Folsäure im Alter

Schützt die «Wunderdroge» gegen Embryonaldefekte auch vor Krankheiten in der zweiten Lebenshälfte?

Folsäure (FS) zur Prävention von Neuralrohrdefekten ist eine gut fundierte, allgemein bekannte und unbestrittene Prophylaxestrategie – wenn auch leider die praktische Umsetzung der rationalen Einsicht noch weit hintennach hinkt (1). Daneben häufen sich inzwischen jedoch die Erkenntnisse, dass Folsäure auch einen wirksamen Schutz vor Alterskrankheiten bieten könnte.

Otmar Tönz

Obwohl hier von den Indikationen in der zweiten Lebenshälfte die Rede sein soll, seien zwei kurze Bemerkungen zur Indikation der FS bei jungen Frauen vorangestellt, Bemerkungen, die auf immer noch zu wenig bekannte oder neu entdeckte Fakten hinweisen sollen:

1. FS hilft nicht nur zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten, sondern senkt die Frequenz von Fehlbildungen der verschiedensten Art, insbesondere von kongenitalen Herzfehlern, Gaumenspalten, Missbildung der Harnwege, Hypospadien, Analatresie, Pylorusstenose, Gliedmassendefekten, wahrscheinlich auch Trisomie 21.
   Schon in der grossen Ungarn-Studie 1992 (2) war die Gesamtzahl der Neugeborenen mit Fehlbildungen in der Behandlungsgruppe nur halb so gross wie bei den Kindern von Plazebo-behandelten Müttern. Neuralrohrdefekte (Spina bifida) sind also nur eine unter vielen vermeidbaren Missbildungen, nicht einmal die häufigste, wohl aber die schwerwiegendste.
2. Bezüglich des Dilemmas, ob FS im Multivitaminpaket oder solo verabreicht werden soll, ist man der Lösung um einen guten Schritt näher gekommen. Czeisel konnte aufzeigen, dass eine Kombination verschiedener Vitamine mit FS (0,8 mg) für die meisten Fehlbildungen signifikant bessere Resultate bringt als reine FS in Dosierungen von 3–9 (meistens 6) mg (3). Obwohl diese Daten nicht nach strengen statistischen Kriterien aus einem homologen, randomisierten Kollektiv ermittelt wurden, sind sie eindrücklich und rufen nach einer Modifikation unserer bisherigen Empfehlungen.

Neben diesen günstigen Wirkungen zur Verhütung embryonaler Defekte haben Erfahrung und Forschung der letzten Jahre ergeben, dass Folsäure auch ein wertvolles Prophylaktikum zur Vermeidung von Krankheiten des vorgerückten Alters ist.

Es lassen sich dabei zwei Krankheitskategorien unterscheiden, bei denen FS durch verschiedene Stoffwechselfunktionen in präventiver Weise wirksam wird.

- **Alterskrankheiten, die mit hohem Homocystein** assoziiert sind beziehungsweise durch dieses induziert werden. Jedenfalls gilt ein hoher Homocysteinspiegel im Blut als ein zusätzlicher Risikofaktor bei:
  – *Atherothrombotischen Gefässsklerosen:* koronare Herzkrankheit, zerebrale Insulte durch Karotisstenosen, periphere arterielle und venookklusive Verschlusskrankheiten
  – *Psychischen Erkrankungen:* Depressionen, senile Demenz, M. Alzheimer
  – *Osteoporotischen Knochenläsionen,* vor allem Schenkelhalsfrakturen.
- **Krebserkrankungen,** vor allem das Kolonkarzinom, aber auch Pankreas- und Alkohol-assoziiertes Mammakarzinom.

Die wissenschaftliche Beweislage für die Wirksamkeit der Folsäure bei den genannten Krankheiten ist (vorderhand noch) unterschiedlich. Vieles ist gut dokumentiert, anderes etwas dürftiger untermauert und manches erst einleuchtende Hypothese.

Die biochemischen Mechanismen der Präventivwirkung

Die Folsäure spielt eine zentrale Rolle bei der Übertragung von C-1-Einheiten (Methylgruppen). Dabei wird Homocystein (Hcy) zu Methionin methyliert, andererseits auch das Nukleosid Uridin zu Thymidin.

Im Gegensatz zu den unklaren biochemischen Verknüpfungen bei der Verhütung embryonaler Fehlbildungen ist die Präventivwirkung der Folsäure bei den Alterskrankheiten einleuchtend: Folsäure senkt den Hcy-Spiegel zuverlässig, nach den Schlussfolgerungen der «Homocystein-lowering Trialists» um etwa einen Viertel bis zu einem Drittel des Ausgangswertes bei einer täglichen Aufnahme von 0,5 bis 5 mg FS (4). Bei

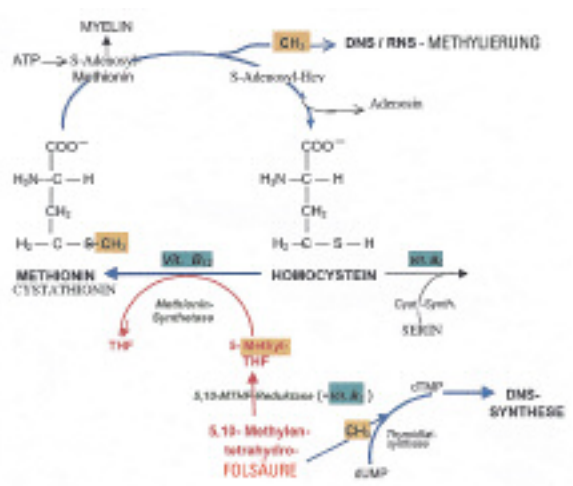

Abbildung 1:
Die Hauptfunktionen der Folsäure beruhen auf ihrer Eigenschaft als C-1-Donator: Synthese von DNS durch Umwandlung von dUMP (Diphospho-Uridinmonophosphat) zu dTMP (Diphospho-Thymidinmonophosphat), Senkung des Homocysteins, Förderung der Myelin- und der DNS-Methylierung. Die beiden letztgenannten Funktionen sind an das Vorhandensein von Vitamin B_{12} und eine intakte MTHFR gebunden.

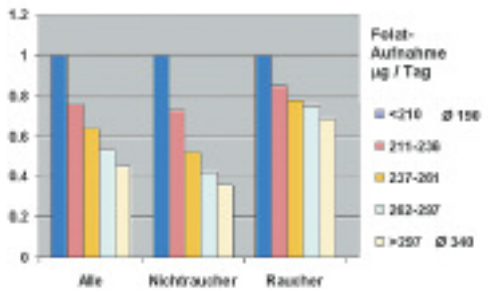

Abbildung 2:
Risiko von akuten «koronaren Ereignissen» bei 1980 finnischen Männern (42–60-j.) in Abhängigkeit des FS-Konsums. Beobachtungszeit 10 Jahre. RR Q5 vs. Q1 für alle 0,45 (95%-KI 0,25–0,81), für Nichtraucher 0,36 (0,17–0,77).
Voutilainen (15)

dieser Reaktion wirkt auch Vitamin B_{12} als Koenzym mit. Wenn das erhöhte Hcy also ursächlich an der Entstehung der genannten Krankheiten beteiligt ist, entspricht die protektive Potenz der FS der reinen Logik.

Andererseits ist FS zwingend notwendig für die Synthese der DNA. Mangel an Folsäure hat zur Folge, dass Uracil nicht zu Thymin methyliert wird, sodass es zum Einbau von Uridin- (statt Thymidin-)Nukleotiden kommt. Solche Anomalien in der DNA-Struktur führen zu Mutationen und zur Entwicklung von Neoplasien.

Weshalb Folsäuremangel und warum erhöhtes Homocystein?

Es besteht also eine enge inverse Korrelation zwischen dem Folatstatus und den Hcy-Werten: tiefes Folat = hohes Homocystein und vice versa; oder: das Hcy lässt sich mit einer optimalen FS-Zufuhr tief halten (5).

Laut einer Untersuchung an 624 erwachsenen Personen aus der Schweiz lag das Hcy bei 56 Prozent der Männer und bei 33 Prozent der Frauen über dem wünschbaren Bereich von 10 µmol/l (6). Spiegelt dies eine ungenügende FS-Versorgung wieder?

Zum Teil mag das zutreffen. Die durchschnittliche Folatzufuhr in der Schweizer Bevölkerung ist suboptimal, dürfte bestenfalls bei zirka 250 µg/Tag liegen; bei vielen «Wenigessern» oder bei solchen, die einer gemüsereichen Kost abhold sind, liegt sie noch deutlich tiefer, das heisst unter der empfohlenen Minimalzufuhr (7). Der «offizielle» Tagesbedarf ist in der Schweiz, wie in der gesamten EU, mit 200 µg festgelegt, doch fordern die wissenschaftlichen Ernährungsgremien der deutschsprachigen Länder (D-A-CH) schon seit Jahren 400 µg; eben mit dem Ziel, den Hcy-Wert tief zu halten (8).

Diese höhere Bedarfsdefinition hat andererseits den Nachteil, dass sie mit einer «gewöhnlichen» Alltagskost kaum erreicht werden kann, sondern nach Zugaben aus anderer Quelle ruft: angereicherte Lebensmittel, Vitaminzulagen in galenischer Form oder eben eine betont vegetabile oder völlig vegetarische Ernährung (was natürlich kein Nachteil ist).

Eine eigentliche Mangelsituation – mit FS-Mangelanämie – ist indessen nur selten anzutreffen, höchstens bei schlecht ernährten Schwangeren (Immigrantinnen), bei verwahrlosten Alkoholikern, bei Kettenrauchern (deren FS-Bedarf höher ist) oder bei Patienten mit chronischen Darmkrankheiten.

Erhöhtes Homocystein kann aber auch auf genetisch bedingte Strukturanomalien (Isoenzyme, Polymorphismen) bei einem oder mehreren Enzymen im FS-Metabolismus hinweisen. Neben anderen, selteneren Polymorphismen liegt bei ungefähr 12 Prozent der Bevölkerung eine deutlich weniger aktive Variante der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase (MTHFR) in homozygoter Form vor, die so genannte MTHFR-C677T. Träger dieses Isoenzyms leben normal, haben aber ein leicht bis mässig erhöhtes Hcy und stellen damit eine Risikogruppe für die oben genannten Krankheiten dar. Bei ihnen besteht trotz normaler Zufuhr ein «funktioneller FS-Mangel». Durch eine höhere FS-Einnahme lässt sich dieser Defekt überspielen, was dann gleichbedeutend ist mit einer «Folsäureprophylaxe» zur Verhütung jener Alterskrankheiten, die mit hohem Hcy assoziiert sind beziehungsweise durch dieses ausgelöst werden.

1. Atherothrombotische Gefässsklerosen

Eine positive Korrelation zwischen hohem Homocystein und Atherosklerose, besonders der Koronargefässe und Karotiden, ist in zahllosen wissenschaftlichen Publikationen zweifelsfrei nachgewiesen (9). Am Anfang dieser Beobachtungen standen Kinder und Jugendliche, die an der sehr seltenen angeborenen Homocystinurie leiden. Sie weisen einen extrem hohen Hcy-Spiegel auf und erleiden schon im Kindes- oder Jugendalter arterielle Verschlusskrankheiten (Herzinfarkt, Apoplexie).

Anfängliche Bedenken, dass diese Korrelation nur assoziativ und nicht kausal sein könnte, sind heute «weitestgehend» ausgeräumt (10). Es besteht eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Das relative Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und Sterbefälle steigt bei einer Hcy-Erhöhung um 5 µmol/l auf 1,3–1,7. Ausserdem werden unter den Patienten mit atherosklerotischen Gefässkrankheiten häufiger Träger von Enzym-Polymorphismen, vor allem der MTHFR C677T,

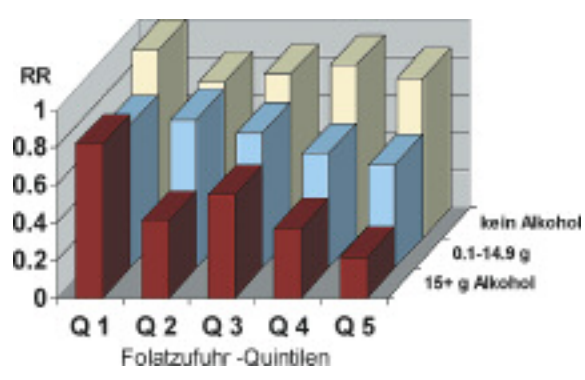

Abbildung 3:
Relatives Risiko für koronare Herzkrankheiten in Abhängigkeit von Folataufnahme (Quintilen) und Alkoholkonsum. > 80 000 Frauen während 14 Jahren beobachtet. RR bei allen Frauen Q5 vs. Q1 0,71, bei Frauen mit Alkoholkonsum (> 15 g/Tag) 0,27.
Rimm et al. (16)

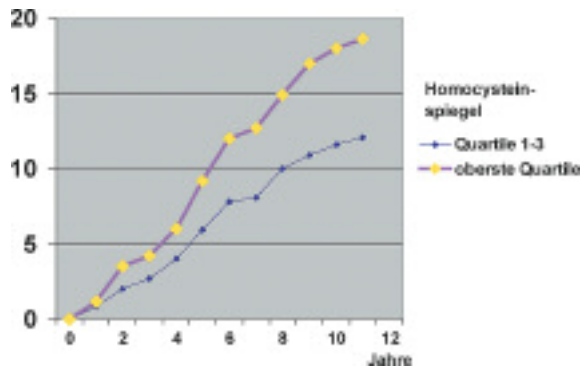

Abbildung 4:
Demenzerkrankungen, kumulativ in %, in Abhängigkeit des Hcy-Spiegels zu Beobachtungsbeginn bei 1092 Personen. Annähernd doppelte Erkrankungsfrequenz bei Homocystein-Werten
> 14 mmol/l
L. Seshadri et al. (28)

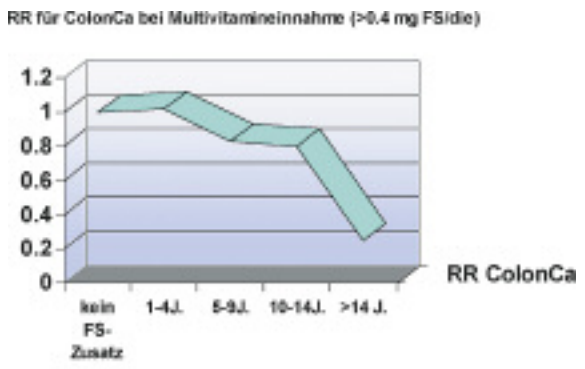

Abbildung 5:
Relatives Risiko für Kolon-Ca. bei Folsäureaufnahme von > 0,4 mg (Nahrungsfolat plus Multivitaminpräparat). > 25 000 Frauen während 15 Jahren prospektiv untersucht. Risikoreduktion (exkl. Rektum-Ca.) 75 Prozent.
Giovannucci et al. (36)

gefunden. Diese positive Korrelation zwischen dem Vorliegen von Enzymvarianten im FS-Metabolismus und der höheren Mortalität an Gefässerkrankungen spricht ebenfalls für eine kausale Verknüpfung (11). Nach dem Konsensuspapier der Homocystein-Liga der D-A-CH entspricht die Wertigkeit von Hcy als Risikofaktor in etwa jener des Rauchens oder der Hyperlipidämie (10). Metaanalysen errechnen für Homocystein mindestens einen 10-prozentigen Risikoanteil für atherothrombotische Gefässerkrankungen.

Es wurde gezeigt, dass durch eine Hcy-Verminderung um 3 µmol/l das Risiko für ischämische Herzerkrankungen um 16 Prozent, für Hirnschlag um 24 Prozent und für tiefe Venenthrombosen um 25 Prozent verkleinert werden könnte (12). Aus einer anderen Metaanalyse resultierte, dass eine Erhöhung des Hcy-Spiegels um 5 µmol/l mit einer Risikosteigerung um 60 Prozent bei Männern und um 80 Prozent bei Frauen einher geht (13). Das ist vergleichbar mit der Wirkung einer um 0,5 mmol/l erhöhten Cholesterinkonzentration.

Aufgrund dieser Fakten kann davon ausgegangen werden, dass Folsäure für die Verhütung von Atherosklerose einen wichtigen Beitrag zu leisten vermag. Die klassischen Präventivmassnahmen – weniger tierisches Fett, hoher Anteil an ungesättigten Ölen, mehr Bewegung etc. – sollen damit keineswegs ersetzt oder verdrängt werden. Homocystein ist lediglich ein zusätzlicher Risikofaktor, der mit relativ einfachen Mitteln zu beeinflussen ist. Es liegen zahlreiche günstige Erfahrungsberichte aus verschiedenen Untersuchungen – vor allem Kohortenstudien – vor, aber der ultimative Beweis durch eine repräsentative, randomisierte Interventionsstudie lässt immer noch auf sich warten.

1.1. Koronarsklerose – ischämische Herzkrankheit

Es gibt ein gutes Dutzend prospektiver Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, von denen alle – ausser einer – einen klaren Trend zur Abhängigkeit zwischen kardiovaskulären Krankheiten und Folataufnahme respektive -status erkennen lassen. Bei sieben dieser Studien ist die Korrelation signifikant. Die eindrücklichsten Resultate wurden bei über 1000 bis anhin herzgesunden finnischen Männern erhoben: Diejenigen mit FS-Werten < 8,4 nmol/l erkrankten innerhalb von acht Jahren dreimal häufiger an akuten koronaren Ereignissen als jene mit Werten > 11,3 nmol/l FS im Serum (RR 0,35; KI 0,17–0,73 [14]). Bei Männern mit optimaler Folatzufuhr von 342 µg/Tag betrug das relative Risiko gegenüber jenen mit 188 µg 0,45 (KI 0,25–0,81) (siehe *Abbildung 2* [15]).

In der «Nurses Health Study», in welcher über 80 000 Frauen auf letale und nichtletale Herz-Gefäss-Erkrankungen in Abhängigkeit ihres Folsäurekonsums während 14 Jahren prospektiv untersucht wurden, ergab sich eine 31-prozentige Reduktion zwischen der obersten und der untersten Quintile bezüglich Folataufnahme. Die Resultate waren noch eindrücklicher bei Frauen, die neben einer hohen FS-Zufuhr täglich auch noch mindestens einen alkoholischen Drink zu sich nahmen: RR 0,22! (siehe *Abbildung 3* [16]). Aber auch bei der von der gleichen Forschergruppe durchgeführten US Health Professional Study ergaben sich für Männer vergleichbare Werte: RR für Herzinfarkt und koronare Eingriffe 0,71 bei hohem versus 1,0 bei tiefem FS-Verzehr (KI 0,60–0,83 [17]).

Zwei weitere Untersuchungen bekräftigen diese Ergebnisse: In der einen wurden Geschwister von Patienten mit erlittenem Herzinfarkt bezüglich ihrer kardiologischen Prognose mit oder ohne FS-Prophylaxe weiter beobachtet. Es ergab sich im Verlauf der Jahre eine günstigere Entwicklung der Befunde im Belastungs-EKG bei den behandelten Probanden (18). Schliesslich konnte das Herzzentrum

Bern mitteilen, dass bei Patienten nach Angioplastie der Koronargefässe signifikant weniger Restenosierungen auftraten, wenn bei diesen das Hcy mit FS plus Vitamin B_{12} und B_6 tief gehalten wurde (19).

1.2. Apoplexie – Hirnschlag

Die Inzidenz der zerebrovaskulären Ereignisse korreliert mit dem Homocysteinspiegel mindestens eben so stark wie diejenige der kardiovaskulären Krankheiten (11, 13). Apoplexien kommen in der obersten Quartile der Hcy-Werte viermal häufiger vor als in der untersten: RR 4,1 (KI 1,6–10,5 [20]). Es wäre nahe liegend, auch hier die Wirksamkeit einer FS-Prophylaxe zu postulieren. In einer randomisierten Studie bei Patienten, die bereits einen ersten zerebralen Insult erlitten hatten, ergab eine prophylaktische Verabreichung hoher Folsäuredosen inklusive B_{12} und B_6 zwar eine deutliche Senkung der Hcy-Werte, aber keine Verbesserung bezüglich weiterer Insulte (21). Dies ist insofern nicht verwunderlich, als eine echte Prophylaxe selbstverständlich Jahre vor dem ersten Schlaganfall einsetzen müsste. Es kann kaum erwartet werden, dass Folsäure bereits sklerosierte Gefässe wieder aufdehnt. Aufschlussreicher sind die Ergebnisse aus der bereits erwähnten US Health Professional Study, die die Auswirkungen einer unterschiedlichen nutritiven Folataufnahme bei über 43 000 Männern im Alter von 40 bis 75 Jahren während 14 Jahren prospektiv verfolgte. Hier ergaben sich signifikante Unterschiede der Häufigkeit von ischämischen Apoplexien zwischen der höchsten und tiefsten Quintile der Folsäureaufnahme: RR 0,71 (KI 0,71–0,96), während beim hämorrhagischen Insult erwartungsgemäss kein Unterschied vorlag. (22)

1.3. Thromboembolische Krankheiten, periphere arterielle Verschlusskrankheiten

Tiefe Venenthrombosen (inkl. Lungenembolien) und periphere arterielle Verschlüsse gehören ebenfalls zu den Folgen eines erhöhten Hcy-Spiegels beziehungsweise tiefen Folsäurestatus. Bei FS-Gehalten (in Erythrozyten) von unter 140 µg/l waren solche Befunde 7,1-mal häufiger als bei FS-Werten über 250 µg (KI 3,2–15,8 [23]). Ausserdem waren sie abhängig vom Genotyp der MTHFR. Interventionsstudien zur Wirksamkeit einer Prävention mit Folsäure liegen (noch) nicht vor.

2. Psychische Krankheiten

Folsäure spielt im Stoffwechsel des Gehirns eine wichtige Rolle. Der FS-Gehalt in der Zerebrospinalflüssigkeit ist dreimal höher als im Blut. FS fördert – neben der DNS-Methylierung, deren Defizit als Ursache neurologischer Störungen bekannt ist – die Bildung von S-Adenosylmethionin, dem C-1-Donator für Membranphospholipide und Neurotransmitter-Substanzen. Ungenügende Folatversorgung und erhöhtes Serum-Hcy haben einen negativen Einfluss auf die kognitiven Leistungen älterer Menschen und auf die Entwicklung von Depression und Demenzerkrankungen (24).

2.1. Depressionen

Es liegen mehrere Berichte über eine Korrelation von unzureichender Folsäureversorgung mit Depressionen vor, insbesondere die Beobachtung, dass ein beträchtlicher Anteil von depressiven Patienten einen hohen Hcy- und einen tiefen FS- (und B_{12}-)Spiegel aufweist (25); es besteht sogar eine Korrelation zum MTHFR-Polymorphismus (26). Ausserdem wird in einer Doppelblindstudie über günstige therapeutische Erfahrungen mit Methylfolat berichtet (27). Die Resultate sind aber zum Teil widersprüchlich, jedenfalls noch ungenügend gesichert. Die FS hat bis anhin keinen festen Platz in der Therapie der Depression gefunden, obwohl es gute Hinweise gibt, dass Folsäure als adjuvante Zusatzbehandlung hilfreich sein könnte.

2.2. Altersdemenz

In rund zwei Dritteln aller Fälle handelt es sich bei der Altersdemenz um die so genannte Alzheimer-Krankheit, bei etwa 20 Prozent um Durchblutungsstörungen infolge einer Atherosklerose der Gehirngefässe. Nachdem für Letztere ein Zusammenhang mit erhöhtem Hcy grundsätzlich bekannt ist, hat sich in den letzten Jahren die Erkenntnis durchgesetzt, dass auch zur Alzheimer-Krankheit eine solche Relation besteht. Niedriger Folatstatus und erhöhtes Hcy gehören in den meisten Fällen zum Krankheitsbild. Je niedriger der Homocysteinspiegel, desto geringer das Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Bei 60-Jährigen mit einem Homocysteinspiegel von über 14 µmol/l war das Risiko einer späteren Alzheimer-Erkrankung beinahe doppelt so hoch wie bei den Probanden mit tiefem Hcy. (*Abbildung 4* [28]).

Tabelle: In der Schweiz stehen folgende Präparate zur Verfügung

	Präparat/Firma	FS-Dosis	Bemerkungen
Monopräparate	Andreafol/Andreabal	0,4 mg	
	Folvite/ICN-Pharma	1,0 mg	
Folsäure + B_{12} u. B_6	Folsäure Actilife/Migros	0,2 mg	2 Kapseln/Tag
	Cardio-vit/Mepha	1,0 mg	
	Vitamin-B-Komplex/Burgerstein	1,0 mg	
Multivitaminpräparate	Berocca/Bayer	0,4 mg	Filmtabs
	Multivitamin/Burgerstein	0,4 mg	Kapseln
	Top-Vital/Burgerstein	0,4 mg	
	Centrum Generation 50+/ Whitehall-Robins AG	0,3 mg	2 Tabletten/Tag

Die Tatsache, dass die Erhöhung der Hcy-Werte dem Krankheitsbild um Jahre vorausgeht, macht eine kausale Verknüpfung sehr wahrscheinlich, wobei hier weniger an eine schädigende Wirkung des Homocysteins zu denken ist, als viel eher an einen echten oder funktionellen FS-Mangel, der den Hirnstoffwechsel beeinträchtigt. Hochbetagte, das heisst im Durchschnitt 91-jährige Nonnen mit geringem FS-Konsum wiesen postmortal eine wesentlich stärkere Hirnatrophie auf als gleichaltrige Ordensschwestern aus der gleichen Klostergemeinschaft mit höherem Folatkonsum (29).

Untersuchungen über die Wirksamkeit einer entsprechenden Prophylaxe liegen noch nicht vor, erscheinen aber aufgrund der medizinischen Logik zumindest prüfenswert.

3. Osteoporose

Mit diesem Kapitel betreten wir Neuland. Zwar ist ebenfalls aufgrund von Beobachtungen bei der seltenen kongenitalen Homocystinurie bekannt, dass diese Patienten an Osteoporose leiden, aber Zusammenhänge zwischen der Frakturhäufigkeit im Alter und dem Hcy-Pegel wurden erst kürzlich in zwei unabhängigen Kohortenstudien festgestellt.

Im Rahmen der Framingham-Studie wurde bei 2000 Patienten im Alter von 60 bis 90 Jahren während einer 14-jährigen Beobachtungszeit festgestellt, dass männliche Patienten, die bei Studienbeginn in der obersten Hcy-Quartile lagen, 3,84-mal häufiger Schenkelhalsbrüche erlitten als solche in der untersten Quartile (KI 1,4–10,7). Bei den Frauen war das Frakturrisiko in der obersten Quartile auf 1,92 (KI 1,2–3,8) erhöht. Es bestand eine lineare Zunahme der Frakturinzidenz durch die Quartilen. Daraus schliessen die Autoren, dass «die Homocysteinkonzentration, die durch diätetische Massnahmen leicht zu korrigieren wäre, ein wichtiger Risikofaktor für Hüftgelenksfrakturen älterer Menschen» sei (30).

Auch in der zweiten, einer niederländischen Studie bestand eine signifikante Korrelation zwischen osteoporotischen Frakturen und dem Hcy-Spiegel (31). In der obersten Quartile war die Frakturhäufigkeit während einer drei- bis zehnjährigen Beobachtungszeit rund doppelt so hoch wie in den tieferen: RR 1,9; KI 1,4–2,6. Hingegen ergab die Messung der Knochendichte keine Korrelation zwischen Osteoporose und Hcy.

Auch in einer italienischen Untersuchung an 160 Frauen im postmenopausalen Alter wurde keine Relation zwischen Hcy und der Knochendichte gefunden, wohl aber eine direkte, signifikante Beziehung zum Folatstatus (32): die BMD (Bone Mineral Density) stieg in jeder Folatquartile progressiv an, von 1,02 in der tiefsten bis 1,15 in der obersten ($p < 0,01$).

Zur Klärung dieser Sachverhalte sind weitere Daten erforderlich. Auch hier kann nur eine randomisierte Interventionsstudie eine endgültige Antwort bringen. Das dauert allerdings mindestens zehn Jahre! Aufgrund rationaler Überlegungen darf aber wohl heute schon eingeräumt werden, dass auch bei diesem bedeutenden Altersgebrechen die Folsäure neben andern Massnahmen eine ernst zu nehmende prophylaktische Option darstellt.

Maligne Tumoren

Es gibt viele experimentelle Studien am Tier und an menschlichen Zelllinien, aber auch epidemiologische Untersuchungen, die zu erkennen geben, dass eine höhere FS-Zufuhr die Entstehung maligner Tumoren signifikant zu vermindern vermag (33, 34).

In der menschlichen Pathologie sind günstige Wirkungen von Folsäure vor allem beim Dickdarmkrebs (Kolon- und Rektumkarzinom) beobachtet worden. Noch etwas schwächer dokumentiert, aber doch offenkundig ist das Prophylaxepotenzial beim Alkohol-assoziierten Brustkrebs und beim Pankreaskarzinom, während beim Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) die ursprünglichen Hoffnungen nicht eindeutig bestätigt werden konnten.

4.1. Dickdarmkrebs (Kolon- und Rektumkarzinom)

Karzinome des Dick- und Mastdarms sind bei Mann und Frau die zweithäufigsten Tumoren. Dass Folate eine Rolle bei der Prävention dieser Malignome spielen, ist gut belegt. Die Mehrzahl der 20 epidemiologischen Studien zeigt eine inverse Korrelation zwischen dem Folatkonsum beziehungsweise -status und der Tumorinzidenz (35). Eine Metaanalyse dieser Arbeiten ergibt global eine 40-prozentige Risikoreduktion zwischen der Gruppe mit der höchsten gegenüber derjenigen mit der geringsten Folatzufuhr (33).

Die umfangreichste Studie zeigte die eindrücklichsten Resultate: In der Nurses Health Study wurden 88 756 Frauen während 15 Jahren bezüglich ihres FS-Konsums und dem Auftreten eines Darmkrebses untersucht. Diejenigen, die während der ganzen Zeit mindestens 400 µg Folsäure pro Tag zu sich genommen hatten, erkrankten um 31 Prozent seltener an Dickdarmkrebs als jene, die weniger als 200 µg konsumierten. Bei den über 25 000 Frauen, die ein Multivitaminpräparat zu sich nahmen, betrug die Reduktion sogar 75 Prozent. (*Abbildung 5* [36]). Es muss aber einschränkend bemerkt werden, dass eine signifikante Reduktion nur bei der Gruppe mit der höchsten FS-Zufuhr beobachtet wurde, und dies erst nach 15 Jahren.

4.2. Brustkrebs (Mammakarzinom)

Über die Beeinflussung des Brustkrebses gibt es widersprüchliche Resultate. In einer New Yorker Fall-Kontroll-Studie ergab sich ein deutlicher Trend:

bei steigender Folatzufuhr ein fallendes Krebsrisiko, während in Washington keine Korrelation gefunden wurde (35). Etwas mehr Licht in diese Situation bringt wiederum die «Nurses Health Study»: von den über 88 000 Probandinnen erkrankten diejenigen am häufigsten an einem Mammakarzinom, die zur Gruppe jener Frauen gehörten, die bei geringer oder mittlerer FS-Zufuhr täglich mindestens einen alkoholischen Drink (> 15 g Alkohol) zu sich nahmen. Konsumierten aber diese Probandinnen gleichzeitig eine FS-Dosis von mehr als 450 µg, sank das Erkrankungsrisiko auf 0,55 (KI 0,39–0,67), somit sogar tiefer als bei Frauen ohne Alkoholkonsum (37). Bei Letzteren ergab sich mit steigender Folatzufuhr kein signifikanter Rückgang der Tumorinzidenz.

4.3. Krebs der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom)

Günstige Erfahrungen auch beim Pankreaskrebs: Bei 29 133 finnischen Rauchern ergab sich eine inverse Assoziation zwischen Pankreaskrebs und Folatwerten. Bei Serumfolatwerten von über 4,45 ng/ml war das Erkrankungsrisiko um 55 Prozent niedriger als bei Folatwerten unter 3,33 ng/ml (38).

Modalitäten einer Präventionsstrategie

Wie bei der Folsäureprophylaxe zur Vermeidung embryonaler Missbildungen können auch hier grundsätzlich zwei Wege beschritten werden:

- **Eine individuelle Prophylaxe** mit einer folsäurereichen, das heisst vorwiegend vegetabilen Ernährung (5-mal am Tag!), eventuell verstärkt durch Verzehr von Folsäure-angereicherten Lebensmitteln*. Bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren (genetische Belastung, Homocystein > 12 µmol/l, Rauchen, Diabetes etc.) ist es sinnvoll, den Einsatz einer zusätzlichen Verabreichung eines pharmazeutischen Präparates ins Auge zu fassen. In diesem Fall ist ein Zusatz von 0,4 bis maximal 1,0 mg FS empfehlenswert – ob Mono- oder Multivitaminpräparat wird später diskutiert. Bei längerer Prophylaxedauer sollte im Alter bei Gebrauch von reiner Folsäure auch Vitamin B_{12} beigefügt werden (s.u.).

Folsäure allein? oder mit B_{12}? oder im Multivitaminverband?

Die Homocystein-senkende Wirkung der FS wird durch B_{12}, B_6 und B_2 verstärkt: B_{12} ist ein obligates Koenzym bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin. Seine adjuvante Wirksamkeit ist in klinischen Studien klar dokumentiert. B_6 senkt Hcy über die Bildung von Cystathionin, klinisch weniger klar nachweisbar. B_2 schliesslich ist ein Koenzym zur MTHFR, welches insbesondere bei Strukturdefekten dieses Enzyms dessen Restaktivität zu optimieren vermag.

Statistisch auswertbare Resultate von Vergleichsuntersuchungen bei Alterskrankheiten liegen jedoch nicht vor. Immerhin wurden die günstigen Resultate beim Kolonkarzinom mit FS plus Multivitamincocktail erreicht. Ob dabei noch andere als die genannten B-Vitamine eine Rolle spielen, ist nicht auszumachen.

Vorderhand steht diese Frage also im Raum. Wichtig ist aber eines: Im vorgerückten Alter sollte eine ausgedehntere Folsäureaufnahme nie ohne Vitamin-B_{12}-Zusatz erfolgen. Drei Gründe:

1. B_{12} optimiert die Wirkung der FS.
2. B_{12}-Mangel kommt im Alter relativ häufig vor. Besonders nach durchgemachten Gastroenteritiden ist die Fähigkeit, B_{12} aus der Eiweissbindung herauszulösen, vermindert. Die Zufuhr von reinem B_{12} füllt diese Lücke aus. Bei Vorliegen einer echten Perniziosa reicht eine kleine orale B_{12}-Zufuhr allerdings nicht.
3. Hohe Folatzufuhr bei niedrigem B_{12} bringt keine Hcy-Senkung, weil dann das Vitamin B_{12} zum Engpass, also zum limitierenden Faktor wird (39, 40).

Die Befürchtung, dass bei Vorliegen einer echten Perniziosa (fehlender Intrinsic Factor) durch hohe Folatzufuhr eine megaloblastäre Anämie vermieden würde, die neurologischen Manifestationen des B_{12}-Mangels sich aber

sehr wohl weiterentwickeln könnten und dass mit dieser Kaschierung der Anämie die Diagnose eines B_{12}-Defizites erschwert oder gar verpasst würde, ist kein stichhaltiges Argument. Bei verdächtiger neurologischer Symptomatik darf ein B_{12}-Mangel nicht durch das Fehlen einer Anämie, sondern nur durch die Bestimmung des B_{12}-Gehaltes im Blut ausgeschlossen werden. Rund 25 Prozent aller Patienten mit neurologischen B_{12}-Mangel-Symptomen haben keine Anämie, und mit einer verbesserten FS-Versorgung (Stichwort: 5-mal am Tag!) werden diese Fälle noch zunehmen.

Viel mehr Breitenwirkung hätte eine Folsäureprophylaxe, wenn mittels Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit FS (plus B_{12}) die gesamte Bevölkerung in den Genuss dieses Präventivpotenzials käme. Wir sprechen dabei von

- **einer generellen FS-Prophylaxe.**

Am besten geeignet für eine solche Anreicherung ist das Backmehl, sodass vor allem das Brot, aber auch jeder Kuchenboden oder Pizzateig eine Portion FS enthielte und alle zusammen den täglichen Idealbedarf abdecken würden. Damit könnten alle Bevölkerungsschichten gleichmässig erfasst werden, und die entscheidende Frage, ab welchem Alter denn mit einer Prävention zu beginnen sei, würde gegenstandslos.

In Amerika (Kanada, USA, Mittelamerika, Chile, Brasilien etc.) wird das Brotmehl seit 1998 obligat angereichert, und die Erfahrungen sind günstig (Übersicht bei [34]).

Auch in der Schweiz laufen solche Bemühungen. Eine Expertengruppe hat 2002 zuhanden des Bundesrates einen umfangreichen Bericht ausgearbeitet, in welchem sie die generelle Anreicherung des Backmehls (1 kg) mit 3 mg FS plus 10 µg B_{12} empfiehlt (6).

Leider sind gegen diese präventiv und sozialmedizinisch so wertvolle Massnahme grosse Widerstände erwachsen, vor allem vonseiten der Konsumentenschutz-Organisationen.
Diese möchten der Konsumentin die Wahlfreiheit garantieren. Leider ist diese Präventionsstrategie aber nur realisierbar, wenn der Zusatz obligat erfolgt. Freiwillig wäre er heute schon möglich, aber niemand macht es, weil dies für das Bäckereigewerbe und die Verteiler grosse logistische Erschwernisse mit sich brächte. Eine sehr sinnvolle und äusserst kostengünstige Vorbeugemassnahme (weniger als 2 Rappen pro Jahr und Kopf der Bevölkerung!) scheint dem individualistischen Denken der heutigen Gesellschaft zum Opfer zu fallen, einer Gesellschaft, die nicht mehr der Solidarität und dem Gemeinwohl, sondern dem Selbstbestimmungsrecht die oberste Priorität einräumt.

Schlussfolgerungen

Dass Folsäure – neben ihren segensreichen Wirkungen zu Beginn des Lebens – einen wertvollen Beitrag zur Prophylaxe gegen die drei schweren Geisseln des Alters: Gefässsklerosen an Herz und Hirn, Altersdemenz und osteoporotische Frakturen, dazu noch gegen einige Krebstypen leistet, klingt fast wie ein Märchen. Es ist allerdings noch nicht alles gesichert. Wie eingangs erwähnt, ist vieles noch dürftig untermauert, anderes erst einleuchtende Hypothese. Aber manches, vor allem im kardiovaskulären Bereich, ist doch gut dokumentiert.

Solange uns eine generelle Prävention nicht zur Verfügung steht, ist die individuelle Prophylaxe umso wichtiger. Eine milch-, obst- und gemüsereiche Ernährung – und hie und da eine Portion Leber – bildet die Grundlage. Eine zusätzliche FS-Zufuhr in galenischer Form ist bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Homocysteinabhängige Krankheiten empfehlenswert, immer begleitet von einem Vitamin-B_{12}-Zusatz in physiologischer (oder etwas höherer) Dosierung. Folsäure ist so harmlos, nebenwirkungsfrei und billig, dass ein Versuch auch ohne das Vorliegen harter Daten und zwingender Beweise gerechtfertigt ist.

Autor:
Prof. Dr. Otmar Tönz
Schlösslihalde 26
6006 Luzern

Literatur

1. Tönz O.: Praktische Umsetzung der Folsäureprophylaxe. Aktuelle Probleme und Empfehlungen Gynäkologie. Ars Medici 2003 (5): 6–10.
2. Czeisel A.E., Dudas I.: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327: 1832–35.
3. Czeisel A.E.: The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? Int J Med Sci 2004; 1: 50–61.
4. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. BMJ 1998; 316: 894–98.

5. Tucker K.L., Selhub J., Wilson P.W..F, Rosenberg I.H.: Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. J Nutr 1996; 126: 3025–31.
6. Baerlocher K., Eichholzer M., Lüthy J., Moser U., Tönz O.: Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten. Bundesamt für Gesundheit, Bern 2002.
7. Jacob S.: Wie ernähren sich die potenziell Schwangere und die Schwangere. Monatsschr Kinderheilkd 2001 (Suppl 1); 149: 7–16.
8. D-A-CH. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, 2000. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt: Umschau/Braus-Verlag.
9. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattstrom L.E., Ueland P.M., Palmareis R.J. et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. JAMA 1997; 277: 1775–81.
10. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K., Fowler B. et al.: Konsensuspapier der D-A-CH – Liga Homocystein e.V. J Kardiol 2003; 10: 190–99.
11. Wald D.S., Law M., Morris J.K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. Brit Med J 2002; 325: 1202–06.
12. Ueland P.M., Refsum H., Beresford S.A., Vollset S.E.: The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2000; 72: 324–32.
13. Boushey C., Beresford S.A.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1995; 274: 1049–57.
14. Voutilainen S., Virtanen J.K., Rissanen T.H. et al.: Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary stenosis: the Kuopio Ischemic Heart Disease risk factor study. Am J Clin Nutr 2004; 80: 317–23.
15. Voutilainen S., Rissanen T.H., Virtanen J., Lakka T.A., Salonen J.T.: Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events. The Kuopio ischemic heart disease risk factor study. Circulation 2001; 103: 2674–80.
16. Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B., Sampson L., Colditz G.A., Manson J.E.: Folate and vitamin B_6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 1998; 279: 359–64.
17. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C., Newcomer L.M. et al.: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268: 877–81.
18. Vermeulen E.G.J., Stehouwer C.D.A., Twisk J.W.R. et al.: Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B_6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355: 517–22.
19. Schnyder G., Roffi M., Pin R., Flammer Y., Lange H., Eberli F.R., Meier B., Turi Z.G., Hess O.M.: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. N Engl J Med 2001; 345: 1593–1600.
20. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W. et al.: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged men. Lancet 1995; 346: 1395–98.
21. Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E. et al.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. JAMA 2004; 291: 621–22.
22. He K., Merchant A., Rimm E.B. et al.: Folate, Vitamin B_6 and B_{12} intake in relation to risk of stroke among men. Stroke 2004; 35:169–74.
23. Quéré I., Pernegger T.V., Zittoun J., Bellet H. et al.: Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. Lancet 2002; 359: 747–52.
24. Alpert J.E., Fava M.: Nutrition and Depression: The role of folate. Nutr Rev 1997; 55: 145–49.
25. Gottfries C.G.: Late life depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001; 251 (Suppl 2): 57–61.
26. Bjelland I., Tell G.S., Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M.: Folate, vitamin B_{12}, homocysteine and the MTHFR 677C-T polymorphism in anxiety and depression. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 618–26.
27. Godfrey P.S.A., Toone K.B., Carney M.W.P. et al.: Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate Lancet 1990; 336: 392–95.
28. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer disease. New Engl J Med 2002; 346: 476–83.
29. Snowdon D.A., Tully C.L., Smith C.D., Rilley K.P., Markesbery W.R.: Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. Am J Clin Nutr 2000; 71: 993–98. Comment: ibd. 71 859–60.
30. McLean R.R., Jacques P..F, Selhub J., Tucker K. et al.: Homocysteine as predictive factor for hip fracture in older persons. New Engl J Med 2004; 350: 2042–49.
31. van Meurs J.B.J., Dhonukshe-Rutten R.A.M., Pluijm S.M.F. et al.: Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. New Engl J Med 2004; 350: 2033–41.
32. Cagnacci A., Baldassari F., Rivolta G., Arangino S., Volpe A.: Relation of homocysteine, folate and vitamin B_{12} to bone mineral density of postmenopausal women. Bone 2003; 33: 956–59.
33. Kim Y-I.: Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tubes. Nutr Rev 1999; 57: 314–21.
34. Koletzko B., Pietrzik K.: Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. Deutsches Ärzteblatt 2004; 101/23: 1670–81.
35. Eichholzer M., Lüthy J., Moser U., Fowler B.: Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. Swiss Med Wkly 2001; 131: 539–49.
36. Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al.: Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses Health Study. Ann Intern Med 1998; 129: 517–24.
37. Zhang S., Hunter D.J., Hankinson S.E. et al.: A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. JAMA 1999; 281:1632–37.
38. Stolzenberg-Solomon R.Z., Albanes D., Nieto F.J. et al.: Pancreatic cancer risk and nutrition related methyl-group availability indicators in male smokers. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 535–41.
39. Quinlivan E.P., McPartlin J., McNulty H., Ward M., Strain J.J., Weir D.G., Scott I.M.: Importance of both folic acid and vitamin B_{12} in reduction of risk of vascular disease. Lancet 2002; 359: 227–28.
40. Herbert V., Bigaouette J.: Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B_{12} to any folate fortification or supplement. Am J Clin Nutr 1997; 65: 572–73.

*Angereicherte Lebensmittel siehe unter «www.folsaeure.ch»