

Aus dem Vivantes Klinikum Neukölln,  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Maternal bedingter Vitamin B12-Mangel im Säuglingsalter als  
Ursache von Entwicklungsverzögerung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wencke Weber-Ferro

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt (Deutsch)</b>	7
<b>Abstract (English)</b>	9
<b>1. Kapitel 1: Einleitung</b>	
1.1. Allgemeines	11
1.2. Ursachen	12
1.2.1. Angeborene Cobalamin-Stoffwechselstörungen	12
1.2.2. Erworbener Cobalamin-Mangel	12
1.2.2.1. Alimentärer Cobalamin-Mangel	13
1.2.2.2. Cobalamin-Mangel durch Malabsorption	13
1.3. Pathomechanismus	13
1.4. Klinik	16
1.5. Diagnostik	17
1.6. Therapie	18
1.7. Komplikationen	19
<b>2. Kapitel 2: Methodik</b>	
2.1. Erhebung der Daten	20
2.2. Datenschutz	21
2.3. Labordiagnostik	21
2.3.1. Altersabhängige Normwerte für das erste und zweite Lebensjahr	22
2.3.1.1. Rotes Blutbild	22
2.3.1.2. Klinische Chemie	22
2.3.2. Normwerte für Frauen	23

2.3.2.1. Rotes Blutbild	23
2.3.2.2. Klinische Chemie	23
<b>3. Kapitel 3: Aufgabenstellung</b>	<b>24</b>
<b>4. Kapitel 4: Auswertung</b>	
4.1. Zusammenstellung der Patienten	25
4.2. Analyse der Daten	47
4.2.1. Präsentation der Symptomatik	47
4.2.2. Somatische Parameter	49
4.2.3. Diagnostik	50
4.2.3.1 Vitamin B12 im Serum	50
4.2.3.2 Auswirkungen auf das Blutbild (Hb/MCV)	50
4.2.3.3 MMA-Ausscheidung	50
4.2.3.4 Weitere Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels	50
4.2.3.5 Zerebrale Bildgebung	51
4.2.3.6 EEG	51
4.2.4. Therapie	53
4.2.5. Komplikationen	54
4.2.6. Outcome	56
4.2.7. Ursache	58
4.3. Korrelationen	60
4.3.1. Korrelation nach Outcome	60
4.3.1.1. Outcome in Abhängigkeit vom Manifestationsalter	60

4.3.1.2.	Outcome in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn	61
4.3.1.3.	Outcome in Abhängigkeit des Vitamin B12-Spiegels	62
4.3.1.4.	Outcome in Abhängigkeit der Hb-Wert-Differenz	63
4.3.1.5.	Outcome in Abhängigkeit von der Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)	64
4.3.1.6.	Outcome in Abhängigkeit vom Auftreten von Komplikationen	65
4.3.1.7.	Outcome in Abhängigkeit von der mütterlichen Ursache	67
4.3.2.	Korrelation nach Komplikationen	68
4.3.2.1.	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Manifestationsalters	69
4.3.2.2.	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn	70
4.3.2.3.	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Vitamin B12-Spiegels	71
4.3.2.4.	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der Hb-Wert-Differenz	72
4.3.2.5.	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von der Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)	73
4.3.2.6.	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von der mütterlichen Ursache	74

## **5. Kapitel 5: Diskussion**

5.1. Präsentation der Symptomatik	77
5.2. Outcome	78
5.2.1. Vergleich des Outcomes zwischen eigenen Patienten und früheren Arbeiten	80
5.2.2. Beurteilung der Relevanz verschiedener Einflussfaktoren auf das Outcome	81
5.2.2.1. Manifestationsalter	82
5.2.2.2. Differenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn	82
5.2.2.3. Diagnostik	84
5.2.2.3.1. Vitamin B12-Spiegel	84
5.2.2.3.2. Hb-Wert-Differenz	84
5.2.2.3.3. MMA-Ausscheidung	84
5.2.2.3.4. Homozystein im Plasma	84
5.2.2.4. Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)	89
5.2.2.5. Mütterliche Ursachen	91
5.3. Komplikationen	95
5.3.1. Beurteilung der Relevanz verschiedener Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen	97
5.3.1.1. Manifestationsalter	97
5.3.1.2. Differenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn	97
5.3.1.3. Diagnostik	97
5.3.1.3.1. Vitamin B12-Spiegel	97

5.3.1.3.2. Hb-Wert-Differenz	97
5.3.1.4. Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)	98
5.3.1.5. Mütterliche Ursachen	99
<b>Literaturliste</b>	100
<b>Einwilligung Ethikkommission</b>	102
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	103
<b>Lebenslauf</b>	104
<b>Publikationsliste</b>	106
<b>Danksagung</b>	107

## **Abstrakt (Deutsch)**

### **Ziel:**

In dieser Arbeit wurden retrospektiv 10 Säuglinge bzw. Kleinkinder mit symptomatischem Vitamin B12-Mangel untersucht. Der erworbene Vitamin B12-Mangel ist bei voll gestillten Säuglingen am häufigsten maternal bedingt, entweder hervorgerufen durch eine vegane Diät oder eine perniziöse Anämie bei atrophischer Gastritis der Mutter.

Herausgearbeitet werden sollte, von welchen Faktoren das Outcome und das Auftreten von Komplikationen unter der Vitamin B12-Substitutionstherapie abhängen.

Anschließend sollten unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse und der vorhandenen Literatur Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Prävention ausgearbeitet werden.

### **Ergebnisse:**

Klinische Manifestation:

Der Vitamin B12-Mangel manifestiert sich im Säuglingsalter mit der unspezifischen Symptomentrias Vigilanzminderung, Muskelhypotonie und Entwicklungsstillstand/-regression, fakultativ können zerebrale Anfälle hinzukommen. Weiterhin bestehen in der Regel ein unzureichendes Kopfwachstum und eine Gedeihstörung. Die neurologischen Schädigungen beim Kind können irreversibel sein. Die neurologische Symptomatik manifestiert sich praktisch immer vor der hämatologischen.

Outcome:

Das Outcome variierte trotz erfolgter Substitutionstherapie von regelrechter Entwicklung bis hin zu schwerer kombinierter, irreversibler Entwicklungsstörung. Die Prognose war günstiger, je kürzer die Latenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn war.

Komplikationen:

Bei 75% der untersuchten Patienten kam es in der Vitamin B12-Substitutionsphase zum Auftreten zentralnervöser Komplikation, entweder in Form einer zerebralen Bewegungsstörung und/oder einer zerebralen Erregbarkeitssteigerung. Ursächlich müssen das Wiedereinsetzen der Remyelinisierung, eine Verschiebung der

Neurotransmitter und eine Wiederherstellung des gestörten Energiestoffwechsels vermutet werden.

### **Zusammenfassung:**

- 1.) Eine unspezifische Entwicklungsverzögerung im Säuglingsalter sollte immer Anlass zur Durchführung einer Diagnostik auf Vitamin B12-Mangel sein.
- 2.) Hierzu müssen die funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels (Methylmalonsäure im Urin, Homocystein im Plasma) bestimmt werden. Sowohl der Vitamin B12-Spiegel als auch der Hämoglobinwert sind unsensitiv.
- 3.) Bei der initialen Therapie sollte Hydroxycobalamin parenteral in einer hohen Dosierung (z.B. 1 mg Hydroxycobalamin über 3 Tage) verabreicht werden.
- 4.) Zur Risikogruppen für einen maternalen Vitamin B12-Mangel gehören voll gestillte Säuglinge von Veganerinnen, Vegetarierinnen in Abhängigkeit des Ausmaßes der Zufuhr an tierischen Produkten und Frauen mit unklarer Anämie oder unklaren neurologischen/ neuropsychiatrischen Symptomen als Hinweis auf eine bis dato nicht diagnostizierte perniziöse Anämie. Diese muss ggf. aktiv ausgeschlossen werden, nicht zuletzt um die Wiederholung in einer weiteren Schwangerschaft zu vermeiden.
- 5.) Frauen der Risikogruppen sollten in der Schwangerschaft durch Bestimmung der funktionellen Marker des Vitamin B12-Mangels gescreent und ggf. substituiert werden.
- 6.) Um der Frage einer kindlichen Malabsorption durch plazentagängige mütterliche Autoantikörper bei der perniziösen Anämie nachzugehen, sollte prospektiv bei allen Säuglingen mit Vitamin B12-Mangel von Müttern mit perniziöser Anämie eine Bestimmung der Serumautoantikörper veranlasst und die Durchführung eines Schilling-Tests überlegt werden.



## **Abstract (English)**

### **Aim:**

Ten infants with symptomatic vitamin B12-deficiency are reported. Acquired vitamin B12-deficiency in breastfed is predominantly observed in infants of mothers with vitamin B12 depletion following maternal vegan diet or pernicious anemia secondary to atrophic gastritis.

Study objectives were the description of final outcome and the occurrence of complications during Vitamin B12-substitution. Finally suggestions regarding diagnostic procedures, therapy and prevention should be worked out on the basis of these clinical observations and the literature.

### **Results:**

Clinical manifestation:

The unspecific triad of lethargy, muscular hypotonia and neurodevelopmental delay or regression represented the typical manifestation of vitamin B12 deficiency in infancy, initial presentation with seizures was seen once only. Impaired head growth and failure to thrive were observed in almost all cases. These symptoms typically preceded hematological findings. Neurological damage may be irreversible.

Outcome:

Despite vitamin B12 substitution outcome varied from unimpaired psychomotor development to severe irreversible delay. A short interval between initial symptoms and vitamin B12 substitution was related to a better outcome.

Complications:

In 75% of all patients central nervous system complications were observed during supplementation with vitamin B12: movement disorders and increased cerebral irritability. The initiation of remyelination as well as changes in neurotransmitter levels and/or recovery of energy metabolism have been proposed to be causative.

## **Conclusions:**

- 1.) Vitamin B12 deficiency should be excluded in all cases of unspecific developmental delay during infancy.
- 2.) As Vitamin B12 level itself is no sufficient parameter for a functional deficiency, early measurement of sensitive metabolic markers, namely urinary methylmalonic acid excretion and serum homocysteine, should be determined. Anemia is a late finding only.
- 3.) Therapy should be started by high doses of parenteral hydroxycobalamine, i.e. 1 mg for 3 days.
- 4.) Infants at risk are breast-fed; their mothers are on vegan or vegetarian diets or suffer from - probably undiagnosed – pernicious anemia. Pernicious anemia has thus to be ruled out in infants with symptomatic vitamin B12 deficiency and unrestricted maternal diet, especially in order to initiate prophylaxis in future pregnancies.
- 5.) Pregnant women belonging to risk groups should be screened for signs of vitamin B12 deficiency and they should be substituted if necessary.
- 6.) As maternal autoantibodies in pernicious anemia potentially pass the placenta barrier, determination of serum-autoantibodies and a Schilling-test should be considered in neonates of mothers with pernicious anemia.

# Kapitel 1: Einleitung

## 1.1 Allgemeines

In der medizinischen Literatur werden unter dem Begriff Vitamin B12 alle vitaminwirksamen Cobalamine (Cbl) zusammengefasst. Für den Menschen ist das wasserlösliche Vitamin B12 ein essentieller Bestandteil der Nahrung. Zur Synthese von Vitamin B12 sind nur bestimmte Mikroorganismen fähig, auch Bakterien der Darmflora können dieses synthetisieren. Das so produzierte Vitamin B12 kann vom Menschen jedoch nur unzureichend genutzt werden, zur Deckung des täglichen Bedarfs reicht es nicht aus.

Vitamin B12 kommt in tierischen Produkten wie Fleisch, Fisch, Milch und Eiern sowie in Innereien vor. Auch in Sauerkraut, welches mikrobiell hergestellt wird, und in Sanddorn sind geringe Mengen enthalten. Ansonsten enthalten Pflanzen kein Vitamin B12.

Vitamin B12 wird im terminalen Ileum mit Hilfe von Intrinsic-Faktor, der aus den Parietalzellen des Magens sezerniert wird, resorbiert. Durch Bindung an Transcobalamin 2, welches zusammen mit Vitamin B12 den Holotranscobalamin-Komplex (Holo-TC-Komplex) bildet, erfolgt der Transport im Blut. Nur ca. 1/3 des zirkulierenden Vitamin B12 sind an Holo-TC gebunden, welches die metabolisch aktive Form darstellt. In der Leber wird es an Transcobalamin 1 gebunden, welches die Speicherung größerer Mengen an Vitamin B12 ermöglicht. Darüber hinaus erfolgt eine Speicherung in Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur.

Nach den Empfehlungen (recommended dietary intake) des National Research Councils der USA sollten Erwachsene täglich 2,4 µg Vitamin B12 zu sich nehmen, Schwangere bis zu 6 µg (1). Neuere Arbeiten, die die Beziehung zwischen Konzentration der Biomarker des Vitamin B12-Stoffwechsels und der Vitamin B12-Aufnahme untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass eine höhere tägliche Zufuhr von etwa 6 µg notwendig sei (2).

Die Erstbeschreibung eines Vitamin B12-Mangels im Säuglingsalter, der sich klinisch durch hämatologische und entwicklungsneurologische Symptome manifestiert, erfolgte 1962 durch Jadhav et. al. (3). Dieser beschrieb 5 gestillte Säuglinge vegetarischer Mütter in Indien, die durch eine Gedeihstörung, Anämie, Apathie, Entwicklungsregression und Bewegungsstörung auffielen. Bei den Müttern konnten

verminderte Vitamin B12-Spiegel im Blut und in der Muttermilch als Ursache nachgewiesen werden.

## **1.2 Ursachen**

Eine Störung im Cobalaminstoffwechsel kann angeboren oder durch Cobalaminmangel erworben sein, wobei der letztere im Kindesalter zahlenmäßig überwiegt (4).

### **1.2.1 Angeborene Cobalamin-Stoffwechselstörungen**

Angeborene Erkrankungen, die den Vitamin B12-Stoffwechsel betreffen, sind selten. Auf sie soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Der metabolische Defekt kann sich auf allen Ebenen, d.h. von einer gestörten Absorption, einem gestörten Transport bis hin zu Defekten in der intrazellulären Cobalamin-Verwertung, manifestieren.

- 1) kongenitaler Mangel an Intrinsic-Faktor
- 2) kongenitale Vitamin B12-Malabsorption durch Transportdefekt der Enterozyten (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom), bei der die megaloblastäre Anämie von einer Proteinurie begleitet wird.
- 3) Transcobalamin 1, Haptocorrin und R-Bindungsprotein-Mangel
- 4) Transcobalamin 2-Mangel
- 5) Angeborene Methylmalonacidurie:
  - a) Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel
  - b) Adenosylcobalamin-Mangel (CbIA, CbIB)
  - c) Kombiniertes Adenosylcobalamin und Methylcobalamin-Mangel (CbIC, CbID, CbLF)
  - d) Methylcobalamin-Mangel (CbLE, CbIG)

### **1.2.2 Erworbener Cobalamin-Mangel**

Erworbene Mangelzustände sind auf eine unzureichende Aufnahme von Vitamin B12 zurückzuführen. Dies kann einerseits bei einer zu geringen oder fehlenden Zufuhr mit der Nahrung, andererseits bei einer unzureichenden intestinalen Absorption vorkommen.

Angaben über die Häufigkeit des alimentären Cobalamin-Mangels variieren in der Literatur stark. Bei jüngeren Personen wird von einer Prävalenz von 5 bis 7%

ausgegangen. Im Alter kann ein funktioneller Cobalamin-Mangel, bei dem die biochemischen Marker bereits pathologisch sind, aber nur fakultativ klinische Symptome vorliegen, bei bis zu 30% der Bevölkerung gefunden werden (2).

#### **1.2.2.1 Alimentärer Cobalamin-Mangel**

Eine Risikogruppe für alimentären Cobalamin-Mangel stellen in erster Linie Veganer, in deutlich geringerem Maße auch Vegetarier, dar. Betroffen sind im Kindesalter zum Großteil junge, voll gestillte Säuglinge veganer Mütter, die selbst häufig einen klinisch stummen Vitamin B12-Mangel aufweisen (3,8,9,10,11). Die Säuglinge verfügen aufgrund der mangelnden Zufuhr in der Schwangerschaft bereits über reduzierte Vitamin B12-Speicher und müssen darüber hinaus postnatal mit geringen Mengen in der Muttermilch auskommen (4).

In der Schwangerschaft und Stillzeit besteht ein erhöhter Bedarf an Cobalamin, der durch die Einnahme der von den Gynäkologen empfohlenen Substitutionsmischpräparaten gedeckt wird.

#### **1.2.2.2 Cobalamin-Mangel durch Malabsorption**

Bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes kann es trotz ausreichender oraler Zufuhr aufgrund einer verminderten Absorption ebenfalls zu Vitamin B12-Mangelzuständen kommen. Ein Mangel an Intrinsic-Faktor, wie er bei der atrophischen Autoimmungastritis vorkommt, ist die häufigste Ursache einer Cobalamin-Malabsorption. Darüber hinaus können aber alle Krankheitsbilder, wie der Zustand nach Magen- oder Dünndarmresektion, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie der M. Crohn, Bandwürmer oder das Blind-loop-Syndrom, die den Absorptionsvorgang beeinträchtigen, zur Ursache werden.

Im Kindesalter sind vor allem junge, voll gestillte Säuglinge von an atrophischer Gastritis erkrankten Müttern gefährdet, einen Vitamin B12-Mangel auszubilden (3,6,10,11,12).

### **1.3 Pathomechanismus**

Im menschlichen Körper katalysiert Cobalamin zwei wichtige Schritte im Intermediärstoffwechsel. Beim Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren und ungeradzahliger Fettsäuren ist es in Form von Adenosylcobalamin als Kofaktor der

Methylmalonyl-CoA-Mutase an der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA in den Mitochondrien beteiligt. Eine Verminderung bzw. das Fehlen des Adenosylcobalamins führt über einen Anstau der Vorstufen zur vermehrten Bildung von Propionyl- und Methylmalonyl-CoA, die in Form der Carnitinester in erhöhter Konzentration im Serum nachweisbar werden. Andererseits kommt es zu einer vermehrten Umwandlung in Methylmalonsäure (MMA), die in erhöhter Konzentration über den Urin ausgeschieden wird, so dass das Bild einer erworbenen Methylmalonazidurie entsteht (Fig.1).

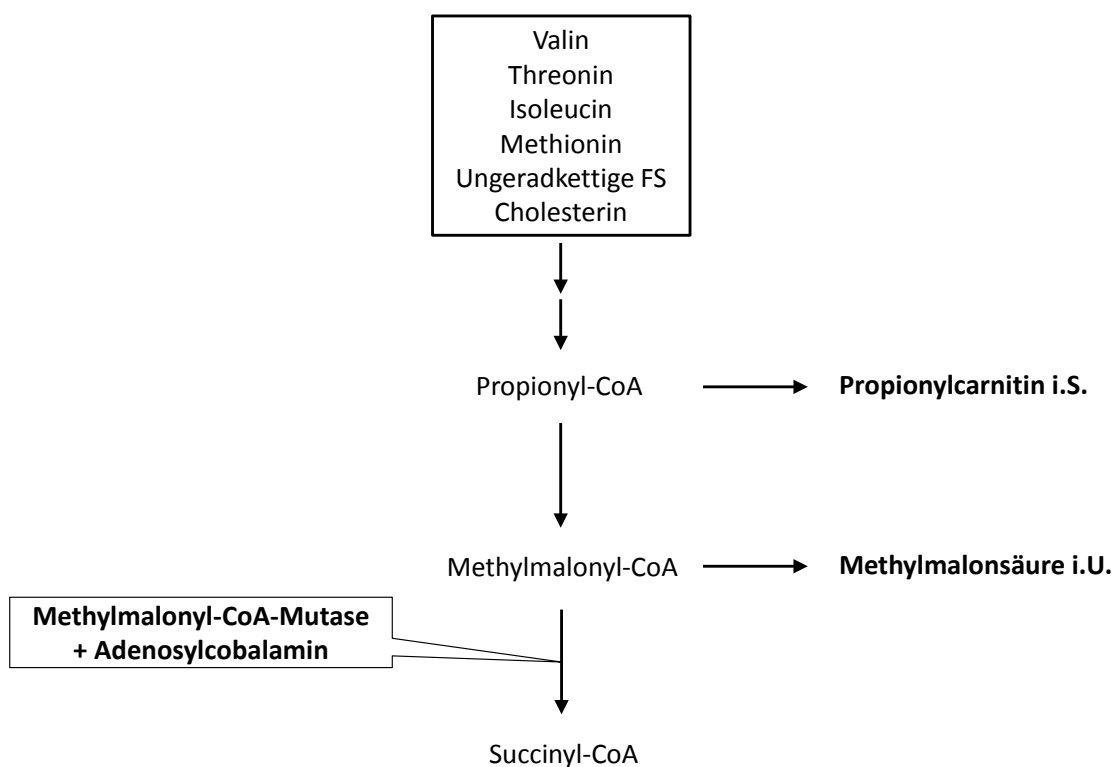
In Form von Methylcobalamin katalysiert Vitamin B12 als Kofaktor der Methionin-Synthetase im Zytosol die Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Bei diesem Schritt erfolgt der Transfer einer Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat auf Homocystein. Ein Fehlen des Methylcobalamins führt zu einem unzureichenden Recycling von Tetrahydrofolat und einer Abnahme des wichtigen Methylgruppendonators S-Adosylmethionin (SAM). Es entstehen Methioninmangelzustände, wie sie bei angeborenen Störungen des Tetrahydrofolatstoffwechsels vorkommen. Die Homocysteinkonzentration im Plasma und Urin steigt an (Fig.2)(5).

Über diese beiden enzymatischen Reaktionen ist Vitamin B12 an der Synthese der DNS, der Bildung und Erhaltung der Myelinscheiden, der Synthese von Neurotransmittern und der Erythropoese beteiligt.

Vitamin B12-Mangel führt durch die Hypomethylierung zu einer Störung der DNS-Synthese aller drei Zellreihen des Knochenmarks. Während die Anzahl der Granulozyten und Thrombozyten meist vermindert ist, kommt es zur Hyperplasie einer ineffektiven Erythropoese mit dem Ausschwemmen großer, teils unreifer Erythrozyten in die Peripherie, die eine verkürzte Lebensdauer aufweisen. Im Blutbild fällt ein erniedrigter Hb-Wert bzw. eine erniedrigte Erythrozytenzahl auf. Die Erythrozyten sind makro- bis megalozytär und weisen einen erhöhten MCH-Wert auf. Die Retikulozytenzahl ist meist normal oder vermindert. Die LDH-Aktivität ist als Ausdruck einer gesteigerten Hämolyse aufgrund der ineffektiven Erythropoese stark erhöht. Im Differentialblutbild zeigt sich eine Anisozytose und Poikilozytose; es kommt zum Auftreten von Jolly-Körperchen und Erythroblasten. Weiterhin sind dysplastische Zellen mit einer Reifungsdissoziation zwischen Kern und Plasma zu finden.

Die zerebrale Bildgebung zeigt bei Vitamin B12-Mangel im Kindesalter eine generalisierte Hirnatrophie sowie eine verzögerte Myelinisierung (6,7,8,12). Der

Untergang von Neuronen und Axonen kann irreversibel sein. Selbst bei einer bildmorphologischen Normalisierung können entwicklungsneurologische Probleme persistieren (7,8). Bis heute ist der Pathomechanismus der neurologischen Beteiligung nicht eindeutig geklärt. Es wurde angenommen, dass bestimmte, in höherer Konzentration als gewöhnlich anfallende Metabolite, wie Methylmalonsäure und Guanidinoacetat, für den neurotoxischen Effekt verantwortlich sind (7). Ebenso wurde der verminderten Bildung von S-Adenosylmethionin und der dadurch verminderten Methylierung von Myelin und Phospholipiden eine ursächliche Wirkung bezüglich der Hirnschädigung zugesprochen (4,6). Kürzlich konnten verminderte zerebrale CholinKonzentrationen, die sich durch eine eingeschränkte Remethylierung erklären lassen, nachgewiesen und als Ursache des neuronalen Zellunterganges angeschuldigt werden (8).



*Fig. 1: Adenosylcobalamin als Kofaktor der Methylmalonyl-CoA-Mutase*

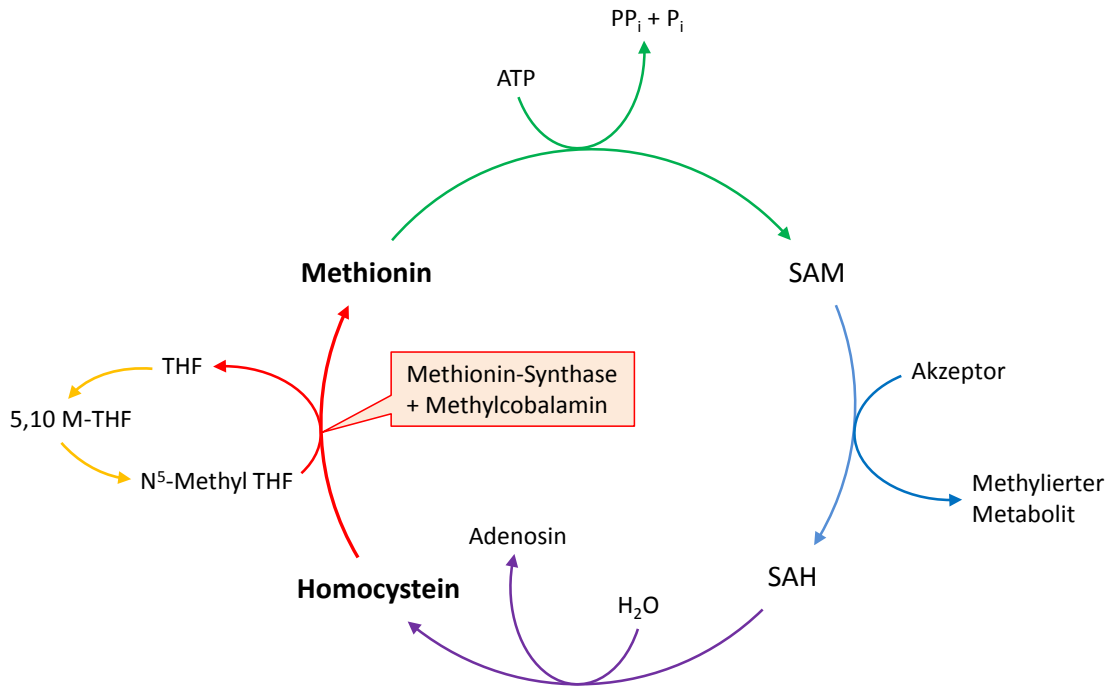


Fig. 2: Methylcobalamin als Kofaktor der Methionin-Synthetase

#### 1.4 Klinik

Der Vitamin B12-Mangel manifestiert sich klinisch mit hämatologischen, gastrointestinalen und neurologischen Symptomen. Die neurologischen Symptome können, insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter bei noch nicht abgeschlossener Myelinisierung, irreversibel sein und den anderen zeitlich vorausgehen.

Säuglinge fallen in der Regel durch einen Entwicklungsstillstand bis hin zu einer –regression mit dem Verlernen bereits gekonnter Fertigkeiten auf. Sie weisen eine generalisierte Muskelhypotonie und Bewegungsarmut auf. Bei stärker betroffenen Säuglingen kommt es zu einer deutlichen Vigilanzminderung bis Apathie. Darüber hinaus zeigen Säuglinge mit Vitamin B-12-Mangel häufig eine reduzierte orale Nahrungsaufnahme, so dass es zu einem Gewichtsstillstand bzw. -verlust kommt. Beikost wird in der Regel abgelehnt. In seltenen Fällen kommt es zu zerebralen Krampfanfällen oder einer Bewegungsstörung als Erstmanifestation (6,7,9,10,11). Ältere Kinder und Erwachsene können vielfältige neurologische und neuropsychiatrische Symptome entwickeln. Typischerweise bildet sich eine Polyneuropathie mit schmerzhaften Parästhesien der Hände und Füße aus. In der



Initialphase kommt es häufig zu einer Störung der Tiefensensibilität und des Vibrationsempfindens. Eine Demyelinisierung der Hinterstränge und der Pyramidenbahn führt zu Ataxie bzw. spastischer Parese. Aber auch psychiatrische Erkrankungen von der Depression über eine Demenz können das erste Anzeichen eines Vitamin B12-Mangels darstellen (2).

Aufgrund der Beeinträchtigung der Knochenmarksaktivität kommt es zu hämatologischen Symptomen, die in erster Linie durch die ineffektive Produktion von Erythrozyten geprägt sind. Unspezifische Anämiezeichen wie Müdigkeit, Leistungsminderung und Schwäche sind häufig.

Zu den gastrointestinalen Symptomen gehören atrophische Schleimhautveränderungen wie Glossitis und Gastritis.

### **1.5 Diagnostik**

Aufgrund der teils irreversiblen neurologischen Symptome ist eine frühzeitige Diagnosesicherung unbedingt erforderlich.

Der Vitamin B12-Mangel manifestiert sich über 3 Stadien (2). Bei einer unzureichenden Vitamin B12-Aufnahme des Körpers kommt es zunächst zu einer Entleerung der Körperspeicher (Hydroxycobalamin). In diesem Stadium bestehen weder pathologische Laborwerte noch lassen sich bereits klinische Symptome nachweisen. Im Anschluss kommt es zum 2. Stadium, der metabolisch-funktionellen Störung. Diese ist durch ein Ansteigen der funktionellen Marker des Cobalaminstoffwechsels gekennzeichnet und kann somit laborchemisch bereits erfasst werden. Klinische Symptome können in diesem Stadium bereits vorhanden sein, sind aber fakultativ. Erst im Anschluss hieran kommt es zum manifesten Mangel, der obligat mit klinischen Symptomen einhergeht. Der Vitamin B12-Spiegel ist ein unsensibler Marker, der erst spät abfällt. Im Blutbild zeigt sich eine makrozytäre, hyporegenerative Anämie, jedoch ist die Makrozytämie der Erythrozyten häufig erst im Verlauf nachweisbar, kann aber auch durch einen gleichzeitig vorhandenen Eisenmangel kaschiert werden (2).

Indikativ für eine metabolisch-funktionelle Störung sind die erhöhte Methylmalonsäureausscheidung im Urin bzw. das erhöhte Homocystein im Plasma. Wie bereits erwähnt, kommt es bei einer Reduktion des Kofaktors Cobalamin im Intermediärstoffwechsel zu einem Anstieg der vor dem blockierten Stoffwechselweg sich anstauenden Substanzen. Diese beiden Parameter dienen in der

Routinediagnostik als frühe und sensible, aber unspezifische Marker (2). Weiterhin kann eine Verschiebung im Acylcarnitinprofil mit einem Anstieg von Propionyl- und Methylmalonylcarnitin beobachtet werden.

Ein erniedrigter Holotranscobalamin(TC)-Spiegel im Serum stellt den frühesten Marker eines Vitamin B12-Mangels dar und ist ein Hinweis darauf, dass der Körper nicht über ausreichend verwertbares Vitamin B12 verfügt und die Speicher sich bereits leeren. Das Holo-TC kann mittels Immunoassay bestimmt werden, hat sich aber in der Routinediagnostik bisher nicht durchgesetzt (2).

Ein Folsäuremangel, der sich klinisch und laborchemisch identisch präsentieren kann, sollte immer zusätzlich ausgeschlossen werden.

## **1.6 Therapie**

Einheitliche Therapieschemata zum Vorgehen bei einem laborchemisch nachgewiesenem Vitamin B12-Mangel mit oder ohne klinische Manifestation bestehen bis heute nicht. Gemeinsam ist allen Schemata ein zweiphasiges Vorgehen.

Bei Erwachsenen wird in der ersten Phase, die etwa 4-6 Wochen dauert, Hydroxycobalamin in einer hohen, im Verlauf absteigenden Dosierung (z.B. 1 mg/d über 1 Woche, 1 mg 2 x/Woche über eine Woche, 1 mg/Woche über 2-4 Wochen), in der Regel intramuskulär oder subkutan verabreicht. In der zweiten Phase der Erhaltungstherapie wird in der Regel einmal monatlich eine deutlich geringere Menge (z.B. 0,1- 0,5 mg/Monat) substituiert. Bei sicher ausgeschlossener intestinaler Absorptionsstörung kann die Applikation in beiden Phasen in Form von Cyanocobalamin oral erfolgen. Die individuell notwendige Dosierung während der Erhaltungstherapie kann über die beiden Parameter Methylmalonsäure-Ausscheidung und Homozysteinkonzentration im Plasma titriert werden (2).

Bei Säuglingen wird häufig mit der identischen Erwachsenenendosierung gestartet, die jedoch über einen kürzeren Zeitraum, häufig 5-7 Tage bis zum messbaren Retikulozytenanstieg, intramuskulär oder subkutan verabreicht wird. Die Dosis der Erhaltungstherapie liegt bei 10-50 µg/d und wird über einen unterschiedlich langen Zeitraum (3-6 Monate) durchgeführt. Bei unzureichendem Ansprechen muss nach weiteren Ursachen des gestörten Vitamin-B12-Stoffwechsels differenziert gesucht werden.

Prophylaxe:

In Schwangerschaft und Stillzeit, in denen ein erhöhter Bedarf an Vitamin B12 besteht, wird inzwischen allen Frauen die Einnahme eines Vitamin-Mischpräparates empfohlen. Diese enthalten in der Regel 0,3-0,6 mg Cyanocobalamin pro Tag.

### **1.7 Komplikationen**

Die neurologischen Symptome können irreversibel sein.

Insbesondere bei Manifestation im Säuglingsalter kommt es zwar zunächst zu einer deutlichen Aufholentwicklung unter Therapie, jedoch bleibt häufig eine bleibende Entwicklungsstörung, die global sein oder nur einzelne Teilfunktionen betreffen kann, zurück (6, 7, 9, 10, 11).

Unter der hoch dosierten Vitamin B12-Substitution wurden bei kleinen Säuglingen (auch Erwachsenen?) wiederholt zentralnervöse Komplikationen beschrieben. Diese reichen von heftigen Bewegungsstörungen wie Myoklonien und Tremor bis zur Ausbildung von zerebralen Krampfanfällen mit der Entwicklung eines pathologischen EEG's (6,7,11). Diese Komplikationen sind in aller Regel reversibel, bedürfen jedoch nicht selten einer symptomatischen Therapie, insbesondere einer antiepileptischen. Trotz des Sistierens der Krampfanfälle ist das Fortbestehen bzw. Wiederauftreten eines pathologischen EEG beobachtet worden (11).

## **Kapitel 2: Methodik**

### **2.1 Erhebung der Daten**

Es wurden retrospektiv anhand von Arztbriefen und Befunden die Krankengeschichten von Säuglingen und jungen Kleinkindern, die aufgrund eines Vitamin B12-Mangels behandelt wurden, untersucht. Insgesamt konnten Daten von 11 Patienten aus 6 Kinderkliniken des gesamten Bundesgebietes analysiert werden (s.u.)

Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Berlin: 2 Patienten

Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Berlin:

1 Patient

DRK-Kliniken Westend, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Berlin: 4 Patienten

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin: 2 Patienten

Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin: 1 Patient

Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin: 1 Patient

Bei der Auswertung wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- 1) Klinische Symptomatik bei Manifestation, incl. Alter bei Symptombeginn und Latenz vom Symptombeginn bis zum Therapiebeginn
- 2) Somatische Parameter
- 3) Diagnostik
  - a) Laborparameter (Hb, MCV, Vitamin B12-Spiegel im Serum, Methylmalonsäureausscheidung i.U., Homocystein i.P., Acylcarnitinprofil)
  - b) Bildgebung (Sono, MRT Schädel)
  - c) EEG
  - d) Ggf. weitere Diagnostik
- 4) Therapieregime (Dosierung, Dauer, Applikationsform der Akut- und Dauertherapie)
- 5) Komplikationen

- 6) Outcome (einschließlich der Bestimmung des psychomotorischen Entwicklungsstandes anhand eines standardisierten Testverfahrens)  
Sofern Entwicklungsdefizite in der Akutphase vorhanden waren, wurde für die abschließende Beurteilung des Outcomes ein standardisierter Entwicklungstest eingesetzt. Dieser musste bei Persistenz der Entwicklungsstörung mindestens im Abstand von einem Jahr nach Abschluss der Akutbehandlung durchgeführt werden. Ein bereits früher durchgeführter Test wurde nur dann in die Auswertung aufgenommen, wenn er bereits zu diesem Zeitpunkt eine Normalisierung der Entwicklung zeigte.  
Als standardisierte Entwicklungstests wurden altersabhängig unterschiedliche Verfahren eingesetzt (Baileys-Score, MÜF, HAWIK etc.)
- 7) Ursachen des Vitamin B12-Mangels (vegane/vegetarische Ernährung der Mutter, perniziöse Anämie der Mutter)

## **2.2 Datenschutz**

Die Weitergabe der Patientendaten wurde komplett anonymisiert vorgenommen. Dies bedeutet, dass für die Auswertung keine personenbezogenen Daten, die einen Rückschluss auf Patienten ermöglichen, vorlagen. Auf eine Patienteneinwilligung konnte aufgrund der Anonymisierung der Daten, gemäß §25, Abs.1, Punkt 4 LKG Berlin, verzichtet werden. Das Vorhaben wurde der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin angezeigt und von dieser genehmigt.

## **2.3 Labordiagnostik (Normwerte)**

Altersbezogene Normwerte der Laborparameter:

Laborabhängig können leichte Variationen der Grenzwerte vorhanden sein, die hier nicht berücksichtigt wurden.

## 2.3.1 Altersabhängige Normwerte für das erste und zweite Lebensjahr

### 2.3.1.1 Rotes Blutbild (AWMF-Leitlinie)

Alter	Hb (g/dl)	MCV (fl)
	Mittelwert/Perz. 2,5	Mittelwert / 95%RI
1. Lebenswoche	19,3/15,4	109,6/101-119
14. Lebenstag	16,6/13,4	105,3/88-122
1 Monat	13,9/10,7	101,3/91-111
2 Monate	11,2/9,4	94,8/84-105
4 Monate	12,2/10,3	86,7/76-97
6 Monate	12,6/11,1	76,3/68-84
9 Monate	12,7/11,4	77,7-70-86
12 Monate	12,7/11,3	77,7/71-85
1.-2. Lebensjahr	12,0/10,5	79,5/69-87

### 2.3.1.2 Klinische Chemie

LDH: 180-430 U/l

Lipase: 5-30 U/l

Vitamin B12: 310-1100 pg/ml

Vitamin B6: 20-90 µg/ml

Folsäure: 3-15 ng/ml

Homocystein i.P.: <12 µmol/l

P-total-Transcobalamin: 500-1500 pmol/l

Methionin: 2,5-5,5 µmol/l

MMA-Ausscheidung im Urin (laborabhängig):

0-10 mmol/mol Krea

<1 mg/g Krea

## **2.3.2 Normwerte für Frauen:**

### **2.3.2.1 Rotes Blutbild:**

Hb 12-16 g/dl

MCV 85-98 fl

### **2.3.2.2 Klinische Chemie:**

Vitamin B12: 310-1100 pg/ml

### **Kapitel 3: Aufgabenstellung**

Bei der retrospektiven Auswertung der Krankengeschichte wurden die zuvor aufgeführten Parameter berücksichtigt.

Aus vielen Fallpublikationen ist bekannt, dass es sich bei dem im Säuglingsalter manifestierenden Vitamin B12-Mangel in den allermeisten Fällen um voll gestillte Säuglinge asymptomatischer Mütter mit funktionellem Vitamin B12-Mangel handelt. Die Kinder fallen in der Regel durch Symptome einer schwerwiegenden Allgemeinerkrankung sowie durch einen Stillstand bzw. eine Regression ihrer psychomotorischen Entwicklung auf. In den meisten Fällen bleibt trotz Therapie (Vitamin B12-Substitution) eine bleibende Entwicklungsstörung unterschiedlichen Schweregrades zurück (6, 7, 9, 10, 11). Darüber hinaus können sich in der Substitutionsphase Komplikationen, insbesondere Myoklonien und zerebrale Anfälle mit oder ohne EEG-Pathologie, ausbilden (11,17).

Da es sich im Prinzip um eine vermeidbare Erkrankung handelt, ist das Ziel dieser Arbeit:

1.) Einflussgrößen auf folgende Parameter zu analysieren:

- a) Outcome (Schweregrad der Schädigung)
- b) Auftreten von Komplikationen

2.) Ausarbeitung von Empfehlungen bezüglich folgender Punkte:

a) Diagnostik:

Welche Labordiagnostik ist zur frühzeitigen Erkennung notwendig und verlässlich?

Welche apparativen Untersuchungen sind sinnvoll?

b) Therapieregime (Dosierung, Applikationsform, Dauer)

c) Gibt es eine Möglichkeit, Komplikationen unter Substitution zu vermeiden?

d) Prävention (Screening von Risikopersonen)

Bei welchen klinischen Symptomen sollte bei Säuglingen ein Vitamin B12-Mangel ausgeschlossen werden?

Welche Mütter/Schwangere sollten routinemäßig auf einen Vitamin B12-Mangel untersucht werden?



## Kapitel 4: Auswertung

### 4.1 Zusammenstellung der Patientendaten

#### Patient 1:

##### 1) Präsentation der Symptomatik:

Der Junge wurde wegen einer akuten Infektion im Alter von 13 Monaten stationär aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt fielen eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung und generalisierte Muskelhypotonie kombiniert mit einer Gedeihstörung auf, die Anlass zu weiterer Diagnostik gaben. Der Patient war bis zu diesem Zeitpunkt fast ausschließlich gestillt worden.

##### 2) Somatische Parameter:

Gewicht: 8000 g (<3.P.), Länge: 76 cm (3. -10. P.), KU: 46 cm (25.-50.P.).

##### 3) Diagnostik:

BB: Hb 10,7 g/dl, MCV 105 fl.

Vitamin B 12 im Serum: 62,7 pg/ml.

MMA-Ausscheidung im Urin: erhöht.

Homocystein-Ausscheidung im Urin: erhöht.

Schädel-MRT: kräftige interne Liquorräume, bifrontale Atrophie, leicht verzögerte Myelinisierung.

EEG: altersgerecht.

##### 4) Weitere Diagnostik:

Vitamin B6 im Serum: <5 ng/ml.

Ein intrazellulärer Cobalamin-Defekt konnte mittels Fibroblastenkultur ausgeschlossen werden, ebenso ein Transcobalamin 2-Mangel. Der Schilling-Test beim Patienten hatte eine niedrig normale Vitamin B12-Resorption ergeben.

Des Weiteren wurden P-total-Transcobalamin und P-holo-Transcobalamin unter Cobalaminsubstitution bestimmt, dabei wurden Werte im bzw. oberhalb des Normbereiches bestimmt.

#### 5) Therapie:

Unter der Diagnose Vitamin B12-Mangel wurde über 7 Tage eine intravenöse Substitution von 1000 µg am ersten Tag (125 µg/kg/d) und 500 µg (62,5 µg/kg/d) von Tag 2-7 Cyanocobalamin begonnen, zusätzlich erfolgte die Gabe von Folsäure und Vitamin B6.

Beginn einer subcutanen Substitution 4 Wochen später (nach Sanierung des EEG) mit Hydroxycobalamin (1250 µg 2x/Woche) über 4 Monate.

#### 6) Komplikationen:

Am 5. Tag der Therapie zeigten sich erstmalig Myoklonien sowie ein Tremor. Am 7. Tag zeigte das EEG einen Status epilepticus, klinisch bestand eine Somnolenz bei nahezu durchgehenden Lidmyoklonien. Nach Unterbrechung durch Gabe von Clonazepam kam es im Verlauf der nächsten Tage wiederholt zum elektroenzephalographischen Status mit bifrontaler kontinuierlicher Spike-wave-Aktivität bei jedoch klinisch wachem und normal reagiblen Kind. Der elektroenzephalographische Status ließ sich durch wiederholte Gabe von Sedativa stets nur kurzfristig unterbrechen. Im Schlaf ließ sich keine HSA nachweisen. Die initialen Myoklonien konnten als nicht epileptogener Natur identifiziert werden. Der Patient wurde auf eine Kombinationstherapie mit Oxcarbazepin, Phenobarbital und Clonazepam eingestellt. Vier Wochen nach Beginn der Symptome war das EEG saniert, klinisch traten keine Anfallsäquivalente mehr auf. Das EEG zeigte zu einem späteren Zeitpunkt erneut eine fokale Erregbarkeitssteigerung.

#### 7) Outcome:

Unter der Substitutionstherapie kam es zunächst zu einer Besserung der Muskelhypotonie und Aufholentwicklung, jedoch erreichte der Patient weder motorisch noch mental einen altersentsprechenden Entwicklungsstand.

Im Alter von 40 Monaten, d.h. 27 Monate nach Manifestation, lag das Entwicklungsalter für die Bereiche optische Wahrnehmung, Körperkontrolle, Handgeschick, akustische

Wahrnehmung und Sozialkontakte zwischen 33 und 37 Monaten, also um 3-7 Monate hinter dem chronologischen Alter zurück. Das Sprachentwicklungsalter zeigte mit einem Entwicklungsstand von 22 Monaten den deutlichsten Rückstand (ca. 1,5 Jahre).

Die weitere somatische Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang verlief perzentilengerecht (25.-50.P.).

8) Ursache:

Als Ursache des Vitamin B12-Mangels wurde die vegetarische Ernährung der Mutter in Zusammenhang mit einer praktisch reinen Muttermilchernährung bis zum 13. Lebensmonat benannt.

9) Familien-/Eigenanamnese:

Vier ältere Schwestern sind gesund, Mutter hatte eine Totgeburt (Jungen). Ab 18. SSW Oligohydramnion. Geburt nach 33. SSW per Sectio.

Mutter: Z.n. Schlaganfall in früherer Schwangerschaft bei APC-Resistenz.

**Patient 2 :**

1) Präsentation der Symptomatik:

Die stationäre Aufnahme des Mädchens erfolgte im Alter von 5 Monaten, nachdem die Eltern über einen Zeitraum von 3 Wochen eine zunehmende Hypotonie und Apathie bemerkt hatten. Bereits gekonnte Fähigkeiten (Lautieren, Greifen, Drehung des Kopfes) waren verloren gegangen. Das Mädchen war zu diesem Zeitpunkt noch voll gestillt.

2) Somatische Parameter:  
nicht dokumentiert.

3) Diagnostik:

BB: Hb 11,7 g/dl, MCV 91 fl.

Vitamin B12 im Serum: 42 pg/ml.

Homocystein im Serum: 103 µmol/l.

Acylcarnitinprofil: absolute und relative Erhöhung von Propionylcarnitin.

MMA-Ausscheidung im Urin: MMA und Methylcitrat deutlich erhöht.

Schädel-MRT: altersgerechter Befund.

EEG: leichte Verlangsamung, am ehesten durch Vigilanzminderung.

#### 4) Weitere Diagnostik:

Vitamin B6: normwertig.

P-total-Transcobalamin: 625 pmol/l.

Schilling-Test: leicht eingeschränkte Resorption von Vitamin B12.

Ausschluß intrazellulärer Cobalamindefekt mittels Fibroblastenkultur.

#### 5) Therapie:

Eine Woche nach Aufnahme wurde die Therapie mit Hydroxycobalamin subcutan 1000µg/d über 9 Tage begonnen. Eine orale Vitamin B12-Substitution wurde im Verlauf nicht weitergeführt.

#### 6) Komplikationen:

Zwei Tage nach der Aufnahme waren erstmalig Apnoen mit Abfall der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung beobachtet worden, so dass 2 Tage später eine Einstellung auf Phenobarbital erfolgte. Hierunter kam es zu einem Sistieren der Apnoen. Die initialen EEG's hatten stets einen unauffälligen Befund erbracht. Klinisch ließen sich Zustände mit Blickdeviation und Schmatzen beobachten, die in der Simultanableitung kein EEG-Korrelat zeigten. 15 Tage nach Therapiebeginn zeigte eine Routine-EEG-Ableitung erstaunlicherweise das Bild einer Hypsarrhythmie. BNS-artige Anfälle bestanden zu keinem Zeitpunkt, der klinische Zustand war zu diesem Zeitpunkt bereits gebessert gewesen. Unter initialer Gabe von Pyridoxin blieb das EEG unverändert, unter anschließender Einstellung auf Vigabatrin kam es zu einer anhaltenden EEG-Sanierung. Die Therapie wurde 3 Monate später ausgeschlichen, die Anfallsfreiheit und EEG-Sanierung bestanden fort.

#### 7) Outcome:

Unter der Substitutionstherapie kam es zügig zu einer Besserung der Vigilanz, des Muskeltonus sowie der motorischen Fähigkeiten. Es wurde keine standardisierte Testung durchgeführt. Freies Laufen ab dem Alter von 17 Monaten, Einwortsätze im Alter von 21 Monaten (motorisch grenzwertig, sprachlich leicht verzögert).

#### 8) Ursache:

Laborwerte der Mutter:

Hb, MCV: nicht bekannt.

Vitamin B12 im Serum: 90 pg/ml.

Folsäure im Serum: 9,8 ng/ml.

Homocystein im Serum: 40,5 µmol/l.

Parietalzell-Autoantikörper: positiv.

Intrinsic-Faktor-Ag: negativ.

Schilling-Test: ausgeprägte Vitamin B12-Resorptionsstörung.

Ösophagogastroduodenoskopie: komplette Atrophie der Korpusschleimhaut mit herdförmiger intestinaler Metaplasie.

Beurteilung: Autoimmungastritis mit perniziöser Anämie und Vitamin B12-Malabsorption.

#### 9) Familienanamnese:

Das 1. und 3. Kind der Familie wiesen ebenfalls eine Sprachentwicklungsverzögerung auf.

### **Patient 3 :**

#### 1) Präsentation der Symptomatik:

Die stationäre Aufnahme erfolgte nach Einweisung durch den Kinderarzt im Alter von 4 Monaten bei einer Symptomatik, die bereits 3 Wochen zuvor begonnen hatte und von Gewichtsverlust, abnehmendem Trinkverhalten, Regression der gekonnten Fähigkeiten (Drehen, Kopfkontrolle, Verfolgen von Gegenständen) und zunehmender Müdigkeit und Schwäche gekennzeichnet war. Das Entwicklungsalter lag bei 2-3 Monaten und war somit um 1-2 Monate retardiert. Weiterhin waren 4 Wochen vor der Aufnahme erstmalig ekzematöse Hautveränderungen aufgefallen, die noch an verbliebenen Depigmentierungen, insbesondere im Gesichts- und Genitalbereich, zu erkennen waren. Der Säugling war deutlich muskelhypoton und zeigte athetoide Bewegungen der Extremitäten.

3 Tage vor Aufnahme war erstmalig eine Zufütterung von Milch versucht worden.

#### 2) Somatische Parameter:

Gewicht: 4700 g ( <3.P.), Länge: 60 cm (3.-10.P.), KU 41 cm (10.P.).

#### 3) Diagnostik:

BB: Hb 8,3 g/dl, MCV 106 fl.

Vitamin B12 im Serum: 68 pg/ml.

MMA-Ausscheidung im Urin: 701,3 mg/g Krea.

Schädel-Sono: Normalbefund.

#### 4) Weitere Diagnostik:

Keine.

#### 5) Therapie:

Zunächst wurde Vitamin B12 1000 µg/d (212 µg/kg/d) über 3 Tage intramuskulär substituiert, anschließend per os (4 x 20 µg/d= 17 µg/kg/d).

6) Komplikationen:

Keine.

7) Outcome:

Unter der Substitutionstherapie zeigte sich eine zügige Besserung der Vigilanz und des Muskeltonus.

Testdiagnostik im Alter von 6,9 Jahren (HAWIK IV): keine messbare Intelligenzminderung. Durchschnittliche Ergebnisse bezüglich Sprache, knapp durchschnittlich/Grenzbereich bezüglich Wahrnehmung. Probleme in der auditiven Merkspanne, visuell-räumlichen Wahrnehmung, Verdacht auf Dyskalkulie.

8) Ursache:

Streng vegane Ernährung der Mutter seit 7 Jahren.

9) Familienanamnese:

Vater aus dem Kamerun, Mutter aus Italien.

Geburt des Patienten als grenzwertig hypotrophes Reifgeborenes.

**Patient 4:**

1) Präsentation der Symptomatik:

Stationäre Aufnahme eines 10 Monate alten Mädchens, nachdem bereits seit dem 6. Lebensmonat ein Entwicklungsstillstand mit einer mikrozephalen Entwicklung aufgefallen war. Die Nahrungsaufnahme war reduziert, da Beikost größtenteils abgelehnt wurde.

Zum Aufnahmezeitpunkt war der Muskeltonus reduziert, freies Sitzen war nicht möglich, die Kopfkontrolle war nicht altersgerecht. Das Mädchen fixierte und verfolgte nicht konstant und lautete nicht.

2) Somatische Parameter:

Gewicht: 7220 g (<3.P.), Länge: 70,5 cm (<10.P.), KU: 44,2 cm (10.P.).

### 1) Diagnostik

BB: Hb 9,3 g/dl, MCV 107 fl, LDH 473 U/l.

Vitamin B12 im Serum: vor Substitution nicht bestimmt.

Homocystein im Serum: 40,9 µmol/l.

MMA-Ausscheidung im Urin: 2561 mg/g Krea.

Homocystein-Ausscheidung im Urin: deutlich erhöht.

Schädel-MRT: supratentoriell erheblich erweiterte extraventrikuläre Liquorräume mit ausgeprägter Betonung der Inselzisternen und basalen Zisternen. Deutliche Verminderung der Hirnsubstanz beider Großhirnhemisphären. Beurteilung: Hydrozephalus externus bei Atrophie beider Großhirnhemisphären.

### 2) Weitere Diagnostik:

Keine.

### 3) Therapie:

Bolusgabe Vitamin B12 i.m. 1 x 1000µg (139 µg/kg/d), anschließend oral Vitamin B12 19µg 1 x /d per os (2,6 µg/kg/d).

Folsäuresubstitution.

### 4) Komplikationen

Zwei Tage nach der Bolusgabe kam es zu leichten Myoklonien, zunächst an den Händen, dann auch an den Füßen, Lippen und Zunge.

### 5) Outcome:

In den Tagen nach Bolusgabe bereits schnelle Besserung von Aufmerksamkeit, Muskeltonus und Aktivität.

HAWIWA (im Alter von 5,1 Jahren): Verbalteil: IQ 115-122,5, Handlungsteil: IQ 77,5

Zusatztests: Rechnerisches Denken: IQ 100-107,5, Tierhäuser IQ 122,5-130



Beurteilung: Intelligenz überdurchschnittlich, jedoch deutliche Probleme in Visomotorik, räumlicher Wahrnehmung und Feinmotorik (s. Handlungsteil).

6) Ursache:

Mutter: vegetarische Ernährung bis zur Schwangerschaft, dann gemischte Kost.

Laborwerte der Mutter:

BB: Hb 11,8 g/dl, MCV 83 fl.

Vitamin B12 im Serum: 168 pg/ml.

Homocystein im Serum: 36,5 µmol/l.

Untersuchung einer tiefgefrorenen Muttermilchprobe von 2/2002 (4.LW): Vitamin B12 0,72 ng/ml (entspricht 1/3 des Serumwertes, somit als normal interpretiert).

Hb-Werte der Mutter aus der Schwangerschaft: 12 g/dl, MCV 88 fl.

**Patient 5 :**

1) Präsentation der Symptomatik:

Der männliche Patient wurde im Alter von 4 Monaten zur Kontrolle vorgestellt, da bei der älteren Schwester ein symptomatischer Vitamin B12-Mangel vorgelegen hatte und die Ursache nicht eindeutig geklärt worden war (am ehesten alimentär bedingt). In der Schwangerschaft war eine orale Vitamin B12-Substitution der Mutter erfolgt.

Der Patient zeigte zu diesem Zeitpunkt eine altersgerechte psychomotorische Entwicklung, es bestanden keine neurologischen Symptome.

2) Somatische Parameter:

nicht dokumentiert.

3) Diagnostik:

BB: Hb 11,8 g/dl, MCV 95 fl.

Vitamin B12 im Serum: 80 pg/ml.

MMA-Ausscheidung im Urin: 3,3 g/g Krea.

Schädel-Sonographie: etwas grobe äußere Liquorräume, keine Atrophiezeichen.

Kein MRT Schädel vorhanden.

4) Weitere Diagnostik:

Keine.

5) Therapie:

Von Beginn an orale Substitution mit 3 x 50 µg/d über 6 Monate.

6) Komplikationen:

Keine.

7) Outcome:

Altersgerechte psychomotorische Entwicklung.

8) Ursache:

Unklar. Mutter wurde während Schwangerschaft mit Vitamin B12 substituiert, am ehesten Malabsorption der Mutter, z.B. durch Autoimmungastritis, wurde nicht untersucht.

## **Patient 6 :**

1) Präsentation der Symptomatik:

Stationäre Aufnahme eines 6 Monate alten Jungen wegen Blässe und Gedeihstörung. Den Eltern waren eine verminderte Kontaktaufnahme mit der Umwelt und eine abnehmende Spontanmotorik seit ca. 2 Wochen aufgefallen. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich eine ausgeprägte Muskelhypotonie, eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung um 2-3 Monate sowie eine deutliche Vigilanzminderung.

Der Patient war bis zum Aufnahmezeitpunkt voll gestillt worden, eine Beifütterung war vom Kind nicht toleriert worden.

2) Somatische Parameter:

Gewicht: 7,2 kg ( 10.-25.P.), Länge: 72 cm ( 90.P.); KU: 44 cm (25.-50.P.).

3) Diagnostik:

BB: Hb 6,4 g/dl, MCV 90 fl, LDH 3562 U/l.

Vitamin B12 im Serum: 30 ng/l.

Homocystein im Serum: 7 µmol/l.

Acylcarnitinprofil: o.B.

Methionin im Serum: 5,5 µmol/l.

MMA-Ausscheidung im Urin: 2826 mmol/mol Krea.

MRT Schädel: frontotemporale Atrophie und Myelinisierungsverzögerung.

EEG: etwas verlangsamte Grundaktivität.

4) Weitere Diagnostik:

KM-Ausstrich: dysplastische Hämatopoese, Megaloblasten und Reifungsdissoziation zwischen Kern und Plasma.

5) Therapie:

Hydroxycobalamin 1000 µg/d i.m. (139 µg/kg/d) über 5 Tage, anschließend

Cyanocobalamin 50 µg/d (7 µg/kg/d) über 3 Monate per os.

6) Komplikationen:

Keine.

7) Outcome:

Baileys Score (2. LJ): altersgerechte psychomotorische Entwicklung.

Somatische Parameter regelrecht.

MRT Schädel (6 Monate nach Therapiebeginn): komplette Rückbildung der Atrophie, noch dezente Myelinisierungsverzögerung im Bereich der U-Fasern.

## 8) Ursache:

Vordiagnosen der Mutter: Autoimmunthyreoiditis, Anämie.

Symptomatik der Mutter: Schwäche, Abgeschlagenheit, progressive Parästhesie der Finger.

Labordiagnostik der Mutter:

BB: Hb 11,2 g/dl, MCV 77,5 fl.

Vitamin B12 im Serum: 138 ng/l.

Homocystein im Serum: 25,6 µmol/l.

Autoantikörper gegen Parietalzellen: positiv, Intrinsic-Faktor-Ag: negativ.

Ösophagogastroduodenoskopie: atrophische Gastritis.

Diagnose: atrophische Autoimmungastritis mit konsekutiver Vitamin B12-Mangelanämie im Rahmen multipler Autoimmunphänomene.

## **Patient 7:**

### 1) Präsentation der Symptomatik:

Die stationäre Aufnahme eines weiblichen Neugeborenen erfolgte im Alter von 20 Tagen, nachdem bereits seit dem 2. LT polytope, schlafgebundene Myoklonien in zunehmender Intensität, bei Aufnahme nahezu durchgehend, beobachtet worden waren. Zusätzlich war am 20. LT erstmals ein generalisierter Krampfanfall mit Blickdeviation nach oben, rhythmischen Zuckungen der Extremitäten, Überstreckung und Speichelfluss über die Dauer von 1 Minute aufgetreten.

### 2) Somatische Parameter:

Gewicht: 4100 g (75.P.), KU: 35 cm (50.-75.P).

### 3) Diagnostik:

BB: Hb 13,4 g/dl, MCV 104 fl.

Vitamin B12 im Serum: 139 ng/l.

Homocystein im Serum: o.B.

Acylcarnitinprofil (3.LT und 3. LW): o.B.

MMA-Ausscheidung im Urin: 117 mg/g Krea.

MMA auch unter Substitution stets erhöht.

Schädelsonographie: o.B.

EEG: o.B.

4) Weitere Diagnostik:

Homocystein (12 LM): 11,6  $\mu\text{mol/l}$  .

5) Therapie

Cyanocobalamin 1000  $\mu\text{g/d}$  i.v. (212  $\mu\text{g/kg/d}$ ) über 4 d.

Cyanocobalamin per os 200 $\mu\text{g/Woche}$  (6  $\mu\text{g/kg/d}$ ) über weitere 3 Monate,

bei erneut etwas erhöhter MMA-Ausscheidung im Urin nach Absetzen der Therapie:  
Fortführung einer Substitution mit 5  $\mu\text{g/d}$ .

6) Komplikationen:

Keine.

7) Outcome:

Myoklonien und Krampfanfälle sistierten.

Zunächst noch motorische Entwicklungsverzögerung (Drehen in Bauchlage 8.LM,  
gehaltenes Sitzen 9.LM) und deutliche rumpfbetonte muskuläre Hypotonie.

Mentale und sprachliche Entwicklung altersgerecht.

MÜF (17 LM): motorisch: 6 Monate retardiert, sprachlich: altersgerecht.

8) Ursachen:

Vegane Ernährung (Beginn 4-6 Monate vor Eintritt der Schwangerschaft, zuvor vegetarisch).

Vitamin B12 der Mutter: 238 ng/l, zum Abnahmezeitpunkt bereits 4 d selbst substituiert.

Vitamin B12 gegen Ende der Schwangerschaft: 139 µg/dl.

**Patient 8:**

1) Präsentation der Symptomatik:

Stationäre Aufnahme eines 6 Monate alten komatösen Mädchens mit Blässe und muskulärer Hypotonie. Bis zum Alter von 4 Monaten habe eine altersgerechte psychomotorische Entwicklung stattgefunden. Seit diesem Zeitpunkt habe die Aktivität zunehmend abgenommen, sie sei immer apathischer geworden und habe Fertigkeiten wie die Kopfkontrolle und gezielte Bewegungen wieder verloren.

Bis zum Aufnahmezeitpunkt wurde das Mädchen voll gestillt, es bestand eine zunehmende Nahrungsverweigerung.

2) Somatische Parameter:

Gewicht: 6 kg (0,2 kg < 3.P.), Länge 64 cm (0,1 cm < 3.P.), KU: nicht dokumentiert.

3) Diagnostik:

BB: Hb 3,2 g/dl, MCV 110 fl, Retikulozyten 2,6%, Thrombozyten 77.000/µl.

LDH 3721 U/l.

Vitamin B12: 70 pg/ml.

Homocystein im Serum: 92,1 µmol/l.

Methionin im Serum: 8 µmol/l.

MMA-Ausscheidung im Urin: 147 mmol/mol Krea.

MRT Schädel: deutliche generalisierte Hirnatrophie mit verzögerter Myelinisierung.

EEG: deutliche Verlangsamung und Rhythmisierung der Grundaktivität.

4) Weitere Diagnostik:

KM: Dysplasie aller 3 Zellreihen, Megaloblasten, Kernatypien.

5) Therapie:

Erythrozytenkonzentrat.

2 d nach Aufnahme erstmalig Cyanocobalamin i.v. (Dosierung unklar). Keine Angaben über orale Fortführung.

6) Komplikationen:

Im Alter von 8 Monaten: Entwicklung von BNS-Epilepsie, EEG: Hypsarrhythmie.

Unter Sultiam nach 6 Wochen anfallsfrei und EEG-Normalisierung.

7) Outcome:

24 Stunden nach Beginn der Therapie regelrechte Vigilanz, Interaktion mit Mutter möglich.

Zügige Besserung des Muskeltonus, gezielte Bewegungen möglich.

2 Tage nach Therapiebeginn: Zungenbewegungen und Saugen wieder möglich.

8 Wochen später Kopfkontrolle und gestütztes Sitzen möglich.

Deutliche Gewichtszunahme.

Entwicklungskontrolle im Alter von 15 LM : regelrechter Muskeltonus, freies Gehen.

Sprachliche und intellektuelle Entwicklung nahezu altersgerecht.

MRT Schädel: Myelinisierung nahezu altersgerecht, noch leichte Atrophiezeichen.

8) Ursachen:

Symptomatik der Mutter: wiederholt Parästhesien der Beine, Übelkeit, retrosternales Brennen.

Laborwerte der Mutter:

BB: Hb 11,6 g/dl, MCV 92 fl.

Vitamin B12 im Serum: nicht dokumentiert.

Vitamin B12 in der Muttermilch: nicht nachweisbar.

Parietalzell-Autoantikörper: positiv.

Antithyreoperoxidase-Antikörper positiv, TSH erhöht, fT3, fT4 erniedrigt.

Ösophagogastroduodenoskopie: atrophische Gastritis.

Schilling-Test: Vitamin B12-Absorption deutlich reduziert.

### **Patient 9 :**

#### 1) Präsentation der Symptomatik:

Stationäre Aufnahme eines 9 Monate alten Mädchens, nachdem die Eltern seit einem Monat bemerkt hatten, dass ihre Tochter weniger emotionale Regungen zeigte. Im Anschluss an einen interkurrenten Infekt (Nachweis von Adenoviren) sei es erstmalig zu rhythmischen Zuckungen der Arme (Myoklonien), insbesondere bei Aufregung, gekommen. Zusätzlich sei die Patientin zunehmend apathisch und hypoton geworden.

#### 2) Somatische Parameter:

Gewicht: 7545 g (10.-25.P.), Länge: 71 cm (25.-50.P.), KU: 45 cm (50.P.).

#### 3) Diagnostik:

BB: Hb 11,1 g/dl, MCV 96 fl.

Vitamin B12 im Serum : 63 pg/ml.

Homocystein im Serum: 122,3 µmol/l.

Acylcarnitinprofil: unauffällig.

MMA-Ausscheidung im Urin: massiv erhöhte Ausscheidung von MMA, Nachweis von Methylcitrat und 3-Hydroxy-Propionsäure.



MRT Schädel: ausgeprägte cerebrale Atrophie, altersgerechte Myelinisierung.

EEG: mittelgradig bis schwere Allgemeinveränderung (Verlangsamung).

4) Weitere Diagnostik:

VEP: Leitungsverzögerung im Bereich der Sehbahn.

Schwach positive CMV-IgM-Ak, CMV-IgG-Ak positiv, CMV-PCR positiv, am ehesten postnatale Infektion.

5) Therapie:

Cyanocobalamin 1000 µg/d i.v. (133 µg/kg/d), anschließend 1000 µg/d i.m. über insgesamt 7 Tage.

Cyanocobalamin 1 x 5,2 µg/d (0,7 µg/kg/d) bis zum Abstillen.

6) Komplikationen:

Fieber bis 39,5 Grad während der ersten 4 stationären Tage.

Am 2. Tag fieberassoziierter generalisierter Krampfanfall über 10 Minuten, der nach Gabe von Diazepam und Midazolam sistierte.

3 Tage nach Aufnahme (vor Behandlungsbeginn) rumpfbetonte Ataxie, Ausbreitung der Myoklonien auf Augenlider und untere Extremität.

7) Outcome

02/13: regelrechte Entwicklung.

8) Ursachen:

Keine vegetarische oder vegane Ernährung der Mutter.

Laborwerte der Mutter:

Vitamin B12 im Serum: 152 pg/ml.

Intrinsic-Faktor-Ag negativ, Parietalzell-Ak positiv (mündliche Mitteilung).

Ösophagogastroduodenoskopie: nicht bekannt.

## **Patient 10:**

### 1) Präsentation der Symptomatik:

Stationäre Aufnahme eines 10 Monate alten Jungens, nachdem bereits seit dem 5.LM eine zunehmende muskuläre Hypotonie, Entwicklungsverzögerung und Vigilanzminderung mit deutlich erhöhtem Schlafbedürfnis aufgefallen waren.

### 2) Somatische Parameter:

Gewicht: 7460 g (3.P.), Länge: 75,5 cm (50-75.P.), KU: 45 cm (25.P.).

### 3) Diagnostik:

BB: Hb 9,6 g/dl, MCV 108 fl.

Vitamin B12 im Serum : 122 pg/ml.

Homocystein im Serum: 50,3 µmol/l.

Methionin im Serum: 10 µmol/l.

MMA-Ausscheidung im Urin: 1000 mmol/mol Krea.

MRT Schädel: erhebliche supratentorielle Atrophie, vor allem die Marklager symmetrisch betreffend.

EEG: polymorph verlangsamtes EEG ohne Herdhinweis.

### 4) Weitere Diagnostik:

Fraktionierte Transcobalamin-Bindung: Normwerte für Transcobalamin I, II, III und Vitamin B12-Bindungskapazität.

Fibroblastenkultur (intrazellulärer Cobalamin-Softwechsel): kein Hinweis auf cblC, cblD oder cblF-Defekt.

Sono Abdomen: Splenomegalie.

VEP: grenzwertig verlängerte Latenzen des P100 bds.

#### 5) Therapie:

Hydroxycobalamin 1000 µg/d i.v. über 12 Tage (133 µg/kg/d), anschließend 2x/Woche i.m. (38 µg/kg/d).

Anschließend in Reduzierung: Hydroxycobalamin i.m. 1000 µg 1x/Woche, 500 µg 1x/Woche, 500 µg 1x/Monat, 500 µg 1x/alle 6 Wochen.

#### 6) Komplikationen:

Ab dem 4. Behandlungstag Auftreten von ausgeprägten Myoklonien, die mit Phenobarbital behandelt wurden.

#### 7) Outcome

Mäßige Entwicklungsrückstände sprachlich und kognitiv-sozial.

#### 8) Ursachen:

Keine vegetarische oder vegane Ernährung der Mutter, Resorptionsstörung nicht abgeklärt.

Laborwerte der Mutter:

BB: Hb 11,1 g/dl, MCV 85 fl.

Vitamin B12 im Serum: 286 pg/ml.

Homocystein im Serum: 12,4 µmol/l.

MMA-Ausscheidung im Urin: 79 mmol/mol Krea.

### **Patient 11:**

#### 1) Präsentation der Symptomatik:

Stationäre Aufnahme eines 11 Monate alten Jungen bei seit einigen Wochen zunehmender Apathie, Bewegungsarmut und Trinkschwäche mit einem Gewichtsstillstand seit 5 Monaten. Zuletzt war Erbrechen nach den Mahlzeiten hinzugekommen. Aufgrund einer Entwicklungsverzögerung erhielt der Junge Ergotherapie.

## 2) Somatische Parameter:

Gewicht: 6935 g (<3.P.), Länge: 70cm (<3.P.), KU: 41,8 cm (<3.P.).

## 3) Diagnostik:

BB: Hb 5,7 g/dl, MCV 103,6 fl.

Vitamin B12 im Serum: 59 pg/ml.

Homocystein im Plasma: 156,5  $\mu\text{mol/l}$ .

MMA-Ausscheidung im Urin: 995 mmol/mol Krea, erhöhte Ausscheidung von 3-Hydroxypropionsäure und Methylcitrat.

MRT Schädel: erhebliche supratentorielle Atrophie, Subduralergüsse rechts >links mit Mittellinienverlagerung um 3-4 mm.

EEG vor Komplikation: leichte Allgemeinveränderung, Zeichen erhöhter zerebraler Erregbarkeit im Schlaf temporal linksbetont.

## 4) Weitere Diagnostik:

Acylcarnitinprofil: freies Carnitin erniedrigt, Propionylcarnitin im Normbereich.

Lipase im Serum: 220 U/l.

Sono Abdomen: aufgelockerte Struktur des Pankreasschwanzes.

MRT Abdomen: keine Pankreasläsionen.

Knochenmarkspunktionen: hyperzelluläres Knochenmark mit Proliferation der megaloblastär veränderten Erythropoese. Dysgranulo- und Dysmegakaryopoese.

## 5) Therapie:

1 x Erythrozytentransfusion.

Vitamin B12 0,2  $\mu\text{g/kg/d}$  über 2 Tage, entsprechend 1,4  $\mu\text{g/d}$ ,

anschließend 20  $\mu\text{g/kg/d}$  entsprechend 140  $\mu\text{g/d}$  über 10 Tage und

20  $\mu\text{g/kg/1 x Woche}$ , entsprechend 140  $\mu\text{g}$  1 x /Woche über 1 Woche.

Im Rahmen der Komplikation erneut täglich i.v. mit Reduzierung.

Ab etwa der 7. Woche Vitamin B12 200 µg/d oral, Beendigung unklar.

Folsäure- und Eisensubstitution.

#### 6) Komplikationen:

Ab Dosissteigerung bzw. ab 3. Behandlungstag traten periorale Automatismen mit heftigem Schmatzen und Nuckeln sowie Myoklonien der Arme auf.

Ca. 3 Wochen nach Beginn der Behandlung kam es zu Anfallsserien kurzer Episoden mit Blickdeviation nach rechts oben, Speichelfluss und Klonien der rechten Hand. Klinisch bestand der Verdacht auf eine leichte schlaffe Parese des rechten Armes. Elektroenzephalographisch zeigte sich eine schwere rechts posteriore Funktionsstörung mit Einlagerung von einzelnen ETP. Im MRT des Schädels ließ sich eine neu aufgetretene Signalalteration im Bereich des Nucleus caudatus und Nucleus lentiformis rechts sowie des temporalen Kortex rechts nachweisen. Die Liquordiagnostik zeigte einen erhöhten Eiweißwert und eine leichte Pleozytose. Ein infektiöses Geschehen wurde bei fehlendem Erregernachweis für unwahrscheinlich gehalten.

Differentialdiagnostisch und in Zusammenschau mit den sonographischen Befunden wurde ursächlich von einer transienten Ischämie und einem lokalisierten Hirnödem ausgegangen. Die morphologischen Befunde waren im Verlauf unter Defektheilung mit temporalbetonter rechts-hemisphärischer Hirnatrophie rückläufig.

Es erfolgte eine kontinuierliche Gabe von Hydrokortison zur Hirnödemprophylaxe. Die Substitution von Vitamin B12 wurde zunächst wieder täglich fortgeführt und bei hohen Vitamin B12-Serumspiegeln im weiteren Verlauf sukzessive reduziert. Zusätzliche Gabe von Vitamin B6.

Die symptomatische Epilepsie wurde zunächst mit Phenobarbital, im Verlauf mit Levetiracetam und Topiramate behandelt. Bei Persistieren der Epilepsie wurde eine Dexamethasonstoßtherapie begonnen.

## 6) Outcome

Im Alter von 1,5 Jahren zeigte der Patient eine psychomotorische Retardierung, die alle Entwicklungsbereiche betraf. Der Bailey-Score im Alter von knapp 2 Jahren ergab einen kognitives Entwicklungsalter von 12 Monaten. Motorisch lag ebenfalls ein Entwicklungsrückstand vor.

## 8) Ursachen:

Nachweis einer atrophischen Gastritis mit Gedächtnisproblemen bei der Mutter.

Laborwerte der Mutter:

BB: nicht vorhanden.

Vitamin B12 im Serum: 150 ng/l.

Vitamin B12 in der Muttermilch: 30 ng/l.

Parietalzell-Ak positiv, Intrinsic-faktor-Ag negativ.

Ösophagogastroduodenoskopie: atrophische Gastritis.

## **4.2 Analyse der Daten**

Es wurden 10 Patienten mit einem symptomatischen Vitamin B12-Mangel in den ersten 13 Lebensmonaten und 1 Geschwisterkind mit einem asymptomatischen Vitamin B12-Mangel anhand ihrer Krankengeschichten retrospektiv untersucht.

### **4.2.1 Präsentation der Symptomatik**

Das Manifestationsalter des Vitamin B12-Mangels lag zwischen 20 Lebenstagen und 13 Lebensmonaten, in 7 von 10 Fällen trat die Symptomatik zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat auf.

In 5 von 8 Fällen lagen zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung 2-4 Wochen (Patient 2,3,6,7, und 9). Im längsten Fall waren 7 Monate bis zur Diagnosestellung vergangen (Patient 1). Tendenziell erfolgte die Diagnosestellung bei jüngeren Kindern mit geringerer Latenz zum Auftreten der ersten Symptome als bei Kindern über einem halben Jahr.

Die Symptomatik, mit der sich der Vitamin B12-Mangel präsentierte, war in allen untersuchten Fällen ähnlich. Im Vordergrund stand die neurologische Symptomatik, die bei allen Patienten aus 3 Komponenten bestand:

- 1) Vigilanzminderung
- 2) Minderung des Muskeltonus
- 3) Störung der psychomotorischen Entwicklung, die von einer Entwicklungsverzögerung über einen –stillstand bis zu einer –regression mit Verlernen der bereits erworbenen Fähigkeiten reichte.

Hinzu kamen in einzelnen Fällen unterschiedliche neurologische Symptome von zerebralen Krampfanfällen über Myoklonien und andere Bewegungsstörungen. Bei den jüngeren Kindern (<6 Monate) ließ sich häufiger eine Entwicklungsregression beobachten, bei älteren kam es zu einem -stillstand bzw. einer -verzögerung.

Über die neurologische Symptomatik hinaus wiesen alle Patienten bis auf das Neugeborene eine Gedeihstörung auf. Anamnestisch wurde in allen Fällen von einer unzureichenden Nahrungsaufnahme berichtet. Alle Patienten waren zum Beginn der

Symptomatik noch voll gestillt, Zufütterungsversuche waren wegen Ablehnung der Kinder gescheitert.

Patient	Alter bei Manifestation (Lebensmonate)	Alter bei Aufnahme (Lebensmonate)	Differenz	Vigilanz	Neurolog. Symptomatik
1	6	13	7 M	unauffällig	MH, EV
2	4	5	3 Wo	gemindert	MH, ER
3	3	4	3 Wo	gemindert	MH, ER, (BS)
4	6	10	4 M	gemindert	MH, ES
5	-	4		-	-
6	5	6	3 Wo	gemindert	MH, ER
7	2. LT	20.LT	2,5 Wo	unauffällig	M, KA
8	4	6	2 M	gemindert	MH, ER
9	8	9	1 M	gemindert	MH, M, KA
10	5	10	5 M	gemindert	MH, EV
11	9	11	2 M	gemindert	MH, EV

*Tabelle 1: Darstellung von Manifestationsalter, Aufnahmealter, Zeitdifferenz, neurologischer Symptomatik*

MH- muskuläre Hypotonie

EV- psychomotorische Entwicklungsverzögerung

ES- psychomotorischer Entwicklungsstillstand

ER- psychomotorische Entwicklungsretardierung

M- Myoklonien

BS- Bewegungsstörung

KA- zerebraler Krampfanfall



#### 4.2.2 Somatische Parameter

Das Gewicht von 6 der 10 symptomatischen Patienten lag zum Zeitpunkt der Manifestation bereits auf oder unterhalb der 3. Perzentile. Zwei Patienten lagen zwischen der 10.-25. Perzentile. Nur das Neugeborene überschritt die 50. Gewichtszentile. Bei Patient 2 und 5 fehlt leider die Dokumentation der somatischen Parameter.

Bezüglich des Kopfumfanges lagen die gemessenen Werte von 7 der 10 symptomatischen Patienten unterhalb der 50. Perzentile, einmal unterhalb der 3. (Patient 11), zweimal auf der 10. (Patient 3 und 4). Da in den meisten Fällen die Ausgangswerte nicht bekannt waren, kann eine Stagnation des Kopfumfangswachstums mit mikrozephaler Entwicklung hier nur vermutet werden, immerhin liegen praktisch alle Werte unterhalb der 50. Perzentile. Die KU-Maße von Patient 2, 5 und 8 fehlen.

Patient	Gewicht (Gramm) / Perzentile	KU (cm)/ Perzentile
1	8000 / <3	46 /25-50
2	fehlt	fehlt
3	4700 / <3	41 / 10
4	7220/ <3	44,2 /10
5	fehlt	fehlt
6	7200/ 10-25	44 / 25-50
7	4100 /75	35 / 50-75
8	6000 / <3	fehlt
9	7545 / 10-25	45 /50
10	7460 /3	45/25
11	6935 /<3	41,8 /<3

*Tabelle 2: Darstellung von Körpergewicht und Kopfumfang zum Manifestationszeitpunkt*

### **4.2.3 Diagnostik**

#### **4.2.3.1 Vitamin B12 im Serum:**

Bei allen 10 Patienten, auch dem asymptomatischen, war das Vitamin B12 im Serum deutlich unterhalb des altersabhängigen Normwertes. Die Werte variierten zwischen 30 und 139 ng/l, der Medianwert lag bei 70 ng/l. Bei einem Patienten (Patient 4) wurde der Vitamin B12-Spiegel erst nach Bolusgabe bestimmt und ist deshalb nicht zu verwenden.

#### **4.2.3.2 Auswirkungen auf das Blutbild (Hb/MCV):**

Zur Beurteilung der initialen Hb- und MCV-Werte müssen die altersabhängigen Grenzwerte berücksichtigt werden (14). Diese sind in der Tabelle 3 für jeden Patienten mit aufgeführt. Trotz der mit einer großen Schwankungsbreite versehenen Hb-Absolutwerte (3,2 g/dl minimal – 13,2 g/dl maximal) liegen die Hb-Werte von 9 der 10 symptomatischen Patienten unterhalb oder auf der altersabhängigen 2,5 –Perzentile, zwei davon sogar sehr deutlich darunter. Nur ein Patient wies einen normwertigen Hb-Wert auf (Patient 2). Ähnlich verhält es sich mit den MCV-Werten. Berücksichtigt man die 95%-RI –Intervalle als altersabhängige Normwerte, so liegen 7 der 10 symptomatischen Patienten im makrozytären Bereich, einer grenzwertig (Patient 6) und zwei im Normbereich (Patient 2 und 7).

#### **4.2.3.3 MMA-Ausscheidung:**

Alle untersuchten Patienten wiesen eine deutlich erhöhte Ausscheidung von MMA im Urin auf. Sofern genannt überschritten die Werte die Normwerte um das Hundertfache, häufig fanden sich in den Unterlagen nur semiquantitative Angaben.

Da die MMA einen funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels darstellt, ist dies bei bereits erniedrigten Vitamin B12-Spiegeln im Serum zu erwarten.

#### **4.2.3.4 Weitere Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels:**

Bei 8 Patienten (2,4,6,7,8,9,10,11) wurde das Homocystein im Plasma bestimmt, bei 6 Patienten lag es oberhalb des altersabhängigen Normwertes, bei 2 Patienten (6,7) im Normbereich.

Ein Acylcarnitinprofil wurde in 5 Fällen abgenommen und zeigte bei 2 Patienten eine Verschiebung der Acylcarnitine.

#### 4.2.3.5 Zerebrale Bildgebung:

Bei 8 von 11 Patienten wurde eine zerebrale Bildgebung mittels MRT Schädel durchgeführt. In 7 Fällen zeigte diese einen pathologischen Befund einer unterschiedlich stark ausgeprägten Hirnatrophie, teilweise begleitet von einer Myelinisierungsverzögerung. In einem Fall (Patient2) zeigte sich ein Normalbefund. Drei Patienten (3, 5, 7) wurden ausschließlich mittels Sonographie untersucht, die in allen Fällen einen Normalbefund zeigte. Einer dieser Patienten (5) war der asymptotische Junge, der aufgrund des zuvor bei der Schwester aufgetretenen Vitamin B12-Mangels vorgestellt wurde.

#### 4.2.3.6 EEG:

8 der 11 Patienten erhielten eine initiale EEG-Diagnostik vor Beginn der Therapie. In 5 Fällen ließ sich eine Verlangsamung, einmal begleitet von einer Rhythmisierung nachweisen. Bei einem Patienten (11) zeigten sich zusätzlich epilepsietypische Potentiale.

Patient	Hb (g/dl) / MCV (fl)  altersabh. Perzentile 2,5 für Hb (g/dl)  95% RI für MCV (fl)	Vit. B12 (pg/ml)	MMA im Urin  (mmol/mol Krea oder mg/g Krea)	Homocystein (µmol/l)	Acylcarnitin- profil	Zerebrale Bildgebung	EEG
1	10,7/105  11,1/65- 84	62,7	erhöht	n.b.	n.b.	MRT path	o.B.
2	11,7/ 91  10,3/76- 97	42	erhöht	103	path	MRT o.B.	o.B.
3	8,3/ 106  9,9/80-	68	701 mg/g Krea	n.b.	n.b.	Sono o.B.	n.b.

	101						
4	9,3/107 11,1/65-84	n.b.	2561 mg/g Krea	40,9	n.b.	MRT path	n.b.
5	11,8/95	80	fehlt	n.b.	n.b.	Sono o.B.	n.b.
6	6,4/90 10,7/72-90	30	2826 mmol/mol Krea	7,0	o.B.	MRT path	path
7	13,4/104 15,4/101-119	139	117 mg/g Krea	o.B.	o.B.	Sono o.B.	o.B.
8	3,2/110 10,3/76-97	70	147 mmol/mol Krea	92,1	n.b.	MRT path	path
9	11,1/96 11,3/69-85	63	erhöht	122,3	o.B.	MRT path	path
10	9,6/108 10,7/72-90	122	1000 mmol/mol Krea	50,3	n.b.	MRT path	path
11	5,7/104 11,4/70-86	59	995 mmol/mol Krea	156	path	MRT path	path

*Tabelle 3: Darstellung der diagnostischen Parameter (Labor, zerebrale Bildgebung, EEG)*

n.b.- nicht bestimmt

path- pathologisch

o.B.- ohne pathologischen Befund

#### 4.2.4 Therapie

Bei allen Fällen wurde sofort nach Diagnosestellung eine Therapie mit Vitamin B12 eingeleitet. Bei allen 10 symptomatischen Patienten wurde zunächst mit einer parenteralen (intravenösen, intramuskulären oder subcutanen) Applikation gestartet. Nur der asymptomatische Patient 5 erhielt von Beginn an eine orale Therapie.

Die parenterale Applikation erfolgte teils als Cyano-, teils als Hydroxycobalamin. In fast allen Fällen (9 von 10) wurde unabhängig des Körpergewichtes mit einer Dosierung von 1000 µg /d gestartet, dies entspricht bezogen auf das jeweilige Körpergewicht einer Startdosis zwischen 71-212 µg/kg/d. Der Medianwert der initialen Substitutionsdosis lag bei 148 µg/kg/d. Einzig Patient 11 wurde von Beginn an mit einer deutlichen niedrigeren Initialdosis von 16,7 µg/kg/d behandelt.

Die initiale Therapie wurde zwischen 1 und 12 Tagen beibehalten.

Nach diesem Zeitraum wurde in der Regel auf eine orale Therapie mit Cyanocobalamin umgestellt. Nur Patient 1 wurde nach der initialen intravenösen Applikation über einen nicht angegebenen Zeitraum subcutan therapiert. Patient 2 erhielt nach der initialen subcutanen Therapie über 9 Tage kein weiteres Vitamin B12.

Bei den restlichen 9 Patienten schwankte die orale Erhaltungsdosis zwischen 0,7 und 44,6 µg/kg/d. Der Zeitraum der Substitution wurde in den meisten Fällen nicht präzise dokumentiert.

Patient	Initialdosis (µg/kg/d) / Dauer (Tage)/ Applikationsform	Kumulative Initialdosis (µg/kg)	Erhaltungsdosis (µg/kg/d) / Dauer (Monate)/ Applikationsform
1	125 / 1 /iv 62,5 /6/iv Gemittelt 71/7/iv	500	44,6 /4/s.c.
2	1000 abs/9/sc		-
3	212 / 3 / i.m.	636	17 /?/ p.o.

4	139 / 1 /i.m.	139	2,6 /?/ p.o.
5	-	-	150 abs/6/p.o.
6	139 /5/ i.m.	695	7,0 /3/ p.o.
7	212/ 4 /i.v.	848	6,2 /3 /p.o.
8	?	? 6 kg	?
9	133 / 1 / i.v. 133/6/i.m.	931	0,7 / ? /p.o.
10	133 /12/i.v.	1596	19/?/i.m.
11	0,2/2/i.v. 20/10/i.v. Gemittelt 16,7/12/i.v. Nach Komplikation: 20/20/i.v.	153     + ca. 3000	28/?/p.o.

*Tabelle 4: Darstellung der Vitamin B12-Dosierung*

#### **4.2.5 Komplikationen**

Bei 7 von 10 symptomatischen Kindern traten, teils auch mehrere zentralnervöse Komplikationen auf. Bei 6 Kindern zeigten sich diese während der initialen Substitutionsphase. Nur Patient 8 entwickelte erst im Anschluss an die Akutphase eine BNS-Epilepsie.

Bei 5 Kindern manifestierten sich zentrale Bewegungsstörungen in Form von Myoklonien, Tremor und /oder Ataxie zwischen dem 2. und 5. Behandlungstag.

5 Kinder entwickelten zerebrale Krampfanfälle und/oder hypersynchrone Aktivität im EEG. Einmalig kam es während dieser initialen Phase zur Ausbildung eines Status epilepticus, der zumindest elektroenzephalographisch über Tage persistierte (Patient1). Bei Patient 9 kam es am 2. Tag unter dem bestehenden fieberhaften Infekt zu einem

fieberassoziierten generalisierten Krampfanfall. Patient 2 zeigte initial Anfallsäquivalente in Form von Apnoen mit Bradykardie, die auf Phenobarbital sistierten und bildete am 15. Tag, d.h. 6 Tage nach Absetzen der subcutanen Vitamin B12-Gabe, eine Hypsarrhythmie ohne klinische Anfallsmuster aus. Ein weiterer Patient (Patient 8) entwickelte 2 Monate nach Beginn der Therapie eine Hypsarrhythmie mit BNS-Anfällen. Patient 11 zeigte 3 Wochen nach Beginn der Substitution fokale Anfallsreihen, die ein morphologisches Korrelat ischämischer oder entzündlicher Genese im MRT-Bild zeigten. Es erfolgte eine antikonvulsive Therapie mit Phenobarbital, Levetiracetam, Topiramaten und in Folge Dexamethasonstößen.

Patient	Bewegungsstörung	Zerebrale Erregbarkeitssteigerung
1	Myoklonien, Tremor	Status epilepticus
2	keine	Anfallsäquivalente (Apnoe, Bradykardie) Hypsarrhythmie (keine KA)
3	keine	keine
4	Myoklonien	keine
5	keine	keine
6	keine	keine
7	keine	keine
8	keine	Hypsarrhythmie, BNS-Epilepsie
9	Myoklonie, Ataxie	Fieberassoziiertes KA
10	Myoklonie	keine
11	Myoklonie, schlaffe Monoparese des Armes	Symptomatische fokale Epilepsie

Tabelle 5: Darstellung der Komplikationen

#### 4.2.6 Outcome

Alle Kinder wurden in Spezialambulanzen zur Entwicklungskontrolle nachuntersucht. Aufgrund des unterschiedlichen Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurden unterschiedliche Testverfahren angewandt. Ziel war es, eine möglichst standardisierte Aussage zum psychomotorischen Entwicklungsstand des Kindes zu erhalten.

Zur Auswertung werden die Patienten in 3 Outcome-Gruppen eingeteilt:

- 1) regelrechte psychomotorische Entwicklung
- 2) vorhandene Entwicklungsrückstände in Teilbereichen, mindestens ein Entwicklungsbereich altersgerecht
- 3) globale Entwicklungsretardierung (mentale und motorische Entwicklung betroffen)

Bei einer regelrechten psychomotorischen Entwicklung ist der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und Entwicklungstest unerheblich. Bei einem pathologischen Testergebnis mit Entwicklungsstörung muss der Test wenigstens 12 Monate nach Beginn der Erkrankung durchgeführt worden sein, um ein repräsentatives Ergebnis bezüglich des Outcomes darzustellen.

Erfreulicherweise können 4 der Patienten (Patient 5,6, 8,9) der ersten Gruppe, also einem altersgerechten bis altersgrenzwertigen psychomotorischen Entwicklungsstand zugeordnet werden.

Weitere 5 Patienten (Patient 2,3,4,7,10) zeigen eine nur in Teilbereichen auffällige Entwicklung. Bei Patient 7 besteht eine motorische Entwicklungsverzögerung, während die mentale Entwicklung altersgerecht ist. Bei Patient 2 ist die sprachliche Entwicklung leicht verzögert, motorisch ist der Entwicklungsstand altersgrenzwertig. Patient 3 und 4 zeigen bei normaler, teils sogar überdurchschnittlicher Intelligenz Defizite in Teilbereichen (Visomotorik, räumliche Wahrnehmung, Feinmotorik). Patient 10 weist Defizite im sprachlichen und kognitiven Bereich auf.



Bei Patient 1 besteht eine Entwicklungsverzögerung aller Bereiche, die zwischen 3 Monaten und 1,5 Jahren bezüglich der Sprachentwicklung variiert und ist somit der Gruppe 3 zugeordnet worden.

Patient 11 weist ebenfalls eine kombinierte Entwicklungsverzögerung auf und muss der Outcome-Gruppe 3 zugeordnet werden.

Patient	Regelrechte psychomotorische Entwicklung	Entwicklungsrückstand in Teilbereichen	Globale Entwicklungsretardierung
1			+
2		+	
3		+	
4		+	
5	+		
6	+		
7		+	
8	+		
9	+		
10		+	
11			+

*Tabelle 6: Outcome nach Klassifizierung in 3 Gruppen*

#### 4.2.7 Ursache

Ein symptomatischer Vitamin B12-Mangel im Säuglingsalter ist abgesehen von angeborenen Stoffwechselstörungen des Vitamin B12-Stoffwechsels alimentär, d.h. bei voll gestillten Säuglingen, maternal bedingt.

Die hier untersuchten Patienten waren alle voll gestillt und hatten Beikost bis zum Aufnahmezeitpunkt abgelehnt.

Bei 6 von 11 Müttern wurde der Vitamin B12-Spiegel bestimmt. Dabei lagen alle gemessenen Serumspiegel unterhalb des Normwertes bzw. im unteren Normbereich.

Bei 5 Müttern (Patient 2,6,8,9,11) ließ sich anhand der Autoantikörperkonstellation (Parietalzell-Autoantikörper, Intrinsic-Faktor-Antigen) und der Ösophagogastroduodenoskopie eine atrophische Autoimmungastritis als Ursache der Vitamin B12-Malabsorption und der konsekutiven perniziösen Anämie nachweisen. Zwei der Mütter (6,8) beschrieben eine Sensibilitätsstörung als neurologische Manifestation. Die Mutter von Patient 2 war asymptomatisch. Bei der Mutter von Patient 11 lagen neuropsychologische Probleme und eine Gedächtnisstörung vor.

Bei zwei der Patientenmütter (3,7) ließ sich eine vegane Ernährung als Ursache identifizieren. Zwei Mütter ernährten sich vegetarisch (1,4 und 5). Bei Patient 1 wurde das ausschließliche Stillen über das 1. Lebensjahr hinaus in Zusammenhang mit der vegetarischen Ernährung als Ursache interpretiert. Die Mutter der Geschwisterkinder 4 und 5 ernährte sich nur bis zur Schwangerschaft vegetarisch, anschließend gemischt. Während der 2. Schwangerschaft wurde prophylaktisch eine orale Substitution mit Vitamin B12 durchgeführt. Trotzdem ließ sich beim Kind im Alter von 4 Monaten ein unterhalb des Normbereiches liegender Vitamin B12-Spiegel ohne klinische Symptome nachweisen. Hier muss von einer mütterlichen Malabsorption ausgegangen werden, so dass eine atrophische Gastritis mit perniziöser Anämie in Folge vermutet werden kann. Eine derartige Diagnostik wurde nicht durchgeführt, so dass die Ursache hier unklar bleibt. Bei Patientinmutter 10 bestand keine fleischfreie Ernährung, eine Resorptionsstörung wurde nicht abgeklärt.

Mutter	Ursache	Vitamin B12-Spiegel (pg/ml)
1	vegetarisch	n.b.
2	PA	90
3	vegan	n.b.
4	veget. /unklar	168
5	veget./unklar	-
6	PA	138
7	vegan	238
8	PA	-
9	PA	-
10	?	286
11	PA	150

*Tabelle 7: mütterliche Ursachen und Vitamin B12-Spiegel*

veget.- vegetarische Ernährung

PA- perniziöse Anämie

n.b.- nicht bestimmt

## 4.3 Korrelationen

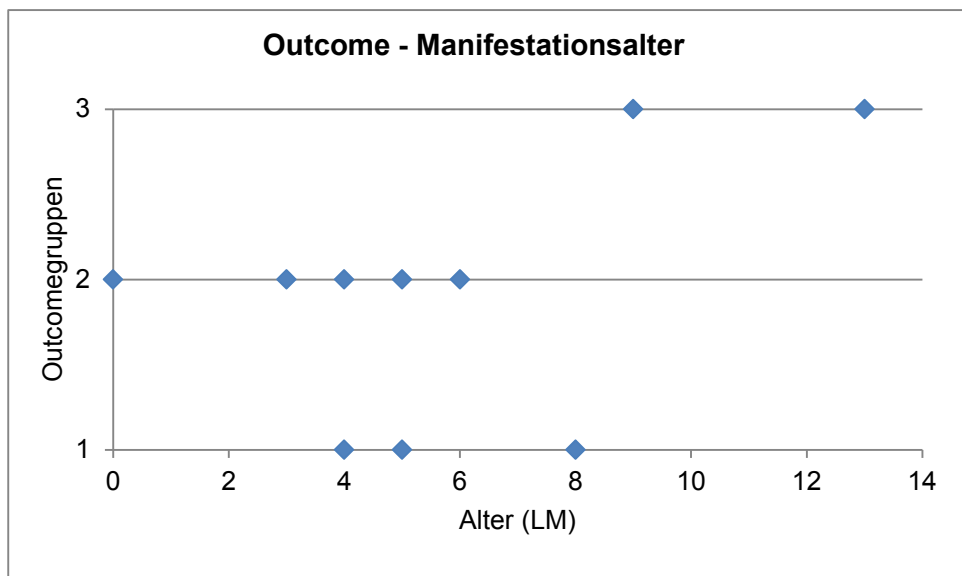
### 4.3.1 Korrelation nach Outcome

Im Folgenden soll geprüft werden, ob und ggf. welche der untersuchten Parameter einen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben können. Hierzu werden die möglichen Einflussfaktoren mit dem Outcome korreliert.

Untersuchte Einflussfaktoren auf das Outcome:

- 1) Alter bei Manifestation
- 2) Zeitdifferenz Symptombeginn – Therapiebeginn
- 3) Vitamin B12 im Serum bei Diagnosestellung
- 4) Hämoglobin bei Diagnosestellung
- 5) Kumulative und Initialdosierung der Vitamin B12-Substitution
- 6) Auftreten von Komplikationen
- 7) Mütterliche Ursache

#### 4.3.1.1 Outcome in Abhängigkeit des Manifestationsalters

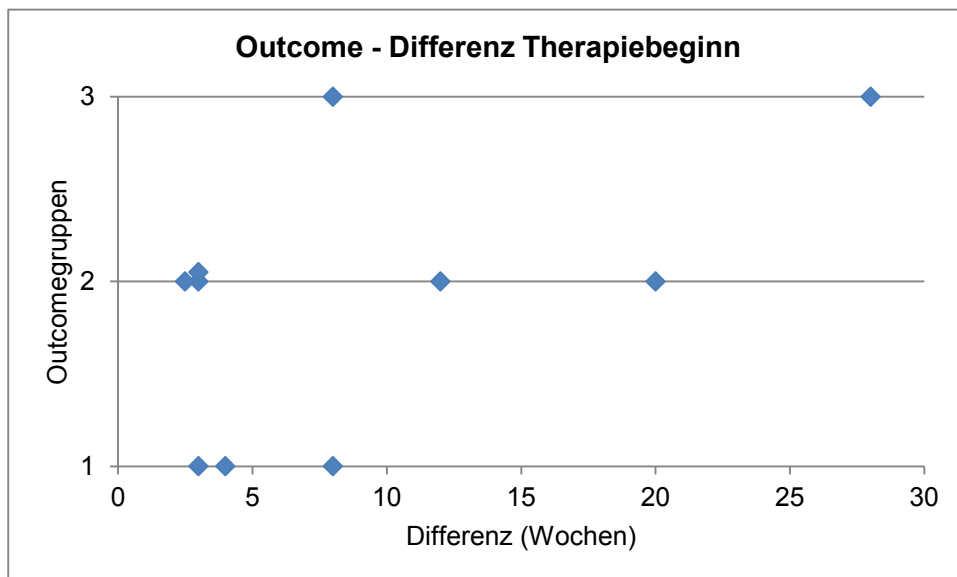


Grafik 1: Outcome in Abhängigkeit des Manifestationsalters

In dieser Darstellung fällt auf, dass bei beiden Patienten mit der schlechtesten Outcomegruppe 3 der Vitamin B12-Mangel erst in höherem Alter, d.h. oberhalb des 8.

Lebensmonats, symptomatisch wurde. Bei allen anderen Patienten zeigten sich die Symptome der Manifestation früher. Zwischen den Outcomegruppen 1 und 2 lässt sich kein Unterschied in Bezug auf das Manifestationsalter feststellen.

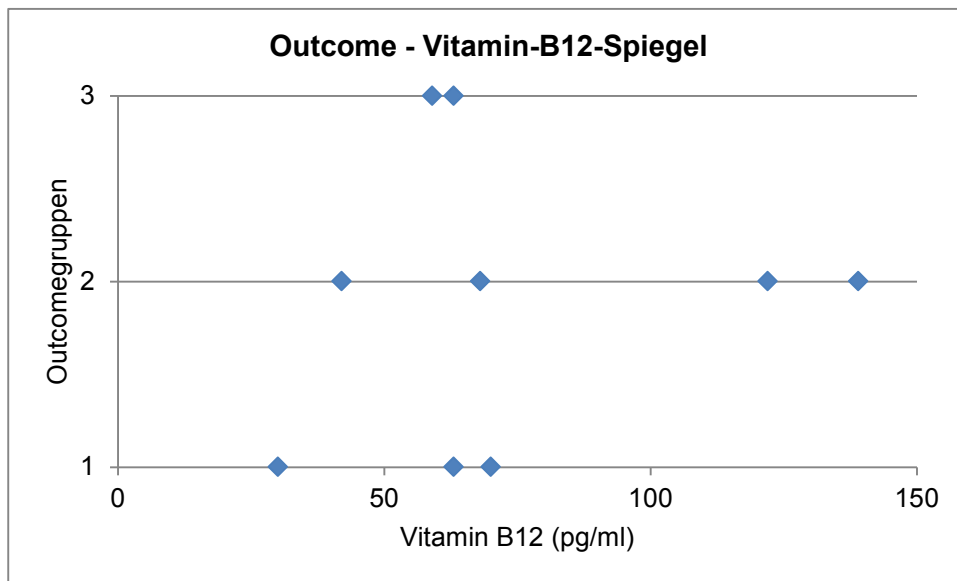
#### 4.3.1.2 Outcome in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn



Grafik 2: Outcome in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn

Die grafische Darstellung lässt eine Abhängigkeit des Outcomes von der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn vermuten. Je kürzer das Zeitintervall bis zum Einsetzen einer adäquaten Substitutionstherapie, desto besser scheint das Outcome. Insbesondere bei einem Fall (Patient1) der Outcomegruppe 3 lässt sich eine große Latenz bis zum Therapiebeginn nachweisen. Aber auch in der Outcomegruppe 2 sind längere Latenzen bis zum Therapiebeginn zu finden, die in der besten Outcomegruppe 1 komplett fehlen. Hier liegen alle Zeitdifferenzen  $\leq 8$  Wochen.

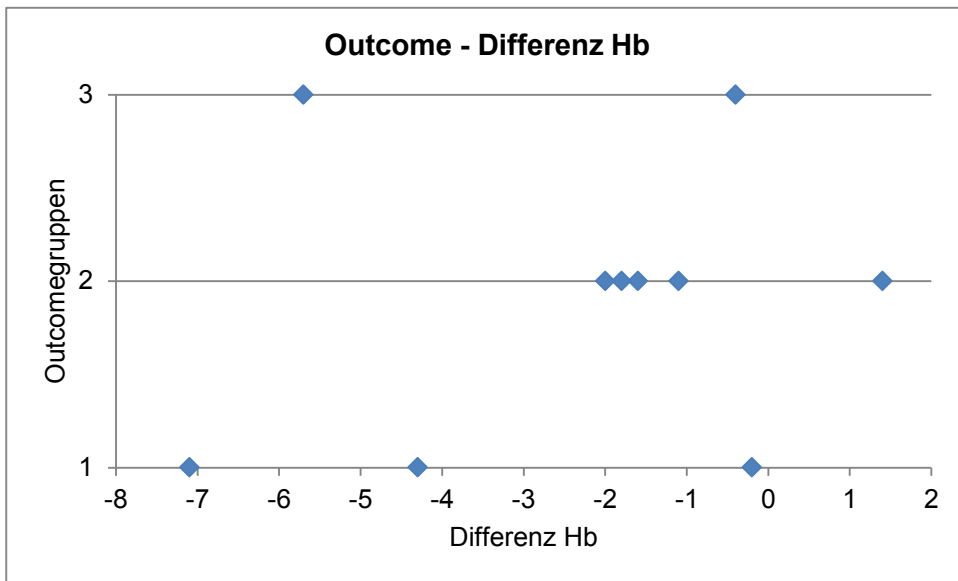
### 4.3.1.3 Outcome in Abhängigkeit des Vitamin B12-Spiegels



Grafik 3: Outcome in Abhängigkeit des Vitamin B12-Spiegels

Ein Patient der Outcomegruppe 2 wurde aufgrund des fehlenden Vitamin B12-Wertes nicht in der Grafik berücksichtigt. Eine Abhängigkeit zwischen der Outcomegruppe und dem Vitamin B12-Spiegel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose kann anhand der vorliegenden Grafik nicht erstellt werden. Abgesehen von 2 Vitamin B12-Spiegeln, die über 120 pg/ml liegen und deren Patienten der Outcomegruppe 2 zugeordnet werden können, liegen die restlichen Vitamin B12-Spiegel unabhängig der Outcomegruppe in einem relativ engen Bereich zwischen 30 und 70 pg/ml.

#### 4.3.1.4 Outcome in Abhängigkeit der Hb-Wert-Differenz

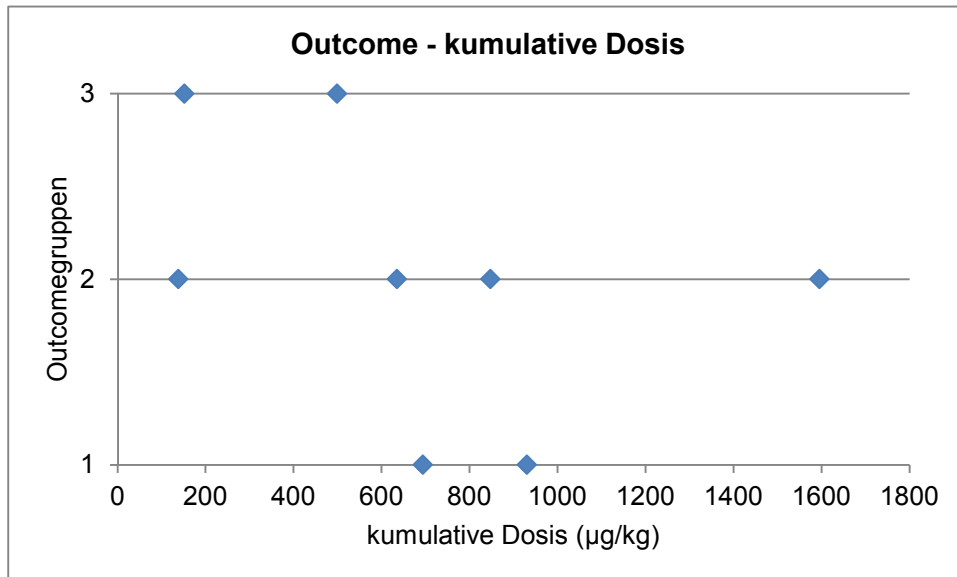


Grafik 4: Outcome in Abhängigkeit der Hb-Wert-Differenz

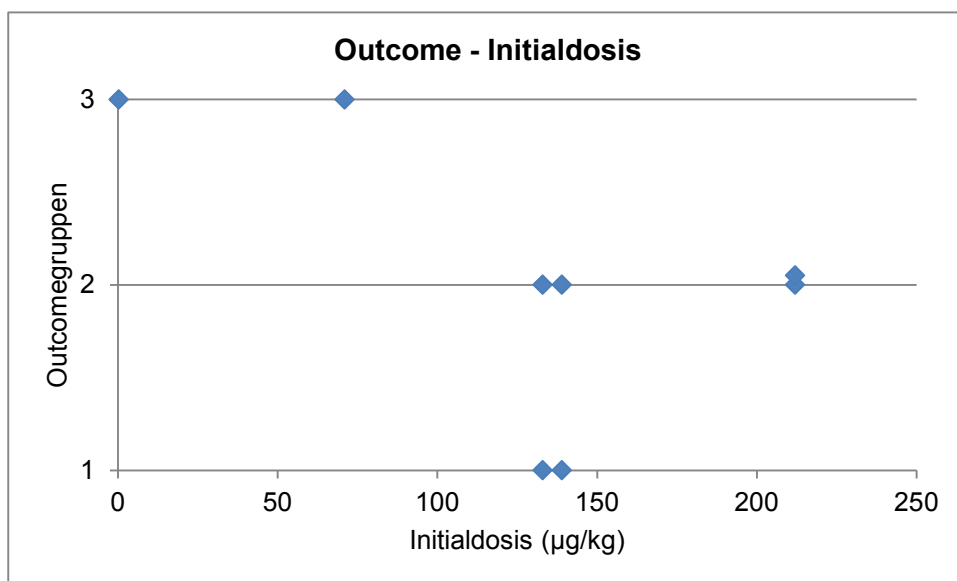
In der Grafik wurde aufgrund der deutlichen Altersabhängigkeit nicht der absolute Hb-Wert bei Diagnosestellung dargestellt, sondern die Differenz aus dem gemessenen Wert und dem altersabhängigen unteren Normwert (2,5 Perzentile entsprechend AWMF-Leitlinie). Je weiter sich somit der dargestellte Wert im negativen Bereich befindet, desto größer ist der Abstand vom Normwert, d.h. desto pathologischer der Wert.

Bezogen auf die Outcomegruppe lässt sich keine Korrelation zum Hb feststellen. Eine deutliche Hb-Reduzierung trat sowohl in der Outcomegruppe 1 als auch 3 auf. Die meisten Patienten wiesen nur eine geringe Hb-Reduzierung, also geringgradige Anämie auf. Ein Patient war nicht anämisch.

#### 4.3.1.5 Outcome in Abhängigkeit von der Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)



Grafik 5: Outcome in Abhängigkeit der kumulativen Vitamin B12-Dosis



Grafik 6: Outcome in Abhängigkeit der initialen Vitamin B12-Dosis

Jeweils ein Patient der Outcomegruppe 1 und 2 konnte aufgrund der fehlenden präzisen Dosierungsangaben nicht in den beiden Grafiken berücksichtigt werden.

Bezogen auf die kumulative, parenteral verabreichte Dosis von Vitamin B12 während der initialen Substitutionsphase scheinen geringe Dosen eher mit einem schlechten Outcome einherzugehen. Die Darstellung zeigt, dass bei einer kumulativen Dosis von

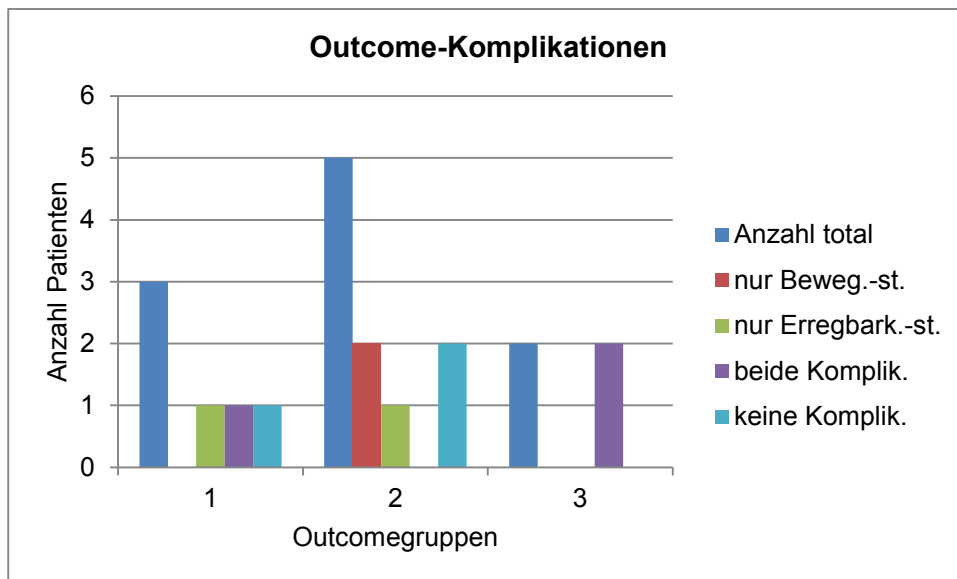


weniger als 600 µg/kg die Patienten bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung der Outcomegruppe 2 und 3 zugeordnet werden mussten. Die Outcomegruppe 1 ließ sich nur oberhalb einer kumulativen Dosierung von 600 µg/kg nachweisen. Ein ähnliches Bild zeigt sich bezogen auf die Startdosis an Vitamin B12. Auch hier ging eine Eingruppierung in der ungünstigen Outcomegruppe 3 mit einer geringeren Initialdosis unter 100µg/kg als in den anderen Outcomegruppen einher.

#### 4.3.1.6 Outcome in Abhängigkeit vom Auftreten von Komplikationen

Patient	Bewegungsstörung	Erregbarkeitssteigerung	Outcome Gruppe
1	+	+	3
2		+	2
3			2
4	+		2
6			1
7			2
8		+	1
9	+	+	1
10	+		2
11	+	+	3

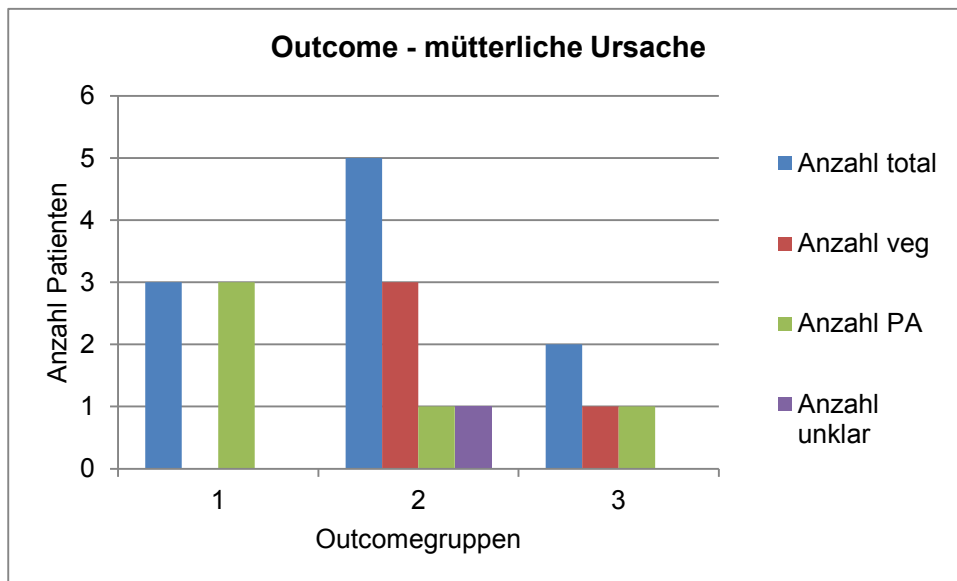
*Tabelle 8: Outcome in Abhängigkeit von Komplikationen*



*Grafik 7: Outcome in Abhängigkeit von Komplikationen*

Wie die Grafik zeigt, ist eine schlechte Prognose bei unseren Patienten immer mit dem Auftreten beider Komplikationen (Bewegungsstörung und Epilepsie) assoziiert. Diese Doppelmanifestation an Komplikationen ließ sich allerdings auch bei einem Patienten der günstigen Outcomegruppe 1 feststellen. Alle anderen Patienten wiesen unabhängig der Outcomegruppe 1 oder 2 keine oder maximal eine Komplikation auf.

#### 4.3.1.7 Outcome in Abhängigkeit von der mütterlichen Ursache



Grafik 8: Outcome in Abhängigkeit der mütterlichen Ursache

Entsprechend der Grafik wiesen die Mütter aller 3 Patienten der günstigen Outcomegruppe 1 eine perniziöse Anämie als Ursache für den Vitamin B12-Mangel auf. In der Outcomegruppe 2 hingegen überwogen die Mütter, bei denen als Ursache des Vitamin B12-Mangels eine vegane/vegetarische Ernährung gefunden werden konnte. Hierunter auch Patient 4, bei dem wie zuvor erwähnt, statt der vegetarischen Ernährung eine Resorptionsstörung als Ursache angenommen werden muss, aber nicht abgeklärt wurde. Würde man Patient 4 als PA werten, wäre in der Outcomegruppe 2 das Verhältnis zwischen vegan und perniziöser Anämie gleich. In der Outcomegruppe 3 sind die beiden Ursachen ebenfalls je einmal vertreten. Auch bei Patient 1 aus der Outcomegruppe 3 ist unklar, ob die vegetarische Ernährung bei voll gestilltem Kind über das 1. Lebensjahr hinaus tatsächlich die Ursache darstellt.

### **4.3.2 Korrelation nach Komplikationen**

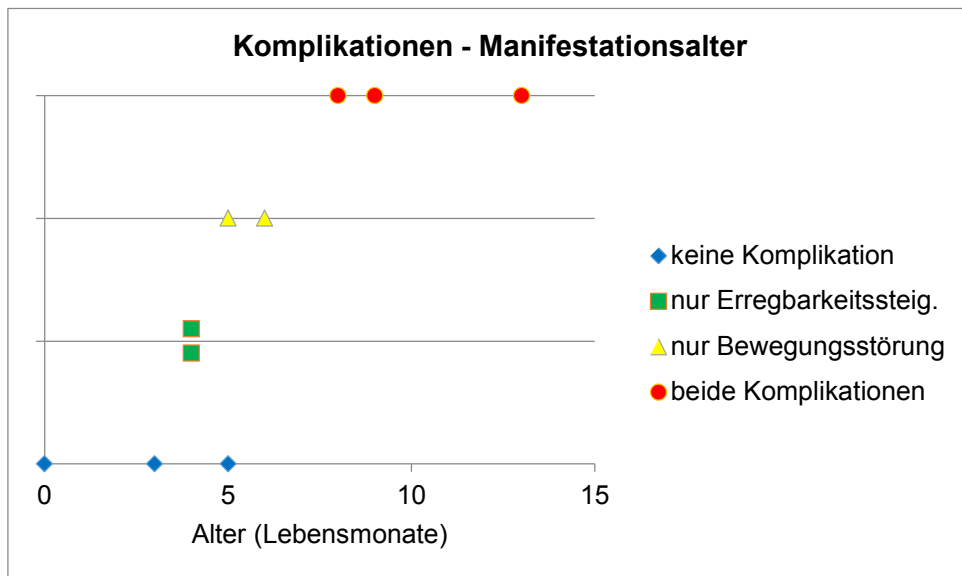
In Analogie zum vorherigen Abschnitt soll im Folgenden ein möglicher Einfluss der zuvor aufgeführten Faktoren auf das Auftreten von Komplikationen dargestellt werden.

Bezüglich des Auftretens von Komplikationen wird zwischen dem Auftreten einer zentralen Bewegungsstörung und der Steigerung der zerebralen Anfallsbereitschaft mit oder ohne Auftreten von zerebralen Anfällen unterschieden. Bei der Hälfte aller untersuchten Patienten ließ sich eine Bewegungsstörung nachweisen, bei der Hälfte eine Epilepsie. Jedoch gab es 3 Patienten, bei denen beide Komplikationen beobachtet werden konnten, während bei ebenfalls 3 Patienten keine der beiden Komplikationen auftraten.

Untersuchte Einflussfaktoren auf die Ausbildung einer zentralnervösen Komplikation:

- 1) Alter bei Manifestation
- 2) Zeitdifferenz Symptombeginn – Therapiebeginn
- 3) Vitamin B12 im Serum bei Diagnosestellung
- 4) Hämoglobin bei Diagnosestellung
- 5) Kumulative und Initialdosierung der Vitamin B12-Substitution
- 6) Mütterliche Ursache

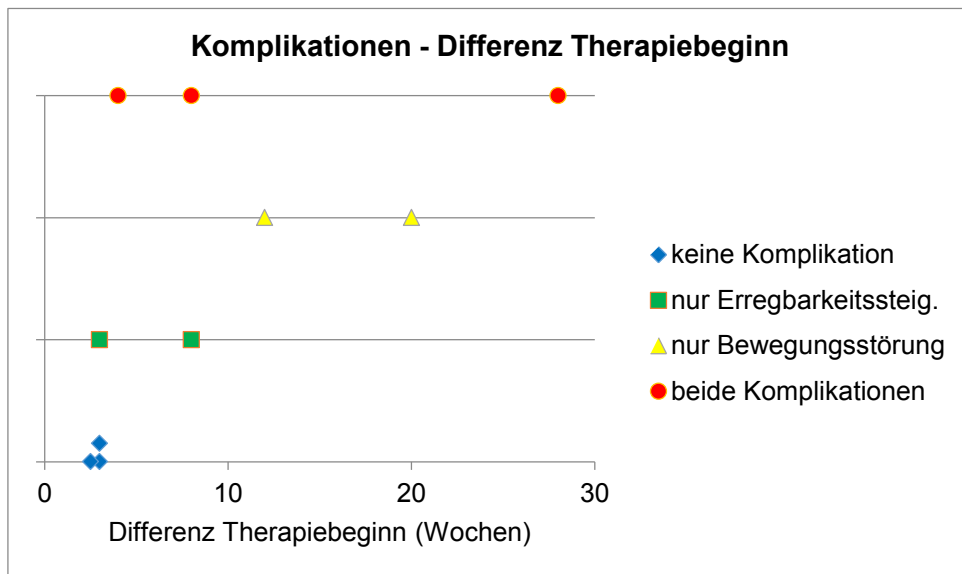
#### 4.3.2.1 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Manifestationsalters



Grafik 9: Komplikationen in Abhängigkeit des Manifestationsalters

In der Grafik wird ein Zusammenhang zwischen dem Manifestationsalter und der Ausbildung von Komplikationen suggeriert. Es zeigt sich, dass eine Manifestation in jüngerem Lebensalter (< 5 LM) in aller Regel nicht mit dem Auftreten von Komplikationen einhergeht, während mit zunehmendem Manifestationsalter die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Komplikation zuzunehmen scheint. Oberhalb des 8. LM konnte bei allen untersuchten Patienten das Auftreten beider Komplikationen nachgewiesen werden.

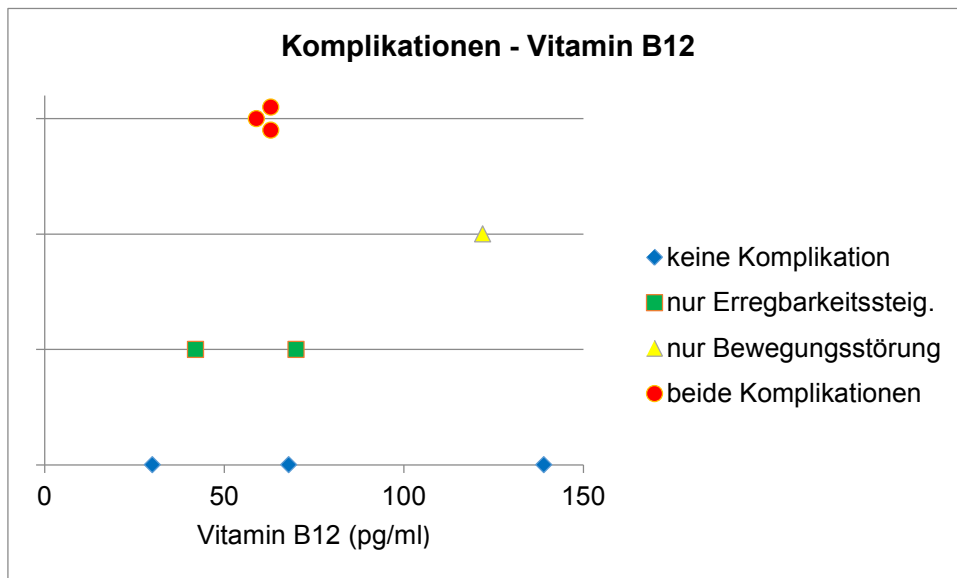
#### 4.3.2.2 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn



Grafik 10: Komplikationen in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn

Die obige Grafik vermittelt den Eindruck, dass ein Fehlen von Komplikationen in erster Linie bei einer sehr kurzen Differenz zwischen Manifestation und Therapiebeginn (<3 Wochen) zu beobachten ist. Eine Häufung des Auftretens beider Komplikationstypen mit zunehmender Differenz von Symptom- zu Therapiebeginn lässt sich jedoch nicht nachweisen.

#### 4.3.2.3 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Vitamin B12-Spiegels

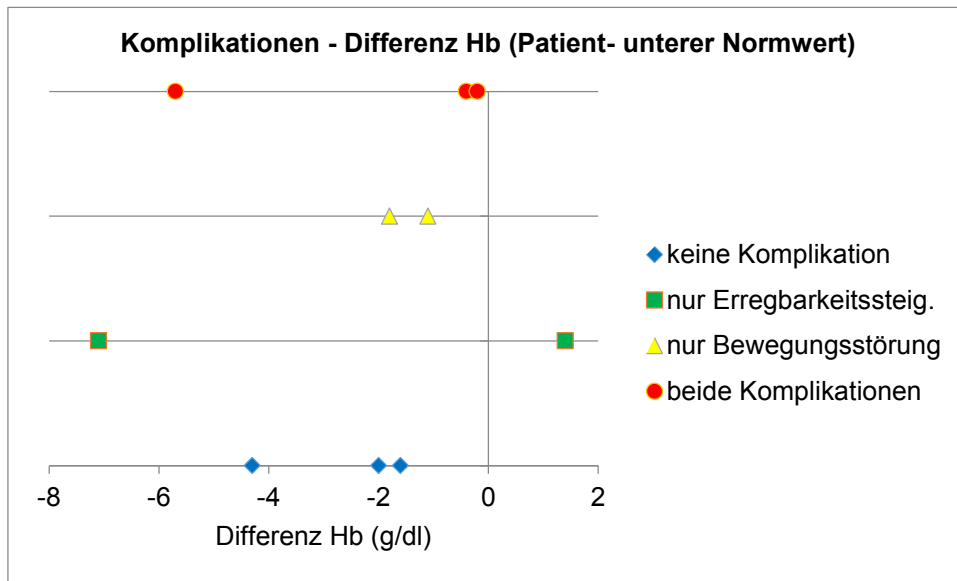


Grafik 11: Komplikationen in Abhängigkeit des Vitamin B12-Spiegels

Ein Patient, bei dem eine Bewegungsstörung jedoch keine Erregbarkeitssteigerung vorlag, wurde in der Grafik aufgrund des fehlenden Vitamin B12-Wertes nicht aufgeführt.

Eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Komplikation und dem initialen Vitamin B12-Spiegel lässt sich nicht sicher nachweisen. Die Vitamin B12-Spiegel der komplikationsfreien Patienten liegen weit gestreut. Alle Patienten, die eine Erregbarkeitssteigerung aufwiesen, entweder isoliert oder in Kombination mit einer Bewegungsstörung, zeigten recht niedrige Vitamin B12-Spiegel (<70 pg/ml).

#### 4.3.2.4 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der Hb-Wert-Differenz

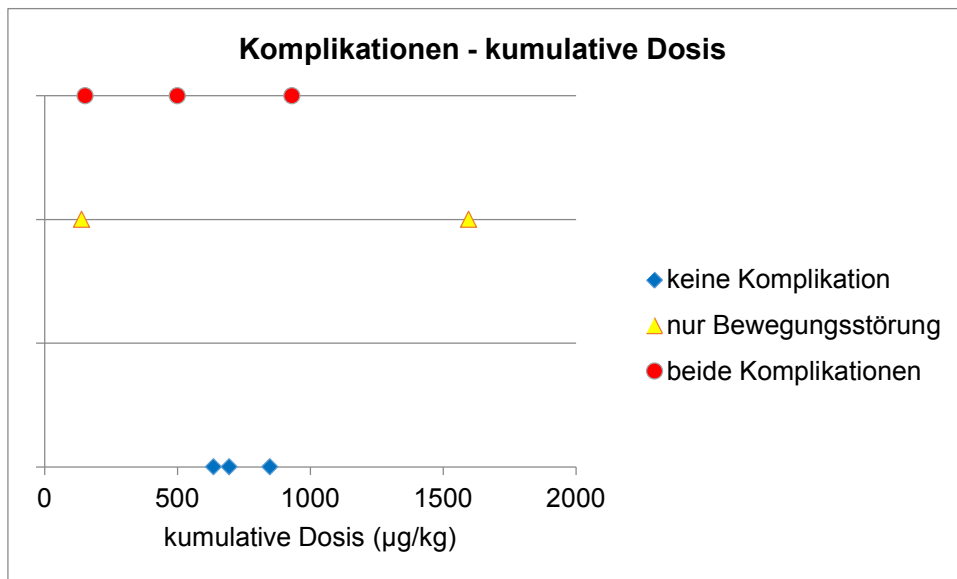


Grafik 12: Komplikationen in Abhängigkeit der Hb-Wert-Differenz

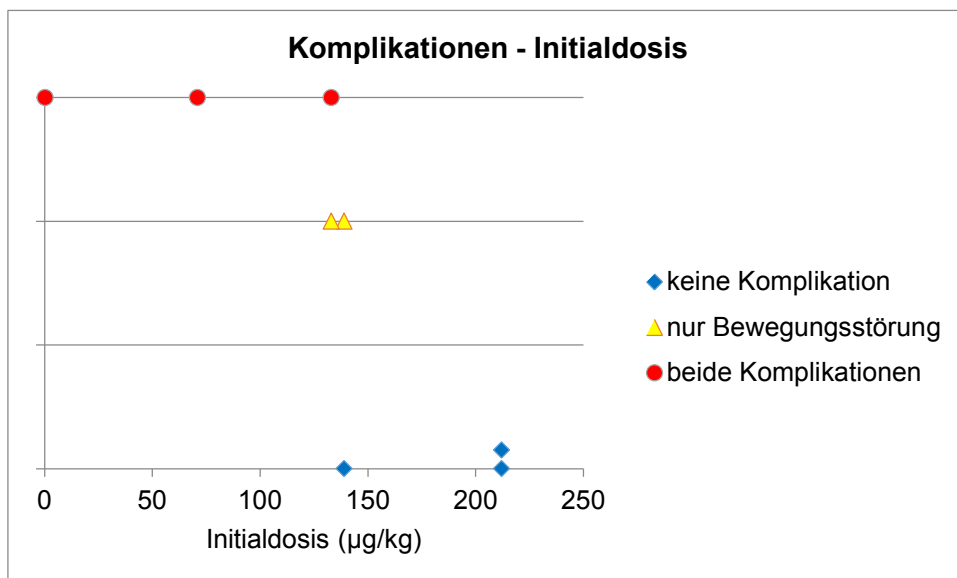
Die Grafik zeigt, dass sich keine Korrelation zwischen der Hb-Abweichung von der Norm und dem Auftreten von Komplikationen nachweisen lässt.



#### 4.3.2.5 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von der Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)



Grafik 13: Komplikationen in Abhängigkeit der kumulativen Vitamin B12-Dosis



Grafik 14: Komplikationen in Abhängigkeit der initialen Vitamin B12-Dosis

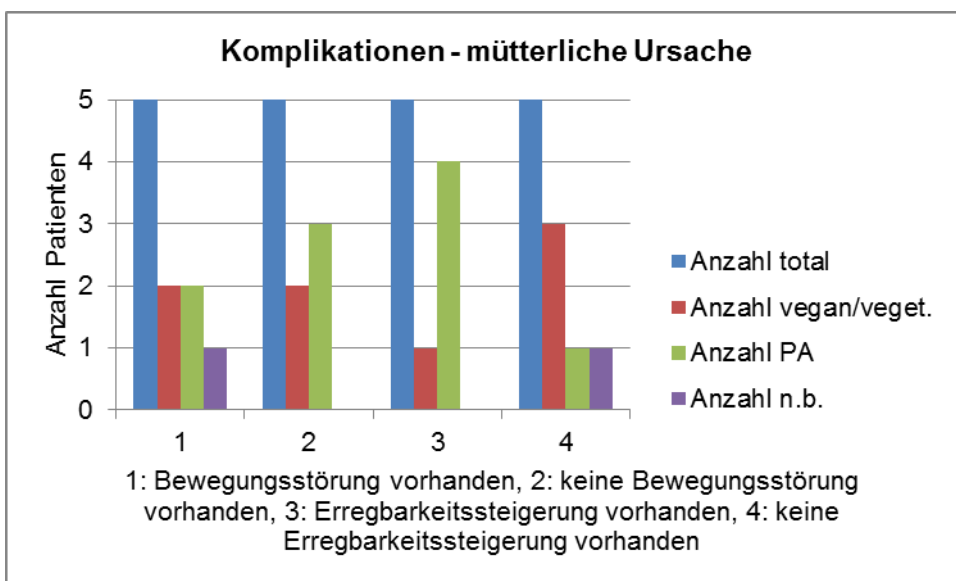
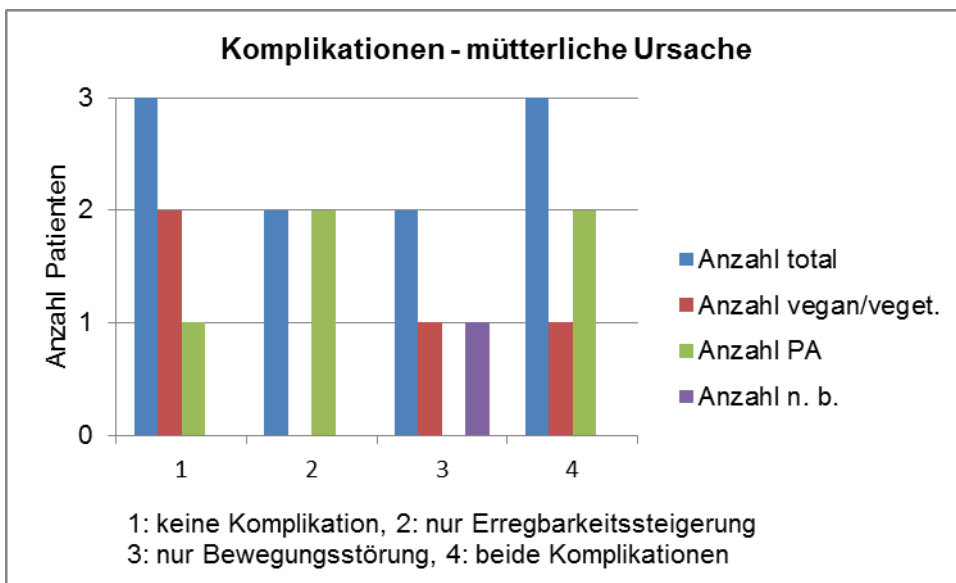
Beide Patienten der Gruppe „isoliertes Auftreten einer Erregbarkeitssteigerung“ werden aufgrund fehlender Dosierungsangaben in den Grafiken nicht aufgeführt.

Grafik 14 lässt eine bessere Prognose in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit einer möglichst hohen Initialdosis an Vitamin B12 vermuten. Bei

Initialdosen unter 140 µg/kg/d kam es zum Auftreten beider Arten von Komplikationen, bei Dosen oberhalb davon hingegen nicht.

Jedoch lässt sich keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der kumulativen Dosis an Vitamin B12 über den parenteralen Substitutionszeitraum erkennen.

#### 4.3.2.6 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von der mütterlichen Ursache



Grafik 15a+b: Komplikationen in Abhängigkeit der mütterlichen Ursache

Während die mütterliche Ursache des Vitamin B12-Mangels für das Auftreten einer Bewegungsstörung offensichtlich keine Rolle spielt (2 Patientinnen mit veganer Ernährung und 2 Patientinnen mit perniziöser Anämie in der Gruppe der Bewegungsstörung versus 2 bzw. 3 in der Gruppe ohne Bewegungsstörung), lässt sich beim Auftreten einer zerebralen Erregbarkeitssteigerung wesentlich häufiger eine perniziöse Anämie als mütterliche Ursache nachweisen (4 versus 1). Genau umgekehrt zeigt es sich bei der fehlenden Erregbarkeitssteigerung, die häufiger bei veganer Ernährung (3 versus 1) beobachtet wird.

## Kapitel 5: Diskussion

In dieser Arbeit wurden retrospektiv Krankengeschichten von 10 Patienten im 1. und 2. Lebensjahr ausgewertet, die durch einen symptomatischen Vitamin B12-Mangel auffielen.

Der Vitamin B12-Mangel ist im Säuglingsalter am häufigsten alimentär bedingt, d.h. bei voll gestillten Säuglingen lässt sich in der Regel eine maternale Ursache finden. Wäre diese maternale Ursache frühzeitig während der Schwangerschaft bzw. der Stillzeit bekannt, ließen sich durch eine adäquate Substitution der Mutter Schäden beim Kind, die häufig irreversibel sind, verhindern.

Somit handelt es sich unter idealen Voraussetzungen um eine vermeidbare Erkrankung. Da die betroffenen Mütter jedoch häufig asymptomatisch sind, ist die frühzeitige Identifizierung schwierig.

Im Folgenden werden die im Teil 2 der Auswertung analysierten Daten nach folgenden Punkten diskutiert.

### 1. Klinische Präsentation der Symptomatik

#### 2. Outcome

a) im Vergleich zu fünf älteren Publikationen

b) Gründe für eine mögliche Relevanz folgender Einflussfaktoren auf das Outcome:

- Manifestationsalter (Vergleich zwischen dieser und älteren Arbeiten)
- Zeitdifferenz Symptom- und Therapiebeginn (Vergleich zwischen dieser und älteren Arbeiten)
- Labordiagnostik
- initiale und kumulative Substitutionsdosis
- maternale Ursache (Vergleich zwischen dieser und älteren Arbeiten)

### 3. Komplikationen

a) Gründe für eine mögliche Relevanz folgender Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen:

- Manifestationsalter
- Labordiagnostik
- initiale und kumulative Substitutionsdosis
- maternale Ursache

### **5.1 Präsentation der Symptomatik**

Der Großteil unserer Patienten mit Vitamin B12-Mangel wurde zwischen dem 4. und 6, Lebensmonat symptomatisch. Es ist davon auszugehen, dass die pränatal angelegten Vitamin B12-Speicher zu diesem Zeitpunkt bei unzureichender Zufuhr über die Muttermilch aufgebraucht sind und sich klinische Symptome ausbilden (4). Nur bei einem unserer Patienten bestand dieser Mangel bereits in der Neugeborenenphase, was auf bereits fehlende Cobalaminspeicher durch bereits unzureichenden Transport in der Schwangerschaft schließen lässt.

Das Imerslund-Gräsbeck-Syndrom, welches zu den angeborenen Cobalamin-Stoffwechselstörungen gehört, ist durch einen fehlenden bzw. gestörten Transport von Cobalamin in den Enterozyten aufgrund eines Intrinsic-Faktor/Cobalamin-Rezeptor-defektes gekennzeichnet. Klinisch kommt es bei dieser Störung neben der Anämie und neurologischen Symptomen zu einer Proteinurie. Beim Imerslund-Gräsbeck-Syndrom genauso wie beim angeborenen Mangel an Intrinsic-Faktor treten die Symptome typischerweise erst nach dem 1. Lebensjahr auf, da erst zu diesem späten Zeitpunkt die fetalen Cobalaminspeicher beim Kind aufgebraucht sind. Da die Mütter der Kinder mit angeborenen Cobalaminstoffwechseldefekten in aller Regel normwertige Vitamin B12-Serumspiegel aufweisen, ist davon auszugehen, dass die fetalen Speicher größer sind und somit im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Vitamin B12-Mangel länger reichen. In Abhängigkeit von der Schwere des Defektes kann es bei den beiden oben genannten angeborenen Defekten sogar zum Auftreten von ersten Symptomen noch bis zum 5. Lebensjahr dauern.

Alle Patienten, bis auf das Neugeborene, präsentierten sich klinisch durch die neurologische Symptomtrias Vigilanzminderung, Muskelhypotonie und psychomotorische Entwicklungsverzögerung bzw. –regression. Bei älteren Säuglingen präsentierte sich das Krankheitsbild milder mit fehlender Regression der Fähigkeiten, sondern mit Verzögerung der Entwicklungsgeschwindigkeit. Gelegentlich waren eine Bewegungsstörung bzw. zerebrale Krampfanfälle das Initialsymptom. Hinzu kam bei praktisch allen Patienten eine Gedeihstörung.

Diese Art der klinischen Präsentation ist aus unterschiedlichen vorangegangenen Arbeiten bereits bekannt (6,11,12,13) und konnte durch unsere Übersicht bestätigt werden.

Wichtig zu betonen bleibt jedoch, dass eine Präsentation im Säuglingsalter stets mit einer unspezifischen neurologischen Symptomatik einhergeht. Im Umkehrschluss muss beim Vorliegen einer unklaren Entwicklungsverzögerung im Säuglingsalter ohne Zeitverlust der Ausschluss eines Cobalaminmangels durch geeignete Laborparameter (s.u.) erfolgen.

## **5.2 Outcome**

Besonderes Augenmerk wurde in der Auswertung unserer Patienten auf das Outcome gerichtet, und es wurde versucht, herauszufinden, ob und ggf. welche Parameter dieses positiv oder negativ beeinflussen können. Im Rahmen der Auswertung wurde der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf das Outcome analysiert und grafisch dargestellt. Dies soll im Folgenden diskutiert werden. Darüber hinaus sollen unsere Daten mit den Ergebnissen aus 5 älteren Publikationen verglichen werden.

Die Daten der älteren Arbeiten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	Ursache	Alter bei Symptombeginn (Monate)	Alter bei Therapiebeginn (Monate)	Differenz (Monate)	Outcomegruppe	Nachuntersuchung im Alter von
1	veg	8	14	6	1	10 J.
1	PA	10	14	4	1	9 J
1	veg	8	15	7	2	5 J.
1	PA	4	8	4	2	5 J.
1	veg	9	15	6	3	21 M
1	PA	3,5	8	4,5	n.b.	-
2	PA	3	4	1	3	7 J.
3	PA	6	9	3	3	2 J.
3	PA	6	14	8	1	2 J.
3	veg	11	17	6	2	2 J
3	veg	?	15	?	3	17 M
4	veg	5	12	7	n.b.	-
4	veg	6	7	1	1	2,5 J
4	veg	4	4	0	3	2 J
4	veg	6	11	5	1	2 J
4	veg	6	9	3	2	19 M.
4	veg	6	8	2	3	12 M.
4	diab	9	12	3	2	26 M.
5	n.b.	4	7,5	3,5	3	15 M
		6,6	10,8	3,9		

*Tabelle 8: Darstellung von Manifestationsalter, Aufnahmealter, Zeitdifferenz, Outcome in Übersichtsarbeiten*

PA- perniziöse Anämie

veg- vegane Ernährung

diab- diabetisch

n.b.- nicht bekannt

1: J Pediatr 1992 (Literaturliste 9)

2: Eur J Pediatr 2004 (Literaturliste 6)

3: Geburtsh Neonatol 2007 (Literaturliste 10)

4: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 (Literaturliste 5)

5: Neuropädiatrie 2011 (Literaturliste 13)

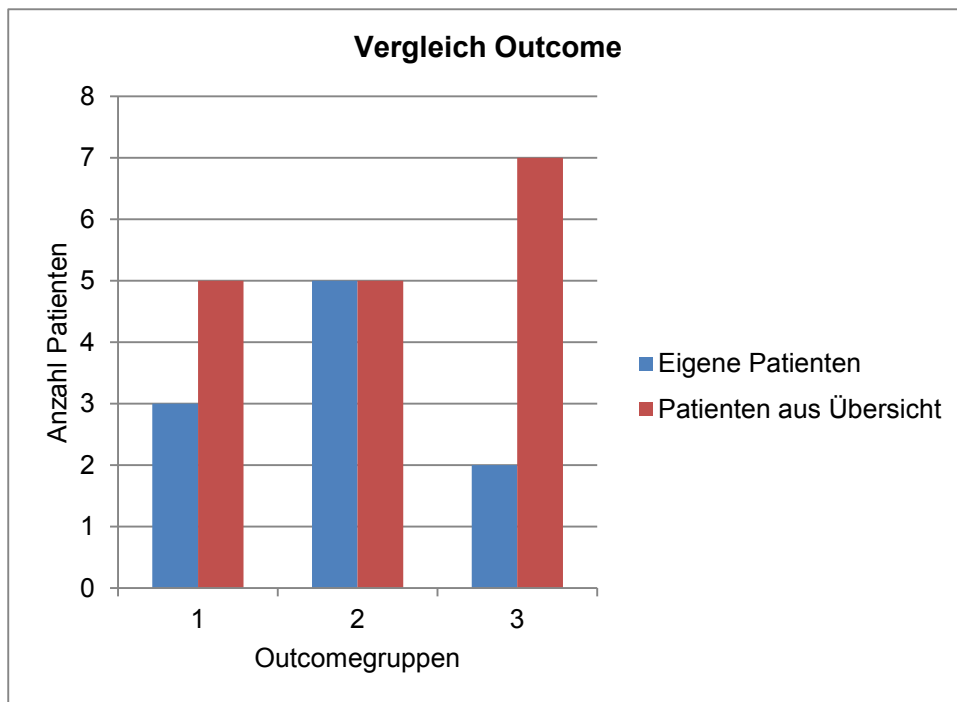
### **5.2.1 Vergleich des Outcomes zwischen eigenen Patienten und früheren Arbeiten**

In unserer Gruppe erreichten 3 der 10 symptomatischen Patienten in der Nachuntersuchung einen altersgerechten Entwicklungsstand. Die Hälfte aller Patienten wurde aufgrund von Defiziten im kognitiven oder motorischen Bereich der mittleren Outcomegruppe 2 zugeordnet. Nur 2 Patienten wiesen eine deutliche psychomotorische Entwicklungsverzögerung auf.

In den 5 aufgeführten Publikationen wurden insgesamt 19 Patienten dokumentiert. Bei zwei Patienten fehlt jedoch eine Nachuntersuchung, so dass eine Zuordnung zu einer der Outcomegruppen nicht möglich war. Somit können zum Vergleich mit den Patienten dieser Arbeit nur 17 Patienten aus den vorangegangenen Arbeiten berücksichtigt werden.

5 von 17 Patienten konnten der Outcomegruppe 1 zugeteilt werden, zeigten somit eine regelrechte psychomotorische Entwicklung. Weitere 5 Patienten gehörten zur mittleren Outcomegruppe 2, während 7 Patienten eine psychomotorische Retardierung aufwiesen und somit der Outcomegruppe 3 zugeordnet werden mussten.





*Grafik 16: Vergleich Outcome eigener Patienten mit älteren Übersichten*

Somit stellte in den früheren Arbeiten die schlechteste Outcomegruppe 3 mit mehr als einem Drittel der Patienten die größte Gruppe dar. In dieser Arbeit hingegen gehörte nur ein Fünftel der Patienten der ungünstigen Outcomegruppe 3 an. Die Anzahl der Patienten mit unauffälliger psychomotorischer Entwicklung, die der Outcomegruppe 1 angehören, blieb mit ca. einem Drittel der untersuchten Patienten in etwa gleich. In der jetzigen Arbeit gab es relativ zur Gesamtzahl der Patienten eine Zunahme der Patienten in der mittleren Outcomegruppe.

Somit scheint sich die Prognose bezüglich dem Auftreten einer irreversiblen Entwicklungsstörung bei Vitamin B12-Mangel im Säuglingsalter in den letzten Jahren verbessert zu haben. Die Gründe hierfür werden unter dem folgenden Punkt diskutiert.

### **5.2.2 Beurteilung der Relevanz verschiedener Einflussfaktoren auf das Outcome**

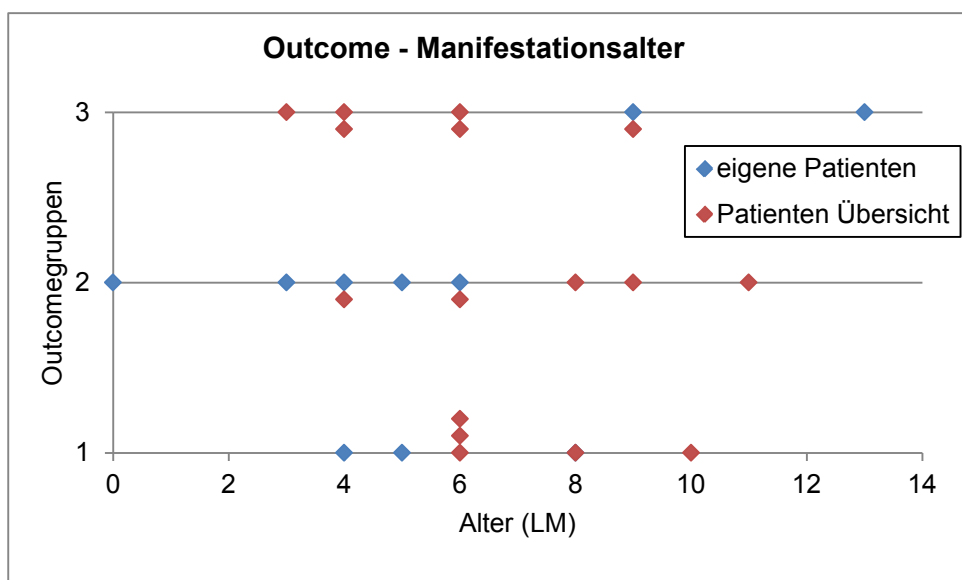
Im Folgenden wird die Relevanz der verschiedenen Einflussfaktoren auf das Outcome unter Berücksichtigung möglicher Ursachen diskutiert. Weiterhin wird bei drei der Einflussfaktoren anhand der zum Vergleich herangezogenen Publikationen deren Auswirkung auf das Outcome mit den Daten dieser Arbeit verglichen.

### 5.2.2.1 Manifestationsalter

### 5.2.2.2 Differenz zwischen Symptombeginn und Therapie

Der Parameter Manifestationsalter zeigte in der Übersicht vorangegangener Publikationen einen Median von 6,6 Monaten mit einer Variation zwischen 3 und 11 Monaten. In unserer Beobachtung zeigte das Manifestationsalter eine größere Bandbreite von 0 bis 13 Monaten, lag aber bezogen auf den Median mit 5 Monaten nur leicht darunter.

