

H. Gerster

Die Bedeutung von Vitamin B₆ für die Entwicklung des Säuglings Humanmedizinische und tierexperimentelle Studien

The importance of vitamin B-6 in infant development. Evidence from human and animal Studies

Zusammenfassung Vitamin B₆ spielt bei der Biosynthese der Neurotransmitter GABA, Dopamin und Serotonin als Coenzym eine wichtige Rolle und ist somit für die gesunde perinatale Entwicklung des Zentralnervensystems von Bedeutung. In Studien mit Ratten konnte gezeigt werden, daß neugeborene Tiere von Müttern mit einem Vitamin-B₆-Mangel biochemische und morphologische Anomalien im Gehirn (reduzierte GABA- und Dopaminkonzentrationen, verminderte Dendritenverzweigungen und reduzierte Zahl der myelinisierten Axone und Synapsen) aufwiesen, was Verhaltens- und motorische Störungen

wie epilepsieartige Krampfanfälle und Bewegungsstörungen zur Folge hatte. Bei menschlichen Neugeborenen mit einem schweren Vitamin-B₆-Mangel wurden ähnliche Störungen beobachtet. Neugeborene, die marginal mit Vitamin B₆ unversorgt waren, wiesen ein niedriges Geburtsgewicht auf und zeigten ein unreifes reaktives und adaptives Verhalten als richtig ernährte Säuglinge. Es ist zwar noch nicht möglich, die für eine optimale Gehirnentwicklung benötigte Menge an Vitamin B₆ genau zu definieren; man sollte aber schwangeren und stillenden Frauen empfehlen, Vitamin-B₆-reiche Nahrung auszuwählen.

Summary Vitamin B-6 is an important coenzyme in the biosynthesis of the neurotransmitters GABA, dopamine and serotonin and is therefore required for the normal perinatal development of the central nervous system. In rat studies, biochemical and morphological abnormalities (decreased dendritic arborization and reduced numbers of myelinated axons and synapses) in the brains

of pups from vitamin B-6 deficient dams were associated with behavioral changes such as epileptiform seizures and movement disorders. In severely vitamin B-6 deficient human infants, similar behavioral abnormalities have been described. Marginally deficient neonates were found to have a lower birthweight and to display less mature reactive and adaptive behavior in the Brazleton Neonatal Assessment Scale than well-fed infants. While it is not yet possible to define the exact amount of vitamin B-6 required to support optimal brain development, pregnant and lactating women should be encouraged to consume a diet that is rich in vitamin B-6.

Schlüsselwörter Vitamin B₆ – Schwangerschaft – Laktation – Gehirnentwicklung – Dendriten – Neurotransmitter – Krampfanfälle – Rattenmodell – Mensch

Key words Vitamin B-6 – dietary intake – pregnancy – lactation – brain development – dendrites – neurotransmitter synthesis – seizures – animals – humans

Eingegangen: 3. April 1996
Akzeptiert: 10. Juli 1996

H. Gerster (✉)
Abteilung für Vitaminforschung
F. Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel, Schweiz

Neurologische und motorische Störungen bei flaschengenährten Säuglingen

In den frühen 50er Jahren sahen sich die Pädiater in den USA unerwartet mit einem Syndrom aus Reizbarkeit und

Krampfanfällen bei Flaschenkindern konfrontiert. Eine nationale Erhebung machte ungefähr 300 Fälle ausfindig. Als Ursache für die beobachteten Krampfanfälle wurde eine bestimmte Charge der verbreiteten Flüssigmilchmarke SMA ermittelt, die 1952 bis Anfang 1953 auf dem

Markt war. Die mikrobiologische Analyse der Milch wies nach, daß ein neuartiges Hitze-Sterilisierungsverfahren einen beträchtlichen Teil des Pyridoxamins und Pyridoxals, der natürlich in der Kuhmilch vorkommenden Formen von Vitamin B₆ zerstört hatte. Die an Vitamin B₆ arme Formulierung enthielt weniger als 60 µg/l, während der Gehalt an Vitamin B₆ in frischer Kuhmilch sich auf ungefähr 400 µg/l (1) beläuft, was den Werten in der humanen Muttermilch entspricht.

In jener Anfangszeit der Vitaminforschung hatte man die Anzeichen eines Vitamin-B₆-Mangels beim Menschen noch nicht im einzelnen erkannt. In den 40er Jahren wurde in Entzugsstudien bei Ratten, Küken und Schweinen nachgewiesen, daß ein Vitamin-B₆-Mangel schwere Konvulsionen auslöst (31). Bei Säuglingen, welche die erwähnte Milchformulierung erhalten hatten, stellten sich die Anzeichen der Störung im Durchschnittsalter von 2 Monaten (Bereich: 5 Wochen bis 4 Monate) allmählich ein. Oft bestanden die ersten Symptome in Reizbarkeit, abdominalen Beschwerden, Regurgitation, Starranfällen und schrillen Schreien, denen übertriebene Schreckreaktionen und wiederholte Krampfanfälle folgten. Die Anfälle konnten durch akustische und visuelle Stimuli ausgelöst werden. Hinsichtlich des Schweregrades des Syndroms bestanden große Unterschiede zwischen den Kindern. Elektroenzephalographische Aufzeichnungen (EEG) während der Hospitalisierung zeigten in einigen Fällen nur leichte und diffus abnorme Veränderungen; in anderen Fällen aber Anzeichen einer herabgesetzten Reaktionsschwelle gegenüber akustischen Stimuli und erhöhte Reizbarkeit (33, 10, 9).

Die Umstellung auf eine andere Milchmarke oder die direkte Verabreichung von Vitamin-B₆-Zusätzen an die Kinder ließen die Anomalien sowohl klinischer als auch encephalographischer Art nahezu sofort verschwinden. Eine erneute Verwendung der SMA-Zusammensetzung führte zu einem raschen Wiederauftreten von Reizbarkeit und Krampfanfällen. Proteinzuzepte ohne eine gleichzeitige Supplementierung mit Vitamin B₆ konnten bei den Kindern Anfälle ähnlicher Art hervorrufen (9).

Die Folge dieser Erfahrung war, daß die Zusammensetzung für Säuglingsmilch in vielen Ländern streng reglementiert wurde. In den Vereinigten Staaten haben die Food and Drug Administration sowie das Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics und in Europa ein Ausschuß der Europäischen Union Richtlinien herausgegeben, in denen verlangt wird, daß die auf den Markt kommenden Milchpräparate nach der Sterilisation mindestens 35 µg Pyridoxin/100 kcal enthalten müssen (14, 37). Diese Maßnahme hat das Risiko neurologischer Schäden durch Flaschennahrung weitgehend eliminiert.

Die Empfehlungen für die tägliche Zufuhr (RDA) von Vitamin B₆ wurden 1989 vom National Research Council der Vereinigten Staaten von vorher 2 mg für nichtschwangere Frauen und 2,6 mg für Schwangere auf 1,6 mg beziehungsweise 2,2 mg reduziert (37). In Deutschland

beträgt die empfohlene Tageszufuhr für Schwangere 2,6 mg (13).

Neurologische und Verhaltensstörungen bei gestillten Säuglingen

Gestillte Säuglinge können ebenfalls dem Risiko von Krampfanfällen und anderen neurologischen Störungen ausgesetzt sein, wenn die Muttermilch nicht genügend Vitamin B₆ enthält. Bei der Mutter eines Säuglings mit leichten Konvulsionen wurde festgestellt, daß die Tageszufuhr an Vitamin B₆ gering war (1,5 mg/Tag) und entsprechend die durchschnittlichen Konzentrationen in der Muttermilch ungenügend waren (67 µg/l = 271 nmol/l) (48). Bei 3 weiteren Säuglingen wurden Störungen des Zentralnervensystems beobachtet, die sich durch Hyperaktivität, schrilles Schreien und Rigidität manifestierten. Die Milch der Mütter wies niedrige PLP-Konzentrationen auf (20 µg/l = 81 nmol/l 1 Woche und 60 µg/l = 243 nmol/l 4 Wochen nach der Niederkunft). Die Frauen hatten während 4 bis 12 Jahren vor der Schwangerschaft hochdosierte orale Kontrazeptiva eingenommen (26). Es war schon früher nachgewiesen worden, daß die Verwendung oraler Kontrazeptiva mit einem Vitamin-B₆-Mangelzustand einhergeht (1, 41). Bei den heutigen niedrigen Östrogen-Konzentrationen stellt dies allerdings kein Problem mehr dar (29).

Während der letzten 10 Jahre haben Kirksey und ihre Mitarbeiter die Rolle von Vitamin B₆ in der Schwangerschaft und während der Stillzeit hinsichtlich neurologischer Parameter bei Neugeborenen gründlich erforscht. Selbst wenn für Schwangere und stillende Mütter das Risiko eines niedrigen Vitamin-B₆-Status besteht, ist das Ausmaß der Vitamin-B₆-Unterversorgung im allgemeinen nicht schwerwiegend genug, um bei den Säuglingen epilepsieartige Krampfanfälle zu verursachen. Kirksey und ihre Mitarbeiter haben jedoch leichte Veränderungen im Apgar-Index – einem Punktesystem zur Messung des Allgemeinzustands von Neugeborenen – festgestellt. Das Apgar-Punktesystem bewertet Herzfrequenz, Atemarbeit, Muskeltonus, Reflexreizbarkeit und Farbe 1 und 5 min nach der Geburt. Bei niedrigen Punktzahlen sind chronische neurologische Beeinträchtigungen festgestellt worden (38). Ein Hauptproblem bei der Anwendung des Apgar-Systems hinsichtlich des Einflusses eines einzelnen Nährstoffes liegt darin, daß eine große Vielfalt von Variablen interferieren können (42).

Eine Studie mit 106 Schwangeren und ihren Neugeborenen zeigte, daß die durchschnittliche Vitamin-B₆-Zufuhr bei Müttern, deren Säuglinge Apgar-Punktzahlen unter 7 aufwiesen, signifikant niedriger lag als bei Frauen, deren Säuglinge höhere Punktzahlen erreichten. Frauen, die keine Vitaminzuzepte erhielten, hatten eine durchschnittliche Zufuhr von 1,24 mg Vitamin B₆ pro Tag (durchschnittliche PLP-Serumkonzentrationen von

9,0 µg/l = 35,5 nmol/l). Nur diejenigen Frauen, die Vitamin-B₆-Zusätze erhielten, konnten die zur Zeit der Studie für Schwangere empfohlene Tageszufuhr von 2,6 mg/Tag erreichen (durchschnittliche PLP-Serumkonzentrationen von 16,5 µg/l = 66,8 nmol/l). Säuglinge mit niedrigen Apgar-Zahlen erholen sich gewöhnlich vollkommen, wenn sie eine angemessene Ernährung erhalten und allgemein gut betreut werden. Nun hatten aber die gleichen Mütter, die während der Schwangerschaft und bei der Geburt in der Nabelschnur niedrige Vitamin-B₆-Werte aufwiesen, auch 3 und 15 Tage später niedrige Konzentrationen in der Muttermilch. Ein unzureichender Vitamin-B₆-Status wurde sowohl bei Fürsorgepatientinnen als auch bei Privatpatientinnen beobachtet (43).

Säuglinge von adoleszenten und erwachsenen Frauen mit niedrigem Einkommen, die weniger als zwei Drittel der empfohlenen Tageszufuhr an Vitamin B₆ konsumiert hatten und einen entsprechend schlechten Vitamin-B₆-Status aufwiesen, zeigten 1 min nach der Geburt signifikant niedrigere Apgar-Punktezahlen als Säuglinge von Müttern mit angemessenen Vitamin-B₆-Werten (44). In einer anschließend durchgeführten Doppelblindstudie wurden 200 schwangere und nichtschwangere (Kontrollgruppe) Frauen nach dem Zufallsprinzip entweder einer mit verschiedenen Dosierungen von Vitamin B₆ (Pyridoxin HCl) behandelten Gruppe oder einer Gruppe unter Placebo zugeteilt, um die entsprechenden Plasmawerte zu bestimmen und bei den Schwangeren den Vitamin-B₆-Status ihrer Säuglinge bei der Geburt festzustellen. Die verabreichten Dosierungen betrugen 0; 2,6; 5; 7,5; 10 oder 15 mg Pyridoxin HCl pro Tag. Säuglinge von Müttern, die Zusätze von 7,5 mg oder mehr Vitamin B₆ eingenommen hatten, wiesen 1 min nach der Geburt signifikant höhere Apgar-Punktezahlen auf als solche von Müttern, die 5 mg pro Tag oder weniger konsumiert hatten. Nach 5 min waren die Punktezahlen leicht, aber nicht signifikant höher (45).

Im Rahmen des von den Vereinigten Staaten finanzierten Nutrition Collaborative Research Support Program (Nutrition CRSP) wurde in einem Dorf in der Nähe von Kairo, Ägypten, eine Studie mit einer Gruppe von 69 Frauen und deren Säuglingen durchgeführt (20). Die Zufuhren dieser Frauen an Eiweiß und Kalorien waren zufriedenstellend, aber die Vitamin-B₆-Versorgung erwies sich als ungenügend. Dies lieferte den Forschern die Grundlage für eine Studie über das Verhalten der Säuglinge in Abhängigkeit der Vitamin-B₆-Konzentration in der Muttermilch. Sie verwendeten dazu die Brazleton Neonatal Assessment Scale (BNAS), mit Hilfe derer der neurologische Status, die Aufmerksamkeit und die soziale Interaktion ermittelt werden können; diese Skala enthält 27 neurologische und 27 verhaltensbezogene Punkte. Außerdem untersuchten geschulte Beobachter in Abständen von 2 Wochen die Interaktion der Mütter mit ihren Säuglingen im Alter von 3 bis 6 Monaten. Aus kulturellen Gründen war es nicht möglich, den Müttern oder ihren

Säuglingen Blutproben zu entnehmen, so daß ihr Vitamin-B₆-Status aus den Werten in der Muttermilch extrapoliert werden mußte. Vorangegangene Studien hatten gezeigt, daß die Vitamin-B₆-Konzentration in der Muttermilch aussagekräftig für den Vitamin-B₆-Status der Mutter ist, wie sich aus der Aktivität der Alaninaminotransferase in Erythrozyten und der Konzentration von Pyridoxalphosphat (PLP) im Plasma ableiten ließ (36, 7).

Die durchschnittlichen Vitamin-B₆-Werte der Ägyptinnen waren niedrig; mehr als ein Drittel der Frauen wiesen einen sehr schlechten Vitamin-B₆-Status auf. PLP-Konzentrationen in der Muttermilch unter 106 µg/l (430 nmol/l) gingen mit erniedrigtem Geburtsgewicht einher, und es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit den BNAS-Test-Punktezahlen während der ersten Lebenswoche. Im Vergleich mit Säuglingen, die angemessen mit Vitamin B₆ versorgt wurden, reagierten die UnterverSORGten weniger prompt auf aversive Stimuli, waren weniger bereit, Unbehagen auszudrücken, ließen sich weniger leicht durch Interventionen Erwachsener trösten und zeigten einen geringeren Grad an Wachsamkeit, Anpassungsfähigkeit und relativer Reife. Aus methodischen Gründen wurde ein Säugling, der einen Krampfanfall erlitten hatte, bei der Auswertung der Studie nicht berücksichtigt, da statt wiederholter Milchproben nur eine einzige genommen werden konnte. Allerdings bot diese eine Probe Anhaltspunkte dafür, daß die Mutter einen äußerst schlechten Vitamin-B₆-Status (55 µg/l = 225 nmol) in ihrer Milch aufwies (32).

Anschließende Feldstudien, in denen die Interaktion der ägyptischen Mütter mit ihren 3- bis 6monatigen Säuglingen beobachtet wurde, ergaben, daß Mütter mit ungenügenden Vitamin-B₆-Werten weniger aufmerksam auf ein Unbehagen ihres Kindes reagierten und sich eher zurückzogen, um die Betreuung des Säuglings älteren Geschwistern zu überlassen. Die Forscher stellten Ähnlichkeiten zwischen dem Verhalten der ägyptischen Mütter mit niedrigem Vitamin-B₆-Status und der Haltung depressiver nordamerikanischen Mütter im Umgang mit ihren Säuglingen fest (6). Der Zusammenhang zwischen einer depressiven Stimmungsveränderung und einer ungenügenden Vitamin-B₆-Zufuhr sowie dem entsprechend schlechten Status wurde in frühen Vitamin-B₆-Entzugsstudien (23) hergestellt und auch in Studien mit Frauen beobachtet, die orale Kontrazeptiva mit hochdosiertem Östrogen einnahmen (40, 2, 50). Wegen der geringen Studienpopulation depressiv wirkender ägyptischer Mütter und dem reinen Beobachtungscharakter der Befunde muß der mögliche Zusammenhang mit einem niedrigen Vitamin-B₆-Status weiter erforscht werden (32).

Verhaltensstörungen bei Tieren unter Vitamin-B₆-Entzug

Tierexperimentelle Studien sind besser geeignet, die Wirkung eines Vitamin-B₆-Mangels auf das Verhalten von

Müttern und ihrer Nachkommenschaft systematisch zu untersuchen als Studien am Menschen. Die Ratte scheint ein geeignetes Tiermodell darzustellen. Die typischen Anzeichen eines Mangels, wie man sie bei Jungen von Weibchen unter Vitamin-B₆-Entzug während der Trächtigkeit und der Säugeperiode feststellt, bestehen in schrillen Schreien, abnormen Laufbewegungen und epilepsieartigen Konvulsionen. Gewöhnlich überleben solche Jungen nicht. Das klinische Bild eines postnatalen Vitamin-B₆-Mangels ähnelt also demjenigen, das man bei menschlichen Säuglingen antrifft.

In einer Studie mit Ratten wurde die Wirkung verschiedener Grade des Entzugs mütterlichen Vitamins B₆ auf die neuromotorische Entwicklung der Jungen in fünf Gruppen untersucht, die 0, 25, 75, 100 oder 400 % der vom kanadischen National Research Council empfohlenen Menge für Labortiere erhielten. Die neuromotorische Entwicklung und Koordination wurden mittels der Bestimmung der allgemeinen Aktivität, des Kriechens, des Aufrichtungsreflexes und der Schreckreaktion auf Geräusche beurteilt, während das Putzen als Maßstab für die spontane Aktivität diente. Die Jungen von unversorgten Rattenweibchen wiesen ein niedrigeres Körpergewicht und eine langsamere körperliche und neuromotorische Entwicklung auf. Obgleich alle Weibchen nach dem Wurf genügende Mengen an Vitamin B₆ erhielten, konnten sich Jungen von unversorgten Muttertieren innerhalb der Studienzeit von 28 Tagen nicht völlig erholen. Der Beeinträchtigungsgrad der Jungen verhielt sich direkt proportional zum Grad der Einschränkung der Vitamin-B₆-Zufuhr während der Trächtigkeit. Selbst Jungen von Weibchen, die 100 % der empfohlenen Menge an Vitamin B₆ erhielten, schnitten weniger gut ab als Jungen aus der Gruppe mit Muttertieren, die 400 % verabreicht bekamen. Jungen von unversorgten Weibchen gediehen selbst dann nicht, wenn sie gut ernährten Ammentieren anvertraut wurden. Viele der Jungen erlitten Krampfanfälle und konnten nicht überleben (3).

In einer anderen Studie bestätigten die Forscher den Befund einer Hypoaktivität mit verzögter motorischer Koordination und reduzierter spontaner Aktivität bei Jungen von Muttertieren unter eingeschränkter Vitamin-B₆-Zufuhr. Die Forscher verwendeten computerüberwachte Kammern zur Beobachtung der Tieraktivität, in denen die nächtliche Aktivität – horizontale und vertikale Bewegungen sowie das stereotype Verhalten – automatisch aufgezeichnet wurde. Die Muttertiere erhielten über die Studienperiode, die bis zum Alter von 56 Tagen (in einigen Fällen bis zu 196 Tagen) dauerte, entweder eine eingeschränkte oder adäquate Vitamin-B₆-Versorgung. Nach dem Absetzen wurden die Jungen entweder bei eingeschränkter oder ausreichender Vitamin-B₆-Versorgung gehalten. Die Forscher konnten zwei verschiedene aufeinanderfolgende abnorme Verhaltensmuster in den unversorgten Gruppen nachweisen. Die frühe Lebenszeit von mit Vitamin B₆ unversorgten neugeborenen Ratten war

durch eine verzögerte Entwicklung der neuromotorischen Koordination und eine reduzierte spontane Aktivität gekennzeichnet. In der Zeit nach dem Absetzen fand eine Umkehrung der Symptome statt, indem die unversorgten Tiere bei ihren horizontalen und vertikalen Bewegungen sowie in ihrem stereotypen Verhalten eine Hyperaktivität zeigten (50).

Junge von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und der Laktation eine eingeschränkte Vitamin-B₆-Zufuhr erhielten (1,2 mg Pyridoxin HCl/kg Nahrung), ließen Anzeichen von Wachstumsverzögerung, Tremor, abnormen Laufbewegungen und epilepsieartige Krampfanfälle erkennen, die mit schrillen Schreien einhergingen. Diese neurologischen Mangelsymptome traten 10 bis 18 Tage nach der Geburt auf. Ohne Vitamin-B₆-Zusätze konnten die Jungen nicht überleben, denn selbst wenn sie gut ernährten Ammentieren anvertraut wurden, erhielten sie wegen mangelnder Saugfähigkeit ungenügende Mengen des Vitamins mit der Milch (27).

Morphologische Veränderungen bei Tieren mit einem Vitamin-B₆-Mangel

Während der letzten Phase der Gravidität und der ersten postnatalen Phase liegt die Periode der intensivsten und raschesten Entwicklung des Gehirns mit der Bildung und Differenzierung der Neuronen. In dieser kurzen Zeitspanne bilden sich Dendriten und Synapsen und schaffen ein dichtes Netz von Nervenverbindungen und Dendritenverzweigungen, welche elektrochemische Transmissionen von einem Teil des Gehirns zu einem anderen übermitteln. Neuronen, die besonders viele Dendriten und Synapsen entwickeln, befinden sich im Cerebellum, das für die motorische Koordination, das Gleichgewicht und die Muskelsteuerung verantwortlich ist. Eine wichtige Zellschicht des Cerebellum enthält Purkinje-Zellen, große verzweigte Neuronen, die Informationen über Nerven, die mit den im ganzen Körper verteilten Muskeln verbunden sind, sowohl senden als auch empfangen. Der Verlust der motorischen Steuerung und Koordination bei Ratten mit einem Vitamin-B₆-Mangel lässt vermuten, daß eine eingeschränkte Versorgung mit Vitamin B₆ Form und Funktion der Purkinje-Zellen verändern könnte. Veränderungen in einem anderen Teil des Gehirns, nämlich im Neocortex sind mit epilepsieartigen Manifestationen in Verbindung gebracht worden, die ein weiterer Ausdruck eines Vitamin-B₆-Mangels sind. Diese möglichen Zusammenhänge wurden von Kirksey et al. eingehend untersucht (27).

Gehirne von Rattenjungen aus vier Gruppen, deren Muttertiere verschiedene Mengen an Vitamin B₆ (1,0; 1,2; 1,4 oder 20 mg/kg Nahrung) erhalten hatten, wurden makro- und mikroskopisch untersucht und wiesen signifikante dosisabhängige Veränderungen auf, die den im Gehirn bestimmten Vitamin-B₆-Konzentrationen entspra-

chen. Das Hirngewicht war in den beiden Gruppen mit den niedrigeren Dosierungen signifikant vermindert. Im Cerebellum wurden deutliche zelluläre Veränderungen festgestellt; insbesondere fand man Purkinje-Zellen eher verstreut vor statt wie gewöhnlich in einer monozellulären Schicht angeordnet (34). Eine weitere Untersuchung zeigte, daß die Größe der dendritischen Felder der Purkinje-Zellen innerhalb des Cerebellums durch die eingeschränkte Vitamin-B₆-Versorgung verringert war (35). In einer zusätzlichen Studie, in der die Weibchen entweder 0,6 oder 7 mg Pyridoxin HCl pro kg Futter bekamen, wurde festgestellt, daß 15 Tage nach der Geburt die dendritischen Verzweigungen der Purkinje-Zellen bei den unversorgten Jungen hinsichtlich Breite, Höhe und Fläche signifikant reduziert waren. Außerdem war die Gesamtlänge der Dendriten der Purkinje-Zellen erheblich verkürzt. Ähnliche Beobachtungen lassen sich bei den Jungen von Weibchen mit Eiweißmangel machen. Es ist nicht bekannt, wie stark die Neuronenfunktion durch diese Veränderungen beeinträchtigt wird, da eine gewisse Reduktion der Dendritendichte normal ist (8).

Die durch den mütterlichen Entzug von Vitamin B₆ (0 mg oder 0,6 mg Pyridoxin HCl pro kg Nahrung) induzierten morphologischen Veränderungen im Cerebellum wurden auch in anderen Bereichen der Gehirne von Neugeborenen, wie im Neocortex, beobachtet. Man nimmt an, daß die Entwicklung des Neocortex im Gegensatz zu derjenigen des Cerebellums vor der Geburt abgeschlossen ist. Im Alter von 30 Tagen war die Gesamtzahl der Neuronen des Neocortex erheblich reduziert, wogegen die Zahl der abnormen geschrumpften Neuronen stark zugenommen hatte, was auf eine gestörte Neurogenese und eine verkürzte Langlebigkeit der Zellen hinweist; beides ist auf eine Unterversorgung mit Vitamin B₆ während der Trächtigkeit zurückzuführen (15).

In einer Nachfolgestudie wurde die Wirkung eines Vitamin-B₆-Entzugs bei den Muttertieren auf die Neuronendifferenzierung und die Synaptogenese im sich entwickelnden Neocortex untersucht. Während der Zellkörper der Neuronen bei Jungen mit einem Vitamin-B₆-Mangel nicht wesentlich verändert war, war die Verzweigung der Neuronen beeinträchtigt, was mit einer erheblich reduzierten Zahl von Dendriten höherer Ordnung bei zwei wichtigen Zelltypen einherging: bei den Sternzellen und den Pyramidenzellen. Diese Befunde deuten darauf hin, daß Vitamin B₆ für die Verzweigung von Dendriten beim Prozeß der Neuronendifferenzierung von entscheidender Bedeutung ist. Die synaptische Dichte war ebenfalls etwas herabgesetzt, insbesondere bei Jungen von Weibchen, die sowohl während der Trächtigkeit als auch während der Laktation unzureichend mit Vitamin B₆ versorgt wurden. Durch Verminderung der Zahl funktionaler Verbindungen der Neuronen untereinander könnte ein Vitamin-B₆-Mangel die normale Entwicklung des Neocortex hemmen und damit zu einer gestörten Übertragung von Nervenimpulsen führen (16). Studien von

Dakshinamurti et al. (11) ergaben, daß die Myelinisation bei einem Vitamin-B₆-Mangel sowohl qualitativ als auch quantitativ gestört ist.

Biochemische Veränderungen bei Tieren mit einem Vitamin-B₆-Mangel

Pyridoxalphosphat (PLP), die aktive Form von Vitamin B₆ wirkt als Coenzym bei den meisten am Aminosäuren-Stoffwechsel beteiligten Reaktionen, zu denen die Transaminierung, die Desaminierung, die Desulfhydratation, die Decarboxylierung und die Aminoxidation gehören. Im Gehirn wird PLP für die Aktivität der Glutaminsäuredehydrogenase (GAD) benötigt, die zur Bildung von Gamma-aminobuttersäure (GABA) führt. GABA ist ein wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem (ZNS), der in relativ hohen Konzentrationen in den Purkinje-Zellen des Cerebellums sowie im Corpus striatum und in vielen anderen Bereichen des ZNS vorliegt. Pyridoxalphosphat ist auch für die Synthese von Sphingomyelin erforderlich, einer Vorstufe des Myelins, das die Axone der Purkinje-Zellen umhüllt. Außerdem ist das Enzym DOPA-decarboxylase, das DOPA zum Neurotransmitter Dopamin umwandelt, von PLP als Coenzym abhängig. Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist ein weiterer wichtiger Neurotransmitter, der PLP-abhängige Enzyme benötigt. Hinsichtlich der Affinität der verschiedenen Apoenzyme für PLP wurden beträchtliche Unterschiede beobachtet. Dieser Umstand mag die unterschiedliche Reaktion verschiedener PLP-abhängiger Enzymaktivitäten auf einen Vitamin-B₆-Mangel erklären (11).

Biochemisch läßt sich ein Vitamin-B₆-Mangel durch die Messung der Pyridoxalphosphat-Konzentrationen im Serum bestimmen. Während der Schwangerschaft haben die PLP-Werte die Tendenz, allmählich abzunehmen. Ob diese Reduktion von PLP einen echten Vitamin-B₆-Mangel darstellt oder durch höhere Konzentrationen von Pyridoxal kompensiert wird, muß noch abgeklärt werden (5). Funktionstests messen die Aktivität von Vitamin-B₆-abhängigen Enzymen wie zum Beispiel die Erythrozyten-Alaninaminotransferase. Eine klassische indirekte Methode ist die Messung von Tryptophanmetaboliten im Urin – 3-Hydroxykynurenin, Kynurenin und Xanthurensäure – nach einer Initialdosis Tryptophan. Bei Vitamin-B₆-Mangel sind ihre Konzentrationen stark erhöht, da Vitamin B₆ als Coenzym zur weiteren Metabolisierung erforderlich ist. Schwangere Frauen weisen oft stark erhöhte Tryptophanmetaboliten auf. Da noch zahlreiche methodische Ungewißheiten vorliegen, besteht die zuverlässigste Methode zur Bestimmung des Vitamin-B₆-Status wohl in der kombinierten Verwendung mehrerer Testverfahren (24, 30).

In seiner nichtphosphorylierten Form diffundiert Vitamin B₆ leicht vom Blut in die zerebrospinale Flüssigkeit und wird anschließend durch das Enzym Pyridoxalphos-

phokinase zu PLP phosphoryliert. In einer Studie von Kirksey et al. wurde im Gehirn von Rattenjungen die relative Fähigkeit von vier verschiedenen Gehirnregionen auf ihre Fähigkeit geprüft, PLP – in Abhängigkeit der Vitamin-B₆-Versorgung des Muttertiers während der Trächtigkeit und Laktation – zu akkumulieren. Die verwendeten Dosen betrugen 0,6; 0,8; 1,0 und 7 mg Vitamin B₆ pro kg Nahrung. Die höchste relative Zunahme in allen Gehirnregionen und bei allen verwendeten Dosierungen trat zwischen dem 7. und 21. Tag nach der Geburt ein. Bei den niedrigeren Zufuhrmengen für die Muttertiere besaßen der Hypothalamus und das erste Halswirbelsegment der Jungen eine höhere PLP-Konzentrationsfähigkeit als Cerebellum und Corpus striatum. Dies entspricht dem Befund, daß morphologische Schäden durch mütterlichen Vitamin-B₆-Entzug vorwiegend im Cerebellum und Corpus striatum der Jungen auftreten (17).

In einer Studie von Aycock und Kirksey wurde untersucht, ob sich die Krampfanfälle, die bei Jungen von mit Vitamin B₆ unversorgten Weibchen (1,2 mg Vitamin B₆ pro kg Nahrung) durch eine herabgesetzte Aktivität von Glutaminsäuredehydrogenase (GAD) im sich entwickelnden Gehirn erklären lassen könnten. Die GAD-Aktivität war 12 Tage nach der Geburt, der entscheidenden Entwicklungsphase des Gehirns, erheblich reduziert. Nach Zugabe von PLP *in vitro* nahm die Enzymaktivität zu, was darauf hinweist, daß das Coenzym (PLP) – und nicht das Apoenzym – der einschränkende Faktor gewesen war. Dies steht im Gegensatz zum Gehirn von Rattenjungen, die von richtig ernährten Muttertieren stammen (2,4–153,6 mg Vitamin B₆ pro kg Nahrung), bei denen die Enzymaktivität durch den Zusatz von PLP *in vitro* nicht modifiziert werden konnte (4). Im Gehirn von unversorgten Jungen waren die Neurotransmitter GABA und Dopamin, deren Biosynthese auf PLP-abhängige Enzyme angewiesen ist, entsprechend den obigen Befunden reduziert (47).

Die Arbeitsgruppe von Guilarte bestätigte, daß ein perinataler Vitamin-B₆-Mangel bei Ratten sowohl das dopaminerige System im Corpus striatum beeinträchtigt, was mit Bewegungsanomalien einhergeht, als auch das GABAerge System stört, woraus sich Krampfanfälle ergeben. Am 7., 14. und 18. Tag wurde eine signifikante Reduktion sowohl des Dopamins im Corpus striatum als auch dessen Metaboliten, der Homovanillinsäure (HVA), festgestellt. Bei den unversorgten Tieren, die vom 14. bis zum 18. Tag Vitamin-B₆-Injektionen erhielten, normalisierten sich die Bewegungsanomalien. Die HVA-Konzentrationen im Gehirn stiegen, erreichten aber nicht die Werte der Kontrolltiere (19). Die stark herabgesetzten GABA-Konzentrationen im Gehirn von unversorgten Jungen blieben während der entscheidenden Entwicklungsphase des Gehirns bestehen, normalisierten sich jedoch bis zum 56. Lebenstag der Ratten, obwohl sie weiterhin Vitamin-B₆-armes Futter erhielten. Die Amino-

säuren Glutamat, Glycin und Taurin, die als Neurotransmitter aktiv sind, waren infolge des Vitamin-B₆-Entzugs ebenfalls reduziert, hatten sich aber am 56. Tag mit Ausnahme von Taurin normalisiert (20). Andere Forscher fanden, daß ein Vitamin-B₆-Mangel bei Ratten die Empfindlichkeit von Neurotransmitter-Rezeptoren erheblich verändert, insbesondere bezüglich Serotonin und GABA (11, 12).

Von besonderem Interesse ist der Befund, daß der Tryptophan-Metabolit 3-Hydroxykynurenin (3-HK) – ein Indikator für den Vitamin-B₆-Mangel im Urin – ebenfalls in beträchtlichen Mengen im Gehirn von gesäugten Rattenjungen, deren Mütter unter einem Vitamin-B₆-Entzug standen, festgestellt werden konnten. Es ist bemerkenswert, daß dieser Metabolit ohne eine Initialdosis Tryptophan auftrat. Am 14. Tag nach der Geburt lagen die 3-HK-Konzentrationen zwischen 10 und 20 nmol/g, und am 18. Tag hatten sie 100 bis 150 nmol/g erreicht. Im Gehirn von unversorgten Muttertieren wurde kein Anstieg der 3-HK-Werte festgestellt, selbst wenn die Vitamin-B₆-Konzentrationen herabgesetzt waren. Bei Jungen mit einem angemessenen Vitamin-B₆-Status waren auch keine 3-HK-Konzentrationen feststellbar (21). Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, daß 3-HK konvulsionsfördernde Eigenschaften besitzt, wenn es direkt ins Gehirn von Ratten injiziert wird (39). Es darf also eine zusätzliche Hypothese aufgestellt werden, um das Auftreten von Krampfanfällen bei Säuglingen infolge eines prä- oder postnatalen Vitamin-B₆-Entzugs zu erklären.

Schlußfolgerungen

Das Tiermodell mit trächtigen und säugenden Ratten, die an einem Vitamin-B₆-Mangel verschiedenen Grades leiden, hat sich als geeignet erwiesen, die Bedeutung der Vitamin-B₆-Versorgung von Muttertieren für eine gesunde Entwicklung des Gehirns der Neugeborenen systematisch zu untersuchen und darzustellen. So konnte gezeigt werden, daß ein Vitamin-B₆-Mangel besonders während der letzten Phase der Gestation und der ersten postnatalen Phase, der Periode der intensivsten Entwicklung des Gehirns, negative Folgen hat. Innerhalb der postnatalen Periode ist die Zeit zwischen dem 7. und 21. Tag für die Gehirnentwicklung besonders kritisch. Interessant ist, daß in dieser Phase die Vitamin-B₆-Aufnahme ins Gehirn am größten ist.

Ein Vitamin-B₆-Entzug beim Muttertier behindert die Biosynthese und den Metabolismus von Neurotransmittern im sich entwickelnden Gehirn junger Ratten durch eine Hemmung von Vitamin-B₆-abhängigen Enzymen. Im Gehirn neugeborener Ratten wurde dies für Glutaminsäuredehydrogenase, DOPA-decarboxylase und Alaninamino transferase deutlich nachgewiesen. Die Konzentrationen der entsprechenden Neurotransmitter, namentlich von Dopamin und GABA, waren dosisabhängig stark redu-

ziert. Bei Vitamin-B₆-Mangel sind die Konzentrationen von Serotonin ebenfalls tiefer.

Niedrige GABA-Konzentrationen dürften eine maßgebliche Rolle bei der Pathophysiologie gewisser Formen von Krampfanfällen spielen, indem eine herabgesetzte Verfügbarkeit von GABA zu einer Überregbarkeit leitender Neuronen und in der Folge zu epileptischen Schüben führen kann. Ungenügende Konzentrationen von Dopamin wurden mit Bewegungsstörungen in Zusammenhang gebracht. Es ist allerdings noch viel Forschungsarbeit erforderlich, um die Mechanismen der dopaminergen und GABAergen Systeme hinsichtlich motorischer Störungen und der Anfälligkeit für Krampfanfälle – die beiden wichtigsten Manifestationen eines perinatalen Vitamin-B₆-Mangels – zu verstehen.

Umstritten ist, ob ein Vitamin-B₆-Mangel bei erwachsenen Ratten mit vollständig ausgereiftem Nervensystem Krampfanfälle auslösen kann. Kürzlich wurde jedoch festgestellt, daß erwachsene Ratten nach einem zehnwöchigen Vitamin-B₆-Entzug spontane tonisch-klonische Anfälle und EEG-Anomalien manifestierten, die für eine Konvulsionsanfälligkeit kennzeichnend sind (46). Außerdem wurde in einer Studie mit jungen, nicht-schwangeren Frauen gezeigt, daß ein kurzfristiger Vitamin-B₆-Entzug in EEG-Aufzeichnungen anomale Muster hervorrief. Die Veränderungen waren durch die Verabreichung von Vitamin-B₆-Zusätzen reversibel (28). Allerdings scheint ein Vitamin-B₆-Mangel ausgeprägtere und regelmässiger auftretende schädigende Wirkungen bei Neugeborenen als bei erwachsenen Organismen zu haben, ein Hinweis darauf, daß das sich in der Entwicklung befindende ZNS besonders verletzbar ist. Es ist bemerkenswert, daß neu geborene Ratten, die das Vierfache der empfohlenen Menge an Vitamin B₆ erhielten, ein günstigeres Verhaltensmuster und eine bessere motorische Koordination aufwiesen als solche, die genau die empfohlene Zufuhr bekamen.

Morphologische Studien unterstreichen ebenfalls die Bedeutung von Vitamin B₆ für die normale Entwicklung. Anomalien im Gehirn von mit Vitamin B₆ unversorgten Jungen sind ausgeprägt und umfassen eine Verminderung der Dendritenverzweigung, der Dendritenlänge und der Zahl myelinisierter Axone pro Flächeneinheit, gleichzeitig mit einem verminderten Gehalt an Neurotransmittern. Diese Veränderungen reduzieren theoretisch die Effektivität der neuronalen Kommunikation.

Die im Rattenmodell schön erkennbaren biochemischen und morphologischen Veränderungen im Gehirn von Vitamin-B₆-unversorgten Jungtieren und deren Ausdruck in Bewegungs- und Verhaltensstörungen bilden die Grundlage für das Verständnis der bei menschlichen Säuglingen auftretenden Störungen bei Vitamin-B₆-Mangelsversorgung. Sehr akute Störungen bei Neugeborenen, wie sie noch in den 50er und frühen 60er Jahren beobachtet wurden, sind heute selten anzutreffen. Aber subtile Formen eines Mangels mit leichten Konvulsionen

und anderen neurologischen Anomalien wurden in den Vereinigten Staaten vor nur wenigen Jahren bei mehreren Säuglingen entdeckt, deren Mütter einen schlechten Vitamin-B₆-Status aufwiesen. Die Nutrition-CRSP-Studie in Ägypten wies eine signifikante Korrelation zwischen dem Vitamin-B₆-Status der Säuglinge und deren Verhalten nach. Auch die Interaktion der Mütter mit ihren Säuglingen wurde mit dem Vitamin-B₆-Status in Zusammenhang gebracht. Mütter mit einem schlechten Status reagierten weniger intensiv auf die Bedürfnisse ihrer Kinder und zeigten ihnen gegenüber eine ähnliche Haltung wie depressive Mütter. Man könnte vermuten, daß eine verminderte Verfügbarkeit von Neurotransmittern, z.B. Serotonin, diese depressionsähnlichen Stimmungswechsel hervorruft. Ein solcher Zusammenhang ist allerdings schwer nachzuweisen. Wegen der selektiven Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ist es schwierig, Neurotransmitter-Metaboliten im Blut oder im Urin als Indikatoren für den Gehirnmetabolismus zu verwenden. Außerdem verursacht ein geringfügiger Grad der Vitamin-B₆-Unterversorgung, wie er häufig vorkommt, nur leichte Stimmungsänderungen, die schwieriger zu quantifizieren sind als schwere klinische Symptome einer Depression.

Die vorgestellten Studien unterstreichen die entscheidende Bedeutung von Vitamin B₆ für einen gesunden Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft sowie für die erste Lebenszeit nach der Geburt. Die für die tägliche Zufuhr zu empfehlenden Mengen sind jedoch umstritten. Man weiß, daß sich die Vitamin-B₆(PLP)-Konzentrationen im Plasma sowie die Vitamin-B₆-abhängigen Enzymaktivitäten während der Schwangerschaft allmählich verringern, insbesondere während der letzten drei bis vier Monate. Eine Vitamin-B₆-Zufuhr zwischen 5,5 und 7,6 mg/Tag (das 2,5 bis 3,5fache der normalen RDA) ist nachweislich erforderlich, um Plasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten, wie sie vor der Schwangerschaft bestanden haben (45). Da schwangere Frauen gewöhnlich keine offensichtlichen Anzeichen eines Vitamin-B₆-Mangels aufweisen, wird oft behauptet, daß die allmähliche Verschlechterung ihres Status physiologisch normal sei und daher nicht korrigiert werden müsse. Gemäß einer kürzlich durchgeführten Studie waren aber gestillte Säuglinge selbst dann leicht unversorgt, wenn ihre Mütter zusätzlich zu ihrer gewöhnlichen Nahrung ein Supplement von 2 mg Vitamin B₆ pro Tag erhielten. Der Vitamin-B₆-Status der Säuglinge, der denjenigen der Mütter recht genau wiedergab, wurde mit Hilfe von fünf verschiedenen Testmethoden bestimmt (25).

Eine wichtige Aufgabe für die Zukunft wird sein, die Menge an Vitamin B₆ zu bestimmen, die eine optimale Entwicklung des Gehirns beim Fetus und beim Neugeborenen sicherstellt und die vor den subtilen neurologischen Schäden schützt, die mit einer leichten Unterversorgung mit Vitamin B₆ einhergehen. In der Zwischenzeit sollte schwangeren und stillenden Frauen empfohlen werden, eine an Vitamin B₆ reichhaltige Ernährung zu wählen.

Literatur

1. Adams PW, Rose DP, Folkard J, Wynn V, Seed M, Strong R (1973) Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆) upon depression associated with oral contraception. *Lancet* 1:897-907
2. Adams PW, Wynn V, Seed M, Folkard J (1974) Vitamin B₆, depression, and oral contraception. *Lancet* 2:516-517
3. Alton-Mackey MG, Walker BL (1973) Graded levels of pyridoxine in the rat diet during gestation and the physical and neuromotor development of offspring. *Am J Clin Nutr* 26:420-428
4. Aycock JE, Kirksey A (1976) Influence of different levels of dietary pyridoxine on certain parameters of developing and mature brains of rats. *J Nutr* 106:680-688
5. Barnard HC, de Kock JJ, Vermaak WJH, Potgieter GM (1987) A new perspective in the assessment of vitamin B₆. Nutritional status during pregnancy in humans. *J Nutr* 117:1303-1306
6. Breznitz Z, Sherman T (1987) Speech patterning of natural discourse of well and depressed mothers and their young children. *Child Dev* 58:395-400
7. Chang SJ, Kirksey A (1990) Pyridoxine supplementation of lactating mothers: relation to maternal nutrition status and vitamin B₆ concentrations in milk. *Am J Clin Nutr* 51:826-831
8. Chang SJ, Kirksey A, Morré DM (1981) Effects of vitamin B₆ deficiency on morphological changes in dendritic trees of Purkinje cells in developing cerebellum of rats. *J Nutr* 111:848-857
9. Coursin DB (1955) Vitamin B₆ deficiency in infants. A follow-up study. *Am J Dis Child* 90:344-348
10. Coursin DB (1954) Convulsive seizures in infants with pyridoxine deficient diet. *JAMA* 154:406-408
11. Dakshinamurti K, Paulose CS, Siow YL (1985) Neurobiology of pyridoxine. In: Reynolds RD, Leklem JE (eds) Vitamin B₆: Its role in health and disease. Alan R. Liss, New York, pp 99-121
12. Dakshinamurti K, Paulose CS, Viswanathan M, Siow YL (1988) Neuroendocrinology of pyridoxine deficiency. *Neurosci Biobehav Rev* 12:189-193
13. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (1992) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. Umschau Verlag, Frankfurt
14. Greene HL, Porchelli P, Adcock E, Swift L (1992) Vitamins for newborn infant formulas: a review of recommendations with emphasis on data from low birth-weight infants. *Eur J Clin Nutr* 46, Suppl 4:1-8
15. Groziak SM, Kirksey A (1987) Effects of maternal dietary restriction in vitamin B₆ on neocortex development in rats: B₆ vitamer concentrations, volume and cell estimates. *J Nutr* 117:1045-1052
16. Groziak SM, Kirksey A (1990) Effects of maternal restriction in vitamin B₆ on neocortex development in rats: Neuron differentiation and synaptogenesis. *J Nutr* 120:485-492
17. Groziak S, Kirksey A, Hamaker B (1984) Effect of maternal vitamin B₆ restriction on pyridoxal phosphate concentrations in developing regions of the central nervous system in rats. *J Nutr* 114:727-732
18. Guilarte TS, Miceli RC, Moran TH (1991) Developmental effects of vitamin B₆ restriction on the locomotor behavior of rats. *Brain Res Bull* 26:857-861
19. Guilarte TR, Wagner HN, Frost JJ (1987) Effects of perinatal vitamin B₆ deficiency on dopaminergic neurochemistry. *J Neurochem* 48:432-439
20. Guilarte TR (1989) Regional changes in the concentrations of glutamate, glycine, taurine, and GABA in the vitamin B₆ deficient developing rat brain: association with neonatal seizures. *Neurochem Res* 14:889-897
21. Guilarte TR, Wagner HN (1987) Increased concentrations of 3-hydroxy-kynurenone in vitamin B₆ deficient neonatal rat brain. *J Neurochem* 49:1918-1926
22. Hassinen JB, Durbin GT, Bernhart FW (1954) The vitamin B₆ content of milk products. *J Nutr* 53:249-257
23. Hawkins WW, Barsky J (1948) An experiment on human vitamin B₆ deprivation. *Science* 108:248-286
24. Henderson LM, Hulse JD (1978) Vitamin B₆ relationship in tryptophan metabolism. In: National Research Council (ed) Human vitamin B₆ requirements. National Academy of Sciences, Washington DC, pp 21-36
25. Kang-Yoon SA, Kirksey A, Giacoia G, West K (1992) Vitamin B₆ status of breast-fed neonates: influence of pyridoxine supplementation on mothers and neonates. *Am J Clin Nutr* 56:548-558
26. Kirksey A, Roepke JLB (1981) Vitamin B₆ nutriture of mothers of three breast-fed neonates with central nervous system disorders. *Fed Proc* 40:864 (abstr)
27. Kirksey A, Susten SS (1978) Influence of dietary pyridoxine on lactation in the rat. *J Nutr* 108:104-112
28. Kretsch MJ, Sauberlich HE, Newbrun E (1991) Electroencephalographic changes and periodontal status during short-term vitamin B₆ depletion of young nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 53:1266-1274
29. Leklem JE (1986) Vitamin B₆ requirement and oral contraceptive use - a concern? *J Nutr* 116:475-477
30. Leklem JE (1991) Vitamin B₆. In: Machlin LJ. *Handbook of vitamins*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc, New York, pp 341-392
31. Loo YH (1980) Vitamin B₆ effects on the developing brain. In: Tryfatiates GP (ed) Vitamin B₆ metabolism and role in growth. Food and Nutrition Press, Westport, CT, pp 187-204
32. McCullough AL, Kirksey A, Wachs TD, McCabe PG, Bassily NS, Bishay Z, Galal OM, Harrison GG, Jerome NW (1990) Vitamin B₆ status of Egyptian mothers: relation to infant behavior and maternal-infant interactions. *Am J Clin Nutr* 51:1067-1074
33. Molony CJ, Parmelee AH (1954) Convulsions in young infants as a result of pyridoxine (vitamin B₆) deficiency. *JAMA* 154:405-406
34. Morré DM, Kirksey A, Das GD (1978) Effects of vitamin B₆ deficiency on the developing nervous system of the rat. Gross measurements and cytoarchitectural alterations. *J Nutr* 108:1250-1259
35. Morré DM, Kirksey A (1980) The effect of a deficiency of vitamin B₆ on selected neurons of the developing rat brain. *Nutr Rep Int* 21:301-312
36. Morrison LA, Driskell JA (1985) Quantities of B₆ vitamers in human milk by high-performance liquid chromatography. Influence of maternal vitamin B₆ status. *J Chromatogr* 337:249-258
37. National Research Council (1989) Recommended dietary allowances. 10th Edition. National Academy Press, Washington DC
38. Nelson KB, Ellenberg JH (1981) Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 68:35-44
39. Pinelli A, Ossi C, Colombo R, Tofanetti O, Spazzi L (1984) Experimental convulsions in rats by intraventricular administration of kynurenone and structurally related compounds. *Neuropharmacology* 23:333-337
40. Pulkkinen MO, Salminen J, Virtanen S (1978) Serum vitamin B₆ in pure pregnancy depression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 57:471-472
41. Roepke JLB, Kirksey A (1979) Vitamin B₆ nutriture during pregnancy and lactation. II. The effect of long-term use of oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 32:2257-2264
42. Roepke JLB, Kirksey A (1982) Priorities of mothers and their infants for vitamin B₆ during gestation. *Fed Proc* 41:469 (abstr)
43. Roepke JLB, Kirksey A (1979) Vitamin B₆ nutriture during pregnancy and lactation. I. Vitamin B₆ intake, levels of the vitamin in biological fluids, and condition of the infant at birth. *Am J Clin Nutr* 32:2249-2256
44. Schuster K, Bailey LB, Mahan CS (1981) Vitamin B₆ status of low-income adolescent and adult pregnant

- women and the condition of their infants at birth. *Am J Clin Nutr* 34:1731–1735
45. Schuster K, Bailey B, Mahan CS (1984) Effect of maternal pyridoxine HCl supplementation on the vitamin B₆ status of mother and infant and on pregnancy outcome. *J Nutr* 114:977–988
46. Sharma SK, Dakshinamurti K (1992) Seizure activity in pyridoxine-deficient adult rats. *Epilepsia* 33:235–247
47. Wasyczuk A, Kirksey A, Morré DM (1983) Effects of maternal vitamin B₆ deficiency on specific regions of developing rat brain: the extrapyramidal motor system. *J Nutr* 113:746–754
48. West KD, Kirksey A (1976) Influence of vitamin B₆ intake on the content of the vitamin in human milk. *Am J Clin Nutr* 29:961–969
49. Winick M (1989) Nutrition, pregnancy, and early infancy. William & Wilkins, Baltimore, MD
50. Winston F (1973) Oral contraceptives, pyridoxine, and depression. *Am J Psychiat* 130:1217–1221