

## Messgröße:

Methylmalonsäure

## Beschreibung, Pathophysiologie:

Vitamin B<sub>12</sub>, auch als Cobalamin bezeichnet, ist essentiell für den Ein-Kohlenstoff-Metabolismus wie auch für die Zellteilung. Ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel wird häufig klinisch nicht erkannt und ist durch verschiedene hämatologische (Megablastenanämie), gastrointestinale (atrophische Glossitis) und neurologische Zeichen (funktikuläre Myelose) charakterisiert. Besonders gefährdet sind ältere Menschen, Kleinkinder, Menschen mit malabsorptiven Störungen oder Autoimmunerkrankungen, sowie sich streng vegetarisch ernährende Menschen.

Interessanterweise kann ein biochemischer Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel unter Umständen auch bei normalen Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegeln im Serum bestehen und an der Anreicherung von Substraten wie Methylmalonsäure (MMA), welche Vitamin B<sub>12</sub>-abhängig verstoffwechselt werden, im Plasma und Serum erkannt werden. Eine gesteigerte MMA Ausscheidung im Urin ist ebenfalls ein guter Hinweis auf einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel zu werten.

Methylmalonsäure ist ein wichtiges Zwischenprodukt des Aminosäureabbaus, welches bei der Umsetzung von Propionyl-Coenzym A zu Succinyl-Coenzym A in einer Vitamin B<sub>12</sub>-abhängigen Reaktion entsteht. Es gilt als früher und sensitiver Biomarker für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Vitamin B<sub>12</sub> selbst ist ein essentieller Cofaktor für die enzymatische Umsetzung von Methylmalonyl-Coenzym A zu Succinyl-Coenzym A. Eine Vitamin B<sub>12</sub>-Unterversorgung führt daher zu hohen MMA-Spiegeln im Plasma, Serum und Urin. Die Konzentration von MMA im Plasma und Serum ist etwa 1000-fach höher, als die von Vitamin B<sub>12</sub>, was MMA zu einem sensitiven Indikator für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel macht.

Weitere Marker zum Vitamin B<sub>12</sub>-Status sind Holotranscobalamin (Holo TC), Gesamt-Vitamin B<sub>12</sub> sowie Homocystein.

Der früheste Marker eines Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels ist Holotranscobalamin. Ein erniedrigter HoloTC-Spiegel ist ein Hinweis darauf, dass sich die Vitamin B<sub>12</sub>-Speicher bereits leeren (Speicherentleerung). In diesem Stadium werden klinische oder hämatologische Manifestationen noch nicht beobachtet. Die Bestimmung von HoloTC erlaubt therapeutische Schritte noch bevor irreversible, neurologische Schäden auftreten.

Gesamt-Vitamin B<sub>12</sub> ist eine kostengünstige Methode, die jedoch eine geringe Spezifität und Sensitivität aufweist. Bei Werten im unteren Referenzbereich, kann zum Teil bereits eine erhöhte MMA-Konzentration und eine erniedrigte HoloTC-Konzentration gemessen werden, was auf einen intrazellulären, metabolisch manifesten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel hinweisen kann.

Werden ein erhöhter Homocystein-Spiegel und MMA-Spiegel gemessen, liegt ein funktioneller Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel vor. In diesem Stadium ist die Zelle nicht mehr in der Lage, den Vitamin B<sub>12</sub>-Stoffwechsel zu kompensieren. Ebenfalls kann in diesem Stadium ein erniedrigter HoloTC-Spiegel gemessen werden.

Bei einem längeren Bestehen eines klinisch manifesten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels, entwickelt sich nicht zwangsläufig ein klinisches Bild mit abnormaler hämatologischer Manifestation. Es kann sich jedoch eine makrozytäre Anämie mit erhöhtem MCV, erniedrigtem Hämoglobin und Übersegmentierung der Neutrophilen entwickeln. Ebenso können neurologische Schäden entstehen, ohne dass klassische Veränderungen des Blutbildes sichtbar sind.

Um neurologische, irreversible Veränderungen zu vermeiden kann eine Frühdiagnostik durchgeführt werden. Bei Verwendung von Methylmalonsäure als Marker eines funktionellen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels hat der Großteil der Patienten mit einem erhöhten MMA-Spiegel auch ein erniedrigtes Vitamin B<sub>12</sub>. Um einen aussagekräftigen Befund zu erstellen, wird empfohlen eine Kombination aus MMA, HoloTC und Homocystein zu messen.

Diskrepante Befunde treten vor allem bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen auf. Hier werden deutlich erhöhte MMA-Konzentrationen bei normal bis erhöhten Serumkonzentrationen von HoloTC oder Vitamin B<sub>12</sub> gefunden.

### Indikation:

Die Messung der Methylmalonsäure im Serum dient der Früherkennung eines funktionellen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels bzw. der Überwachung der Vitamin B<sub>12</sub> Versorgung.

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

### Probenmaterial:

Serum

### Einflussfaktoren:

Bei chronischer Niereninsuffizienz kann MMA erhöht sein.

### Störfaktoren:

Hämolyse kann das Messergebnis verfälschen, deshalb sollten hämolytische Proben nicht gemessen werden.

Lipämische Proben sollten vor der Messung hochtourig zentrifugiert werden.

Weiterhin wurde Vitamin-B<sub>12</sub> als mögliche Interferenz untersucht, da Vitamin-B<sub>12</sub> bei einem Mangel supplementiert wird. Es konnten keine signifikanten Einflüsse von Vitamin-B<sub>12</sub> auf die Chromatographie und das Messergebnis festgestellt werden.

Es wird empfohlen keine speziell für die Homocystein-Analytik eingesetzten Blutentnahme-Systeme zu verwenden, da dies die chromatographische Trennung beeinflussen kann und letztendlich zu verfälschten Analysenwerten führt.

### Einheit:

nmol/l

Umrechnung: -

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Die angegebenen therapeutischen Bereiche sind der Literatur entnommen und lediglich als Vorschläge anzusehen. Zu bedenken ist, dass es keine allgemeingültigen Referenzbereiche für Methylmalonsäure im Serum gibt. Werte, die mit unterschiedlichen Testmethoden ermittelt wurden, können nicht miteinander verglichen werden. Laboratorien sollten die für die Analyse verwendete Methode angeben, um die Ergebnisse richtig interpretieren zu können.

Methylmalonsäure: 73 – 271 nmol/l/l

Quelle: Lothar, Thomas, Labor und Diagnose, 8. Auflage, TH-Books, 2012, Seite 714

### Methode/Messverfahren/Gerät:

HPLC-MS/MS

Akkreditiert: ja

**Kalibration/Rückführbarkeit:** Die Kalibratoren sind auf die Einwaage von Reinsubstanzen rückführbar.

### Analysenfrequenz:

Einmal wöchentlich bei Bedarf.

### Literatur:

Lothar, Thomas, Labor und Diagnose, 8. Auflage, TH-Books, 2012

L. Thomas, Labor und Diagnose elektronische Auflage, mobile Applikationsform (App), Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft 2016 (Version 2.0)

Arbeitsvorschrift Methylmalonsäure im Plasma/Serum/Urin Chromsystems 10/2018 V4

### Neueinführung ab:

entfällt

#### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.