Schwangerschaft, Folsäure und Vitamin B_{12}

Schwangerschaft und Folsäure sind zu einem kaum mehr trennbaren Begriffspaar geworden. Schon die Entdeckung der Folsäure geht auf schwangere Frauen in einem Armenspital in Bombay zurück, deren Anämie 1931 von Lucy Wills durch Verabreichung von Hefe geheilt werden konnte. Als wirksame Substanz der Hefe wurde von ihr zehn Jahre später die Folsäure entdeckt (1). Eine weitere Verknüpfung um diese Begriffe schnürte 1981 der englische Kinderarzt R.W. Smithells, der den epochalen Nachweis erbrachte, dass mit Folsäure vor und zu Beginn einer Schwangerschaft Neuralrohrdefekte (NRD) verhütet werden können (2). Mit der Empfehlung zur Folsäure-Prophylaxe bei jeder Schwangerschaft sind die beiden Begriffe endgültig vermählt.

Otmar Tönz

Ein solches Begriffspaar bilden aber auch Folsäure und Vitamin B_{12}. Nicht nur sind es die beiden Vitamine, die in der Geschichte der Vitaminforschung als Letzte entdeckt worden sind, sie sind auch in ihrer Wirkungsweise miteinander verkoppelt. Beide sind verantwortlich für die DNA-Synthese. Defizite führen zu einer makrozytären (megaloblastären) Anämie durch Reifungsverzögerung des Zellkerns. Folsäure (FS) ist in ihrer Wirkung auf die Methylierung von Homocystein und von DNA/RNA unabdingbar auf ein genügendes Vorhandensein von Vitamin B_{12} (B_{12}) als Coenzym angewiesen *(Abbildung 1)*; anders ausgedrückt: Bei erhöhter FS-Zufuhr stellt der B_{12}-Gehalt unter Umständen den limitierenden Engpass für die angestrebte FS-Wirkung dar (3). Andererseits kann FS die Konsequenzen eines B_{12}-Mangels partiell reparieren: Eine perniziöse Anämie ist durch FS heilbar, nicht aber die neurologische Symptomatik des defizitären B_{12}. Und ausserdem sind FS- und B_{12}-Mangel unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines NRD (4, 5).

Warum wird bei der Verhütung embryonaler Fehlbildungen immer nur von Folsäure und nicht von B_{12} gesprochen? Wohl deshalb, weil bei jungen Menschen ein echtes B_{12}-Defizit etwas sehr Seltenes ist. Nur die wenigen Fälle mit einer echten Perniziosa infolge Fehlens des Intrinsic Factor sowie Patientinnen mit postoperativem Kurzdarmsyndrom oder strenge Veganerinnen würden – wenn nicht behandelt – in diese Kategorie fallen. Aber so einfach sind die Realitäten nicht. Dank einer verfeinerten Technik der B_{12}-Bestimmung wurde kürzlich gezeigt, dass in einer «FS-angereicherten Population» Frauen mit B_{12}-Werten in der untersten Quartile dreimal häufiger Kinder mit NRD zur Welt bringen (5)! Wir werden in Zukunft der B_{12}-Versorgung also mehr Aufmerksamkeit schenken müssen.

Folsäure/Vitamin B_{12} und Fehlbildungen

Obwohl feststeht, dass mit einer zusätzlichen Zufuhr von FS zu Beginn einer Gravidität die Inzidenz von NRD (Spina bifida und Anenzephalie) markant gesenkt werden kann, sind die näheren Umstände dieser Wirkung, die Pathomechanismen, nicht geklärt. Auch haben die meisten Mütter von Kindern mit NRD hierzulande keinen nachweisbaren FS-Mangel. Andererseits besteht doch eine klare inverse Korrelation zwischen Blutspiegel und Häufigkeit der Fehlbildung, wobei aber die Inzidenz auch bei normalen und sogar hohen FS-Gehalten nicht auf Null zurückgeht (6). Gleiches gilt auch für B_{12}. Das heisst, dass ein Mangel dieser Vitamine nicht der einzige auslösende Faktor ist. Besteht eine ethnische Disposition?

Noch vor 30 Jahren gab es weltweit eigentliche Endemiegebiete, in denen die Zahl der NRD wesentlich höher lag als beispielsweise in der Schweiz; vor allem England und Irland mit einer Inzidenz von etwa 4 Promille, Ungarn mit 3 Promille, Nordchina mit 5 Promille. Seither sind in den europäischen Ländern diese grossen Unterschiede auch ohne, beziehungsweise vor der Einführung einer FS-Prophylaxe verschwunden. Die Häufigkeit bewegt sich in Europa heute um 1 Promille (7), induzierte Aborte nach pränataler Diagnostik eingeschlossen. Diese Beobachtung ist kaum anders zu erklären, als dass die Ernährung, besonders die Zufuhr von Frischgemüse, in diesen Ländern im Verlauf des letzten Vierteljahrhunderts besser geworden ist. Auch die Beobachtung, dass mit einer Folsäure-Prophylaxe in den Ländern mit hoher Frequenz die besten Resultate erzielt wurden, spricht dafür, dass in diesen Populationen ein latentes FS-Defizit vorlag. Damit ist die Hypothese der ethnischen Disposition zwar nicht endgültig widerlegt, aber doch ins Wanken geraten. Trotzdem besteht kein Zweifel, dass NRD polygenetisch bedingt sind.

Folsäure-Mangel – alimentär oder metabolisch bedingt?

Vorauszuschicken sind die Bedarfswerte: Mit einer Zufuhr von 70 bis 100 µg Folsäure sind keine avitaminotischen Symptome, also keine makrozytäre Anämie zu erwarten. In der EU inklusive Schweiz gilt deshalb ein offizieller Bedarfswert von 200 µg/Tag. Vertiefte Studien im Verlauf der letzten Jahrzehnte haben allerdings ergeben, dass für die optimale Absenkung des Serumhomocysteins höhere FS-Mengen nötig sind (8, 9). In den wissenschaftlichen Gremien der USA und der deutschsprachigen Länder Deutschland, Österreich, Schweiz (10) wurde deshalb zur täglichen Bedarfsdeckung

400 µg Nahrungsfolat empfohlen – was allerdings einer Dosis entspricht, die mit einer landesüblichen Mischkost kaum erreicht werden kann.

Die Beurteilung der täglichen FS-Zufuhr in der Schweizer Bevölkerung ist nicht einfach. Nach dem 5. Ernährungsbericht (11) beträgt der tägliche Verbrauch 2001/2002 334 µg, der geschätzte Verzehr 284 µg. Andererseits ermittelte Cavadini in regionalen Studien bei Schulkindern Werte, die auch die «amtliche» Bedarfsdefinition von 200 µg nicht erreichten (12), und Jacob fand ausgerechnet bei jüngeren Frauen im gebärfähigen Alter Verzehrswerte von durchschnittlich 127 ± 36 µg (13).

Selbst wenn wir davon ausgehen, dass die alimentäre Versorgung mit FS genügend sei und die Mütter von Kindern mit Spina bifida mehrheitlich einen normalen Folatstatus (Serum- und Ec-Folat) aufweisen, so zeigen diese im grossen Durchschnitt doch einen etwas höheren Homocysteinspiegel (14), was auf einen «inneren» FS-Mangel infolge eines metabolischen Defektes hinweisen dürfte.

Im Bereich des Folatstoffwechsels *(Abbildung 1)* sind verschiedene Enzyme involviert, von denen genetische Mutanten (Polymorphismen) mit geringerer enzymatischer Aktivität vorkommen. Der am besten bekannte, weil häufigste Polymorphismus ist eine Variante der Methyltetrahydrofolsäurereduktase MTHFR C677T. In verschiedenen Populationen variiert deren Häufigkeit erheblich; in der Schweiz dürften es 12 bis 15 Prozent Homozygote sein (15). Daneben existieren im Rahmen des FS-Metabolismus noch rund ein halbes Dutzend weiterer, aber seltenerer Enzymvarianten. Alle diese Polymorphismen können den Folsäure-Umsatz verzögern und damit zur Erhöhung des Homocysteingehaltes führen. Träger solcher Mutationen bilden deshalb eine Risikogruppe für embryonale Fehlbildungen inklusive Down-Syndrom, Herzgefäss-Erkrankungen, Depressionen und anderer Alterskrankheiten (16–18).

Zu diesen Feststellungen muss allerdings einschränkend bemerkt werden, dass ein hoher Homocysteingehalt beziehungsweise das Vorliegen von Polymorphismen nur einen Teil des gesamten Ursachenspektrums der Fehlbildungen abdeckt. Ein NRD ist längst nicht bei allen Patienten die Folge eines erkennbaren metabolischen Defekts. Metabolische Abweichungen gehören aber zu den wichtigen, konkreten Ansatzpunkten für das Verständnis pathogenetischer Zusammenhänge und für präventive Ansätze, nämlich durch hohe FS-Zufuhr die metabolischen Engpässe zu überfluten.

Eine weitere Möglichkeit, in einen metabolischen Mangelstatus zu geraten, ist die Einnahme von Folsäure-Antagonisten. Oft wird vergessen, dass auch «harmlose» Medikamente wie Trimethoprim (Bactrim, Co-Trimaxozol) starke FS-Inhibitoren sind. Nach Trimethoprim in der Frühschwangerschaft sind NRD 4,8-mal, Herzfehler 4,2-mal häufiger als bei unbehandelten Frauen (19)! Also niemals Folsäure-Antagonisten in der Frühschwangerschaft verordnen, oder wenn schon, nur unter gleichzeitiger Zugabe von 5 mg FS (20).

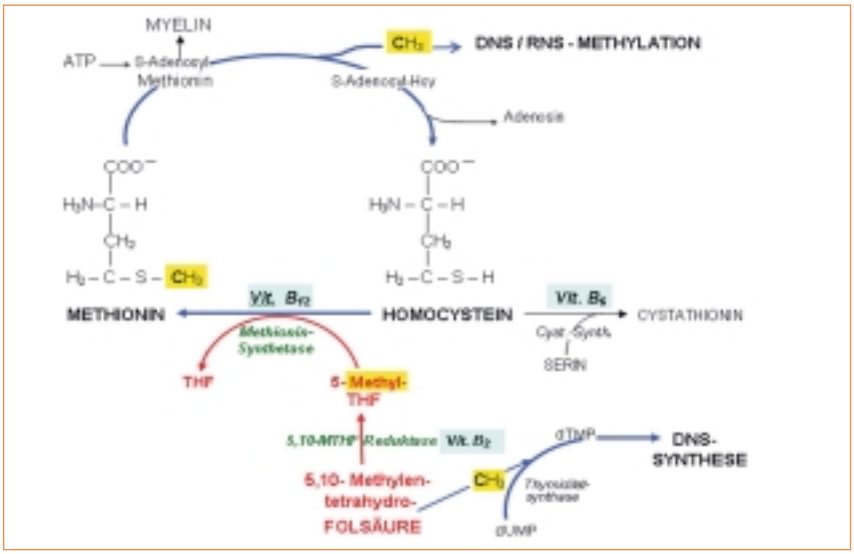

Abbildung 1: Folsäurestoffwechsel. Die Hauptfunktionen der FS beruhen auf ihrer Eigenschaft als C-1-Donator: Synthese von DNS, Senkung des Homocysteins, Förderung der Myelinbildung und DNS-Methylierung. Die beiden letztgenannten Funktionen sind an das Vorhandensein von Vitamin B_{12} gebunden.

Abbildung 2: Lumbosakrale Myelomeningozele: Freiliegende Neuralplatte im Zentrum, umgeben von Meningen. (Foto: Kispi Luzern)

Auswirkungen einer erhöhten FS-Zufuhr während der Frühschwangerschaft

Seitdem die Folsäure-Prophylaxe in weitem Umfang durchgeführt wird, sind verschiedene Beobachtungen von unerwarteten, primär nicht beabsichtigten Wirkungen gemacht worden: FS vermindert nicht nur die Zahl von Spina bifida und Anenzephalie, sondern auch weitere embryonale Fehlbildungen (21) und wahrscheinlich auch das Down-Syndrom (16, 17). Ausserdem senkt sie die Inzidenz frühkindlicher Malignome.

Auch über direkte Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf gibt es verschiedene, günstig lautende Beobachtungen: weniger Nausea und Emesis, weniger Schwindel, weniger Aborte, weniger Frühgeburten, höheres Geburtsgewicht und so weiter (22–24). Obwohl diese Fakten aufgrund seriöser Studien gewonnen wurden, konnten sie von anderen Autoren nicht immer bestätigt werden, oder die Unterschiede waren – wenn auch statistisch gesichert – zum Teil so gering, dass daraus kaum praktische Vorteile resultierten. Auf diese Auswirkungen soll im Folgenden deshalb nicht näher eingegangen werden. Immerhin sei vermerkt, dass sie das insgesamt positive Bild einer FS-Prophylaxe ergänzen.

Embryonale Fehlbildungen

Neuralrohrdefekte ***(Abbildung 2)***

Über die Verhütung dieser fatalen und folgenschweren Fehlbildung ist in den letzten 25 Jahren sehr viel geschrieben worden (Übersicht bei Botto

Abbildung 3: Einseitige Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (Foto: M.Tönz, Bern)

[25]), sodass ich mich hier kurz fassen kann. Da sich die medizinisch-chirurgische Behandlungsmöglichkeit nach wie vor auf ein Abdecken des unverschlossenen Neuralrohrs beschränkt, hat diese Affektion, die am 18. bis 20. Tag nach der Befruchtung der Eizelle ihren Anfang nimmt, nichts von ihrem Schrecken verloren. Noch immer drückt uns die Bürde von 4500 Kindern, die in der EU jedes Jahr mit einem NRD geboren werden; weltweit sind es eine Viertelmillion! Der fahrlässige Verzicht auf eine Prävention ist deshalb unverzeihlich. In einer neueren Studie wurde gezeigt, dass eine korrekt durchgeführte Prophylaxe nicht nur die Zahl, sondern auch die Schwere der Affektion, bei den trotz Prävention Betroffenen, verringert (26).

Angeborene Herzfehler

Fehlbildungen des Herzens gehören zu den häufigsten Geburtsgebrechen. Mehrere Untersucher haben auch hier ein signifikantes Präventionspotenzial der FS festgestellt. In einer Studie war die Reduktion von Herzfehlern sogar deutlicher als jene der NRD (16). Erhöhtes Homocystein und eine Überpräsenz von Enzympolymorphismen bei den Müttern erhärten diese klinischen Beobachtungen. Schon eine Einnahme von ≥ 250 µg FS/Tag führte zu einer dosisabhängigen Abnahme der Häufigkeit kardialer Fehlbildungen. Die Reduktionswerte belaufen sich in diversen Untersuchungen auf 32 bis 52 Prozent (27).

Erfolge wurden vor allem bei den konotrunkalen Missbildungen (Fallot-Tetralogie) und Ventrikelseptumdefekten gesehen. Die Septierung der grossen Gefässe (Aorta/Pulmonalis) und die Anlage des Septum primum erfolgt – für die meisten wohl überraschend – aus dem Gewebe der Neuralleiste. Ebenso interessant ist das Faktum, dass bei Vögeln durch experimentelle Zugabe von Homocystein NRD kombiniert mit Herzfehlern erzeugt werden konnten (28).

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
(Abbildung 3)

Dass diese Spaltbildungen durch FS partiell verhütet werden können, wurde von Tolarova schon in den frühen Achtzigerjahren beobachtet (29). Sie hatte zur Prophylaxe 10 mg (!) FS plus ein Multivitamin eingesetzt. Weitere Autoren kamen zu unterschiedlichen, mehrheitlich aber doch positiven Resultaten auch mit geringeren Dosierungen (21, 30).

Zwei neue, kompetente Fallkontrollstudien, eine niederländische mit 174 und eine norwegische mit 377 Patienten mit Lippenspalten (mit oder ohne Kiefer-Gaumen-Spalten), beweisen diese Schutzwirkung auch mit einer nur perikonzeptionellen Prophylaxe mit 0,4 mg FS: In den Niederlanden wurde eine Senkung um 47 Prozent (OR 0,53; 95%-KI 0,33–0,85 [31]) in Norwegen eine protektive Wirkung von 39 Prozent (OR 0,61; 95% KI-0,39–0,69 [32]) erzielt. In beiden Kollektiven ergab sich bei zusätzlich ausgesprochen Folsäure-reicher Ernährung (plus ein Multivitamin in Norwegen) ein noch geringeres Erkrankungsrisiko von OR 0,26 (Niederlande) respektive 0,36 (Norwegen). Für isolierte Gaumenspalten war in der norwegischen Studie keine Schutzwirkung festzustellen; in den Niederlanden wurde dies nicht getestet. Dieser grosse Unterschied zwischen Lippen- und isolierter Gaumenspalte wurde von anderen Autoren mit höherer Dosierung nicht gefunden.

Auch das Gewebe der mittleren Gesichtspartien stammt aus der Neuralleiste.

Fehlbildungen der ableitenden Harnwege

Da bei diesen Fehlbildungen keine phylogenetischen Zusammenhänge mit der primitiven Neuralplatte vorliegen, ist es erstaunlich, dass ausgerechnet hier die höchsten Reduktionsquoten gefunden wurden: Eine FS-Prophylaxe hat in den beiden vorliegenden Studien das Risiko um 78 beziehungsweise 82 Prozent gesenkt (33, 34). Dabei konnte Li feststellen, dass auch dann noch ein Trend zur Reduktion von Fehlbildungen bestand, wenn die Folsäure-haltigen Multivitaminpräparate erst im dritten Schwangerschaftsmonat gegeben wurden, was zweifellos damit zusammenhängt, dass die Entwicklung der Harnwege nicht schon im Embryonalstadium abgeschlossen ist.

Extremitätendefekte

Vier Autoren fanden für Defektmissbildungen von Gliedmassen eine im Durchschnitt um 45 Prozent erniedrigte Frequenz nach FS-Prophylaxe: RR/OR 0,19 bis 0,64 (21). Allerdings verpassten drei davon die Signifikanzschwelle knapp, was wohl auf die kleine Fallzahl bei diesen seltenen Affektionen zurückzuführen ist.

Andere Fehlbildungen

Von einigen Untersuchern wurden auch Reduktionen von Analatresien gefunden, aber nicht bei allen in signifikantem Ausmass. Einzelne stellten ausserdem Verminderungen von Hypospadien, Pylorusstenosen, Polydaktylien und Omphalozelen fest (21).

Chromosomale Aberrationen

Von hohem Interesse, wenn auch (noch) nicht durch überzeugende Resultate belegt, sind die Studien zur Beeinflussung einer chromosomalen

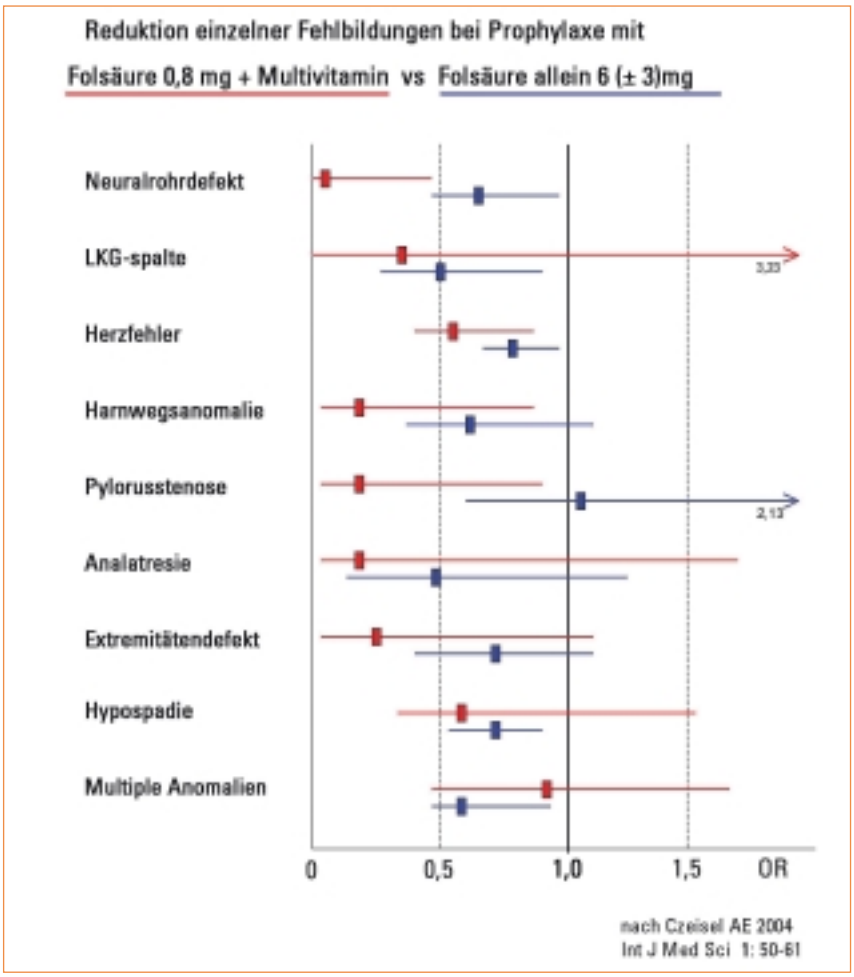

Abbildung 4: Wirksamkeit einer FS-Prophylaxe mit Multvitamin oder FS allein. Bei der überwiegenden Zahl der verhütbaren Missbildungen ist FS im Multivitamin wirksamer als ausschliesslich FS in hoher Dosierung. (Unterschiedliche, nicht randomisierte Kollektive [49])

Non-Disjunction, wie sie der Trisomie 21 (Down-Syndrom) zugrunde liegt. Da immer mehr Frauen in höherem Alter, das heisst mit über 35 Jahren, gebären (1980: 8,1%; 2004 21,7%), die Zahl von Kindern mit Down-Syndrom aber exponentiell mit dem mütterlichen Alter korreliert, sehen wir uns immer häufiger mit der Problematik der nummerischen Chromosomenaberrationen konfrontiert.

Eine ungenügende Methylierung der zentromeren Partien von Chromosomen behindert im Tierversuch deren Teilung (16). Bestimmungen des Serumhomocysteins bei Müttern von Kindern mit Down-Syndrom ergaben gegenüber einer Normalpopulation signifikant höhere Werte, und Frauen mit der weniger aktiven MTHFR C677T auf einem oder beiden Allelen zeigen ein 2,6-fach höheres Risiko, ein Kind mit Trisomie 21 zu konzipieren (17). Das Risiko erhöht sich auf 4,1, wenn zusätzlich noch eine Mutante der Methioninsynthasereduktase vorliegt.

Auf einen Zusammenhang zwischen Folsäure-Metabolismus und Trisomie 21 deutet auch die Tatsache hin, dass die betroffenen Kinder 40-mal häufiger einen kongenitalen Herzfehler aufweisen und 20-mal häufiger an Leukämien erkranken. Ausserdem reagieren sie ausserordentlich sensibel auf Folsäure-Antagonisten und weisen einen erhöhten FS-Bedarf auf. Das Gen für die Cystathion-β-Synthetase liegt auf dem Chromosom 21.

Für potenzielle Mütter von Kindern mit Trisomie 21 wäre demnach eine Folsäure-Prophylaxe äusserst wichtig. Aber: Die Erfolge würden auf sich warten lassen. Denn nur bei 23 Prozent der betreffenden Mütter erfolgt die Non-Disjunction bei Meiose II, also unmittelbar vor der Konzeption. Bei einer früh einsetzenden Prophylaxe (mindestens 4 Wochen vor Konzeption!) müsste also eine Folsäure-Zufuhr bei diesen Frauen theoretisch wirksam sein. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle (65%!) erfolgt aber diese Teilungsstörung schon bei Meiose I, das heisst gegen Ende der Fetalzeit der Mutter. Die Mutter trägt also Eizellen mit einem überschüssigen Chromosom 21 schon ab Geburt in sich. Mit einer deutlichen Reduktion von Kindern mit Trisomie[21] wäre demnach erst 35 bis 40 Jahre nach der Einführung einer generellen Prophylaxe zu rechnen.

Erfolge durch eine FS-Prophylaxe sind erst dürftig dokumentiert. So zeigten in der Ungarn-Studie 5 Kinder in der Kontrollgruppe und 2 in der gleich grossen Vitamingruppe eine Trisomie 21, also 2,5-mal weniger (35). Wegen der kleinen Anzahl ist das aber selbstverständlich nicht signifikant. Auch in allen anderen epidemiologischen Untersuchungen betreffend Häufigkeit des Down-Syndroms erreichen die Unterschiede die Signifikanzschwelle nicht – was aus oben genannten Gründen auch nicht zu erwarten ist.

Onkologische Auswirkungen der Folsäure

Kinder von Müttern, die eine perikonzeptionelle Folsäure-Prophylaxe durchgeführt haben oder auch später noch Folsäure beziehungsweise Multivitamine zu sich nahmen, erkranken seltener an den häufigsten frühkindlichen Tumorformen Neuroblastom und Medulloblastom. Hinweise gibt es auch für ein vermindertes Auftreten der akuten Lymphoblastenleukämie. Es ist bekannt, dass diese malignen Neoplasien bereits in der Fetalzeit angelegt werden, die zwei erstgenannten gehen von neuralem Gewebe aus. Ob für diese Wirkung Folsäure allein oder nur im Verband mit anderen Vitaminen zuständig ist und ob eine nur perikonzeptionelle Verabreichung genügt, geht aus den bisherigen Studien nicht eindeutig hervor (36).

Neuroblastom

Dieser hochmaligne Tumor geht vom sympathischen Grenzstrang, meistens vom Nebennierenmark, aus. Michalek (37) erkannte in einer Fallkontrollstudie die Vitaminzufuhr während der Schwangerschaft als protektiven Faktor: OR 0,28; 95%-KI 0,03–0,69. Bei Müttern, die angaben, **nie** Vitamine zu sich genommen zu haben, betrug das Risiko 2,2; 95%-KI 1,4–3,3. Aufgrund einer Multizenterstudie in Kanada und New York führte eine tägliche Vitaminzufuhr vor und während der ganzen Schwangerschaft zu einer 30- bis 40-prozentigen Reduktion der Erkrankungsrate (38). Schliesslich

stellte French fest, dass seit der obligaten Einführung von Folsäure-angereichertem Brot die Inzidenz von 1,57/10 000 (1985–97) auf 0,62 (1998–2000) abgefallen ist (39).

Primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)

Schon 1993 konnten Bunin et al. aufzeigen, dass ein hoher Konsum von Gemüse und Früchten während der Schwangerschaft die Inzidenz von kindlichen Medulloblastomen (Hirntumor der hintern Schädelgrube) deutlich zu senken vermochte (40). In einer grossen internationalen Fallkontrollstudie wurde eine Verminderung des kindlichen Erkrankungsrisikos in den ersten fünf Lebensjahren bei Vitaminzufuhr während der ganzen Schwangerschaft auf die Hälfte festgestellt (OR 0,5; 95%-KI 0,3–0,8 [41]). Schliesslich ist seit der Empfehlung einer FS-Prophylaxe in England die Inzidenz an primitiven neuroektodermalen Tumoren von 9,4 auf 1,6 pro Million Kinder pro Jahr zurückgegangen (42).

Akute Lymphoblastenleukämie (ALL)

Grosses Aufsehen erregte die Mitteilung aus Westaustralien 2001, dass Kinder von Müttern, die zur Prävention oder Therapie einer Schwangerschaftsanämie Folsäure (mit oder ohne Eisen) erhielten, wesentlich seltener an Leukämie erkrankten: RR 0,40; 95%-KI 0,21–0,73 (43). Eisen allein war ohne signifikante Wirkung. Eine umfassende Bestätigung dieser Befunde steht immer noch aus. Immerhin konnte in einer amerikanischen multizentrischen Fallkontrollstudie eine 30-prozentige Erniedrigung nach Vitaminen, vor allem Folsäure, vor und während der Schwangerschaft festgestellt werden: RR 0,7; 95%-KI 0,5–1,0 (44). Bei Kindern mit Down-Syndrom wurde nach perikonzeptioneller Vitamingabe die Leukämierate um 37 Prozent gesenkt: OR 0,63; 95%-KI 0,30–0,89 (45).

Prävention – mit Folsäure 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. In einer der grundlegenden Studien, MRC 1991 (46), wurden keine Differenzen zwischen den Gruppen mit 4,0 mg FS allein oder Zusatz eines Multivitamins gesehen; auffallend allerdings, dass Smithells mit nur 0,36 mg FS plus Multivitamin die gleich guten, sogar eher besseren Resultate erreichte (47). Am besten schnitt die Ungarn-Studie mit 0,8 mg FS in einem Multivitamin/Spurenelement-Präparat (Elevit pronatal®) ab (48). Der Autor dieser Studie verglich später weitere Kollektive, solche mit 6 ± 3 mg FS allein gegen solche mit Elevit pronatal. *(Abbildung 4)*. Für die meisten Fehlbildungen schnitt das letztgenannte Präparat besser ab, allerdings mit dem Vorbehalt, dass es sich nicht um eine randomisierte und simultan durchgeführte Studie handelte (49).

Vom theoretischen Standpunkt aus kann festgehalten werden, dass B_{12} als obligates Coenzym der Methioninsynthetase die Homocystein-senkende Wirkung der FS nachweislich optimiert (50), ein Fehlen andererseits die FS-Wirkung blockiert. Ausserdem fanden Ray et al., wie eingangs erwähnt, dass bei B_{12}-, beziehungsweise Holotranscobalamin-Werten im untersten Viertel eine fast dreifach höhere Inzidenz von NRD resultiert (OR 2,9; 95%-KI 1,2–6,9 [5]) und bestätigen damit frühere Befunde (51).

Auch Vitamin B_6 ist bei der Homocysteinsenkung involviert, und Vitamin B_2 unterstützt die Reduktion der MTHF vor allem bei Polymorphismen der entsprechenden Enzyme *(Abbildung 1)*. 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 von 0,4 mg FS plus 1,5 µg B_{12} und 3 mg B_6 im Lebensmittelhandel erhältlich.

Ein besonderer Stellenwert kommt der Kombination Folsäure plus Vitamin B_{12} bei einer generellen Prophylaxe durch Mehlanreicherung zu. Da ältere Menschen relativ häufig an einem latenten B_{12}-Mangel leiden – nicht im Sinne einer Perniziosa mit fehlendem Intrinsic-Faktor, sondern infolge eines altersbedingten Unvermögens, das B_{12} aus der Eiweissbindung zu lösen –, würde bei ihnen eine Supplementierung von FS allein wirkungslos bleiben (52). Da freies Vitamin B_{12} aber durchaus resorbiert werden kann, ist diese Befürchtung hinfällig, denn das B_{12}-Defizit würde gleichzeitig behoben (ausser bei den sehr seltenen Fällen von echter, unbehandelter Perniziosa).

Folsäure-Prophylaxe

Trotz 15-jähriger Evidenz kommen verhütbare Missbildungen immer noch vor. Botto schätzt, dass weltweit täglich(!) 2000 bis 5000 angeborene Fehlbildungen durch Vitamingaben verhütet werden könnten (21).

Zwei Wege würden zur Einlösung dieser Option führen: entweder eine individuelle Prophylaxe, wie sie bei uns seit über zehn Jahren empfohlen wird (53), oder die Einführung einer generellen, das heisst obligaten Anreicherung des Backmehls mit FS und B_{12} – beides scheinbar einfach, aber doch voller schwer zu überwindenden Hindernisse.

Individuelle Prophylaxe

Der Grundsatz sei hier – leicht modifiziert – noch einmal wiederholt:

Alle Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, das heisst alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz, sollen zusätzlich zu einer gesunden, Folsäurereichen Ernährung täglich mindestens 0,4 mg Folsäure in galenischer Form, vorzugsweise als Multivitamin (mit Vitamin B_{12}) zu sich nehmen – und dies bis drei Monate nach Schwangerschaftsbeginn.

Dieser Weg scheitert an einer ungenügenden Compliance. Auch mit öffentlichen Kampagnen (die bei uns allerdings fehlen) erreicht die Compliance längerfristig nirgends mehr als 50 Prozent. Offensichtlich ist das individuelle Risiko zu klein, die Schwere der betreffenden Gebrechen zu wenig bekannt. Dabei ist das Risiko mindestens so gross wie die Gefahr, an einer kindlichen Infektionskrankheit nachhaltig zu erkranken. Trotzdem sind fast alle bereit, ihr Kind gegen diese impfen zu lassen. Der kleine Unterschied: Mit Impfen (und Impfstoffen) lässt sich Geld verdienen!

Gegenüber einer generellen Prophylaxe mit Anreicherung eines Grundnahrungsmittels hätte diese Methode

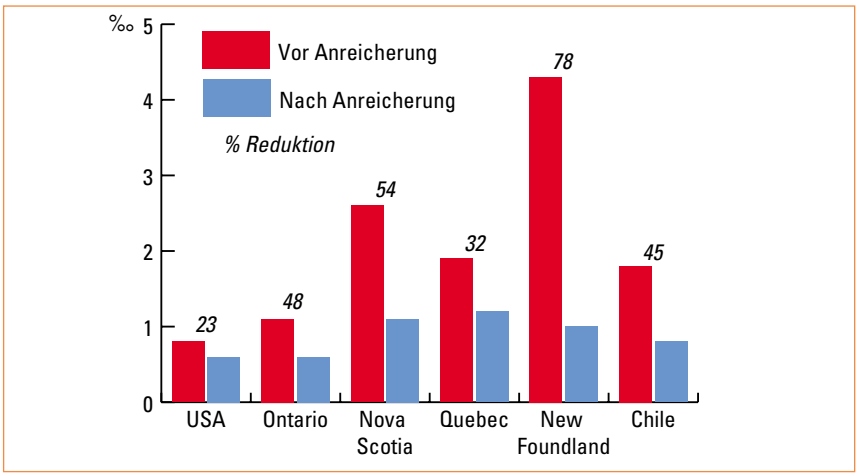

Abbildung 5: Inzidenz von Neuralrohrdefekten vor und nach einer generellen Anreicherung von Brotmehl. Die besten Resultate ergeben sich auch hier in Ländern mit hoher Fehlbildungsrate (nach 54).

den Vorteil, dass eine volle Dosierung und optimale galenische Form individuell gewählt werden könnte. Da die Prävention mindestens vier Wochen vor einer Konzeption einsetzen sollte, müssen die jungen Frauen zur Selbstständigkeit erzogen werden. Sie selber sollten sich das Medikament besorgen: beim Absetzen der Verhütungspille direkter Übergang zur Vitaminpille! Dem Apotheker fällt dabei eine wichtige Rolle in der Beratung zu. Das Abwarten einer ärztlichen Verordnung ist meistens gleichbedeutend mit einem verspäteten Behandlungsbeginn.

Generelle Prophylaxe

Im Gegensatz zur oben genannten Präventionsform würden damit alle jungen Frauen, vor allem auch die sozial und bildungsmässig Benachteiligten erfasst; noch mehr: Die gesamte Gesellschaft würde von einer Senkung des Homocysteins profitieren.

Während eine generelle Prophylaxe in Form einer Anreicherung des Backmehls in vielen Ländern der Erde eingeführt ist (USA, Kanada, Brasilien, Chile, Costa Rica, Südafrika und andere), tut sich Europa mit diesem Entscheid schwer (54). Selbst in Staaten, in denen die «fortification» schon aufgegleist oder gar beschlossen war (England, Ungarn, Australien/Neuseeland), verzögert sich die definitive Einführung immer wieder. Und dies, obwohl die Resultate aus den Ländern mit Anreicherung durchaus positiv sind *(Abbildung 5)* und in den USA und Kanada, trotz jetzt zehnjähriger Erfahrung, keine negativen Nebeneffekte beobachtet wurden.

Gründe für diese Zurückhaltung sind schwer nachvollziehbar. Sie beruhen zum Teil auf rein theoretischen Befürchtungen, wie einem «masking effect» bei B_{12}-Mangel, Interaktionen mit anderen Medikamenten (Antiepileptika, FS-Antagonisten), Wachstumsförderung von Tumoren, aber auch auf dem Umstand, dass eine generelle Massnahme nur auf eine kleine Zielgruppe, das heisst schwangere Frauen und eine seltene Fehlbildung ausgerichtet sei (noch immer wird nur über die NRD statt über alle vermeidbaren Missbildungen und bösartigen frühkindlichen Tumoren diskutiert). Hauptargumente – vor allem in der Schweiz – sind die individuelle Wahlfreiheit, die der Konsument für sich beansprucht, das Recht auf Selbstbestimmung und Widerstände gegen eine «Zwangsmedikalisierung» (55).

Erleichtert würde die Einführung wohl, wenn alle positiven Wirkungen der Folsäure in der zweiten Lebenshälfte bei den mit hohem Homocystein assoziierten Krankheiten noch besser dokumentiert werden könnten. Zwar mehren sich solche Berichte fortlaufend. Neben den vielen günstigen Resultaten zur Verminderung der koronaren Herzkrankheit (nur in der Sekundärprophylaxe haben Interventionsstudien keine Erfolge gezeigt) gibt es Untersuchungen zur Reduktion von zerebralen Apoplexien, zu seniler Demenz (M. Alzheimer), Depressionen, osteoporotischen Frakturen, neuerdings auch zu altersbedingtem Hörverlust und zur Erhaltung von Gedächtnis und kognitiven Leistungen (56–58). Dazu kommen signifikante Erfolge bei der Verhütung des Kolonkarzinoms bis zu 75 Prozent (59) und etwas weniger eindrücklich, aber auch fundiert, des Pankreaskarzinoms (55, 56).

Zu den Präventivwirkungen gegen diese Geisseln des Alters gibt es heute eine grosse Zahl überzeugender Untersuchungen (Kohortenstudien, Fallkontrollstudien etc.), sodass keinesfalls nur von Hypothesen oder Vermutungen gesprochen werden kann (60). Es ist allerdings schwierig bis unmöglich, für alles hieb- und stichfeste Beweise aufgrund von randomisierten Interventionsstudien zu erbringen. Wie bei allen langfristigen Ernährungsstudien mit schwachem Korrelationsgrad müssten für jede Fragestellung riesige Kollektive rekrutiert und randomisiert werden, und die Probandinnen müssten ihre Diätvorschriften während zwei bis drei Jahrzehnten einhalten und regelmässig kontrolliert werden. Wenn wir diesen Grad an Evidenz für die Einführung einer generellen Anreicherung fordern, dann wird eine solche Prophylaxe noch sehr lange auf sich warten lassen.

In der Schweiz hat 2001 eine Expertengruppe zuhanden des BAG einen Bericht vorgelegt, in dem der Antrag gestellt wurde, dass eine Anreicherung des Backmehls mit 3 mg FS und 10 µg B_{12}/kg verbindlich angeordnet werden sollte (15).

2006 erschien dazu ein staatsrechtliches Gutachten, das feststellt, dass die gesetzlichen Grundlagen für eine «Zwangsmedikation» nicht gegeben seien (61). Wir empfinden diesen Begriff als störend, weil sehr abwertend. Darf die Optimierung der Versorgung mit einem primordialen Vitalstoff, ohne den Leben in keiner Form denkbar ist – keine einzige Zellteilung! –, als «Medikation» bezeichnet werden und die Sorge um eine adäquate Zufuhr als Zwang statt als «Versorgungsgarantie»?

Es bleibt wohl keine Alternative, als die Lösung eher über eine Empfehlung anstelle einer Verordnung zu suchen.

Wir leben heute – leider – in einer individualistischen Gesellschaft. Selbstbestimmungsrecht steht auch für den Juristen über dem Allgemeinwohl. Dementsprechend müssen auch die werdenden Mütter sich individuell vor Geburtsgebrechen schützen: Folsäure-Prophylaxe für «jede Frau, die schwanger werden möchte oder könnte!» ■

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Otmar Tönz
Schlösslihalde 26, 6006 Luzern
E-Mail: o.toenz@bluewin.ch

Literatur:

1. Hoffbrand AV. The history of folic acid. Brit J Haematol 2001; 113: 579–589.
2. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ et al.: Apparent prevention of neural tube defects by

periconceptional vitamin supplementation. Arch Dis Child 1981; 56: 911–18.
3. Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Importance of both folic acid and vitamin B_{12} in reduction of risk of vascular disease. Lancet 2002; 359: 227–28.
4. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE et al.: Maternal plasma folate and vitamin B_{12} are independent risk factors for neural tube defects. QJM 1993; 86: 703–08.
5. Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, Vermeulen MJ, Meier C et al.: Vitamin B_{12} and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population.Epidemiol 2007; 18: 362–66.
6. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995; 274: 1898–1702.
7. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. BMJ 2005; 330: 574–75.
8. Homocysteine Lowering Trialist' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. BMJ 1998; 316: 894–98.
9. Tucker KL, Selhub J, Wilson PWF, Rosenberg IH, Martinez A. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. J Nutr 1996; 126: 3025–31.
10. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr D-A-CH. Umschau Braus, Frankfurt a.M. 2000.
11. Camenzind-Frey E, Sutter-Leuzinger A, Schmid A Sieber R. Beurteilung des Verbrauchs und angenäherten Verzehrs an Nahrungsenergie und Nährstoffen. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Balmer PE et al. (eds.): Fünfter Schweiz. Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit. Bern 2005.
12. Cavadini C, Decarli B, Grin J, Michaud PA. Habitudes alimentaires d'un groupe d'adolescents Suisses. In: Ernährung von 14–20. SVE Bern, 2001; 81: 33–38.
13. Jacob S. Wie ernähren sich die potenziell Schwangeren und die Schwangeren. Monatsschr Kinderheilkd 2001 (Suppl 1); 149: S7–S16.
14. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor of spina bifida. Lancet 1995; 346: 1070–71.
15. Baerlocher K, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Tönz O. Folsäure: Expertenbericht der Eidg. Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten. Bundesamt für Gesundheit, Bern 2002.
16. Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review and recent evidence. Nutr Rev 2001; 59: 215–35.
17. James SJ, Progribna M, Progribny IP 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.
18. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B_{12}, homocysteine and the MTHFR 677C-T polymorphism in anxiety and depression. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 618–26.
19. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. NEJM 2000; 343: 1608–14.
20. Tönz O. Trimethoprim in der Frühschwangerschaft. Swiss Medical Forum 2003; 3: 994.
21. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet) 2004; 125C: 12–21.
22. Czeisel AE, Dudas G, Fritz G et al.: The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea, vomiting in the first trimester of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 1992; 251: 181–85.
23. George L, Mills JL, Johansson AL et al.: Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. JAMA 2002; 288: 1867–73.
24. Charles DHM, Ness AR, Campbell D et al.: Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomized controlled trial and update of Cochrane review. Pediatr Perinatol Epidem 2005; 19: 112–24.
25. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. NEJM 1999; 341: 1509–19.
26. Bol KA, Collins JS, Kirby RS. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. Pediatrics 2006; 117: 803–13.
27. Butterworth CE, Bendich A. Folic acid in the prevention of birth defects. Ann Rev Nutr 1996; 16: 353–58.
28. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:15 227–32.
29. Tolarova M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip (Letter) Lancet 1982/ii: 217.
30. Shaw GM, Lammer EJ, Wassermann CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. Lancet 1995; 345: 393–96.
31. van Rooij IA, Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. 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.
32. Wilcox AJ, Lie RT, Silvoll K, Tayler J et al.: Folic acid supplement and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ 2007; 334: 464–67.
33. Czeisel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. Amer J Med Genet. 1996; 62: 179–83.
34. Li DK, Dailing JR, Müller BA et al.: Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. Epidemiol 1995; 6: 212–18.
35. Czeisel AE. Controlled studies of multivitamin supplementation of pregnancy outcomes. In: Maternal nutrition and pregnancy, eds Keen CL, Bendich A, Willhite CC. NY Acad Sci 1993; 678: 266–75.
36. Kim Y-I. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tubes. Nutr Rev 1999; 57: 314–321.
37. Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use and risk of Neuroblastoma. Am J Epidem 1996; 143: 996–1001.
38. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduced risk of Neuroblastoma. Epidemiol 2002; 13: 575–80.
39. French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ et al.: Folic acid fortification is associated with a decline in neuroblastoma. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 288–94.
40. Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB, Meadows AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. NEJM 1993; 329: 536–41.
41. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. Int J Cancer 1998; suppl 11: 17–22.
42. Foreman NK. Maternal diet and primitive neuroectodermal brain tumors in children NEJM 1993; 329: 1963.
43. Thompson JR, Fitz Gerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. Lancet 2001; 358: 1935–40.
44. Wen W, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD et al.: Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cancer 2002; 95: 1786–94.
45. Ross JA, Blair CK, Olshan AF, Robison LL, Smith FO et al.: periconceptional vitamin use and leukaemia risk in children with Down Syndrome. Cancer 2005; 104: 405–10.
46. MRC vitamin study research group: Prevention of neural tube defects. Lancet 1991; 338: 131–37.
47. Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire. Final report. Lancet 1989/ii: 498–99.
48. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects. NEJM 1992; 327: 1832–35.
49. Czeisel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? Int J Med Sci 2004; 1: 50–61.
50. Brönstrup A, Hagens M, Prinz-Langenbohl R, Pietrzik K. Folic acid and combination of folic acid and vitamin B_{12} on plasma homocysteine concentration in healthy young women. Am J Clin Nutr 1998; 326: 1104–10.
51. Suarez L, Hendricks K, Felkner M et al.: Maternal serum B_{12} levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. Ann Epidemiol 2003; 13: 81–88.
52. Herbert V, Bigaoutte 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.
53. Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O. Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 177–87.
54. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. Lancet 2006; 367: 1352–61.
55. Tönz O. Das präventivmedizinische Potential der Folsäure. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A et al. (eds): Fünfter Schweiz. Ernährungsbericht, BAG, Bern 2005.
56. Tönz O : Folsäure im Alter. Schweiz Z Ern Med 2004; Nr. 3: 8–15.
57. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJC, Schouten E, Kok FJ. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. Ann Intern Med 2007; 146: 1–9.
58. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG et al.: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT tral: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007; 369: 208–16.
59. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses Health Study. Ann Intern Med 1998; 129: 517–24.
60. Koletzko B, Pietrzik K. Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. Dtsch Aerztebl 2004; 101: A1670–81.
61. Zenger CA, Ischi L. Rechtsgutachten über die Verfassungsmässigkeit einer «obligaten» Anreicherung von Getreidemehl mit Folsäure zur Verhütung von Spina bifida und zu weiteren gesundheitsbezogenen Zwecken. 147 S. Bern 2006 http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung