

# Makrozytäre Anämien

## Diagnostik des Vitamin B12- und Folsäuremangels

### Klinischer Hintergrund

Im klinischen Alltag hat sich zur Einteilung von Anämien das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) der Erythrozyten bewährt, welches Bestandteil des kleinen Blutbildes ist. Diese Einteilung in mikro-, normo- und makrozytäre Anämien grenzt die Auswahl der weiteren diagnostischen Parameter sinnvoll ein.

Im Rahmen der weiteren Differenzierung einer makrozytären Anämie hat sich darüber hinaus die Messung der Retikulozyten-Anzahl und des Retikulozyten-Produktions-Index (RPI) bewährt.

Bei Makrozytose (MCV > 98 fl), die meist einhergeht mit einer Hyperchromasie (MCH > 34 pg bzw. 2,11 fmol) und einem erniedrigten Retikulozyten-Produktions-Index (RPI < 2), liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Vitamin B12- und/oder Folsäuremangel zu Grunde.

Die Abklärung der hyperchromen Anämie muss immer den Folsäure- und Vitamin B12-Status umfassen, da die Folatgabe bei gleichzeitigem Vitamin B12-Mangel die neurologischen Symptome eines Vitamin B12-Mangels verstärken kann. Folglich sollten Folsäure und Vitamin B12 auch immer gemeinsam substituiert werden. Besonders bei nachfolgenden Personengruppen kann es aufgrund geringer Zufuhr oder eines erhöhten Vitaminbedarfs zum Mangel kommen:

- Vegetarier und Vegane
- Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit

### Das Wichtigste auf einen Blick

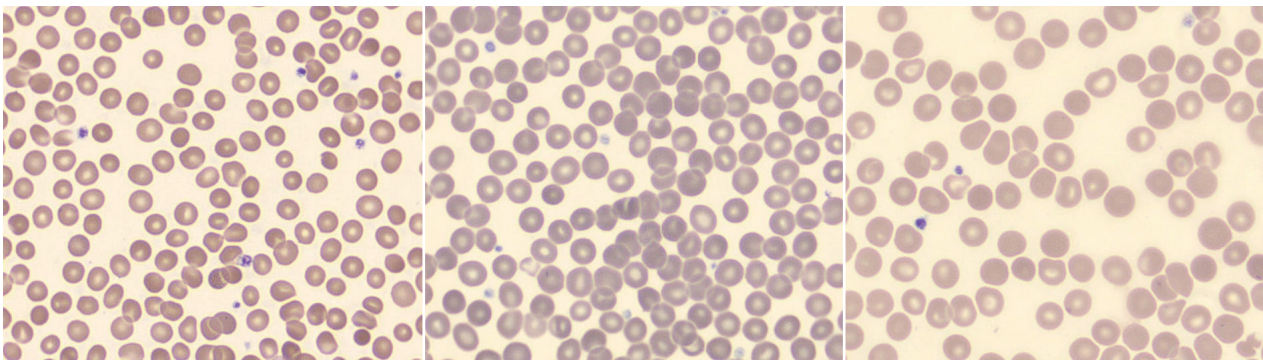
- Vitamin B12- oder Folsäuremangel als mögliche Ursache einer makrozytären, hyperchromen Anämie, einhergehend mit einem Retikulozyten-Produktions-Index < 2
- Abklärung beider Mangelerscheinungen durch Bestimmung von Holotranscobalamin und Methylmalonsäure (Vitamin B12-Stoffwechsel) sowie Folsäure im Serum
- Ggf. ergänzende Bestimmung von Vitamin B12 und Homocystein

- Personen mit Resorptionsstörungen (z. B. Typ-A-Gastritis)
  - Chronisch Kranke
- Hier empfiehlt sich eine regelmäßige Überprüfung.

### Vitamin B12-Mangel

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz von Vitamin B12-(Cobalamin-)Mangel bei 5-7%. Höhere Prävalenzen findet man bei älteren Menschen – in der Regel 10-15% der über 65-jährigen und bis zu 30% der über 75-jährigen. Vitamin B12 ist als Coenzym B12 an der Nucleotidsynthese beteiligt. Ein Mangel bei den erythropoetischen Vorläuferzellen führt zur Bildung sogenannter Megaloblasten mit dysplastischen Kernstrukturen und einer konsekutiven Störung der Zellreifung.

Ein Mangel an Vitamin B12 kann aber nicht nur die Hämatopoese beeinträchtigen, sondern auch durch Veränderungen des gastrointestinalen Epithels, der Haut und des neuronalen Gewebes klinisch manifest werden.



