- Schwangere und Stillende
- Patienten mit gastro-intestinalen Erkrankungen (M. Crohn, Anorexie, Helicobacter pylori-Gastritis, etc.)
- Patienten mit einer ungeklärten Anämie
- Patienten mit chronischem Alkoholmißbrauch
- Patienten mit Protonenhemmermedikation o. ä.
- Patienten mit Niereninsuffizienz
- Patienten mit HIV-Infektion

6 Stadien des B12-Mangels

(nach Herbert 1994)

7 Klinische Bedeutung und Vorteile

8 Diagnostische Bewertung und Procedere

9 Material und Kosten

3 Mögliche Folgen

Ein Mangel an Vitamin B12 kann zu neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen (Neuropathien, funikuläre Myelose, Demenz, Depression etc.) und hämatologischen Erkrankungen (z. B. megaloblastäre Anämie, Leukozytopenie) führen – wobei die neurologischen Erkrankungen häufig vor und auch ohne hämatologische Manifestationen auftreten können. Besonders bei neurologischen Erkrankungen kann, noch bevor ein B12-Mangel diagnostiziert wird, die Schädigung der Myelinscheiden und damit die Beeinträchtigung der nervalen Reizleitung bereits irreversibel sein.

4 Physiologie

Holo-Transcobalamin (Holo-TC):

Bis zu 80 % des B12 sind an Haptocorrin gebunden und damit metabolisch inert, d. h. sie können nur in der Leber aktiviert werden. Die restlichen zellulär wirksamen 20 % bilden mit Transcobalamin den »**Holo-TC-Komplex**«, welcher auch als »**aktives B12**« bezeichnet wird. Niedrige Werte zeigen eine Entleerung der B12-Speicher und somit einen B12-Mangel an.

Wichtig:

Selbst bei einem hohen Gesamt-B12-Wert aus pathologischer Ursache (z. B. CML) kann ein Mangel an biologisch aktivem B12 vorliegen!

Methylmalonsäure (MMA):

MMA ist ein »**funktionaler B12-Marker**«. Da MMA von B12 intrazellulär abgebaut wird, steigt dessen Plasmaspiegel bei einem B12-Mangel an. Empfohlen wird die Bestimmung von MMA zur Bestätigung des Verdachts auf einen B12-Mangel bei erniedrigter Holo-TC-Konzentration.

**5 Pathophysiologie –
Sonderfall Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz gelten die u. g. Referenzbereiche nicht, da es (bei nachgewiesenen normalem Gesamt-B12) oft zur Erhöhung von Holo-TC, MMA und Homocystein kommt. In diesem Fall wird der intrazelluläre B12-Mangel wahrscheinlich bedingt durch eine gestörte zelluläre Aufnahme von Holo-TC-Komplexen – sowie einer sekundären Holo-TC-Akkumulation aufgrund der eingeschränkten Nierenfiltration.

Das heißt, bei eingeschränkter Nierenfunktion können »falsch« hohe bzw. »falsch« normale MMA-Konzentrationen die Diagnostik des B12-Mangels erschweren. Hierbei gilt (siehe Procedere): Eine Reduktion des MMA-Spiegels um mehr als 23 ng/l durch B12-Gabe bestätigt den anfänglichen B12-Mangel. Zudem kann MMA den Hinweis auf eine renale Insuffizienz geben, wenn die MMA-Konzentration trotz Gabe von B12 nicht gesunken ist.

MMA:

MMA dient der Abklärung »falsch« normaler bzw. »falsch« hoher B12-Werte, die nicht auf Supplementation zurückzuführen sind. In diesen Fällen findet sich ein erhöhter MMA-Spiegel ohne eine B12 Verminderung. Bei entsprechendem Verdacht sollten nephrologische und hämatologische Erkrankungen sowie Leberfunktionsstörungen ausgeschlossen werden.

Beide Parameter sind auch zum Monitoring während und nach B12-Therapie geeignet!

Wichtig:

Die alleinige Bestimmung von B12 liefert nicht immer eine eindeutige Auskunft über einen Mangel!

6 Stadien des B12-Mangels (nach Herbert 1994)

	I	II	III	IV (klinische Manifestation)
B12	normal	normal	niedrig	niedrig
Holo-TC	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
MMA	normal	erhöht	erhöht	erhöht
Homocystein	normal	erhöht	erhöht	erhöht

Aufgrund hoher Speicherreserven kann eine Unterversorgung mit B12 klinisch erst nach Jahren evident werden. Erst kommt es zur Speicherentleerung, danach zu metabolisch-funktionellen Störungen und später zur klinischen Manifestation. In Stadium I und II des B12-Mangels können Symptome noch fehlen. Er kann sich aber beispielsweise bereits auf den Knochenstoffwechsel ausgewirkt und zur Stimulation von Osteoklasten geführt haben.

7 Klinische Bedeutung und Vorteile

Holo-TC:

In der frühesten Phase eines Mangels an biologisch verfügbarem B12 ist nur der Holo-TC-Spiegel vermindert. Zudem bleibt er nahezu unbeeinflusst von einer kurzzeitigen B12-Einnahme.

8 Diagnostische Bewertung und Procedere

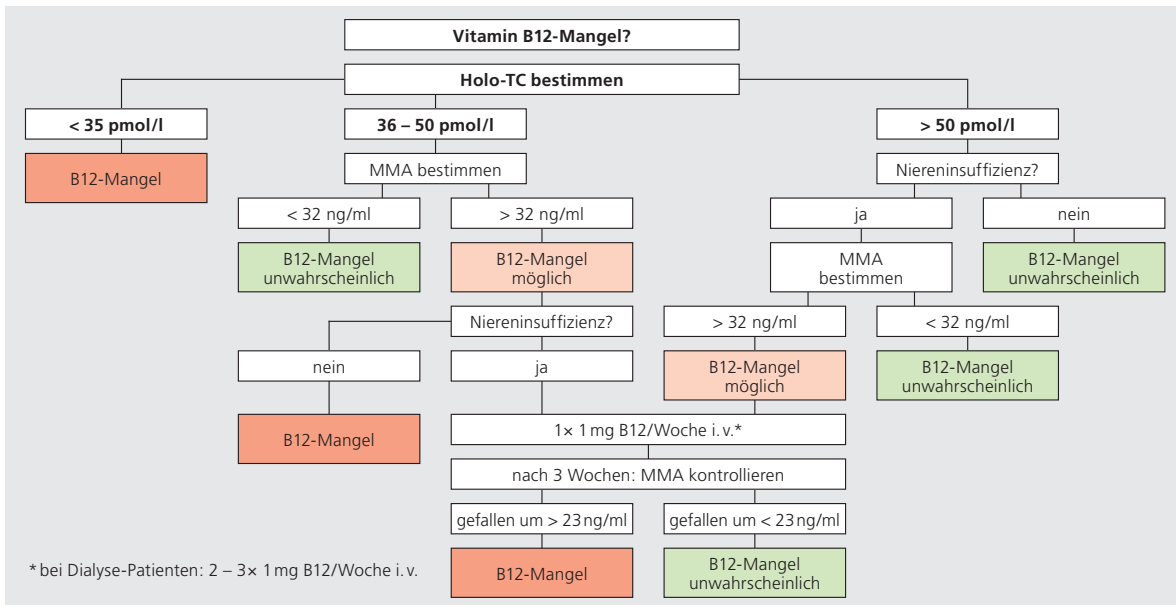
B12	Bewertung
> 500 ng/l	Mangel unwahrscheinlich
160 – 500 ng/l	Mangel nicht auszuschließen – Holo-TC bestimmen
< 160 ng/l	Mangel eindeutig

Procedere (siehe Abbildungen auf der rechten Seite)

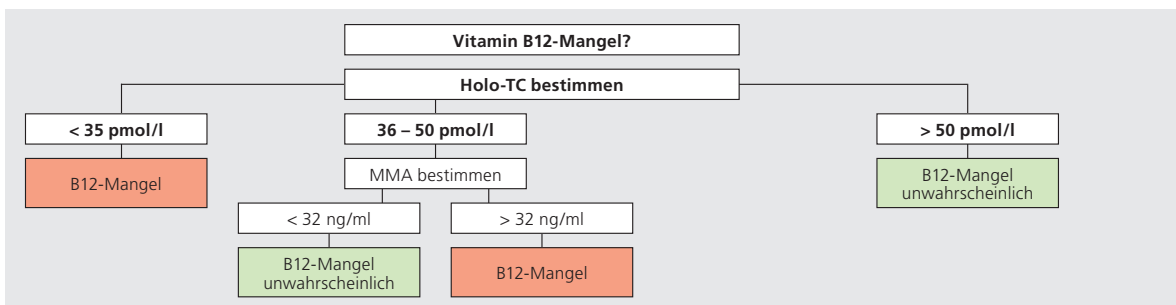
Referenzbereiche für Holo-TC und MMA

Holo-TC	Bewertung
> 50 pmol/l	B12-Mangel unwahrscheinlich
35 – 50 pmol/l	Bestimmung vom MMA (Marker für intrazelluläres B12-Defizit)
< 35 pmol/l	Mangel an aktivem B12

MMA	Bewertung
9 – 32 ng/ml	Normbereich
> 32 ng/ml	intrazellulärer B12-Mangel



Procedere (Bezug auf Publikation von Dr. Obeid, Rima, Clin Chem 2005)



Vereinfachtes Procedere – bei sicherem Ausschluss von Niereninsuffizienz

9 Material und Kosten

Heparinblut oder Vollblut ohne Zusatz – 2 ml

Vitamin B12

EBM 32373 = 4,20 EUR
GOÄ 4140 = 14,57 EUR

Holo-Transcobalamin*

EBM ----- = keine GKV-Leistung
GOÄ 4062 = 27,98 EUR

MMA

EBM 32314 = 51,90 EUR
GOÄ 4210 = 52,46 EUR

*derzeit nur als IGeL für GKV-Patienten anforderbar

Literatur

Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 40, 03. 10. 2008;
Nilsson K. et al., Clin Chem Lab Med, 2004, 42 (6):
637–643; Herrmann W. et al, Clin Chem Lab Med,
2003, 41 (11): 1478–88

in Kooperation mit:

göttingen
MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie GmbH
Werner-v.-Siemens-Straße 8–10 37077 Göttingen Telefon 05 51.307 50-0 Telefax 05 51.307 50-77 www.wagnerstibbe.de info@wagnerstibbe.de
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Dr. Dr. Werner Stibbe HRB 200480, Amtsgericht Göttingen

Helmut Wagner, <i>Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.</i> Facharzt für Laboratoriumsmedizin; Klinischer Chemiker
Matthias Hempel, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin und Immunologie
Evgenij Barinov, Dr. med. Thomas Hebell, Dr. med. Christian Thode, Dr. med. Wolfgang Oefelein, Dr. med. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin

Franz-Jürgen Tollmann, Dr. med. Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
Moritz Meins, Priv.-Doz. Dr. med. Facharzt für Humangenetik <i>(weitere vertragsärztliche Tätigkeit am MVZ für Reproduktionsmedizin am Klinikum Kassel)</i>
Marta Werle, Dr. med. Fachärztin für Laboratoriumsmedizin; Klinische Chemikerin; Bluttransfusionswesen
Burkhardt Sattler, Dr. med. Facharzt für Pathologie
Irina Krassenkova, Dr. med. Fachärztin für Pathologie <i>(privatärztlich tätig)</i>

Wolfgang Bommer, Prof. Dr. med. Facharzt für Hygiene, Tropenmedizin, Laboratoriumsmedizin und Kinderheilkunde <i>(kein Partner vom MVZ)</i>
--

in Praxisgemeinschaft mit:

göttingen
MVZ wagnerstibbe für Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie, Hygiene und Tropenmedizin GmbH
Werner-v.-Siemens-Straße 8 37077 Göttingen Telefon 05 51.307 50-20 Telefax 05 51.307 50-77 www.wagnerstibbe.de info@wagnerstibbe.de
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner HRB 200467, Amtsgericht Göttingen

Matthias Koch, <i>Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Biol.</i> Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie; Bluttransfusionswesen
Axel Kraus, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Virologie, Infektionsepidemiologie, Hygiene und Umweltmedizin; Krankenhaushygieniker
Kristiane Kuhnt-Lenz, Dr. med. Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
Berit Kreutzig, Dr. med. Fachärztin für Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin <i>(weitere vertragsärztliche Tätigkeit am MVZ für Reproduktionsmedizin am Klinikum Kassel)</i>

in gemeinsamer Berufsausübung
(in Einzelpraxis) mit dem MVZ wagnerstibbe
für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie,
Humangenetik und Pathologie GmbH:

lüneburg
MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie GmbH
Haagestraße 3 21335 Lüneburg Telefon 041 31.482 04 Telefax 041 31.497 40 Zytologisches Labor Wallstraße 6 21335 Lüneburg Telefon 041 31.409 0086 Telefax 041 31.409 0087 Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Dr. Dr. Werner Stibbe HRB 200480, Amtsgericht Göttingen

Silke Westphalen, Dr. med. Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe; Dysplasie, Zytologie, Spez. Geburtshilfe und Perinatalmedizin

hannover
MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie GmbH (Zweigniederlassung Hannover)
Georgstraße 50 30159 Hannover Telefon 05 11.30 17 95-0 Telefax 05 11.30 17 95-119 www.wagnerstibbe.de info@wagnerstibbe.de
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Dr. Dr. Werner Stibbe HRB 200480, Amtsgericht Göttingen

Arndt Gröning, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin
Burkhard Arndt, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Helga Dallügge-Tamm, Dr. med. Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
Frauke Bergmann, Dr. med. Fachärztin für Laboratoriumsmedizin; Hämostaseologie
Siegfried Krell, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Immunologie; Bluttransfusionswesen
Nikola Hoffknecht, Dr. med. Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie; Medizinische Genetik
Theaterstraße 14 30159 Hannover Telefon 05 11.93 61 80 56 Telefax 05 11.353 04 63 www.kinderwunsch.com info@kinderwunsch.com
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Dr. Dr. Werner Stibbe HRB 200480, Amtsgericht Göttingen

Susanne Morlot, Dr. med. Fachärztin für Humangenetik
Miguel J. Hinrichsen, <i>Prof. (Univ. NE) Dr. (Univ. Bs. As.)</i> Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

bad münder
MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie GmbH (Zweigniederlassung Bad Münder)
Hannoversche Straße 24 31848 Bad Münder Telefon 050 42.94 03 00 Telefax 050 42.94 03 08 www.kinderwunsch.com info@kinderwunsch.com
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Dr. Dr. Werner Stibbe HRB 200480, Amtsgericht Göttingen

Werner Stibbe, <i>Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.</i> Facharzt für Laboratoriumsmedizin; Klinischer Chemiker
Rainer Kast, Dr. med. Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe; Zytologie
Ludwig Bispink, Dr. med. Dr. rer. nat. Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin <i>(privatärztlich tätig)</i>
Ingrid Braulke, Dr. med. Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe; Medizinische Genetik

Arvind Chandra, Dr. med. Elmar Breitbach, Dr. med. Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Natascha Engel, Dr. med. Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Peter Behrens, Dr. med. Facharzt für Pathologie; Zytologie
Gerd Böhmer, Dr. med. Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe; Zytologie/Dysplasie/Onkologie
Reinhard von Wasielewski, <i>Priv.-Doz. Dr. med.</i> Facharzt für Pathologie

bielefeld + paderborn
MVZ DIAMEDIS Diagnostische Medizin Sennestadt GmbH
Dunlopstraße 50 33689 Sennestadt Telefon 052 05.72 99-0 Telefax 052 05.72 99-115 www.diamedis.eu info@diamedis.eu

Husener Straße 46a 33098 Paderborn Telefon 052 51.540 88-10 Telefax 052 51.188 91 33 www.diamedis.eu info@diamedis.eu
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Dr. Dr. Werner Stibbe HRB 39406, Amtsgericht Bielefeld

Armin Kuhlencord, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Fachparasitologie (DGP), Krankenhaushygieniker (BÄMI)
Eberhard Haubold, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
Susanne Taupitz, Dr. med. Jutta Thiele, Dr. med. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Reisemedizin (CRM)
Kurt-Herbert Jung, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Pharmakologie und Toxikologie
Jürgen Hofmann, Dr. med. Dr. rer. nat. Claudia Pouwels, Dr. med. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Jens Gieffers, Priv.-Doz. Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Virologie, Infektionsepi- demiologie, Hygiene und Umweltmedizin

frankfurt
MVZ für Labordiagnostik und Mikrobiologie Rhein-Main GmbH
Am Prime Parc 17 65479 Raunheim Telefon 061 42.913 68-0 Telefax 061 42.913 68-90 www.labor-schoenianharzer.de info@labor-schoenianharzer.de
Geschäftsführer: Dr. Ute Schönian, Dr. Dr. Helmut Wagner HRB 87119, Amtsgericht Darmstadt

Ute Schönian, Dr. med. Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
Oliver Harzer, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Knut Backzo, Prof. Dr. med. Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

kassel
MVZ für Reproduktionsmedizin am Klinikum Kassel GmbH
Mönchebergstraße 41–43 (Haus 6B) 34125 Kassel Telefon 05 61.980-2980 Telefax 05 61.980-2981 www.kinderwunsch-kassel.de info@kinderwunsch-kassel.de
Geschäftsführer: Miguel J. Hinrichsen, Prof. (Univ. NE) Dr. (Univ. Bs. As.) HRB 13969, Amtsgericht Kassel

Marc J. Willi, Dr. med. Oswald Schmidt, Dr. med. Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Berit Kreutzig, Dr. med. Fachärztin für Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin <i>(weitere vertragsärztliche Tätigkeit am MVZ wagnerstibbe für Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie, Hygiene und Tropenmedizin)</i>
Moritz Meins, Priv.-Doz. Dr. med. Facharzt für Humangenetik <i>(weitere vertragsärztliche Tätigkeit am MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie)</i>

essen
MVZ Institut für Labormedizin und Klinische Genetik Rhein/Ruhr GmbH
Willy-Brandt-Platz 4 45127 Essen Telefon 02 01.747 76-0 Telefax 02 01.747 76-90 www.eurogen.de info@eurogen.de
Geschäftsführer: Prof. Dr. rer. nat. Bernd Eiben HRB20319, Amtsgericht Essen

Bernd Eiben, Prof. Dr. rer. nat. Fachhumangenetiker
Ralf Glaubitz, Dr. med. Dipl.-Biochem. Facharzt für Laboratoriumsmedizin; Medizinische Genetik
Niclaas Bliesener, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Bianca Milterski, Priv.-Doz. Dr. med. Fachärztin für Humangenetik

in überörtlicher
Berufsausübungsgemeinschaft mit:

oberhausen
MVZ Institut für Klinische Genetik, Pathologie und Zytologie Nordrhein GmbH
Virchowstraße 20 46047 Oberhausen Telefon 02 08.881 35 51 Telefax 02 08.881 35 57 www.eurogen.de info@eurogen.de
Geschäftsführer: Dr. med. Wilhelm Hammans HRB 19803, Amtsgericht Duisburg

Christof Hammans, Dr. med. univ. Facharzt für Humangenetik
Silke Schmidt-Petruschkat, Dr. med. Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe; Dysplasie, Zytologie, Spez. Geburtshilfe und Perinatalmedizin
Pathologisches Institut am St. Clemens Hospital Robert-Koch-Straße 19 46145 Oberhausen Sterkrade Telefon 02 08.69 51 33 Telefax 02 08.69 51 35 Geschäftsführer: Dr. med. Wilhelm Hammans HRB 19803, Amtsgericht Duisburg

Jens Bubbenzer, Dr. med. Velimir Nemesszeghy, MUDr. Judit Gyulay, Dr. (H) Fachärzte für Pathologie
--

dortmund
Institut für Medizinische Genetik am Klinikum Dortmund
Beurhausstraße 40 44137 Dortmund Telefon 02 31.169 33 Telefax 02 31.169 35

Dorothee Wenger, Dr. med. Fachärztin für Humangenetik

lüdenscheid
Medizinisches Labor Wahl
Paulmannshöher Straße 14 58515 Lüdenscheid Telefon 023 51.46-2621 Telefax 023 51.46-2616 www.medlabwahl.de hg.wahl@medlabwahl.de
Hans Günther Wahl, <i>Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.</i> Facharzt für Laboratoriumsmedizin; Bluttransfusionswesen

münchen
MVZ für Laboratoriums- diagnostik München GmbH (Zweigniederlassung)
Ledererstraße 4 80331 München Telefon 089.21 11 49-19 Telefax 089.21 11 49-95 info@wagnerstibbe.de
Geschäftsführer: Dr. Dr. Helmut Wagner, Prof. Dr. Miguel Hinrichsen HRB 178514, Amtsgericht München

Christa Blendinger, Dr. med. Fachärztin für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
Hartmut Erichsen, Dr. med. Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

bad reichenhall + raubling
MVZ für Laboratoriums- diagnostik Bad Reichenhall GmbH
Riedelstraße 16 83435 Bad Reichenhall Telefon 086 51.6008-0 Telefax 086 51.6008-35 info@labor-badreichenhall.de

Am Roßfeld 4 83064 Raubling Telefon 080 35.904 47-0 Telefax 080 35.904 47-20 info@labor-badreichenhall.de
Geschäftsführer: Dr. Reimar Bezold, Dr. Dr. Helmut Wagner HRB 18416, Amtsgericht Traunstein

Reimar Bezold, Dr. med. Jürgen Habermann, Dr. med. Bernhard Mayer, Dr. med. Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Peter Eiring, Dr. med. Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

jena
Ärztliche Partnerschaft Dr. med. Sven Löbel/ Dr. med. Carsten Retzlaff
Winzlerauer Straße 2 07745 Jena Telefon 0 3641.579 70-0 Telefax 0 3641.579 70-1 www.loebelretzlaff.de info@loebelretzlaff.de
Partnerschaftsregister: Amtsgericht Jena, PR500018; Sitz der Partnerschafts- gesellschaft: Jena

Sven Löbel, Dr. med. Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Carsten Retzlaff, Dr. med. Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie