

# Folsäure – ein Breitbandprophylaktikum

Das Spektrum der Präventivwirkungen

**Folsäure weist ein sehr breit gefächertes Präventivspektrum auf: Im Embryonalstadium vermag das B-Vitamin, eine Vielzahl von Fehlbildungen zu verringern und einige frühkindliche Neoplasien zu verhüten. Für die zweite Lebenshälfte besteht eine Präventivwirkung gegen verschiedene, mit hohem Homocystein assoziierte Alterskrankheiten, für die nicht nur vielversprechende Hypothesen, sondern auch viele dokumentierte Beobachtungen vorliegen. Die wiederholt in Langzeitexperimenten beobachtete Verhütung von Karzinomen wird gegenwärtig für den Dickdarmkrebs wieder in Zweifel gezogen.**

## OTMAR TÖNZ

Folsäure (FS) ist in der Geburtshilfe als Prophylaktikum gegen Neuralrohrdefekte, Fehlbildungen des Herzens und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sowie gegen Harnwegsanomalien des ungeborenen Kindes wissenschaftlich anerkannt. Zudem liegen Daten vor, nach denen eine generelle FS-Prophylaxe das Auftreten einiger hochmaligner Neoplasien im Kleinkindesalter verhütet sowie längerfristig die Inzidenz des Down-Syndroms wahrscheinlich zu reduzieren vermag. Seit über zehn Jahren wird deshalb allen Frauen, die sich Kinder wünschen, dringend empfohlen, mindestens vier Wochen präkonzeptionell und während der ersten drei Monate nach eingetretener Schwangerschaft eine Zusatzdosis an FS zu sich zu nehmen. Trotzdem bleibt es Tatsache, dass – trotz intensiver Werbung – höchstens ein Drittel aller Schwangerschaften durch eine korrekte FS-Prophylaxe geschützt ist. Dabei sind die sozial und bildungsmässig schlechter gestellten Bevölkerungsschichten,

bei denen die Inzidenz von Neuralrohrdefekten am grössten ist, besonders schlecht versorgt. Wenn auch ein Grossteil der Frauen irgendwann während der Gravidität ein Folsäure-haltiges Multivitaminpräparat zu sich nimmt, so wird damit in der Regel erst Wochen nach dem Schwangerschaftsbeginn begonnen, so die Untersuchungen von Jans u. Baerlocher. Das gilt natürlich vor allem bei ungeplanten Schwangerschaften. Die jungen Frauen müssen dazu «erzogen» werden, die Folsäure-Tablette von sich aus, gleich nach dem Absetzen der Verhütungspille, einzunehmen. Das Abwarten einer ärztlichen Verordnung ist allzu oft gleichbedeutend mit einem verspäteten Beginn.

### Das Wirkungsspektrum

Galt Folsäure bis etwa 1975 lediglich als Antianämikum zur Behandlung von FS-Mangelanämien, so haben die Erfahrungen der letzten 25 Jahre ein viel grösseres Präventionspotenzial erkennen lassen (vgl. *Tabelle*). Der Nachweis dieser präventiven Wirksamkeit ist für gewisse Affektionen wissenschaftlich einwandfrei erbracht, für andere mit hoher Wahrscheinlichkeit, für wieder andere sind es erst gut begründete Hypothesen. Es wird allerdings schwierig oder unmöglich sein, alle verbleibenden Unklarheiten durch weitere randomisierte Interventionsstudien endgültig auszuräumen, denn solche sind aus ethischen und praktischen Gründen kaum mehr durchführbar.

Folsäure, ein lebenswichtiges B-Vitamin, spielt eine wichtige Rolle in der DNS-Synthese. Ohne FS ist die DNS-Synthese und damit die Zellreifung kompromittiert; ohne die Methylierung der DNS und des Myelins sind andere, vor allem neurologische Störungen sowie chromosomale Dysfunktionen zu erwarten. In diesem Stoffwechselgeschehen wird Homocystein (Hcy) gesenkt. Somit liegt eine klare, inverse Korrelation zwischen Folatstatus und Serum-Hcy vor: Hohe FS-Zufuhr senkt den Hcy-Spiegel. Dieses Absenken des Hcy erfolgt unter Vermittlung von Vitamin B<sub>12</sub> als obligatem Koenzym. Zusätzliches Vitamin B<sub>12</sub> verstärkt diese Wirkung signifikant, andererseits wird Vitamin B<sub>12</sub> in Mangelsituationen zum limitierenden Faktor. Somit führt Folsäuremangel zu erhöhten Hcy-Werten. Dieser Mangel kann exogen (d.h. nutritiv), aber auch metabolisch bedingt sein.

Ein schwerwiegender, klinisch manifester Folsäuremangel kann heute nur noch in Ausnahmefällen beobachtet werden, etwa bei schlecht ernährten Schwangeren, verwahrlosten Al-

**Tabelle: Das Spektrum der Präventivwirkungen der Folsäure**

- Prophylaxe gegen Fehlbildungen des ungeborenen Kindes
  - Neuralrohrdefekte
  - andere Fehlbildungen:
    - angeborene Herzfehler
    - Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
    - Fehlbildungen der Harnwege
    - Verschluss des Darmausgangs
    - Gliedmassendefekte
    - evtl. Hypospadie, Pylorusstenose etc.
  - Down-Syndrom
  - Neuroblastom
  - primitive neuroektodermale Tumoren
  - frühkindliche Leukämie (ALL)
  
- Verhütung gewisser Krebsarten (durch Optimierung der DNS-Synthese)
  - Dickdarmkrebs (?)
  - Brustkrebs
  - Pankreaskrebs
  
- Alterskrankheiten, die mit hohem Homocystein assoziiert sind
  - atherothrombotische Gefässsklerosen:
    - (koronare Herzkrankheit, zerebrale Insulte durch Karotisstenosen, periphere arterielle und venookklusive Verschlusskrankheiten)
  - psychische Erkrankungen
    - (Depressionen, senile Demenz, M. Alzheimer)
  - seniler Hörverlust
  - osteoporotische Knochenbrüche

koholikern, Kettenrauchern (Rauchen erhöht den FS-Bedarf!) oder bei Menschen mit chronischen Darmkrankheiten respektive Malabsorptionssyndromen.

**Der tägliche Bedarf und Verbrauch**

Der «offizielle» Tagesbedarf wird in der Schweiz, in Analogie zu den EU-Ländern, mit 0,2 mg (200 µg) angesetzt. Damit können klare Mangelscheinungen wie Anämien mit Sicherheit vermieden werden. Wenn man aber erwartet, dass Folsäure auch das Serum-Hcy tief halten soll, ist ein höherer Bedarf vonnöten. Die US National Academy of Science fordert 400 µg; für schwangere und stillende Frauen 600 µg. Dieser Empfehlung haben sich auch die wissenschaftlichen Ernährungsgesellschaften der deutschsprachigen Länder angeschlossen. Der FS-Verbrauch wurde in den letzten Ernährungsberichten mit 274 respektive 305 µg angegeben. Dies entspricht dem Verkaufsangebot, während der eigentliche Konsum deutlich tiefer liegen dürfte. In einigen regionalen Studien ermittelte Cavadini bei Schulkindern Werte, die die 200 µg bei weitem unterschrit-

ten (1). Bei jüngeren Frauen im gebärfähigen Alter fand Jacob einen Mittelwert von 127 (± 36) µg (1).

**Prophylaxe gegen Fehlbildungen des ungeborenen Kindes**

**Neuralrohrdefekte (NRD)**

Hierbei handelt es sich um frühembryonale Entwicklungsstörungen, die sich schon in der dritten/vierten Woche nach der Konzeption bei dem erst 4 mm grossen Embryo ereignen. Wenn der Verschluss in diesen Tagen nicht zustande kommt, werden sich auch die knöchernen Strukturen (Wirbelbögen bzw. Schädeldach) nicht mehr verschliessen, und auch die Haut bedeckt die Stelle in der Regel nicht. Das Kind kommt mit einem «offenen Rücken» (Spina bifida oder Myelomeningozele) zur Welt und bleibt trotz Operation motorisch und sensibel weitgehend gelähmt. Im Fall eines kranialen Defekts kommt es zu einer Anenzephalie, welche das Kind nicht lange überlebt.

Weltweit werden jährlich eine Viertelmillion Kinder mit NRD geboren. Dabei ist die Inzidenz sehr verschieden: in Nordchina sind es 5 bis 6/1000 Geburten), während die Affektion bei der schwarzen Rasse sehr selten vorkommt (besserer Schutz vor Photodegradation der FS durch das Hautpigment?). In der Schweiz liegt die Frequenz bei knapp unter 1‰, das heisst bei 0,8/1000. In den kinderchirurgischen Kliniken der Schweiz wurden 1998 bis 2000 43 Fälle von NRD (d.h. jährlich etwa 14, ohne Anenzephalien) beobachtet. Leider fehlen uns exakte Statistiken. Eindrucksmässig soll die Affektion bei uns in den zwei letzten Jahren wieder häufiger werden, nachdem die Frequenz wie überall auf der Welt in den beiden vergangenen Jahrzehnten eine sinkende Tendenz aufgewiesen hatte.

Bei Müttern, die bereits ein solches Kind zur Welt brachten, ist das Wiederholungsrisiko wesentlich höher, nämlich zirka 30/1000 (= 3 %!). Diese erhöhte Gefährdung gilt auch für nahe Verwandte dieser Mütter, insbesondere für Kinder ihrer Schwestern. In der ärmeren Bevölkerung kommt sie etwas häufiger vor, wahrscheinlich als Folge einer schlechteren Ernährung.

Dass der Folsäure in der Pathogenese dieser und weiterer Fehlbildungen eine zentrale Rolle zukommt, beweist die Tatsache, dass eine zusätzliche FS-Zufuhr zu Beginn der Schwangerschaft die Entstehung von Neuralrohrdefekten deutlich zu reduzieren vermag. Eine grosse Zahl von Interventionsstudien bei rund 250 000 Schwangeren hat sowohl bei der Primär- als auch bei der Sekundärprophylaxe (Wiederholungsverhütung) eine relative Risikoverminderung von 80% (40 bis 100%) erbracht.

Schon in der Ungarn-Studie von 1992 war aufgefallen, dass nicht nur die NRD in der Vitamingruppe vollständig ausblieben, sondern auch die Gesamtheit der anderen Fehlbildungen um die Hälfte vermindert war (Czeisel 1992). Der zwingende Nachweis, dass diese ebenfalls durch FS (allein) verhütet werden können, ist allerdings schwieriger zu erbringen als bei den Neuralrohrdefekten: einerseits weil alle Interventionsstudien mit dem Endziel der Verhütung von NRD durchgeführt wurden

(die Reduktion der übrigen Fehlbildungen wurde eher zufällig entdeckt) und andererseits weil nicht alle der nachstehend genannten Fehlbildungen bei Geburt schon erkennbar sind. Ausserdem wurden bei diesen Studien meistens Multivitaminpräparate eingesetzt, sodass nicht zu entscheiden ist, ob für diese Risikoreduktion nicht auch andere Vitamine verantwortlich sein könnten.

### **Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten**

Wir unterscheiden grundsätzlich zwei genetisch verschiedene Formen:

- die Lippenspalte, mit oder ohne gleichzeitige Spaltung des Kiefers und des Gaumens, ein- oder doppelseitig
- die isolierte Gaumenspalte.

Dass diese oro-fazialen Spaltbildungen durch FS partiell verhütet werden können, wurde in den Achtziger- und Neunzigerjahren mehrfach nachgewiesen. Die Risikoreduktion belief sich in diesen älteren Studien auf 35 bis 60 Prozent, wobei zum Teil pharmakologisch hohe FS-Dosen bis zu 10 mg/Tag eingesetzt wurden.

Neuere Untersuchungen an grossen Kollektiven in den Niederlanden ergaben, dass für Lippenspalten ± Kiefer-Gaumen-Spalten bei Prophylaxe mit 400 µg FS eine Reduktion auf Odds Ratio (OR) 0,53 erreicht wird, bei gleichzeitig FS-reicher Ernährung auf OR 0,26 (1). In einer norwegischen Studie wurde festgestellt, dass mit einer FS-Zugabe von ≥ 400 µg das Vorkommen auf OR 0,61 gesenkt wird (gegenüber fehlender FS-Prophylaxe). Wurden zusätzlich Multivitamine eingenommen, sank das Risiko auf OR < 0,40 (2). Diese Wirkung bezog sich nur auf die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Die isolierten Gau-

menspalten mit ihrer unterschiedlichen Embryogenese sprechen auf eine FS-Prophylaxe in dieser Dosierung nicht an. Vermutlich reagieren diese – wenn überhaupt – nur auf die oben genannten pharmakologischen Dosierungen.

### **Angeborene Herzfehler**

Fehlbildungen des Herzens gehören zu den häufigsten Geburtsgebrechen. Annähernd 1 Prozent aller Kinder ist betroffen. Mehrere Untersucher haben auch hier ein signifikantes Präventivpotenzial der Folsäure festgestellt. In einer Studie war die Reduktion von Herzfehlern sogar höher als diejenigen von NRD. Erhöhtes Homocystein und eine Überpräsenz von Enzympolymorphismen bei den Müttern von Kindern mit Herzvitien erhärten diese klinischen Beobachtungen. Die Reduktionswerte beliefen sich auf 32 bis 52 Prozent. Schon eine Einnahme von ≥ 250 µg FS/Tag führte zu einer dosisabhängigen Abnahme der Häufigkeit kardialer Fehlbildungen. Erfolge wurden vor allem bei Kindern von konotrunkalen Missbildungen (Fallot-Tetralogie) und bei Ventrikelseptumdefekten gesehen. Die Septierung der grossen Gefässe (Aorta/Pulmonalis) und die Anlage des Septum primum erfolgen aus dem Gewebe der Neuralleiste, sodass sich die Zusammenhänge zwischen NRD und Herzfehler und ihre Abhängigkeit von FS erklären lassen. Im Tierexperiment lassen sich durch Zugabe von Homocystein NRD, kombiniert mit Herzfehlern, erzeugen.

### **Ableitende Harnwege**

Da bei diesen Fehlbildungen keine embryologischen Zusammenhänge mit der Neuralplatte bekannt sind, ist es erstaun-

lich, dass gerade hier die höchsten Reduktionswerte gefunden werden: Eine FS-Prophylaxe hat in den beiden vorliegenden Studien das Risiko um 78 respektive 82 Prozent gesenkt. Da die endgültige Ausbildung der ableitenden Harnwege etwas später abgeschlossen ist als die obgenannten Organe, ist die Weiterführung der FS-Prophylaxe bis Ende des dritten Schwangerschaftsmonates sinnvoll.

**Weitere Fehlbildungen**

Es liegen auch Berichte vor, wonach Defektbildungen von Gliedmassen durch FS um zirka 35 Prozent reduziert wurden. Da es sich um sehr seltene Missbildungen handelt, ist der Nachweis einer Signifikanz schwierig zu erbringen. Von Czeisel wurden ausserdem Verminderungen von Hypospadie, Pylorusstenose, Polydaktylie und multiplen Missbildungen beobachtet. (3)

**Down-Syndrom**

Von hohem Interesse, wenn auch noch nicht durch Fakten belegt, sind die Studien zur Beeinflussung einer chromosomalen Non-Disjunction, wie sie der Trisomie 21 (bzw. dem Down-Syndrom) zugrunde liegt. Messungen des Homocysteins bei Müttern von Trisomie-Kindern ergaben gegenüber einer Normalpopulation signifikant höhere Werte. Frauen mit bestimmten Genvarianten im Bereich des FS-Metabolismus zeigten ein 2,6- bis 4,1-fach höheres Risiko, ein Kind mit Down-Syndrom zu konzipieren (4). Auch die Tatsachen, dass beim Down-Syndrom kongenitale Herzfehler 40- und frühkindliche Leukämien 20-mal häufiger vorkommen als bei Kindern mit eukaryotem Zellsatz und dass diese Kinder ausserordentlich sensibel auf Folsäure-Antagonisten reagieren und einen erhöhten FS-Bedarf aufweisen, lassen tiefere Zusammenhänge erahnen. Die Assoziationen sind zum Teil dadurch erklärt, dass das Gen für die Cystathion-b-Synthetase auf dem Chromosom 21 liegt, somit ein grösserer FS-Umsatz stattfindet. Wir dürfen uns demnach von einer Folsäure-Prophylaxe eine deutliche Verminderung von Down-Syndrom-Kindern erhoffen. Dies ist ganz besonders relevant angesichts der Tatsache, dass das durchschnittliche Gebäralter laufend ansteigt.

Warum lässt sich dies statistisch nicht nachweisen? Die Antwort: Ganz einfach deshalb, weil die Non-Dysjunction in der mütterlichen Eizelle nur in etwa 23 Prozent bei Meiose II, also unmittelbar vor der Konzeption, stattfindet. In zwei Dritteln aller Fälle erfolgt diese bei Meiose I (d.h. gegen Ende der mütterlichen Fötalzeit). Mit andern Worten: Bei Einführung einer generellen FS-Prophylaxe wäre mit dem Erfolg erst in 35 bis 40 Jahren zu rechnen.

**Prophylaxe frühkindlicher maligner Neoplasien**

Der häufige Gebrauch von FS in den letzten 10 bis 15 Jahren hat aufgedeckt, dass auch eine Reihe frühkindlicher Malignome seltener geworden sind. Zwei dieser Tumoren gehen aus dem embryonalen Nervengewebe hervor:

- das hochmaligne Neuroblastom aus dem Sympathikus beziehungsweise dem Nebennierenmark

Odds Ratio der Reduktion einzelner Fehlbildungen bei Prophylaxe mit Folsäure (0,8 mg) + Multivitamin versus Folsäure allein (6 ± 3)mg

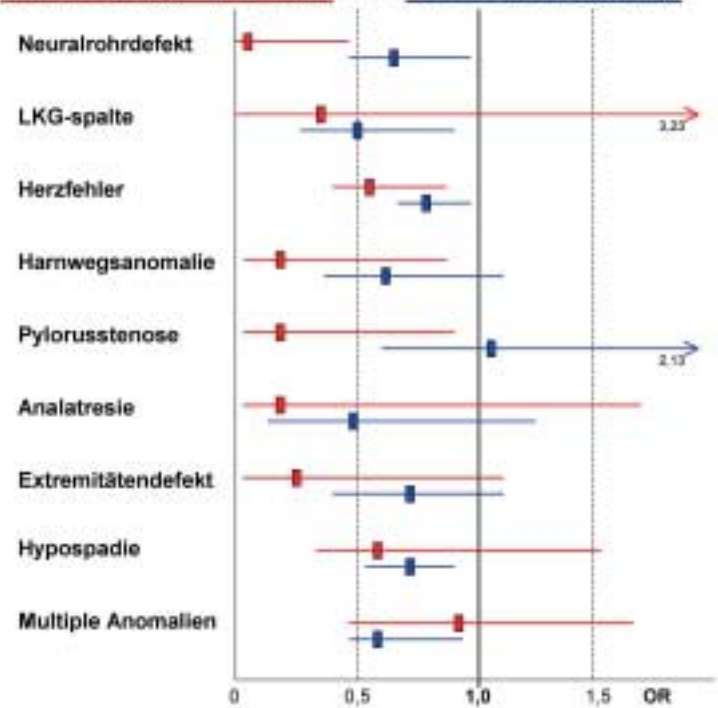


Abbildung: Vergleichende Wirksamkeit einer FS-Prophylaxe mit Multivitamin (Elevit pronatal®) oder FS allein: FS im Multivitamin erscheint wirksamer als ausschliesslich FS in hoher Dosierung (3) (unterschiedliche, nicht randomisierte Kollektive).

- die primitiven neuroektodermalen Tumoren aus dem Hirngewebe der hinteren Schädelgrube.

Auch von der frühkindlichen lymphatischen Leukämie wissen wir, dass die entsprechenden Translokationen am genetischen Material bereits in der Fötalzeit erfolgen.

In mindestens drei Studien wurde nachgewiesen, dass das Neuroblastom bei Vitaminzufuhr während der ganzen Schwangerschaft wesentlich seltener vorkam. Es wurden Reduktionswerte bis zu OR 0,28 beobachtet (5, 6). Seit der generellen Einführung der FS-Anreicherung von Brotmehl in den USA ist die Inzidenz von 1,57/10 000 (1985 bis 97) auf 0,62 (1998 bis 2000) abgefallen.

Schon in den Neunzigerjahren wurde beobachtet, dass bei FS-reicher Ernährung der Mutter kindliche neuroektodermale Hirntumoren seltener vorkamen. In einer grossen internationalen Studie wurde bei Vitaminzufuhr während der ganzen Schwangerschaft die Inzidenz während der ersten fünf Lebensjahre auf die Hälfte reduziert. Noch deutlicher ist das Vorkommen in England zurückgegangen.

2001 wurde aus Australien mitgeteilt, dass Kinder von Müttern, die während der Gravidität Folsäure zur Prophylaxe oder Therapie einer Schwangerschaftsanämie erhielten, um 60 Prozent seltener an akuter Lymphoblastenleukämie erkrankten. Leider wurden diese Befunde nie bestätigt, ausser in einer Studie bei Kindern mit Down-Syndrom: Hier wurde die Leukämierate um 27 Prozent gesenkt (5).

## Prophylaxe von Krankheiten der zweiten Lebenshälfte

Da wir mit diesem Kapitel das Gebiet der Geburtsmedizin verlassen, seien die vielen positiven Auswirkungen von FS in Bezug auf Alterskrankheiten nur summarisch beschrieben.

### Krebsprävention

Eine Vielzahl experimenteller Studien sowie epidemiologischer Untersuchungen hat ergeben, dass eine höhere FS-Zufuhr die Entstehung maligner Tumoren signifikant zu vermindern vermag. Allerdings führt FS bei verschiedenen Krebsarten auch zu einem rascheren Geschwulstwachstum bei präexistenten Tumoranlagen oder Präkanzerosen.

Dementsprechend kontrovers sind gegenwärtig auch die Berichte über die Auswirkungen der FS auf die Tumorzinzidenz. Günstige Langzeitbeobachtungen, vor allem bei den kolorektalen Tumoren, aber auch beim Pankreas- und Mammkarzinom, wechseln ab mit negativen oder gar gegenteiligen Ergebnissen (6). Es ist somit schwierig, sich zum heutigen Zeitpunkt ein klares Bild von der tumorverhütenden Wirkung der Folsäure zu machen. Es muss aber betont werden, dass diese Problematik mit der FS-Prophylaxe während der Schwangerschaft der Mutter nichts zu tun hat, weder im positiven noch im negativen Sinn. Diese Untersuchungen stammen aus Kollektiven, die im fortgeschrittenen Alter während Jahren oder Jahrzehnten FS zu sich nehmen.

### Prävention Homocystein-assoziiertes Alterskrankheiten

Eine überraschend grosse Zahl von Alterskrankheiten ist assoziiert mit einem erhöhten Serum-Hcy. Da sich Hcy durch eine erhöhte FS-Zufuhr absenken lässt, liegt es nahe, diese einfache Prophylaxemöglichkeit auszunutzen. Dass eine solche Massnahme aber nur dann greifen kann, wenn eine kausale Beziehung zwischen Krankheit und Hcy liegt, wird oft übersehen. Endgültige Klarheit über die Pathomechanismen dieser Zusammenhänge liegt nicht vor, eher die verwirrende Erfahrung, dass diese Absenkung mittels FS in vielen Situationen etwas bringt, in anderen eher nicht.

Hochsignifikante Korrelationen liegen bei den atherosklerotischen und thromboembolischen Gefässkrankheiten vor. Eine Intervention mit FS ergibt vor allem bei den zerebralen Apoplexien positive Resultate. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse weist eine Reduktion von zerebralen Insulten je nach Prophylaxedauer und Vorgeschichte der Patienten zwischen 18 und 30 Prozent auf (7). Etwas weniger eindeutig sind die Resultate bezüglich der koronaren Herzkrankheit, bei der Folsäure zur Sekundärprophylaxe, nach bereits eingetretenen kardialen Ereignissen, keine Schutzwirkung aufzuweisen scheint (8, 9). Dass damit auch die vielen positiven Ergebnisse aus Beobachtungsstudien bezüglich der Primärprävention infrage gestellt werden müssten, ist vermutlich nicht gerechtfertigt (10). Von hohem Interesse sind die neuen Forschungen betreffend seniler Demenz respektive M. Alzheimer, bei welchem ebenfalls eine Assoziation zum Hcy besteht. Bei hohem Hcy ist das Erkrankungsrisiko fast doppelt so hoch wie bei niedrigem. In

einer anderen Studie aus den USA konnte nachgewiesen werden, dass bei hoher Folatzufuhr das Risiko der Erkrankung um 50 Prozent gesenkt wird (11). Ausserdem zeigten niederländische Autoren, dass ein FS-Zusatz von 800 µg/Tag während drei Jahren bei älteren Menschen mit erhöhtem Hcy die kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Redefluss etc.) signifikant verbesserte (12). Vom gleichen Forscherteam wurde auch festgestellt, dass die altersbedingte Schwerhörigkeit durch die gleiche Präventionsmassnahme günstig beeinflusst werden kann (13).

## Schwangerschaftsprophylaxe

### Folsäure – Dosierung – allein oder kombiniert mit anderen Vitaminen?

Grundsätzlich wurde von allen offiziellen Gremien immer nur eine Prophylaxe mit Folsäure empfohlen – und die Erfolge waren eklatant. Bis heute gibt es keine harten Beweise, dass eine Kombination mit Multivitaminen wirksamer sei, aber eine Reihe von Überlegungen und Beobachtungen stellen diese Frage doch wieder zur Diskussion. Am besten schnitt die Ungarn-Studie mit 0,8 mg FS in einem Multivitamin/Spurenelement-Präparat (Elevit pronatal®) ab. Der Autor dieser Studie verglich später weitere Kollektive, solche mit 6 (± 3) mg FS allein gegen solche mit Elevit pronatal (vgl. Abbildung). Für die meisten Fehlbildungen schnitt das letztgenannte Präparat besser ab, allerdings mit dem Vorbehalt, dass es sich um eine nicht randomisierte Studie in verschiedenen Kollektiven handelte (3).

Vom theoretischen Standpunkt aus kann festgehalten werden, dass B<sub>12</sub> als obligates Koenzym der Methioninsynthetase die Homocystein-senkende Wirkung der FS nachweislich optimiert, ein Fehlen andererseits die FS-Wirkung blockiert. Ausserdem wurde neuerdings nachgewiesen, dass in Populationen mit FS-angereichertem Brot bei B<sub>12</sub>- beziehungsweise Holo-transcobalamin-Werten im untersten Viertel eine fast dreifach höhere Inzidenz von NRD resultiert mit OR 2,9; (95%-KI 1,2–6,9) (14). Damit wurden frühere Befunde bestätigt: FS und B<sub>12</sub> sind unabhängige Risikofaktoren für NRD.

Kurz: Auch ohne zwingenden klinischen Beweis neigen wir heute doch eher zur Empfehlung eines Kombinationspräparats. Da gewöhnliche Multivitaminpräparate üblicherweise nur 0,2 mg FS enthalten, soll auf die Verabreichung eines speziell für diese Indikation geschaffenen Medikaments mit einem FS-Gehalt von 0,4 bis 1,0 mg geachtet werden. Als Alternative sind heute preisgünstige Kombinationspräparate (Actilife®) von 0,4 mg FS plus 1,5 µg B<sub>12</sub> und 3 mg B<sub>6</sub> im Lebensmittelhandel erhältlich.

Betreffend Dosierung sind wir mit den empfohlenen 0,4 mg wahrscheinlich eher an der unteren Wirksamkeitsgrenze. Insbesondere bei uns, wo ein echter FS-Mangel kaum vorkommt, viel eher gewisse Engpässe im FS-Metabolismus überflutet werden müssen (eine durchaus hypothetische und laienhafte Vorstellung!), scheint uns eine etwas höhere Dosierung vorteilhafter. Grundsätzlich bleibt aber alles beim Alten – mit ganz kleinen Modifikationen:

Alle Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten (d.h. alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz), sollen zusätzlich zu einer gesunden, Folsäure-reichen Ernährung täglich mindestens 0,4 mg Folsäure in gale-nischer Form, vorzugsweise als Multivitamin (mit Vitamin B<sub>12</sub>) zu sich nehmen – und dies mindestens vier Wochen vor der Empfängnis bis drei Monate danach.

Zu beachten: Es kommen weltweit täglich rund 10 000 Kinder mit Missbildungen zur Welt. Nach Botto (15) könnten bei konsequenter Vitamineinnahme täglich 2000 bis 5000 angeborene Fehlbildungen verhütet werden! ■

**Prof. emer. Dr. med. Otmar Tönz**  
(Korrespondenzadresse)  
Schlösslihalde 26  
6006 Luzern  
E-Mail: o.toenz@bluewin.ch

#### Quellen:

Ausführliche Literaturverzeichnisse siehe:

Tönz O.: Das präventive Potential der Folsäure. In: Fünfter Schweiz. Ernährungsbericht. BAG Bern 2005; 597-622.

Tönz O.: Ernährung in der Schwangerschaft: Stellenwert von Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub>. Schweiz Zschr Ernährungsmed 2007; 5 / 3: 24-31.

Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R.: Folic acid: a public-health challenge. Lancet 2006; 367: 1352-61.

#### Neuere Literatur:

1. van Rooij IA, Ocke MC, et al.: Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Prev Med 2004; 39: 689-94.
2. Wilcox AJ, Lie RT, et al.: Folic acid supplement and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ 2007; 334: 464-67.
3. Czeisel AE: The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? Int J Med Sci 2004; 1: 50-61.
4. James SJ, Progribna M, et al.: Abnormal folate metabolism and mutation in the MTHFR-gene may be maternal risk factors for Down Syndrome. Am J Clin Nutr 1999; 70: 495-501.
5. Ross JA, Blair CK, et al.: Periconceptional vitamin use and leukaemia risk in children with Down Syndrome. Cancer 2005; 104: 405-10.
6. Cole BF, Baron JA, et al.: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas. JAMA 2007; 297: 2351-59.
7. Wang X, Qin X, et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 1876-82.
8. Hope-2 Investigators: Homocystein lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354: 1567-77.
9. Bønaa KH, Njølstad I, et al.: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578-88.
10. Wald DS, Morris JK, Law M, Wald NJ: Folic acid, homocysteine and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. Brit Med J 2006; 333: 1114-17.
11. Luchsinger J, Tang M-X, et al.: Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. Arch Neurol 2007; 64: 86-92.
12. Durga J, van Boxtel MP, et al.: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007; 369: 208-16.
13. Durga J, Verhoeve P, et al.: Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. Ann Intern Med 2007; 146: 1-9.
14. Suarez L, Hendricks K, et al.: Maternal serum B<sub>12</sub> levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. Ann Epidemiol 2003; 13: 81-88.
15. Botto LD, Olney RS, Erickson JD: Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. Amer J Med Genet (Semin. Med. Genet) 2004; 125 C: 12-21.

Erstpublikation in «Gynäkologie» 6/2007.