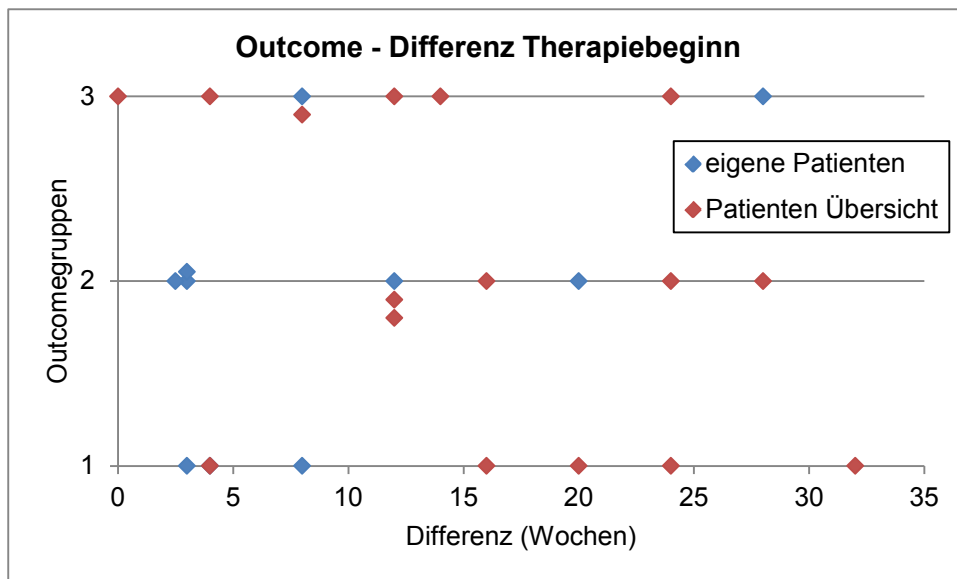
Die grafische Darstellung der Daten dieser Arbeit suggeriert eine schlechtere Outcomeprognose bei Manifestation in höherem Lebensalter. Dies lässt sich jedoch aus der Übersicht der früheren Arbeiten nicht ablesen.



Grafik 17: Outcome in Abhängigkeit des Manifestationsalters (eigene Patienten + Übersicht)

Die Differenz zwischen dem Beginn der Symptome und dem Beginn der Behandlung lag in der Übersicht zwischen 0 und 8 Monaten, der Median lag bei knapp 4 Monaten. Bei den Patienten dieser Arbeit erfolgte der Therapiebeginn bei dem Großteil bereits nach 2-4 Wochen, somit also deutlich früher.

Während sich bei unseren Patienten ein schlechteres Outcome bei einer längeren Latenz bis zum Einsetzen einer Substitutionstherapie zeigte, ist dies in der retrospektiven Übersicht nicht erkennbar.



*Grafik 18: Outcome in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn (eigene Patienten + Übersicht)*

Theoretisch muss davon ausgegangen werden, dass der Vitaminmangel desto ausgeprägter ist, je früher er sich klinisch manifestiert, d.h. der Vitamin B12-Speicher beim Kind desto geringer war. Somit müsste eine frühere klinische Präsentation mit einem ausgeprägteren Vitamin B12-Mangel gleichgesetzt werden und würde somit zunächst einmal ein schwereres Krankheitsgeschehen und somit eine ungünstigere Prognose suggerieren.

Erstaunlicherweise verhielt sich dieses in unserer Untersuchung umgekehrt.

Um dies zu verstehen, muss möglicherweise folgende Beobachtung berücksichtigt werden. Bei unseren Patienten ließ sich eine unterschiedliche klinische Präsentation des Mangels in Abhängigkeit des Manifestationsalters zeigen. Insbesondere bei einer Präsentation im höheren Säuglingsalter fiel eine eher schleichende psychomotorische Retardierung auf, so dass die Diagnose erst mit Latenz gestellt werden konnte. Bei einer Manifestation im jüngeren Säuglingsalter hingegen stellte sich das Krankheitsbild eher dramatisch mit Vigilanzminderung, Regression und Gedeihstörung dar, so dass in aller Regel eine frühere Diagnosestellung und dementsprechend Einleitung der Therapie erfolgte, was sich unter Berücksichtigung unserer Daten günstig auf das Outcome auswirkte.

Die Daten sprechen dafür, dass weniger der frühe Zeitpunkt des Auftretens eines Vitamin B12-Mangels, sondern hingegen die Dauer des Mangels den entscheidenden

ungünstigen Faktor bezüglich der Prognose darstellt. Unter dieser Annahme erklärt sich die Beobachtung, dass bei unseren Patienten die Zuordnung zur besseren Outcomegruppe mit einem frühen Manifestationsalter und einer geringen Latenz zwischen Manifestation und Symptombeginn einherging.

Da die Latenz bis zum Beginn einer adäquaten Substitution in den früheren Arbeiten deutlich höher lag (Medianwert 4 Monate), kann vermutet werden, dass dies im Vergleich der Arbeiten einen entscheidenden Faktor für die ungünstigere Prognose in der Übersichtsarbeit darstellte. Aus der grafischen Darstellung der Patienten aus den Übersichtsarbeiten lässt sich jedoch keinerlei Abhängigkeit zwischen Outcome und Therapielatenz ablesen, möglicherweise liegt das Zeitfenster für den Therapiebeginn im Bereich von maximal 4 Wochen und wurde somit bei den Übersichtspatienten in nahezu allen Fällen überschritten, so dass der Faktor Latenz bei diesen einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellte.

### **5.2.2.3 Diagnostik:**

#### **5.2.2.3.1 Vitamin B12-Spiegel**

#### **5.2.2.3.2 Hb-Wert-Differenz**

#### **5.2.2.3.3 MMA-Ausscheidung**

#### **5.2.2.3.4 Homozystein im Plasma**

Cobalamin ist im menschlichen Körper als Cofaktor an zwei Stoffwechselschritten beteiligt. Zum einen ist es in Form von Adenosylcobalamin beim Abbau von Aminosäuren und ungeradzahligen Fettsäuren, die jedoch in der Nahrung nicht vorkommen, an der von der Methylmalonyl-CoA-Mutase katalysierten Reaktion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA in den Mitochondrien beteiligt. Zum anderen ist es in Form von Methylcobalamin Kofaktor der Methionin-Synthetase, die im Zytosol die Remethylierung von Homocystein zu Methionin katalysiert. Bei einem unzureichenden Angebot an Cobalamin kommt es zu einer Inhibition der entsprechenden chemischen Reaktion. Durch einen Anstau der Vorstufen vor dem blockierten Stoffwechselschritt über die Methylmalonyl-CoA-Mutase kommt es zum Ansteigen von Propionylcarnitin und der Methylmalonsäure. Durch den unterbrochenen Umsatz an der Methionin-

Synthetase kommt es zu einer Erhöhung des Homozysteins. Die Methylmalonsäure-Ausscheidung im Urin sowie das Homozystein im Plasma stellen somit die funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels dar (2).

Der Vitamin B12-Mangel manifestiert sich klinisch über 3 Stadien (2). Zunächst kommt es zu einer Entleerung der Vitamin B12-Speicher. In diesem Stadium sind die Laborwerte unauffällig, und es bestehen keine klinischen Symptome. In der 2. Phase, der metabolisch-funktionellen Störung, werden die funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels (MMA im Urin, Homozystein im Plasma) auffällig. Symptome sind nur fakultativ vorhanden. Diese lassen sich obligat erst im dritten Stadium, der sog. klinischen Manifestation, nachweisen. Erst zu diesem Zeitpunkt lässt sich auch im Serum ein erniedrigter Vitamin B12-Spiegel nachweisen. Somit stellt der Vitamin B12-Spiegel im Serum einen unspezifischen und unsensiblen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels dar. Häufig wird dieser Wert jedoch routinemäßig bestimmt.

Kommt es aufgrund des maternalen Vitamin B12-Mangels zu einem unzureichenden Angebot an Vitamin B12 über die Muttermilch an das Kind, werden zunächst die kindlichen Vitamin B12-Speicher abgebaut. Zu diesem Zeitpunkt kann der Vitamin B12-Serumwert noch kompensiert werden und das Kind asymptomatisch sein, obwohl die funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels wie MMA und Homocystein bereits ansteigen.

Der zu niedrige Vitamin B12-Serumwert, wie er bei 8 von 10 unserer Patienten bestimmt werden konnte, zeigt also einen bereits fortgeschrittenen Mangel des Stadiums 3 mit dem Auftreten von Symptomen an. Bei allen unseren Patienten war die Ausscheidung der MMA deutlich erhöht, das Homozystein wurde bei 8 der 10 Patienten unserer Arbeit bestimmt und lag nur einmalig im Normbereich, sonst darüber. Dies bestätigt die Relevanz der funktionellen Marker MMA und Homocystein für die frühzeitige Diagnosestellung sowohl beim Kind als auch bei der Mutter, nach Möglichkeit durch Screening der Risikogruppen noch in der Schwangerschaft.

Verständlicherweise ist der erst spät pathologische und unspezifische Vitamin B12-Serumwert nicht mit dem Outcome der Patienten zu korrelieren.

Ein erniedrigter Holotranscobalamin(TC)-Spiegel im Serum stellt den frühesten Marker eines Vitamin B12-Mangels dar und ist ein Hinweis darauf, dass der Körper nicht über

ausreichend verwertbares Vitamin B12 verfügt und die Speicher sich bereits leeren. Das Holo-TC kann mittels Immunoassay bestimmt werden, hat sich aber in der Routinediagnostik bisher nicht durchgesetzt (2).

Abgesehen von der Bedeutung des Vitamin B12 für das zentrale Nervensystem, ist das Vitamin B12 entscheidend für einen regelrechten Ablauf der Hämatopoese. Vitamin B12-Mangel führt durch die Hypomethylierung zu einer Störung der DNS-Synthese aller drei Zellreihen des Knochenmarks und aufgrund einer ineffektiven Erythropoese zur Ausbildung einer makrozytären Anämie.

Auffällig war in der Auswertung unserer Patienten, dass sowohl der absolute Hb-Wert bei Diagnosestellung als auch die Abweichung des Hb-Wertes in Bezug auf den unteren altersabhängigen Normwert bei den unterschiedlichen Patienten stark variierte. Die meisten wiesen trotz des deutlichen Vitamin B12-Mangels nur eine milde Anämie mit leicht reduzierten Hb-Werten auf, bei einem Patienten ließ sich sogar keine Hb-Reduzierung nachweisen. Das MCV, welches bei einer Vitamin B12-Mangelanämie aufgrund der gestörten Erythropoese typischerweise erhöht ist, d.h. dass eine Makrozytämie vorliegt, war bei unseren 10 Patienten in 7 Fällen erhöht, in einem Fall an der oberen Altersnorm, in 2 Fällen aber auch normwertig. Hiermit lässt sich erneut nachweisen, dass weder der Hb-Wert noch der MCV-Wert einen ausreichend verlässlichen Parameter zum Ausschluss eines Vitamin B12-Mangels darstellen.

Es ist bekannt, dass bei Vitamin B12-Mangel die neurologischen Komplikationen den hämatologischen vorausgehen können. Dies lässt sich anhand unserer Daten gut belegen. Während alle 10 Patienten eine deutliche neurologische Symptomatik aufwiesen, war nur bei 2 von ihnen eine relevante Anämie nachweisbar.

Es muss vermutet werden, dass die Vitamin B12-abhängigen Funktionen im ZNS wie Bildung und Erhaltung der Myelinscheiden und die Neurotransmittersynthese gegenüber einem ungenügenden Vorhandensein von Vitamin B12 sensibler und früher reagieren als die Erythropoese. Somit kann die Hb-Wert-Veränderung sicher keinen relevanten Marker für eine Aussage über das Outcome und somit über die psychomotorische Entwicklung darstellen, was sich anhand unserer Daten zeigen ließ.

Interessant ist die Frage, ob diese größere Sensibilität des ZNS gegenüber Vitamin B12-Mangel eine Besonderheit des kindlichen ZNS mit seiner noch nicht

abgeschlossenen Myelinisierung und somit einem höheren Bedarf an Myelinsynthese darstellt. Ein Mangel an Myelin geht im Säuglingsalter mit einem unzureichenden Fortschreiten der Myelinisierung, also einer verzögerten Hirnreifung und in Folge einer Entwicklungsverzögerung einher. Im Erwachsenenalter geht die neurologische Symptomatik bei Vitamin B12-Mangel nur selten der hämatologischen und gastrointestinalen Symptomatik voraus, was eine geringere Sensibilität des ZNS für Vitamin B12-Mangel suggeriert. Typische klinische Manifestation ist eine Polyneuropathie durch Demyelinisierung.

Die Pathophysiologie der ZNS-Symptome bei Vitamin B12-Mangel ist bis heute nicht sicher geklärt. Es werden unterschiedliche Pathomechanismen diskutiert, die möglicherweise gemeinsam zur Ausbildung der klinischen Symptome beitragen:

a) Verzögerte Myelinisierung/Demyelinisierung:

Beteiligung der Methymalonyl-CoA-Mutase:

Eine Hypothese geht davon aus, dass es über den Anstau von Propionylcarnitin aufgrund des verminderten Umsatzes an der Methymalonyl-CoA-Mutase zu einem ungewöhnlich hohen Anfall von C15 und C17 –Fettsäuren kommt. Dadurch soll ein verändertes Myelin gebildet und in die Nervenscheiden eingebaut werden.

Beteiligung der Methioninsynthetase:

Andererseits konnte nachgewiesen werden, dass es zu einem unzureichenden Umsatz von Phosphatidylethanolamin zu Phosphatidylcholin kommt. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Lipide, die an der Struktur des Myelins beteiligt sind.

Phosphatidylcholin verbessert die Neurotransmission durch einen Effekt auf die Zellmembran. S-Adenosylmethionin (SAM), welches in Folge der Umwandlung von Homocystein zu Methionin an der Methioninsynthetase entsteht, stellt den Methylgruppendonator für die Umwandlung in Phosphatidylcholin dar. Bezüglich der gestörten Myelinisierung ist diese Reaktion wahrscheinlich entscheidend an der Pathogenese beteiligt (19).

Obwohl es nachgewiesenermaßen in Folge von Vitamin B12-Mangel zu abnormaler Myelinisierung bzw. Demyelinisierung kommt, kann die schnelle Besserung der neurologischen Symptome unter Vitamin B12-Gabe jedoch nicht auf strukturelle,

morphologische Änderungen des Myelins zurückgeführt werden. MR-spektroskopische Untersuchungen konnten zeigen, dass die Verminderung von Cholin und seinen Verbindungen noch nach dem Beginn der Vitamin B12-Substitution andauert (20).

#### b) Neurotransmittersynthese

Weiterhin kommt es durch die gestörte Reaktion an der Methioninsynthetase zu einer verminderten Umwandlung von Homocystein zu Methionin und somit zu einem Anstieg von SAH (S-Adenosylhomocystein) und einem Abfall von SAM (S-Adosylmethionin). In Folge wird nicht genügend Folat aus Tetrahydrofolat regeneriert. Durch die verminderte SAM: SAH-Ratio werden Methylierungsreaktionen, die z. B. für die Bildung von Proteinen, Lipiden und Neurotransmittern des ZNS notwendig sind, verhindert.

Die Reaktion an der Methioninsynthetase ist auch bei Kindern mit angeborenen Homocystein-Remethylierungsdefekten eingeschränkt. Diese weisen klinisch praktisch identische Symptome zum alimentären Vitamin B12-Mangel auf (18).

#### c) Ungleichgewicht zwischen neurotoxischen und neurotrophen Zytokinen

Bei erwachsenen Patienten mit Vitamin B12-Mangel konnten erhöhte Konzentrationen von Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha), einem Neurotoxin, und erniedrigte Konzentrationen von epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), einem neurotrophen Zytokin, gefunden werden. Wie im Tiermodell nachgewiesen werden konnte, kann die reduzierte Verfügbarkeit von SAM aufgrund der reduzierten Aktivität der Methioninsynthase zu einem Anstieg von TNF-alpha im ZNS führen (19).

#### d) Lactatanstieg

In der MR-Spektroskopie konnte bei kindlichem Vitamin B12-Mangel eine Anreicherung von Laktat in der grauen und weißen Substanz supra- und infratentoriell nachgewiesen werden. Dies ist ein Zeichen für einen gestörten, anaeroben Energiestoffwechsel der Neuronen. Es kann vermutet werden, dass die schnelle Symptombesserung nach Beginn der Vitamin B12-Substitution am ehesten auf der Wiederherstellung des gestörten Energiestoffwechsels beruht (20).

Darüber hinaus gibt es Überlegungen, die davon ausgehen, dass die hohe Methylmalonsäure das neurotoxische Agens darstellt. Vergleicht man die angeborenen Cobalamindefekte besteht ein Unterschied in der Klinik zwischen den Defekten, bei



denen nur die Methylmalonyl-CoA-Synthetase betroffen ist und denen bei denen nur die Methioninsynthetase betroffen ist. Erstere zeigen eine ausgeprägtere neurologische Schädigung, vergleichbar dem alimentären Vitamin B12-Mangel. Gemeinsam ist diesen beiden Störungen die hohe Konzentration an Methylmalonsäure. Die Homozystinurien hingegen, bei denen dieser Metabolit unauffällig ist, gehen in der Regel mit einer geringeren neurologischen Schädigung einher.

#### **5.2.2.4 Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)**

Bezüglich der Diskussion über Dosierungen der Vitamin B12-Substitution beim erworbenen Cobalaminmangel im Kindesalter macht es Sinn, die hier übliche Praxis mit der Vorgehensweise sowohl bei den angeborenen Cobalamin-Stoffwechselstörungen als auch beim erworbenen Cobalaminmangel im Erwachsenenalter zum Vergleich heranzuziehen.

Aus den unterschiedlichen veröffentlichten Fallberichten (6,11,12,13) geht hervor, dass zur Substitution eines maternalen Vitamin B12-Mangels bei Säuglingen Hydroxy- oder Cyanocobalamin in einer Startdosis von 1 mg parenteral über mehrere Tage, meist bis zum 5.-7. Tag, verabreicht wurde. Diese Dosierung wird in aller Regel unabhängig vom Körpergewicht des Kindes eingesetzt, so dass die körperlgegewichtsbezogenen Dosierungen z.B. bei unseren Patienten zwischen 71 und 212 µg/kgKG/d schwankten.

Sieht man sich die Literatur zu den angeborenen Cobalamin-Erkrankungen an, werden auch hier in der Regel alle Patienten parenteral behandelt. Hydroxycobalamin hat im Vergleich zu Cyanocobalamin eine wesentlich bessere Bioverfügbarkeit, so dass nur Hydroxycobalamin eingesetzt werden sollte. Zur intramuskulären Injektion wird häufig das Präparat Novidroxin® eingesetzt, da es die höchste Konzentration aufweist.

Die Anfangsdosierung liegt bei den Defekten mit angeborener Cobalaminstoffwechselstörung in der Regel ebenfalls bei 1 mg pro Tag für eine Woche. Obwohl die angeborenen Cobalaminresorptionsdefekte ähnlich wie der erworbene Cobalaminmangel bereits nach einmaliger Applikation eine Besserung der Symptomatik aufweisen, muss bei den ersteren die Applikation ca. alle 4 Wochen wiederholt werden.

Bei den anderen angeborenen Cobalamindefekten richtet sich das Dosisregime entscheidend nach dem zugrunde liegenden Defekt. In der Regel wird mit 1-10 mg parenteral begonnen. Je nach klinischem Ansprechen sind tägliche Wiederholungen Usus. In der Dauertherapie werden Applikationen von 1x täglich bis 1 x wöchentlich verabreicht. Die individuell notwendige Dosierung wird über die Laborparameter totales Homocystein und Methionin im Plasma und Methylmalonsäure im Urin gesteuert.

Darüber hinaus werden ergänzend Folsäure oder Folinsäure, Betain, Methionin oder Methylcobalamin verabreicht. Das Betain dient als Methylgruppendonator. Durch das Enzym Betain-Homocystein-Methyltransferase kann Homocystein bei defekter Methioninsynthese alternativ zu Methionin remethyliert werden.

In den Leitlinien zur Substitution eines Vitamin B12-Mangels bei Erwachsenen wird für die erste Woche ebenfalls eine Dosierung von 1 mg i.m. oder per os empfohlen. Berücksichtigt man das wesentlich höhere Körpergewicht eines Erwachsenen, so werden bei einer 70 kg schweren Person nur 14 µg/kg/d gegeben. Bei Säuglingen liegt die Vitamin B12-Dosis hingegen 5 -15 mal so hoch.

Aus dieser Diskrepanz zwischen den kindlichen und adulten Dosierungsschemata ergeben sich folgende 3 Fragen.

- 1) Ist bei Kindern eine so hohe Dosierung notwendig, um dem Körper möglichst schnell wieder ausreichend Vitamin B12 als Cofaktor für die beiden Vitamin B12-abhängigen Stoffwechselschritte zur Verfügung zu stellen?
- 2) Hat eine zu hohe Vitamin B12-Dosis eine negative Auswirkung auf den Organismus, ggf. sogar im Sinne der Triggerung von Komplikationen?
- 3) Wird das überschüssige Vitamin B12 als wasserlösliches Vitamin einfach über den Urin ausgeschieden?

Einer unserer Patienten (Patient 11) wurde mit einer sehr geringen initialen Dosis von 0,2 µg/kg/d bzw. anschließend von 20µg/kg/d behandelt. Auch unter diesem Regime zeigte sich ein zeitgerechter Retikulozytenanstieg um den 5. Tag herum, somit kann davon ausgegangen werden, dass diese niedrige Dosierung ausreichend ist, um die Knochenmarksproduktion, also die DNS-Synthese wieder in Gang zu bringen. Unklar ist, ob diese Dosierung für die Normalisierung der zentralnervösen Dysfunktionen

(Myelin- und Neurotransmittersynthese) ebenfalls ausreichend ist, da diesbezüglich kein messbarer Parameter besteht. Jedoch kam es bei Patient 11 analog der anderen Patienten zu einer Abnahme der Methylmalonsäureausscheidung und einer Normalisierung des Homocysteins, den funktionellen Markern des Vitamin B12-Stoffwechsels, und somit zu einer Normalisierung des Cobalamin-Stoffwechsels.

Allerdings musste dieser Patient der schlechtesten Outcomegruppe 3 zugeordnet werden. Wahrscheinlich spielt hierbei auch das Auftreten einer noch nicht zuvor beschriebenen Komplikation mit schlaffer Hemiparese und fokalem zerebralen Anfall unter Vitamin B12-Substitution eine Rolle. Ursächlich wird hier eine Perfusionsstörung, differentialdiagnostisch eine entzündliche, enzephalitische Genese diskutiert. Ob erhöhte Homocysteinwerte als prokoagulatorischer Parameter einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Ischämie darstellen, ist nicht klar. Sollte dies so sein, wäre eine möglichst zügige Normalisierung der funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels anzustreben und spräche für eine möglichst hochdosierte initiale Substitution, wie aktuell üblich.

Unsere Daten suggerieren einen prognostisch ungünstigen Einfluss auf das Outcome bei sowohl niedriger Startdosierung an Vitamin B12 als auch bei niedriger kumulativer Gesamtdosis.

Zusammenfassend muss man entsprechend der Datenlage zum einen den parenteralen Applikationsweg empfehlen, wie auch eine hohe Startdosierung von 1mg. Möglicherweise reicht eine einmalige Gabe zur Füllung der Speicher aus, eine mehrtägige Applikation scheint beim erworbenen Vitamin B12-Mangel nicht notwendig.

#### **5.2.2.5 Mütterliche Ursachen**

Bezogen auf die eigenen Patienten ließ sich als Ursache des Vitamin B12-Mangels in der besten Prognosegruppe 1 bei allen Patienten eine perniziöse Anämie der Mutter nachweisen. In den anderen beiden Outcomegruppen waren sowohl die perniziöse Anämie als auch die vegane Ernährung vertreten.

Die Analyse der Daten aus älteren Arbeiten bestätigte ein Vorkommen beider Ursachen unabhängig der Outcomegruppe mit einem Überwiegen der veganen/vegetarischen Ernährung in allen Gruppen.

Diskutiert werden muss, ob eine vegetarische Ernährung als ausreichende Erklärung für das Auftreten eines symptomatischen Vitamin B12-Mangels beim Kind herangezogen werden kann. Vitamin B12 kommt in tierischen Produkten wie Fleisch, Fisch, Milch und Eiern sowie in Innereien vor. Deshalb sollte davon ausgegangen werden, dass sich gemischt ernährende Ovo-lacto-Vegetarier, die Milch und Eiprodukte zu sich nehmen, nicht in einen Vitamin B12-Mangel geraten. In der Arbeit von Herrmann und Obeid (15) konnte jedoch anhand der Bestimmung der funktionellen Marker des Vitamin B12-Stoffwechsels auch bei Vegetariern ein asymptomatisches Stadium 1 und 2 mit Speicherentleerung bzw. funktionell-metabolischem Mangel nachgewiesen werden. Dies hängt insbesondere mit der Quantität der Zufuhr von tierischen Produkten zusammen. In der veganen Ernährung, bei der auf alle Milch- und Eiprodukte verzichtet wird, ist praktisch abgesehen von Sauerkraut und Sanddorn keine Cobalaminquelle in der Nahrung vorhanden. Somit kann bei einem erhöhten Bedarf an Cobalamin, wie er in der Schwangerschaft und Stillzeit besteht (1), nicht nur bei Veganerinnen, sondern auch bei Vegetarierinnen ein Vitamin B12-Mangel entstehen.

Es muss davon ausgegangen werden, dass nicht in allen Fällen die Diagnostik zum Ausschluss einer perniziösen Anämie bei den Müttern durchgeführt wurde, wie z.B. bei der Mutter von Patient 4 und 5. Nachdem es beim ersten Kind (Patient 4) zu einem klinisch manifesten Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr gekommen war, wurde die Mutter während der 2. Schwangerschaft mit Vitamin B12 per os substituiert. Trotzdem ließ sich beim 2. Kind laborchemisch erneut eine Vitamin B12-Mangelanämie ohne klinische Manifestation nachweisen, so dass hier eine unzureichend enterale Resorption bei der Mutter aufgrund einer PA sehr wahrscheinlich erscheint. Möglicherweise wurden auch andere vegetarische Frauen aus den älteren Publikationen nicht auf PA untersucht.

Somit ist in der Darstellung die Ursache PA bei der Mutter möglicherweise falsch niedrig.

Bei unseren Patienten ließ sich in der günstigen Outcomegruppe ausschließlich eine perniziöse Anämie nachweisen, jedoch scheint dies einer zufälligen Verteilung zu entsprechen.

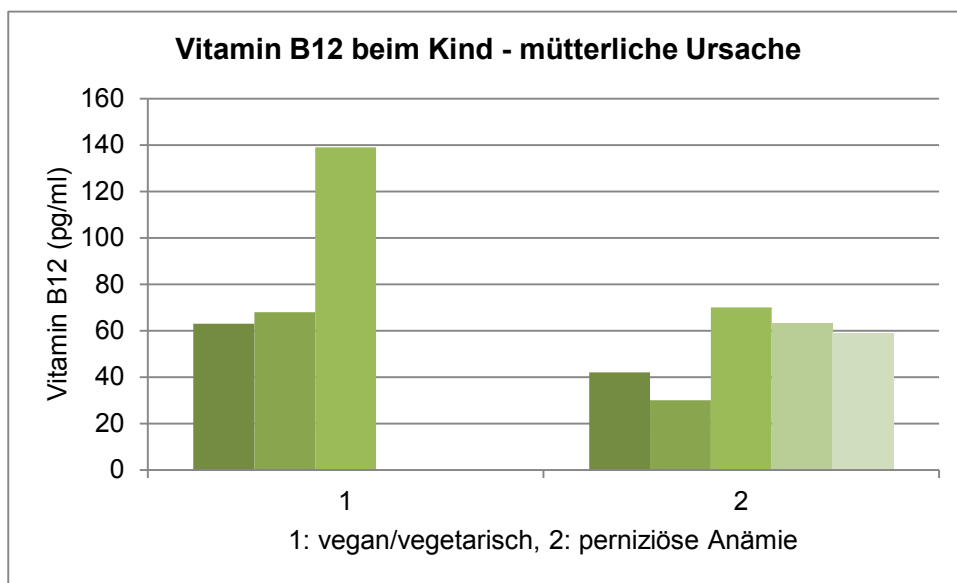
Die mütterliche Ursache des Vitamin B-Mangels kann möglicherweise Einfluss auf den Vitamin B12-Spiegel beim Kind haben. Hierzu muss man folgende Überlegung anstellen:

Liegt bei der Mutter eine perniziöse Anämie vor, ist von dem Vorhandensein von mütterlichen Autoantikörpern gegen Parietalzellen und Intrinsic-Faktor auszugehen.

Bei unterschiedlichen mütterlichen Autoimmunerkrankungen sind kindliche antikörpervermittelte Erkrankungen, genannt neonatale Autoimmunerkrankungen, beschrieben worden. Ursache ist die Plazentagängigkeit der mütterlichen Antikörper, die mit fetalen Antigenen reagieren. Am bekanntesten ist der neonatale Lupus, weiterhin sind beschrieben das neonatale Antiphospholipid-Syndrom, Morbus Behcet, eine neonatale autoimmune Schilddrüsenerkrankung, eine neonatale Polymyositis und Dermatomyositis, neonatale Sklerodermie und ein neonataler Typ-1-Diabetes mellitus. Obwohl Autoantikörper bei Patienten mit neonatalen Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden konnten, ist die pathogenetische Bedeutung der Antikörper bislang nicht komplett verstanden (16).

In Analogie hierzu kann jedoch ein gleichartiger Mechanismus bei der perniziösen Anämie der Mutter postuliert werden. Eine kindliche Malabsorption des bereits reduzierten Vitamin B12-Angebot wäre die Folge. Somit wäre möglicherweise die orale Vitamin-B12-Absorption beim Kind bereits von Geburt an für den Zeitraum der Permanenz der mütterlichen Antikörper im kindlichen Blut beeinträchtigt, so dass sich auf die mangelnde Zufuhr in den ersten Monaten eine kindliche Malabsorption aufpropfen könnte. Bei zwei unserer Patienten wurde ein Schilling-Test beim Kind durchgeführt (Patient 1, 2). Bei beiden Patienten ließ sich eine niedrig normale Cobalamin-Resorption nachweisen, obwohl nur bei einem der beiden eine perniziöse Anämie der Mutter gesichert wurde. Um dieser Frage einer zusätzlichen kindlichen Malabsorption bei mütterlicher perniziöser Anämie in Zukunft nachzugehen, müsste bei den Kindern von Müttern mit dieser Erkrankung ein Schilling-Test durchgeführt werden.

In dieser retrospektiven Arbeit wurden, um der Frage einer kindlichen Malabsorption nachzugehen, die kindlichen Vitamin B12-Spiegel in Abhängigkeit der mütterlichen Ursache dargestellt. Tatsächlich lassen sich bei den Kindern von Müttern mit PA niedrigere Serumspiegel an Vitamin B12 nachweisen. Wie jedoch zuvor beschrieben, lässt sich kein direkter Einfluss des Serumspiegels auf das Outcome erkennen und somit auch nicht auf die mütterliche Diagnose. Somit besteht bei der perniziösen Anämie der Mutter möglicherweise ein doppelt negativer Effekt auf die kindliche Vitamin B12-Verfügbarkeit.



Grafik 19: Vitamin B12-Spiegel beim Kind in Abhängigkeit der mütterlichen Ursache

### 5.3 Komplikationen

In der Auswertung dieser Arbeit wurde in Analogie zum Outcome als zweites Kriterium das Auftreten von Komplikationen untersucht.

Dabei wurde bei den Komplikationen zwischen dem Auftreten einer zentralen Bewegungsstörung und dem Auftreten einer zerebralen Erregbarkeitssteigerung mit oder ohne klinische Anfälle unterschieden.

Bei knapp 75% der Patienten ließen sich zentralnervöse Komplikationen nachweisen, bei knapp der Hälfte traten sogar beide Gruppen an Komplikationen (Bewegungsstörung und Erregbarkeitssteigerung) bei dem gleichen Patienten auf.

Die zentrale Bewegungsstörung manifestierte sich bei allen Patienten im Sinne von ausgeprägten Myoklonien, die neben den Extremitäten häufig auch Zunge und Schlundmuskulatur betrafen, selten kombiniert mit andersartiger Bewegungsstörung (Tremor, Ataxie). Sie trat immer zwischen dem 2. und 5. Tag der Substitutionstherapie auf. Nur bei einem Patienten war die Bewegungsstörung Teil der Manifestations-symptomatik (Patient 8).

Auch die zerebrale Erregbarkeitssteigerung/Epilepsie manifestierte sich bei allen bis auf einen Patienten frühzeitig nach Beginn der Behandlung. Allerdings ließen sich zerebrale Krampfanfälle auch als Symptom der Manifestation beobachten (Patient 2 und 7).

Ein Patient (Patient 11) entwickelte unter der Vitamin B12-Substitution ein akutes Ereignis, welches durch einen fokalen Krampfanfall und eine schlaffe Hemiparese gekennzeichnet war. Kernspintomographische Untersuchungen konnten einerseits ein generalisiertes Hirnödem einer Hemisphäre sowie Signalalterationen in Teilen der Basalganglien und Teilen des temporalen Kortex nachweisen. Ein Gefäßverschluss konnte angiographisch ausgeschlossen werden. Es wurde eine transiente Perfusionsstörung möglicherweise aufgrund des erhöhten Homocysteins vermutet. Die retrospektive Aufarbeitung legt als mögliche Ursache ein entzündliches, enzephalitisches Geschehen nahe, da die zeitgleich veranlasste Liquordiagnostik sowohl eine leichte Pleozytose als auch ein deutlich erhöhtes Eiweiß zeigten. In der Laborkontrolle wenige Tage zuvor waren erhöhte Transaminasen bestimmt worden. Aus unserer Sicht ist in Zusammenschau der Bildgebung und Labordiagnostik eine

infektiöse, enzephalitische Genese, ggf. durch einen hepatotropen Virus, denkbar. Als Risikofaktor muss bei diesem Patienten die Panzytopenie mit Agranulozytose aufgrund der Knochenmarksdepression unter dem Vitamin B12-Mangel berücksichtigt werden. Eine entsprechende infektiöse Komplikation ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Eine Infektionsprophylaxe entsprechend den Richtlinien sollte jedoch bei Panzytopenie mit Verminderung der Leukozyten bedacht werden. Bei diesem Patienten kam es in der Folge zu einer Defektheilung mit rechtstemporal betonter Hirnatrophie und konsekutiver Erweiterung des entsprechenden inneren Liquorraumes. Elektroenzephalographisch ist ein konstanter Fokus über diesem Areal mit Fortleitung zur Gegenseite und schwer einstellbaren zerebralen Anfällen zurück geblieben. Die Entwicklung ist in allen Bereichen verzögert. Die Zuordnung zur ungünstigen Outcomegruppe ist somit der Komplikation zuzuordnen.

In älteren Arbeiten war bisher keine Auswertung in Bezug auf vorliegende zentralnervöse Komplikationen bei Kindern mit Vitamin B12-Mangel erfolgt, so dass ein Vergleich hier nicht möglich ist. Zieht man erwachsene Patienten mit Vitamin B12-Mangelanämie und neurologischen Symptomen zum Vergleich heran, so sind in der Literatur praktisch keine zentralnervösen Komplikationen unter Substitutionstherapie beschrieben.

Es stellt sich die Frage, aus welchem Grund das kindliche ZNS mit seiner noch nicht abgeschlossenen Myelinisierung auf eine Wiedereinführung von ausreichend Vitamin B12 empfindlicher reagiert.

Durch das angebotene Vitamin B12 kommt es auf zellulärer Ebene sowohl zu einer Zunahme der Myelinsynthese als auch zu einer Verschiebung der Neurotransmitter. Ob einer dieser Faktoren hierfür verantwortlich ist, kann nur vermutet werden.



### **5.3.1 Beurteilung der Relevanz verschiedener Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen**

#### **5.3.1.1 Manifestationsalter**

#### **5.3.1.2 Differenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn**

Im Gegensatz zum Outcome, bei dem offensichtlich eine kurze Latenz bis zum Behandlungsbeginn die Prognose positiv beeinflussen kann, spielt diese Zeitdifferenz bei den Komplikationen keine Rolle. Dafür scheint jedoch eine Abhängigkeit des Auftretens von Komplikationen vom Manifestationsalter zu bestehen, im Sinne einer Zunahme an Komplikationen mit zunehmendem Manifestationsalter. Dies würde die Vermutung nahe legen, dass ab etwa der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres eine besondere Empfindlichkeit des kindlichen Gehirns gegenüber einem Wiederangebot an Vitamin B12 nach vorangegangener Karenz mit der Ausbildung von Komplikationen besteht. Diese Empfindlichkeit scheint in den ersten Lebensmonaten nicht zu bestehen. Ebenso ist aus der Literatur keine derartige Empfindlichkeit von dem ausgereiften Gehirn erwachsener Personen mit Vitamin B12-Mangel beschrieben. Eine Erklärung für die unterschiedliche Reaktion auf ein Wiederangebot an Vitamin B12 in Abhängigkeit des Lebensalters kann aus der Literatur nicht gegeben werden.

#### **5.3.1.3 Diagnostik**

##### **5.3.1.3.1 Vitamin B12-Spiegel**

##### **5.3.1.3.2 Hb-Wert-Differenz**

Während entsprechend den Daten unserer Arbeit sich keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Komplikationen und dem Hb-Wert nachweisen ließ, scheint ein niedrigerer Vitamin B12-Serumspiegel häufiger mit einer Steigerung der zerebralen Erregbarkeit und ggf. auch mit dem Auftreten von zerebralen Anfällen einherzugehen. Das Auftreten einer Bewegungsstörung scheint unabhängig von diesen Laborwerten zu sein. Dies legt die Vermutung nahe, dass beide Komplikationen unterschiedliche pathophysiologische Ursachen haben.

Als Pathomechanismus für das Auftreten von zerebralen Anfällen bei Vitamin B12-Mangel kann eine Verschiebung der Neurotransmittersynthese vermutet werden. Möglicherweise kommt es dabei zu einem Überwiegen an exzitatorischen Metaboliten.

Je weniger Cobalamin als Cofaktor zur Verfügung steht, desto ausgeprägter wäre also die Verschiebung der Neurotransmitter zugunsten der exzitatorischen und somit zur Ausbildung einer im EEG erfassbaren Erregbarkeitssteigerung.

#### **5.3.1.4 Dosierung der Vitamin B12-Substitution (kumulativ und initial)**

Wie schon im Rahmen der Diskussion über das Outcome erwähnt, wird per conventionem in der Regel eine Initialdosierung von 1 mg/d über einen Zeitraum von 5-10 Tagen unabhängig vom Körpergewicht des Kindes parenteral verabreicht.

In unserer Arbeit ließen sich Komplikationen bei einer Initialdosierung von über 140 µg/kg/d nicht nachweisen. Allerdings ergab sich keine gesicherte Abhängigkeit zur Höhe der kumulativen Dosis.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich die Frage ableiten, ob zur Vermeidung von Bewegungsstörungen in der Substitutionsphase die Empfehlung von einer hohen Startdosis (1 mg) über einen verkürzten Zeitraum (z.B. 1-3 Tage) protektiv sein könnte.

Möglicherweise reicht eine einmalige hohe parenterale Dosis aus, um die zwei reduzierten/blockierten Stoffwechselschritte wieder in Gang zu bringen. Zu spekulieren ist, ob es unter der Aufrechterhaltung einer hohen Cobalaminsubstitutionsmenge zur Entstehung von Metaboliten kommt, die die Bewegungsstörungen, insbesondere die Myoklonien, hervorrufen.

Die Ursache der unter der Therapie auftretenden Myoklonien ist bis heute ätiologisch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die plötzliche Verfügbarkeit von Vitamin B12 nach einer langen Karenzperiode zu einer intensiven Stimulation der entsprechenden Stoffwechselwege führt, wodurch es zum Auftreten von lokalem Mangel oder Überschuss an bestimmten Metaboliten kommt (18). Erstaunlicherweise lassen sich bei den angeborenen Cobalaminstoffwechselstörungen in der Substitutionsphase keine Myoklonien beobachten, obwohl diese häufig mit höheren Dosen substituiert werden.

In der Arbeit von Grattan-Smith et. al konnten bei der Messung der Aminosäuren im Plasma bei 2 Patienten vor und nach Beginn der Vitamin B12-Substitution deutliche Konzentrationsunterschiede in Bezug auf viele Aminosäuren, auch derer, die nicht

direkt in den Stoffwechselweg einbezogen sind, nachgewiesen werden (18). Ein anderer Erklärungsansatz geht davon aus, dass es durch die Remyelinisierung zu einem Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Nervenfasern kommt (18,19).

Bezüglich der Erregbarkeitssteigerung scheint eine hohe Initialdosierung ebenfalls günstig zu sein. Allerdings fehlt eine Abhängigkeit von der kumulativen Dosierung. Wenn man davon ausgeht, dass für mit hoher Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Erregbarkeitssteigerung andere pathophysiologische Mechanismen eine Rolle spielen als bei der Ausbildung der Bewegungsstörung, ist dies nicht verwunderlich. Jedoch spräche auch in Betracht der Erregbarkeitssteigerung nichts gegen das oben vorgeschlagene Dosierungsregime.

### **5.3.1.5 Mütterliche Ursachen**

Zuletzt ergibt sich die Frage, ob eine der mütterlichen Ursachen des Vitamin B12-Mangels häufiger mit einer der Komplikationen einhergeht und warum.

Unsere Daten hatten eine Häufung der perniziösen Anämie als mütterliche Ursache beim Auftreten einer Erregbarkeitssteigerung gezeigt, während sich für die Bewegungsstörung keine Korrelation finden ließ. Unter dem Punkt 5.2.2.5 war gezeigt und erklärt worden, dass bei einer mütterlichen perniziösen Anämie die Vitamin B12-Spiegel des Kindes aufgrund des doppelt negativen Effektes (fehlende Zufuhr und Malabsorption) niedriger liegen als bei Kindern von veganen/vegetarischen Müttern. Da, wie unter Punkt 5.3.1.3.2 beschrieben wurde, niedrigere Vitamin B12-Spiegel häufiger mit dem Auftreten einer zerebralen Erregbarkeitssteigerung einhergehen, ist die häufiger anzutreffende Erregbarkeitssteigerung bei der perniziösen Anämie die logische Konsequenz.

Somit ließ sich aufgrund der Abhängigkeit der Faktoren mütterliche perniziöse Anämie und kindlicher Vitamin B12-Spiegel bei beiden Faktoren eine gehäufte Erregbarkeitssteigerung nachweisen, deren Ursache am ehesten in einer Neurotransmitterverschiebung gesucht werden muss.

## Literaturliste

- 1) Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, panthotenic acid, biotin and cholin. Washington, DC: National Academy Press 2000; 50-95
- 2) Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin B12-Mangel. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105 (40), 680-685
- 3) Jadhav M, Webb J, Vaishnava S, Baker S. Vitamin B12-deficiency in Indian infants. Lancet 1962 Nov 3;2(7262): 903-907.
- 4) Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamine and folate deficiency: acquired and inheritary disorders in children. Semin Hematol 1999; 36(1):19-34
- 5) Bjorke Monsen AL, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. Am J Clin Nutr 2003; 78(1): 7-21
- 6) Korenke GC, Hunnemann DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anemia: case report and review of the literature. Eur J Pediatr 2004; 163(4-5): 196-201
- 7) Roschitz B, Plecko B, Huemer M, Biebl A, Foerster H, Sperl W. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F281-282
- 8) Debray FG, Boulanger Y, Khiat A, Decarie JC, Roy MS, Lortie A et al. Reduced brain choline in homocystinuria due to remethylation defects. Neurology 2008; 71(1): 44-49
- 9) Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurological consequences of nutritional Vitamin B12-deficiency in infants. J Pediatr 1992; 121(5):710-714
- 10) Lücke T, Korenke GC, Poggenburg I, Bentele KHP, Das AM, Hartmann H. Mütterlicher Vitamin B12-Mangel: Ursache neurologischer Symptomatik im Säuglingsalter. Z Geburtsh Neonatol 2007; 211(4): 157-161
- 11) Fiedler BJ, Schwartz O, Abels C, Kurlemann G. Alimentärer Vitamin B12-Mangel im Säuglings- und Kleinkindalter- Entwicklung einer Epilepsie unter Substitutionstherapie: Zwei Kasuistiken und Literaturübersicht. Neuropädiatrie 2010; 9: 72-77

- 12) Weber-Ferro W, Hertzberg C, Röder H, Timme K, Rossi R. Intact recovery from early acquired methylmalonic aciduria secondary to maternal atrophic gastritis. *Acta Paediatr* 2011; 100: 138-140
- 13) Müller-Wielsch K, Huppke P, Gärtner J. Entwicklungsverzögerung im Säuglingsalter durch alimentären Vitamin B12- Mangel. *Neuropädiatrie* 2011; 3: 89-91
- 14) AWMF-Leitlinie, AWMF-Register-Nummer 025/027, Klasse S1, Stand 04/2012
- 15) Hermann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 131-136
- 16) Chang, C. Neonatal autoimmune diseases: a critical review. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3): 223-238
- 17) Ozer EA, Turker M, Bakiler AR, Yaprak I, Ozturk C. Involuntary movements in infantile cobalamin deficiency appearing after treatment. *Pediatr Neurol* 2001; 25(1): 81-83
- 18) Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord*. 1997; 12(1): 39-46
- 19) Dror D K, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66(5): 250-255
- 20) Horstmann M, Neumaier-Probst E, Lukacs Z, Steinfeld R, Ullrich K, Kohlschütter A. Infantile Cobalamin Deficiency with Cerebral Lactate Accumulation and Sustained Choline Depletion. *Neuropediatrics* 2003; 34(5): 261-264

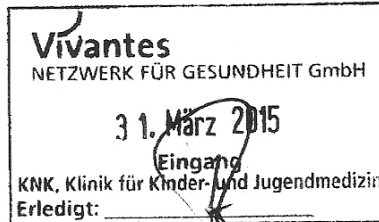
ETHIK-KOMMISSION



ÄRZTEKAMMER BERLIN

ÄRZTEKAMMER BERLIN Friedrichstraße 16 · 10969 Berlin

Herrn  
Prof. Dr. R. Rossi  
Vivantes Klinikum Neukölln  
Rudower Str. 48  
12351 Berlin



Körperschaft des  
öffentlichen Rechts

Ansprechpartner Carola Jasper  
Telefon 0 30 / 4 08 06 - 2601  
Zentrale 0 30 / 4 08 06 - 0  
Fax 0 30 / 4 08 06 - 2298  
Email c.jasper@aekb.de  
nicht für Dokumente mit  
elektronischer Signatur  
www. aertzekammer-berlin.de

Bitte stets angeben:  
Unser Zeichen  
Eth

Berlin, 27.03.2015

**Anzeige einer geplanten Doktorarbeit**


Ihr Schreiben vom: 04.02.2015

**Titel des Vorhabens: „Maternal bedingter Vitamin-B12-Mangel im Säuglingsalter als  
Ursache von Entwicklungsverzögerung“**

Sehr geehrter Herr Professor Rossi,

gegen das geplante Vorhaben bestehen keine Bedenken.

Mit freundlichen Grüßen  
PD Dr. med. Hans-Herbert Fülle  
Vorsitzender des Arbeitsausschusses Forschung I  
der Ethik-Kommission

ausgefertigt:  
  
C. Jasper

Steuer-Nr.: 33/7285  
Da es sich um eine hoheitliche Aufgabe der Ärztekammer  
Berlin handelt, wurde keine Umsatzsteuer berechnet

Deutsche Apotheker- und Ärztekbank Konto Nr. 0001134000  
Berlin BLZ 300 606 01

IBAN DE 48 3006 0601 0001 1340 00  
BIC (SWIFT-Code) DAAE DE DD

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wencke Weber-Ferro, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Maternal bedingter Vitamin B12-Mangel im Säuglingsalter als Ursache von Entwicklungsverzögerung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Wencke Weber-Ferro hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Weber-Ferro W, Hertzberg C, Röder H, Timme K, Rossi R. Intact recovery from early acquired methylmalonic aciduria secondary to maternal atrophic gastritis. Acta Paediatr 2011; 100: 138-140

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Klinische Betreuung des publizierten Patienten, Fallbeschreibung, Literaturrecherche, Kooperation mit weiteren Einrichtungen, Diskussion

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## Publikationsliste

### Publikationen:

- 1) Weber-Ferro W, Hertzberg C, Röder H, Timme K, Rossi R. Intact recovery from early acquired methylmalonic aciduria secondary to maternal atrophic gastritis. *Acta Paediatr* 2011; 100: 138-140
- 2) Doelken SC, Seeger K, Hundsdoerfer P, Weber-Ferro W, Klopocki E, Graul-Neumann L. Proximal and distal 15q25.2 microdeletions-genotype-phenotype delineation of two neurodevelopmental susceptibility loci *Am J Med Genet A* 2013; 161A(1):218-224

### Vorträge:

- 1) Weber-Ferro, W  
25. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin  
01.- 03.12.2011; Key Note Lecture: Vitamin B12
- 2) Weber-Ferro, W  
Berliner Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (BGKJ)  
08.12.2010; Fallpräsentation Maternale Phenylketonurie
- 3) Weber-Ferro, W  
Symposium: Diagnostische Abklärung bei Retardierung – der Stellenwert unterschiedlicher Untersuchungsmethoden  
20.03.2010; Fallpräsentation Vitamin B12- Mangel
- 4) Weber-Ferro, W  
Berliner Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (BGKJ)  
10.12.2008: Fallpräsentation Vitamin B12-Mangel

## Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Rainer Rossi bedanken, der meinen Ärger über den „fehlenden“ Dokortitel in ein interessantes Promotionsthema hat kanalisieren können und mir in allen Phasen der Arbeit stets mit wertvollen Ratschlägen, Geduld und Pragmatismus zur Seite gestanden hat. Weiterhin danken möchte ich Herrn PD Dr. med. von Moers, der durch kritische Einwände zur Überarbeitung und Verbesserung der Arbeit beigetragen hat. Ein besonderes Wort des Dankes gilt darüber hinaus allen ärztlichen Kollegen aus unterschiedlichen Kliniken, die mir ihre Patientendaten zur Verfügung gestellt haben, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Namentlich erwähnen möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. med. Panzer, Herrn Prof. Dr. med. Kurlemann, Frau Dr. med. Fiedler, Herrn Prof. Dr. med. Girschick und Fr. Dr. med. Glaser, Herrn Prof. Dr. med. Neubauer sowie Herrn Dr. med. Bartzky.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, insbesondere meiner im letzten Sommer verstorbenen Mutter, die mir das Studium der Medizin und somit meinen weiteren Werdegang ermöglicht haben und meinen Töchtern Teresa und Sofia, die es geschafft haben, mir jederzeit genug Ablenkung zu bieten sowie meinem Mann Angelo für seine EDV-technische Unterstützung.

Nicht zuletzt ein Dankeschön an meinen Nachbarn Christian Gurny für die Bereitstellung eines Computers, nachdem mein eigener in der Endphase nicht mehr reparabel war.