Mikrozytäre Anämie: < 6 µm

Normozytäre Anämie: 7-8 µm

Makrozytäre Anämie: 10 µm

## Folsäuremangel

Ein Mangel an Folsäure als Vorstufe der hepato-gen synthetisierten Tetrahydrofolsäure (THF) führt ebenfalls zur Beeinträchtigung von DNA- und RNA-Synthese mit konsekutiver hyperchromer, makrozytärer Anämie. Da die endogenen Folsäurespeicher verglichen mit Vitamin B12 erheblich geringer sind, lässt sich ein Folsäuremangel schon nach wenigen Wochen unzureichender Zufuhr nachweisen.

## Diagnostik des Vitamin B12- und Folsäuremangels

Vitamin B12 liegt im Blut in einer aktiven und einer inaktiven Form vor. Eine Bestimmung der Gesamtkonzentration von Vitamin B12 zur frühzeitigen Diagnose eines Mangels ist nicht sensitiv genug und sollte durch Laborparameter mit deutlich besserer diagnostischer Aussagekraft ersetzt werden.

- Besonders geeignet als früher Marker eines Vitamin B12-Mangels ist **Holotranscobalamin (Holo-TC)** als biologisch aktive Transportform des Vitamin B12, da eine Verringerung im Serum bereits beginnt, wenn die hepatischen Vitamin B12-Speicher sich leeren und die Gesamtkonzentration an Vitamin B12 im Serum noch normal ist. Auch kurzzeitige Vitamin B12-Substitutionen beeinflussen Holo-TC nicht.
- Fehlt Vitamin B12, reichern sich als Substrate der entsprechenden Reaktionen **Methylmalonsäure (MMA)** und **Homocystein** an und sind im Serum frühzeitig erhöht zu finden. Die Messung der MMA ist methodisch etwas aufwendiger, aufgrund der Sensitivität aber sowohl für die Initialdiagnostik als auch zum Monitoring einer Substitutionstherapie besonders geeignet.

CAVE: Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ist zu beachten, dass trotz normaler Vitamin B12- und Holo-TC-Werte die Werte für MMA erhöht sein können. Dem liegt ein intrazellulärer Vitamin B12-Mangel zu Grunde, bedingt durch eine verminderte Holo-TC-Aufnahme in die Zelle. Homocystein entsteht bei Vitamin B12- oder Folsäuremangel ebenfalls vermehrt, erhöhte Werte werden aber z. B. auch bei normalem Vitamin B12- und Folsäures-tatus gefunden, etwa bei genetischer Prädisposition (MTHFR-Mutation).

## Latenter versus manifester Folsäuremangel

- Bei mangelnder Zufuhr von Folsäure ist zunächst eine Verminderung der Serumkonzentration zu beobachten.
- Zusätzlich erniedrigte intra-erythrozytäre Folsäurewerte weisen einen manifesten intrazellulären Mangel aus.

CAVE: Bei einem ausschließlich intra-erythrozytär erniedrigten Folsäurewert ist dagegen von einem Vitamin B12-Mangel auszugehen, da ein Mangel an Vitamin B12 auch bei ausreichend vorhandener Folsäure die intrazelluläre Folsäurespeicherung beeinträchtigt.

## Verlaufsdiagnostik unter Substitution

Die Wirksamkeit der Substitution zeigt sich an einem sprunghaften Anstieg der Retikulozytenzahl, die der Korrektur des Hb-Wertes um Tage bis Wochen vorausgeht. In der Restitutionsphase muss auf eine ausreichende Eisenversorgung geachtet werden (diagnostische Abklärung von Ferritin, Retikulozytenhämoglobin und ggf. löslichem Transferrinrezeptor oder Transferrin-sättigung). Als sensitivster Verlaufsparemeter für die Vitamin B12-Versorgung empfiehlt sich die Methylmalonsäure. Die Bestimmung von Folsäure im Plasma ist dagegen für die Verlaufskontrolle nicht geeignet, da es unter Substitution zu einem sprunghaften Anstieg kommt.

## Indikation

Die gleichzeitige Bestimmung von Holotranscobalamin, Methylmalonsäure und Folsäure, ggf. erweitert durch Vitamin B12 und Homocystein, ist indiziert bei Patienten mit einer makrozytären, hyperchromen Anämie (MCV > 98 fl; MCH > 34 pg bzw. 2,11 fmol) und einem erniedrigten Retikulozyten-Produktions-Index (RPI < 2).

Weitere Indikationen sind übersegmentierte Granulozyten im Differenzialblutbild, chronisch atrophische Gastritis, Malabsorptionssyndrome, unerfüllter Kinderwunsch, vorausgegangene Schwangerschaftskomplikationen, chronische Lebererkrankungen, periphere Polyneuropathie, Demenz und kognitive Störungen.

Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten beeinträchtigt die Aufnahme von Vitamin B12. Eine vegetarische, vegane oder makrobiotische Ernährung ist ebenfalls als Risikofaktor für eine ungenügende Versorgung zu betrachten.

## Befundbewertung

Der Nachweis eines Vitamin B12-Mangels liegt bei erniedrigten Werten von Holotranscobalamin und/oder Vitamin B12 sowie bei erhöhten Werten von Methylmalonsäure vor. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen kann ein Vitamin B12-Mangel lediglich durch erhöhte Werte für Methylmalonsäure und/oder Homocystein auffallen. Jedoch verbleibt bei dieser Patientengruppe auch nach Substitution vielfach eine Vitamin B12-resistente Methylmalonsäure-Erhöpfung durch die gestörte Nierenfunktion.

Ein Folsäuremangel liegt bei verringerter Plasmakonzentration von Folsäure vor. Ist bei erniedrigten Folsäurewerten im Plasma die intra-erythrozytäre Folsäurekonzentration noch normal, liegt ein latenter Folsäuremangel vor. Sind dagegen beide Werte erniedrigt, ist der Folsäuremangel manifest.

#### **Weitere differenzialdiagnostische Abklärung**

Ursache eines Vitamin B12-Mangels kann insbesondere bei fleischloser Ernährung eine unzureichende Bereitstellung mit der Nahrung sein. Auch Erkrankungen des terminalen Ileums wie Morbus Crohn, Zöliakie oder tropische Sprue können zu einem Mangel führen, ebenso wie bakterielle Fehlbesiedlung oder Fischbandwurmbefall, säurehemmende Medikamente, sowie eine autoimmun verursachte chronisch atrophische Gastritis (Typ-A-Gastritis). Bei dieser Erkrankung richtet das körpereigene Immunsystem Antikörper gegen Parietalzellen der Magenschleimhäute sowie den Intrinsic Factor (**Parietalzell-Antikörper** und **Intrinsic-Factor-Antikörper**).

Die Ursachen eines Folsäuremangels sind ebenso vielfältig. Beispiele hierfür sind Mangelernährung (wenig Gemüse), Alkoholabusus, intestinale Malabsorption (z. B. M. Crohn, tropische Sprue, Zöliakie) sowie eine verminderte Aufnahmekapazität durch Medikamenteneinnahme (Antimetaboliten, Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva).

#### **Präanalytik**

Die Blutentnahme sollte vor allem bei Bestimmung der Folsäure nüchtern erfolgen. Die Proben sollten insbesondere bei der Homocystein-Bestimmung möglichst zeitnah nach Entnahme zentrifugiert und das Serum in ein separates Röhrchen ohne Zusätze transferiert werden. Alternativ kann zur Bestimmung von Homocystein ein spezielles Röhrchen verwendet werden, welches bei Ihrem Labor erhältlich ist. Folsäure ist lichtempfindlich. Die Bestimmung der intra-erythrozytären Folsäure erfolgt aus EDTA-Blut. Der Probentransport kann bei Raumtemperatur erfolgen.

---

**Autoren:**

Dr. rer. nat. P. Schranz, PD Dr. med. M. Volkmann, Limbach Gruppe

**Literatur:**

1. Clarke R, Grimley EJ, Schneede J et al.: Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33: 34-41.
2. Herrmann W, Obeid R: Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin B12-Mangel. *Dtsch Arztebl* 2008; 105 (40). 680-685.
3. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J: Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1478-1488.
4. Nexo E, Hoffmann-Lücke E: Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul; 94 (1): 359-365.
5. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucas D: How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutrition Reviews* 2013; 71: 110-117.

Stand: September/2020

Ihr Ansprechpartner:  
[autoimmundiagnostik@limbachgruppe.com](mailto:autoimmundiagnostik@limbachgruppe.com)

# Für Sie vor Ort

## Laboratorien

### Aachen

MVZ Labor Limbach Aachen  
[www.labor-aachen.de](http://www.labor-aachen.de)

### Berlin

MDI Limbach Berlin  
[www.mdi-limbach-berlin.de](http://www.mdi-limbach-berlin.de)

### Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus  
[www.labor-cottbus.de](http://www.labor-cottbus.de)

### Dessau

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel  
Labor Dessau  
[www.laborpraxis-dessau.de](http://www.laborpraxis-dessau.de)

### Dortmund

MVZ Labor Dortmund  
Dr. Niederau und Kollegen  
[www.labor-dortmund.de](http://www.labor-dortmund.de)

### Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden  
[www.labordresden.de](http://www.labordresden.de)

### Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt  
[www.labor-erfurt.de](http://www.labor-erfurt.de)

### Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen  
[www.labor-eveld.de](http://www.labor-eveld.de)

### Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen  
[www.labor-clotten.de](http://www.labor-clotten.de)

### Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover  
[www.mlh.de](http://www.mlh.de)

### Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover  
[www.labor-limbach-hannover.de](http://www.labor-limbach-hannover.de)

### Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen  
[www.labor-limbach.de](http://www.labor-limbach.de)

### Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus  
[www.labor-hofheim.de](http://www.labor-hofheim.de)

### Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen  
[www.laborvolkmann.de](http://www.laborvolkmann.de)

### Kassel

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel  
Labor Kassel  
[www.labor-kassel.de](http://www.labor-kassel.de)

### Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen  
[www.labor-leipzig.de](http://www.labor-leipzig.de)

### Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg  
[www.mvz-labor-lb.de](http://www.mvz-labor-lb.de)

### Mainz

Medizinische Genetik Mainz  
[www.medgen-mainz.de](http://www.medgen-mainz.de)

### Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen  
[www.labor-stein.de](http://www.labor-stein.de)

### München

MVZ Labor Limbach München  
[www.labor-limbach-muenchen.de](http://www.labor-limbach-muenchen.de)

### Münster

MVZ Labor Münster  
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
[www.labor-muenster.de](http://www.labor-muenster.de)

### Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg  
[www.labor-limbach-nuernberg.de](http://www.labor-limbach-nuernberg.de)

### Passau

MVZ Labor Passau  
[www.labor-passau.de](http://www.labor-passau.de)

### Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg  
[www.labor-gaertner.de](http://www.labor-gaertner.de)

### Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ  
[www.medlabor.de](http://www.medlabor.de)

### Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt  
[www.laboraerzte-schweinfurt.de](http://www.laboraerzte-schweinfurt.de)

### Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg  
[www.labor-schwerin.de](http://www.labor-schwerin.de)

### Stralsund

MVZ Labor Limbach  
Vorpommern-Rügen  
[www.labor-stralsund.de](http://www.labor-stralsund.de)

### Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
Dr. Siegmund & Kollegen  
[www.labor-suhl.de](http://www.labor-suhl.de)

### Ulm

MVZ Humangenetik Ulm  
[www.humangenetik-ulm.de](http://www.humangenetik-ulm.de)

## Klinische Zentren

### Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg  
Zweigpraxis MVZ Clotten  
[www.infektionsmedizin-freiburg.de](http://www.infektionsmedizin-freiburg.de)

### Füssen

MVZ Limbach Füssen  
Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
[www.nierenzentrum-fuessen.de](http://www.nierenzentrum-fuessen.de)

### Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus  
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,  
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin  
und Pädiatrische Endokrinologie  
[www.praxis-chilehaus.de](http://www.praxis-chilehaus.de)

### Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin  
[www.rheuma-hh.de](http://www.rheuma-hh.de)

### Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose  
und Pränatalmedizin  
[www.kinderwunsch-langenhagen.de](http://www.kinderwunsch-langenhagen.de)

### Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin  
[www.stoffwechselmedizin-leipzig.de](http://www.stoffwechselmedizin-leipzig.de)

### Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immundefizienz  
[www.labor-leipzig.de](http://www.labor-leipzig.de)

### Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen  
[www.gerinnungspraxis-leipzig.de](http://www.gerinnungspraxis-leipzig.de)

### Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg  
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen  
und Gefäßkrankheiten  
[www.gerinnungszentrum-md.de](http://www.gerinnungszentrum-md.de)

### Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum  
[www.hormonzentrum-muenster.de](http://www.hormonzentrum-muenster.de)

### Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie  
[www.endokrinologie-wuppertal.de](http://www.endokrinologie-wuppertal.de)

## Humangenetische Beratung

### Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin  
[www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de](http://www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de)

### Ingolstadt

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Ingolstadt  
[www.humangenetik-ulm.de](http://www.humangenetik-ulm.de)

### Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen  
[www.laborvolkmann.de](http://www.laborvolkmann.de)

### Leipzig

Praxis für Humangenetik  
[www.genetik-praxis.de](http://www.genetik-praxis.de)

### Mainz

Medizinische Genetik Mainz  
[www.medgen-mainz.de](http://www.medgen-mainz.de)

### Passau

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Passau  
[www.humangenetik-ulm.de](http://www.humangenetik-ulm.de)

### Ulm

MVZ Humangenetik Ulm  
[www.humangenetik-ulm.de](http://www.humangenetik-ulm.de)

### Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg  
[info@limbachgruppe.com](mailto:info@limbachgruppe.com) | [www.limbachgruppe.com](http://www.limbachgruppe.com)