

Vitamin B12-Mangel

ZUSAMMENFASSUNG

Vitamin B12 kann nur über die Nahrung aufgenommen werden. Die bei Veganern beliebte Substitution mit Algen- (Spirulina) oder Pilzextrakten ist fast wirkungslos, weil die darin enthaltene Vitamin B12-Form, im menschlichen Stoffwechsel keine Wirkung entfalten kann.

Vitamin B12-Mangel ist häufig, vor allem bei verschiedenen Risikogruppen: beispielsweise Schwangere, Veganer, Menschen mit Magen-Darm-Erkrankungen, ältere Personen, HIV-Infizierte, Alkoholiker, Drogenabhängige, Lachgas-Exponierte.

Weniger als 20% der Patienten mit Vitamin B12-Mangel leiden unter einer Anämie. Neurologische Symptome sind viel häufiger → bei nicht erklärbaren neurologischen Symptomen immer an Vitamin B12-Mangel denken.

Die Messung von Holotranscobalamin (HoloTC) verbessert die Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels. Der Vitamin B12-Spiegel bleibt lange Zeit im Normalbereich, auch wenn die Körperzellen bereits einen Mangel aufweisen. Bei Werten von HoloTC < 50 pmol/l ist es sinnvoll zusätzlich Homocystein, Methylmalonsäure (MMA) und Folat mitzubestimmen.

Autoantikörper gegen Intrinsic Factor (IF) und gegen Magenparietalzellen sind bei Patienten mit Vitamin B12-Mangel nicht selten nachweisbar. Diese sind auch für die Labordiagnostik von Bedeutung: Vitamin B12 kann falsch tief sein, wenn diese Antikörper im Serum vorhanden sind.

Vitamin B12 ist wenig toxisch. Empfohlen wird: mit der Therapie fortfahren, bis alle Vitamin B12-assoziierten Symptome behoben sind auch wenn die Vitamin B12-Werte normalisiert sind.

Es wird empfohlen eine Vitamin B12-Substitution mit Folsäure und Vitamin B6 zu ergänzen, dies insbesondere bei älteren Patienten.

BEDEUTUNG

Mangel an Vitamin B12 ist weit verbreitet. Risikogruppen für einen Vitamin B12-Mangel sind neben Veganern und von Veganerinnen gestillte Babys, streng vegetarisch lebende Personen, ältere Patienten, Menschen mit Magen-Darm-Erkrankungen, die zu einer gestörten Vitamin-B12-Aufnahme führen (chronisch atrophische Gastritis, Autoantikörper gegen Intrinsic Factor (IF) und/oder Magenparietalzellen, M.Crohn, Zöliakie, Magenbypass-Operationen), Medikamente (Metformin, Antazida oder Protonenpumpen-Inhibitoren), Personen mit HIV, Alkoholiker, Drogenabhängige, Personen die Lachgas inhalieren.

EINLEITUNG

Vitamin B12 (Cobalamin) kann nur von Bakterien synthetisiert werden. Weder Pflanzen noch Tiere sind dazu fähig, der Mensch nicht ausgenommen. Wir sind auf die Aufnahme dieses Vitamins über die Nahrung angewiesen. Gewisse Mikroorganismen, welche symbiotisch mit Tieren leben, beispielsweise im Pansen von Wiederkäuern, produzieren Vitamin B12. Daher findet es sich in der Nahrung, wie in Fleisch, Fisch, Milch, Milchprodukten und Eiern. Vitamin B12 wird in der westlichen Welt häufig in Nahrungsmitteln angereichert oder mit Vitaminpräparaten aufgenommen. Vitamin B12 fehlt oft fast vollständig in der rein veganen Ernährung. Ein Vitamin B12-Mangel äussert sich klinisch durch Müdigkeit, Schwäche, Blässe und vor allem durch verschiedene neurologische und neuropsychiatrische Symptome. Letztere werden durch Schädigungen des Nervensystems wie Demyelinisierung und Absterben von Nervenzellen im zentralen und peripheren Nervensystem verursacht. Eine Anämie ist nur bei 20% der Patienten mit Vitamin B12-Mangel vorhanden. [1]

