

## 4.2 Anämie durch Vitaminmangel

- Verringerte Dekonjugation aus Nahrungsbestandteilen, z. B. durch orale Kontrazeptiva oder Phenytoin.
- ▶ **Medikamente:**
  - Folatantagonisten (Methotrexat, Pyrimethamin, Trimethoprim),
  - Triamteren,
  - Sulfasalazin,
  - Azathioprin,
  - Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat, Phenytoin).
- ▶ **Erhöhter Bedarf:**
  - Insbesondere in der Schwangerschaft
  - Bei Hämolyse oder nach Ausgleich eines anderen Mangelzustands kann ein erhöhter Folatbedarf vorliegen, da die Hämatopoese gesteigert ist.

**Klassifikation und Risikostratifizierung**

- ▶ Tab. 4.2

Tab. 4.2 • Laborchemische Stadieneinteilung des Vitamin-B12-Mangels.

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
Holohaptocorin	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

Basierend auf:

Thomas L, Ansorg R, Barlage S (2007) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main

- ▶ **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.
- ▶ Die Vitamin B12 Konzentration im Serum wird aus Kostengründen oft zum Screening verwendet, dieser Marker hat jedoch eine begrenzte Sensitivität um den Mangel zu detektieren (z. B. nicht alle Personen mit einem Mangel können mit Serum B12 als solche identifiziert werden). Die Bestimmung der Methylmalonsäure im Plasma kann die Diagnose eines Vitamin B12 Mangels verbessern.

### Symptomatik

- ▶ 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.
- 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.

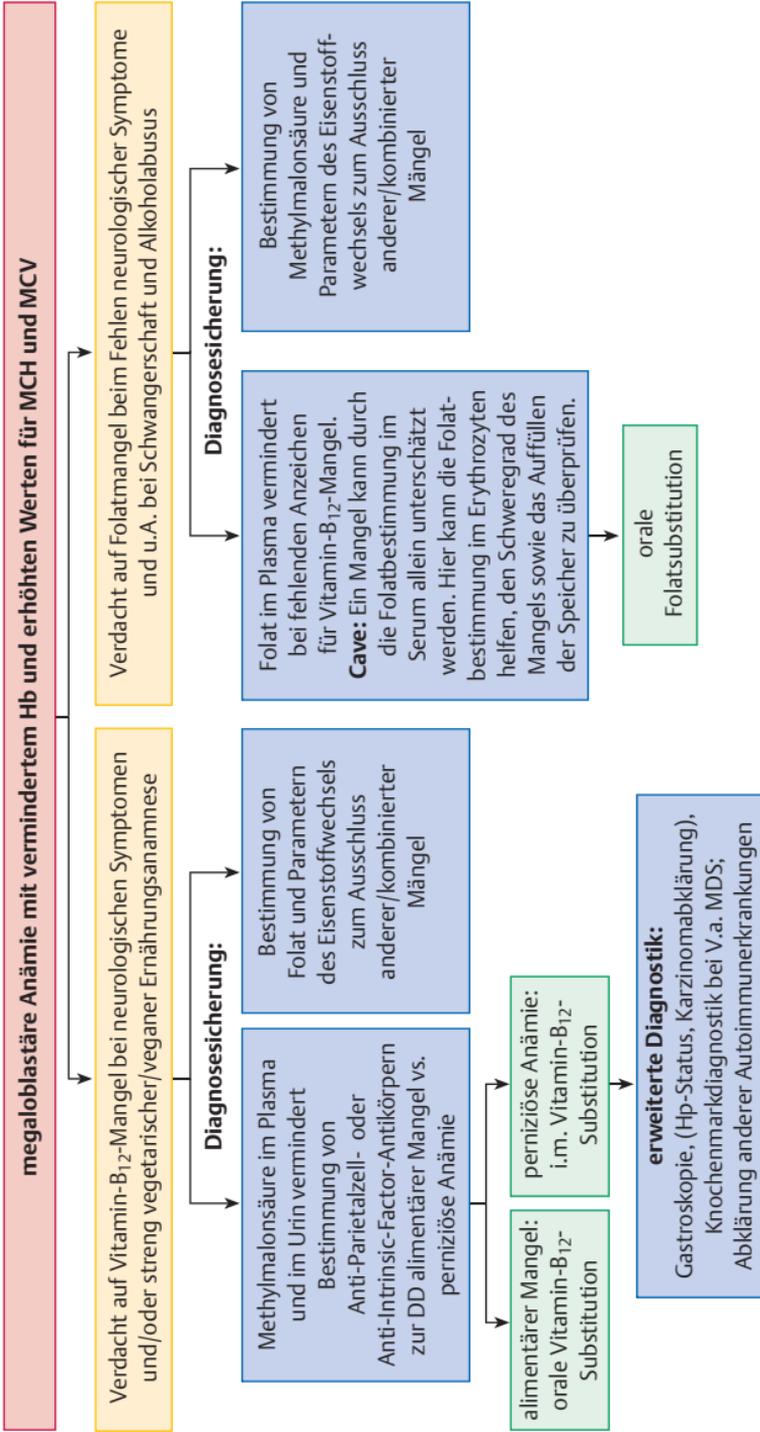
- ▶ Gastrointestinale Symptome:
  - Die Autoimmungastritis (Typ A-Gastritis) äußert sich meist lediglich durch unspezifische Oberbauchbeschwerden.
  - Trophische Schleimhautveränderungen (wegen hoher Zellumsatzrate).
  - Typisch ist die atrophische „Hunter“-Glossitis mit geröteter, glatter und brennender 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, Ge-  
deihstörung.
    - 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  
Dühring (Zöliakie) oder Erythema nodosum und pyoderma gangraenosum  
(Morbus Crohn).

**Folatmangel**

- ▶ Typisch ist die megaloblastäre Anämie mit entsprechender Anämie-Symptomatik (s. o.):
  - Anämie tritt im Gegensatz zum Vitamin-B12-Mangel bereits früh im Krankheits-  
verlauf auf.
- ▶ Keine neurologischen Symptome.
- ▶ Folatmangel in der Frühschwangerschaft:
  - Ein Folsätemangel erhöht bei Schwangeren aufgrund verminderter Zellbildungs-  
kapazität 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 Folat (z. B. 400 µg/Tag) einzuneh-  
men.
- ▶ Weitere Symptome:
  - Ursachen für Malabsorption im terminalen Ileum können eine Zöliakie oder Mor-  
bus Crohn sein (Symptomatik s. o.).
  - Auch bei Alkoholabusus mit seinen Folgen (Hepatosplenomegalie etc.) ist an ei-  
nen Folatmangel zu denken.

**Diagnostik****Diagnostisches Vorgehen**

- ▶ Abb. 4.3



**Abb. 4.3 • Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folatmangel.** Algorithmus zur Diagnostik und Therapie von megaloblastären Anämien. \* Nach adäquater Substitution sind Blutbildkontrollen nach 3 (Folat) bis 6 (Vitamin B<sub>12</sub>) Monaten erforderlich, um einen erneuten Mangel auszuschließen. Bei schwerem Mangel sollte Vitamin B<sub>12</sub> initial immer s. c. oder i. m. gegeben werden, um eine ausreichende Resorption und rasche Auffüllung der Speicher sicherzustellen (Hp = Helicobacter pylori; MDS = Myelodysplasie).

**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 Folatmangel bei ihr bekannt?
    - Ist in der Schwangerschaft eine Substitutionstherapie erfolgt?
    - Bekommt das Kind tierische Produkte zu essen?
- ▶ Begleiterkrankungen:
  - Chronisch entzündliche Darmerkrankung oder Zöliakie bekannt?
  - 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:
  - Werden Protonenpumpeninhibitoren oder Antazida eingenommen? (Diese ändern den optimalen pH für die Aufnahme von Vitamin B12 und Folat).
  - Die Einnahme von Metformin ist mit niedrigeren Vitamin B12 Konzentrationen im Serum assoziiert.
  - Folatantagonisten wie Methotrexat, Pyrimethamin, Trimethoprin beeinflussen den Folat Metabolismus und verursachen dadurch z. B. eine Hyperhomocysteinämie.
  - Antiepileptika wie Carbamazepin, Valproat oder Phenytoin führen zu Folatstoffwechselstörungen. Deshalb ist die Einnahme solcher Medikamente in der Schwangerschaft mit einem erhöhtem Risiko für Neuralrohrdefekte assoziiert.
  - Besteht eine Medikation mit Triamteren oder Sulfasalazin?
  - Werden orale Kontrazeptiva eingenommen?
- ▶ 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.

**Labor**

- ▶ Peripheres Blut/großes Blutbild mit Differenzialblutbild:
- ▶ Hauptsymptom ist megaloblastäre Anämie (vergrößerte Erythrozyten) mit erhöhten Werten für MCV und MCH bei normalem MCHC.
- ▶ Normale oder verminderte Retikulozytenwerte.
- ▶ Häufig Neutrozytopenie mit übersegmentierten Granulozyten und Thrombozytopenie (Panzytopenie bei Betreff aller drei Reihen).
- ▶ Im Blutausstrich können Makrozyten und Ovalozyten sowie eine Poikilozytose auftreten.
- ▶ Aufgrund der ineffektiven Erythropoese mit verkürzter Überlebenszeit von Megalozyten peripher und hoher Absterberaten der Erythroblasten kommt es zu einer Hämolyse mit Ikterus und klassisch veränderten Hämolyseparametern (LDH ↑, indirektes Bilirubin ↑, GOT ↑ und Haptoglobin ↓).
- ▶ Klinische Chemie:
  - Zeichen der ineffektiven Erythropoese mit LDH ↑, GOT ↑ und indirektem Bilirubin ↑.
  - Zusätzlich Bestimmung von Ferritin, Transferrinsättigung und löslichem Transferrinezeptor (Eisenmangel?) zum Ausschluss anderer Anämieursachen oder kombinierter Mangelercheinungen.

**Vitamin-B12-Mangel**

- ▶ Peripheres Blut:
  - Methylmalonsäure- und Homocysteinspiegel erhöht.
  - Goldstandard bei Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels ist die Bestimmung von Methylmalonsäure, Holotranscobalamin und Homocystein im Plasma.
  - Methylmalonsäure im Plasma gilt hierbei als empfindlichster Parameter für den Vitamin-B12-Mangel.
  - Anti-Parietalzell-Antikörper oder Anti-Intrinsic factor-Antikörper sind sehr spezifische Marker für die perniziöse Anämie; sie ersetzen den früher üblichen Schillingtest.
  - Spezifische Parameter:
    - Holotranscobalamin ist als früher Marker vermindert.
    - Methylmalonsäure (Serum und Urin) und Homocystein (im Serum) sind erhöht.
    - Vitamin B12 im Serum ist meist vermindert (< 80 pg/ml), allerdings ist der Vitamin-B12-Serumspiegel ein spezifischer, jedoch wenig sensitiver Wert.
- ▶ Urindiagnostik:
  - Erhöhte Ausscheidung von Methylmalonsäure im Urin (im Kleinkindalter die praktikabelste Lösung).
- ▶ Erweiterte Diagnostik bei perniziöser Anämie:
  - Schilddrüsendiagnostik (häufig Koinzidenz von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen mit Autoimmungastritis),
  - Gastroskopie mit Biopsie: Chronisch-atrophische Gastritis Typ A, Helicobacter pylori-Infektion?, Karzinomausschluss.
- ▶ Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf Imerslund-Gräsbeck-Syndrom:
  - Die Diagnose wird molekulargenetisch gestellt.
  - Eine Proteinurie ist häufig.

**Folatmangel**

- ▶ Nachweis eines Folatmangels bei megaloblastärer Anämie mit verminderter Folat im Plasma und fehlenden Anzeichen für einen Vitamin-B12-Mangel.

**Cave**

Der Folatmangel kann durch die Messung im Serum allein unterschätzt werden, v. a. wenn kurz vorher eine Folatgabe erfolgte. Die in manchen hämatologischen Versorgungszentren etablierte Messung des Folats im Erythrozyten erlaubt eine wesentlich bessere Abschätzung über die ungenügende Versorgung mit Folat in den vorangegangenen Monaten.

**Bildgebende Diagnostik****MRT**

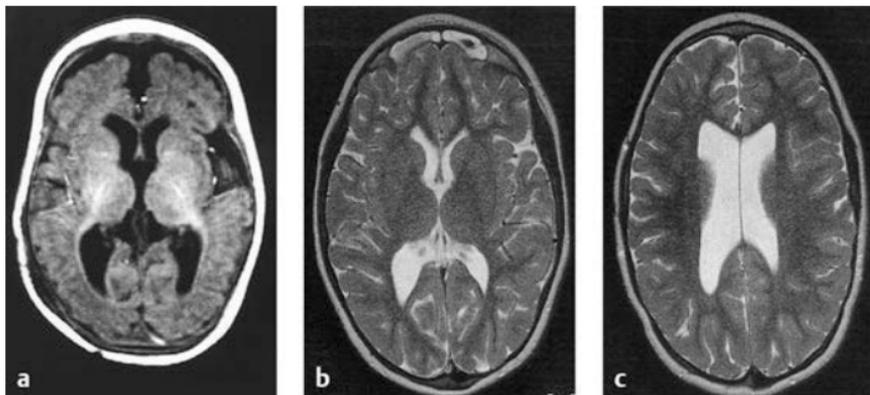
- ▶ Bei neurologischer Symptomatik im Rahmen eines Vitamin-B12-Mangels kann ein MRT des Gehirns hilfreich sein (Abb. 4.4)

**Histologie, Zytologie und klinische Pathologie****Knochenmarkdiagnostik**

- ▶ Auf eine Knochenmarkspunktion kann in der Regel bei Verdacht auf einen Vitamin-B12-Mangel oder Folatmangel verzichtet werden.
- ▶ Megaloblastär verändertes Knochenmark und erythropoetische Hyperplasie (Abb. 4.5).
- ▶ Auch vermehrte abnormale Mitosen können vorkommen.
- ▶ Knochenmarkpunktion nur bei unklaren Befunden zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen.

**Differenzialdiagnosen**

- ▶ Myelodysplastisches Syndrom:
  - Im Erwachsenenalter und mit zunehmendem Alter häufiger erworbene Stammzellerkrankung mit veränderter Hämatopoese und peripherer (mono-, bi-, oder tri-) Zytopenie mit Makrozytose.
  - Im Kindesalter seltene Myelodysplasien sollten unbedingt berücksichtigt werden, v. a. wenn eine Hepatosplenomegalie und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) vorliegt.
  - Bei entsprechender Klinik ist eine Knochenmarkdiagnostik (Stanze und Aspiration) erforderlich.
- ▶ Medikamentös-toxische makrozytäre Anämie:
  - Knochenmarkschäden z. B. durch Alkohol, Hydroxyurea, Methotrexat, Zidovudin.



**Abb. 4.4 • Enzephalopathie.** MRT bei frühem Vitamin-B12-Mangel.

- a Schwere globale zerebrale Atrophie bei Diagnosestellung (4 Monate).  
 b ↓ Myelinisierung, Ventrikel ↑, ↓ Corpus callosum im Alter von 7 Jahren.  
 c ↓ Myelinisierung, Ventrikel ↑, ↓ Corpus callosum im Alter von 7 Jahren.

aus: Kreuzer u.a.: Checkliste Hämatologie (ISBN 9783132454170). © 2025. Thieme. All rights reserved.

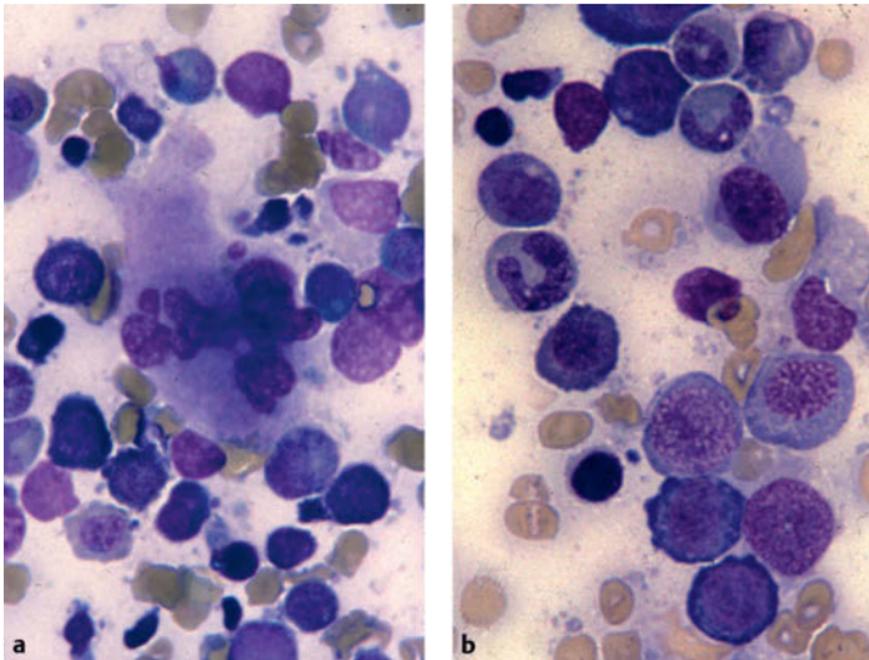


Abb. 4.5 • Knochenmarkausstrich. Morphologisch sind Vitamin-B12- und Folatmangel im Knochenmarkausstrich nicht zu unterscheiden.

- a Vitamin-B12-Mangel.  
b Folatmangel.

## Therapie

### Therapeutisches Vorgehen

- ▶ Erst bei gesichertem Vitamin-B12- oder Folatmangel erfolgt eine Substitution (Abb. 4.3).
- ▶ Substitution kann bei leichtem nutritivem Mangel oral erfolgen (s. unten).

### Allgemeine Maßnahmen

- ▶ Auf ausgewogene Ernährung (unbedingt mehr als 3-mal/Woche Fleisch und gelegentlich Leberverzehr) achten.
- ▶ Alternativ regelmäßige Einnahme von Vitamin B12.

### Pharmakotherapie

#### Kausale Pharmakotherapie

- ▶ Beim alimentären Vitamin-B12- und Folat-Mangel orale Substitution.
- ▶ **Vitamin B12:**
  - **Orale Gabe** mit hochdosiertem Vitamin B12 (500 µg im Kindesalter, bis 1000 µg bei Jugendlichen und Erwachsenen über 4–6 Wochen) kann bei leichten Mangelzuständen (z. B. infolge einer verminderten Zufuhr bei langem Stillen und v. a. sich vegan ernährender Mutter) ab dem Säuglingsalter angewandt werden.
  - **I.m.-Gabe (alternativ s. c. bei Kindern):** Bei Zunahme oder unzureichendem Ansprechen sollte Vitamin B12 1 mg i. m. 4-mal substituiert werden.
  - Zur Kontrolle des Effekts bestimmt man alle 1–2 Wochen die Parameter des roten Blutbilds einschließlich der Retikulozytenzahl.