

5 Nichtneoplastische Erkrankungen

5.1 Eisenmangelanämie

Jan Hastka

5.1.1 Steckbrief

Ein Eisenmangel beeinträchtigt die Hämsynthese und führt früher oder später zu einer Anämie. Angesichts der hohen Prävalenz des Eisenmangels ist es nicht verwunderlich, dass die Eisenmangelanämie weltweit die häufigste Anämieform darstellt und deshalb bei jeder Anämieabklärung differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden muss.

5.1.2 Aktuelles

- Diagnostik: Es wurden mehrere neue „Eisenparameter“ etabliert, die die klassischen Tests sinnvoll ergänzen und die Diagnostik des Eisenmangels erleichtern [3]:
 - Zinkprotoporphyrin,
 - lösliche Transferrinrezeptoren,
 - hypochrome Erythrozyten,
 - Retikulozytenhämoglobin.
- Therapie: Die Palette der parenteral applizierbaren Eisenpräparate wurde in den letzten Jahren um mehrere Medikamente erweitert. Dank der größeren Stabilität kann mit den neuen Substanzen eine deutlich höhere Eisenmenge verabreicht werden, sodass der Eisenmangel in der Regel in einer Sitzung durch eine einzige Infusion ausgeglichen werden kann [1].

5.1.3 Synonyme

- Sideropenie: beschreibt alle Schweregrade des Eisenmangels, nicht nur die Eisenmangelanämie.
- Chlorose: ein in der Antike verwendeter Begriff für die klinische Erscheinungsform der Eisenmangelanämie bei jungen Frauen.
- Bleichsucht: ein noch am Anfang des 19. Jahrhunderts verwendeter Begriff für Eisenmangelanämie bei jungen Frauen, deren Ursache man damals jedoch noch nicht kannte.

5.1.4 Definition

- Eisenmangel ist definiert als Verminderung des Gesamtkörpereisens.
- Eine Eisenmangelanämie liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration eisenmangelbedingt unter den alters-, bzw. geschlechtsspezifischen Normwert absinkt.
- Normwerte nach WHO: 120 g/l für Frauen und 130 g/l für Männer.

- Bei Schwangeren gelten als untere Referenzwerte der Hämoglobinkonzentration
 - im 1. und im 3. Trimenon 110 g/l,
 - im 2. Trimenon 105 g/l.

5.1.5 Epidemiologie

- Nach Schätzungen der WHO leiden weltweit ca. 2 Mrd Menschen an einer Anämie, daran ist in etwa 80 % ein Eisenmangel ursächlich beteiligt.
- Häufigkeit der Eisenmangelanämie ist besonders hoch in den Entwicklungsländern Asiens und Afrikas. In den europäischen Ländern beträgt die Prävalenz 5–10 %.
- Gefährdet sind insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, prämenopausale Frauen, Schwangere und alte Menschen. Bei Männern ist eine Eisenmangelanämie selten.
- Zu den gefährdeten Patientengruppen gehören solche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Dialysepatienten und Menschen mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, die unter einer Therapie mit Antikoagulanzen stehen [2].

5.1.6 Ätiologie und Pathogenese

- Ein Eisenmangel ist immer Folge einer negativen Eisenbilanz und entsteht dann, wenn zu wenig Eisen aufgenommen wird, Eisen verloren geht oder wenn ein vermehrter Bedarf an Eisen besteht. Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage, Eisen aktiv auszuscheiden.
- Die häufigste Ursache des Eisenmangels ist der Blutverlust.
 - Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist es in erster Linie die Regelblutung.
 - Bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ist der Eisenmangel meist durch eine chronische Blutungsquelle bedingt.
- Bei chronischen Blutungen: Ausschluss insbesondere von chronisch-entzündlichen und malignen Erkrankungen des Magendarmtrakts wichtig. In Entwicklungsländern spielt der Blutverlust durch Hakenwürmer eine wichtige Rolle.
- Bei einer Schwangerschaft steigt der tägliche Eisenbedarf bis auf 6–8 mg/Tag an. Der zusätzlich benötigte Eisenbedarf beträgt etwa 500 mg.
- Ernährung: Eine einseitige Ernährung kann ebenfalls zu Eisenmangel führen.
 - Die beste Eisenquelle ist Fleisch, in dem das Eisen zum Teil „transportgerecht“ in zweiwertiger Form, zu etwa 50 % als besonders gut verwertbares Hämeisen vorliegt.

- Das Eisen im Gemüse ist mengenmäßig zwar vergleichbar, jedoch dreiwertig und damit deutlich schlechter bioverfügbar.
- Milch und Milchprodukte sind eisenarm.
- Die Aufnahme von Eisen wird durch saure und reduzierende Substanzen wie Ascorbinsäure gefördert, durch viele andere Substanzen wie Antazida, Tannine, Phytate oder Oxalate jedoch gehemmt. Die Aufnahme des Hämeisens wird durch diese Substanzen nicht beeinflusst.

- Die Ausprägung der Symptome ist abhängig vom Schweregrad der Anämie und von der Geschwindigkeit deren Entstehung. Bei langsam entstandener Anämie ist die Symptomatik weniger dramatisch, weil eine kompensatorische Verschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve nach rechts die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erleichtert.

5.1.7 Symptomatik

- Das klinische Bild wird bestimmt durch allgemeine Anämiesymptome wie Müdigkeit, Tinnitus, Schwäche, Schwindel, Leistungsabfall, Herzklopfen, rascher Pulsanstieg bei Belastung, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen.
- Die allgemeinen Anämiesymptome werden überlagert durch direkte Folgen des Eisenmangels, wie die vermehrte Brüchigkeit der Fingernägel und Haare, Mundwinkelrhagaden, sowie eine Atrophie der Zungen- und Ösophagusschleimhaut mit Dysphagie (Plummer-Vinson-Syndrom). Auch das Restless-Legs-Syndrom wird auf Eisenmangel zurückgeführt.

5.1.8 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Bei Nachweis einer Anämie müssen eine genaue Diagnose gestellt und die Ursache/Ursachen gefunden werden.
- Klassische Einteilung der Anämien erfolgt nach den Erythrozytenindizes MCV und MCH (► Abb. 5.1).
- Bei Vorliegen einer hypochrom-mikrozytären Anämie muss man bis zum Beweis des Gegenteils von einer Eisenmangelanämie ausgehen und gezielte Laboruntersuchungen durchführen, um diese zu beweisen bzw. auszuschließen [4]. Natürlich ist die Kenntnis der Anamnese dabei sehr hilfreich.
- Steht die Eisenmangelanämie fest, muss die Ursache des Eisenmangels geklärt werden. Dabei ist insbesondere die Anamnese und die körperliche Untersuchung von Bedeutung, um apparative Untersuchungen zu minimieren bzw. um diese gezielt einzusetzen.

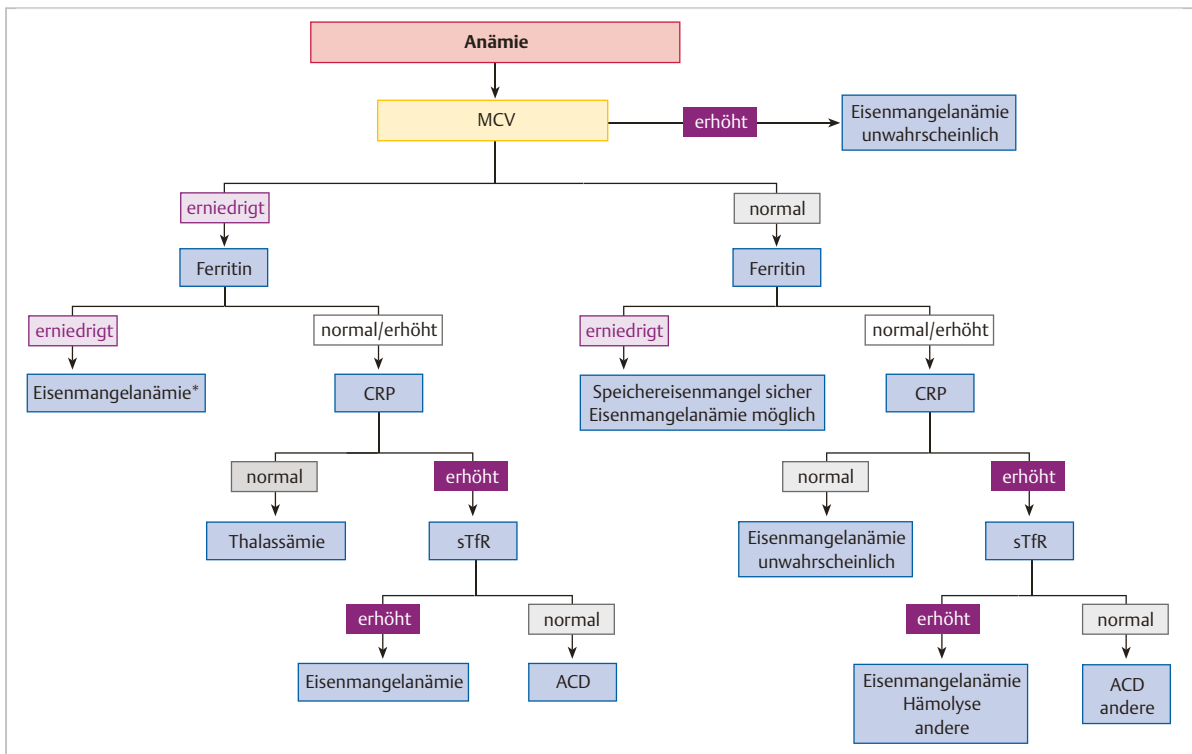


Abb. 5.1 Diagnostik einer Anämie. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Eisenmangelanämie. MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, ACD: Anämie der chronischen Erkrankungen, sTfR: löslicher Transferrinrezeptor; *zusätzlich kann eine Thalassämie vorliegen, diese muss nach Ausgleich des Eisenmangels ausgeschlossen werden

Anamnese

- Zu erfragen sind Ernährungsgewohnheiten (Veganer, Vegetarier, Fleischkonsum, rotes Fleisch) und mögliche Probleme der Eisenresorption (Magenerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Operationen, Antazida) und
- mögliche Ursachen eines Blutverlusts (Menstruation, Magenulcera, Polypen, Stuhlgang, Medikamente, Blutspenden, Hämorrhoiden).

Körperliche Untersuchung

- Inspektion: Für Eisenmangel typische Haut-, bzw. Schleimhautveränderungen
- Palpation: Tastbare, bzw. schmerzhafte Resistenzen im Abdomen
- Rektal-digitale Untersuchung

Labor

- **Obligat:** Komplettes Blutbild inklusive Erythrozytenindizes und Differenzialblutbild, Retikulozyten, Ferritin, Stuhl auf okkultes Blut
- **Empfohlen:**
 - Mindestens ein Parameter der eisendefizitären Erythropoese (Transferrinsättigung, Zinkprotoporphyrin, hypochrome Erythrozyten, Retikulozytenhämoglobin, sTfR).
 - Der sTfR löst zudem die Differenzialdiagnose Eisenmangelanämie/ACD auf [3]. Um Ferritin einschätzen zu können Messung der Lebertransaminasen und des CRP.

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Sonografie des Abdomens bei nachgewiesener Eisenmangelanämie und Fehlen einer offensichtlichen Ursache obligat (Raumforderungen, freie Flüssigkeit, Uterusmyome).
- Bei Menorrhagie zusätzlich gynäkologische Ultraschalluntersuchung.

Röntgen

- Radiologische Untersuchungen werden nur bei einer gezielten Fragestellung durchgeführt:
 - Röntgen-Thorax/(CT-Thorax): bei Hämoptysen,
 - Röntgen-Sellink/(MRT-Sellink): bei ungeklärter Ursache des Eisenmangels und insbesondere bei Blut im Stuhl und unauffälliger Endoskopie zum Ausschluss einer Blutungsquelle im Dünndarm.

CT

- Nur bei gezielter Fragestellung:
 - (Röntgen-Thorax)/CT-Thorax: bei Hämoptysen,
 - CT-Abdomen: bei einer unklaren abdominalen Raumforderung.

MRT

- Nur bei gezielter Fragestellung:
 - (Röntgen-Sellink)/MRT-Sellink: Bei ungeklärter Ursache des Eisenmangels und insbesondere bei Blut im Stuhl und unauffälliger Endoskopie zum Ausschluss einer Blutungsquelle im Dünndarm.

Instrumentelle Diagnostik

- Diagnostisch im Vordergrund steht bei einem Eisenmangel der Nachweis bzw. Ausschluss einer Blutungsquelle im Magendarmtrakt.
- Dabei spielen endoskopische Untersuchungen eine wichtige Rolle, da sie nicht nur eine bildliche Darstellung, sondern auch eine histologische Sicherung des Befundes erlauben.
- **Gastroskopie:**
 - Bei Fehlen einer offensichtlichen Ursache obligat.
 - Bei Männern und bei postmenopausalen Frauen fester Bestandteil der Abklärung eines Eisenmangels.
- **Koloskopie:**
 - Bei Fehlen einer offensichtlichen Ursache obligat.
 - Bei Männern und bei postmenopausalen Frauen fester Bestandteil der Abklärung eines Eisenmangels.
- **Enteroskopie:**
 - Bei ungeklärter Ursache des Eisenmangels und insbesondere bei Blut im Stuhl und fehlendem Nachweis einer Blutungsquelle.
 - Meist als diagnostische ultima ratio, alternativ zu Kapselendoskopie.
- **Kapselendoskopie:**
 - Bei ungeklärter Ursache des Eisenmangels und insbesondere bei Blut im Stuhl und fehlendem Nachweis einer Blutungsquelle.
 - Meist als diagnostische ultima ratio, alternativ zu Enteroskopie.

5.1.9 Differenzialdiagnosen

- Thalassämie ist die wichtigste Differenzialdiagnose. Dies gilt insbesondere bei entsprechender Herkunft des Patienten und bei Kindern, bei denen alle anderen Ursachen um mindestens eine Zehnerpotenz seltener sind.
- Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD): Entsteht durch einen funktionellen Eisenmangel, der als physiologische Abwehrmaßnahme bei chronischen Erkrankungen (z. B. Tuberkulose, Osteomyelitis, rheumatische Erkrankungen) zytokingetriggert vom Körper in Gang gesetzt wird.

- Sideroachrestische Anämien: Eine heterogene Gruppe von Anämien, die pathophysiologisch auf einer Störung der Eisenverwertung beruhen. Diese Anämieformen sind teils angeboren (ALAS-2-Mutationen, Wolfram Syndrom, Pearson's Syndrom), teils erworben (Schwermetalle wie Blei oder Aluminium; Medikamente wie INH; Alkohol; Vitamin-B6-Mangel, Kupfermangel)
- Andere Hämoglobinanomalien: z. B. instabile Hämoglobine wie das Hb-Köln.

5.1.10 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Ziel der Therapie einer Eisenmangelanämie ist die nachhaltige Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und des Gesamtkörpereisens.
- Dafür sind zwei Maßnahmen – in der Regel parallel – nötig:
 - Beseitigung der Ursache des Eisenmangels und
 - medikamentöse Substitution des Eisenmangels.
- Bei einer schweren, symptomatischen Eisenmangelanämie kommt als Akutmaßnahme auch eine Erythrozytentransfusion infrage (► Abb. 5.2).
- Beseitigung der Ursache:
 - Umstellung der Ernährung bei einseitiger Kost bzw. Fehlernährung.

- Verbesserung der Eisenresorption: saure Getränke wie Orangensaft, Vermeiden von interferierenden Substanzen, Behandlung von Malassimilationsyndromen.
- Beseitigung chronischer Blutverluste: Polypenabtragung, sowie Behandlung der Hypermenorrhoe, der Refluxkrankheit, der Hämorrhoiden und der chronischen Darmerkrankungen.
- Medikamentöse Substitution des Eisenmangels kann oral oder intravenös erfolgen (► Abb. 5.2). Um das Hämoglobin um 10 g/l anzuheben, werden etwa 200 mg Eisen netto benötigt.
 - Orale Eisensubstitution:
 - Therapie der Wahl.
 - Einschränkung durch gastrointestinale Nebenwirkungen, sowie durch lange Therapiedauer.
 - Die Resorptionsquote beträgt 5–10%.
 - Die Substitution wird mindestens 3 Monate nach Normalisierung des Hämoglobins fortgeführt, um auch die Eisenspeicher aufzufüllen.
 - Intravenöse Eisensubstitution:
 - Indiziert wenn zwei orale Eisenpräparate nicht vertragen wurden oder wenn eine Eisenresorptionsstörung bzw. eine chronische entzündliche oder eine maligne Erkrankung vorliegt, bei denen die orale Eisensubstitution nicht funktioniert.
 - Außerdem generell bei Patienten unter Substitutionstherapie mit rHuEPO.

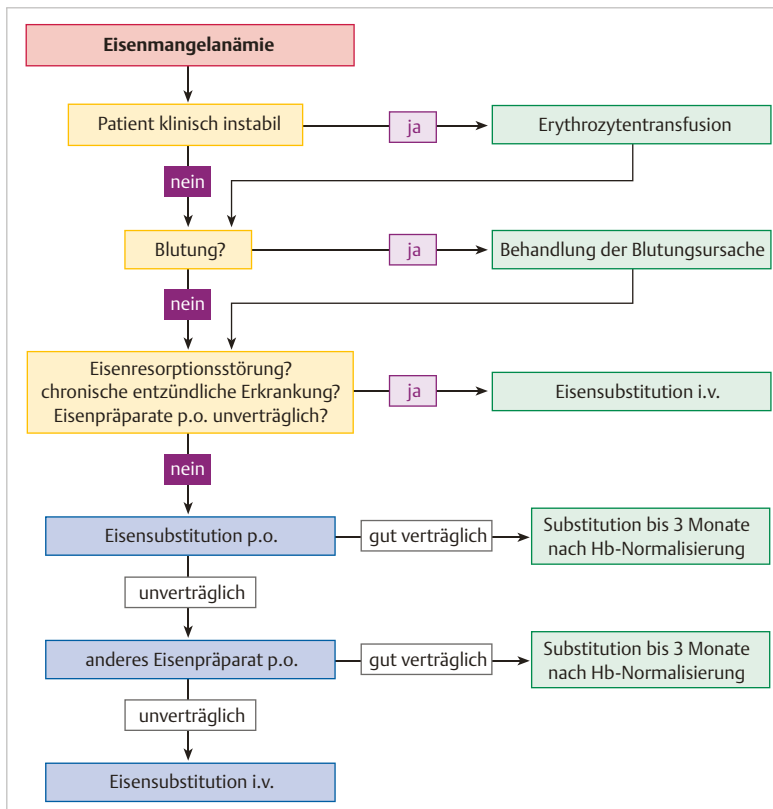


Abb. 5.2 Anämie, Eisenmangel, Eisensubstitution, Blutungsquelle. Therapeutisches Vorgehen bei einer Eisenmangelanämie. Die Eisensubstitution erfolgt vorzugsweise oral, bei Unverträglichkeit oder bei einer Eisenresorptionsstörung intravenös.

Pharmakotherapie

Kausale Pharmakotherapie

Orale Eisensubstitution

- Zweiwertige Eisenpräparate werden bevorzugt, der Eisenanteil pro Dragee schwankt zwischen 25 und 100 mg.
- Einnahme idealerweise auf nüchternen Magen oder zwischen den Mahlzeiten.
- Die Anfangsdosis beträgt 50 mg/Tag und kann bei guter Verträglichkeit bis 200 mg gesteigert werden.

Intravenöse Eisensubstitution

- Erfolgt mit dreiwertigen Eisenpräparaten. Die maximal applizierbare Tagesdosis ist unterschiedlich und beträgt für das Ferrlecit 62,5 mg, für Venofer 200 mg, für Ferinject 1000 mg und für MonoFer 20 mg/kg KG.
- Ferinject und MonoFer können bis zu 200 mg als Bolusinjektion über 1–2 min verabreicht werden, eine Testdosis ist nicht erforderlich.
- Höhere Einzeldosen werden als Kurzinfusion appliziert:
 - 200–500 mg Ferinject in maximal 100 ml 0,9% NaCl über mindestens 6 min
 - 500–1000 mg in maximal 250 ml 0,9% NaCl über mindestens 15 min
- Höhere Verdünnungen mit < 2 mg Ferinject/ml sollen aus Stabilitätsgründen vermieden werden.
- Bei MonoFer beträgt die empfohlene Infusionsdauer bis zu 10 mg/kg KG 30 min, bei Gabe von 11–20 mg/kg KG 60 min.

5.1.11 Prävention

- Labor-Screeninguntersuchungen insbesondere bei den Risikogruppen (Kap. 5.1.5),
- eisenangereicherte Babynahrung,
- in einigen Ländern auch andere eisenangereicherte Nahrungsmittel.

5.1.12 Nachsorge

- Nach Normalisierung des Hämoglobins Laborkontrollen (Hb, Erythrozytenindizes, evtl. Ferritin) für ca. 1 Jahr in 3-monatlichen Abständen,
- danach je nach klinischem Bild 1- bis 2-mal/Jahr.

5.1.13 Verlauf und Prognose

- Bei einer malignen Blutungsquelle ist die Prognose von der jeweiligen Neoplasie bzw. deren Stadium abhängig.
- Bei einem „einfachen“ Eisenmangel besteht keine Beeinträchtigung der Lebenserwartung.
- In der Schwangerschaft ist ein Hb < 90 g/l mit häufigeren Frühgeburten und Aborten sowie mit häufigeren Infektionen der Mutter assoziiert.

- Bei Kleinkindern kann ein schwerer Eisenmangel zu irreversiblen Wachstumsstörungen sowie zu neurologischen und kognitiven Defiziten führen.

5.1.14 Wichtige Internetquellen

- Leitlinien der DGHO: Eisenmangel und Eisenmangelanämie. www.dgho.de/informationen/leitlinien

5.1.15 Literatur

- [1] Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. ASH Education Book 2010 (vol. 2010 no. 1): 338–347
- [2] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014; 123(5): 615–624
- [3] Metzgeroth GH, Hastka J. Diagnostic work-up of iron deficiency. Journal of Laboratory Medicine 2004; 28: 391–399
- [4] World Health Organisation. Assessing the iron status of population. Geneva: World Health Organisation; 2007

5.2 Anämie infolge Vitamin-B12-Mangel und Folsäuremangel

Stefan Eber

5.2.1 Steckbrief

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die megaloblastären Anämien und ihre Hauptursachen, den Vitamin-B12- und Folsäuremangel, geben. Vitamin B12 und Folsäure spielen als Koenzyme eine große Rolle bei der Bildung von Vorstufen der DNA-Synthese. Fehlen sie, kommt es zu einer Störung der DNA-Synthese, die u. a. zu einer Reifungsstörung der Erythrozyten im Knochenmark führt. Resultat ist eine megaloblastäre Mangelanämie. Zudem können beim Vitamin-B12-Mangel neurologische und gastrointestinale Symptome (s. u.) auftreten.

5.2.2 Aktuelles

- Der sensitivste Parameter zur Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels ist die Bestimmung der Methylmalonsäure im Plasma.

5.2.3 Synonyme

- Vitamin-B12-Mangel
- Perniziöse Anämie (Vitamin-B12-Mangelanämie aufgrund einer Typ-A-Gastritis mit Antikörpern gegen Parietalzellen oder Intrinsic factor)
- Morbus Biermer
- Imerslund-Gräsbeck-Syndrom

5.2.4 Definition

- Bei der megaloblastären Anämie kommt es durch DNA-Synthesestörung der blutbildenden Zellen im Knochenmark zum Auftreten vergrößerter, meist hyperchromer Erythrozyten im peripheren Blut.
- Auch die anderen Zellreihen des Bluts können betroffen sein (Bi- oder Panzytopenie).
- Ursächlich sind v. a. der Vitamin-B12- und der Folsäuremangel.
- **Vitamin-B12-Mangel:**
 - Ursachen:
 - mangelnde Zufuhr,
 - verminderte Resorption oder
 - erhöhter Verbrauch.
 - Folgen:
 - gestörte Hämatopoese mit megaloblastärer Anämie sowie
 - ggf. neurologische und gastrointestinale Symptome.
- **Folsäuremangel:**
 - Ursachen:
 - Mangelernährung oder
 - erhöhter Bedarf.
 - Folgen:
 - megaloblastäre Anämie (keine gastrointestinalen oder neurologischen Symptome).

5.2.5 Epidemiologie

- Vitamin-B12-Mangel:
 - Häufige Mangelkrankung,
 - Risikogruppen sind u. a. Schwangere und Stillende, Kinder und Jugendliche, Alte, Vegetarier/Veganer, Patienten mit Alkoholabusus und Patienten mit chronischen Magen-/Darmerkrankungen.
 - Selten sind genetisch bedingte Störungen des Transcobalaminstoffwechsels (z. B. Remethylierungsstörungen).
- Folsäuremangel:
 - Häufig bei Fehl- oder Mangelernährung, insbesondere bei Alkoholabusus.
 - In der Schwangerschaft besteht ein erhöhter Bedarf an Folsäure, der häufig zu einem Folsäuremangel führt.
 - Selten bedingt auch eine Hämolyse einen supplementationsbedürftigen Folsäuremangel.

5.2.6 Ätiologie und Pathogenese

Vitamin B12

- **Pathophysiologie:**
 - Vitamin B12 ist in der Nahrung an Proteine gebunden; diese Bindung wird im Magen durch Pepsinogen und Magensäure gelöst.
 - Vitamin B12 wird dann an Haptocorrin gebunden und in den Dünndarm transportiert.

- Dort wird der Haptocorrin-Vitamin-B12-Komplex durch Pankreasenzyme gelöst und Vitamin B12 an den Intrinsic factor (Bildung durch Parietalzellen in der Magenschleimhaut) gebunden.
- Resorption von Vitamin B12 erfolgt gebunden an den Intrinsic factor im terminalen Ileum.
- In Enterozyten wird Vitamin B12 vom Intrinsic factor gelöst und an Transcobalamin gebunden.
- Über die Pfortader gelangt dieser **Transcobalamin-B12-Komplex** (Holo transcobalamin, HoloTC) in den großen Kreislauf und kann hier von allen Zellen mit entsprechender Rezeptorausstattung internalisiert werden.
- Hier spielt **Vitamin B12 als Koenzym** eine große Rolle bei der Bildung von Vorstufen der DNA-Synthese sowie bei der Fettsäuresynthese.
- Körpereigene Vitamin-B12-Speicher befinden sich in der Leber sowie extrahepatisch.
- Der Tagesbedarf eines Menschen beträgt ca. 3 µg Vitamin B12.
- Fehlt Vitamin B12, kommt es zur Störung der DNA-Synthese (Vitamin B12 und Folsäure sind essenzielle Coenzyme), Folgen sind:
 - Auswirkungen u. a. auf die Hämatopoese (aufgrund ihrer hohen Zellumsatzrate reagiert die Hämatopoese sensibel auf den blockierten Nukleinstoffwechsel → megaloblastäre Anämie) und
 - neurologische Schäden bei inadäquater Myelinisierung.
- **Unzureichende Zufuhr von Vitamin B12 mit der Nahrung:**
 - Im Erwachsenenalter spielt die unzureichende Zufuhr von Vitamin B12 mit der Nahrung eine große Rolle:
 - Veganer und Vegetarier sind Risikogruppe eines nahrungsbedingten B12-Mangels (sofern sie keine Nahrungsergänzungsmittel einnehmen), denn Vitamin B12 ist v. a. in Tierprodukten (Eier, Fleisch, Milch) enthalten.
 - Alkoholabusus und Fehlernährung (z. B. durch viel Fast food oder zuckerhaltige Getränke) sind mögliche Ursachen.
 - Kinder:
 - Kinder haben ein höheres Risiko für einen nahrungsbedingten B12-Mangel (geringere Vitamindepots und einen relativ höheren Vitaminbedarf).
 - Eine wesentliche Rolle spielen dabei die ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 über die Mutter in utero sowie in der Muttermilch oder in der Kleinkindkost.
 - Ursache eines schweren Vitamin-B12-Mangels beim Säugling kann ausschließliches Stillen bei Vitamin-B12-Mangel der Mutter durch rein vegetarische oder vegane Ernährung oder eine bisher unerkannte perniziöse Anämie sein.
 - Auch angeborene Transcobalamin-Stoffwechselerkrankungen können im frühen Säuglingsalter zu makrozytären Anämien sowie zu teilweise irreparablen neurologischen Schäden mit Entwicklungsverzögerungen bis hin zur geistigen Retardierung führen.

- Makrozytäre Anämien durch bloße Malabsorption des Säuglings gibt es in dieser Altersstufe fast nicht, da die Reserven für Folsäure wenigstens 3, die für Vitamin B12 mindestens 6 Monate ausreichen.
- Ein nutritiver Vitamin-B12-Mangel kann im Kindesalter nicht selten mit einem Eisenmangel einhergehen, v. a. bei vegetarischer Ernährung.
- Vor Substitution (z. B. mit Eisen oder Vitamin B12) muss eine sorgfältige Artdiagnose der Anämie erfolgen.

Merke

Bei kombiniertem Mangel an Eisen und Vitamin B12 kann die entstehende Anämie sowohl makrozytär als auch mikrozytär sein.

- Ursachen einer **verminderten Resorption von Vitamin B12** (bei ausreichender Zufuhr):
 - Bei verminderter Säurebildung des Magens (Achlorhydrie bei Typ-A-Gastritis oder PPI-/Antazida-Therapie) kann Vitamin B12 nicht aus den Nahrungsproteinen abgespalten werden.
 - Eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion verhindert das Lösen von Vitamin B12 aus dem Haptocorrin-Vitamin-B12-Komplex und verhindert somit die Resorption.
 - Ein Intrinsic-factor-Mangel führt zu einer selektiven Beeinträchtigung der Vitamin-B12-Resorption. Ursachen eines solchen Mangels:
 - Autoimmun vermittelte (Typ A)-Gastritis sein (durch Antikörper vermittelte Zerstörung der Belegzellen sowie Achlorhydrie) oder
 - Antikörper gegen den Intrinsic factor oder
 - chronischer Alkoholabusus (mit der Folge einer Gastritis und somit verminderter Bildung von Intrinsic factor).
 - Bei Zustand nach Magenresektion fehlen die nötigen Belegzellen, um Intrinsic factor zu bilden.
 - Darmerkrankungen mit Malabsorption im terminalen Ileum führen ebenfalls zu verminderter Resorption von Vitamin B12, z. B.
 - Morbus Crohn, Colitis ulcerosa mit Backwash-Ileitis oder Zöliakie oder
 - chirurgische Entfernung des terminalen Ileums.
 - Ein Darmbefall mit Fischbandwurm (in Deutschland sehr selten) führt zum verfrühten Vitamin-B12-Verbrauch bereits im Darmlumen.
 - Imerslund-Gräsbeck-Syndrom (IGS): selektive Resorptionsstörung von Vitamin B12 durch einen defekten IF-Vitamin-B12-Komplex-Rezeptor am terminalen Ileum.

Merke

Infolge des demografischen Wandels ist der Vitamin-B12-Mangel durch Alterserkrankungen wie perniziöse Anämie bei Gastritis und Achlorhydrie nicht mehr selten.

- **Medikamente:**
 - Eine die Magensäure hemmende Therapie (PPI, Antazida) führt zu verminderter Spaltung von Vitamin B12 aus der Nahrung.
 - Metformin beeinträchtigt den Vitamin-B12-Stoffwechsel.
 - Es besteht ein Zusammenhang zwischen wiederholter Exposition zu Lachgas (N_2O) und einer Störung der Wirkung von Vitamin B12 und Folsäure bis hin zur perniziösen Anämie.
- **Erhöhter Bedarf:**
 - Vor allem in Schwangerschaft und Stillzeit ist der Vitamin-B12-Bedarf physiologisch erhöht.
 - Erhöhter Vitamin-B12-Bedarf ist auch möglich z. B. nach Ausgleich eines Eisenmangels (wegen Retikulozytose und somit erhöhter Zellbildung).

Folsäure

- **Pathophysiologie:**
 - Folsäure liegt in der Nahrung als Polyglutamat vor.
 - Im Dünndarm wird sie zu einer Monoglutamat-Form dekonjugiert.
 - Resorption erfolgt im Jejunum.
 - Folsäure ist ein wichtiges Coenzym der DNA-Synthese.
 - Fehlt Folsäure, kommt es zu verminderter Zellteilung, die sich v. a. auf das hämatologische System in Form einer megaloblastären Anämie niederschlägt.
 - Bei der Embryogenese kann es zu Neuralrohrdefekten kommen.
- **Unzureichende Zufuhr von Folsäure mit der Nahrung:**
 - Folsäure ist v. a. in Leber, grünen Blattgemüsen, Orangen und anderen Gemüsesorten enthalten (Bedarf ▶ Tab. 5.1).
 - Fehlernährung, v. a. bei Alkoholabusus, kann zu Folsäuremangelzuständen führen.
- **Ursachen für eine verminderte Resorption von Folsäure:**
 - Erkrankungen des Jejunums mit Malabsorption, z. B. Morbus Crohn, Zöliakie oder Zustand nach intestinaler Resektion.
 - Verringerte Dekonjugation aus Nahrungsbestandteilen, z. B. durch orale Kontrazeptiva oder Phenytoin.
- **Medikamente:**
 - Folsäureantagonisten (Methotrexat, Pyrimethamin, Trimethoprim),
 - Triamteren,
 - Sulfasalazin,

Tab. 5.1 Empfohlene Folataufnahme pro Tag.

Gruppe/Alter	Folat in Nahrungsmitteln (µg/Tag) ¹
Säuglinge	–
1–3 Jahre	150
4–8 Jahre	200
9–13 Jahre	300
14–18 Jahre	400
Erwachsene	400 ²
Schwangere	600
Stillende Mütter	500

¹Bei synthetischem Folat sind diese Werte mit 0,6 zu multiplizieren.

²Bei Frauen im gebärfähigen Alter (mit Kinderwunsch) ist zusätzlich die Einnahme von 400 µg/Tag Folat pro Tag empfohlen

- Azathioprin,
- Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat, Phenytoin).
- **Erhöhter Bedarf:**
 - Insbesondere in der Schwangerschaft
 - Bei Hämolyse oder nach Ausgleich eines anderen Mangelzustands kann ein erhöhter Folsäurebedarf vorliegen, da die Hämatopoese gesteigert ist.

5.2.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- ▶ Tab. 5.2
- Holotranscobalamin:
 - Sensitivster Marker für einen beginnenden Vitamin-B12-Mangel.
 - Bloße Verminderung des Holotranscobalaminspiegels:
 - In der Regel weder hämatologische noch neurologische Symptome,
 - die Menge an Vitamin B12 reicht für alle Stoffwechselprozesse aus, allerdings ist die Vitamin-B12-Bilanz negativ.

- Methylmalonsäure und Homocystein
 - sind Substrate von Enzymen, denen Vitamin B12 als Cofaktor dient und
 - werden bei metabolisch manifestem Vitamin-B12-Mangel somit weniger verwertet und stauen sich an, was am erhöhten Plasmaspiegel (oder erhöhter Ausscheidung von Methylmalonsäure im Urin) ablesbar ist.
- Eine Beeinträchtigung der Hämatopoese ist meist erst bei fortgeschrittenem Vitamin-B12-Mangel zu beobachten.
- Neuropsychiatrische Symptome können schon lange vor einer hämatologischen Manifestation auftreten.
- Vitamin B12 im Plasma ist ein unzuverlässiger Parameter und sollte durch die Bestimmung der Methylmalonsäure ersetzt werden, um einen Vitamin-B12-Mangel zu diagnostizieren/klassifizieren.

5.2.8 Symptomatik

Vitamin-B12- und Folsäuremangel

- Anämie, typische Symptome:
 - Blässe (Dabei kann durch die ineffektive Erythropoese ein Ikterus entstehen, der in Kombination mit der Blässe als blassgelb wahrgenommen wird),
 - Müdigkeit,
 - verminderte Leistungsfähigkeit, Adynamie,
 - Tachykardie.

Vitamin-B12-Mangel

- Als Coenzym der DNA- und Fettsäuresynthese ist Vitamin B12 wichtig für die Erythropoese sowie die Bildung und Erhaltung der Myelinscheiden.
- Ein Mangel äußert sich klinisch durch zwei wesentliche Manifestationen:
 - makrozytäre, hyperchrome („megaloblastäre“) Anämie und
 - neuropsychiatrische Symptome.

Tab. 5.2 Laborchemische Stadieneinteilung des Vitamin-B12-Mangels. Adaptiert nach [1]

Parameter	Normal	I. Negative Vitamin-B12-Bilanz	II. Vitamin-B12-Speicherentleerung	III. Erste Einflüsse auf die Hämatopoese	IV. Vitamin-B12-Mangelanämie
Holotranscobalamin (pg/ml)	>50	<40	<40	<40	<40
Holohaptocorrin	Normal	Normal	Vermindert	Vermindert	Vermindert
Methylmalonsäure	Normal	Normal	Normal	Erhöht	Erhöht
Homocystein	Normal	Normal	Normal	Erhöht	Erhöht
Hämoglobin	Normal	Normal	Normal	Normal	Vermindert
Erythrozyten	Normal	Normal	Normal	Normal	Megalozyten
MCV	Normal	Normal	Normal	Normal	Erhöht
Hypersegmentierte Granulozyten	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Neurologische Schäden	Nein	Nein	Nein	Möglich	Ja

- Außerdem können, entweder ursächlich oder symptomatisch für den Vitamin-B12-Mangel, gastrointestinale Symptome vorliegen.
- Anämie:
 - Die makrozytäre Anämie gilt als später Indikator eines Vitamin-B12-Mangels; Symptomatik s. o.
- Neuropathie:
 - Markscheidenschwund (sog. Funikuläre Myelose),
 - Frühsymptom ist der Verlust des Vibrationsempfindens.
 - Weitere Symptome:
 - Polyneuropathie mit schmerzhaften Missempfindungen der Extremitäten,
 - Gangunsicherheit (spinale Ataxie durch die Demyelinisierung der Hinterstränge),
 - Paresen und Pyramidenbahnzeichen (durch Demyelinisierung der Pyramidenbahn).
 - Die neurologische Symptomatik tritt oft schon vor einer Anämie auf.
 - Im Frühstadium sind die neurologischen Symptome noch reversibel, allerdings kommt es mit andauerndem Vitamin-B12-Mangel zu axonalen Schäden und somit zur Irreversibilität der neurologischen Symptome.
- Möglich sind auch psychiatrische Symptome, wie
 - Manien, Psychosen, Müdigkeit, Gedächtnisstörungen, Reizbarkeit, Depression und Persönlichkeitsveränderungen.
 - Bei Säuglingen sind Reizbarkeit, Wachstumsstörungen, Apathie, Appetitlosigkeit und Entwicklungsverzögerung wichtige Symptome.
 - Im Kindesalter können therapierefraktäre Epilepsien und unbeherrschbares Schreien auftreten.



Cave

Obwohl bei solchen Symptomen bei Säuglingen/Kindern die Ursache fast immer ein maternaler Mangel ist, kann die Mutter frei von klinischen Symptomen sein.

- Gastrointestinale Symptome:
 - Die Autoimmungastritis (Typ A-Gastritis) äußert sich meist lediglich durch unspezifische Oberbauchbeschwerden.
 - Trophische Schleimhautveränderungen (wegen hoher Zellumsatzrate).
 - Typisch ist die atrophische „Hunter“-Glossitis mit geröteter, glatter und brennender Zunge.
 - Zahnfleischbluten oder Aphten können vorkommen.
 - Vitamin-B12-Mangel als Teil komplexer Malabsorptionsstörungen, z. B. bei Morbus Crohn oder Zöliakie:
 - Die dabei mögliche komplexe Symptomatik ist nicht allein durch den Vitamin-B12-Mangel bedingt.
 - Typische Symptome sind Bauchschmerzen, Diarrhöen, Gewichtsverlust, Gedeihstörung.

- Weitere Symptome der Malabsorption können Blutungsneigung bei Vitamin-K-Mangel oder Fettstühle und Gallen-/Nierensteine bei Gallensäureverlust sein.
- Extraintestinale Manifestationen sind möglich, z. B. Dermatitis herpetiformis Duhring (Zöliakie) oder Erythema nodosum und pyoderma gangraenosum (Morbus Crohn).

Folsäuremangel

- Typisch ist die megaloblastäre Anämie mit entsprechender Anämie-Symptomatik (s. o.):
 - Anämie tritt im Gegensatz zum Vitamin-B12-Mangel bereits früh im Krankheitsverlauf auf.
- Keine neurologischen Symptome.
- Folsäuremangel in der Frühschwangerschaft:
 - Ein Folsäuremangel erhöht bei Schwangeren aufgrund verminderter Zellbildungskapazität das Risiko von embryonalen Neuralrohrdefekten (z. B. Spina bifida, Anenzephalie).
 - Zur Risikoreduktion wird Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, zusätzlich zur Aufnahme mit der Nahrung einmal täglich oral Folsäure (z. B. 400 µg/Tag) einzunehmen.
- Weitere Symptome:
 - Ursachen für Malabsorption im terminalen Ileum können eine Zöliakie oder Morbus Crohn sein (Symptomatik s. o.).
 - Auch bei Alkoholabusus mit seinen Folgen (Hepatosplenomegalie etc.) ist an einen Folsäuremangel zu denken.

5.2.9 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Abb. 5.3

Anamnese

- Ernährungsanamnese:
 - Rein vegetarische oder vegane Ernährung?
 - Alkoholkonsum?
 - Bei Frauen: Besteht eine Schwangerschaft?
 - Bei Säuglingen:
 - Wird das Kind nur gestillt oder auch gefüttert?
 - Ernährt sich die Mutter rein vegetarisch oder vegan bzw. ist ein Vitamin-B12- oder Folsäuremangel bei ihr bekannt?
 - Ist in der Schwangerschaft eine Substitutionstherapie erfolgt?
 - Bekommt das Kind tierische Produkte zu essen?
- Begleiterkrankungen:
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankung oder Zöliakie bekannt?

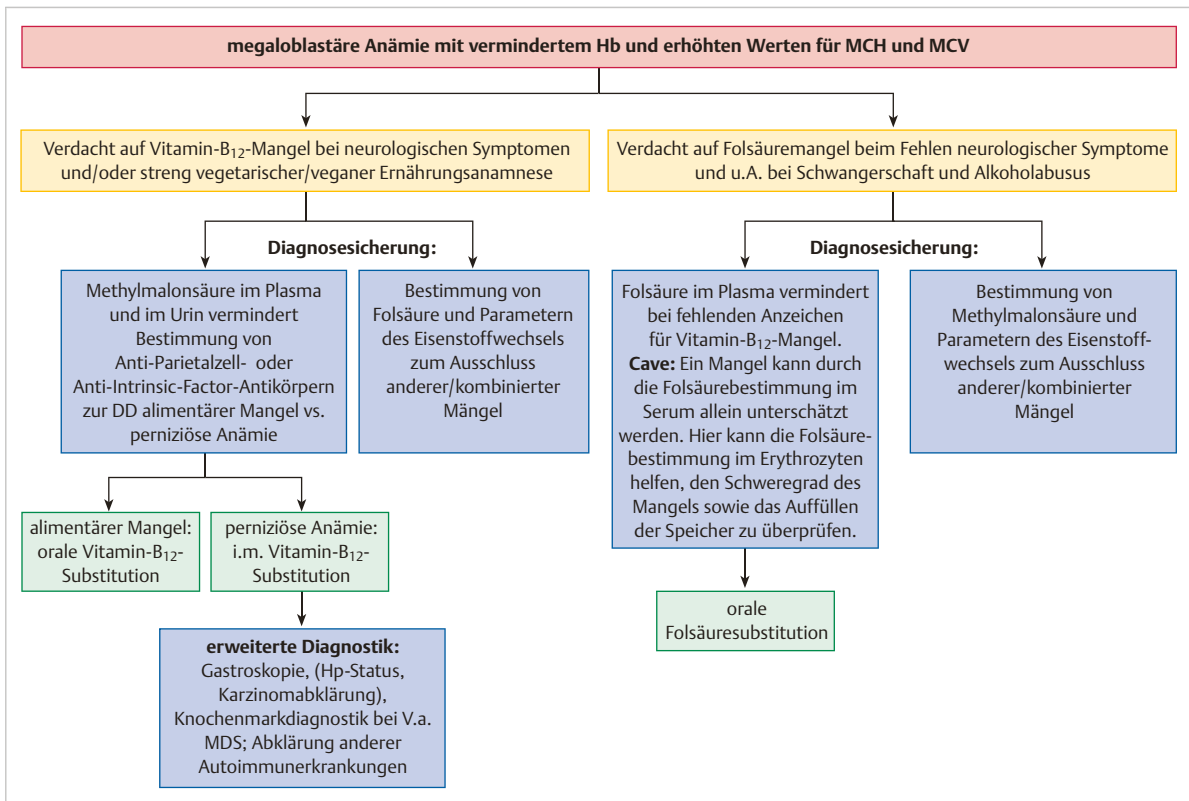


Abb. 5.3 Vitamin-B12-Mangel und Folsäuremangel. Algorithmus zur Diagnostik und Therapie von megaloblastären Anämien. * Nach adäquater Substitution sind Blutbildkontrollen nach 3 (Folsäure) bis 6 (Vitamin B12) Monaten erforderlich, um einen erneuten Mangel auszuschließen. Bei schwerem Mangel sollte Vitamin B12 initial immer s. c. oder i. m. gegeben werden, um eine ausreichende Resorption und rasche Auffüllung der Speicher sicherzustellen (Hp = Helicobacter pylori; MDS = Myelodysplasie).

- Schmerzen im rechten Unterbauch, Diarrhöen (wenn ja: nahrungsabhängig?)
- Therapie der entzündlichen Darmerkrankung (Sulfasalazin, Methotrexat, s. u. bei „Medikamentenanamnese“)?
- Magen- oder Darmteilresektion in der Vorgeschichte?
- Hinweise für eine exokrine Pankreaserkrankung (z. B. Fettstühle)?
- Autoimmunerkrankungen, z. B. Hashimoto-Thyreoiditis (hohe Koinzidenz verschiedener Autoimmunerkrankungen, u. a. Autoimmungastritis mit perniziöser Anämie)?
- Ist eine Epilepsie bekannt, die medikamentös therapiert wird?
- Medikamentenanamnese:
 - Protonenpumpeninhibitoren oder Antazida?
 - Metformin?
 - Folsäureantagonisten wie Methotrexat, Pyrimethamin, Trimethoprin?
 - Carbamazepin, Valproat oder Phenytoin wegen Epilepsie?
 - Triamteren oder Sulfasalazin?
 - Orale Kontrazeptiva?

- Anämiesymptome:
 - Müdigkeit?
 - Verminderte Leistungsfähigkeit?
- Neurologische Symptome:
 - Parästhesien der Hände und Füße (Kribbeln, pelziges Gefühl)?
 - Gangunsicherheit?
 - Paresen?
- Gastrointestinale Symptome:
 - Zungenbrennen?
 - Aphthen?

Körperliche Untersuchung

- Inspektion:
 - Hautkolorit (blass, ggf. ikterisch bei ineffektiver Erythropoese),
 - Schleimhäute (blass),
 - bei Hunter-Glossitis rote, glatte Zunge.
- Neurologische Untersuchung:
 - gestörtes Vibrationsempfinden (Stimmgabel),
 - Ataxie beim Gehen mit geschlossenen Augen,
 - Pyramidenbahnzeichen,
 - Paresen.