BEDEUTUNG

Die Entwicklung eines Vitamin B12-Mangels ist, ausser beim Neugeborenen, ein längerdauernder Prozess. Man unterteilt diese Entwicklung in vier Stadien, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Stadium 1	Subklinisch. Der Verbrauch übersteigt die Aufnahme von Vitamin B12. <u>Labor:</u> Vitamin B12 ist noch im Normalbereich, HoloTC sinkt zunehmend.
Stadium 2	Subklinisch. <u>Labor:</u> HoloTC ist erniedrigt.
Stadium 3	Erste klinische Zeichen. Müdigkeit, Schwäche, Konzentrationsstörungen. <u>Labor:</u> hypersegmentierte Granulozyten. Homocystein und Methylmalonsäure (MMA) sind erhöht. HoloTC ist erniedrigt und bei 50% der Patienten ist Vitamin B12 ebenfalls erniedrigt.
Stadium 4	Klinisch manifest. Neurologische Auffälligkeiten, wie Kribbeln, Taubheitsgefühle, Muskelschwäche, kognitive Schwierigkeiten, psychische Symptome, Demenz. <u>Labor:</u> Vitamin B12 erniedrigt, HoloTC tief, MMA und Homocystein erhöht, makrozytäre Anämie. Die neurologischen Schäden können irreversibel sein, auch wenn Vitamin B12, Vitamin B6 und Folsäure substituiert werden (siehe unten).

Tabelle 1: Vier Stadien der Entwicklung eines Vitamin B12-Mangels, Laborwerte und Klinik.

Die Prävalenz eines noch subklinischen Vitamin B12-Mangels (Stadien I und II) ist wesentlich häufiger als früher angenommen. Dieses Erkenntnis wurde durch eine ständige Verbesserung der Vitamin B12- und HoloTC-Bestimmungen im Routinelabor ermöglicht.

DER WEG DES VITAMIN B12 (COBALAMIN): VON DER NAHRUNG IN DIE ZELLE

Das in der Nahrung aufgenommene Vitamin B12 wird im Magen vorerst an das Transportprotein Haptocorrin (auch Transcobalamin I genannt) gebunden, damit es unbeschädigt den Magen passieren kann. Im proximalen Dünndarm wird es durch die Pankreaspeptidasen von Haptocorrin gelöst und bildet anschliessend einen Komplex mit dem von der Magenschleimhaut abgesonderten IF. Die Enterozyten des Ileums nehmen den Vitamin B12/IF-Komplex durch Pinozytose auf. In den Lysosomen der Enterozyten wird Vitamin B12 wiederum vom Komplex gelöst und an der basalen Zellmembran in die subendothelialen Kapillaren aufgenommen. Im Blut wird Vitamin B12 an Transportproteine gebunden. Der grössere Teil bindet an Haptocorrin und nur etwa 20 % binden an Transcobalamin II, womit der HoloTC-Komplex entsteht. Nur als HoloTC-Komplex kann Vitamin B12 durch Körperzellen aufgenommen werden und seine biologische Wirkung entfalten. Der grössere, an Haptocorrin gebundene Teil des Vitamin B12 ist biologisch inaktiv, stellt aber ein Speicher für Vitamin B12 dar.

LabPoint bietet das Profil VITB12HOLO an, bei dem HoloTC gemessen wird, wenn Vitamin B12 < 300 pmol/l ist.

	Referenzwerte	Optimale Werte
Vitamin B12	145 – 569 pmol/l	> 300 pmol/l
HoloTC	> 37.5 pmol/l	> 50 pmol/l
MMA	< 271 nmol/l	
Homocystein	< 12 µmol/l	< 10 µmol/l

EMPFOHLENE LABORANALYTIK ZUR BESTÄTIGUNG EINES VITAMIN B12-MANGELS

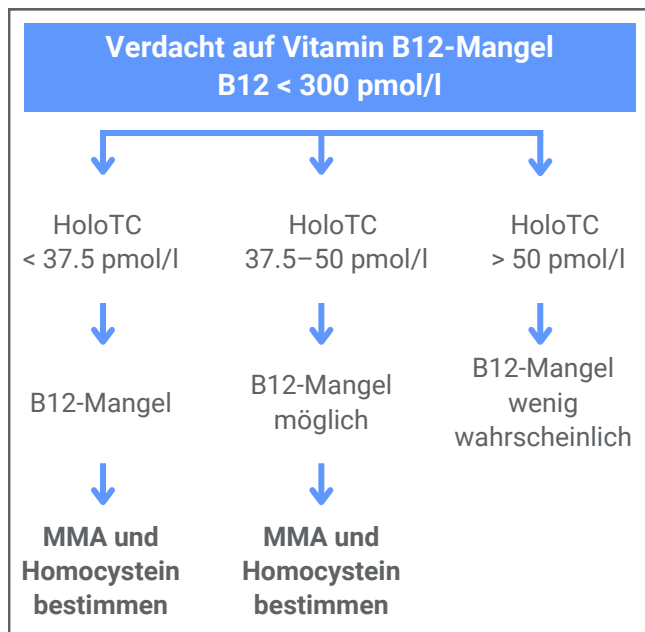


Abbildung 1: Entscheidungsbaum mit HoloTC bei Verdacht auf Vitamin B12-Mangel.

Bei LabPoint liegt der Referenzbereich für Vitamin B12 zwischen 145 bis 569 pmol/l mit einem optimalen Bereich > 300 pmol/l. Bei Werten <145 pmol/l ist ein Vitamin B12-Mangel manifest und eine Substitution ist notwendig. Trotzdem ist es sinnvoll HoloTC mitzubestimmen, da der Mangel an Vitamin B12 auf zellulärer Ebene wesentlich stärker sein kann als durch den Messwert von Vitamin B12 suggeriert wird. Vitamin B12-Mangel, der entweder durch einen tiefen B12-Wert (<145 pmol/l), einen grenzwertigen B12-Wert (zwischen 145 und 300 pmol/l) und/oder durch entsprechende Klinik in Erscheinung tritt, sollte durch die Bestimmung von HoloTC nach dem obenstehenden Schema ergänzt werden (Abbildung 1).

Bei manifestem Vitamin B12-Mangel (Abbildung 1, links) ist die Bestimmung von MMA und Homocystein zur Überwachung der Substitutionstherapie sinnvoll. Im Grenzbereich von HoloTC (Abbildung 1, Mitte) ist die Bestimmung von MMA und Homocystein sinnvoll, um die biochemischen Auswirkungen des Mangels zu quantifizieren.

Bei Vitamin B12-Werten < 300 pmol/l und HoloTC > 50 pmol/l ist ein Vitamin B12-Mangel unwahrscheinlich (Abbildung 1, rechts); eine Vitamin B12-Substitution ist deshalb in den meisten Fällen unnötig. Bei isolierten Vitamin B12-Werten über 300 pmol/l, kann ein funktioneller Mangel an Vitamin B12 vorliegen, wenn HoloTC unter 50 pmol/l liegt.

WIEVIELE PERSONEN MIT EINEM NORMALEN VITAMIN B12-WERT ZWISCHEN 145 UND 300 PMOL/L HABEN EINEN FUNKTIONELLEN MANGEL AN VITAMIN B12?

Um diese Frage zu klären wurden 2000 archivierte und anonymisierte Proben von Frauen und Männern mit einem vorhandenen Vitamin B12-Wert zusätzlich auf HoloTC getestet (Abbildung 2) [2].

Es zeigte sich, dass 52% der Probanden Vitamin B12-Werte im Referenzbereich aufwiesen (Vitamin B12 >145 pmol/l).

21% der Probanden wiesen sowohl tiefes Vitamin B12, wie auch tiefes HoloTC auf. Das heisst, dass ein manifester Vitamin B12-Mangel vorliegt. 25% der Probanden wiesen zwar Vitamin B12-Werte zwischen 145 und 300 pmol/l auf (innerhalb des Referenzbereiches), aber tiefe HoloTC-Werte < 37.5 pmol/l. Dies deutet auf einen funktionellen Vitamin B12-Mangel hin, obwohl die Vitamin B12-Werte normal waren. Bei diesen Probanden konnten die Zellen nur ungenügend aktives Vitamin B12 aufnehmen. Bei 2% der Probanden lag das Vitamin B12 im Grenzbereich und das HoloTC war erhöht, was durch Therapie bedingt sein kann.

VITAMIN B12 UND HOLOTC

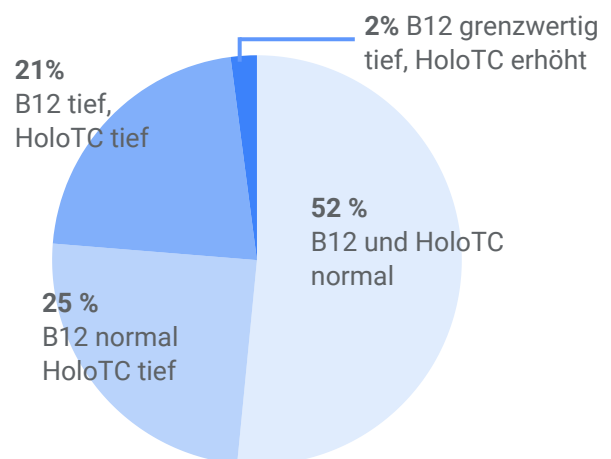


Abbildung 2: Vitamin B12 und HoloTC Werte bei 2000 unselektionierten Probanden [2]

ZUSÄTZLICH HILFREICHE ANALYSEN: METHYLMALONSÄURE (MMA), HOMOCYSTEIN UND FOLAT

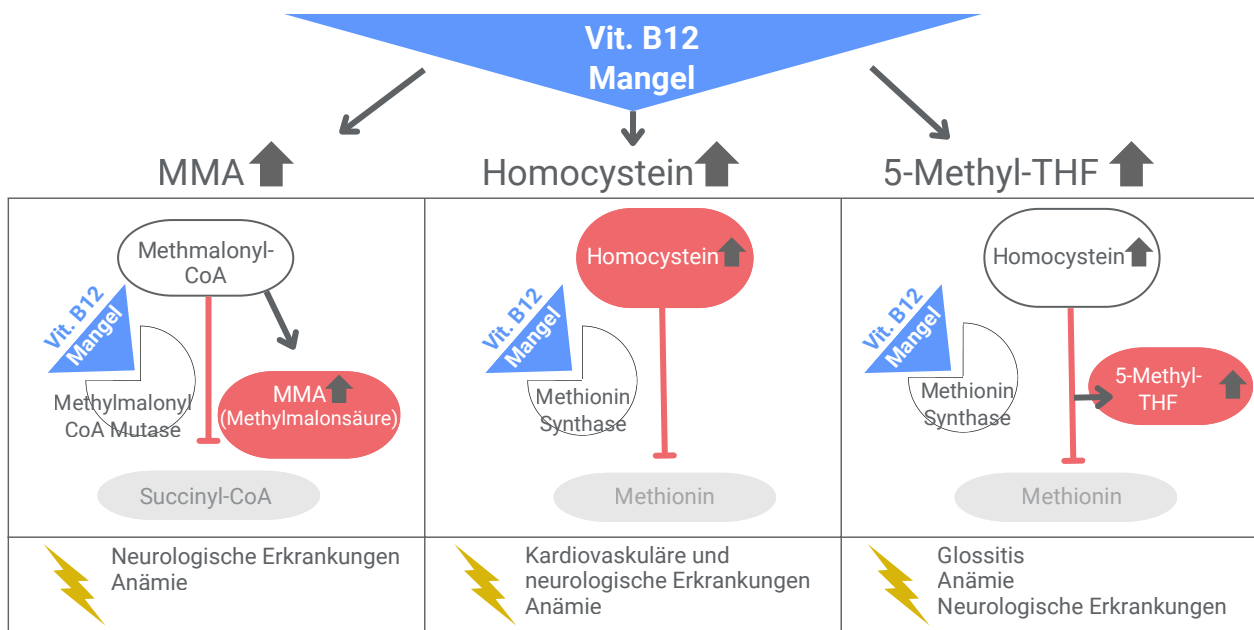


Abbildung 3: Auswirkungen eines Vitamin B12-Mangels auf die drei wichtigsten Stoffwechselways. Begründung für die Messung von MMA und Homocystein bei Vitamin B12-Mangel und während der Substitutionstherapie.

Bei Patienten mit einem Vitamin B12-Wert zwischen 145 und 300 pmol/l ist es sinnvoll, MMA und Homocystein in die Diagnostik einzubeziehen. Grund dafür sind die Funktionen des Vitamin B12 im Zellstoffwechsel. Wesentlich sind drei biochemische Prozesse, welche ohne Vitamin B12 nicht ablaufen können:

1. Vitamin B12-Mangel erhöht

Methylmalonsäure (MMA). Das Enzym Methylmalonyl-CoA Mutase, welches die Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA katalysiert, braucht Vitamin B12 als Cofaktor. Daher ist MMA bei einem Vitamin B12-Mangel erhöht, während die Bildung von Succinyl-CoA vermindert ist. Da Succinyl-CoA für die Häm-synthese essenziell ist, trägt sein Mangel wesentlich zur Anämie bei, die bei Vitamin B12-Mangel typisch ist. Weiter führen erhöhte MMA-Spiegel zu fehlerhafter Myelinisierung. (Abbildung 3, links)

2. Vitamin B12-Mangel erhöht Homocystein. Das Enzym Methionin-Synthase, welches die Umwandlung der Aminosäure Homocystein zur Aminosäure Methionin katalysiert, benötigt ebenfalls Vitamin B12 als Cofaktor. Fehlt Vitamin B12, kann dieser Schritt nicht erfolgen. In der Folge steigt der Spiegel von Homocystein an (→ Homocysteinämie, Homocystinurie). Dies begünstigt kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen, sowie Anämie. (Abbildung 3, Mitte)

Vorsicht: Isoliert hohe Homocystein-Werte können auch andere Gründe haben: wie zum Beispiel Vitamin B6- oder Folsäure-Mangel, Nierenfunktionsstörungen, Hypothyreoidismus oder familiäre Homocysteinämie. Der Abbau von Homocystein über andere Pathways wird durch Vitamin B6 unterstützt.

3. Vitamin B12-Mangel führt zu einem funktionellen Mangel an Folat:

Ein Vitamin B12-Mangel führt zum Folat-Mangel in der Zelle, auch wenn genügend Folat mit der Nahrung aufgenommen wird. Folat ist als Tetrahydrofolat (5-Methyl-THF) an diversen Prozessen beteiligt, bei denen Methylgruppen transferiert werden, u.a. bei der Synthese von Nukleinsäuren. Die bereits in Punkt 2 genannte Methionin-Synthase braucht 5-Methyl-THF für den Transfer der Methylgruppe von Homocystein, wobei Methionin entsteht. Bei einem Vitamin B12-Mangel bleibt die methylierte Folsäure (5-Methyl-THF) liegen (sog. Folatfalle). Selbst bei einer ausreichenden Zufuhr von Folsäure kommt es zu einem funktionellen Folsäuremangel. Folgen sind Glossitis, Anämie und neurologische Erkrankungen. (Abbildung 3, rechts).

Fazit:

1. Hohe Spiegel von Homocystein und MMA bestätigen einen Vitamin B12-Mangel.
2. Ein funktioneller Mangel an Folat kann durch Vitamin B12-Zufuhr behoben werden.

VITAMIN B12 UND DEMENZ

Es war bereits zu Zeiten von Thomas Addison bekannt, dass neurologische Symptome Teil des Krankheitsbildes eines Vitamin B12-Mangels sein können.

Heute wird Vitamin B12-Substitution bei Patienten mit neurologischen Symptomen im Rahmen einer Chemotherapie angewendet. Patienten mit Symptomen des Autismusspektrums, ALS oder Zeichen von Demenz werden ebenfalls mit B12-Substitution behandelt. Deutliche Verbesserungen der Symptomatik gibt es vor allem bei Patienten mit einer noch milden Demenz, jedoch nicht bei solchen mit fortgeschrittener Symptomatik. Eine repräsentative Studie mit über 300 älteren Probanden im Alter von über 70 Jahren, die über 24 Monate mit Vitamin B12 und Folat substituiert wurden, zeigte zwei bis dreifach erhöhte Folsäure und Vitamin B12 Konzentrationen im Blut. MRI-Aufnahmen nach der Substitution zeigten einen starken Rückgang der Atrophie der grauen Substanz im Vergleich zu den MRI-Aufnahmen vor der Substitution. Stellenweise nahm die Dicke der Rinde sogar zu, was darauf hindeutet, dass eine bereits bestehende Atrophie teilweise rückgängig gemacht werden kann. [3] Weitere Studien konnten eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach Substitution mit Folsäure und Vitamin B12 zeigen. Aufgrund der Komplexität der biochemischen Mechanismen lässt sich momentan noch nicht mit Sicherheit sagen, ob die Substitution mit Vitamin B12/Folsäure oder die durch die Substitution ausgelöste Senkung von Homocystein und MMA ausschlaggebend sind für die Verbesserung des neurologischen Status. [3]

Daten des BAG zeigen, dass in der Schweiz jedes Jahr mehr als 30'000 neue Fälle von Demenz registriert werden. Eine detaillierte Analyse des Vitamin B12-Status bei älteren Patienten, gegebenenfalls mit einer Substitution mit Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B6 würde im Anfangsstadium der Erkrankung einen wirksamen und kostengünstigen Therapieansatz ermöglichen.

Fazit: Eine Substitution mit Vitamin B12 sollte immer durch eine gleichzeitige Zufuhr von Folsäure und Vitamin B6 optimiert werden

THERAPIE EINES VITAMIN B12-MANGELS

Substitution ist, neben der Ernährungs-umstellung, die einzige Therapieoption bei einem Vitamin B12-Mangel. Die Substitution liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes, wobei Selbstmedikation durch Patienten berücksichtigt werden soll.

Bei typischen neurologischen Symptomen (Müdigkeit, Indolenz, Parästhesien in Händen und Füßen, Muskelkrämpfen, Ataxie, Konzentrations-schwierigkeiten, Wortfindungsstörungen) können intramuskuläre (i.m.) Injektionen von Hydroxocobalamin indiziert sein. Eine Normalisierung der Laborwerte von Vitamin B12 und HoloTC ist keine Indikation, die Substitution zu beenden. Es ist vielmehr sinnvoll die Substitution erst dann zu beenden, wenn sich die Symptomatik wesentlich gebessert hat. [3]

Es gibt unzählige rezeptfreie orale Präparate zur Substitution von Vitamin B12, teilweise zusammen mit Folsäure. Sinnvoll sind Sublingualtabletten für Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen, wobei der grössere Teil des Vitamins direkt über die Mundschleimhaut unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes ins Blut aufgenommen wird. Es können ähnliche Vitamin B12-Spiegel erreicht werden wie mit i.m. Injektionen, allerdings dauert es viel länger. [4]

Eine Cochranestudie hat die Beweislage allerdings als „schwach“ katalogisiert. [5]

Überdosierungen sind sehr selten aber bei unkontrollierter Selbstmedikation beschrieben: Akne-artige Hautausschläge und Glossitis sind typisch.

Autorinnen:

Dieser Artikel wurde für LabPoint von Frau **Dr. phil. nat. Brigitte Fierz, Laborspezialistin FAMH Klinische Chemie, LabPoint**, und Frau **PD Dr. med. vet. Carine Gennari-Moser, wissenschaftliche Beraterin LabPoint**, auf Grundlage aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und sorgfältiger Recherche verfasst.

Interessenskonflikt: Die Autorinnen haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

© LabPoint AG – Alle Rechte vorbehalten.

LITERATUR

1. Wolfenbüttel B.H.R., Wouters H.J.C.M. et al. (2019) The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. Mayo Clin Inn Qual Out 2019; 3:200-21 <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>
2. Fierz W.M. Nicht-publizierte eigene Daten 2010
3. Smith A.D., Smith S.M. et al. (2010) Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Plos Online 5: e12244 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>)
4. Elangovan E., Baruteau J. (2022) Inherited and acquired Vitamin B12 deficiencies: which administration route to choose for supplementation? Front. Pharmacol. 13:972468
doi: 10.3389/fphar.2022:972468
5. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y et al. (2025) Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD004655.
doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.