

# Diagnostik von Mangel

In vielen Fällen ist die Evaluation der Ernährungsgewohnheiten aussagekräftiger als das Erheben des Status der Vitamine sowie der Spurenelemente. Eine Vielzahl von Spurenelementen ist essentiell; klinisch relevant sind in erster Linie Eisen, Kupfer, Zink, Jod und eventuell Selen. **Von Ursula Köller und Martin Reichmayr\***

## Aktuelle Entwicklungen

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Ernährungsgewohnheiten der Bevölkerung durch das immer breiter werdende Angebot der Nahrungsmittelindustrie mit ihren nicht unerheblichen Eingriffen in Hinblick auf Haltbarkeit und Zusatzstoffe verändert.

Vielen Menschen ist Krankheitsvorbeugung durch eine gesunde Lebensweise ein Bedürfnis - und hier besonders Aspekte der Ernährung (vegetarisch, vegan, Diätprodukte). Beeinflusst werden sie hier durch vielfältige Informationen in den Medien und ein breites Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln im Lebensmittel- beziehungsweise Drogeriehandel, die meistens Spurenelemente und Vitamine enthalten. Eine Vielzahl von Spurenelementen ist essentiell. Dazu gehören in alphabetischer Reihenfolge Chrom (Cr), Cobalt (Co), Eisen (Fe), Jod (J), Kupfer (Ku), Mangan (Mn), Molybdän (Mo), Selen (Se) und Zink (Zn).

Klinisch relevant sind in erster Linie Eisen, Kupfer, Zink, Jod und eventuell Selen. Für Mangan, Cobalt und Molybdän gibt es keine klinischen Hinweise auf Mängel.

Bei den Vitaminen unterscheidet man wasserlösliche (B-Komplex, Vitamin C) von fettlöslichen (A, D, E, F und K). Sie sind in erster Linie Coenzyme; teilweise haben sie auch hormonähnliche Funktionen und werden durch Licht, Hitze und Sauerstoff in unterschiedlichem Maß zerstört. In der Routinediagnostik sind vor allem Folsäure (Vitamin B<sub>9</sub>), Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub> im Rahmen des Homocysteinestoffwechsels und der Anämiediagnostik sowie Vitamin D und Calcium für den Knochenstoffwechsel und Vitamin K für die Blutgerinnung relevant. Hier erlauben auch die im Serum/Plasma gemessenen Werte eine sinnvolle Bewertung der individuellen Versorgungslage. Im Folgenden soll auf die wesentlichen, klinisch relevanten Spurenelemente und Vitamine eingegangen werden.

Die Angaben über Mängel von Vitaminen beziehungsweise Spurenelementen sind widersprüchlich, die Diagnostik teilweise schwierig - vor allem in Folge von Kontaminationen aus der Umwelt, weshalb Ergebnisse von Haaranalysen etwa für die Erhebung von Mängeln ungeeignet sind (nur für einzelne forensische Fragestellungen bei Vergiftungen). In vielen Fällen ist die Evaluation der Ernährungsgewohnheiten aussagekräftiger als das Erheben eines sogenannten „Vitamin- beziehungsweise Spurenelemente-status“.

Unter der Voraussetzung einer ausgewogenen Mischkost und ungestörter Resorption kann man davon ausgehen, dass keine Mangelerscheinungen auftreten. Im Kontext der zuvor erwähnten Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und des veränderten Angebotes an weiter verarbeiteten Nahrungsmitteln werden allerdings immer wieder Mangelsituationen diskutiert. Diese können besonders im



# erscheinungen

Zuge eines Mehrbedarfs, eines erhöhten Verlustes beziehungsweise einer gestörten oder verminderten Aufnahme entstehen (zum Beispiel im Rahmen einer Schwangerschaft, während des Stillens sowie bei Kindern in der Wachstumsphase sowie in der Rekonvaleszenz). Auch alte Menschen sind gefährdet; hier kann ein Mehrbedarf aus einer einseitigen Ernährung, einer schlechteren Resorption beziehungsweise infolge der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion resultieren. Spitzensportler haben in intensiven Trainings- und Wettkampfphasen erhöhte Verluste (Schweiß, Harn und Darm) sowie eine reduzierte Aufnahme.

Die meisten Spurenelemente und Vitamine werden über die Enterozyten des Jejunums aufgenommen. Daher kommt es auch im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu einer verminderten Aufnahme beziehungsweise zu Verlusten. Im Rahmen einer allfälligen Substitution ist allerdings darauf zu achten, dass die therapeutische Breite bei einzelnen Substanzen wie etwa Selen relativ gering ist.

Es muss beachtet werden, dass Nahrungsergänzungsmittel dem Lebensmittelgesetz unterliegen. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority) hat daher für etliche dieser Substanzen „Tolerable Upper Intake Levels“ (UL) festgelegt, um damit Gesundheitsschäden auch bei längerfristiger täglicher Aufnahme zu verhindern.

## KRANKHEITSBILDER

### Eisen

Eisen ist notwendig für die Blutbildung und den Sauerstofftransport; Eisen ist aber auch Co-Faktor von verschiedenen Enzymen und Cytochrombestandteil beim Elektronen-Transport in der Atmungskette. Mangelsymptome können daher schon vor Ausbildung einer Anämie auftreten: Eisenmangelsyndrom (Iron deficiency syndrome, non-anaemic iron deficiency).

### Anämie

In den Entwicklungsländern sind nahezu 50 Prozent der Bevölkerung betroffen, in den industrialisierten Ländern wie

auch in Österreich entwickeln 20 bis 30 Prozent der schwangeren beziehungsweise stillenden Frauen - in geringerem Ausmaß auch Frauen in der Reproduktionsphase -, Kinder und vor allem alte Menschen eine Anämie. Ursache ist in den meisten Fällen ein Eisenmangel, gefolgt von Folsäure- beziehungsweise Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel.

Zu Eisenmangel kann es infolge von Blutverlusten (beispielsweise starke Menstruationsblutung, Tumore oder andere Erkrankungen) sowie dem teilweise unkritischen Einsatz von Antazida - vor allem von Protonenpumpenhemmern (PPI) - kommen. In Folge einer Reduktion der Magensäureproduktion wird Eisen pflanzlichen Ursprungs schlecht resorbiert, da dieses sogenannte dreiwertige Eisen erst durch die Salzsäure im Magen in zweiwertiges Eisen umgewandelt wird und so vom Darm aufgenommen werden kann.

### Symptome

In erster Linie Folgen des Sauerstoffmangels: eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Belastungs- und Ruhedyspnoe, ►►

Abb.: diverse Vitamine und Spurenelemente





Herzrasen und Ohrensausen sowie Haut- und Schleimhautblässe. Neben diesen allgemeinen Zeichen der Anämie kommt es auch zu Muskelschwäche, Haarausfall, Nägelbrüchigkeit beziehungsweise Rillenbildung sowie Mundwinkelrhagaden (Abb. 1), zur Verschlechterung von präexistenten Erkrankungen wie Angina pectoris und Claudicatio intermittens. Eisenmangel ist eine mögliche Ursache des Restless-Legs-Syndroms und könnte eine Rolle bei der Entstehung von ADHS spielen.

### Diagnose

Labordiagnostisch primär anhand des Blutbildes – (Hämoglobinwert w: 12,5g/dl, m: 13g/dl, Erythrozytenzahl, Erythrozytenindices MCH und MCV sowie der Retikulozyten). So lassen sich Anämien in mikrozytäre (MCV↓), normozytäre und makrozytäre (MCV↑) Formen einteilen.

Die typische Eisenmangel-Anämie ist mikrozytär und hypochrom (MCV↓ MCH↓ Abb. 2). Folsäure- beziehungsweise Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel führen zu einer hyperchromen makrozytären Anämie (MCV↑ MCH↓). Allerdings kann auch bei mikrozytären hypochromen Anämien ein zusätzlicher Folsäure- beziehungsweise Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel vorliegen, da es im Rahmen der Blutneubildung nach Eisensubstitution auch zu einem erhöhten Folsäure/Vitamin B<sub>12</sub>-Bedarf kommt.

Nicht selten findet man kombinierte Anämien ohne die typischen MCV- und MCH-Konstellationen. Bei Vorliegen einer normozytären Anämie immer auch an die Möglichkeit eines Eisenmangels in Kombination mit einem Folsäuremangel (oder seltener Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel) denken. Auch bei mikrozytären Anämien findet sich in bis zu einem Viertel der Fälle ein Folsäuremangel.

Der Eisenstatus der Routinediagnostik besteht aus Ferritin (Ferr = Speichereisen), Transferrin (Trf = Transporteisen) sowie den Eisenspiegel (hat allein keine Aussagekraft). Aus Eisen und Transferrin wird die Transferrinsättigung (Trfs) berechnet; diese ist differentialdiagnostisch etwa im Rahmen von Eisenverteilungsstörungen hilfreich. So lässt sich ein Eisenmangel in:

- einen prä-latenten (nur Ferr erniedrigt)
- einen latenten (Ferr deutlich erniedrigt, Trf leicht erhöht oder noch hochnormal) und
- einen manifesten Eisenmangel (Ferr stark erniedrigt < 15 µg/l, Trf (stark) erhöht, Trf-Sättigung niedrig) einteilen. Zu beachten ist, dass der Referenzbereich von Ferritin bei 10 – 18 µg/l beginnt, was aber bereits einem manifesten Speichereisen-Mangel entspricht.

Achtung: Ferritin ist auch ein Akut-Phase-Protein und steigt bei Entzündungen/

Infektionen an; daher ist der Ferritinwert bei erhöhtem CRP (> 5mg/l) nicht aussagekräftig. Ein prä-latenter beziehungsweise latenter Eisenmangel besteht meist über mehrere Jahre. Sind die Eisenspeicher entleert, kommt es zum manifesten Eisenmangel mit Anämie (Abb. 3).

### Differentialdiagnose

Differentialdiagnosen der hypochrom-mikrozytären Anämie sind:

Anämie der Chronischen Erkrankung (ACE): kein echter Eisenmangel, sondern eine Eisenverteilungsstörung. Der Eisenexport aus den Zellen wird durch Hepcidin, ein Akut-Phase-Protein blockiert. Das Eisen gelangt somit nicht ins Knochenmark und an andere Zielorte.

Thalassämie-Syndrome und andere hereditäre Hämoglobinopathien: Serum-eisenwert normal; Abklärung mittels Hämoglobin-Elektrophorese und Gentest.

Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel (Medikamenten-nebenwirkung) beziehungsweise auch bei Bleivergiftung kann eine mikrozytäre Anämie gefunden werden.

### Therapie

Der Eisenbedarf wird rechnerisch aus Hämoglobin, Ferritin und Körpergewicht ermittelt – zahlreiche Onlinerechner stehen hierfür zur Verfügung.

Die Therapie kann sowohl oral als auch parenteral erfolgen. Da bei oraler Therapie nur rund zehn Prozent der substituierten Menge resorbiert werden, muss die zehnfache Menge des errechneten Bedarfes verabreicht werden. Es stehen eine Reihe von oralen Eisenpräparaten zur Verfügung. Der oralen Therapie ist vor allem bei geringem Substitutionsbedarf der Vorzug zu geben, da sie deutlich kostengünstiger ist. Begonnen wird mit einer Dosis von 50/100 mg/d nüchtern mit viel Wasser; Apfel- oder Orangensaft (Vitamin C) verbessert die Resorption. Bei erfolgloser Therapie sollte man eventuell einen Eisenresorptionstest durchführen bezie-



Abb. 1: Nagelbrüchigkeit, gerillte Nägel, Mundwinkelrhagaden

» hungsweise Kupfermangel als Ursache für das Nichtansprechen ausschließen. Die parenterale Eisengabe erlaubt eine sehr rasche Auffüllung der Eisenspeicher und damit eine schnelle Therapie der Anämie mit ihren beeinträchtigenden Symptomen. Auch hier stehen mehrere Präparate zur Verfügung (beispielsweise Eisen-Carboxy-Maltose, Eisensaccharose).

Parenterale Eisenpräparate waren früher (Eisen-Dextran-Komplexe) mit allergischen (anaphylaktischen) Reaktionen assoziiert. Allerdings konnten die diesbezüglichen Vorbehalte im Zuge von neuen Präparaten und Metaanalysen relativiert werden. Trotzdem wird vom Gesetzgeber eine umfassende Aufklärung und ein entsprechendes Setting (Notfallmaßnahmen) gefordert.

Parenterale Eisengaben führen zu einer Stimulation der Ferritinsynthese; der Ferritinwert steigt anfänglich stark an. Eine Evaluierung des Therapieeffektes mittels Ferritin-Bestimmung ist daher erst acht bis zwölf Wochen nach Eisengabe verlässlich möglich. Die Therapie der Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) richtet sich primär gegen die auslösende Ursache und sollte nur durch Spezialisten erfolgen.

## Kupfer

### Symptome

Kupfer ist am Eisentransport und der Häm-synthese beteiligt. Daher kann es beim Mangel zu Blutbildveränderungen

wie Anämie, Leukopenie, selten auch zu Thrombopenien beziehungsweise Myelopathien („human swayback“) kommen. Ein klinisch manifester Kupfermangel ist selten. Es gibt Hinweise, dass eine suboptimale Kupferversorgung zu einem subklinischen Kupfermangel führt, der mit erhöhten Blutdruck und Hyperlipidämien assoziiert sein kann und als Risikofaktor für Artherosklerose beschrieben ist.

### Diagnose

Plasma/Serum-Cu beziehungsweise die Coeruloplasmin-Konzentration (siehe Tab.). Coeruloplasmin ist ein akutes Phase-Protein, daher steigt die Cu-Konzentration bei Entzündungen an. Die Cu-Konzentration hat einen zirkadianen Verlauf mit Maximalwerten am Morgen. Frauen haben höhere Cu-Spiegel, die mit dem Alter ansteigen. Im Rahmen einer oralen Supplementation mit Zink, Eisen, Fructose kann es zu einer verringerten Kupferaufnahme kommen.

### Therapie

Kupfergluconat per os

## Zink

### Symptome

Klinisch findet sich ein Mangel vor allem im Rahmen der Acrodermatitis enteropathica, einer autosomal rezessiven Erkrankung.

Symptome sind schwere Dermatitis mit erythematös papulösen Hautveränderungen, Alopezie und Diarrhoe. Zusätzlich

können Wachstums- und Verhaltensstörungen auftreten. Bei der Acrodermatitis enteropathica wurde auch ein Zusammenhang mit einer gestörten Immunfunktion beschrieben. Zink-Mangel kann bei älteren Menschen zu Appetitlosigkeit und Störungen der Geschmacksempfindung führen. Ähnliche Symptome finden sich auch in Folge von extrem zinkarmer Ernährung (zum Beispiel parenterale Ernährung ohne Zink-Substitution).

### Diagnose

Zink findet sich in allen Geweben des Organismus, vor allem in Muskulatur und Knochen (> 80 Prozent). Der Plasma/Serum-Zinkgehalt ist mit < 0,1 Prozent sehr gering, Zinkmangel ist im Blut lange nicht nachweisbar – Muskeln und Knochen enthalten ausreichend Zink. Analytik problematisch (Kontamination).

### Therapie

Die Einnahme von Zink in Form von Nahrungsergänzungsmitteln ist weit verbreitet. Zink hemmt die Cu-Aufnahme, längerfristige höherdosierte Zinkgaben ohne gleichzeitige Kupfergabe führen daher zu Cu-Mangel. Bei hohen Zinkgaben ist mit Nebenwirkungen zu rechnen, daher Grenzwerte beachten (Erwachsene < 90 mg/d).

## Selen

### Symptome

Keshan-Krankheit beziehungsweise Kaschin-Beck-Krankheit vor allem in chinesischen Provinzen mit extrem selenarmen Böden.

Typisch sind unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Kardiomyopathie, Haarausfall, Weißfärbung der Fingernägel. Selenmangel wird vor allem mit Krebserkrankungen und Störungen des Immunsystems in Verbindung gebracht.

### Diagnose

Das Plasma/Serum-Selen reflektiert den Selen-Status nur eingeschränkt und ist daher von begrenztem Nutzen (Überprüfung toxischer Spiegel). Selen ist im gesamten Körper verteilt. Bei Selenmangel verändert sich das Verteilungsmuster entsprechend dem Bedarf der Organe. Hauptgrund für Selenmangel ist unzureichende Zufuhr über die Ernährung.

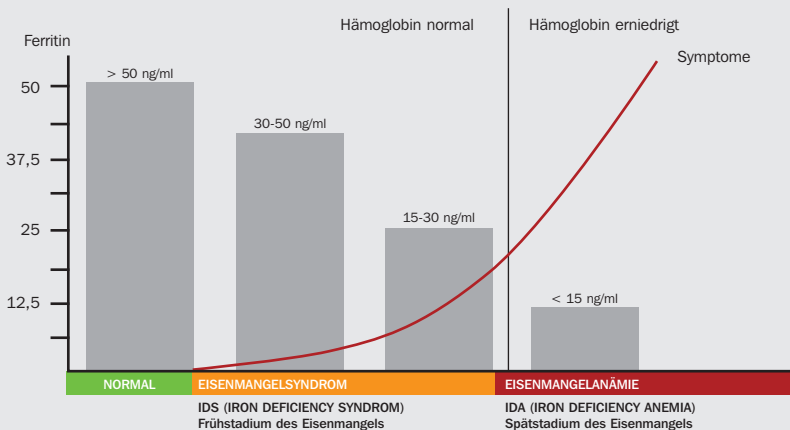


Abb. 3: Zeitdiagramm der Ferritinwerte im Rahmen der Entwicklung einer Eisenmangelanämie

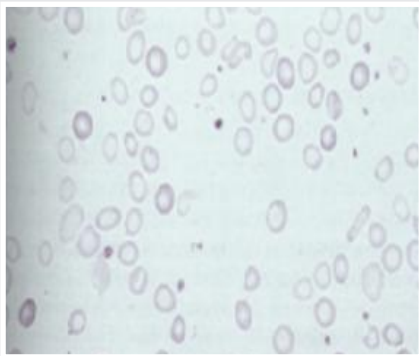


Abb. 2: Eisenmangelanämie: mikrozytär hypochromes Blutbild

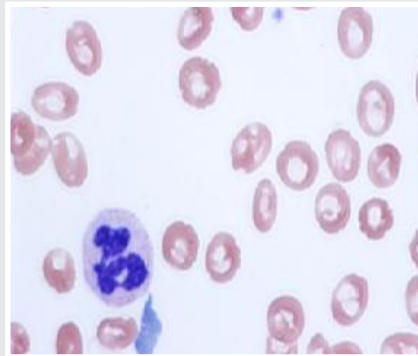


Abb. 4: zeigt das Vollbild einer perniziösen Anämie mit den typischen hypersegmentierten Granulozyten

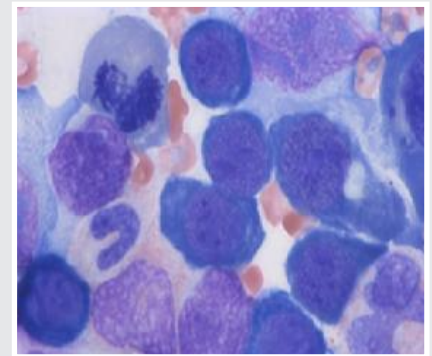


Abb. 5: Knochenmarksausstrich: hyperzelluläre Erythropoese mit zahlreichen Megaloblasten sowie Riesenstabkernigen Granulozyten

## Therapie

Die Selenaufnahme wird durch Proteine, Vitamin C und hohe Dosen an Vitamin E gefördert. In Deutschland wird der Selenbedarf in erster Linie durch Fleischprodukte gedeckt.

Wie Zink ist Selen Bestandteil zahlreicher Nahrungsergänzungsmittel und wird von vielen Menschen als Maßnahme zur Gesundheitsvorsorge konsumiert. Es muss beachtet werden, dass Selen eine geringe therapeutische Breite hat. Als tolerable Dosis wird eine Zufuhr bis 400 mg/Tag gesehen.

## Jod

### Symptome

Rund ein Drittel der Weltbevölkerung lebt in Jodmangel-Gebieten. Die häufigsten Symptome eines Jodmangels sind endemischer Kropf, Aborte, kongenitale Abnormalitäten. Jodmangel verursacht eine Hypothyreose.

### Diagnose

Bestimmung der Jodkonzentration beziehungsweise der Jodausscheidung (Urin); in erster Linie aber anhand der Schilddrüsenparameter TSH und Thyroglobulin. Kinder und Erwachsene mit Jodmangel haben variabel erhöhte TSH-Werte, niedriges T<sub>4</sub>, Thyroglobulin ist üblicherweise erhöht.

### Therapie/Prophylaxe

Seit 1993 wird Speisesalz jodiert und entsprechend dem Speisesalzgesetz unter der Bezeichnung „Vollsalz“ in den Ver-

kehr gebracht. Nicht-jodiertes Salz muss entsprechend gekennzeichnet werden. Meersalz enthält nur in etwa so viel Jod wie nicht-jodiertes Speisesalz; eine ausreichende Jodversorgung ist nur durch jodiertes Meersalz gewährleistet.

## Folsäure (Vitamin B<sub>9</sub>)

Wichtig für das Zellwachstum beziehungsweise die Zellteilung. Folsäure hat eine Schlüsselrolle bei vielen zellulären Funktionen. Ein Mangel beeinträchtigt die DNA-Synthese; in der Folge kann es in der Schwangerschaft zu fetalen Fehlbildungen (Neuralrohrdefekt) kommen.

### Anämie

Primär hypersegmentierte Granulozyten gefolgt von Leukopenien und Thrombozytopenien; in der Folge makrozytäre Anämien.

### Hyperhomocysteinämie

Folatmangel ist häufigste Ursache und damit sowohl ein kardiovaskulärer als auch ein neurodegenerativer Risikofaktor.

Homocystein entsteht beim Methioninabbau; zwei Prozent zirkulieren im Plasma, 70 bis 90 Prozent sind proteingebunden. Homocystein ist toxisch; daher wird der intrazelluläre Anteil durch Remethylierung zu Methionin möglichst niedrig gehalten. Dafür sind aktivierte Folsäure (Tetrahydrofolsäure) und Vitamin B<sub>12</sub> notwendig; ein Mangel führt zu Hyperhomocysteinämie. Folsäure-Supplementierung

verbessert den Homocysteinstoffwechsel; der Serum/Plasmahomocysteinwert wird gesenkt.

Metaanalysen von Studienergebnissen zeigen eine signifikante Assoziation des Homocystein-Wertes mit einem Risiko für eine KHK.

### Diagnose

Der optimale Homocystein-Wert liegt < 10 mmol/l; er steigt mit dem Alter; Männer haben durchschnittlich höhere Werte.

Sehr stark erhöhte Homocystein-Werte sind meist genetisch bedingt wie zum Beispiel homozygoter Defekt im CBS-Gen (Werte zwischen 100 und 250 mmol/l, Lebenserwartung meist < 50 Jahre). Heterozygote Homocysteinanämien sind häufige Ursache für die vorzeitige Entwicklung von arteriosklerotischen Veränderungen und rezidivierende Thrombosen.

Punktmutationen des MTHFR-Gens finden sich besonders bei moderat erhöhten (< 30 mmol/l) Homocystein-Werten. In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind bis zu 15 Prozent der Bevölkerung homozygote Träger und reagieren daher besonders empfindlich auf Folat-Mangel.

Folsäure-Werte von > 5,5 ng/l sind mit hoher Wahrscheinlichkeit als ausreichend einzustufen; optimalerweise zwei Blutproben im Abstand von mehreren Tagen analysieren (Spiegel hängt stark von der aktuellen Ernährung ab). Bei Werten▶▶

## Referenzbereich

		Serum	Täglicher Bedarf / Bemerkungen
<b>Eisen</b>	m	65-175 µg/dl	1 - 1,6 mg/d
	w	50-170 µg/dl	
Ferritin (Fer)	m	18-360 µg/l	Manifester Eisenmangel < 15 µg/l
	w	9-140 µg/l	
Transferrin (Trf)	m + w < 60	2,0 - 3,6 µg/l	
<b>Kupfer</b>	m > 19	70-140 µg/dl	20 ng/kg Erwachsene
	w > 19	68-169 µg/dl	50 ng/kg Kinder
	w > 19 mit Estrogensubst.	100-200 µg/dl	
Coeruplasmin	m + w	0.22-0.6 g/l	
<b>Zink/Ser, Plasma</b>		0,6-1,2 mg/l	10 µg
<b>Selen/Ser,Plasma</b>			40 µg
<b>Jod (Harn)</b>			200 µg
			Schwangere, Stillende 240 µg
TSH	m + w	0,3-3,6 mIU/l	
Tg		0,1-1 µg/l	
<b>Folsäure</b>	m + w	2,0 - 9,1 µg/l	400 µg DFE(Dial Folat Äqu)
Homocystein	m + w	< 10 µmol/l optimal	
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>	m + w	211-911 ng/l	3 - 5 µg
Holo Tc		35 - 171 pmol/l	
<b>25 OH Vitamin D<sub>3</sub></b>	m + w	41-100 µg/l	5 - 10 µg
PTH intakt	m + w	16 - 65 ng/l	
<b>Vitamin K</b>	m+w	0,4-5,0 nmol/l	65 - 80 µg

Referenzbereiche aus: Labor und Diagnose, Hsg Lothar Thomas, 8. Auflage Th. Books, Verlags GmbH Frankfurt /Main 2012 / Angaben zu täglichem Bedarf aus : Rationelle Therapie in der Mikronährstoffmedizin, Dr. Udo Böhm, Dr. Claus Muss, Uni Med Verlag AG 2011

▶ < 5,5 ng/l kann unter Voraussetzung eines adäquaten Vitamin B<sub>12</sub>-Status von Homocystein-Werten im Normalbereich (< 10 mmol/l) ausgegangen werden.

Achtung: Hohe Folsäurespiegel können einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel maskieren.

### Therapie

Die Substitution von Folsäure besonders in der Primärprävention trägt zur Verringerung des Risikos bei. Das Insult-Risiko kann auch in der Sekundärprävention deutlich gesenkt werden. 1998 wurde in den USA und in Kanada eine Folsäure-Supplementierung in Form von angereicherten Getreideprodukten eingeführt. In der Folge konnte die Schlaganfall-Mortalität um rund zehn Prozent reduziert werden. Eine Assoziation von Homocysteinämien mit neurodegenera-

tiven und psychiatrischen Erkrankungen wird in vielen Studien beschrieben. Bei M. Alzheimer werden Störungen des Homocystein-Metabolismus als wesentliche Faktoren bei der Bildung von Beta-Amyloid und phosphorylierten TAU-Proteinen postuliert.

Man geht davon aus, dass die tägliche Folat-Aufnahme über die Nahrung mit 200 bis 300 µg deutlich unter der von den Fachgesellschaften empfohlenen Menge von 400 µg liegt (Schwangere: 600 µg). Eine mittlere Zufuhr von 400 µg gewährleistet die Optimierung von allen Folat-abhängigen Stoffwechselfparametern. Für die Schwangerschaft stehen zahlreiche Nahrungsergänzungspräparate zur Verfügung. Für die Behandlung der Folsäuremangel-Anämie steht Folsan® zur Verfügung.

## Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> findet sich nur in tierischen Nahrungsmitteln (Ausnahme: Sanddorn und mikrobiell hergestelltes Sauerkraut). Die Freisetzung erfolgt durch die Magensäure; anschließend Bindung an den Intrinsic Factor. Die endgültige Aufnahme erfolgt über Enterocyten des terminalen Ileums.

### Symptome Anämie

Beim (reinen) Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel kommt es – wie beim Folat-Mangel – zur hyperchromen makrozytären Anämie mit typischen hypersegmentierten Granulozyten (Abb. 4).

### Hyperhomocysteinämie

Als Symptom eines Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels beziehungsweise einer Hypomethylierung kann es in der Folge zur Entwicklung von Neuropathien und einer funikulären Myelose (Spinalerkrankung) kommen. Die neurologische beziehungsweise psychiatrische Symptomatik kann schon lange vor den charakteristischen Blutbildveränderungen im Vorfeld eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels auftreten.

Besonders alte Menschen haben durch eine verringerte Aufnahme im Zuge einer atrophischen Gastritis, aber auch infolge der Abnahme der Nierenfunktion ein hohes Risiko für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Ebenso haben Schwangere, die sich vegan/vegetarisch ernähren, und deren Kinder ein erhöhtes Risiko.

### Diagnose

Im Blut liegen rund zehn bis 30 Prozent von Vitamin B<sub>12</sub> an Transcobalamin (Tc) gebunden als Holo-Tc vor (metabolisch aktive Vitamin B<sub>12</sub>-Fraktion).

Im Verdachtsfall Vitamin B<sub>12</sub> bestimmen; bei niedrigen Werten (< 400 ng/l) sollte zusätzlich Holo-Tc bestimmt werden, um einen latenten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel auszuschließen. Viele Veränderungen im Rahmen eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels sind reversibel; die frühzeitige Diagnostik mit sensitiven Labortests sinnvoll.

**Therapie**

Um irreversible Folgeschäden zu vermeiden, ist eine möglichst frühe Substitution erforderlich. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Substitution nicht nur parenteral, sondern auch oral beziehungsweise sublingual erfolgen kann, wenn ausreichend hoch dosiert wird (1.000 bis 2.000  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ). Die Therapie einer perniziösen Anämie besteht in der parenteralen Verabreichung von  $3 \times 1.000 \mu\text{g}$  in der ersten Woche, einmal wöchentlich  $1.000 \mu\text{g}$  in den nächsten vier Wochen; danach  $1.000 \mu\text{g}$  einmal monatlich parenteral oder  $2\text{mg}$  täglich oral.

**Vitamin B<sub>6</sub>**

Sammelbegriff für Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin

**Symptome**

Bei einem schweren Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel kommt es zu Pellagra, Anämie. Ein milder Mangel ist assoziiert mit dem prämenstruellen Syndrom, dem Karpaltunnelsyndrom und psychiatrischen Erkrankungen.

**Diagnostik**

Vitamin B<sub>6</sub> ist Licht- und Temperaturempfindlich; das muss in der Präanalytik beachtet werden. Die Messung erfolgt mittels Spezialmethode (HPLC beziehungsweise LS-MS/MS im Serum, Plasma. Der Gesamt-Vitamin B<sub>6</sub>-Spiegel sollte  $> 40 \text{ nmol/l}$  liegen.

Die Bestimmung gibt nur eine begrenzte Aussage zu funktionellem Vitamin B<sub>6</sub>-Status; der orale Methionin-Blastungstest ist besonders sensitiv (Messung Homocysteinwert unter Methionin-Belastung) – Kofaktor Homocysteinstoffwechsel.

**Therapie**

Achtung: Wechselwirkung mit bestimmten Medikamenten – ungünstige Effekte auf zentrales Nervensystem. Daher empfiehlt sich bei einigen Medikamenten (wie beispielsweise trizyklische Antidepressiva, Chemotherapeutika usw.) eine entsprechende Supplementierung.

**Sonstige Vitamine des B-Komplexes****Vitamin B<sub>1</sub>: Thiamin**

Wichtig für den Aufbau von Aminosäuren; hat eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel sowie im peripheren und Zentralnervensystem. Ursache eines Mangels können auch Medikamenten-Interaktionen sein (wie zum Beispiel Digoxin, Diuretika, Kontrazeptiva, Neuroleptika)

**Vitamin B<sub>2</sub>: Riboflavin**

Ist beteiligt an der Umwandlung von Pyridoxin und Folsäure in Coenzymformen; wirkt antioxidativ; aktiviert Vitamin B<sub>6</sub>. Mangel führt zu Hautproblemen wie seborrhoischer Dermatitis, Mundwinkelrhagaden.

**Cholin und Betain**

Häufig mit Vitamin B-Komplex vergesellschaftet. In der Nahrung stellt es die Hauptquelle für Methylgruppen dar. Eine Cholin-Mangeldiät verursacht Leberschäden; Cholinmangel erhöht den Homocysteinwert; besonders nach Methioninbelastung Mängel an Cholin.

Betain und Folat bewirken eine Akkumulation von Homocystein. Betain und Cholin sind wichtige Metabolite im Stoffwechsel von Lipiden, Neurotransmittern und Aminosäuren.

**Vitamin D****Symptome**

Vitamin D entsteht in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol über Provitamin D<sub>3</sub> infolge einer UV-katalysierten Spaltung; Provitamin D<sub>2</sub> wird über die Nahrung zugeführt. Vitamin D und seine Metaboliten spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der Calcium-Homöostase und des Knochenmetabolismus. Zunehmend werden aber auch komplexe Wirkungen in fast allen Körpersystemen entdeckt.

**Sekundärer Hyperparathyreoidismus**

Vitamin D ist zusammen mit Parathormon (PTH) für die physiologische Calcium-Konzentration im Blut verantwortlich. Im Fall einer Hypocalciämie steigert PTH die tubuläre Calciumrückresorption und aus Vitamin D<sub>3</sub> wird vermehrt  $1,25 \text{ (OH)-Vitamin D}$  gebildet; die Calciumrückresorption steigt weiter. PTH stimuliert auch die Osteoklasten, was zu einer Calciummobilisierung aus den Knochen führt.

Ursache für einen Vitamin D-Mangel sind nicht ausreichende UVB-Bestrahlung (mangelnder Aufenthalt im Freien beziehungsweise jahreszeitlich bedingt), lichteichte Bekleidung und der Einsatz von Sonnenschutzmitteln. Auch bei morbidem Adipositas, chronisch entzündlichen Erkrankungen und vielen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind Vitamin D-Mangelzustände häufig.

**Diagnose**

Die Messung der  $25 \text{ (OH) D}$ -Konzentration im Serum erlaubt eine Beurteilung des Vitamin D-Status, wobei gleiche Plasmakonzentrationen durch Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismen unterschiedliche Effekte haben können. Die Wertung der Serumwerte hängt von zahlreichen individuellen und Umweltfaktoren (Jahreszeit) ab. So zum Beispiel halten sich Personen in den nördlichen Regionen mit zunehmendem Alter weniger im Freien auf, gleichzeitig nimmt die Vitamin D-Produktion durch zunehmende Atrophie der Haut und eingeschränkte Nierenfunktion ab. Generell gelten  $30 \text{ ng/l}$  als Grenzwert ►►

► für eine ausreichende Versorgung, Häufig werden auch deutlich höhere Werte als optimal gesehen. In Europa finden sich besonders in der kalten Jahreszeit auch bei jungen Personen häufig Werte unter 20 ng/l, die einen sekundären Hyperparathyreoidismus begünstigen. Bei alten Menschen ist ein Grenzwert von 40 ng/l anzustreben, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Knochenabbau zu verhindern.

Der Knochenumsatz ist bereits ab Werten von < 20 ng/l erhöht; die Dichte der Hüftknochen nimmt ab < 12 ng/l ab. Diese Zustände sind nur im Rahmen von langfristigen Substitutionsbehandlungen reversibel. Im Fall der typischen Konstellation einer Osteomalazie/Rachitis bei normalen 25 (OH) D-Spiegeln sollten 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> sowie eventuell auch Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismen bestimmt werden, um angeborene Stoffwechselstörungen zu erfassen.

Die Parathormon-Werte liegen bei Personen mit optimaler Vitamin D-Versorgung < 45 ng/l. Bei höheren Werten ist von einer suboptimalen Versorgung auszugehen. Die Diagnostik eines Vitamin D-Mangels sollte zusätzlich auch die Bestimmung des Serumcalciums, des Phosphats und des Parathormons sowie eine Beurteilung der Nierenfunktion umfassen.

### Therapie

Bei einem Vitamin D-Mangel werden für acht Wochen täglich 6.000 IE, danach 1.500 bis 2.000 IE Vitamin D empfohlen. Zuvor muss das Serumcalcium bestimmt werden, da Hypercalcämie eine Kontraindikation ist.

Die Überprüfung des Therapieerfolges sollte nach vier bis sechs Wochen erfolgen. Es gibt Hinweise darauf, dass ein Vitamin D-Mangel die Muskelfunktion beeinflusst. Allerdings wurden in Studien an alten Menschen heterogene Ergebnisse in Hinblick auf Verbesserungen gefunden. In Metaanalysen konnte eine Reduktion der Sturzhäufigkeit durch Vitamin D gezeigt werden. Vitamin D-Spiegel > 80 ng/l werden nur bei Vitamin D-Dosierungen von

> 10.000 IE/Tag gemessen. Die Vitamin D-Toxizität wurde in der Vergangenheit sicher weit überschätzt.

In neuen Studien wurde ein großer Einfluss von Vitamin D auf die Zellproliferation gezeigt. Doch auch hier ist die Studienlage in Hinblick auf eine Erniedrigung des Krebsrisikos infolge einer Supplementierung heterogen. Die beschriebenen positiven Effekte bei kolorektalen Tumoren könnten teilweise durch die verbesserte Calciumresorption bedingt sein. Ein positiver Effekt betrifft auch das Immunsystem: Hier wird postuliert, dass das saisonale Auftreten von viralen Infektionskrankheiten in Zusammenhang mit dem Vitamin D-Status stehen kann.

## Vitamin K

Vitamin K ist fettlöslich. Bei einem Mangel kann die Carboxylierung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren nicht erfolgen. Für die gastrointestinale Resorption sind Gallensalze notwendig; aus der Verarmung von Gallensäure im Darm resultiert ein Vitamin K-Mangel. Vitamin K wird auch in der Darmflora gebildet. Symptome eines Mangels können auch nach einer Antibiotikabehandlung auftreten (circa zwei Wochen später).

### Symptome

Hämatome, Darmblutungen, Osteoporose. Vitamin K ist wichtig für die Synthese von Gerinnungsfaktoren. Bei einem Mangel nehmen zuerst die Aktivität von Faktor VII und Protein C ab; dann folgen Faktor II, Faktor X und Protein S, zuletzt Faktor IX. Vitamin K reguliert über die Osteocalcin-Bildung den Knochenstoffwechsel → Risiko von Hüftfrakturen.

### Diagnose

Die Bestimmung des Plasmaspiegels ist nur eingeschränkt sinnvoll (0,4 bis 5,0 nmol/l). Stattdessen sollten Gerinnungstests bestimmt werden: Bei einem

Vitamin K-Mangel kommt es zur Verlängerung von PTZ und aPTT.

Differentialdiagnose: hepatozellulär bedingte verminderte Bildung von Gerinnungsfaktoren. Bestimmung der immunologischen Faktorenkonzentration bei verminderter Aktivität von Vitamin K-abhängigen Faktoren spricht für Vitamin K-Mangel. Bei signifikanter Einschränkung der Synthesefunktion der Leber Verminderung sämtlicher Gerinnungsfaktoren bis auf Faktor VIII. Marcoumar zur oralen Antikoagulation eingesetzt ist ein Vitamin K-Antagonist. ◀◀

### Therapie

- Leichte, durch Vitamin K-Mangel verursachte Blutungen: 1 - 5 mg oral
- Lebensbedrohliche Blutungen: 1 - 10 mg i.v.
- Osteoporosetherapie: 1 - 30 mg

\*) **Univ. Prof. Dr. Ursula Köller**,  
Institut für Labormedizin mit Serologie  
und Infektionsdiagnostik/Krankenhaus  
Hietzing mit Neurologischem Zentrum  
Rosenhügel, Wolkersbergenstraße 1,  
1130 Wien; Tel.: 01/80 110/2541;  
E-Mail: ursula.koeller@wienkav.at

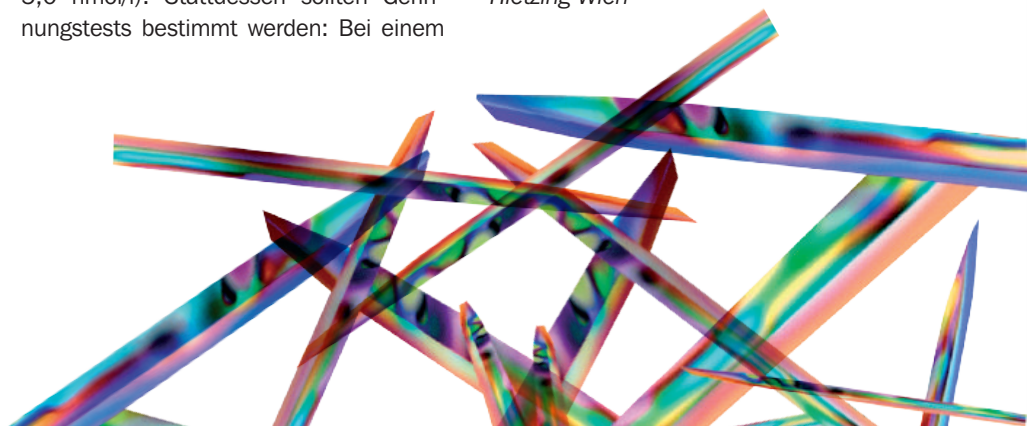
**Dr. Martin Reichmayr**,  
1. Medizinische Abteilung mit Gastro-  
enterologie/Krankenhaus Hietzing mit  
Neurologischem Zentrum Rosenhügel

### Lecture Board

**Univ. Prof. Dr. Ludwig Kramer**  
1. Medizinische Abteilung/Krankenhaus  
Hietzing Wien  
**Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler**  
5. Medizinische Abteilung/Krankenhaus  
Hietzing Wien

### Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Institut für Labormedizin mit Serologie  
und Infektionsdiagnostik/Krankenhaus  
Hietzing Wien





# DFP-Literaturstudium: Diagnostik von Mangelerkrankungen

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind. **Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Fachpunkte im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden.**

**Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:**

Verlagshaus der Ärzte GmbH z. H. Frau Claudia Chromy,  
1010 Wien, Nibelungengasse 13, **ACHTUNG:** Neue Fax-DW 01/512 44 86/55  
Wir ersuchen Sie, uns den ausgefüllten Fragebogen bis zum **18. März 2016** zu retournieren.



**1) Folgende Aussagen sind bezüglich der Diagnose einer Eisenmangelanämie zutreffend:**

(zwei Antworten richtig)

- a) kann das Bild einer hyperchromen mikrozytären Anämie zeigen
- b) zeigt das Bild einer hypochromen makrozytären beziehungsweise auch normozytären Anämie
- c) Die Bestimmung des Serum/Plasma-Eisens erlaubt eine genaue Abschätzung des Eisenstatus.

**2) Zur Epidemiologie von Mangelerkrankungen**

(zwei Antworten richtig)

- a) Das Risiko für einen Spurenelementmangel/ Vitaminmangel steigt mit dem Alter.
- b) Vegetarische Ernährung ist die Ursache für Vitamin- beziehungsweise Spurenelementmangel.
- c) Bei Verwendung von Meersalz kann Jodmangel verhindert werden.
- d) Eine ausgewogene Ernährung und ungestörte Resorption vorausgesetzt sind Mangelerkrankungen unwahrscheinlich.

**3) Welcher Parameter hat in der Diagnose Eisenmangel die größte Aussagekraft?**

(eine Antwort richtig)

- a) Transferrin
- b) Ferritin
- c) Eisen
- d) Transferrin-Sättigung

**4) Welche Parameter sollten zur Messung des Therapieerfolges einer Folsäuresubstitution gemessen werden? (drei Antworten richtig)**

- a) Folsäure
- b) Vitamin B<sub>12</sub>
- c) Ferritin
- d) Homocystein

**5) In welchen Fällen ist die Substitution von Vitamin D kontraindiziert? (eine Antwort richtig)**

- a) Vitamin D-Werte > 20µg/dl
- b) Erhöhte Serum-Calcium-Spiegel
- c) Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

**6) Welche Vitamine haben Einfluss auf den Homocystein-Stoffwechsel? (drei Antworten richtig)**

- a) Folsäure
- b) Vitamin B<sub>12</sub>
- c) Vitamin B<sub>6</sub>
- d) Vitamin K

**Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!**

Name: .....

Meine ÖÄK-Arztnummer:

										-				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

Adresse: .....

E-Mail-Adresse: .....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für .....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto. Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- |                       |                       |                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 30                  | 31-40                 | 41-50                 | 51-60                 | > 60                  |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |