

# Folsäure perikonzeptionell und in der Schwangerschaft

## Einfluss auf die kindliche Entwicklung

Folate sind wichtige Nährstoffe für die embryonale Entwicklung. Interventionsstudien in der Schwangerschaft haben gezeigt, dass die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäuresupplementen eine signifikante protektive Wirkung hat in der Verhütung von Neuralrohrdefekten (NRD) und anderen Fehlbildungen wie Herzfehlern und Spaltbildungen (1). Seit der Anreicherung von Mehl mit Folsäure vor 14 Jahren in den USA und in Kanada liegen zahlreiche Berichte vor zur positiven Wirkung der Folsäure in der frühen Entwicklungsphase und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft (2, 3). Darüber wurde in dieser Zeitschrift auch schon berichtet (2, 4). Nachfolgend sollen einzelne spezielle und neuere Aspekte der Folsäureprophylaxe vorgestellt werden.

.....  
 KURT BÄRLOCHER  
 .....

### Folate und Embryogenese

Etwa am 18. Tag nach der Befruchtung der Eizelle beginnt die Bildung des Zentralnervensystems. Dieses entsteht aus dem Ektoderm auf der «Rückenseite», das sich dort zur Neuralplatte verdickt. Aus dieser bilden sich die Neuralrinne und Neuralleisten, die sich zum Neuralrohr verschliessen. Zellen der Neuralleiste können auswandern, zum Beispiel in den Gesichtsbereich (Kiemenbögen) und tragen so zur Entwicklung des Gesichts und damit zum Zusammenschluss von Gaumen und Lippen bei oder auch zum Herzen, wo sie an der Bildung der Septen und der Ausflussbahn beteiligt sind (7). Die Zellen der Neuralleiste haben einen hohen Bedarf an Folat für das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung und die Zellwanderung. Das konnte durch eine hohe mRNA-Expression für den Folsäurerezeptor 1 (Folr1, entsprechend Folsäurerezeptor a beim Menschen) gezeigt werden (8). Einschränkungen des Folattransports zu den embryonalen Zellen und Geweben durch nahrungsbedingten Folatmangel, Folatantagonisten, Antikörper auf Folatrezeptoren oder durch genetische Veränderungen können deshalb zu schweren strukturellen Veränderungen des Neuralrohrs, des Gaumens und der Lippe wie auch des Herzens führen (7). Insbesondere Folattransportstörungen haben weitreichende Folgen für den Zellstoffwechsel, also für die Biosynthese von DNA, Proteinen, Lipiden und die Homöostase von Metabo-

liten wie Homocystein (Hcy) und Methionin. Hcy gilt auch als Risikofaktor für Fehlbildungen. Im Folgenden werden diese möglichen Ursachen näher beschrieben.

### a) Folatmangel

Bei experimentellen Tierversuchen zeigten Nachkommen weiblicher Mäuse und Ratten, die auf eine Folatmangeldiät gesetzt wurden, Herzfehler und Spaltbildungen (9). Mäuseembryonen, denen Gene für den Folattransport oder -stoffwechsel fehlten, hatten kongenitale Fehlbildungen oder erwiesen sich als viel empfindlicher für solche Fehlbildungen, wenn sie zusätzlich Umweltschadstoffen ausgesetzt wurden (10). Folatmangel führt zu einer Erniedrigung von S-Adenosylmethionin (SAM) und einer Erhöhung von Hcy. Sowohl beim Menschen wie auch im Tiermodell wurde bei Folatmangel eine genomweite Verminderung der DNA-Methylierung beobachtet, die sich nach einer Folatersatzdiät wieder normalisierte (7). Hyperhomocysteinämie und DNA-Hypomethylierung können zur Bildung komplexer Fehlbildungen beitragen (11). So wurden bei Müttern von Kindern mit NRD erhöhte Hcy- und verminderte Folatwerte im Blut gemessen, und Mütter mit einem erhöhten Hcy hatten ein 4,4-fach erhöhtes Risiko für angeborene Herzfehler (12).

### b) Folatantagonisten

Mütter, aber auch Versuchstiere, die in der Schwangerschaft Folatantimetaboliten wie Methotrexat erhielten, hatten ein erhöhtes Risiko, Babys mit Gesichtsspalten zu gebären. Durch die gleichzeitige Einnahme von Multivitaminen mit Folsäure wurde dieses Risiko deutlich vermindert (13). Auch die mütterliche Einnahme von Antiepileptika, von denen manche Folsäureantagonisten sind, ist mit Spaltbildungen assoziiert (14). Man nahm an, dass eine verminderte Bioverfügbarkeit von Folat für diese teratogene Wirkung verantwortlich sei. Allerdings gibt es bis heute keine Beweise, dass eine gleichzeitige Folatzufuhr dieses erhöhte Risiko bei Antiepileptikaeinnahme reduzieren kann, sodass andere Mechanismen mitbeteiligt sein müssen (15). Auch Trimethoprim (Bactrim, Co-Trimaxozol) ist ein starker Folsäureinhibitor. Nach Trimethoprimeinnahme in der Frühschwangerschaft treten NRD 4,8-mal und Herzfehler 4,2-mal häufiger auf als bei unbehandelten Frauen. Eine gleichzeitige Einnahme von Folsäure ist deshalb wichtig (2).

### c) Antikörper gegen Folatrezeptoren

Es ist bekannt, dass mütterliche Immunantworten die Entwicklung des Embryos beeinflussen können. Erhalten Ratten

Tabelle 1:

**Humane Folat-Transport-Systeme**

System	Synonym	Beschreibung
PCFT (protonengekoppelter Folat-Transporter)	SLC46A1-Gen (Solute Carrier Family 46, Member 1)	hohe Kapazität, niedrige Affinität, Resorption von Folat und reduz. Folat bei niedrigem pH-Wert im oberen Dünndarm, auch am Transport ins Gehirn beteiligt.
RFC1 (Reduced Folate Carrier 1)	Folattransporter- SLC19A1-Gen	bidirektionaler transmembraner Folattransport, v.a. von reduz. Folat, hoch expri- miert in Plazenta, Neuralrohr, Gesicht, Herz und Brush-Border von Dün- und Dickdarm
Folr1 (Folatrezeptor 1)	Folatrezeptor $\alpha$ Folatbindungsprotein	hoch affines System v.a. in epithelialen Zellen, Haupttransport über Blut-Hirn- Schranke, hoch exprimiert in Plazenta, Neuralrohr, Plexus choroideus
Folr2 (Folatrezeptor 2)	Folatrezeptor $\beta$ Folatbindungsprotein (Plazenta)	hohe Affinität für Folsäure und reduz. Derivate, v.a. in mesenchymalen Zellen, vermittelt Transport von 5-Methyl-THF ins Zellinnere, exprimiert in Plazenta, Milz, Thymus, Knochenmark und Erythrozyten

nach Referenz (7) und (21)

während der Gravidität Antikörper gegen Folatrezeptoren in Plazenta, Nieren oder Herz, binden diese an den Dottersack und das embryonale Gewebe und induzieren kongenitale Fehlbildungen oder sogar den embryonalen Tod (16). Weitere Studien ergaben, dass monospezifische mütterliche Antikörper gegen den Folatrezeptor (auch als Folatbindungsprotein bezeichnet) an den Rezeptor der embryonalen Zellmembranen binden und damit die Folataufnahme blockieren. Eine besondere Bedeutung kommt hier dem Hcy zu, das – besonders wenn erhöht – zu Homocysteinethiolacton umgewandelt werden kann. Diese «aminoreaktive» Substanz bindet bei Proteinen an Lysin und stört so deren Funktion (17). Möglicherweise wird der Folatrezeptor so beeinflusst und die Autoantikörperbildung gegen ihn stimuliert, was zu Folatmangel führt. Rothenberg fand bei 75 Prozent der Mütter, die ein Kind mit Neuralrohrdefekt geboren hatten, Autoantikörper gegen den Folatrezeptor, dagegen nur in 10 Prozent bei Müttern, deren Kind keine solche Fehlbildung aufwies. Gemäss den Autoren könnte das eine Erklärung für die positive Wirkung der perikonzeptionellen Folsäure sein, da sich damit eine durch den blockierten Folatrezeptor verminderte Folatzufuhr überwinden lässt (18). Dafür sprechen auch Tierversuche (10).

**d) Genpolymorphismus**

Polymorphismen im Folattransport oder -stoffwechsel wurden ebenfalls als Risikofaktoren für Fehlbildungen diskutiert (7). So wurden vor allem die Polymorphismen des MTHFR-Gens intensiv studiert und als Risikofaktoren für Neuralrohrdefekte und sogar frühe fetale Abstossung identifiziert (19). Beide Varianten (677 C→T und 1298 A→C) führen in der heterozygoten Form zu einer 50- bis 60-prozentigen Verminderung der Enzymaktivität, zu erhöhten Hcy-Spiegeln (v.a. bei 677 C→T) und zu erniedrigten Folatkonzentrationen. In mehreren Berichten wird auf eine Assoziation dieser beiden Varianten mit NRD hingewiesen (7). Untersuchungen des Gens RCF1 (reduzierter Folat-Carrier-1) zeigten eine Gen-Vitamin-Interaktion für das Risiko von

NRD, das heisst zwischen dem RFC1 und perikonzeptioneller Folsäureanwendung. Auch epidemiologische Studien weisen auf eine Assoziation zwischen dem RFC1-Polymorphismus 80 A G und einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte und konotrunkale Herzfehler hin (7). Allerdings ist oft unklar, ob diese Assoziationen genetische Effekte reflektieren, die durch den mütterlichen Genotyp oder den Embryogenotyp oder sogar durch Interaktionen der beiden vermittelt sind. So haben Mütter von Feten mit NRD und kongenitalen Herzfehlern meist normale Folsäureplasmaspiegel, sodass ein mütterlicher Folatmangel kaum als einzige Ursache infrage kommt. Es scheint vielmehr, dass sich die mütterliche Folatsupplementierung auf genetische Variationen im fetalen Folattransport und -stoffwechsel positiv auswirkt (7).

**Folattransport**

Der intrazelluläre Transport von Folat umfasst – wie bereits angedeutet – verschiedene Transportsysteme (Tabelle 1). Er umfasst carriervermittelte, rezeptorvermittelte und transportvermittelte Prozesse, in die der reduzierte Folat-Carrier (RFC1), die Folatrezeptoren 1 und 2 (Folr1, Folr2,) und der protonengekoppelte Folattransporter (PCFT) eingebunden sind. Diese drei Transportsysteme unterscheiden sich durch ihre Gewebeexpressionsmuster, ihre Spezifität für oxidiertes oder reduziertes Folat, ihre Proteinstruktur und die Art des Transportmechanismus durch die Zellmembran (7). Der Folattransport erfolgt in erster Linie über den RCF1, einen bidirektionalen Transporter. Er ist in verschiedenen Geweben exprimiert und transportiert reduzierte Formen von Folat (20). Im Gegensatz dazu sind die Folatrezeptoren lokal vorhanden und in spezifischen Geweben und Zellen exprimiert. Die Bindung der Folate an ihre Rezeptoren ist gut reguliert und macht die Folatrezeptoren mit ihren Genen zu guten Kandidaten für die Entstehung kongenitaler Fehlbildungen wie NRD und Herzfehler. Folr1 hat eine hohe Bindungsaffinität zu 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure. Da die meisten embryonalen Zellen Folr1 nicht exprimieren, kommt der

Tabelle 2:

**Mausmodelle für beeinträchtigte Folataufnahme und Biotransformation**

Transporter Genvariante	Fehlbildungen
Forl 1 Knock-out-Mausembryo Forl 1 -/-	schwere Defekte im Neuroepithelium, gestörte Wanderung der Neuralleistenzellen, fehlende Bildung des Vorhirns und der optischen Vesikel, Enzephalozele, Lippen-Gaumen-Spalte, Omphalozele, Gastroschisis, gestörter Konotrunkus (Herzfehler), intrauteriner Tod vor Tag 10, Plasma-FS auf ein Drittel reduziert
Forl 2 Forl 2 -/-	keine Wirkung auf embryonale Entwicklung, plus Arsen oder Valproat in utero hohes Risiko für Fehlbildungen: Exenzephalie, Gastroschisis, Omphalozele, Spaltbildungen, Mikrophthalmie keine Wirkung von Folsäure
RCF1 RCF1-/- Muttertier plus 25 mg FS/kg pro Tag s.c Muttertier plus 50 mg FS/kg pro Tag s.c.	intrauteriner Tod vor Tag 9,5. Fehlen der Erythropoese in KM, Milz und Leber leben bis Tag 9,5–10,5 mit folatabhängigen Fehlbildungen: NRD, Spalten, Herzfehler und Extremitätenabnormitäten, vermind. Erythropoese 22% überleben bis Geburt, blass und klein mit Fehlbildungen: Spalten, Herzfehler, Lunge, Haut und Auge
PCFT PCFT -/-	sterben innerhalb 6 Wochen, kurz nach «Weaning», orale FS und Folsäure ohne Wirkung, s.c. Folsäure korrigierte Hämatopoese, orales 5-Methyl-THF wirkte ebenfalls
MTHFR- MTHFR -/-	körperlich kleiner, Entwicklungsretardation, Kleinhirnpathologie, Lipidablagerung in Aorta, Hyperhomocysteinämie, globale Hypomethylierung von DNA, erniedrigtes SAM, erhöhtes SAH.

(nach Referenz [7])

SAM = S-Adenosyl-Methionin; SAH = S-Adenosyl-Homocysteine; FS = Folsäure; 5-Methyl-THF = 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure

Präsenz dieses Rezeptors in den Zellen des Neuroepithels und der Neuralleiste eine besondere Bedeutung zu (8). Beim Menschen sind kongenitale Folatdefekte beschrieben, so die hereditäre Folsäuremalabsorption (PCFT-Mangel) und ein zerebraler Folsäuretransportmangel mit deutlich erniedrigtem Folat im Liquor und einem neurologischen Krankheitsbild (21).

Tierversuche, vor allem bei Mäusen mit entsprechenden Genvarianten, haben im Bereich des Folattransports zahlreiche Fehlbildungen erkennen lassen und so wichtige Aspekte zur Bedeutung der Folsäure in der Embryogenese beigetragen. *Tabelle 2* fasst die in Mausmodellen durch genetische Veränderungen der Folattransporter (Forl1 und 2, RCF1 und PCFT) und der MTHFR festgestellten Fehlbildungen zusammen. Diese weisen ein weites Spektrum auf, von schweren Gehirnveränderungen, Enzephalozelen, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Omphalozelen und Gastroschisis bis zum intrauterinen Tod. Damit betreffen diese Fehlbildungen mehr Organe als jene, die nur von der Neuralplatte und der Neuralleiste ausgehen. Dies trifft auch für die menschlichen Fehlbildungen zu, wie epidemiologische Untersuchungen zeigen (7).

Damit unterstützen viele Beweise die Assoziation zwischen mütterlicher Einnahme von Multivitaminen mit Folsäure in der frühen Schwangerschaft und einem reduzierten Risiko für Neugeborene mit Fehlbildungen. Wie die Folsäure dies im Einzelnen bewirkt, ist noch unklar. Die heutigen Vorstellungen gehen dahin, dass die erhöhte Zufuhr der Folsäure individuelle genetische Empfindlichkeiten im Bereich des zellulären Folattransports oder des Folatstoffwechsels kompensieren und so die kindlichen Fehlbildungen verhüten kann.

**Epidemiologische Daten**

Epidemiologische Untersuchungen umfassen Beobachtungen aus klinischen Studien, die die Assoziation einer erhöhten Folsäureaufnahme (perikonzeptionell und in der Schwangerschaft) und dem Risiko für Fehlbildungen (Embryonalphase) oder andere mögliche Veränderungen in der Fetalphase beschreiben. Zahlreiche Interventions-, Kohorten- und Fallkontrollstudien haben dabei seit mehr als 30 Jahren die positive Wirkung der perikonzeptionellen Folsäureeinnahme für NRD dokumentiert (6, 22, 23). So wurden Risikoverminderungen von 40 bis 100 Prozent für NRD erreicht. Durch die Anreicherung von Backmehl seit 1998 in den USA und in Kanada ergaben sich ebenfalls Risikoreduktionen zwischen 23 und 78 Prozent in einzelnen Staaten und Regionen. Inzwischen werden obligatorische Anreicherungen von Mehl mit Folsäure in mehr als 50 Staaten durchgeführt (23). Bei all diesen Untersuchungen liess sich auch feststellen, dass sich neben dem Risiko für NRD auch dasjenige für andere Fehlbildungen reduzieren liess. Die ebenfalls durch Zellen aus der Neuralleiste mitbedingten Spaltbildungen von Lippe, Kiefer und Gaumen sowie angeborene Herzfehler – vor allem konotrunkale Anomalien und Septumdefekte – wurden bereits erwähnt. Weitere Fehlbildungen des ungeborenen Kindes betreffen die Harnwege, Bauchdeckendefekte wie Gastroschisis und Omphalozele, aber auch Extremitätendefekte. Auch beim Down-Syndrom wird ein Zusammenhang mit Folsäure diskutiert (22, 23). Ein wichtiger Aspekt ist die Prophylaxe frühkindlicher maligner Neoplasien, die ihren Ursprung in der Fetalzeit haben, wie das Neuroblastom und die primitiven neuroektodermalen Tumore, die beide aus dem embryonalen Nervengewebe hervorgehen. Die frühkindliche lymphatische Leukämie hat ihren Ursprung ebenfalls in der Fetalzeit (23, 24).

In Folgenden sollen einzelne Aspekte dieser Fehlbildungen hervorgehoben werden.

#### Neuralrohrdefekte (NRD)

NRD kommen in 1 bis 5 Promille vor, in der Schweiz in etwa 1 Promille, in unserem Land besteht also ein relativ niedriges Risiko (1, 25). Jährlich sind rund 50 bis 60 Kinder beziehungsweise Embryonen von Verschlussstörungen des Neuralrohrs betroffen (22). Ist diese Störung im Lenden-, Nacken- oder Kopfbereich vorhanden, dann schliessen sich an dieser Stelle weder die Knochen noch die Haut. Die Kinder kommen mit einem «offenen Rücken» oder mit einer Anenzephalie zur Welt. Während Kinder mit Anenzephalie meist kurze Zeit nach der Geburt sterben, überleben die Kinder mit Spina bifida und weisen deutliche Behinderungen auf. Durch eine intrauterine Deckung des offenen Rückens mittels eines chirurgischen Eingriffs können die Behinderungen deutlich gemindert werden (26). Jährlich werden durchschnittlich etwa 14 Kinder mit NRD in der Schweiz geboren (ohne Anenzephalie) (27). Diese Zahl hat sich trotz der vermehrten Kenntnis der Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft kaum verändert. Leider fehlen uns exakte Statistiken wie in anderen Ländern. Das Wiederholungsrisiko für NRD beträgt 3 bis 5 Prozent und liegt damit wesentlich höher als der Primärdefekt. Neben Folsäure wurde auch die zusätzliche Einnahme von Methionin, Zink und Vitamin B<sub>12</sub> mit einer Risikoreduktion für NRD in Verbindung gebracht, während Diabetes, Hyperinsulinämie und Adipositas in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Inzidenz für NRD einhergehen können.

#### Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

Genetisch werden zwei Formen von Spalten unterschieden, einerseits die Lippenpalte mit gleichzeitiger Spaltung des Kiefers und des Gaumens, die ein- oder beidseitig auftreten kann, und andererseits die isolierte Gaumenspalte. Ihre Häufigkeit liegt bei etwa 1,5 Prozent. In Studien aus den Achtziger- und Neunzigerjahren wurden bereits Risikoreduktionen für orofaziale Spalten von 35 bis 60 Prozent unter zum Teil hoher Folsäuregabe (bis 10 mg/Tag) beschrieben (23). Spätere Untersuchungen an grösseren Kollektiven mit einer 0,4-mg-dosierten Folsäureprophylaxe ergaben eine Reduktion um 47 Prozent, bei gleichzeitiger folatreicher Ernährung resultierte sogar eine Reduktion bis auf 74 Prozent (28). In einer norwegischen Studie mit einer Prophylaxe von  $\geq 0,4$  mg Folsäure lag die Reduktion der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten bei 39 Prozent und bei zusätzlicher Verwendung eines Multivitamins sogar bei bis zu 60 Prozent (29). Die Prophylaxe isolierter Gaumenspalten war mit Folsäure kaum zu beeinflussen, höchstens mit sehr hohen Dosen. Eine Metaanalyse mit 12 Fallkontrollstudien bis zum Jahr 2003 ergab eine «Overall»-Reduktion von 23 Prozent für alle Spalten, von 28 Prozent für die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und von 20 Prozent für isolierte Gaumenspalten (23).

#### Angeborene Herzfehler

Etwa 1 Prozent aller Kinder leiden an angeborenen Herzfehlern, bei Tot- und Fehlgeburten sind sie weit häufiger. Nur bei etwa 15 Prozent der Herzfehler ist die Ursache bekannt. Zahlreiche Untersuchungen haben eine Assoziation zwischen mütterlicher Folsäureeinnahme und Herzfehlern gezeigt,

insbesondere bei konotrunkalen Herzfehlern (Fallotsche Tetralogie und Transposition der grossen Gefässe) sowie beim Septumdefekt, bei dem Zellen der Neuralleiste in der Ontogenese beteiligt sind, wie wir gesehen haben (23). Botto beschrieb eine Risikoreduktion unter Folsäureprophylaxe von 54 Prozent für Defekte des Ausflustrakts und eine Reduktion von 39 Prozent bei Ventrikelseptumdefekt sowie von 24 Prozent für alle Herzfehler insgesamt (29). Von Interesse ist eine kanadische Trendanalyse zur Prävalenz angeborener Herzfehler im Zeitraum zwischen 1990 und 2005. Insgesamt konnten 2083 Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern (Fallotsche Tetralogie, Single Ventricle, Truncus arteriosus oder Transposition) identifiziert werden, was einer Häufigkeit von 1,57 Prozent entsprach. Während in den Jahren 1990 bis 1998, also vor Anreicherung des Backmehls mit Folsäure, keine Änderung in der Prävalenz von Herzfehlern zu verzeichnen war, ergab sich in den Jahren nach der Anreicherung eine jährliche Reduktion von 6 Prozent. Auch wenn diese Zahl nicht sehr hoch ist, so stellt sie doch einen wichtigen Erfolg für das Gesundheitswesen dar, wenn man bedenkt, welche Kosten die aufwendige und komplexe chirurgische Behandlung dieser Herzfehler verursacht (30). In einer niederländischen Studie ergab sich eine Risikoreduktion von 18 Prozent für alle Herzfehler bei einer mütterlichen Folsäureprophylaxe mit  $\geq 0,4$  mg, bezogen auf isolierte Septumdefekte lag die Reduktion sogar bei 38 Prozent (31).

#### Defekte des Harntrakts

Defekte des Harntrakts umfassen verschiedene Anomalien wie Nierenagenesie, Zystennieren und Obstruktionen der ableitenden Harnwege. Nach der Anreicherung des Mehls mit Folsäure wurde eine Verminderung der Nierenagenesie in der pränatalen Überwachung beobachtet (23). In 3 Studien wurde eine Risikoreduktion von etwa 80 Prozent erreicht bei Prophylaxe im ersten Schwangerschafts- (SS-)Trimenon, wobei Multivitaminangaben bessere Resultate ergaben als Folsäure allein. Eine perikonzeptionelle Prophylaxe verbesserte das Resultat nicht, auch im zweiten und dritten Trimenon wurde noch eine Wirkung erzielt (23).

#### Andere Fehlbildungen

Omphalozele, ein Bauchwanddefekt, zeigt sich häufig in Kombination mit anderen strukturellen Defekten, inklusive NRD. Bei Müttern, die in der frühen SS Multivitamine einnahmen oder einen MTHFR-677C-T-Polymorphismus aufwiesen, war die Wirkung der Prophylaxe besser. Auch der Vergleich vor und nach Anreicherung der Nahrung mit Folsäure zeigte eine abnehmende Tendenz (23). Eine Untersuchung auf Polymorphismen im Folat-, Vitamin-B<sub>12</sub>- und Cholinstoffwechsel ergab, dass Polymorphismen im Transcobalaminrezeptor und -transporter mit Omphalozele assoziiert waren. Dies könnte erklären, warum Multivitamin supplemente bessere Resultate ergaben als Folsäure allein (32). Czeizel beobachtete auch bei Defektbildungen der Gliedmassen oder Hypospadie und Pylorusstenose eine prophylaktische Wirkung durch Multivitamine (12).

#### Prophylaxe frühkindlicher maligner Neoplasien

Unter der Folsäureprophylaxe der letzten Jahre zeigte sich, dass auch einzelne frühkindliche Malignome seltener geworden

sind, hier vor allem das hochmaligne Neuroblastom, die primitiven neuroektodermalen Hirntumoren und die akute lymphatische Leukämie (ALL). So ist in Amerika die Inzidenz der Neuroblastome seit der Anreicherung des Brotmehls von 1,57/10 000 auf 0,62 zurückgegangen; zudem reduzierten Vitaminsupplemente während der ganzen Schwangerschaft die neuroektodermalen Hirntumoren um die Hälfte. Bei der ALL lag die Reduktion nach einer australischen Studie bei 60 Prozent. Leider wurde dies bisher nicht bestätigt, ausser bei Kindern mit Down-Syndrom (22).

#### Folsäure und Schwangerschaftskomplikationen

Verschiedene Arbeiten weisen auf die Assoziation von niedrigem Folsäurestatus und Aborten, Präeklampsie sowie Abruptio placentae und fetale Wachstumsstörung hin. Solche plazentagebundenen Komplikationen wurden vor allem auch beim Einsatz von Folsäureantagonisten beobachtet, mit einer Odds Ratio (OR) von 1,3 bis 1,77. Diese Störungen haben eines gemeinsam: Sie scheinen von Abnormalitäten bei der Implantation und Plazentation, die in der frühen Schwangerschaft vorkommen, abzuhängen. Folsäure reguliert die Trophoblastinvasion; deshalb ist es möglich, dass Folsäure in der frühen Phase der Plazentaentwicklung wichtig ist und ein Mangel zu Komplikationen im späteren Verlauf der SS führen kann (3). Neuere Studien zeigen, dass Folsäure während der SS 60 Prozent der Aborte verhindern kann (33). Folsäure führt auch zu einem besseren Geburtsgewicht (+60 g) (34) und reduziert das Risiko für Frühgeburten um 16 Prozent (35).

#### Folsäureprophylaxe und postnataler Einfluss auf das Kind

Nach einer Studie der Johns Hopkins University sollen Folsäure- und Eisensupplemente die Mortalität von Kindern bis zum Alter von 7 Jahren um bis zu 31 Prozent reduzieren. Das Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht wurde um 16 Prozent vermindert (36). Eine niederländische Gruppe untersuchte 4214 Kleinkinder im Alter von 18 Monaten. Kinder von Müttern, die im ersten Trimester der SS keine Folsäure einnahmen, hatten ein um 44 Prozent höheres Risiko für Verhaltensprobleme, das heisst, dass eine Folsäureprophylaxe in der frühen SS auch mentale Gesundheitsprobleme bei Kindern verhüten kann (37). Dies wurde durch eine zweite Studie unterstützt, die bei Kindern ohne Folsäureprophylaxe in der SS ein um 57 Prozent höheres Risiko für emotionale Probleme fand (38). Und eine Forschergruppe in Southampton untersuchte bei 100 Müttern in der Frühschwangerschaft die Plasmafolsäurespiegel und beobachtete die Kinder während 8,75 Jahren. Sie fanden, dass niedrige Folsäurewerte in der frühen SS mit einer erhöhten Rate von Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit sowie mit Problemen im Gruppenverhalten einhergingen (39).

#### Empfehlungen zur Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft

Die allgemeine Empfehlung zur Folsäureprophylaxe wird nach wie vor einheitlich mit 0,4 mg Folsäure als Supplement und Ergänzung folatreicher Ernährung in der Zeit von 4 Wochen vor der Konzeption bis und mit den ersten 12 Wochen der SS angegeben. Dies gilt auch für die Schweiz (6). Einige erfolgreiche Studien wurden mit einer höheren Folsäuredosis durchgeführt. Vor allem Czeizel verwendete in der Ungarn-

studie ein Multivitamin- und Spurenelementpräparat mit 0,8 mg Folsäure (12). Er verglich später weitere Kollektive, die  $6 \pm 3$  mg Folsäure (also eine höhere Dosis) erhielten, mit demjenigen des Multivitaminpräparats. Für die meisten Fehlbildungen schnitt das Letztgenannte besser ab, was für die Verabreichung eines Multivitamins mit einer Dosis von 0,4 bis 0,8 mg Folsäure sprechen würde. Neuerdings wird auch die aktive Form des Vitamins 5-Methyl-Tetrahydrofolat (5-MTHF = Metafolin = Methylfolat) eingesetzt, das als die bessere Alternative zur Folsäure bezeichnet wird. Zur Prophylaxe in der Schwangerschaft liegt ein Präparat (Femibion®) vor, das 0,4 mg Folsäure und 0,4 mg Metafolin enthält. Dieses Präparat ist in der Schweiz noch nicht offiziell registriert (angeblich, weil die Wirkung bisher nicht – wie bei Folsäure – in Interventionsstudien nachgewiesen werden konnte, was allerdings heute aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist), kann aber in Apotheken bezogen werden. In Amerika ist Metafolin als Levomefolat frei erhältlich und in Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum in Erprobung. Die Substanz hat sich in der Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter bewährt (40). Heute wird auch diskutiert, dass durch die Folsäureanreicherung und durch Supplemente vermehrt freie (unmetabolisierte) Folsäure im Blut nachweisbar ist, was auf das Immunsystem wie auch für die Krebsentstehung problematisch sein kann. Auch in dieser Hinsicht könnte Metafolin eine bessere Alternative sein (3).

#### Schlussfolgerungen

Es ist heute unbestritten, dass Supplemente von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure vor und während der Schwangerschaft das Risiko für NRD und andere Fehlbildungen, wie Herzfehler und orofaziale Spaltbildungen, reduzieren. Das hat in verschiedenen Ländern zu einer obligatorischen Anreicherung der Nahrung, vor allem von Backmehl, mit Folsäure geführt. Damit konnte die Versorgung der Bevölkerung mit Folsäure deutlich verbessert werden. Epidemiologisch haben sich damit auch Vergleiche von Prävalenzen oder Inzidenzen verschiedener Krankheiten oder Abnormalitäten während der Zeit vor und nach der Anreicherung herstellen lassen, die jetzt vermehrt publiziert werden. Welcher Mechanismus der präventiven Wirkung der Folate beziehungsweise der synthetischen Folsäure zugrunde liegt, wird derzeit noch nicht vollständig verstanden. Hier bleibt auch in Zukunft noch viel zu tun. Tierversuche haben vor allem im Bereich des Folattransports und -stoffwechsels und dessen genetischer Beeinflussung viel zum Verständnis beigetragen. Es ist aber zu bedenken, dass Folsäuren nicht die einzige Komponente der Mikronährstoffe in diesem komplexen Stoffwechselsystem darstellen. Neue Technologien und Strategien sind nötig für das Studium von Biomarkern, genetischen Varianten oder auch epigenetischen Phänomenen. Sie könnten für das Verständnis der komplexen Beziehung zwischen Folsäure und der Entstehung von Fehlbildungen und anderen pränatalen Auswirkungen auf die spätere kindliche Entwicklung neue Aspekte beitragen (7). ❖

#### Prof. Kurt Bärlocher

ehem. Chefarzt Ostschweizer Kinderspital  
Tanneichenstrasse 10, 9010 St. Gallen

Das Literaturverzeichnis befindet sich auf der nächsten Seite.

Literatur:

1. Botto L, Moore CA, Khoury MJ et al. Neural tube defects. *NEJM* 1999; 341: 1509–1519.
2. Tönz O. Schwangerschaft, Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub>. *SZE* 2007; Nr. 3: 24–31.
3. Greenberg JA, Bell ST, Guan Y et al. Folic acid Supplementation and Pregnancy: More than just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*, 2011; 4: 52–59.
4. Baerlocher K. Weniger Neuralrohrdefekte nach Folsäureanreicherung des Mehls. Hat Vitamin B<sub>12</sub> auch eine Wirkung? *SZE* 2008, Nr. 1.
5. Baerlocher K, Eichholzer M, Lüthy J et al. Expertenbericht der Eidg. Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten. Bern, Bundesamt für Gesundheit (BAG) 2002.
6. Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Amberg J, Baerlocher K et al. Folsäure ist unentbehrlich für die normale Entwicklung des Kindes. Bern, Bundesamt für Gesundheit (BAG) 2008.
7. Wallis D, Ballard JL, Shaw GM et al. Folate-Related Birth Defects: Embryonic Consequences of Abnormal Folate Transport and Metabolism. In: *Folate in Health and Disease*, Ed: Baily LB, CRC Press Boca Raton, London, New York, 2nd ed. 2010: 155–178.
8. Barber RC, Bennett GD, Greer KA et al. Expression patterns of folate binding proteins one and two in the developing mouse embryo. *Mol Genet Metab* 1999; 66: 31–39.
9. Nelson MM. Teratogenic effects of pteroylglutamic acid deficiency in the rat. *Ciba foundation Symp Cong Matfs* 1960, 134–157.
10. Piedrahita JA, Oetama B, Bennett GD et al. Mice lacking the folic acid binding protein Folbp1 are defective in early embryonic development. *Nat Genet* 1999; 23: 228–232.
11. McKay JA, Williams EA, Mathers JC. Folate and DNA Methylation during in utero development and aging. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 1006–1007.
12. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
13. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AH et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–1614.
14. Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D et al. Anticonvulsants, folate levels and pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Neurol* 1987; 21: 176–182.
15. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I et al. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia* 2001; 42: 750–753.
16. Da Costa M, Sequeira JM, Rothenberg SP et al. Antibodies to folate receptor impair embryogenesis and fetal development in the rat. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 837–847.
17. Jakobowski H. Homocysteine thiolactone: Metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. *J Nutr* 2000; 130: 377S–381S.
18. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural tube defect. *N Engl J Med* 2004; 350: 134–142.
19. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methyltetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 862–877.
20. Matherly LH, Goldman DI. Membrane transport of folates. *Vitam Horm* 2003; 66: 403–456.
21. Steinberg R, Grapp M, Kraetzner R et al. Folate Receptor Alpha Causes Cerebral Folate Transport Deficiency: A treatable Neurodegenerative Disorder associated with disturbed Myelin Metabolism. *Am J Hum Gen* 2009; 85: 354–363.
22. Tönz O. Folsäure – ein Breitbandprophylaktikum. *Ars Medici Dossier* 2008; VIII: 25–30.
23. Hobbs CA, Shaw GM, Werler MM et al. Folate Status and Birth Defect Risk: Epidemiological Perspective. In: *Folate in Health and Disease*, Ed: Baily LB, CRC Press Boca Raton, London, New York, 2nd ed. 2010: 133–153.
24. Tönz O. Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäureprophylaxe. *Forum Med Suisse* 2002; 13: 303–310.
25. EFSA (2009): ESCO Report prepared by the EFSA Scientific Cooperation Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid, Appendix 1.
26. Zambelli H, Barini R, Iscaife A, et al. Successful developmental outcome in intruterine myelomeningocele repair. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 123–126.
27. Boltshauser E, Superti-Furga A. Kommentar: Neuralrohrdefekte in der Schweiz. *Paediatrica* 2002; 13, 86.
28. van Rooij JA, Ocké MC, Straatman H. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004; 39: 689–694.
29. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J et al. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: Results from a population based, case-control study. *Pediatrics* 1996; 98: 911–917.
30. Ionescu-Iltu R, Marelli AJ, Mackie AS et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ* 2009; 338: b1673.
31. van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J* 2010; 31: 464–471.
32. Mills JL, Carter TC, Kay DM et al. Folate and vitamin B<sub>12</sub>-related genes and risk for omphalocele. *Hum Gen* 2011; 131: 739–746.
33. Byrne J. Periconceptional folic acid prevents miscarriage in Irish families with neural tube defects. *Ir J Med Sci* 2011; 18: 59–62.
34. Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risk of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr* 2009; 102: 777–785.
35. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J et al. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2011; 94, 906–912.
36. Christian P, Stewart CP, LeClerq SC et al. Antenatal and postnatal iron supplementation and childhood mortality in rural Nepal: A prospective follow-up in randomized controlled community Trial. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1127–1136.
37. Roza SJ, van Batenburg-Eddes, Steegers EAP et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr* 2010; 103: 445–452.
38. Steenweg-de Graaff J, Roza SJ, Steegers EA et al. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioural problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1413–1421.
39. Schlotz W, Jones A, Phillips DTW et al. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 594–602.
40. Bart S, Marr J, Diefenbach K et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate –containing oral contraceptive: a randomized, double blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception* 2012; 85: 42–50.