



## KRITISCHE NÄHRSTOFFE IN DER SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT TEIL 1

Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid  
Klinische Chemie &  
Laboratoriumsmedizin  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes (UKS)



B<sub>12</sub>

Fe

Folat

Cholin



### Einleitung

Die Schwangerschaft und Stillzeit sind die anspruchsvollsten Lebensphasen im Hinblick auf den Nährstoffbedarf, um das Wachstum und die normale Entwicklung des Kindes zu unterstützen. Während der Schwangerschaft werden die Nährstoffe aktiv zum Fötus transportiert und während der Stillzeit über die Muttermilch abgegeben. Daher ist die Nährstoffzufuhr der Mutter wichtig, um eine ausreichende Versorgung des Kindes zu gewährleisten.

Entsprechend liegen die Aufnahmerecommendationen während der Schwangerschaft und Stillzeit für die meisten Mikronährstoffe höher als für nicht schwangere und nicht stillende Frauen. Eine bewusste Lebensmittelauswahl kann dazu beitragen, den Bedarf an einigen, aber nicht an allen Mikronährstoffen zu decken.

Die Eisenmangelanämie ist weltweit eine der häufigsten Mangelerscheinungen während der Schwangerschaft und Stillzeit. Während aber die Diagnose eines Eisenmangels einfach ist, kann ein Mangel an anderen Nährstoffen wie Folat, Vitamin B<sub>12</sub> oder Cholin bestehen,

ohne bei der Mutter offensichtliche klinische Symptome wie z. B. eine Anämie hervorzurufen. Aber auch ein asymptomatischer Mangel an diesen drei Nährstoffen bei der Mutter kann schwere Folgen für den Fötus und den Säugling haben. Ein unzureichender Folatstatus der Mutter kann beispielsweise das Risiko für schwere Defekte des Gehirns und des Rückenmarks (wie Spina bifida) beim Fötus erhöhen.

Die Nahrungsergänzung bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, ist eine effektive Methode, um die Versorgung mit kritischen Mikronährstoffen zu sichern. In diesem ersten Teil von zwei

### Inhalt

Einleitung	1
Eisen	2
Folat	4
Vitamin B <sub>12</sub>	6
Cholin	8
Literaturverzeichnis	11

Ausgaben von FOKUS Wissenschaft stehen die während der Schwangerschaft und Stillzeit kritischen Nährstoffe Eisen, Folat, Vitamin B<sub>12</sub> und Cholin im Fokus. Er fasst die neuesten Erkenntnisse über diese ausgewählten Nährstoffe zusammen.



# Eisen



## Vorkommen, Empfehlungen und Versorgung

Eisen ist das Zentralatom im Häm-Molekül von Hämoglobin (Hb) und Myoglobin und unverzichtbar für die Blutbildung sowie den Sauerstofftransport im Körper. Es liegt im Blut und in Muskeln und damit auch in Lebensmitteln tierischen Ursprungs als 2-wertiges Eisen vor. Dieses kann der Körper besser resorbieren als das 3-wertige Eisen aus pflanzlichen Lebensmitteln wie Nüssen, Vollkorn, Hülsenfrüchten und vielen Gemüsesorten. Die Resorptionsrate von Eisen aus der Nahrung liegt normalerweise zwischen 6 und 12 Prozent. Der Körper kann die Eisenaufnahme steigern, wenn ein Eisenmangelzustand vorliegt.

Die D-A-CH-Referenzwerte für schwangere Frauen liegen bei 27 mg Eisen/Tag und für Frauen bis zur Menopause – auch während des Stillens bzw. nach der Geburt – bei 16 mg/Tag [1]. Laut der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) liegt der Median der Eisenzufuhr bei Frauen in Deutschland bei 11,8 mg/Tag [2]. Zur Zeit der Publikation des Ergebnisberichts der NVS II lag der Referenzwert für die Eisenzufuhr bei Frauen bis zu einem Alter von 50 Jahren noch bei 15 mg/Tag. Schon seinerzeit lag die mediane Eisenzufuhr bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr deutlich unter dem empfohlenen Wert; bei jungen Frauen bis zum Alter von 24 Jahren ist der Median sogar nur etwa halb so hoch wie die Empfehlung. Insgesamt erreichten

58 Prozent der Frauen in der NVS II-Studie die empfohlene tägliche Zufuhr für Eisen von seinerzeit 15 mg/Tag nicht. Bei Frauen bis 50 Jahren lag dieser Anteil bei über 75 Prozent.

## Diagnostik einer Eisenunterversorgung

Bei einer Unterversorgung mit Eisen entleeren sich die Eisenspeicher (Ferritin als Surrogat-Marker). Die Neubildung von Erythrozyten (Erythropoese) ist dadurch vermindert. Die klinischen Anzeichen und Symptome einer Eisenmangelanämie sind schleichend und unspezifisch (z. B. Müdigkeit, reduzierte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, blasse Haut und Schleimhäute), weshalb die Ursache häufig übersehen wird. Erst nach langjährigem Mangel werden Veränderungen der Epithelzellen und damit einhergehende Mundtrockenheit, Cheilitis, atrophische Glossitis, Plummer-Vinson-Rachenstege und Haarausfall beobachtet.

Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft ist definiert als niedrige Hämoglobinkonzentration (Hb  $\leq$  11 g/dl im ersten Trimester,  $\leq$  10,5 g/dl im zweiten Trimester und  $\leq$  11 g/dl im dritten Trimester) oder Hämatokrit in Verbindung mit mikrozytären und hypochromen Erythrozyten und einer niedrigen Anzahl von Erythrozyten [3]. Einige Labortests sind für eine korrekte Diagnose eines Eisenmangels unerlässlich.

Ist die Ferritinkonzentration im Serum, der Parameter für die Eisenspeicherung, niedrig, wird davon ausgegangen, dass in allen Geweben ein Eisenmangel vorliegt. Bei einer Anämie liegen die Ferritinwerte in der Regel niedriger als 12  $\mu$ g/l. Ferritinkonzentrationen zwischen 12 und 30  $\mu$ g/l deuten auf einen latenten leichten Eisenmangel hin. Das Vorhandensein einer Entzündung/Infektion kann mit erhöhtem Ferritin einhergehen [4]. Die Messung der Transferrinsättigung (TFS) – liegt bei latentem Eisenmangel unter 16 Prozent – wird in der Regel nicht zur Diagnose eines Eisenmangels verwendet, es sei denn, die Ferritinkonzentration im Serum ist nicht zuverlässig (z. B. bei einer akuten Infektion). Transferrin ist die Transportform für Eisen im Blut und die TFS ist der Quotient aus dem Eisen im Serum und der Menge an Transferrin im Serum multipliziert mit einem Faktor. Die sTFR und ihr Verhältnis zum Ferritin (sTFR/logFerritin-Index) sind gute Indikatoren für eine eisenarme Erythropoese [5], aber diese Tests sind nicht überall verfügbar. Die Verringerung des mittleren korpuskularen Hämoglobins (MCH) und des mittleren korpuskularen Volumens (MCV) sowie die Zunahme hypochromer Erythrozyten (mit MCH  $<$  28 pg) treten aufgrund der Lebensdauer der Erythrozyten (3 Monate) relativ spät auf [6].

Hepcidin, das in der Leber produziert wird, ist das Schlüsselhormon, das die Aufnahme von Eisen in das Plasma physiologisch blockiert und somit einen Überschuss an Eisen verhindert. Niedrige Hepcidin-Konzentrationen können auf einen Eisenmangel hinweisen, doch wird dieser Marker nicht routinemäßig zur Diagnose eines typischen Eisenmangels eingesetzt.

## Prävalenz und Ursachen einer unzureichenden Eisenversorgung

Aufgrund des hohen Eisenbedarfs sind insbesondere Säuglinge, Kinder im Vorschulalter (ab 5 Jahren), junge Frauen während der Menstruation und Frauen im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel sowie nach der Geburt von

Eisenmangel betroffen [4, 7]. Zwischen 33 und 42 Prozent der Bevölkerung in Entwicklungsländern sind von Eisenmangel betroffen [8], wobei Eisenmangel längst nicht nur ein Problem in Ländern mit geringen Ressourcen ist. Eine Studie mit 629 schwangeren Frauen aus Irland, dem Vereinigten Königreich, Schweden und den Niederlanden zeigt auch für Europa Versorgungsmängel auf [7]. Bei ihnen wurden Eisenmarker longitudinal im ersten bis dritten Trimenon untersucht [7]. Alle Frauen hatten im ersten Trimester keine Anämie. Die Studie zeigte aber, dass vier von fünf Frauen im dritten Trimester einen Eisenmangel aufwiesen (Ferritinkonzentration  $< 30 \mu\text{g/l}$ ) und eine von zwei Frauen sogar eine Ferritinkonzentration  $< 15 \mu\text{g/l}$  hatte [7]. 74 Prozent der Frauen nahmen Nahrungsergänzungsmittel mit 15 bis 17 mg Eisen pro Tag ein, während 4 Prozent eine höhere Dosierung verwendeten [7]. Bei Frauen, die eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, war die Prävalenz eines Mangels (definiert als Ferritin  $< 15 \mu\text{g/l}$ ) signifikant niedriger als bei Frauen, die keine Supplemente eingenommen haben: in der 15. Schwangerschaftswoche (SSW) (3,3 im Vergleich zu 7,9 Prozent), in der 20. SSW (10,9 im Vergleich zu 21,2 Prozent) und in der 33. SSW (47,3 gegenüber 61,8 Prozent; bei allen  $p < 0,05$ ) [7]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass 15 bis 17 mg Eisen pro Tag aus Nahrungsergänzungsmitteln möglicherweise nicht ausreichen, um die normale Eisenhomöostase aufrechtzuerhalten und Eisenmangel bei schwangeren Frauen im dritten Trimester zu verhindern.

Eisenmangel ist die häufigste Ursache einer Anämie während der Schwangerschaft. In Mitteleuropa wird die Prävalenz einer Eisenmangelanämie bei Schwangeren auf 10 bis 15 Prozent geschätzt [9]. Eine Eisenmangelanämie während der Schwangerschaft hat erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit der Mütter und Neugeborenen: Sie kann das Risiko für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und körperliche Entwicklungsverzögerung erhöhen. Die Kinder haben auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurokognitiver Entwicklungsstörungen [10] und

neurologischer Störungen wie Autismus-Spektrum-Störung oder Aufmerksamkeitsdefizitstörung.

#### Die Ursachen für einen absoluten Eisenmangel (im gesamten Körper):

- ein physiologisch erhöhter Eisenbedarf wie bei Kindern, Jugendlichen, jungen und schwangeren Frauen,
- eine reduzierte Eisenzufuhr,
- Resorptionsstörungen oder
- chronischer Blutverlust [11].

Die Eisenhomöostase ist komplex, denn es gilt einerseits, einen Eisenüberschuss, der die Bildung schädlicher reaktiver Sauerstoffspezies verursacht, und andererseits einen Eisenmangel in den Zellen zu verhindern. Dieses Gleichgewicht wird durch die Rückgewinnung von körpereigenem Eisen und die Begrenzung bzw. Erhöhung seiner Aufnahme aus der Nahrung erreicht. Dies kann erklären, warum es leicht zu einer unzureichenden Eisenversorgung kommen kann, wenn der Bedarf z. B. aufgrund einer Schwangerschaft plötzlich höher ist als sonst und weder durch die übliche Ernährung noch aus den körpereigenen Eisenspeichern gedeckt werden kann [11].

#### Therapie eines Eisenmangels

Im Falle eines bereits manifestierten Mangels kommen eisenreiche Medikamente mit der üblicherweise empfohlenen Menge von 100 bis 200 mg elementares Eisen pro Tag zum Einsatz. Die Compliance bei der Eisentherapie ist aber aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung oder Durchfall sehr niedrig (30 bis 70 Prozent) [12]. Jüngste Erkenntnisse deuten stark darauf hin, dass niedrige orale Eisendosierungen effektiver resorbiert werden und nebenwirkungsärmer sind. Bei der Eisengabe ist wichtig zu bedenken, dass selbst ein leichter Anstieg des Serumeisens Hcpidin aktiviert, das die Eisenresorption begrenzt. In einer in Dänemark durchgeführten Studie an schwangeren Frauen sollte die niedrigste Eisendosis ermittelt werden, die erforderlich ist, um Eisenmangel

und Anämie in der Schwangerschaft zu verhindern (präventiv), ohne Sicherheitsbedenken auszulösen. Schwangere Frauen ( $n = 427$ ) ab der 18. SSW wurden auf entweder 20 mg, 40 mg, 60 mg oder 80 mg Eisen täglich randomisiert [13]. Es gab in der 32. SSW keine signifikanten Unterschiede im Eisenstatus (Ferritin, sTFR und Hb) zwischen der 40 mg-, der 60 mg- und der 80 mg-Gruppe. Die Studie zeigte, dass 20 mg/Tag nicht ausreichten, um bei der Mehrheit der schwangeren Frauen einen Eisenmangel zu verhindern [13]. Im Gegensatz dazu konnte eine Supplementierung mit 40 mg Eisen/Tag ab der 18. SSW bei 90 Prozent der Frauen einen Eisenmangel und bei mindestens 95 Prozent der Frauen eine Eisenmangelanämie während der Schwangerschaft und nach der Geburt verhindern [13]. In einer weiteren Studie wurde eine Eisenzufuhr aus Multimikronährstoff-Supplementen (30 mg/Tag) mit einer Eisenmenge von 60 mg/Tag in einer Kombination mit Folsäure verglichen [14]. Das relative Risiko einer mütterlichen Anämie im dritten Trimester (definiert als Hb  $< 11 \text{ g/dl}$ ) betrug 0,99 (Konfidenz-Intervall 0,92 bis 1,07), was auf keine signifikant bessere Wirkung der höheren Dosis gegenüber der niedrigeren hinweist [14]. Zusammengefasst kann man sagen, dass eine Eisendosis von 30 bis 40 mg/Tag ausreichend ist, um eine Anämie in der Schwangerschaft zu verhindern.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 10 bis 15 mg pro Tag für Erwachsene und 20 bis 30 mg pro Tag für schwangere und stillende Frauen. Da die Festlegung einer oberen Grenze der zulässigen Zufuhr von Eisen (Upper Intake Level/UL) nicht möglich war, hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority/EFSA) für Eisen eine sichere Zufuhrmenge (Safe level of intake) von 40 mg/Tag für Schwangere und stillende Frauen definiert [15]. Über diesem sicheren Level liegende Zufuhrmengen bedeuten laut der EFSA aber nicht zwangsläufig ein höheres Risiko von Nebenwirkungen.

# Folat



## Stoffwechsel, Vorkommen in Lebensmitteln und Bioverfügbarkeit

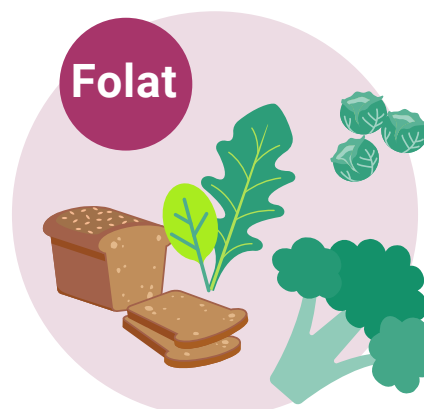
Folat ist ein wasserlösliches B-Vitamin. In Lebensmitteln liegen Folate als Polyglutamylderivate vor, die im Darm zu Monoglutamaten hydrolysiert werden müssen, bevor sie aufgenommen werden können [16]. Folate werden im Dünndarm (Jejunum) durch einen Transporter-vermittelten Prozess resorbiert [16]. Es gibt verschiedene intestinale Rezeptoren, die unterschiedliche und pH-abhängige Affinitäten für Folatderivate wie Folsäure, 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) und 5-Formyltetrahydrofolat haben. Die Leber ist das Organ, das den Großteil des Folats im Körper in Form von Folatpolyglutamaten speichert.

Folat ist in vielen pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Folatreich sind grünes Blattgemüse, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte und Tomaten [16]. Auch Fleisch, insbesondere Leber, enthält Folat. Folatverbindungen in Lebensmitteln sind empfindlich gegenüber Licht und Oxidation und werden durch Kochen und Lagern teilweise zerstört.

Folsäure ist eine synthetische Folatform, die aufgrund ihrer chemischen Stabilität häufig in der Nahrungsergänzung und zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet wird. Folsäure hat an sich keine physiologische Funktion im Körper, bis sie

enzymatisch zu Tetrahydrofolat (THF) reduziert wird. Es gibt mehrere im Handel erhältliche Salze von 5-MTHF, z. B. Calcium-, Natrium-, Glucosamin- und Di-Cholinsalze. 5-MTHF wird in Babynahrung [17] und in Mono- oder Multivitaminpräparaten verwendet, auch in solchen, die während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden [18]. 5-MTHF-Salze haben generell eine höhere Bioverfügbarkeit als Folsäure und können deshalb die Folatkonzentrationen im Serum oder in den Erythrozyten schneller und effektiver erhöhen [19, 20].

Folat liegt in Lebensmitteln als Komplex mit Polyglutamatresten vor. Die Bioverfügbarkeit von natürlichem Nahrungsfolat ist um 50 Prozent geringer als die Bioverfügbarkeit von Folsäure [19]. Die geringere Bioverfügbarkeit von natürlichem Nahrungsfolat ist darauf zurückzuführen, dass das Folat vor der Resorption aus dem Polyglutamat freigesetzt



werden muss. Aufgrund der höheren Bioverfügbarkeit von Folsäure im Vergleich zu Nahrungsfolat wird geschätzt, dass eine Zufuhr von 100 µg Folsäure 200 µg Nahrungsfolatäquivalent und 200 µg Nahrungsfolat (Dietary Folate Equivalent/DFE) entspricht (Faktor 2) [21].

## Zufuhrempfehlungen

Die D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr liegen für Erwachsene bei 300 µg DFE pro Tag [21]. Die Empfehlung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hingegen liegt bei 330 µg DFE pro Tag [21]. Diese Zufuhr ist ausreichend, um die normale Bildung von Erythrozyten im Knochenmark zu ermöglichen und die Serum- ( $\geq 10$  nmol/l) und Erythrozyten-Folatkonzentrationen ( $\geq 340$  nmol/l) aufrechtzuerhalten. Die EFSA berücksichtigt in ihrer Empfehlung die Tatsache, dass Menschen mit einem häufigen Polymorphismus im Gen der Methylen-tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR-Gen), dem 677TT-Genotyp, einen zusätzlichen Bedarf an Folat von 15 Prozent haben können [22]. Studien zeigen, dass eine höhere Folatzufuhr über die Nahrung erforderlich sein kann, um normale Plasmakonzentrationen von Homocystein aufrechtzuerhalten, insbesondere bei Menschen mit MTHFR 677TT-Genotyp oder älteren Personen [23]. Homocystein entsteht durch eine Remethylierung von Methionin, die ein Folat-vermittelter Prozess ist.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit steigt der Folatbedarf aufgrund des aktiven Transports des Vitamins zum Fötus, des fötalen Wachstums und des erhöhten Folatabbaus und der -ausscheidung der Mutter. Die täglichen Zufuhrempfehlungen gemäß DGE für schwangere (550 µg/Tag) und stillende Frauen (450 µg/Tag) [21] liegen deutlich über denen für nicht schwangere Frauen (300 µg/Tag) und sind über Lebensmittel kaum dauerhaft erreichbar.

Die durchschnittliche Folatzufuhr bei Frauen liegt hierzulande im Median bei 252 µg/Tag.

Im Einklang mit internationalen Empfehlungen von Fachgesellschaften, empfiehlt das Netzwerk Gesund ins Leben der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE) Frauen, die eine Schwangerschaft planen sowie schwangeren und stillenden Frauen, zusätzlich zu einer ausgewogenen Ernährung 400 µg Folsäure pro Tag oder äquivalente Dosen anderer Folate in Form eines Supplements einzunehmen.

Niedrige Folatkonzentrationen während der Frühschwangerschaft stehen in Zusammenhang mit dem Risiko, ein Kind mit schweren Defekten des zentralen Nervensystems (Neuralrohrdefekte/NTD) zur Welt zu bringen. Studien zur Folsäuresupplementierung bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und Anreicherungsprogramme in mehreren Ländern haben gezeigt, dass die Einnahme von Folsäure von der Zeit vor der Konzeption bis zum Ende des ersten Trimesters etwa 50 Prozent der Fälle von NTD verhindern kann [24, 25]. Außerdem ist eine unzureichende Folatversorgung in der Schwangerschaft mit verschiedenen Risiken verbunden wie z. B. einer Anämie und einer Präeklampsie bei der Mutter sowie Frühgeburtlichkeit und niedrigeres Geburtsgewicht bei den Säuglingen.

## Biomarker

Serumfolat ist der primäre Marker für den Folatstatus. Dieser Marker wird stark von kurzfristigen Veränderungen in der Folataufnahme beeinflusst (innerhalb von 3 bis 7 Tagen). Die Folatkonzentration in den Erythrozyten (RBC-Folat) gilt als langfristiger Folat-Marker und korreliert mit den Folatspeichern in der Leber. Plasmakonzentrationen von Homocystein (tHcy) steigen mit abnehmendem Folatspiegel an. Serumfolatkonzentrationen von > 10,0 nmol/l gelten generell als ausreichend, um eine Folatmangelanämie zu verhindern. Um das Risiko für NTD zu minimieren, braucht es jedoch wesentlich höhere Konzentrationen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine RBC-Folatkonzentration von über 906 nmol/l (400 ng/ml) anstreben sollten. Eine RBC-Folatkonzentration von > 906 nmol/l zu

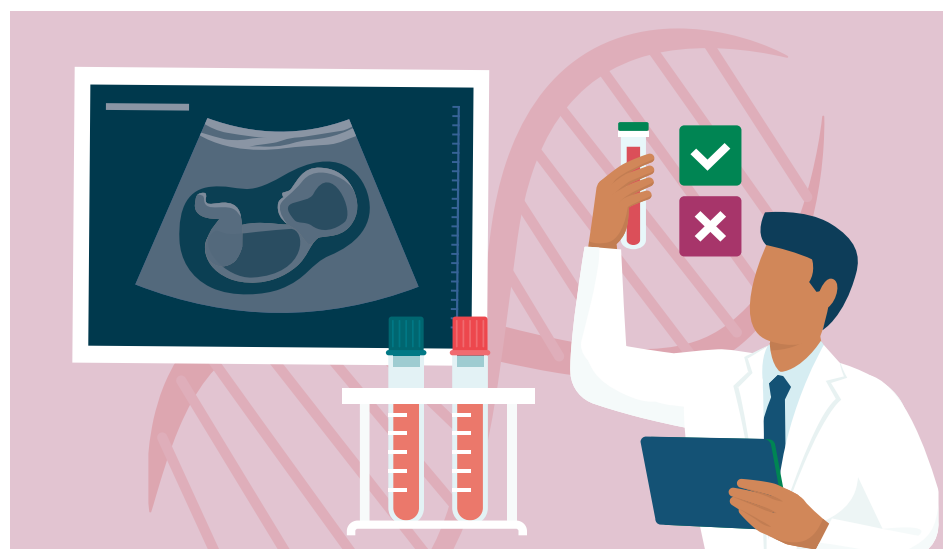
Beginn der Schwangerschaft ist mit einem geringeren Risiko für NTD verbunden [26]. Ein RBC-Folatspiegel von 906 nmol/l entspricht einem Schwellenwert der Plasma-/Serum-Folatkonzentration von 25,5 nmol/l [27]. Dieser Schwellenwert ist jedoch dazu gedacht, den Folatstatus auf Bevölkerungsebene zu bewerten und zu optimieren, nicht aber, um das Risiko von NTD auf individueller Ebene zu verringern. Daher wird nicht empfohlen, dass Frauen ihre RBC-Folatkonzentrationen messen oder ihren Genotyp für die MTHFR-Polymorphismen bestimmen lassen sollten. Eine Supplementierung von 400 µg Folat/Tag in Kombination mit anderen notwendigen Mikronährstoffen ist die wirksamste Strategie zur Vorbeugung von NTD. Randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass junge Frauen innerhalb von vier Wochen nach einer Supplementierung mit täglich 800 µg Folsäure die günstige RBC-Folatkonzentration erreichen können (oder nach 8 Wochen Supplementierung mit 400 µg/Tag) [18]. Frauen mit einer früheren NTD wird empfohlen, bei der Planung der nächsten Schwangerschaft 3 bis 4 mg Folat pro Tag einzunehmen [28].

Während der Stillzeit wird Folat in der Muttermilch angereichert und 5-MTHF ist hier die vorherrschende Folatform [29]. Während das Kolostrum relativ wenig Folat enthält, steigt der Folatgehalt der Milch während der Stillzeit an.

Der Gesamtfolatgehalt in der Muttermilch ist hoch und bleibt unbeeinflusst, wenn die Mutter während der Stillzeit Folat aus Supplementen erhält [29]. Die Folsäuresupplementierung in der Stillzeit verhindert einen Folatmangel bei der Mutter durch den Folatverlust über die Milch. Mütterliche Supplementierung von Folsäure in der Stillzeit führt zu relativ hohen Konzentrationen von nicht metabolisierter Folsäure in der Muttermilch. Dies bedeutet, dass auch die Säuglinge über die Milch Folsäure erhalten. Unklar ist jedoch, wie hoch die Bioverfügbarkeit der Folsäure für sie ist.

## Sichere Aufnahmemengen

Die obere tägliche Aufnahmemenge, die über einen längeren Zeitraum nicht überschritten werden sollte (Upper Intake Level/UL), wurde für Erwachsene, einschließlich schwangerer und stillender Frauen, auf 1000 µg Folsäure festgelegt [30]. Dieser Wert wurde auf der Grundlage von vereinzelt Fallserienstudien (geringer Evidenzgrad) festgelegt, die zeigten, dass die Einnahme von ≥ 5 mg (5000 µg) Folsäure am Tag über längere Zeit hinweg bei Menschen mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu einer Korrektur (oder Maskierung) der megaloblastischen Anämie führen und damit die Diagnose des Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels verzögern könnte. Daher wurde der UL auf 1/5 der minimalen Dosis festgelegt, die als Ursache für die Maskierung einer Vitamin-B<sub>12</sub>-Anämie angesehen wurde [16].



# Vitamin B<sub>12</sub>



## Stoffwechsel, Vorkommen und Empfehlungen

Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin) ist ein essenzieller Mikronährstoff und von zentraler Bedeutung für die lebenslange Erhaltung der menschlichen Gesundheit. Das Vitamin ist u. a. ein Cofaktor für die Methioninsynthese (MS), die die vom Folatezyklus bereitgestellten Methylgruppen nutzt (siehe Abbildung 1, Seite 7). Dadurch ist Methylcobalamin an der Versorgung mit Methionin sowie an mehreren biologischen Prozessen beteiligt, darunter der Aminosäure- und Nukleotidsynthese. Vitamin B<sub>12</sub> wird aktiv (vermittelt durch Transcobalamin-Rezeptoren) von der Mutter zum Fötus transportiert und ist für das Wachstum und die Entwicklung des Fötus unerlässlich.

Die wichtigsten Nahrungsquellen für das Vitamin sind tierische Produkte wie Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Eier und Leber. Die Zufuhrempfehlung für Vitamin B<sub>12</sub> liegt für nicht schwangere Frauen bei 4,0 µg/Tag und steigt während der Schwangerschaft und Stillzeit auf 4,5 µg/Tag [31]. Viele Frauen – insbesondere Veganerinnen und Vegetarierinnen –, die nicht regelmäßig Vitamin-B<sub>12</sub>-haltige Supplemente verwenden, beginnen die Schwangerschaft mit geringen Vitaminvorräten in der Leber. Die Schwangerschaft selbst verursacht eine Erschöpfung der mütterlichen Vita-

min-B<sub>12</sub>-Speicher und prädisponiert die Mutter und das Kind nach der Geburt für eine Unterversorgung mit Vitamin B<sub>12</sub>, wenn nicht gar für einen Mangel.

## Biomarker

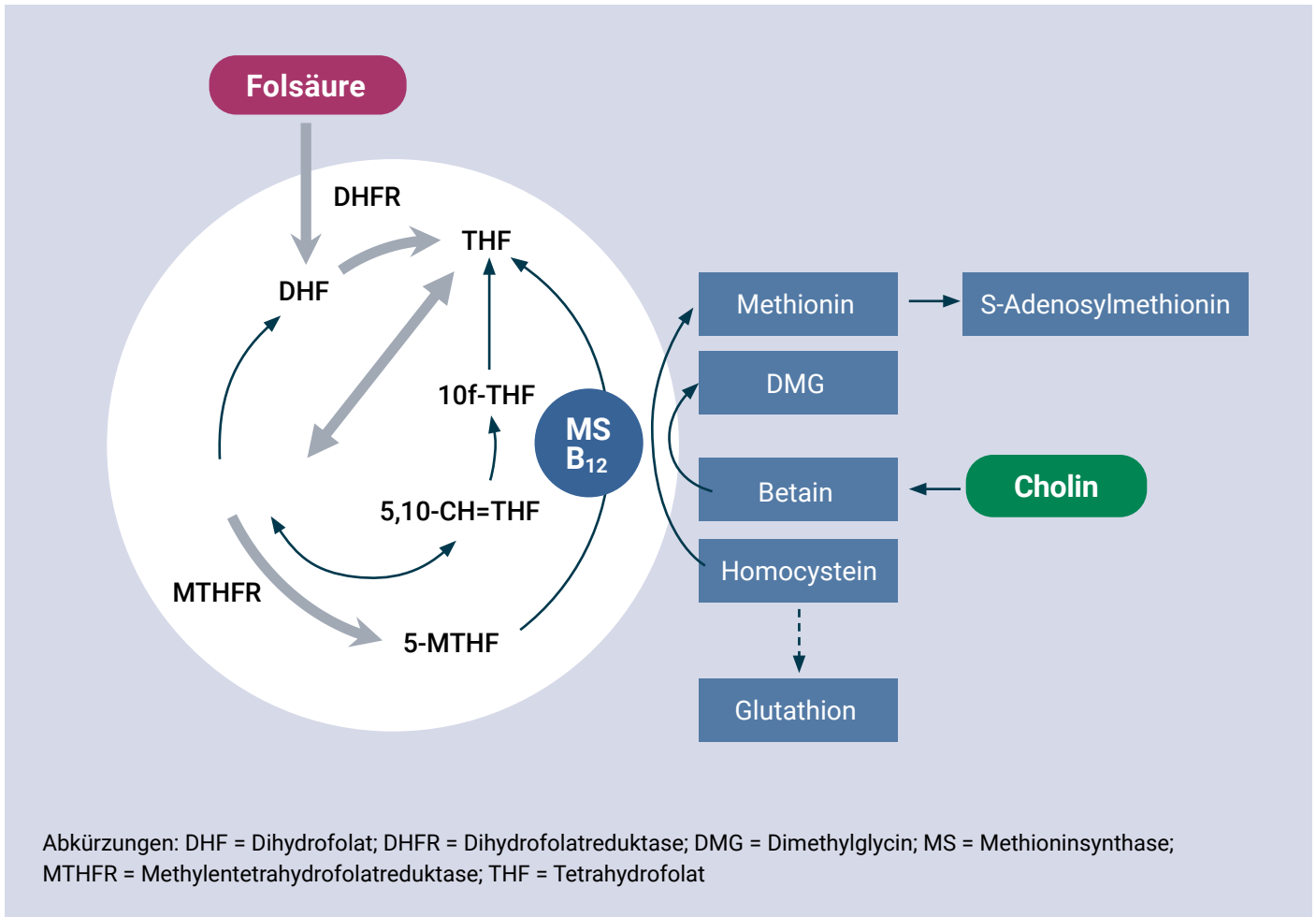
Die Vitamin-B<sub>12</sub>-Marker sind während der Schwangerschaft physiologischen Veränderungen unterworfen, wobei der Vitamin-B<sub>12</sub>-Plasmaspiegel zwischen der Empfängnis und der Geburt um 30 Prozent abnimmt. Fraglich ist, ob die Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration im Serum ein geeigneter Marker für den Vitamin-B<sub>12</sub>-Status während der Schwangerschaft ist. Holo-Transcobalamin- und Methylmalonsäure-Konzentrationen im Serum (metabolische oder funktionelle Marker für Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel) scheinen bei der Bestimmung des mütterlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-Status besser geeignet als Serum-Vitamin-B<sub>12</sub>. Die Werte von Holo-Transcobalamin sollten über 35 bis 50 pmol/l und die Methylmalonsäurewerte < 271 nmol/l liegen, um einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel auszuschließen.

## Versorgungsstatus und unzureichende Zufuhr

Die Nationale Verzehrsstudie II (NVS II) zeigte für 33 Prozent der jungen Frauen im Alter von 14 bis 24 Jahren, dass sie die empfohlene Zufuhrmenge an Vitamin B<sub>12</sub> nicht erreichen.

Bei Frauen aller Altersgruppen lag dieser Anteil bei 26 Prozent. Da tierische Lebensmittel die Hauptquellen für Vitamin B<sub>12</sub> sind, wird Vegetarierinnen und insbesondere Veganerinnen eine Supplementation dringend empfohlen.

Die Konzentrationen von Vitamin B<sub>12</sub> sind bei Neugeborenen höher als im mütterlichen Blut und nehmen nach der Geburt ab. Die niedrigsten Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen bei ausschließlich gestillten Säuglingen werden im Alter von 3 bis 4 Monaten beobachtet, was darauf hindeutet, dass in diesem Alter eine Lücke in der Vitamin-B<sub>12</sub>-Versorgung bestehen könnte. Die Mehrzahl der Fälle mit schwer ausgeprägtem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel nach der Geburt wird im Alter von 3 bis 4 Monaten diagnostiziert. Der neonatal erworbene Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (aufgrund eines mütterlichen Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels) ist eine häufige Form des Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels, der sich meistens in den ersten Lebensmonaten manifestiert. Die Symptome des Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels bei Säuglingen sind unterschiedlich und umfassen in den meisten Fällen irreversible Schädigungen des Zentralnervensystems. Die Säuglinge können eine megaloblastische Anämie entwickeln oder auch nicht. Die von einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel betroffenen Säuglinge werden normalerweise voll gestillt und erhalten daher zu wenig Vitamin B<sub>12</sub> über die Muttermilch. Formula-Milch hingegen ist mit Vitamin B<sub>12</sub> angereichert. Eine aktuelle und in Deutschland durchgeführte Studie, bei der im Zeitraum von August 2016 bis September 2022 knapp über eine halbe Million Geburten erfasst wurden, zeigte eine Inzidenz von 1:3586 für einen neonatal erworbenen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (Inzidenz [95 Prozent Konfidenzintervall] = 1:3586 [1:3577 – 1:3596]) [32]. In Deutschland werden jährlich schätzungsweise eine Million Kinder geboren, davon haben geschätzt ca. 279 einen erworbenen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (ohne genetische Störung). Diese Fälle könnten ganz einfach und kostengünstig durch eine Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementierung während der Schwangerschaft und

**Abbildung 1: Interaktionen zwischen Folat, Vitamin B<sub>12</sub> und dem Cholin-Stoffwechsel**

Stillzeit verhindert werden. Aufgrund der Anreicherung der Säuglingsnahrung mit Vitamin B<sub>12</sub> haben Säuglinge, die damit ernährt werden, im Allgemeinen einen besseren Vitamin-B<sub>12</sub>-Status als gestillte Säuglinge [33].

In einer kürzlich veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit wurde herausgefunden, dass ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel in asiatischen Bevölkerungsgruppen wahrscheinlich mit einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf und nachteiligen gesundheitlichen Folgen für die Mutter zusammenhängt, nicht aber in westlichen Bevölkerungsgruppen (Europa, USA, Kanada) [34]. Der Grund für diese Abweichung ist nicht klar. Er könnte jedoch auf die seit Generationen praktizierte vegetarische Ernährung in asiatischen Bevölkerungsgruppen, auf einen Mangel an anderen

Mikronährstoffen, die aus denselben Lebensmitteln stammen (wie Zink, Eisen, Cholin oder Omega-3-Fettsäuren) oder möglicherweise auf genetische Faktoren zurückzuführen sein.

Sowohl Folat- als auch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel können eine megaloblastische Anämie verursachen, bei der die Erythrozyten im Blut größer als normal, aber weniger gefärbt sind (hypochrom). In einer solchen Mangelsituation kommt eine pharmakologische Therapie zur Anwendung. Anämie ist jedoch kein exklusives klinisches Symptom bei Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folatmangel. Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann Thrombozytopenie und hypersegmentierte Neutrophile verursachen. Sowohl Folat- als auch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel können zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen im Plasma führen. Zur Unterscheidung zwischen

der Ursache einer Hyperhomocysteinämie oder einer megaloblastischen Anämie wird die Messung der Serumkonzentration von Methylmalonsäure (neben Serumfolat und Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen) empfohlen. Eisen und Vitamin B<sub>12</sub> werden vornehmlich aus tierischen Lebensmitteln aufgenommen. Dies bedeutet, dass bei einer Person eine Unterversorgung mit beiden Nährstoffen auftreten kann. In einem solchen Fall kann eine normoblastische Anämie auftreten (Anämie mit hypochromen roten Blutkörperchen von normaler Größe). Zur Unterscheidung von Folat-, Vitamin-B<sub>12</sub>- und Eisenmangel ist die Messung von Homocystein und Methylmalonsäure essenziell.

# Cholin



## Funktionen

Cholin ist ein essenzieller Nährstoff [35]. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bewertet eine Zufuhr von 400 mg/Tag für Erwachsene als angemessene Aufnahmemenge (Adequate Intake/AI) [35]. Cholin hat viele Funktionen im menschlichen Körper: Es ist beispielsweise ein Methyl-Donator (ähnlich wie Folat) und trägt zum normalen Homocysteinmetabolismus bei. Cholin als Phosphatidylcholin (Lecithin) ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen, als Sphingomyelin Teil des Myelins, das Nervenzellen ummantelt, sowie als Acetylcholin an der Reizübertragung beteiligt. Cholin spielt außerdem eine Rolle im Fettstoffwechsel, bei der Methylgruppenübertragung, der Regulation der Blutgerinnung und des Blutdrucks sowie bei der Weiterleitung von Hormonsignalen ins Zellinnere. Den Einfluss auf die Leberfunktion konnte eine Studie an gesunden Probanden (Männern) aufzeigen. Hier wurde bei einer Studiengruppe Cholin aus der Nahrung gestrichen und die andere Gruppe erhielt eine Diät, über die 500 mg Cholin pro Tag zugeführt wurde [36]. Der Vergleich beider Gruppen zeigte, dass sich nach der cholinfreien Diät innerhalb von nur drei Wochen eine Fettleber (nachgewiesen durch erhöhte Plasmaleberenzyme) entwickelte. Die Zufuhr von

Cholin hingegen kann die Entwicklung einer Fettleber verhindern und die normale Leberfunktion aufrechterhalten bzw. wiederherstellen [36].

Während der Schwangerschaft hat Cholin eine besondere Bedeutung, denn es ist als Acetylcholin für die Gehirnentwicklung beim Fötus notwendig. Ferner hat der Fötus einen hohen Bedarf an Phosphatidylcholin und Sphingomyelin für die Zellteilung, das Zellwachstum und die Entwicklung von Myelinscheiden bei Nervenzellen. Die EFSA bewertete kürzlich die Studienlage zur Cholinversorgung in der Schwangerschaft und Stillzeit und kommt zu dem Schluss: „Die mütterliche Cholinzufuhr während der Schwangerschaft und Stillzeit trägt zur normalen Entwicklung der Leber des Fötus und des ausschließlich gestillten Kindes bei“ [37]. Die offizielle Zulassung dieser Aussage als Health Claim steht derzeit noch aus.

Mütterliches Folat, Vitamin B<sub>12</sub> und Cholin spielen im Stoffwechsel des Fötus und der Mutter eine wichtige Rolle und stehen in Wechselwirkung zueinander (siehe Abbildung 2, Seite 9). Die drei Nährstoffe sind für einen normalen Homocystein-Stoffwechsel und die Bildung von Methylgruppen erforderlich.

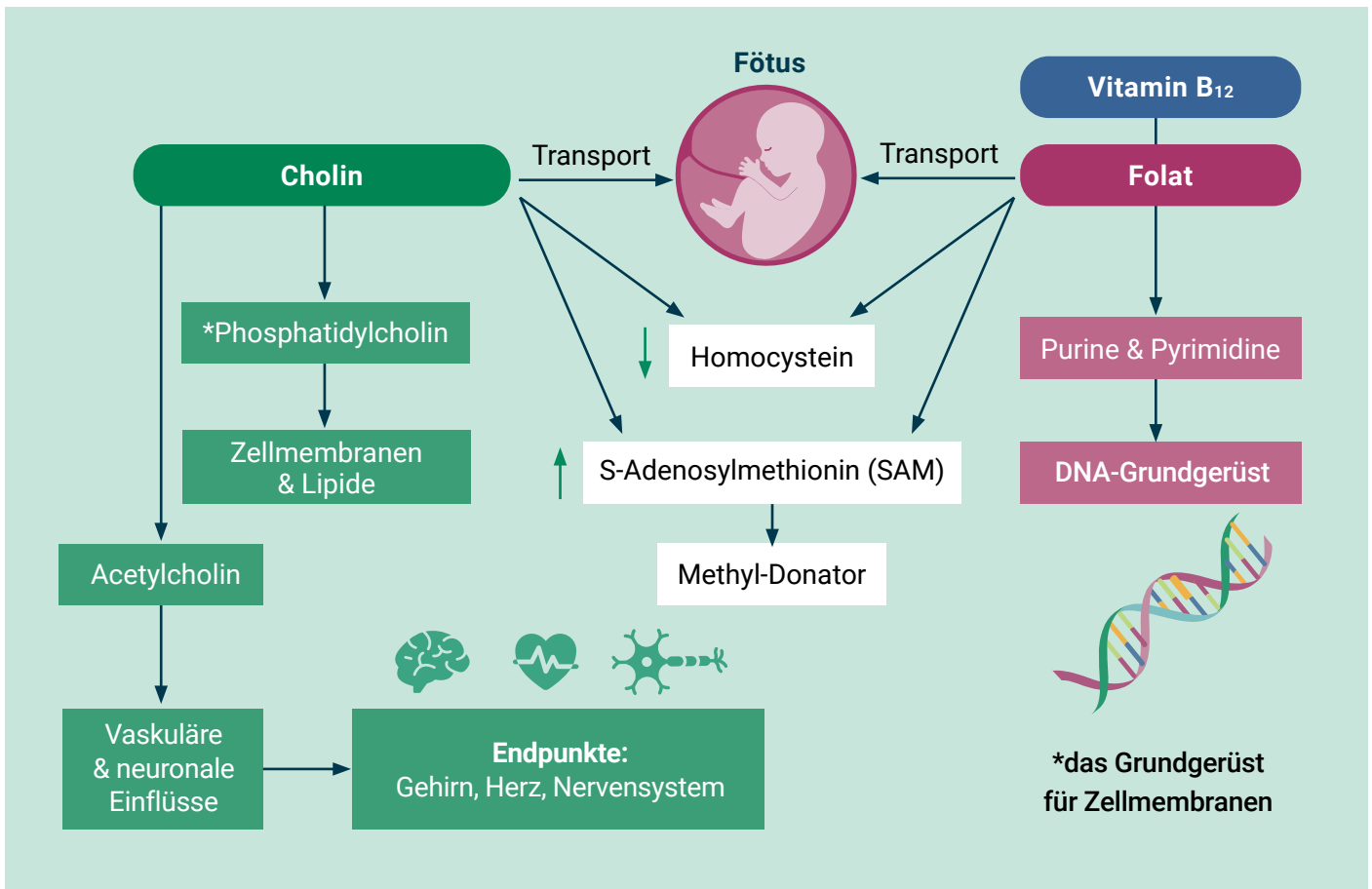
## Vorkommen und Empfehlungen

Der Cholingehalt in Leber, Fleisch, Eiern und Weizenkeimen ist besonders hoch. In Lebensmitteln liegt Cholin entweder in freier Form vor oder verestert als Phosphatidylcholin, Phosphocholin, Glycerophosphocholin und Sphingomyelin. Lecithin, das reich an Phosphatidylcholin ist, wird auch als Lebensmittelzusatzstoff verwendet und kann zur Cholinaufnahme beitragen [38]. Im Allgemeinen liefert eine pflanzliche Ernährung weniger Cholin als eine, die tierische Lebensmittel umfasst. Der weltweite Trend zur Reduzierung von Lebensmitteln tierischen Ursprungs in der Ernährung, um Nachhaltigkeitsziele zu erreichen, impliziert, dass es zunehmend schwierig werden kann, ausreichend Cholin aufzunehmen, insbesondere bei Veganer:innen und Vegetarier:innen sowie bei jungen Frauen und Säuglingen [39].

Das US Institute of Medicine (IOM, mittlerweile National Academy of Medicine) schätzte im Jahr 1998 den Bedarf an Cholin aus der Nahrung während der Schwangerschaft auf 450 mg/Tag [40]. Berücksichtigt dabei wurde der Cholintransfer von der Mutter zum Fötus und die Akkumulation von Cholin in der Plazenta während der Schwangerschaft. Ähnlich schätzt die EFSA im Jahr 2016 die Tagesempfehlung für schwangere Frauen auf 480 mg/Tag (für nicht schwangere Frauen 400 mg/Tag) [35]. Während der Stillzeit werden täglich etwa 120 mg Cholin über die Muttermilch ausgeschieden. Daher wurde die Tagesempfehlung für Cholin bei stillenden Frauen auf 520 mg/Tag festgelegt [35]. Die obere Aufnahmemenge für Cholin, die nicht überschritten werden sollte, liegt bei 3,5 g/Tag. Diese Aufnahmeobergrenze liegt sechs- bis siebenmal höher als die Referenzwerte und ist durch den Verzehr von Lebensmitteln und handelsüblichen Nahrungsergänzungsmitteln kaum zu erreichen [38].



**Abbildung 2: Die Rolle und die Wechselwirkungen von mütterlichem Folat, Vitamin B<sub>12</sub> und Cholin im Stoffwechsel des Fötus und der Mutter**



Die derzeitigen Referenzwerte der EFSA für die Cholinzufuhr für schwangere und stillende Frauen dürften für eine normale Entwicklung des Fötus ausreichend sein. Die Mehrheit der jungen Frauen nimmt jedoch im Durchschnitt etwa 300 mg Cholin/Tag zu sich [41], was 150 bis 250 mg/Tag unterhalb der Referenzwerte liegt. Daher ist eine ausreichende Cholinzufuhr über eine Nahrungsergänzung dringend anzuraten.

Eine neue Auswertung von fünf Beobachtungsstudien zeigte, dass eine geringe mütterliche Cholinaufnahme oder ein niedriger Cholinstatus mit einem höheren Risiko für Neuralrohrdefekte (NTD) beim Fötus assoziiert waren (gepoolte Odds Ratio [95 % Konfidenzintervalle] = 1,36 [1,11; 1,67]) [42]. Folat hat eine Wechselwirkung mit Cholin und dies könnte möglicherweise das Risiko für die Entwicklung des Neuralrohrdefekts beeinflussen [42]. Randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) mit Cholin (ohne Folsäure) zur Prävention von NTD sind ethisch nicht vertretbar. Die Daten in Verbindung mit den experimentellen Nachweisen im Tierversuch [43] deuten darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen einer unzureichenden mütterlichen Versorgung mit Cholin und dem NTD-Risiko wahrscheinlich einen Kausalzusammenhang darstellt.

Die American Medical Association (AMA) sprach sich im Jahr 2017 dafür aus, allen pränatalen Vitaminpräparaten evidenzbasierte Mengen an Cholin beizufügen. Obwohl keine spezifische Menge an Cholin in pränatalen Nahrungsergänzungsmitteln empfohlen wurde, deutet der AMA-Bericht an, dass eine zusätzliche Aufnahme von 50 mg Cholin/Tag nicht ausreichend ist. Die skandinavischen Länder haben Cholin zum ersten Mal in die im Jahr 2023 veröffentlichten nordischen Ernährungsempfehlungen

aufgenommen [44]. Außerdem hat die EFSA kürzlich einen neuen Health Claim für Cholin positiv bewertet. Alle diese Fortschritte deuten darauf hin, dass Cholin in der Schwangerschaft und Stillzeit mehr Aufmerksamkeit erhalten sollte.



**Tabelle 1: Zugelassene gesundheitsbezogene Angaben (Health Claims) zu den im Beitrag aufgeführten Nährstoffen**

Nährstoff	Gesundheitsbezogene Angaben
<b>Eisen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eisen trägt zu einer normalen kognitiven Entwicklung von Kindern bei</li> <li>• Eisen trägt zu einer normalen kognitiven Funktion bei</li> <li>• Eisen trägt zu einem normalen Energiestoffwechsel bei</li> <li>• Eisen trägt zur normalen Bildung von roten Blutkörperchen und Hämoglobin bei</li> <li>• Eisen trägt zu einem normalen Sauerstofftransport im Körper bei</li> <li>• Eisen spielt eine Rolle im Prozess der Zellteilung</li> <li>• Eisen trägt zur Verringerung von Müdigkeit und Ermüdung bei</li> <li>• Eisen trägt zu einer normalen Funktion des Immunsystems bei</li> </ul>
<b>Folat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zusätzliche Einnahme von Folsäure erhöht den mütterlichen Folatstatus. Ein niedriger mütterlicher Folatstatus ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Neuralrohrdefekten beim sich entwickelnden Fötus</li> <li>• Folat trägt zum Wachstum des mütterlichen Gewebes während der Schwangerschaft bei</li> <li>• Folat trägt zu einer normalen Aminosäuresynthese bei</li> <li>• Folat trägt zur Verringerung von Müdigkeit und Erschöpfung bei</li> <li>• Folat trägt zu einem normalen Homocystein-Stoffwechsel bei</li> <li>• Folat trägt zu einer normalen Funktion des Immunsystems bei</li> <li>• Folat trägt zu einer normalen Blutbildung bei</li> <li>• Folat spielt eine Rolle im Prozess der Zellteilung</li> <li>• Folat trägt zu einer normalen psychischen Funktion bei</li> </ul>
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> trägt zu einem normalen Energiestoffwechsel bei</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> trägt zu einer normalen Funktion des Nervensystems bei</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> trägt zu einem normalen Homocystein-Stoffwechsel bei</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> trägt zur normalen Bildung von roten Blutkörperchen bei</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> trägt zur Verringerung von Müdigkeit und Erschöpfung bei</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> spielt eine Rolle im Prozess der Zellteilung</li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub> trägt zu einer normalen psychischen Funktion bei</li> </ul>
<b>Cholin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholin trägt zu einem normalen Homocystein-Stoffwechsel bei</li> <li>• Cholin trägt zu einem normalen Fettstoffwechsel bei</li> <li>• Cholin trägt zur Aufrechterhaltung einer normalen Leberfunktion bei</li> </ul>

# Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung (2015): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Eisen. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/> (Letzter Zugriff am 04.11.2024)
2. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008): Nationale Verzehrsstudie II. URL: <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/> (Letzter Zugriff am 04.11.2024)
3. Iolascon A; Andolfo I; Russo R; Sanchez M; Busti F; Swinkels D; Aguilar M P; Bou-Fakhredin R; Muckenthaler M U; Unal S et al. (2024): Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Hemasphere* 8: e108
4. Lopez A; Cacoub P; Macdougall IC; Peyrin-Biroulet L (2016): Iron deficiency anaemia. *Lancet* 387: 907–916
5. Pfeiffer C M; Looker A C (2017): Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr* 106: 1606S–1614S
6. Archer N M; Brugnara C (2015): Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci* 52: 256–272
7. McCarthy E K; Schneck D; Xenopoulos-Oddsson A; McCarthy F P; Kiely M; Georgieff M K (2024): Longitudinal evaluation of iron status during pregnancy: a prospective cohort study in a high-resource setting. *Am J Clin Nutr*. In Press.
8. Auerbach M; Abernathy J; Juul S; Short V; Derman R (2021): Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 34: 1002–1005
9. Shrimpton R; Huffman S L; Zehner E R; Darnton-Hill I; Dalmiya N (2009): Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in developing-country settings: policy and program implications of the results of a meta-analysis. *Food Nutr Bull* 30: S556–S573
10. Achebe M M; Gafter-Gvili A (2017): How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood* 129: 940–949
11. Camaschella C (2019): Iron deficiency. *Blood* 133: 30–39
12. Tolkien Z; Stecher L; Mander A P; Pereira D I; Powell JJ (2015): Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10: e0117383
13. Milman N; Bergholt T; Eriksen L; Byg K E; Graudal N; Pedersen P; Hertz J (2005): Iron prophylaxis during pregnancy – how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84: 238–247
14. Gomes F; Agustina R; Black R E; Christian P; Dewey K G; Kraemer K; Shankar A H; Smith E R; Thorne-Lyman A; Tumilowicz A et al. (2022): Multiple micronutrient supplements versus iron-folic acid supplements and maternal anemia outcomes: an iron dose analysis. *Ann N Y Acad Sci* 1512: 114–125
15. Turck D; Bohn T; Castenmiller J; De H S; Hirsch-Ernst K I; Knutsen H K; Maciuk A; Mangelsdorf I; McArdle H J; Pentieva K et al. (2024): Scientific opinion on the tolerable upper intake level for iron. *EFSA J* 22: e8819
16. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline (1998): Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Chapter 8 Folate. National Academy Press: 196–305
17. Obeid R; Warnke I; Wittke A; Bendik I; Troesch B; Schoop R; Hecht C; Demmelmair J; Koletzko B (2023): Infant blood concentrations of folate markers and catabolites are modified by 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and dietary folate source. *Am J Clin Nutr* 117: 509–517

## // Literaturverzeichnis

18. Obeid R; Schon C; Wilhelm M; Pietrzik K; Pilz S (2018): The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 microg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr* 57: 1771–1780
19. Turck D; Bohn T; Castenmiller J; De H S; Hirsch-Ernst K I; Knutsen H K; Maciuk A; Mangelsdorf I; McArdle H J; Naska A et al. (2022): Conversion of calcium-l-methylfolate and (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid glucosamine salt into dietary folate equivalents. *EFSA J* 20: e07452
20. Lamers Y; Prinz-Langenohl R; Bramswig S; Pietrzik K (2006): Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 84: 156–161
21. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung (2015): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Folat. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/> (Letzter Zugriff am 05.11.2024)
22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies NDA (2014): Scientific opinion on dietary reference values for folate. *EFSA J* 12 (11): 3893. URL: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3893> (Letzter Zugriff am 05.11.2024)
23. Obeid R; Koletzko B; Pietrzik K (2014): Critical evaluation of lowering the recommended dietary intake of folate. *Clin Nutr* 33 (2): 252–259
24. Wald N J; Morris J K; Blakemore C (2018): Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev* 39: 2
25. van Gool J D; Hirche H; Lax H; De S L (2018): Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol* 80: 73–84. URL: [10.1016/j.reprotox.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.05.004) (Letzter Zugriff am 05.11.2024)
26. Crider K S; Devine O; Hao L; Dowling N F; Li S; Molloy A M; Li Z; Zhu J; Berry R J (2014): Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. *BMJ* 349: g4554
27. Fothergill A; Crider K S; Rose C E; Bose B; Guetterman H M; Johnson C B; Jabbar S; Zhang M; Pfeiffer C M; Qi Y P et al. (2023): Estimating the serum folate concentration that corresponds to the red blood cell folate concentration threshold associated with optimal neural tube defects prevention: A population-based biomarker survey in Southern India. *Am J Clin Nutr* 117: 985–997
28. MRC Vitamin Study Research Group (1991): Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338: 131–137
29. Houghton L A; Yang J; O'Connor D L (2009): Unmetabolized folic acid and total folate concentrations in breast milk are unaffected by low-dose folate supplements. *Am J Clin Nutr* 89: 216–220
30. Turck D; Bohn T; Castenmiller J; De H S; Hirsch-Ernst K I; Knutsen H K; Maciuk A; Mangelsdorf I; McArdle H J; Pentieva K et al. (2023): Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate. *EFSA J* 21: e08353
31. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2015): Scientific opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA J* 13 (7): 4150. URL: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4150> (Letzter Zugriff am 05.11.2024)
32. Schnabel E; Kolker S; Gleich F; Feyh P; Horster F; Haas D; Fang-Hoffmann J; Morath M; Gramer G; Roschinger W et al. (2023): Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* 15 (15): 3355. URL: [10.3390/nu15153355](https://doi.org/10.3390/nu15153355) (Letzter Zugriff am 05.11.2024)

## // Literaturverzeichnis

33. Greibe E; Lildballe D L; Streym S; Vestergaard P; Rejnmark L; Mosekilde L; Nexø E (2013): Cobalamin and haptocorrin in human milk and cobalamin-related variables in mother and child: a 9-mo longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 98: 389–395
34. Santos-Calderon L A; Rojas-Gomez A; Ramos-Rodriguez C; Murphy M M (2024): Indicators of Cobalamin Status During Pregnancy, Pregnancy Outcome and Long-Term Effects on Offspring Health. *Food Nutr Bull* 45: S10–S15
35. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2016): Dietary Reference Values for choline. *EFSA J* 14: 4484. URL: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484> (Letzter Zugriff am 05.11.2024)
36. Zeisel S H; da Costa K A; Franklin P D; Alexander E A; Lamont J T; Sheard N F; Beiser A (1991): Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 5: 2093–2098
37. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food allergens (NDA) (2023): Choline and contribution to normal liver function of the foetus and exclusively breastfed infants: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 21 (7): 1–12
38. Obeid R; Karlsson T (2023): Choline - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res* 67: 10359
39. Obeid R; Schon C; Derbyshire E; Jiang X; Mellott T J; Blusztajn J K; Zeisel S H (2024): A Narrative Review on Maternal Choline Intake and Liver Function of the Fetus and the Infant; Implications for Research, Policy, and Practice. *Nutrients* 16 (2): 260
40. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline (1998): Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Chapter 12 Choline. National Academy Press: 390–422
41. Derbyshire E; Obeid R; Schon C (2021): Habitual Choline Intakes across the Childbearing Years: A Review. *Nutrients* 13 (12): 4390. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13124390> (Letzter Zugriff am 05.11.2024)
42. Obeid R; Derbyshire E; Schon C (2022): Association between maternal choline, foetal brain development and child neurocognition; systematic review and meta-analysis of human studies. *Adv Nutr* 13 (6): 2445–2457
43. Fisher M C; Zeisel S H; Mar M H; Sadler T W (2001): Inhibitors of choline uptake and metabolism cause developmental abnormalities in neurodeveloping mouse embryos. *Teratology* 64: 114–122
44. Blomhoff R; Andersen R; Arnesen E K; Christensen J J; Eneroth H; Erkkola M; Gudaviciene I; Halldorsson T I; Høyer-Lund A; Lemming E W; Meltzer H M; Pitsi T; Schwab U; Siksna I; Thorsdottir I; Trolle E (2023): Nordic Nutrition Recommendations 2023. Copenhagen: Nordic Council of Ministers. Chapter Choline: 150–151 URL: <https://pub.norden.org/nord2023-003/nord2023-003.pdf> (Letzter Zugriff am 05.11.2024)