

Diagnostik von Mangelernährung

In vielen Fällen ist bei der Diagnostik von Mangelerscheinungen die Evaluation der Ernährungsgewohnheiten aussagekräftiger als das Erheben eines Vitamin- beziehungsweise Spurenelementstatus; Haaranalysen sind ungeeignet. Grundsätzlich bringt die Zufuhr von Spurenelementen und Vitaminen über die Ernährung im Vergleich zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln einen gesundheitlichen Benefit.

Ursula Köller und Martin Reichmayr*

Aktuelle Entwicklungen

Immer neue Trends beeinflussen das Ernährungsverhalten – zusätzlich zum immer breiter werdenden Angebot der Nahrungsmittelindustrie. Mittlerweile werden auch traditionelle Nahrungsmittel wie beispielsweise Milchprodukte an Ansprüche wie Haltbarkeit, individuelle Unverträglichkeiten und Kalorienverbrauch angepasst. Einzelne der als harmlos empfundenen produktionsbedingten Zusatzstoffe haben einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Gesundheit, wie man in den letzten Jahren erkannt hat.

Vielen Menschen ist Krankheitsprävention durch eine gesunde Lebensweise ein Bedürfnis; hier stehen besonders Aspekte der Ernährung (vegetarisch, vegan, Diätprodukte) im Mittelpunkt. Beeinflusst wird die Ernährungsentscheidung durch vielfältige Information in den Medien und ein breites Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln im Lebensmittel- beziehungsweise Drogeriehandel, die meistens Mengen- und Spurenelemente sowie synthetische Vitamine enthalten.

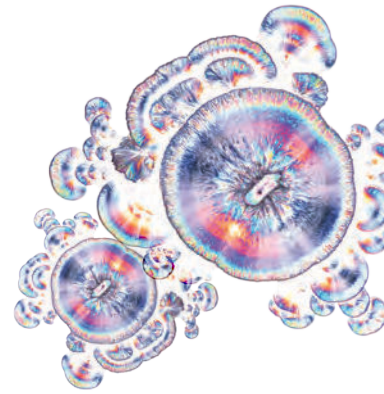
Die Unterscheidung in Mengen- und Spurenelemente erfolgt nach ihrer Konzentration im Organismus (Mengeelemente > 50 mg/kg KG, Spurenelemente < 50 mg/kg KG). Zu den Mengeelementen zählen Kalzium, Magnesium, Natrium, Kalium und Phosphor. Eine Vielzahl von Spurenelementen ist essentiell. Dazu gehören in 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 beziehungsweise haben teilweise auch hormonähnliche Funktionen und werden durch Licht, Hitze und Sauerstoff in unterschiedlichem Maß zerstört. In der Routinediagnostik sind vor allem Folsäure (Vitamin B₉), Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ im Rahmen des Homocysteinestoffwechsels und der Anämiediagnostik, Vitamin D und Calcium für den Knochenstoffwechsel und Vitamin K vor allem für die Blutgerinnung relevant. Hier erlauben auch die im Serum/Plasma gemessenen Werte eine sinnvolle Bewertung der individuellen Versorgungslage. Im Folgenden soll auf die klinisch relevanten Vertreter eingegangen werden.



scheinungen



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

Mittlerweile kann man davon ausgehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Bevölkerung regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel einnimmt. Im Rahmen einer 2019 durchgeführten US-amerikanischen Studie (NHANES) nahmen mehr als 50 Prozent der circa 30.000 Teilnehmer innerhalb von 30 Tagen vor der Befragung Nahrungsergänzungsmittel zu sich. In dieser Studie konnte kein Benefit einer Supplementation mit Vitaminen beziehungsweise Spurenelementen in Hinblick auf die Gesamtmortalität oder die Herz-Kreislauf- oder Krebsmortalität festgestellt werden.

Ein besserer Outcome war jedoch immer mit einem besseren sozioökonomischen Status und daraus resultierender qualitätsvoller Ernährung und Lebensstilfaktoren wie körperlicher Aktivität assoziiert. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Zufuhr von Spurenelementen und Vitaminen über die Ernährung einen Gesundheitsbenefit gegenüber der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bringt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine deutsche Metaanalyse von 47 Ernährungsstudien. Im Gegensatz dazu konnte in einigen Studien sogar ein erhöhtes Krebsrisiko im Zusammenhang mit Supplementierungen nachgewiesen werden. Zum Beispiel wurde in der ATBC-Studie gezeigt, dass Beta-Carotin (Vitamin-A-Vorstufe) das Risiko für ein Bronchialkarzinom bei Rauchern erhöht; im Rahmen der SELECT-Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome bei Männern nach Vitamin E (400 IU/d) beschrieben. Jedenfalls kann man davon ausgehen, dass sowohl die Dosis als auch die Art der Zufuhr (Nahrungsmittel versus Supplement) eine wesentliche Rolle spielen.

Unter der Voraussetzung einer ausgewogenen Mischkost und ungestörter Resorption kommt es unter normalen Umständen zu keinen Mangelerscheinungen. Allerdings können im Kontext der Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und besonders im Zuge eines Mehrbedarfs, eines erhöhten Verlustes beziehungsweise einer gestörten oder verminderten Aufnahme

Mangelsituationen entstehen - zum Beispiel im Rahmen einer Schwangerschaft, während des Stillens sowie bei Kindern in der Wachstumsphase oder der Rekonvaleszenz. Auch alte Menschen sind gefährdet: Bei ihnen kann ein Mehrbedarf in Folge einer einseitigen Ernährung, einer schlechteren intestinalen Resorption oder der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion resultieren. Spitzensportler wiederum haben in intensiven Trainings- und Wettkampfphasen sowohl erhöhte Verluste (Schweiß, Harn und Darm) als auch eine reduzierte Aufnahme.

Die Aufnahme der meisten Spurenelemente und Vitamine erfolgt über die Enterozyten des Dünndarms. Daher kann es auch im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu einer verminderten Resorption beziehungsweise zu Verlusten kommen. Im Fall einer Substitution ist allerdings darauf zu achten, dass die therapeutische Breite bei einzelnen Substanzen wie etwa Selen relativ gering ist.

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

Mengenelemente

Magnesium

Magnesium liegt hauptsächlich intrazellulär vor und ist ein wichtiger Aktivator von zahlreichen Enzymen des Energiestoffwechsels und Kalziumantagonist. Da es die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin hemmt, wirkt es stressmindernd.

Magnesium ist in Vollkorn- und Milchprodukten, in Leber, Fischleber und Gemüse enthalten - bei einer ausgewogenen Ernährung ist die Versorgungslage daher ausreichend. Ein erhöhter Bedarf kommt vor allem bei Mangel-/Fehlernährung, chronischer Diarrhoe, Alkoholmissbrauch, erhöhter Harnausscheidung beziehungsweise bei der Einnahme bestimmter Medikamente (Diuretika, Kortikoide, orale Kontrazeptiva) vor.

Bei ausreichender Nierenfunktion und einer Supplementierung < 350 mg/d sind Intoxikationen unwahrscheinlich. »

» Kalzium

Wichtig für den Aufbau der Zähne und Knochen, für die Muskelkontraktion und die Reizübertragung im Nervensystem, die intrazelluläre Signalübermittlung und die Blutgerinnung.

Diagnostik in der Routine wird in erster Linie das Gesamtkalzium im Serum und Plasma bestimmt.

Ab dem 50. Lebensjahr ist bei Gesunden eine Kontrolle alle zwei Jahre sinnvoll; dabei sollten auch Größe (Osteoporose, Abnahmen Körpergröße von ein Zentimeter innerhalb von zwei Jahren) und Gewicht erfasst werden.

Um die Knochengesundheit zu erhalten, wird eine tägliche Aufnahme von 1.000 mg Kalzium empfohlen. Für die Kalziumresorption im Darm ist Vitamin D notwendig. Es wird daher die kombinierte Einnahme von Kalzium und Vitamin D₃ empfohlen. Bei der Einnahme von Mineralstoffpräparaten sollte die tägliche Maximaldosis von 1.000 mg nicht überschritten werden, da dies das Mortalitätsrisiko erhöhen kann.

Spurenelemente

Eisen

Eisen ist für die Blutbildung und den Sauerstofftransport notwendig, aber auch Co-Faktor verschiedener Enzyme und Cytochrom-Bestandteil beim Elektronen-Transport in der Atmungskette. Mangelsymptome können daher schon vor Ausbildung einer Anämie auftreten; man spricht vom Eisenmangelsyndrom (iron deficiency syndrome, non-anaemic iron deficiency).

Symptome

Anämie: In den industrialisierten Ländern wie auch in Österreich wird bei 20 bis 30 Prozent der schwangeren beziehungsweise stillenden Frauen - in einem geringeren Ausmaß auch bei Frauen in der Reproduktionsphase, Kindern und vor allem bei alten Menschen - eine Anämie diagnostiziert. Ursachen sind in den meisten Fällen Eisenmangel, gefolgt von Folsäure- beziehungsweise VitaminB₁₂-Mangel

Ein Eisenmangel kann infolge von Blutverlusten (zum Beispiel starke Menstruationsblutung, Tumore oder andere Erkrankungen) auftreten. Gleichfalls kann der unkritische Einsatz von Protonenpumpenhemmern (PPI) durch reduzierte Magensäureproduktion zu einer verschlechterten Resorption beitragen, da dreiwertiges Eisen (Fe⁺⁺⁺) erst durch die Salzsäure im Magen in das resorbierbare zweiwertige Eisen (Fe⁺⁺) umgewandelt wird.

Die bekannten Symptome der Anämie sind in erster Linie Folgen des Sauerstoffmangels: eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Belastungs- und Ruhedyspnoe, Herzrasen, Ohrensausen sowie Haut- und Schleimhautblässe. Neben diesen allgemeinen Anämiezeichen kommt es zu Muskelschwäche, Haarausfall, Nägelbrüchigkeit, Rillenbildung und Mundwinkelrhagaden (Abb.1) sowie zur Verschlechterung von präexistenten Erkrankungen wie Angina pectoris und Claudicatio intermittens. Eisenmangel ist eine mögliche Ursache des Restless-Legs-Syndroms und könnte auch eine Rolle bei der Entstehung eines ADHS spielen.

Diagnostik

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

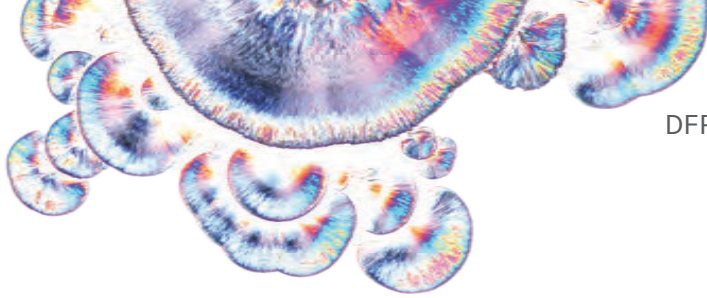
Die typische Eisenmangelanämie ist mikrozytär und hypochrom (MCV ↓ MCH ↓, Abb. 2). Folsäure- beziehungsweise Vitamin B₁₂-Mangel führt zu einer hyperchromen makrozytären Anämie (MCV ↑ MCH ↑). Allerdings kann auch bei mikrozytären hypochromen Anämien ein zusätzlicher Folsäure- beziehungsweise B₁₂-Mangel vorliegen, da es im Rahmen der Blutneubildung nach einer Eisensubstitution zu einem erhöhten Folsäure/Vitamin B₁₂-Bedarf kommt oder ein schlechter Ernährungsstatus (vor allem im Alter) zu einem Mangel mehrerer Substrate führt.

Nicht selten präsentieren sich solche kombinierten Anämien statt mit den „typischen“ MCV- und MCH-Konstellationen dann „pseudonormozytär“ (erniedrigtes und erhöhtes MCV treffen sich in der Mitte). Liegt eine normozytäre Anämie vor, ist daher immer auch an die Möglichkeit eines Eisenmangels in Kombination mit Folsäure- oder (seltener) Vitamin B₁₂-Mangel zu denken. Auch bei mikrozytären Anämien findet sich in bis zu einem Viertel der Fälle ein Folsäuremangel.

Der Eisenstatus in der Routinediagnostik besteht aus Ferritin (Ferr = Speiseisen), Transferrin (Trf = Transporteisen) sowie dem Eisenspiegel (dieser

Abb.1: Nagelbrüchigkeit, gerillte Nägel, Mundwinkelrhagaden





hat allein keine Aussagekraft). Aus Eisen und Transferrin wird die Transferrinsättigung (Trfs) berechnet; sie ist differentialdiagnostisch etwa im Rahmen von Eisenverteilungsstörungen hilfreich. So lässt sich ein Eisenmangel einteilen 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).
- Es ist zu beachten, dass der Referenzbereich von Ferritin bei 10 bis 18µg/l beginnt, was aber bereits einem manifesten Speichereisenmangel entspricht.

Achtung: Ferritin ist 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 meistens über mehrere Jahre. Sind die Eisenspeicher entleert, kommt es zum manifesten Eisenmangel mit Anämie (Abb. 3).

Differentialdiagnose

Anämie der chronischen Inflammation (ACI) – 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: Serumeisenwert normal – Abklärung mittels Hämoglobinelektrophorese und Gentest.

Bei Vitamin B₆-Mangel (Medikamentennebenwirkung) beziehungsweise auch bei Bleivergiftung kann eine mikrozytäre Anämie gefunden werden.

Substitution

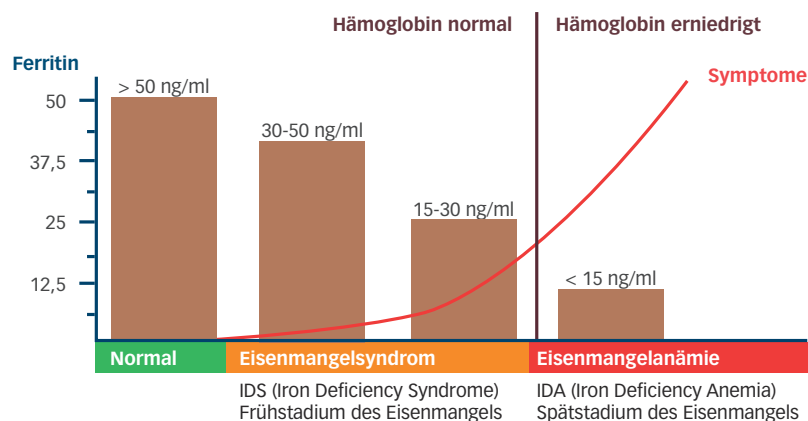
Der Eisenbedarf wird rechnerisch aus Hämoglobin, Ferritin und Körpergewicht ermittelt; hierfür stehen zahlreiche Onlinerechner zur Verfügung. Bei oraler Therapie werden nur circa zehn Prozent der substituierten Menge resorbiert. Daher muss die zehnfache Menge des errechneten Bedarfs verabreicht werden. Eine Reihe von oralen Eisenpräparaten steht dafür zur Verfügung. Da die orale Therapie deutlich kostengünstiger ist, ist ihr vor allem bei geringem Substitutionsbedarf der Vorzug zu geben. Begonnen wird mit einer Dosis von 50/100 mg/d, idealerweise morgens 30 Minuten vor Nahrungsaufnahme mit Wasser oder Apfel- beziehungsweise Orangensaft, da Vitamin C die Eisenresorption verbessert. Studien haben gezeigt, dass die Resorption erhöht wird, wenn die Einnahme von oralem Eisen nur jeden zweiten Tag erfolgt. Bleibt die Therapie erfolglos, sollte man eventuell einen Eisenresorptionstest durchführen beziehungsweise einen Kupfermangel als Ursache des Nichtansprechens ausschließen.

Die parenterale Eisengabe erlaubt ein rasches Auffüllen der Eisenspeicher und damit eine schnelle Therapie der Anämie mit ihren beeinträchtigenden Symptomen. Auch hier stehen mehrere Präparate zur Verfügung (zum Beispiel Eisen-Carboxymaltose, Eisen-Isomaltoside, Eisen-Saccharose).

Parenterale Eisenpräparate waren früher (Eisen-Dextran-Komplexe) häufiger mit allergischen (anaphylaktischen) Reaktion assoziiert. Diesbezügliche Vorbehalte konnten allerdings im Zuge von neuen Präparaten und Metaanalysen relativiert werden. Trotzdem fordert der Gesetzgeber eine umfassende Aufklärung und ein entsprechendes Setting (Notfallmaßnahmen).

Einzelne intravenöse Eisenpräparate können - insbesondere nach repetitiven Hochdosis-Gaben (≥ 500 mg) - aufgrund einer konsekutiv erhöhten Sekretion des phosphaturischen Hormons »

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



- » FGF-23 zu einer Hypophosphatämie führen. Diese kann Symptome wie Muskelschwäche und Osteomalazie verursachen. Die Identifizierung von Risikopatienten ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Eine Phosphatbestimmung vor Durchführung einer parenteralen Eisengabe beziehungsweise bei Auftreten von Symptomen erscheint sinnvoll.

Parenterale Eisengaben führen zur Stimulation der Ferritinsynthese; der Ferritinwert steigt anfänglich stark an. Eine verlässliche Evaluierung des Eisenspeichers mittels Ferritinbestimmung ist daher erst etwa acht Wochen nach der intravenösen Eisengabe sinnvoll. Ein Anstieg der Retikulozyten circa eine Woche nach Eisentherapie zeigt an, dass das Eisen im Knochenmark zu einer Erythropoese geführt hat.

Die Therapie der Anämie der chronischen Inflammation (ACI) erfordert besondere Strategien und sollte nur durch Spezialisten erfolgen. Hier richtet sich eine Therapie primär gegen die auslösende Ursache.

Kupfer

Da Kupfer am Eisentransport und der Häm-synthese beteiligt ist, kann es in Folge eines Mangels zu Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, selten auch zu Thrombopenien beziehungsweise Myelopathie („human swayback“) kommen.

Der klinisch manifeste Kupfermangel ist selten. Es gibt Hinweise, dass eine suboptimale Kupferversorgung zu einem subklinischen Kupfermangel führt. Dieser kann mit erhöhtem Blutdruck und Hyperlipidämien assoziiert sein und wird als Risikofaktor für Artherosklerose beschrieben.

Diagnostik

Plasma/Serum-Cu beziehungsweise Coeruloplasmin-Konzentration. Coeruloplasmin ist ein Akut-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 zunehmen. Im Zuge einer oralen Supplementation mit Zink, Eisen und Fructose kann es zu einer verringerten Kupferaufnahme kommen.

Substitution: Kupfergluconat po

Zink

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. Zinkmangel kann bei älteren Menschen zu Appetitlosigkeit und Störungen der Geschmacksempfindung führen. Ähnliche Symptome finden

sich auch in Folge von extrem zinkarmer Ernährung (zum Beispiel bei parenteraler Ernährung ohne Zink-Substitution).

Diagnostik

Der Plasma/Serum-Zinkgehalt ist mit < 0,1 Prozent sehr gering; daher ist Zinkmangel im Blut lange nicht nachweisbar – Muskeln und Knochen enthalten ausreichend Zink. Die Analytik problematisch (Kontamination).

Substitution

Die Einnahme von Zink in Form von Nahrungsergänzungsmitteln ist weit verbreitet. Zink hemmt die Kupfer-Aufnahme; längerfristige höher dosierte Zinkgaben oder etwa Zinkresorption aus Prothesenhaftcreme ohne gleichzeitige Kupfergabe führen daher zu Kupfer-Mangel. Bei hohen Zinkgaben ist mit Nebenwirkungen zu rechnen – daher sind Grenzwerte zu beachten (Erwachsene < 90 mg/d).

Selen

Selenmangel wird vor allem mit Karzinomen und Störungen des Immunsystems in Verbindung gebracht. Unspezifische Symptome sind Müdigkeit, Leistungsschwäche, Kardiomyopathie, Haarausfall, Weißfärbung der Fingernägel. Die Keshan-Krankheit beziehungsweise Keshkan-Beck-Krankheit findet sich vor allem in chinesischen Provinzen mit extrem Selen-armen Böden.

Diagnostik

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 einem Selenmangel verändert sich das Verteilungsmuster entsprechend dem Bedarf der Organe. Hauptgrund für einen Selenmangel ist die unzureichende Zufuhr über die Ernährung.

Substitution

Die Selenaufnahme wird durch Proteine, Vitamin C und hohe Dosen 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 ist zu beachten, dass Selen eine geringe therapeutische Breite hat. Als tolerable Dosis wird eine Zufuhr bis 400 µg/Tag gesehen.

Jod

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung lebt in Jodmangel-Gebieten. Die häufigsten Symptome sind endemischer Kropf, Aborte und kongenitale Abnormitäten. Jodmangel verursacht eine Hypothyreose.

Diagnostik

Bestimmung der Jodkonzentration beziehungsweise der Jodausscheidung (Urin) – in erster Linie aber anhand der Schilddrü-

Abb. 2: Eisenmangelanämie: mikrozytär hypochromes Blutbild

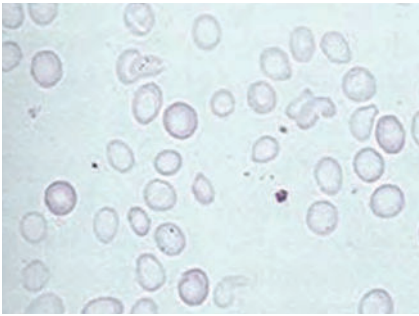


Abb. 4: Vollbild einer perniziösen Anämie mit den typischen hypersegmentierten Granulozyten

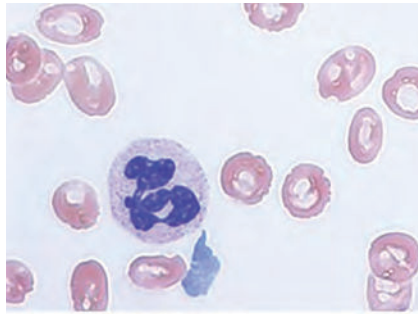
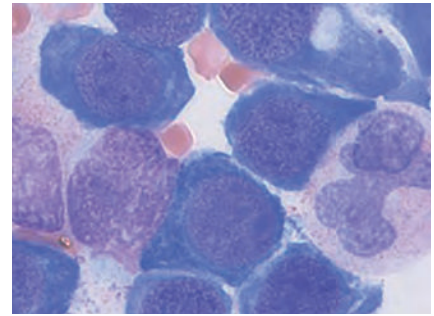


Abb. 5: Knochenmarksausstrich einer hyperzellulären Erythropoese mit zahlreichen Megaloblasten sowie Riesenzellkernigen Granulozyten



senparameter TSH und Thyroglobulin. Kinder und Erwachsene mit Jodmangel haben variabel erhöhte TSH-Werte, niedriges T4, Thyroglobulin ist üblicherweise erhöht.

Therapie/Prophylaxe

Seit 1993 wird Speisesalz jodiert und entsprechend dem Speisesalz-Gesetz unter der Bezeichnung „Vollsalz“ in den Verkehr gebracht. Nicht-jodiertes Salz muss entsprechend gekennzeichnet werden. Meersalz enthält nur in etwa so viel Jod wie nicht-jodiertes Speisesalz - eine ausreichende Jodversorgung ist daher nur durch jodiertes Meersalz gewährleistet.

Folsäure (Vitamin B₉)

Folsäure ist wichtig für Zellwachstum und Zellteilung und hat eine Schlüsselrolle bei vielen zellulären Funktionen. Ein Mangel beeinträchtigt die DNA-Synthese; in 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 die 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 B₁₂ notwendig; ein Mangel führt zu Hyperhomocysteinämie. Folsäure-Supplementierung verbessert den Homocystein-Stoffwechsel, der Serum/Plasma-Homocystein-Wert wird gesenkt. Metaanalysen von Studienergebnissen zeigen eine signifikante Assoziation des Homocystein-Wertes mit einem Risiko für KHK.

Diagnostik

Ein optimaler Homocystein-Wert ist < 10 mmol/l. Der Wert steigt mit dem Alter; Männer haben durchschnittlich höhere Werte. Sehr stark erhöhte Homocystein-Werte sind meist genetisch bedingt wie zum Beispiel bei einem homozygoten Defekt im CBS-Gen (Werte zwischen 100 und 250 mmol/l, Lebenserwartung meist < 50 Jahre). Heterozygote Homocysteinämien 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 einen Folat-Mangel.

Folsäurewerte von > 5,5 ng/l sind mit hoher Wahrscheinlichkeit als ausreichend einzustufen; optimalerweise zwei Blutproben im Abstand von mehreren Tagen analysieren (Die Werte hängen stark von der aktuellen Ernährung ab). Bei Werten < 5,5 ng/l kann unter Voraussetzung eines adäquaten Vitamin B₁₂-Status von Homocystein-Werten im Normalbereich (< 10 mmol/l) ausgegangen werden.

Achtung: hohe Folsäurespiegel können einen Vitamin B₁₂-Mangel maskieren.

Substitution

Besonders in der Primärprävention kann Folsäuresubstitution zur Risikosenkung beitragen. Das Insultrisiko kann auch in der Sekundärprävention deutlich gesenkt werden. 1998 wurde in Kanada und den USA eine Folsäuresupplementierung in Form von angereicherten Getreideprodukten eingeführt, infolge dessen konnte die Insultmortalität um etwa zehn Prozent gesenkt werden.

Eine Assoziation von Homocysteinämien mit neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen wird in vielen Studien beschrieben. Bei M. Alzheimer werden Störungen des »

Tab. 1: Referenzbereich

		Serum	tägl. Bedarf/Bemerkungen
Magnesium		0,66 – 1,07 mmol/l	
Calcium		2,15 – 2,58 mmol/l	
Eisen	m	65-175 µg/dl	1 - 1,6 mg/d
	w	50-170 µg/dl	
Ferritin (Fer)	m	18-360 µg/l	manifeste Eisenmangel < 15 µg/l
	w	9-140 µg/l	
Transferrin (Trf)	m + w < 60	2,0 - 3,6 µg/l	
Kupfer	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	
Zink/Ser, Plasma		0,6-1,2 mg/l	10 µg
Selen/Ser/Plasma			40 µg
Jod (Harn)			200 µg
			Schwangere, Stillende 240 µg
TSH	m + w	0,3-3,6 mIU/l	
Tg		0,1-1 µg/l	
Folsäure	m + w	2,0 - 9,1 µg/l	400 µg DFE(Dial Folat Äqu)
Homocystein	m + w	< 10 µmol/l optimal	
Vitamin B ₁₂	m + w	211-911 ng/l	3 - 5 µg
Holo Tc		35 - 171 pmol/l	
25 OH Vit D ₃	m + w	41-100 µg/l	5 - 10 µg
Parathormon intakt	m + w	16 -65 ng/l	
Vitamin K	m + w	0,4-5,0 nmol/l	65 - 80 µg

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

- » Homocysteinmetabolismus als wesentlicher Faktor 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 eine Optimierung aller Folat-abhängigen Stoffwechselfparameter.

Für die Schwangerschaft stehen zahlreiche Nahrungsergänzungspräparate zur Verfügung. Für die Behandlung der Folsäuremangelanämie gibt es Folsäuretableten (Folsan®). Nach drei bis fünf Tagen kann mittels täglicher Gabe von 5 mg Folsäure der Folatspeicher wieder aufgefüllt werden; danach kann eine Erhaltungstherapie von 5 mg pro Woche angeschlossen werden.

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ findet sich fast ausschließlich in tierischen Nahrungsmitteln. Die Freisetzung erfolgt durch die Magensäure, wird anschließend an den Intrinsic Factor gebunden. Die endgültige Aufnahme erfolgt über Enterozyten des Dünndarms.

Anämie

Die Anämie des (reinen) Vitamin B₁₂-Mangels ist wie beim Folatmangel hyperchrom-makrozytär mit typischen hypersegmentierten Granulozyten (Abb. 4).

Hyperhomocysteinämie

Als Symptom eines Vitamin B₁₂-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 charak-

teristischen Blutbildveränderungen im Vorfeld eines Vitamin B₁₂- Mangels auftreten.

Besonders alte Menschen haben durch eine verringerte Aufnahme im Zuge einer atrophen Gastritis, aber auch infolge der Abnahme der Nierenfunktion ein hohes Risiko für einen Vitamin B₁₂-Mangel. Ein erhöhtes Risiko haben auch Schwangere, die sich vegan/vegetarisch ernähren, und deren Kinder.

Diagnostik

Im Blut liegen circa 10 bis 30 Prozent Vitamin B₁₂ an Transcobalamin (Tc) gebunden als Holo-Tc vor (metabolisch aktive Vitamin B₁₂-Fraktion). Im Verdachtsfall sollte Vitamin B₁₂ bestimmt werden, bei niedrigen Vitamin B₁₂-Werten (< 400 ng/l) zusätzlich Holo-Tc, um einen latenten Vitamin B₁₂-Mangel auszuschließen. Viele der Veränderungen im Rahmen eines Vitamin B₁₂-Mangels sind reversibel; eine frühzeitige Diagnostik mit sensitiven Labortests ist daher sinnvoll.

Substitution

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 µg/Tag). Die Therapie einer perniziösen Anämie besteht in der parenteralen Verabreichung von 3 x 1.000 µg in der ersten Woche, 1 x 1.000 µg wöchentlich in den nächsten vier Wochen, danach 1.000 µg einmal monatlich parenteral oder 2 mg täglich oral.

Vitamin B₆

Sammelbegriff für Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin

Bei einem schweren Vitamin B₆-Mangel kommt es zu Pellagra, Anämie. Ein milder Mangel ist assoziiert mit prämenstruellem Syndrom, Karpaltunnelsyndrom und psychiatrischen Erkrankungen.

Diagnostik

Vitamin B₆ ist Licht- und Temperatur-empfindlich. Präanalytik beachten. Die Messung erfolgt mittels Spezialmethode, HPLC beziehungsweise LS-MS/MS Serum, Plasma (Gesamt-Vitamin B₆ > 40 nmol/l)

Die Bestimmung ermöglicht nur begrenzt eine Aussage zum funktionellen Vitamin B₆-Status; der orale Methionin-Belastungstest ist besonders sensitiv (Messung Homocysteinwert unter Methionin-Belastung) – Kofaktor Homocysteinstoffwechsel.

Substitution

Achtung: Wechselwirkung mit bestimmten Medikamenten mit ungünstigen Effekten auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Daher empfiehlt sich bei einigen Medikamenten wie zum Beispiel trizyklischen Antidepressiva, Chemotherapeutika usw. eine entsprechende Supplementierung.

Sonstige Vitamine des B-Komplexes

Vitamin B₁: Thiamin

Thiamin ist wichtig für den Aufbau von Aminosäuren und hat eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel sowie im peripheren und Zentralnervensystem. Ursache eines Mangels können auch Medikamenteninteraktionen sein (zum Beispiel Digoxin, Diuretika, Kontrazeptiva, Neuroleptika)

Vitamin B₂: Riboflavin

Riboflavin ist an der Umwandlung von Pyridoxin und Folsäure in Coenzymformen beteiligt, wirkt antioxidativ und aktiviert Vitamin B₆. Ein Mangel führt zu Hautproblemen wie seborrhoischer Dermatitis, Mundwinkelrhagaden

Cholin und Betain

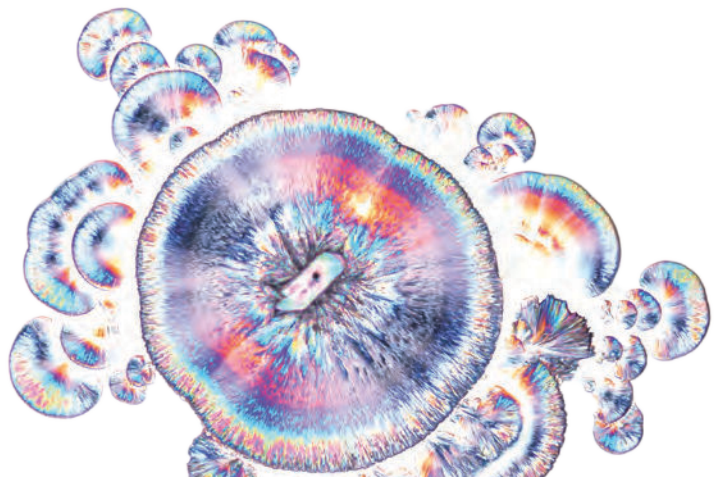
Häufig mit Vitamin B-Komplex vergesellschaftet. In der Nahrung stellt es die Hauptquelle für Methylgruppen dar. Eine Cholin-Mangeldiät verursacht Leberschäden, Cholinmangel erhöht den Homocystein-Wert; Mängel an Cholin treten besonders nach Methioninbelastung auf. Betain und Folat bewirken die Akkumulation von Homocystein. Betain und Cholin sind wichtige Metabolite im Stoffwechsel von Lipiden, Neurotransmittern und Aminosäuren.

Vitamin D

Vitamin D entsteht in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol über Provitamine D₃ infolge einer UV-katalysierten Spaltung; Provitamin D₂ wird über die Nahrung zugeführt. Vitamin D und seine Metaboliten spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der Calciumhomöostase und des Knochenmetabolismus.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus: Vitamin D ist gemeinsam mit Parathormon für die physiologische Kalziumkonzentration im Blut verantwortlich. Bei einer Hypocalciämie steigert PTH die tubuläre Calciumrückresorption und aus Vitamin D₃ wird vermehrt 1,25 (OH) Vitamin D gebildet, die Calciumrückresorption steigt weiter. Parathormon stimuliert auch die Osteoklasten und damit die Kalziummobilisierung aus den Knochen.

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



» Diagnostik

Die Messung der 25 (OH) D-Konzentration im Serum erlaubt eine Beurteilung des Vitamin D-Status, wobei gleiche Plasmakonzentrationen durch Vitamin D-Rezeptor (VDR)-Polymorphismen unterschiedliche Effekte haben können. Die Wertung der Serumwerte hängt von zahlreichen individuellen Faktoren und Umweltfaktoren (Jahreszeit) ab. Zum Beispiel halten sich Personen in 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 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 < 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)² D₃ sowie eventuell auch VDR-Polymorphismen bestimmt werden, um angeborene Stoffwechselstörungen zu erfassen.

Die Parathormon-Werte liegen bei Personen mit optimaler Vitamin D-Versorgung bei < 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 PTH sowie eine Beurteilung der Nierenfunktion umfassen.

Substitution

Bei einem Vitamin D-Mangel werden für acht Wochen täglich 6.000 IE, danach 1.500 bis 2.000 IE Vitamin D empfohlen. Davor muss das Serumkalzium bestimmt werden, da Hyperkalzämie eine Kontraindikation ist. Die Überprüfung des Therapieerfolges sollte nach vier bis sechs Wochen erfolgen. Es gibt Hinweise darauf, dass Vitamin D-Mangel die Muskelfunktion beeinflusst. Allerdings haben Studien bei alten Menschen heterogene Ergebnisse geliefert. In Meta-Analysen 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.

Neue Studien zeigen einen großen Einfluss von Vitamin D auf die Zellproliferation. 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 Kalziumresorption bedingt sein. Ein positiver Effekt betrifft auch das Immunsystem: Es 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. Die Verarmung der Gallensäure im Darm führt zum Vitamin K-Mangel. Vitamin K wird auch in der Darmflora gebildet, Symptome eines Mangels können auch nach einer Antibiotikabehandlung auftreten (circa zwei Wochen später).

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

Diagnostik

Die Bestimmung des Plasmaspiegels ist nur eingeschränkt sinnvoll (0,4 bis 5,0 nmol/l); vielmehr sollten stattdessen Gerinnungstests durchgeführt werden: Liegt ein Mangel vor, kommt es zur Verlängerung von PTZ und aPTT.

Differentialdiagnose

Hepatozellulär bedingte verminderte Bildung von Gerinnungsfaktoren. Bei signifikanter Einschränkung der Synthesefunktion der Leber, Verminderung sämtlicher Gerinnungsfaktoren bis auf Faktor VIII.

Marcoumar zur oralen Antikoagulation ist ein Vitamin K-Antagonist.

Substitution

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

Literatur bei den Verfassern

*) **Univ. Prof. Dr. Ursula Köller**,
Institut für Labormedizin/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 Gastroenterologie/Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler;
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischen Zentrum Rosenhügel/5. Medizinische Abteilung mit Onkologie
Univ. Prof. Dr. Ludwig Kramer, FEBGH;
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischen Zentrum Rosenhügel/1. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Institut für Labormedizin; Krankenhaus Hietzing Wien



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

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 24. April 2020 an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,
Faxnummer: 01/376 44 86
E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

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

Name:

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

1) Welche Aussage ist bezüglich der Diagnose einer Eisenmangelanämie nicht zutreffend?

(eine Antwort richtig)

- | | |
|----|--|
| a) | Bild einer hypochromen mikrozytären Anämie |
| b) | Bild einer hypochromen makrozytären beziehungsweise auch normozytären Anämie |
| c) | Die Bestimmung des Serum/Plasma-Eisens erlaubt eine genaue Abschätzung des Eisenstatus |

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

(eine Antwort richtig)

- | | |
|----|----------------------|
| a) | Transferrin |
| b) | Ferritin |
| c) | Eisen |
| d) | Transferrinsättigung |

3) Der Mangel an welchem Spurenelement kann Ursache für eine substitutionsresistente Eisenmangelanämie sein? *(eine Antwort richtig)*

- | | |
|----|--------|
| a) | Kupfer |
| b) | Zink |
| c) | Chrom |
| d) | Selen |

4) Welche Eisenpräparate haben die höchste Nebenwirkungs-Häufigkeit? *(eine Antwort richtig)*

- | | |
|----|------------------------|
| a) | Eisencarboxymaltose |
| b) | Eisensaccharose |
| c) | Eisen-Dextran-Komplexe |

5) Welcher Parameter sollte nicht zur Messung des Therapieerfolgs einer Folsäuresubstitution verwendet werden? *(eine Antwort richtig)*

- | | |
|----|-------------------------|
| a) | Folsäure |
| b) | Vitamin-B ₁₂ |
| c) | Ferritin |
| d) | Homocystein |

6) In welchen Fällen ist eine Vitamin-D-Substitution kontraindiziert? *(eine Antwort richtig)*

- | | |
|----|-------------------------------|
| a) | Vitamin-D-Werte > 20µg/dl |
| b) | Erhöhte Serum-Calcium-Spiegel |
| c) | Eingeschränkte Nierenfunktion |

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0