

Häufige Mutation eines Gens im Folatstoffwechsel beeinträchtigt Ovarialfunktion

Für Frauen mit Kinderwunsch wird seit geraumer Zeit eine ausreichende Folatversorgung propagiert. Die Arbeitsgruppe um den Münchener Reproduktionsmediziner Prof. Christian Thaler und den Molekularbiologen Prof. Peter Lohse hat jetzt einen genetischen Zusammenhang aufgedeckt, der den erhöhten Folsäurebedarf für die Ovarialfunktion erklärt (Hecht S, et al. 2009):

Bei Frauen mit Störungen im Folat-Metabolismus besteht ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, Trisomie 21 sowie ein erhöhtes Risiko für Aborte und andere Komplikationen in der Schwangerschaft.

Ein Folatmangel kann sowohl durch Unterversorgung als auch genetisch bedingt sein. Ein Basenaustausch (677C>T) im Enzym 5,10-Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) bewirkt eine zentrale Funktionseinschränkung: Bei niedriger Folataufnahme resultiert eine um 70 % erniedrigte Umwandlung von Homozystein in Methionin. Diese Mutation liegt bei nahezu jeder zweiten mitteleuropäischen Frau vor.

Trägerinnen der Mutation benötigen bei der ovariellen Stimulation im Rahmen einer assistierten Reproduktion deutlich mehr Gonadotropine – und produzieren trotzdem weniger Eizellen und weniger Estradiol als Patientinnen ohne die genetische Veränderung. Zusätzlich wurde in München beobachtet, dass Mutationsträgerinnen nach spontaner Konzeption seltener zweieiige Zwillinge zur Welt brachten.

Die verminderte Estradiolproduktion bei Mutationsträgerinnen kann eine Folge der verminderten Zahl heranwachsender Follikel sein, oder aber auf eine ungenügende Ovarfunktion im Sinne eines Granulosazelldefektes zurückgehen. Die Münchener Wissenschaftler haben deshalb bei der Follikelpunktion im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation die Konzentration des Hormons in der Follikelflüssigkeit bestimmt (n=139 IVF-Patientinnen).

Zusätzlich wurden Granulosazellen von 66 Patientinnen über 5 Tage in vitro kultiviert, wobei je zur Hälfte ab Tag 3 der Kultur eine Stimulation mit FSH und LH erfolgte. Im Kulturmedium wurden die Konzentrationen von Estradiol und anderen Proteinen bestimmt.

Verringerte Estradiolproduktion der Granulosazellen bei MTHFR-Mutationsträgerinnen

Die Granulosazellen reagieren bei Vorliegen der MTHFR-Mutation in

vitro zwar adäquat auf die Stimulation mit FSH, jedoch produzierten sie signifikant weniger Estradiol als bei Frauen ohne die Mutation. Bei homozygoten Mutationsträgerinnen (T/T) fand sich im Vergleich zu Heterozygoten (C/T) und zum Wildtyp (C/C) sowohl in der Follikelflüssigkeit als auch im Überstand der Zellkultur eine signifikant verminderte Estradiolkonzentration. Die Autoren schließen daraus, dass die verminderte Konzentration von Estradiol in der Follikelflüssigkeit als Folge der verminderten Granulosazellfunktion anzusehen ist.

FAZIT: Die Estradiolproduktion der Granulosazellen und damit die Estradiolkonzentration in der Follikelflüssigkeit ist bei MTHFR-Mutationsträgerinnen deutlich verringert.

→ Möglicherweise, so spekulieren die Autoren, ist die derzeit empfohlene kurzfristige Folatsubstitution mit niedrigen Mengen für die Normalisierung der Ovarfunktion bei Mutationsträgerinnen nicht ausreichend. Denn obwohl alle Patientinnen täglich 0,4 mg Folat oral einnahmen, konnten negative Auswirkungen der MTHFR-Mutation auf die ovarielle Funktion nachgewiesen werden. *Le* ◀

Hecht S, Pavlik R, Lohse P, et al. 2009. Common 677C>T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects follicular

Implikationen für die Praxis

Dass nahezu jede zweite Frau von der Mutation im Folatstoffwechsel betroffen ist, haben die Münchener Untersuchungen durchaus praktische Relevanz. Dr. Stephanie Hecht nimmt als Erstautorin der Publikation Stellung:

? Ist generell eine höhere Folsäure-Substitution vor einer geplanten Schwangerschaft zu empfehlen?

Dr. S. Hecht: Durchschnittlich nehmen Frauen in Deutschland täglich 238 µg Folate auf. Das entspricht etwa der Hälfte

der empfohlenen Tagesdosis für Jugendliche und Erwachsene (400 µg/Tag) und nur rund einem Drittel des „Solls“ für Schwangere und Stillende (600 µg/Tag).

Neue wissenschaftliche Untersuchungen zur aktuellen Folat-Substitution in

der Schwangerschaft auch bei Patientinnen ohne Mutation in vielen Fällen nicht ausreicht, um die optimale Risikoreduktion für Neuralrohrdefekte und andere angeborene Fehlbildungen zu gewährleisten. In einer aktuellen Untersuchung am Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Bonn hat Prof. Pietrzik aufgezeigt, dass eine längerfristige Gabe vor der Konzeption notwendig ist: Erst nach einer mindestens 12-wöchigen Einnahme von 400 mg Folsäure wird im Körper die notwendige Folatkonzentration erreicht. Werden da-

gegen täglich 800 mg Folsäure substituiert, genügt eine vierwöchige Vorlaufphase. Unabhängig von der Mutation ist daher eine erhöhte Substitution an Folsäure für Frauen mit Kinderwunsch zu empfehlen.

? Sind als Folge dann mehr Gemini-Schwangerschaften zu erwarten?

Dr. S. Hecht: Dies wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert: In Ländern, in denen eine Folsäureanreicherung von Mehl gesetzlich vorgeschrieben ist, fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Mehrlingsinzidenz vor und nach dieser Maßnahme. Andererseits wurde in einer schwedischen Studie, bei der mögliche Einflussfaktoren wie Fertilitätsbehandlungen, mütterliches Alter und Parität mit in die Auswertungen eingingen, die Supplementierung mit Folat als – zwar schwacher – aber dennoch signifikanter Risikofaktor für dizygote Geminigraviditäten identifiziert (Kallen et al., 2004). In einer weiteren Untersuchung fand sich eine signifikante Risikozunahme

für Zwillingsschwangerschaften mit steigender Folatkonzentration in Serum und Erythrozyten (Haggarty et al., 2006).

? Gibt es eine Methode, die Mutation ohne Gentest zu entdecken?

Dr. S. Hecht: Nein. Bei der Genotypisierung handelt es sich um ein routinemäßig eingesetztes Verfahren, welches unter automatisierten Bedingungen kosteneffektiv eingesetzt werden kann. Für die Probeentnahme ist heutzutage nicht mehr zwingend eine Blutentnahme notwendig, vielmehr verwenden moderne Labore für die DNA-Gewinnung Methoden wie Backenabstriche der Mundschleimhaut, die der Patient sogar selbständig zu Hause durchführen kann.

? Welchen Rat kann der Arzt Mutationsträgerinnen geben angesichts des erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen?

Dr. S. Hecht: Aufgrund der vorliegenden (ungenügenden) Datenlage



Die Arbeitsgruppe um den Münchener Reproduktionsmediziner Prof. Christian Thaler und den Molekularbiologen Prof. Peter Lohse hat einen genetischen Zusammenhang aufgedeckt, der den erhöhten Folsäurebedarf für die Ovarialfunktion erklärt.

wird eine spezielle Diät für betroffene Patienten derzeit nicht empfohlen. Generell gelten die von der Deutschen und Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung und von der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung empfohlenen Richtlinien zur gesunden Ernährung.

Danke für das Gespräch!

Autorin: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden