

Mehr Sicherheit durch frühere und höhere Folsäure-Gabe

Seit Jahrzehnten ist die Bedeutung der mütterlichen Folsäure-Einnahme für die Entwicklung gesunder Kinder bekannt. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass ein signifikant besserer Schutz vor kindlichen Fehlbildungen gegeben ist, wenn perikonzeptionell nicht nur Folsäure allein, sondern eine Vitaminkombination plus Folsäure eingenommen wird. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass nur durch die perikonzeptionelle Einnahme eines Multivitaminpräparates mit höherer Folsäuredosis (0,8 mg/d) die für einen optimalen Schutz erforderlichen erythrozytären Folatspiegel schon nach vierwöchiger Einnahme erreicht werden.

Kongenitale Fehlbildungen gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Kindern in den ersten Lebensjahren. Wie weltweite Statistiken belegen, kommt eines von 33 Neugeborenen mit gravierenden strukturellen Fehlentwicklungen zur Welt, wobei Neuralrohrdefekte mit einer Inzidenz von etwa 1 bis 5 pro 1000 Lebendgeburten (entsprechend der ethnischen Zugehörigkeit) zu den häufigsten angeborenen Entwicklungsstörungen gehören. Die Anlage des Neuralrohrs erfolgt bereits zwischen der dritten und vierten Schwangerschaftswoche, wenn sich Gehirn und Rückenmark entwickeln. Fehlbildungen in dieser sensiblen Phase führen entweder zur Anenzephalie (bis 1 pro 1000 Lebendgeburten) oder zur Spina bifida (1 bis 5 pro 1000 Lebendgeburten). Für die Entstehung von Neuralrohrdefekten werden unterschiedliche Gründe verantwortlich gemacht: Neben einer genetischen Disposition wird auch die Einwirkung von Umweltfaktoren diskutiert, wobei die Ernährung der Mutter einen entscheidenden Einfluss hat. So führt eine Unterversorgung mit essenziellen Mikronährstoffen, insbesondere mit Folsäure und anderen B-Vitaminen, zu einem signifikanten Anstieg frühembryonaler Fehlentwicklungen, wie Neuralrohrdefekten (vgl. Abbildung).

Folsäure und B-Vitamine verhindern zu hohe Homocysteinspiegel

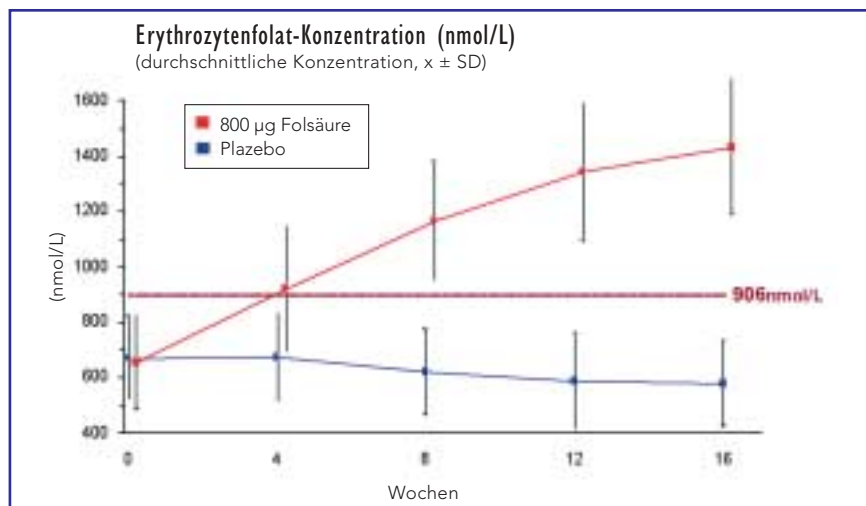
Mills et al. (1) gelang 1995 der Nachweis, dass sich bei niedrigen Folsäure- und Vitamin B₁₂-Spiegeln eine Anreicherung

des neurotoxischen Homocysteins und gleichzeitig eine signifikant höhere Inzidenz von Neuralrohrdefekten beobachten lässt. Inzwischen hat sich bestätigt, dass hohe Homocystein-Konzentrationen im Blut nur verhindert werden, wenn der Organismus über genügend Folsäure sowie über adäquate Plasmaspiegel von Vitamin B₁₂ verfügt, da zwischen diesen Substanzen eine enge synergistische Abhängigkeit besteht. Involviert sind darüber hinaus auch die Vitamine B₆ und B₂. Während Vitamin B₂ bei der Umwandlung von Folsäure in das Transportmolekül 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (5-MHTF) eine wichtige Koenzymfunktion übernimmt, katalysiert Vitamin B₁₂ die Übertragung der Methylgruppen von 5-MTHF auf Homocystein, das dadurch in Methionin umgewandelt und so dem Stoffwechsel entzogen wird (2). Je nach Stoffwech-

sellage kann Homocystein auch in die schwefelhaltige Aminosäure Cystein umgewandelt werden – eine Reaktion, die die Mitwirkung des Vitamin B₆ als Koenzym benötigt. Niedrige Plasmaspiegel der für den Homocystein-Stoffwechsel essenziellen Vitamine, insbesondere von Folsäure und Vitamin B₁₂, führen demnach zu einem Anstieg der Homocysteinspiegel und damit zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko in der Frühschwangerschaft. Neben einer Unterversorgung mit essenziellen Mikronährstoffen treten hohe Homocysteinspiegel auch bei einer genetisch bedingten Aktivitätsminderung der folsäureabhängigen Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase auf. Diese Mutation scheint weit verbreitet zu sein; homozygote Defekte lassen sich oft bei Müttern beobachten, die bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt geboren haben.

Rascherer Anstieg der Folsäurespiegel durch höhere Folsäuredosis (0,8 mg)

Es ist bekannt, dass die Ernährung allein nicht immer zur Deckung des empfohlenen täglichen Nährstoffbedarfs ausreicht – dies gilt in besonderem Masse vor und während der Schwangerschaft. Zur Verhinderung frühembryonaler Fehlentwicklungen wird daher perikonzeptionell eine zusätzliche Supplementierung von



Erythrozytenfolat-Konzentration (nmol/L) vor und nach 4-, 8-, 12- und 16-wöchiger täglicher Einnahme einer Multivitamin-Folsäurekombination (800 µg) im Vergleich zu Placebo (4).

täglich 0,4 mg Folsäure empfohlen. Ob diese 0,4 mg Folsäure/Tag ihren Zweck wirklich erfüllen, wird angesichts neuerer Daten wieder hinterfragt. 2005 wiesen Busby et al. in ihrer Metaanalyse (3) darauf hin, dass diese Dosis nicht ausreicht, um Neuralrohrdefekte wirksam zu verhindern. Als Maß für das Risiko einer werdenden Mutter, ein fehlgebildetes Kind zur Welt zu bringen, hat sich der erythrozytäre Folsäurespiegel erwiesen. Die kritische Grenze liegt bei 906 nmol/l; höhere Spiegel sind mit einem deutlich geringeren Risiko für Fehlentwicklungen verbunden. Frühere Studien haben gezeigt, dass solche Werte bei einer täglichen perikonzeptionellen Einnahme von 0,4 mg Folsäure nach vier Wochen nicht erreicht werden (4). Erst nach acht bis zwölf Wochen liegen die Folatspiegel über dem kritischen Grenzwert (5).

Ganz anders sieht es aus, wenn die tägliche, präventiv eingenommene Folsäuredosis auf 0,8 mg erhöht wird: Bereits vier Wochen nach Einnahme der höheren Dosis liess sich damit eine signifikante Senkung des Homocysteinspiegels um 20 Prozent ($p < 0,005$) nachweisen (6). Eine 2005 publizierte Metaanalyse der Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration bestätigte diese Zahlen: Durch eine Supplementierung mit 0,8 mg Folsäure pro Tag liess sich eine maximale Reduktion der Homocysteinspiegel von 23 Prozent erreichen. Niedrigere Dosierungen waren dagegen weniger wirksam, höhere brachten keinen zusätzlichen Benefit. Erst ein Zusatz von Vitamin B₁₂ brachte eine weitere Senkung der Homocystein-Werte um 7 Prozent (7).

Multivitaminkombination plus Folsäure: noch effizienterer Schutz

Dass eine frühzeitige angemessene Multivitaminversorgung die Häufigkeit von Neuralrohrdefekten und anderen Fehlbildungen signifikant zu senken vermag, konnten Czeizel et al. inzwischen in verschiedenen klinischen Studien nachweisen. Bereits 1992 zeigten Czeizel und Dudas in einer kontrollierten klinischen Studie, dass das erstmalige Auftreten von Neuralrohrdefekten signifikant seltener ist, wenn perikonzeptionell eine Multivitaminkombination plus Folsäure* (0,8 mg) eingenommen wird (8). Dies bekräftigt

die biochemischen Erkenntnisse, die zeigen, dass sich die Wirkung der Folsäure nicht ohne die am Folsäurestoffwechsel eng beteiligten B-Vitamine voll entfalten kann. Eine weitere Bestätigung erfuhren die Daten der 1992 begonnenen Studie in ihrem Final Report 1994: Von den insgesamt 5500 schwangeren Frauen erhielten 2800 mindestens vier Wochen vor Eintritt der Schwangerschaft und mindestens acht Wochen danach ein Multivitamin-/Folsäurepräparat. (Die Kontrollgruppe erhielt Placebo.) Während die mit dem Verum supplementierten Mütter alle Kinder ohne Neuralrohrdefekte zur Welt brachten, wurden in der Placebogruppe sechs Kinder mit solchen Fehlbildungen geboren ($p = 0,014$) (9). 2004 gelang es Czeizel in einer weiteren Studie erneut, den Benefit des Multivitamin-/Folsäuresupplements (0,8-mg-Dosierung) nachzuweisen: Durch die tägliche perikonzeptionelle Einnahme dieser Kombination liess sich nicht nur die Rate der Neuralrohrdefekte, sondern auch der kardiovaskulären und urogenitalen Fehlbildungen signifikant reduzieren (10).

Fazit

Die zahlreichen Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben deutlich gemacht, dass die perikonzeptionelle Einnahme einer Multivitamin-/Folsäurekombination einen weit effizienteren Schutz vor den meisten angeborenen Fehlbildungen bietet als die Gabe von Folsäure allein – ein Resultat, das mit den stoffwechselphysiologischen Abläufen übereinstimmt. Klar wurde allerdings auch, dass die Empfehlung einer Supplementierung von 0,4 mg Folsäure pro Tag vier Wochen vor Schwangerschaftsbeginn zu kurz greift. Gerade in der sensiblen frühembryonalen Phase ist damit offensichtlich kein optimaler Schutz vor Fehlentwicklungen gewährleistet, da präventive erythrozytäre Folatspiegel über 906 nmol/l erst nach zwei bis drei Monaten erreicht werden. Der Einsatz von 0,8 mg Folsäure bietet hier ganz andere Perspektiven: Nach vier Wochen lassen sich bereits effiziente Folatspiegel beobachten, die mit einer entsprechenden Ab-

senkung der Homocysteinspiegel einhergehen. Um einen optimalen Schutz vor Neuralrohrdefekten und anderen angeborenen Fehlbildungen zu erzielen, sollte die empfohlene Folsäuresupplementierung für künftige und werdende Mütter daher überdacht und auf 0,8 mg/Tag heraufgesetzt werden. ■

Claudia Reinke

Quelle:

«Multivitamins and Folic Acid in pregnancy»; Bayer Satellite Symposium, 19th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Turin, 5.–8. April 2006. Nach Vorträgen von Prof. Wolfgang Holzgreve, Universitätsfrauenklinik Basel («Clinical Aspects of multivitamin and folic acid supplements in pregnancy»), und Prof. Klaus Pietrzik, Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Bonn («Biochemical aspects of multivitamin and folic acid supplements in pregnancy»).

Referenzen:

1. Mills JK, McPartlin JM, Kirke PN et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995; 345: 149–151.
2. Stanger O, Hermann W, Pietrzik K et al. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 2004; 93: 439–453.
3. Busby A, Abramsky L, Dolk H et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reproduc Toxicol* 2005; 20(3): 393–402.
4. Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274(21): 1717–1718.
5. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswog S, Pietrzik K. Increase in red cell folate concentrations was higher after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* (in press).
6. Pietrzik K. Biochemical aspects of multivitamin and folic acid supplements in pregnancy. *Annals of Nutrition and Metabolism, Abstracts of 18th Int Congress of Nutrition, September 2005, Durban, South Africa*; SAJCN Sept. 2005; Volume 18, Suppl 1.
7. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(4): 806–812.
8. 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.
9. Czeizel AE et al. Pregnancy outcome in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 131–139.
10. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1(1): 50–61.

* In allen erwähnten Czeizel-Studien wurde die Multivitamin/Folsäurekombination Elevit[®] Pronatal eingesetzt.



Professor Dr. med. Klaus Pietrzik, Bonn

Vor und während der Schwangerschaft:

Multivitamin-Folsäure-Kombination: ausreichend supplementiert

Die zur Verhütung von Neuralrohrdefekten empfohlene Dosis der Folsäuresupplementierung von 400 µg steht auf dem Prüfstand. Ist diese Dosis wirklich ausreichend? Wir befragten dazu Professor Klaus Pietrzik, Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaft der Universität Bonn.

Gynäkologie: Welche Rolle spielt Homocystein in der Pathogenese embryonaler Fehlbildungen?

Professor Dr. med. Klaus Pietrzik: In höheren Konzentrationen wirkt Homocystein aufgrund seiner zytotoxischen und neurotoxischen Eigenschaften als Risikofaktor für verschiedene Erkrankungen. Dazu zählen nicht nur Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch kindliche Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte, die bei erhöhten Homocysteinspiegeln in der frühen Embryonalentwicklung entstehen können.

Wovon ist die Höhe des Homocysteinspiegels abhängig?

Pietrzik: Die Höhe des Homocysteinspiegels ist von genetischen Faktoren und von Umweltfaktoren abhängig. In Deutschland liegen die Homocysteinwerte bei jungen Menschen normalerweise unter 10 µmol, bei älteren Menschen oft deutlich darüber. Das Risiko beginnt bei Werten über 10 bis 12 µmol. Neben der genetischen Komponente spielt aber auch die Ernährung als Umweltfaktor eine entscheidende Rolle. Durch eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen, wie Folsäure, B₁₂ und B₆, die als Gegenspieler von Homocystein fungieren, lassen sich zu hohe Homocysteinwerte problemlos senken. Man ist also gut beraten, wenn man genügend Obst und Gemüse isst, um ausreichend Folsäure aufzunehmen.

Lassen Sie uns nochmals auf die Neuralrohrdefekte zurückkommen. Weil bei einer schlechten Folsäureversorgung der werdenden Mutter das Risiko einer frühembryonalen Fehlentwicklung steigt, wird ja Frauen, die schwanger werden wollen, empfohlen, vier Wochen vor einer möglichen Schwangerschaft (einschliesslich des ersten Trimenons) täglich 400 µg Folsäure zu substituieren. Reichen denn diese vier Wochen überhaupt aus, um den Folsäurespiegel entsprechend anzuheben?

Pietrzik: Nein, meines Erachtens reichen sie nicht aus. Vor allem dann nicht, wenn die tägliche, präventiv eingenommene Folsäuredosis – gemäss den heutigen Empfehlungen – 400 µg beträgt. Die von uns kürzlich durchgeführten Untersuchungen zeigen nämlich, dass die erythrozytären Folsäurespiegel mit dieser Dosierung nicht innerhalb von vier Wochen auf Werte über 906 nmol/l ansteigen können. Und dies ist der kritische Grenzwert, den man nicht unterschreiten sollte, wenn man im sicheren Bereich sein will, wie Daly in seinen Untersuchungen bereits 1995 nachgewiesen hat. Höhere Folsäurespiegel lassen sich mit 400 µg Folsäure/Tag aber erst nach zwei bis drei Monaten messen.

Wir haben unsere Untersuchungen auf andere Dosierungen erweitert und gezeigt, dass die Dosis auf täglich 800 µg Folsäure erhöht werden muss, damit innerhalb der angegebenen vier Wochen auch Werte über 906 nmol/l erreicht werden. Dabei ist noch zu berücksichtigen, dass es sich hier um Mittelwerte handelt. Um also nochmals auf Ihre Frage zum Beginn der Folsäuresupplementierung zurückzukommen: Ich würde sagen, wenn ein Kinderwunsch da ist, dann sollte gleich mit der Folsäureeinnahme begonnen werden, und zwar sicherheitshalber mit der höheren Dosierung, am besten in Kombination mit Multivitaminen. Die Empfehlung «spätestens vier Wochen vor der Schwangerschaft Folsäure einnehmen» sollte man besser fallen lassen.

Wäre es denn nicht sinnvoll, bei Frauen mit Kinderwunsch vorab den erythrozytären

Folsäurespiegel zu bestimmen, um mit der Supplementierung auf der sicheren Seite zu sein? Oder ist das zu aufwändig?

Pietrzik: Das ist relativ aufwändig. Dennoch: Vor dem Hintergrund, dass sich angeborene Fehlbildungen – und dabei geht es ja nicht nur um Neuralrohrdefekte, sondern auch um angeborene Herzfehler oder Fehlbildungen des Urogenitaltrakts – durch eine verbesserte perikonzeptionelle Folsäure-beziehungsweise Vitaminversorgung (also durch relativ einfache Massnahmen) signifikant senken lassen, wäre sicherlich zu diskutieren, ob man hier nicht auch ein entsprechendes Screening anbieten sollte.

Wie soll die Folsäure- und Vitaminversorgung in der Stillzeit aussehen? Kann nach der Geburt auf eine Multivitamin-supplementierung verzichtet werden?

Pietrzik: Wenn gestillt wird, sollte die Substitution auf jeden Fall während der gesamten Stillzeit beibehalten werden, das ist meine Empfehlung. Die Fachgesellschaften haben sich bisher nur dazu durchgerungen, 400 µg Folsäure vier Wochen vor Schwangerschaftsbeginn und im ersten Trimenon zu empfehlen. Aber der Folsäurebedarf wird selbst bei nichtschwangeren Frauen unzureichend durch die Nahrung gedeckt: Die durchschnittliche Folsäureaufnahme liegt hier bei etwa 280 µg, empfohlen werden jedoch für Nichtschwangere 400 µg. Für Schwangere und Stillende liegen die Empfehlungen mit 600 µg Folsäure noch höher, was sich mit der Nahrung allein gar nicht erreichen lässt. Dazu müsste man täglich 700 g Obst und Gemüse essen. Die Zufuhr liegt Untersuchungen zufolge bei weniger als der Hälfte. Wenn derartige Empfehlungen nicht angenommen werden, muss man also zu Alternativen greifen, und das sind entsprechende Präparate oder angereicherte Lebensmittel. ■

Herr Prof. Pietrzik, wir danken Ihnen für dieses Gespräch.

Das Interview führte Dr. Claudia Reinke