

# Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr

Berthold Koletzko<sup>1</sup>  
Klaus Pietrzik<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Der Großteil der Bevölkerung erreicht mit der üblichen Ernährungsweise nicht die zur Gesundheitsprävention empfohlene Zufuhr von Folsäure. Eine angemessene Folatversorgung in der Frühschwangerschaft kann die Häufigkeit angeborener Neuralrohrdefekte (Inzidenz circa 1,5/1 000 Schwangerschaften) um etwa 70 bis 75 Prozent senken, in etwa gleichem Maße werden auch Schwangerschaftsabbrüche aufgrund pränatal erkannter Neuralrohrdefekte vermindert. Tatsächlich erhalten aber nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame perikonzeptionelle Folatzufuhr. Eine Folatsubsupplementierung erst nach Eintritt der Schwangerschaft, zum Beispiel aufgrund einer Tablettenempfehlung bei der ärztlichen Schwangerschaftsberatung, ist für eine effektive Prävention meist zu spät. Deshalb ist auch in Deutschland die gezielte Folsäureanreicherung von Grundnahrungs-

mitteln (beispielsweise Mehl, Salz), wie sie in anderen Ländern bereits praktiziert wird, dringend wünschenswert. Eine solche breitenwirksame Verbesserung der Folsäureversorgung lässt weitere gesundheitspräventive Effekte für die Allgemeinbevölkerung erwarten, insbesondere auch eine Senkung der Morbidität und Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**Schlüsselwörter:** Folsäuretherapie, Demenz, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Prävention, Homocysteinstoffwechsel, Schwangerschaft

## Summary

### Medical Importance of Dietary Supplementation with Folate

With current dietary habits the daily allowance of folate recommended for health prevention is not met in the majority of the German

population. An adequate folate supply during early pregnancy has been shown to reduce the incidence of neural tube defects (currently about 1.5/1 000 pregnancies in Germany) by 70 to 75 per cent, and terminations of pregnancies following prenatal diagnosis of these congenital malformations could be reduced to a similar degree. Initiation of folic acid supplement use initiated after the diagnosis of pregnancy is usually too late to achieve effective neural tube defect prevention. A better and highly desirably alternative is folate supplementation of staple diet. This is also expected to give rise to further benefits in the population at large, in particular a reduction of cardiovascular disease morbidity and mortality.

**Key words:** folate therapy, dementia, cleft lip, cleft palate, prevention, homocystein metabolism, pregnancy

Folat ist ein wasserlösliches Vitamin, das in den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts entdeckt und in seiner Struktur aufgeklärt wurde. Der Name Folat leitet sich vom lateinischen Begriff „folium“, das Blatt, ab, da das Vitamin zuerst aus Spinat isoliert wurde. Für die Vitaminwirkung sind verschiedene Folatverbindungen verantwortlich.

## Folsäure/Folat

Natürliche Folate bestehen aus einem Pteridin- und einem para-Aminobenzoensäurering, an dessen Carboxylende bis zu acht Glutaminsäurereste gebunden sind (Pteroylpolyglutamate). Neben der Länge der Glutamylkette unterscheiden sich die natürlichen Folate im Hydrierungsgrad des Pteridinrings sowie in der Bindung verschiedener C<sub>1</sub>-Einheiten an N-5 und N-10. Dagegen enthält die synthetisch hergestellte, in Arzneimitteln und zur Nahrungsergänzung eingesetzte Folsäure nur einen Glutaminsäurerest und zählt damit zu den Pteroylmonoglutamaten. Außerdem ist sie die Form des Vitamins mit der höchsten Oxidationsstufe.

### Folatvorkommen in der Nahrung

Folate kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor. Vor allem Blattgemüse weist einen hohen Gehalt auf. Gute Folatquellen sind Spinat, Salate, Weißkohl, Tomaten, Orangen, Leber und Getreide. Mit der heute üblichen Ernährungsweise werden frisches Obst und Gemüse in zu geringen Mengen verzehrt; die Versorgung der Bevölkerung mit Folat ist unzureichend (25, 26).

### Resorption und Stoffwechsel

In der Nahrung liegen Folate zum großen Teil als Pteroylpolyglutamate vor. Diese müssen zunächst von einer Carboxypeptidase im Bürstensaum der Mukosazellen zu Pteroylmonoglutamaten hydrolysiert werden, bevor sie im Darm hauptsächlich durch aktiven

Transport resorbiert werden. Die Resorption wird durch Glucose und Na<sup>+</sup> stimuliert und folgt einer Sättigungskinetik, wobei ein pH-Wert von 6,0 am günstigsten ist. Zu einem Teil erfolgt auch passive Diffusion (4).

Nach dem Transport von überwiegend nichtmethylierten Folaten zum Hauptspeicherorgan Leber kommt es hier zur Umwandlung in die methylierte Form. Der Weitertransport in die Zellen erfolgt vorwiegend als 5-Methyl-Tetrahydrofolat (THF) an Albumin und  $\alpha$ -Makroglobulin gebunden. Nach der Aufnahme in die Zellen wird 5-Methyl-THF demethyliert und in die Polyglutamatform umgewandelt. An der Demethylierung sind die Aminosäure Homocystein sowie ein Enzym, welches Vitamin B<sub>12</sub> als Coenzym benötigt, beteiligt. Die enge Verbindung des Folatstoffwechsels mit dem des Homocysteins ist präventivmedizinisch sehr bedeutsam.

Täglich werden 10 bis 90  $\mu$ g Folat von der Galle in den Darm ausgeschieden und von dort nahezu vollständig rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Bei normaler Folataufnahme werden täglich etwa 1 bis 12  $\mu$ g in Form ver-

<sup>1</sup> Dr. von Haunersches Kinderspital (Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt), Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

<sup>2</sup> Institut für Ernährungswissenschaft (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Peter Stehle), Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

schiedener folatwirksamer Verbindungen wie 5-Methyl-THF und 10-Methyl-THF sowie inaktiver Abbauprodukte wie Pteridin renal ausgeschieden. Die Bedeutung der fäkalen Ausscheidung kann nicht beurteilt werden, da mit den Fäzes auch immer endogen gebildete Folate aus der im Darm stattfindenden mikrobiellen Folatbiosynthese ausgeschieden werden (4, 34).

Tetrahydrofolate und ihre Derivate sind Koenzyme für zahlreiche Stoffwechselfvorgänge. Sie fungieren als Akzeptor und Überträger von C<sub>1</sub>-Resten wie Hydroxymethyl- und Formylgruppen und werden daher unter anderem bei der Umwandlung von Serin in Glycin sowie im Histidin- und Tryptophanstoffwechsel benötigt. Folate sind an der Purin- und Pyrimidinsynthese beteiligt. Sie sind daher sehr wichtig für die DNA- und RNA-Synthese sowie für die Zellteilung beziehungsweise Zellneubildung (4). Auch bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin wird eine C<sub>1</sub>-Gruppe übertragen. In Form von S-Adenosylmethionin (SAM) ist Methionin selbst ein wichtiger Methylgruppendonor. Bei SAM-abhängigen Methylierungsreaktionen entsteht als Zwischenprodukt immer die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein.

**Homocysteinestoffwechsel** – Homocystein kann in Abhängigkeit von Folat und Vitamin B<sub>12</sub> zu Methionin remethyliert oder in zwei Schritten unter Beteiligung von Vitamin B<sub>6</sub> zu Cystein transsulfuriert werden. Bei unzureichender Versorgung mit Folat und/oder den Vitaminen B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub> wird der Homocysteinestoffwechsel behindert, sodass es zum Anstieg der HomocysteinKonzentration im Blut kommen kann (4).

Von verschiedenen Autoren werden unterschiedliche Grenzwerte für die Definition erhöhter HomocysteinKonzentrationen angegeben. Die American Heart Association hat den Zustand der Hyperhomocysteinämie durch folgende Konzentrationen in Plasma definiert: 16 bis 30 µmol/L (moderat), 31 bis 100 µmol/L (mittel) beziehungsweise > 100 µmol/L (schwer) (59). Eine Konzentration von mehr als 10 µmol/L wird bei Personen mit prämaternen kardiovaskulären Erkrankungen in der persönlichen beziehungsweise fami-

liären Anamnese bereits als kritisch angesehen (4). Auch die D-A-CH-Liga (D-A-CH, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung und Schweizerische Vereinigung für Ernährung) Homocystein sieht bei Homodysteinwertenzwischen 10 und 12 µmol/L, sofern weitere Risikofaktoren vorliegen, beziehungsweise allgemein ab 12 µmol/L Handlungsbedarf (93).

Die HomocysteinKonzentration im Blut kann als ein Indikator für die Folatversorgung herangezogen werden.



Der Zusammenhang zwischen der Folat-/Folsäureversorgung und dem Homocystein Spiegel wird unter anderem durch die im Folgenden zitierten Studienergebnisse gestützt.

Ubbink et al. zeigten bereits 1993, dass Studienteilnehmer mit moderat erhöhtem Homocystein Spiegel signifikant geringere Plasmakonzentrationen an Folat, Cobalamin und Pyridoxal-5-Phosphat aufwiesen. Die Gabe eines Supplements mit 1 mg Folsäure, 12,2 mg Pyridoxal-HCL und 0,4 mg Cyanocobalamin normalisierte den Homocystein Gehalt des Plasmas (102). Auch in einer bayerischen Studie von Rauh et al. korrelierte die HomocysteinKonzentration invers mit der Konzentration von Vitamin B<sub>12</sub> sowie Folat im Blut, sowie positiv mit der fettfreien Körpermasse und der Konzentration von Serumkreatinin (74).

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse von zwölf randomisierten kontrollierten Studien ergab, dass die tägliche Gabe von 0,5 bis 5 mg Folsäure eine mittlere

Reduktion des Homocysteinspiegels um 25 Prozent bewirkte (46). Der Effekt konnte durch die zusätzliche Gabe von durchschnittlich 0,5 mg Vitamin B<sub>12</sub> um sieben Prozent verstärkt werden. Außerdem zeigte sich, dass die Reduktion des Homocysteinspiegels bei hohen Ausgangskonzentrationen effektiver war. Vitamin B<sub>6</sub> hatte in den ausgewerteten Studien keinen Einfluss auf den Homocysteinspiegel.

Eine gepoolte Analyse von Studien mit jungen Frauen zeigte, dass bei diesem Kollektiv mit Homocysteinspiegeln von im Mittel 8 µmol/L die kombinierte Gabe von Folsäure zusammen mit Vitamin B<sub>6</sub> und/oder Vitamin B<sub>12</sub> zu einer deutlicheren Senkung des Homocysteinspiegels führte als die Gabe von Folsäure allein (12).

Im Zusammenhang mit erhöhten Homocysteinspiegeln werden aber auch genetische Ursachen diskutiert: Stark erhöhte Homocysteinspiegel sind die Folge des Defektes der Cystathionin-β-Synthase (Homocystinurie), während leicht erhöhte Homocysteinspiegel bei Personen auftreten, die homozygot für die thermolabile Variante des Enzyms Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) sind. Durch einen Basenaustausch von C zu T ist die Aktivität des Enzyms bei diesen Genträgern reduziert. Die homozygote Variante tritt weltweit bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung auf, was leicht erhöhte Homocysteinspiegel zur Folge hat. Circa 40 Prozent sind heterozygote Merkmalsträger und weisen keine erhöhten Homocysteinspiegel auf.

### Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit der in der Nahrung vorkommenden Folate variiert in Abhängigkeit vom Mono-/Polyglutamatverhältnis in beachtlichem Umfang (4). Während die Monoglutamate nahezu quantitativ resorbiert werden (> 90 Prozent), ist die Bioverfügbarkeit der Polyglutamate mit circa 50 Prozent deutlich geringer (27). Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, der Öster-

reichischen Gesellschaft für Ernährung, der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung und der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (D-A-CH) wurde aufgrund der unterschiedlichen Resorption der folatwirksamen Verbindungen der Begriff der Folat-Äquivalente eingeführt, der in Anlehnung an die neue Praxis in den USA folgendermaßen definiert wird: 1 µg Folat-Äquivalent wird gleichgesetzt mit 1 µg Nahrungsfolat und entspricht 0,5 µg synthetischer Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure [PGA]) (27).

## Bedeutung von Folsäure für die Gesundheit

### Schwangerschaft

**Neuralrohrdefekte** – Neuralrohrdefekte sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Zentralnervensystems. Der Verschluss des Neuralrohres erfolgt bereits vier Wochen nach der Konzeption (zwischen dem 22. und 28. Schwangerschaftstag) beziehungsweise etwa sechs Wochen nach dem ersten Tag der letzten Menstruation (52). Bei Störungen des Neuralrohrschlusses kommt es zu Neuralrohrdefekten (NRD) wie Spina bifida, teilweise mit Meningozele oder Meningomyelozele (*Abbildung*), zu Anenzephalien und Enzephalozelen.

Kinder mit Anenzephalus haben praktisch keine Überlebenschancen. Lebend geborene Kinder mit einer Spina bifida, Meningozele oder Meningomyelozele haben heute gute Lebenschancen, wenngleich sie selbst bei optimaler Versorgung aufgrund neurologischer Beeinträchtigungen häufig lebenslang behindert sind. Das Ausmaß und die Folgen der neurologischen Störungen sind von der Lokalisation der spinalen Läsion abhängig. Zwei Drittel der Kinder und Erwachsenen sind aufgrund von Muskellähmungen rollstuhlabhängig. Sie zeigen Schädigungen der Extremitäten, der Wirbelsäule sowie des harnableitenden Systems, und in etwa drei Viertel der Fälle entwickeln sie auch eine Erweiterung der Hirnräume (Hydrozephalus).

In Deutschland werden jährlich etwa 470 bis 800 Säuglinge mit NRD lebend

geboren, die Häufigkeit liegt damit bei circa einem Fall pro 1 000 Neugeborenen. Bei weiteren 500 Schwangerschaften erfolgt nach einer pränatalen Diagnose, die meist durch Ultraschall gestellt wird, ein Abbruch der Schwangerschaft (4). Bei Frauen, die bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt hatten, ist die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei einer weiteren Schwangerschaft um das zehn- bis 20-fache erhöht (4, 79).



**Abbildung:** Meningomyelozele bei einem Neugeborenen vor operativer Deckung. Durch adäquate Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft hätte die Fehlbildung mit 70- bis 75-prozentiger Wahrscheinlichkeit verhindert werden können.

Bereits 1965 wurde die Rolle der Folsäure bei der Genese von NRD thematisiert (44). Seit 1981 verdichten sich die Hinweise dafür, dass eine ausreichende Folat-/Folsäureversorgung von Schwangeren während der kritischen Phase des Neuralrohrschlusses das Risiko für Fehlbildungen des Neuralrohres beim Embryo deutlich vermindern kann (18, 21, 91, 77, 100). Der Mechanismus für den protektiven Einfluss der Folsäure auf die Entstehung von NRD ist noch nicht geklärt. Möglicherweise spielt das neurotoxische Homocystein eine entscheidende Rolle (4). Hinweise auf einen solchen Zusammenhang gibt die Tatsache, dass der weit verbreitete Genpolymorphismus C 677 T der Me-

thylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) mit erhöhten Homocysteinspiegeln im Blut einhergeht und bei etwa zehn Prozent der Normalbevölkerung zu finden ist, bei Müttern von Kindern mit Spina bifida jedoch häufiger vorkommt (99).

Eine Reihe von Studienergebnissen bestätigen Vermutungen über einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Folsäure beziehungsweise der Nahrungsfolatversorgung und dem NRD-Risiko sowohl für die Primärprävention als auch zur Senkung des Wiederholungsrisikos.

- **Fall-Kontroll-Studien:** In vier von fünf Fall-Kontroll-Studien, in denen ein Multivitaminpräparat mit Folsäure in einer Dosierung von 0,36 bis 0,8 mg pro Tag perikonzeptionell verabreicht wurde, konnte eine Reduktion des NRD-Risikos um 35 bis 75 Prozent nachgewiesen werden (11, 66, 87, 109). In einer Studie wurde kein Zusammenhang beschrieben (61).

In einer irischen Fall-Kontroll-Studie wurde eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Folatgehalt der Erythrozyten und dem Risiko für NRD gezeigt. Frauen mit dem niedrigsten Folatgehalt (< 150 µg/L) in den Erythrozyten hatten ein achtfach höheres Risiko, ein Kind mit NRD zu gebären, als Frauen in der Gruppe mit den höchsten Folatgehalten (22).

- **Prospektive Kohortenstudien:** In einer großen prospektiven Kohortenstudie wurden Frauen in der 16. Schwangerschaftswoche befragt, ob sie Vitaminpräparate mit oder ohne Folsäure eingenommen hatten. Eine Einnahme von folsäurehaltigen Präparaten in den ersten sechs Wochen der Schwangerschaft ging mit einer Risikoreduktion um 70 Prozent einher. Die Einnahme von Folsäure erst ab der siebten Schwangerschaftswoche zeigte keine Risikoreduktion (62).

In einer anderen Studie mit 23 228 Frauen wurde mittels linearer Regression berechnet, dass eine zusätzliche Zufuhr von 500 µg Folat-Äquivalenten pro Tag (Berücksichtigung von Nahrungsfolat und Folsäure aus Supplementen) die Prävalenz von NRD um 0,78 Fälle pro 1 000 Geburten reduzierte (95-Prozent-Konfidenzintervall [CI] = 0,47 bis 1,09). Im Vergleich zu der Gruppe der



Frauen mit der geringsten Zufuhr an Folat-Äquivalenten (0 bis 149 µg/d) war die NRD-Rate in der Gruppe mit der höchsten Zufuhr ( $\geq 1\ 200\ \mu\text{g/d}$ ) um 77 Prozent verringert ( $p = 0,016$  für linearen Trend) (63).

- **Interventionsstudien:** Czeizel et al. (21, 20) führten im Rahmen des Ungarischen Familienplanungsprogramms eine randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie mit 5 502 schwangeren Frauen durch. Eine Gruppe ( $n = 2\ 819$ ) erhielt mindestens einen Monat vor der Empfängnis sowie mindestens zwei Monate danach ein Multivitaminpräparat mit 800 µg Folsäure, die Kontrollgruppe bekam ein Präparat, das Kupfer, Mangan, Zink und Vitamin C in Spuren enthielt. In der mit Folsäure supplementierten Gruppe trat kein Fall von NRD auf, während in der Kontrollgruppe sechs Fälle beobachtet wurden ( $p = 0,014$ ) (21, 20). Die isolierte Gabe einer hohen Dosis an Folsäure (6 mg/d) senkte das Risiko weniger effektiv als die Kombination von Folsäure mit anderen Nährstoffen (19).

In Nordchina, einer Gegend mit hoher Inzidenz von NRD, führte bei Frauen im gebärfähigen Alter die isolierte Gabe von 400 µg Folsäure pro Tag zu einer Reduktion des NRD-Risikos um 79 Prozent. In Südchina, einer Region mit einer deutlich niedrigeren Inzidenz von NRD, wurde durch diese Maßnahme eine Abnahme um 41 Prozent beobachtet (7).

- **Wiederholungsrisiko:** An der multizentrischen Medical Research Council Vitamin Study, die randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde, nahmen 1 817 Frauen teil, bei denen in einer früheren Schwangerschaft bereits ein NRD aufgetreten war. Die Teilnehmerinnen erhielten täglich 4 mg Folsäure ohne oder mit anderen Vitaminen und behielten dies im Falle einer Schwangerschaft in den ersten zwölf Wochen bei. In der Gruppe der Frauen, die Folsäure isoliert oder mit anderen Vitaminen erhalten hatten, war die Rate eines erneuten NRD um 72 Prozent niedriger als in den Gruppen ohne Folsäurezufuhr (Placebo beziehungsweise Multivitamine ohne Folsäure). Andere Vitamine als Folsäure zeigten keinen protektiven Effekt (65).

In einer weiteren, nicht randomisierten Interventionsstudie hatten Frauen,

die bereits ein Kind mit NRD geboren hatten, ein um 86 Prozent geringeres Risiko erneut ein Kind mit NRD zu bekommen, wenn sie in der Frühschwangerschaft ein Multivitaminpräparat mit 360 µg Folsäure eingenommen hatten (90). Laurence et al. und Vergel et al. konnten in zwei weiteren, jedoch kleineren Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe mit 4 beziehungsweise 5 mg Folsäure täglich (perikonzeptionelle Einnahme) Risikoreduktionen von 60 beziehungsweise 100 Prozent erzielen (54, 106).

Da nur etwa fünf Prozent aller NRD-Fälle Wiederholungsfälle sind (98) und viele Frauen ihre Schwangerschaft erst feststellen, wenn die kritische Phase der Neuralrohrstehung bereits abgeschlossen ist, ist eine NRD-Prävention für alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen oder nicht sicher ausschließen können, wichtig.

**Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten** – Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung möglicherweise auch das Risiko für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten reduziert werden kann. Als mögliche Mechanismen werden eine gestörte Methylierung der DNA sowie teratogene Wirkungen durch erhöhte Homocysteinspiegel diskutiert (105).

- **Fall-Kontroll-Studien:** In einer Fall-Kontroll-Studie wurde bei Frauen, die perikonzeptionell ein folsäurehaltiges Multivitaminpräparat einnahmen, ein um 50 Prozent geringeres Risiko festgestellt, ein Kind mit Lippenspalte und/oder Gaumenspalte zu gebären, wenn diese die einzige Fehlbildung war (88).

Der Zusammenhang zwischen Polymorphismen der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) und dem Auftreten oraler Spalten wurde in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Trägerinnen des Genotyps MTHFR 677 TT, die perikonzeptionell keine Folsäure aufgenommen hatten oder eine geringe Folataufnahme über die Nahrung zeigten oder auf die beides zutraf, hatten ein erhöhtes Risiko, ein Kind mit Lippen- und/oder Gaumenspalte zu gebären (odds ratios [OR] = 5,9; 2,8 beziehungsweise 10,0). Fast siebenfach erhöht war dieses Risiko für Mütter mit dem Geno-

typ MTHFR 1298 CC, die keine Supplemente eingenommen hatten und wenig Folat über die Nahrung aufnahmen (OR = 6,5) (105). Bei dem Polymorphismus MTHFR A 1298 C ist die Aktivität des Enzyms ebenfalls verringert, jedoch treten keine erhöhten Homocysteinkonzentrationen beziehungsweise erniedrigte Folatspiegel im Plasma auf.

Hayes et al. konnten in einer weiteren Fall-Kontroll-Studie keinen Zusammenhang zwischen einer perikonzeptionellen Supplementierung mit Folsäure und dem Auftreten oraler Spaltbildungen demonstrieren (41).

- **Interventionsstudien:** Die Ergebnisse einer Interventionsstudie zeigen, dass die tägliche Einnahme von 10 mg Folsäure plus einem nicht folsäurehaltigen Multivitaminpräparat (Dosierung etwa in Höhe der empfohlenen Nährstoffzufuhr) über mindestens zwei Monate vor sowie drei Monate nach der Konzeption das Risiko der Wiederholung von Lippenspalten mit oder ohne Gaumenspalte um 65 Prozent reduzierte (97). Untersucht wurden 221 Mütter, die entweder bereits ein betroffenes Kind hatten oder bei denen Mutter oder Vater selbst eine solche Fehlbildung aufwies. Die Vergleichsgruppe bestand aus 1 901 Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Kind mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte, die kein Supplement erhielten.

In einer Übersichtsarbeit zu den bisherigen Daten halten Hartridge et al. fest, dass aussagekräftigere Untersuchungen nötig seien, um einen solchen Zusammenhang zu beweisen (40).

**Angeborene Herzfehler** – Durch die Gabe von Folsäure beziehungsweise folsäurehaltigen Multivitaminpräparaten scheint auch die Vermeidung angeborener Herzfehler möglich. In der randomisierten Ungarn-Studie fanden Czeizel und Dudas eine 52-prozentige Reduktion im Auftreten angeborener kardiovaskulärer Defekte bei Kindern von Müttern, die perikonzeptionell folsäurehaltige Multivitaminpräparate eingenommen hatten, im Vergleich zu denen, die ein Placebo bekommen hatten (20). In einer späteren Studie, die ebenfalls von Czeizel durchgeführt wurde, war die Reduktion der Herzfehler signifikant; deutlicher sogar als für NRD (zitiert bei 64).

Eine im Vergleich zur Placebogruppe signifikante Reduktion des Risikos

um 35 Prozent für Fehlbildungen der großen Gefäße zeigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie bei Kindern, deren Mütter perikonzeptionell folsäurehaltige Multivitaminpräparate eingenommen hatten (86).

In einer bevölkerungsweiten Fall-Kontroll-Studie der Centers for Disease Control (CDC) in Atlanta (USA) aus Daten von 1968 bis 1980 wurde eine signifikante Risikoreduktion um 43 Prozent für Fehlbildungen der großen Gefäße festgestellt, wenn ein (folsäurehaltiges) Multivitaminpräparat in der perikonzeptionellen Phase eingenommen worden war. Die Autoren weisen darauf hin, dass sie die Wirkung einzelner Komponenten des Präparates nicht untersuchen konnten (9).

**Angeborene Fehlbildungen der Harnwege** – Bei Müttern, die perikonzeptionell Multivitaminpräparate nahmen, war das Risiko für Harnwegsfehlbildungen des Kindes um 85 Prozent reduziert. Dafür wurden 118 Fälle des Washington State Birth Defect Registers (1990 bis 1991) mit 369 Kontrollen ohne Fehlbildungen verglichen (56). Da die Entwicklung der Harnwege im Gegensatz zum Neuralrohr erst in der 16. bis 20. Schwangerschaftswoche abgeschlossen ist, konnten Li et al. auch dann noch einen Trend für die Reduktion von Fehlbildungen feststellen, wenn folsäurehaltige Multivitaminpräparate erst im zweiten Trimester der Schwangerschaft verabreicht worden waren.

**Akute lymphoblastische Leukämie** – Eine australische Studie erbrachte im Jahr 2001 das Ergebnis, dass eine Folsäuresupplementierung während der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko einer akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes reduzieren kann. 83 Kinder mit lymphoblastischer Leukämie und 166 Kontrollen wurden in die Untersuchung aufgenommen. Es zeigte sich, dass die Einnahme von Eisen- und Folsäuresupplementen zur Anämieprävention bei Schwangeren das Risiko einer Erkrankung des Kindes an lymphoblastischer Leukämie signifikant reduzierte ( $p = 0,0042$ ). Nach Ansicht der Autoren scheint eher die Folsäure als das Eisen protektiv zu wirken, da eine alleinige Eisengabe keine positive Wirkung auf die Erkrankungshäufigkeit zeigte (96).

**Trisomie 21** – Eine Hypomethylierung der DNA in der zentromeren Region begünstigt eine Non-Disjunction und kann somit zu Trisomie 21 führen (64). In der Ungarn-Studie von Czeizel et al. zeigten fünf Kinder der Kontrollgruppe, aber nur zwei in der Vitamingruppe ein Down-Syndrom (wegen kleiner Fallzahl nicht signifikant) (17). Messungen des Homocysteinspiegels bei Müttern von Kindern mit Trisomie 21 ergaben durchschnittlich höhere Werte, und Mütter mit der MTHFR-Mutante C 677 T auf einem oder beiden Genen zeigten eine 2,6-fach höhere Prävalenz von Kindern mit Down Syndrom (95-Prozent-CI: 1,2 bis 5,8) (50).

**Folsäureantagonisten und Schwangerschaft** – Die Kausalität der Assoziation von Folat/Folsäure und embryonalen Fehlbildungen wurde indirekt durch die Beobachtung bestätigt, dass während der Frühschwangerschaft eingenommene Folsäureantagonisten zum gleichen Fehlbildungsmuster führen, wie durch Folsäuresupplementierung beziehungsweise ausreichenden Folatstatus verhindert werden kann: Herzfehler, orale Spalten, Harnwegsfehlbildungen, Neuralrohrdefekte (42, 43). Wie die Autoren in einer großen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie gezeigt haben, beläuft sich das relative Risiko für die diversen Fehlbildungen auf das vier- bis mehr als siebenfache der Kontrollgruppe.

Diese Beobachtungen müssten zur Konsequenz führen, dass Folsäureantagonisten während der ersten drei Schwangerschaftsmonate nach Möglichkeit vermieden werden. Ist die Einnahme zwingend nötig, sollte sie nur unter gleichzeitiger Verabreichung von 5 mg Folsäure täglich erfolgen.

### Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Neben den gefäßschädigenden Einflüssen durch Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Übergewicht, mangelnde Bewegung und Stress wurde lange Zeit das Cholesterin als Hauptrisikofaktor der Atherosklerose diskutiert.

Auf diese altbekannten Faktoren können nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aber nur 50 Prozent aller atherosklerotischen Erkran-

kungen zurückgeführt werden. Inzwischen ist auch die Hyperhomocysteinämie als unabhängiger Risikofaktor atherosklerotischer Erkrankungen anerkannt.

**Homocystein als Risikofaktor** – Erste Hinweise für einen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinkonzentrationen im Blut und dem Auftreten von Gefäßerkrankungen haben Patienten mit der angeborenen Stoffwechselerkrankung Homocystinurie gegeben. Die dabei auftretenden hohen Homocysteinwerte können schon in jungen Jahren zu atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen und zu Thrombosen führen, wodurch bereits im Vorschulalter Schlaganfälle auftreten können (35, 59).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Bedeutung des Homocysteinspiegels als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung untersucht.

Inzwischen ist dieser Zusammenhang durch die Ergebnisse von mehr als 20 Fall-Kontroll-Studien erwiesen. Das erhöhte Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei Personen mit Hyperhomocysteinämie ist in großen prospektiven Studien untersucht worden.

So wurde in der Physicians' Health Study aufgrund der Beobachtungen bei 14 916 Männern geschätzt, dass sieben Prozent der im Laufe von fünf Jahren aufgetretenen 271 Herzinfarkte auf erhöhte Homocysteinspiegel zurückgeführt werden konnten (92). In der Framingham Heart Study wurde außerdem ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und einer Karotisstenosierung gezeigt (84).

Eine von Boushey et al. 1995 veröffentlichte Metaanalyse von 38 zwischen 1988 und 1994 durchgeführten epidemiologischen Studien ergab, dass etwa zehn Prozent des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Bevölkerung auf einen erhöhten Homocysteinspiegel zurückzuführen ist (10): Eine Erhöhung des Homocysteinspiegels um 5  $\mu\text{mol/L}$  ging mit einer Risikosteigerung um 60 Prozent bei Männern und um 80 Prozent bei Frauen einher. Das ist vergleichbar mit der risikosteigernden Wirkung einer um 0,5 mmol/L erhöhten Cholesterinkonzentration.  $\blacktriangleright$

Auch die Auswertung des European Union Concerted Action Projects, einer Studie mit 750 Fällen kardialer, zerebraler und peripherer Gefäßkrankheiten sowie 800 Kontrollen, führte zu vergleichbaren Ergebnissen (39).

Aufgrund der Resultate einer holländischen Studie mit 269 Thrombosepatienten und gleicher Anzahl gesunder Kontrollen wird vermutet, dass erhöhte Homocysteinspiegel auch einen Risikofaktor für venöse oder arterielle Thrombosen darstellen. Diese Assoziation war bei Frauen stärker als bei Männern und stieg mit dem Alter an (23, 70).

Der Mechanismus für die gefäßschädigenden Effekte hoher Konzentrationen an Homocystein ist noch nicht geklärt. Diskutiert wird eine chemische Modifikation von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL), die die Bildung von so genannten Schaumzellen begünstigen kann. Außerdem trägt Homocystein vermutlich zur Endothelzellsdesquamation sowie zur Steigerung von Blutgerinnungsprozessen und zur Verminderung der Fibrinolyse durch erhöhte Bindung von Lipoprotein(a) an Fibrin bei (35, 72).

Zur Prävalenz erhöhter Homocysteinwerte in Deutschland liegen bisher keine Daten vor. Im Rahmen eines Bayerischen Gesundheits- und Ernährungssurveys wurden eine Gruppe von 257 Schulkindern sowie ihre Eltern untersucht. Eine moderate Hyperhomocysteinämie ( $\text{Hcy} > 15 \mu\text{mol/L}$ ) wurde bei sieben Prozent der Erwachsenen, aber bei keinem der Kinder festgestellt. Männer wiesen signifikant höhere Homocysteinspiegel auf als Frauen ( $p < 0,0001$ ) (74).

**Einfluss von Folsäure/Folat auf den Homocysteinspiegel und kardiovaskuläre Erkrankungen** – Ursachen einer erhöhten Homocysteinkonzentration können sowohl Enzymdefekte als auch ein Mangel an den Vitaminen  $\text{B}_6$ ,  $\text{B}_{12}$  oder Folat sein.

In der Nurses' Health Study, in der Amerikanerinnen 14 Jahre lang regelmäßig zu ihren Ernährungsgewohnheiten und ihrem Gesundheitsstatus befragt wurden, zeigte die Auswertung der Daten von mehr als 80 000 Teilnehmerinnen, dass Frauen mit der niedrigsten Aufnahme an Folat und Vitamin  $\text{B}_6$  das höchste Risiko für eine Herz-Kreislauf-

Erkrankung aufwiesen. Frauen in der höchsten Quintile der Folat- und Vitamin- $\text{B}_6$ -Aufnahme zeigten ein um 45 Prozent reduziertes Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung im Vergleich zu Frauen in der niedrigsten Quintile (78).

In einer weiteren großen epidemiologischen Studie aus den USA, der NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study mit 9 764 zu Studienbeginn gesunden Teilnehmern, stand die Aufnahme von Folat mit der Nahrung signifikant invers in Beziehung zum Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen sowie Schlaganfällen. Eine Zufuhr von mindestens  $300 \mu\text{g}$  Folat täglich bedeutete hier ein um 20 Prozent geringeres Risiko für Schlaganfälle beziehungsweise ein um 13 Prozent niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Personen, die weniger als  $136 \mu\text{g}$  Folat täglich aufnahmen (5).

Im Busselton Health Survey, einer Kohortenstudie des Jahres 1969 mit einem Follow-up über ein Zeitraum von 29 Jahren, konnten die Daten von 1 419 Männern und 1 531 Frauen keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen Serum- beziehungsweise Erythrozytenfolatkonzentration, Vitamin  $\text{B}_{12}$  im Serum und der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen liefern (48). Neben methodischen Schwächen der Studie ist festzuhalten, dass Folat beziehungsweise der direkte inverse Zusammenhang von Folatstatus und Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Vordergrund gestellt wurden; nicht die mögliche Reduktion des Risikos für diese Krankheiten über die Senkung erhöhter Homocysteinspiegel. Auch führt ein Folatmangel nicht zwangsläufig zu erhöhten Homocysteinspiegeln.

Erste therapeutische Interventionsstudien mit Patienten nach operativen Eingriffen an den Herzkranzgefäßen zeigten, dass die Senkung des Homocysteinspiegels mit Folsäure, Vitamin  $\text{B}_6$  und Vitamin  $\text{B}_{12}$  die Restenose-Rate sowie weitere Komplikationen verringerte (81, 82).

Wald et al. kamen in einer Metaanalyse aufgrund der Vergleichbarkeit der hochsignifikanten Ergebnisse von genetischen Studien, in denen das Auftreten der Mutation MTHFR C 677 T mit einbezogen wurde, und prospektiven

Studien mit unterschiedlichen Einfluss- und Fehlermöglichkeiten sowie den Resultaten erster Interventionsstudien zu dem Schluss, dass die Beziehung zwischen Homocystein und kardiovaskulären Erkrankungen kausal ist. Für eine Absenkung des Homocysteinspiegels um  $3 \mu\text{mol/L}$  durch Folsäuregaben errechneten die Autoren eine Risikominderung für eine koronare Herzkrankheit um 16 Prozent (95-Prozent-CI: 11 bis 20 Prozent), für tiefe Venenthrombosen um 25 Prozent (95-Prozent-CI: 8 bis 38 Prozent) und für einen Hirnschlag um 24 Prozent (95-Prozent-CI: 15 bis 33 Prozent) (108).

Bereits 1995 berechnete man in den USA anhand der bis dato vorliegenden Ergebnisse, dass durch eine verbesserte Folat-/Folsäurezufuhr die Zahl der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Personen über 45 Jahren um bis zu 50 000 Fälle pro Jahr reduziert werden könnte (10). Für Deutschland wurde auf der Grundlage dieser Zahl eine mögliche Reduktion um bis zu 15 000 Todesfälle jährlich geschätzt, wobei einzelne Interventionsmaßnahmen als unterschiedlich effektiv angesehen wurden (13). Bei den Berechnungen wird von einem Nutzen einer Supplementierung mit Folsäure bei einem Homocysteinspiegel  $> 10 \mu\text{mol/L}$  ausgegangen.

Anhand der dargelegten Studienergebnisse und der Tatsache, dass in Deutschland im Jahr 2001 Kreislauferkrankungen für 47,2 Prozent aller Todesfälle verantwortlich waren und damit Todesursache Nummer eins sind (94), wird die mögliche Relevanz einer adäquaten Folat- beziehungsweise Folsäureaufnahme deutlich, auch wenn die Ergebnisse großer Interventionsstudien zu deren kardioprotektiver Wirkung noch ausstehen. Aufgrund des Mangels an evidenzbasierten Daten sind bisher nur Analogschlüsse zu einem möglichen präventiven Potenzial möglich. Die Ergebnisse von derzeit laufenden Interventionsstudien bleiben abzuwarten.

### Maligne Erkrankungen

Es wird diskutiert, ob Folat aufgrund seiner Bedeutung für die DNA-Methylierung und die DNA-Strangstabilität über die Reparatur von DNA-Strangbrüchen vor Krebserkrankungen schützt.



zen kann (4, 14). Die Bedeutung dieser Mechanismen wird durch die auf epidemiologischen Untersuchungen beruhende Beobachtung gestützt, dass bei dem weit verbreiteten Polymorphismus des Enzyms Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) das relative Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, erhöht ist. Ein inadäquater Folatstatus spielt dabei eine entscheidende Rolle. MTHFR katalysiert die Reaktion, die dafür entscheidend ist, ob Folat für die biologische Methylierung oder für die Nukleotidsynthese verwendet wird (14).

Die Auswertung von 32 epidemiologischen Studien zum Thema Folat und Krebserkrankungen zeigte einen inversen Zusammenhang zwischen der Folataufnahme beziehungsweise dem Folatstatus und dem Risiko für kolorektale Karzinome und (obwohl weniger eindeutig) Adenome (29).

Neben der Folatversorgung spielen offenbar auch der Alkoholkonsum und die Methioninaufnahme eine Rolle, denn in einigen der ausgewerteten Studien stellte eine niedrige Folataufnahme nur dann ein erhöhtes Risiko dar, wenn viel Alkohol konsumiert wurde beziehungsweise die Methioninaufnahme gering war: So wurde beispielsweise in der Nurses' Health Study ein Zusammenhang zwischen niedriger Folataufnahme und höherem Brustkrebsrisiko nur bei den Frauen beobachtet, die täglich mindestens 15 g Alkohol aufnahmen (112).

In der Nurses' Health Study, an der mehr als 88 000 Frauen teilnahmen, war die Einnahme von Multivitaminpräparaten mit mehr als 400 µg Folsäure über einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren mit einer 75-prozentigen Risikoreduktion für Dickdarmkrebs assoziiert (38).

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde der Zusammenhang zwischen dem Folatstatus und Pankreaskrebs bei 29 133 finnischen Rauchern im Alter von 50 bis 69 Jahren untersucht (95). Einbezogen wurden 126 Personen, die während der Beobachtungszeit Krebs des exokrinen Pankreas entwickelten, sowie 247 Kontrollen. Es wurde ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Serumfolatkonzentration und dem Risiko für Pankreaskrebs beobachtet.

## Depressionen und Demenzzustände im Alter

In Deutschland leben gegenwärtig fast eine Million Demenzzustände; zwei Drittel von ihnen sind von der Alzheimer Krankheit betroffen. Jährlich treten mehr als 200 000 Neuerkrankungen auf. Basierend auf Vorausberechnungen der Bevölkerungsentwicklung (zunehmende Zahl älterer Menschen) wird davon ausgegangen, dass sich die Zahl der Demenzzustände bis zum Jahr 2050 auf mehr als zwei Millionen Krankheitsfälle erhöht, sofern kein Durchbruch in der Prävention und Therapie gelingt (24).

Hinweise einer möglichen präventiven Bedeutung von Folatverbindungen findet man sowohl für kognitive Beeinträchtigungen im Alter, wie die Altersdemenz, als auch für depressive Störungen. Studien weisen darauf hin, dass auch hier erhöhte Homocysteinspiegel in der Pathogenese eine Rolle spielen könnten, sodass ein Mangel an den Vitaminen B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folat mögliche Risikofaktoren darstellen (4). Auch wenn Interventionsstudien noch fehlen, weisen epidemiologische Studien auf Zusammenhänge zwischen der Folatversorgung und kognitiven Erkrankungen hin. In der Framingham-Studie entwickelten von 1 092 Teilnehmern 111 eine Demenz. Eine Hyperhomocysteinämie (Homocysteinspiegel > 14 µmol/L) war mit einem zweifach erhöhten Alzheimerisiko verbunden. Ein Anstieg der Konzentration um 5 µmol/L führte zu einem signifikanten 40-prozentigen Anstieg des Demenzrisikos, während das Alzheimerisiko um 80 Prozent erhöht war (85).

Des Weiteren zeigte eine Studie mit 213 Patienten, die wegen depressiver Störungen in medikamentöser Behandlung waren, einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Folatspiegeln und dem Auftreten melancholischer Depressionen. Ein niedriger Folatstatus bedeutete hier außerdem eine verminderte Reaktion auf das Antidepressivum. Ursache sind möglicherweise Störungen im Einkohlenstofftransfer, die die Pathogenese depressiver Zustände beeinflussen (2, 32).

## Folatversorgung in Deutschland

### Empfohlene Zufuhr

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) und die verantwortlichen Institutionen in Österreich und der Schweiz empfehlen gesunden Erwachsenen eine tägliche Nahrungsfolat-zufuhr von 400 µg (27). In der Schwangerschaft wird eine höhere Zufuhr (600 µg/d) empfohlen, da der Bedarf durch besondere physiologische Umstände, wie Wachstum von Uterus und Embryo, erhöht ist. Dieser Wert stimmt mit den in den USA und Kanada gültigen Empfehlungen überein.

Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sollten zur Senkung des NRD-Risikos zusätzlich täglich 400 µg synthetische Folsäure aufnehmen, und zwar mindestens vier Wochen vor dem Zeitpunkt der Empfängnis sowie im ersten Drittel der Schwangerschaft. Hat eine Frau bereits ein Kind mit NRD geboren, wird die zusätzliche Einnahme von 4 mg synthetischer Folsäure pro Tag empfohlen (27, 52).

Auch Kinder in der Wachstumsphase könnten aufgrund der Funktion der Folate einen höheren Bedarf aufweisen. Wegen fehlender Untersuchungen zum Folatbedarf von Kindern wurde die empfohlene Zufuhr allerdings auf Basis der für Erwachsene erhobenen Befunde und Berücksichtigung weiterer Faktoren geschätzt.

### Versorgungslage der Bevölkerung

Eine den Empfehlungen entsprechende Folatzufuhr wird durch die heute in Deutschland übliche Kost kaum erreicht. Durch ausreichenden Verzehr von frischem Gemüse und Obst (folatreich sind insbesondere Orangen beziehungsweise Orangensaft) gemäß den Empfehlungen der Kampagne „Fünf am Tag“ ließe sich die Folatversorgung für einen großen Teil der Bevölkerung deutlich verbessern. Jedoch scheint die Mehrheit diesen Empfehlungen nicht nachzukommen. Hinzu kommen mögliche Verluste des Folatgehaltes von Lebensmitteln zwischen 30 und 90 Prozent durch Zubereitung (beispielsweise Ko-

chen) sowie Lagerung (4). Insgesamt stammt aber mehr als 60 Prozent der gesamten Folataufnahme aus Lebensmitteln, die ohne weitere Zubereitung verzehrt werden, sodass der Mittelwert der Zubereitungsverluste bei 35 Prozent liegt (27).

Nach Angaben des Ernährungsberichts 2000 beträgt die mittlere tägliche Folatzufuhr bei männlichen Personen 235 µg und bei weiblichen Personen 214 µg. Dies entspricht 61 beziehungsweise 55 Prozent der empfohlenen Zufuhr. Nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern und Jugendlichen liegen die mittleren Aufnahmemengen deutlich unter den Referenzwerten für eine bedarfsgerechte Zufuhr. Bei den unter 19-Jährigen wird in allen Altersgruppen im Schnitt nur circa die Hälfte der empfohlenen Werte erreicht (25, 26).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch der Ernährungssurvey 1998, der als Teil des Bundesgesundheits surveys 1998 die Nährstoffversorgung der deutschen Bevölkerung untersuchte und dabei auch die Folsäurezufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel mit einbezog, nicht aber die Aufnahme über angereicherte Lebensmittel. Unter Berücksichtigung eingenommener Supplemente liegt der Median der Folataufnahme mit 283 µg/d bei Männern beziehungsweise 238 µg/d bei Frauen immer noch deutlich unter der empfohlenen Zufuhr. Nach dieser Studie nehmen 18 Prozent der Männer sowie 25 Prozent der Frauen mindestens einmal pro Woche Nahrungsergänzungsmittel. 24 Prozent der Männer sowie 27 Prozent der Frauen erreichten aufgrund der regelmäßigen Einnahme von Supplementen durchschnittlich die von der DGE empfohlene Zufuhrhöhe für Folat. Sofern spezielle Folsäuresupplemente eingenommen wurden, erzielten 48 Prozent dieser Männer und 66 Prozent dieser Frauen die Zufuhrempfehlungen (6).

Häufig beschrieben wird ein Folatmangel bei Alkoholikern. Als Ursachen kommen neben Fehlernährung vor allem verminderte Resorption und vermehrte Ausscheidung infrage. Auch ein direkter toxischer Effekt des Alkohols auf den Folatmetabolismus wird diskutiert (4).

Verschiedene Erkrankungen wirken sich ebenfalls auf die Bedarfsdeckung mit Folat aus. Eine ungenügende Folataufnahme kann bei Patienten mit chronischer Hämodialyse aufgrund besonderer Diäten mit folatarren Nahrungsmitteln auftreten. Auch kann es zur Abdiffusion während der wiederholten Hämodialyse kommen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie) können eine gestörte Folatresorption zur Folge haben. Ein gesteigerter Folatbedarf besteht daneben in verschiedenen (patho-) physiologischen Situationen wie erhöhter Umsatz im Knochenmark bei chronischen Hämolyse. Schließlich wird die Folatversorgung durch Interferenzen mit verschiedenen Pharmaka beeinflusst, sodass die Bioverfügbarkeit beziehungsweise die Resorption von Folat beeinträchtigt sein können (4).

Die häufig unzureichende Versorgungslage (unter anderem von jungen Frauen) wird auch dadurch deutlich, dass eine Substitution mit Folsäure regelmäßig zu einer signifikanten Senkung des Homocysteinspiegels führte (15, 16). Zur Diagnostik eines Folsäuremangels sind prinzipiell auch Vitaminbestimmungen im Serum geeignet, wobei man sich bisher jedoch immer noch an den klassischen Grenzwerten von 7 bis 8 nmol/L orientiert. Niedrige Homocysteinspiegel (< 10 µmol/L) werden jedoch erst erreicht, wenn die bisherigen Normwerte in etwa verdoppelt würden (circa 15 nmol/L) (55). Für die Routinediagnose stehen unter anderem Radioimmuno-, Chemilumineszenz- und Enzymimmunoassays zur Verfügung, die vergleichbare Ergebnisse liefern.

### Empfehlungen zur Supplementierung

In Anbetracht der Bedeutung einer ausreichenden Folatversorgung für Schwangere zur Prävention von Neuralrohrdefekten und aufgrund der Tatsache, dass die Zufuhrempfehlungen oft nicht erreicht werden, sprachen sich zahlreiche nationale und internationale Gremien für eine Folsäuresupplementierung bei Schwangeren beziehungsweise bei Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, aus.

Bereits 1995 empfahlen fünf wissenschaftliche Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, Gesellschaft für Neuropädiatrie) in Deutschland die zusätzliche Zufuhr von 400 µg Folsäure täglich für den Zeitraum von mindestens vier Wochen vor der Empfängnis bis zum Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft (52). Obwohl die Autoren damals ausdrücklich die Notwendigkeit der Verordnung von folsäurehaltigen Supplementen für Frauen im gebärfähigen Alter unterstrichen, wurde auch auf die Möglichkeit der Anreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel (wie zum Beispiel Brot) hingewiesen. Es wurde angeregt, neben der Bereitstellung geeigneter Präparate verstärkt Informationskampagnen durchzuführen, um die Bevölkerung über die für gebärfähige Frauen empfohlene zusätzliche Folsäureeinnahme zu informieren (52).

Nur ein kleiner Teil der Frauen kommt der empfohlenen Supplementierung mit Folsäure vor beziehungsweise zu Beginn der Schwangerschaft nach. Erschwerend ist ferner, dass zum Zeitpunkt des Neuralrohrverschlusses viele Frauen noch gar nicht wissen, dass sie schwanger sind. Doch auch bei gezielter Planung einer Empfängnis wird die Empfehlung zur Supplementierung mit Folsäure nicht ausreichend befolgt.

Zwei Jahre nach der Bekanntmachung der Empfehlung, perikonzeptionell zusätzlich Folsäure aufzunehmen, gaben in einer Befragung von 253 Wöchnerinnen in München nur 4,3 Prozent an, dieser Empfehlung in der Frühschwangerschaft nachgekommen zu sein. Unter Berücksichtigung des Verzehrs folsäurehaltiger Multivitamin Getränke hatten insgesamt nur 8,6 Prozent perikonzeptionell ausreichend Folsäure erhalten (37).

Auch andere Autoren bestätigen die mangelhafte Prophylaxepaxis, wonach nur sehr wenige Frauen bereits vor der Empfängnis Folsäure zu sich nehmen (36, 80). Von 234 befragten Gynäkologen empfahlen 23 Prozent auch bei Feststellen einer Schwangerschaft keine folsäurehaltigen Präparate (80).



Ausgehend von dieser unbefriedigenden Situation untersuchten Egen und Hasford die Effektivität einer Intervention zur Information der Zielgruppen. In zwei Querschnittsstudien wurden niedergelassene Gynäkologen (n = 24/27), Pharmazeuten (n = 21/21) und Wöchnerinnen (n = 131/118) befragt. Zwischen beiden Erhebungen erfolgte die Intervention, wobei die Gynäkologen einzeln angeschrieben, die Apotheken persönlich besucht und die Öffentlichkeit durch Medienarbeit über das Thema Folsäure und Schwangerschaft informiert wurde. Durch diese Maßnahmen konnte die Zahl der Gynäkologen, die zur Supplementation rieten, signifikant gesteigert werden (74 Prozent gegenüber 38 Prozent vorher,  $p < 0,05$ ), dies galt jedoch nicht für die Apotheker. Die perikonzeptionelle Folsäureaufnahme der Frauen stieg von 3,8 Prozent auf 9,3 Prozent ( $p =$  nicht signifikant). Die Kenntnis der Prophylaxe vor der Schwangerschaft war mit dem sozioökonomischen Status korreliert und stieg durch die Intervention signifikant von 28 Prozent auf 42 Prozent an. Gründe, dieses Wissen nicht umzusetzen, waren unter anderem Ungeplantheit der Schwangerschaft, geringer Glaube an die Wirksamkeit und mangelndes Erinnern (28).

### Anreicherung von Lebensmitteln

Da ein großer Teil der Bevölkerung die Zufuhrempfehlungen für Folat nicht erreicht und nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter die Empfehlungen zur Supplementierung von 400 µg Folsäure pro Tag befolgen, befürwortet die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, zur Verringerung des NRD-Risikos Lebensmittel gezielt mit Folsäure anzureichern (53).

In einigen Ländern wurden in den vergangenen Jahren bereits Anreicherungsprogramme zur Verbesserung der Folatversorgung gestartet, um das Auftreten von NRD zu reduzieren:

- In den USA sind seit 1998 alle Hersteller verpflichtet, standardisierte – also bereits mit Mikronährstoffen angereicherte – Mehle, Brote, Brötchen, Stärkemehle, Maisgrütze, Maismehle, Reis und Nudelprodukte zusätzlich mit Folsäure anzureichern. Die Menge der

zugesetzten Folsäure soll gewährleisten, dass durch eine Portion des jeweiligen Lebensmittels zehn Prozent des Tagesbedarfs an Folat gedeckt werden können. Darüber hinaus dürfen Frühstückszerealien mit 400 µg Folsäure pro Portion angereichert werden. Vollkornprodukte sind von der Anreicherung ausgenommen, da sie natürlicherweise Folat enthalten (104).

Durch diese Maßnahme versprach man sich eine tägliche Mehraufnahme von im Mittel 100 µg Folsäure. Die tatsächliche Steigerung der Folsäurezufuhr lag jedoch bei mehr als 200 µg/d (73). Seit dem Zeitpunkt der Folsäureanreicherung wurde ein Absinken der NRD um 19 bis 23 Prozent berichtet (47, 60).

Die Auswertung von 24 populationsbasierten Erfassungssystemen für angeborene Fehlbildungen in den USA ergab einen 31-prozentigen Rückgang bezüglich Spina bifida (vor der Anreicherung versus obligatorische Anreicherung). Im gleichen Zeitraum sank die Zahl von Anecephalien um 16 Prozent, jedoch war nur bei Spina bifida ein klarer zeitlicher Bezug zur Anreicherung gegeben (110). Bei einem Teil der amerikanischen Bevölkerung wurden inzwischen sowohl höhere Folat- als auch niedrigere Homocysteinspiegel beobachtet (49).

Die Zahl der tödlichen Herzinfarkte und Schlaganfälle sank 1998, dem Jahr der flächendeckenden Anreicherung von Mehl, um circa 25 000 Fälle (3,4 Prozent) gegenüber 1997 (68). Hierbei ist anzumerken, dass aufgrund technischer Ursachen eine zweijährige Vorlaufzeit bis zur Umsetzung der obligatorischen Maßnahme bestand, sodass bereits vor 1998 angereicherte Produkte erhältlich waren.

- In Kanada gelten die gleichen Bestimmungen wie in den USA. In Nova Scotia wurde seit Beginn der obligatorischen Anreicherung mit Folsäure ein Rückgang von 54 Prozent bei offenen NRD festgestellt, während zuvor die Empfehlungen zur perikonzeptionellen Supplementierung keine signifikanten Auswirkungen hatten (Persad et al. 2002). In der Provinz Ontario ging die Häufigkeit offener NRD seit der Anreicherung von 1,13 auf 0,58 Fälle pro 1 000 Geburten zurück ( $p < 0,0001$ ) (75).

- In Ungarn werden seit 1998 neben Folsäure (160 µg) auch 0,8 µg Vitamin B<sub>12</sub> und 880 µg Vitamin B<sub>6</sub> pro 100 g des zur Brotherstellung verwendeten Mehls zugesetzt. Bei einem Verzehr von 200 g Brot wird so die tägliche Zufuhr um etwa 200 µg Folsäure, 1 µg Vitamin B<sub>12</sub> und 1,08 mg Vitamin B<sub>6</sub> erhöht.

- In Chile wird seit Beginn des Jahres 2000 Weizenmehl mit 220 µg Folsäure pro 100 g angereichert, was bei einem Konsum von 200 g Brot pro Tag zu einer zusätzlichen Aufnahme von 360 µg Folsäure führt.

In einer prospektiven Studie mit 108 Chilenen, die mindestens 70 Jahre alt waren, wurde gezeigt, dass sechs Monate nach Beginn der Anreicherung die Serumfolat Spiegel im Vergleich zu vor der Anreicherung erhöht ( $p < 0,001$ ) und die Homocysteinspiegel um 11,7 Prozent erniedrigt ( $p < 0,001$ ) waren. Die Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel im Serum hatten sich nicht geändert. Da zu Beginn der Studie (vor der Anreicherung) etwa ein Drittel der Probanden einen subklinischen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ( $< 165$  pmol/L) aufwies, wird auf die Möglichkeit der Maskierung eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels durch das Anreicherungsprogramm bei älteren Menschen hingewiesen (45).

Die Folsäuremenge, die pro 100 g Mehl zugesetzt wird, ist in Chile höher als in anderen Ländern. Wright et al. errechneten auf der Grundlage von Daten des britischen Department of Health Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (COMA), dass bei einer Anreicherung mit 140 µg Folsäure/100g Mehl 0,1 Prozent, bei 240 µg/100g bereits 0,6 Prozent und bei 280 µg/100g 1,5 Prozent der über 50-Jährigen mehr als 1 mg Folsäure/d aufnehmen würde. Entsprechend würde auch die Zahl der Personen über 60 Jahren steigen, die diese Menge bei bestehender undiagnostizierter makrozytärer Anämie durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel erreicht (111). 1 mg entspricht der tolerablen Zufuhrmenge synthetischer Folsäure, bis zu der das Risiko eines maskierten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels vernachlässigbar ist.

- In der romanischen Schweiz reichert ein großer Müllereibetrieb das Brotmehl aus eigener Initiative mit 300 µg Folsäure pro 100 g an. Um die ge-

samte Bevölkerung zu erreichen, spricht sich die Arbeitsgruppe „Folsäure-Prophylaxe“ der Eidgenössischen Ernährungskommission der Schweiz für die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels als effektivster Form der Prophylaxe aus. Es wird empfohlen, 3 mg Folsäure sowie 10 µg Vitamin B<sub>12</sub> pro kg Mehl zuzusetzen, um bei einem täglichen Mehlkonsum von 140 g unter Berücksichtigung möglicher Verluste eine zusätzliche Zufuhr von 275 µg Folsäure sowie 1 µg Vitamin B<sub>12</sub> zu erzielen (3).

• In Australien und Großbritannien wird die Maßnahme der Mehlanreicherung auf freiwilliger Basis propagiert (3).

In Deutschland sind bisher viele Lebensmittel mit unterschiedlichsten Mengen Folsäure angereichert. Dabei handelt es sich vor allem um Multivitamingetränke, Milchprodukte, Frühstückszerealien und Brotbackmischungen sowie Speisesalz. Mittlerweile steht eine Datenbank über angereicherte Lebensmittel zur Verfügung, die Neuberechnungen zur Folatversorgung sowie eine Abschätzung des Beitrags angereicherter Lebensmittel möglich macht. Ein entsprechendes Projekt wird derzeit im Auftrag der Bundesregierung durchgeführt. Da die Verzehrsmuster der genannten angereicherten Lebensmittel in der Bevölkerung unterschiedlich sind (außer Salz), wird eine zielgruppengerechte Verbesserung der Folatversorgung hiermit kaum erreicht. Auch hier würde eine fakultative Anreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel (wie Mehl, Backwaren und Salz), die aufgrund ihres in etwa gleich bleibenden Verzehrs eine regelmäßige ergänzende Folsäurezufuhr sicherstellen würden, eher zielführend sein.

### Anmerkungen zur Sicherheit

Bedenken in Bezug auf eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure betreffen die mögliche Maskierung eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels, der in subklinischer Form vor allem bei älteren Menschen auftritt. Die Beteiligung von Vitamin B<sub>12</sub> an der Remethylierung von Homocystein führt dazu, dass bei einem Mangel an die-

sem Vitamin das Blutbild identische Veränderungen aufweist wie bei Folatmangel. THF wird nämlich nicht mehr aus 5-Methyl-THF regeneriert und entsprechend wird die Übertragung von Einkohlenstoffgruppen (Formylgruppe) unterbunden. Es kommt zunächst zu hämatologischen Veränderungen, die durch hohe Gaben synthetischer Folsäure (> 1 mg) kompensiert werden können. Zu den hämatologischen Symptomen zählen zunächst übersegmentierte Granulozyten, später makrozytäre, hyperchrome Erythrozyten. Nach länger bestehendem Mangel an Folat oder Vitamin B<sub>12</sub> entwickelt sich schließlich die so genannte megaloblastische Anämie (4). Die neurologische Komponente des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels ist jedoch durch Folsäure nicht beeinflussbar. Aufgrund dieser Zusammenhänge spricht man von der Gefahr eines durch Folsäure maskierten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels.

Daher setzte man in den USA den „tolerable upper intake level“ für die Aufnahme synthetischer Folsäure auf 1 mg/d, da bis zu dieser Höhe die Gefahr der Maskierung eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels vernachlässigbar ist (34, 71). Auch das Scientific Committee on Food der Europäischen Kommission (SCF) hat für Folsäure einen „upper safe level of intake“ von 1 mg/d definiert (83). Dagegen unterliegt die Zufuhr von Nahrungsfolat keiner Begrenzung (27).

Die britische Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) geht davon aus, dass eine tägliche Zufuhr von 1,55 mg Gesamtfolat aus Supplementen (Folsäure) und Nahrung (Folat) keine negativen Effekte hervorruft (31).

Davon abgesehen wurde bereits 1996 postuliert, dass auch bei älteren Menschen der Nutzen einer Anreicherung von Lebensmitteln größer ist als das Risiko (101). Eine mögliche zusätzliche Option würde in diesem Zusammenhang die Anreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel mit Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> darstellen.

Ein weiterer Punkt betrifft eine mögliche Interferenz mit antiepileptisch wirkenden Medikamenten. Erhöhte Folsäuregaben (> 1 mg) können bei Epileptikern epileptogen wirken

und die Wirkung von Antiepileptika abschwächen (4). Mögliche, hieraus resultierende Gefahren einer Anreicherung mit einer sinnvollen Folsäuredosis werden aber als unwahrscheinlich eingestuft (71, 76).

In einer 2001 erschienenen Publikation wurde, unter anderem auf der Basis einer Fall-Kontroll-Studie, der Verdacht geäußert, dass die perikonzeptionelle Anwendung von Multivitaminen und Folsäure die Häufigkeit von Mehrlingsgeburten erhöht (30). Eine Untersuchung aus Norwegen zeigte, dass Frauen, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterziehen, häufiger Folsäurepräparate einnehmen und auch häufiger von Mehrlingsschwangerschaften betroffen sind. Die Autoren warnen davor, die Verwendung von Folsäurepräparaten mit dem Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften in Beziehung zu setzen, ohne die Rate von In-vitro-Fertilisationen zu berücksichtigen. Nach dem Ausschluss von Schwangerschaften durch In-vitro-Fertilisation zeigte sich nämlich, dass die präkonzeptionelle Folsäureeinnahme mit keinem signifikant erhöhten Risiko von Zwillingsgeburten einherging (107).

Eine ungarische randomisierte Studie zur Primärprävention von NRD, die ein Multivitaminpräparat mit 800 µg Folsäure einsetzte, zeigte einen Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften von 1,38 Prozent auf 1,93 Prozent. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (20). In einer Kohortenstudie von Li et al. hatte die perikonzeptionelle Gabe von 400 µg Folsäure keinen erkennbaren Einfluss auf die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften. Insgesamt gingen in die Auswertung die Daten von etwa 127 000 Chinesinnen, die Folsäure eingenommen hatten, sowie die Angaben von etwa 115 000 Chinesinnen ein, die keine Folsäure eingenommen hatten. Die Häufigkeit der Mehrlingsschwangerschaften betrug in dieser Kohortenstudie 0,59 Prozent bei Folsäureeinnahme und 0,65 Prozent ohne Folsäureeinnahme (57).

Shaw et al. prüften, ob die Einführung folsäureangereicherter Mehls in den USA im Januar 1998 zu einem Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften geführt hat. Sie analysierten mehr

als 2 500 000 Geburten und kamen zu einem negativen Ergebnis (89). Auch die Food and Drug Administration (FDA) verneint in einer Stellungnahme einen Zusammenhang zwischen der perikonzeptionellen Gabe von Folsäure und Mehrlingsschwangerschaften (33).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es daher keine überzeugenden Hinweise, dass die perikonzeptionelle Gabe von Folsäure oder Multivitaminen zu einer Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften führt.

Eine fakultative Anreicherung der Grundnahrungsmittel Mehl (100 µg Folsäure pro 100 g Brot) und Salz (100 µg Folsäure pro 1 g Salz) würde bei dem in Deutschland üblichen durchschnittlichen täglichen Verzehr zu einer Mehraufnahme von Folsäure von etwa 225 µg/d führen. Dies berechnet sich folgendermaßen: Von einer durchschnittlichen Zusatzmenge im eigenen Haushalt von 2 g Salz pro Tag geht etwa die Hälfte durch beispielsweise Kochwasser verloren. Bei einer Resorption von 100 Prozent bedeutet dies für 1 g Salz 100 µg Folsäure zusätzlich. Von 250 g Brot pro Tag, der in Deutschland üblichen Verzehrmenge, wird etwa die Hälfte der Folsäure resorbiert, das heißt etwa 125 µg. Für den Großteil der Bevölkerung kann die zusätzliche Aufnahme von Folsäure in dieser Größenordnung durch Mehl und Salz als gesundheitlich unbedenklich eingeschätzt werden.

Ob es bestimmte Bevölkerungsgruppen gibt, die aufgrund ihrer Verzehrsmuster sehr hohe Mengen synthetischer Folsäure aufnehmen würden und bei denen wegen des gleichzeitigen Vorliegens weiterer Faktoren (zum Beispiel Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel) unerwünschte Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können, ist derzeit Gegenstand einer Risikoabschätzung durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

## Fazit

● Die empfohlene Folatezufuhr wird in Deutschland mit der heute üblichen Ernährungsweise von einem großen Teil der Bevölkerung nicht erreicht.

● Eine ausreichende Folat-/Folsäureversorgung kann die Häufigkeit von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen um 70 bis 75 Prozent senken (58). Zudem könnten Schwangerschaftsabbrüche aufgrund pränatal diagnostizierter Neuralrohrdefekte (0,5 auf 1 000 Schwangerschaften) um bis zu 70 bis 80 Prozent vermieden werden.

● Die Zahl der Neuralrohrdefekte, die mit einer Häufigkeit von circa 1,5 pro 1 000 Schwangerschaften auftreten, ließe sich durch eine ausreichende Folat-/Folsäureversorgung reduzieren.

● Nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter folgen den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung zur Verringerung des NRD-Risikos.

Vor diesem Hintergrund ist eine gezielte Folsäureanreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel (Mehl, Salz) – statt einer unkritischen Anreicherung einer Vielzahl von Lebensmittelgruppen – auch für Deutschland wünschenswert. Sie wird bereits von einer steigenden Zahl von Fachleuten gefordert, unter anderem von der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (53, 51, 68, 99). Dabei ergeht diese Anforderung an die Bundesregierung sowie Hersteller von Lebensmitteln, angemessen zu reagieren. Einen entsprechenden Forderungskatalog wird der Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit erstellen. Weitere positive Auswirkungen (Prävention angeborener Fehlbildungen, weniger Schwangerschaftsabbrüche, wahrscheinlich geringere Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen) könnten sich durch den breiten Einsatz ausgewählter angereicherter Grundnahrungsmittel auch für die Allgemeinbevölkerung ergeben.

Im Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit sind die folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Institutionen vertreten:

### Mitglieder:

- Bundesinstitut für Risikobewertung (vertreten durch Prof. Dr. H. Przyrembel und A. Weißenborn)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (vertreten durch Dr. A. Brönstrup)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (vertreten durch Prof. Dr. A. Weimann)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (vertreten durch Priv.-Doz. Dr. U. Hasbargen)

- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (vertreten durch Prof. Dr. E. Schwinger)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (vertreten durch Prof. Dr. J. Stein)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Ernährungskommission (vertreten durch Prof. Dr. M. Lentze und Prof. Dr. B. Koletzko)
- Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V. (vertreten durch Prof. Dr. F. Lang)
- Eidgenössische Ernährungskommission (CH) (vertreten durch Prof. Dr. K. Baerlocher)
- Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (vertreten durch Prof. Dr. V. Steinbicker und Dr. C. Rösch)
- Geburtenregister Mainzer Modell (vertreten durch Priv.-Doz. Dr. A. Queißer-Luft)
- Folsäure-Initiative Rheinland-Pfalz/ASbH (vertreten durch Dr. J. A. Ermert)
- Forschungsprojekt Pegasus (vertreten durch Prof. Dr. J. Hasford)
- Gesellschaft für angewandte Vitaminforschung e.V. (vertreten durch Prof. Dr. K. Pietrzik)
- Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Abteilung Pädiatrische Epidemiologie (vertreten durch Prof. Dr. R. von Kries)
- Robert Koch-Institut (vertreten durch M. Thamm)
- Stiftung Kindergesundheit (vertreten durch Prof. Dr. B. Koletzko)

### Gäste:

- Bundesministerium für Gesundheit (vertreten durch S. Sandring)
- Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (vertreten durch Dr. A. Potz)

Manuskript eingereicht: 3. 12. 2003; revidierte Fassung angenommen: 4. 3. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors vorliegt.

### Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1670–1681 [Heft 23]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit2304](http://www.aerzteblatt.de/lit2304) abrufbar ist.

### Anschrift für die Verfasser:

**Prof. Dr. med. Berthold Koletzko**

Dr. von Haunersches Kinderspital  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lindwurmstraße 4  
80336 München  
E-Mail: [Claudia.Wellbrock@med.uni-muenchen.de](mailto:Claudia.Wellbrock@med.uni-muenchen.de)



Literaturverzeichnis zum Sonderdruck Heft 23/2004

# Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr

Berthold Koletzko<sup>1</sup>  
Klaus Pietrzik<sup>2</sup>

**Literatur**

1. Akoglu B, Faust D, Milovic V, Stein J: Folate and chemoprevention of colorectal cancer: is 5-methyltetrahydrofolate an active antiproliferative agent in folate-treated colon cancer cells? *Nutrition* 2001; 17: 652–653.
2. Alpert JE, Fava MF: Nutrition and depression: The role of folate. *Nutr Reviews* 1997; 55: 145–149.
3. Baerlocher K, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Tönz O: Massnahmen zur Prophylaxe von Neuralrohr-Defekten und zur Verbesserung der Folsäure-Versorgung in der Schweiz. AG „Folsäure-Prophylaxe“ der Eidgenössischen Ernährungskommission 2002.
4. Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K: Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. München/Jena: Verlag Urban & Fischer 2002.
5. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK: Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women. *Stroke* 2002; 33: 1183–1189.
6. Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M: Vitamins – dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Europ J Clin Nutr* 2002; 56: 539–545.
7. Berry R, Li Z, Erickson J, Li S, Moore C, Wang H, Mullin J, Zhao P, Wong L, Lindler J, Hong S, Correa A: Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–1490.
8. Biasco G, Zannoni U, Paganelli GM, Santucci R, Gionchetti P, Rivolta G, Miniero R, Pironi L, Calabrese C, Di Febo G, Miglioli M: Folic acid supplementation and cell kinetics of rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 7: 469–471.
9. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J: Periconceptual use of vitamins and the prevention of conotruncal heart defects: evidence from a population-based case-control study. *Pediatrics* 1996; 98: 911–917.
10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–1057.
11. Bower C, Stanley FJ: Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 613–619.
12. Brönstrup A: Effects of single and combined B-vitamin supplementation on homocysteine concentrations in different population groups. Dissertation. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität 1998.
13. Brönstrup A, Pietrzik K: Bedeutung von Homocystein bei der Entstehung von Atherosklerose – Ist eine Supplementierung von Vitaminen sinnvoll? *Ernähr-Umschau* 1996; 43: 80–87.
14. Choi SW, Mason JB: Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *J Nutr* 2002; 132: 2413S–2418S.
15. Clarke R: Large trials of folic acid supplementation for prevention of cardiovascular disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (Suppl. 1): 10.
16. Clarke R, Frost C, Leroy V, Collins R for the Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: a meta-analysis of randomized trials. *Brit Med J* 1998; 316: 894–898.
17. Czeizel AE: Controlled studies of multivitamin supplementation of pregnancy outcomes. In: Keen CL, Bendich A, Willhite CC (eds.): *Maternal nutrition and pregnancy outcomes*. NY Acad Sci 1993; 678: 266–275.
18. Czeizel AE: Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 4–16.
19. Czeizel AE: Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 437–449.
20. Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
21. Czeizel AE, Dudás I, Métneki J: Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptual multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 131–139.
22. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM: Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.
23. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759–762.
24. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.: *Epidemiologie der Demenz*. Unter: <http://www.deutsche-alzheimer.de/pdf/Factsheet1.pdf>. Berlin 2002. Zugang: März 2003.
25. DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung): *Ernährungsbericht 1996*. Frankfurt am Main 1996.
26. DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung): *Ernährungsbericht 2000*. Frankfurt am Main 2000.
27. DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (eds.): *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. Frankfurt/Main: Umschau Braus Verlag 2000.
28. Egen V, Hasford J: Prevention of neural tube defects: effect of an intervention aimed at implementing the official recommendations. *Soz.-Präventivmed* 2003; 48: 24–32.
29. Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Fowler B: Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: The epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 539–549.
30. Ericson A, Kallen B, Aberg A: Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001; 4: 63–66.
31. EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): *Safe upper levels for vitamins and minerals*. Draft for consultation. Unter: <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/vitandmin/evmreport>. Zugang: August 2002.
32. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T: Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 426–428.
33. FDA (U.S. Food and Drug Administration): *Study: no link between folic acid and twins*. FDA Consum 2003; 8.
34. Food and Nutrition Board/Institute of Medicine: *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington D.C.: National Academy Press 2000.
35. Frank A, Hagen M: Die Bedeutung der Folsäure bei der Prävention von Arteriosklerose und Neuralrohrdefekten. *Aktuell Ernähr Med* 2000; 25: 147–150.
36. Gärtner J, Heinrich B, Lenard HG, von Kries R: Neuralrohrdefekte in Deutschland. Häufigkeit potentiell vermeidbarer Fälle. *Kinderärztliche Praxis* 1997; 1: 10–15.
37. Genzel-Boroviczény O, Hachmeister A, von Kries R: Unverändertes Risiko für Neuralrohrdefekte. Mangelhafte Umsetzung der Empfehlungen zur Folsäureprophylaxe in der Frühschwangerschaft. *Kinderärztliche Praxis* 1997; 1: 6–9.
38. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517–524.
39. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–1781.
40. Hartridge T, Illing HM, Sandy JR: The role of folic acid

- in oral clefting. *Brit J Orthodontics* 1999; 26: 115–120.
41. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA: Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1229–1234.
  42. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–1614.
  43. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 961–968.
  44. Hibbard ED, Smithells RW: Folic acid metabolism and human-embryopathy. *Lancet* 1965; 1: 1254.
  45. Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M, Bunout D: The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132: 289–291.
  46. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894–898.
  47. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LC: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2981–2986.
  48. Hung J, Beilby JP, Knuihan MW, Divitini M: Folate and vitamin B-12 and risk of fatal cardiovascular disease: cohort study from Busselton, Western Australia. *BMJ* 2003; 326: 131–134.
  49. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *New Eng J Med* 1999; 340: 1449–1454.
  50. James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW: Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 67: 495–501.
  51. Kadir RA, Economides DL: Neural tube defects and periconceptional folic acid. *CMAJ* 2002; 167: 255.
  52. Koletzko B, von Kries R: Prevention of neural tube defects by folic acid administration in early pregnancy. Joint recommendations of the German Society of Nutrition, Gynecology and Obstetrics, Human Genetics, Pediatrics, Society of Neuropediatrics. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau* 1995; 35: 2–5.
  53. Koletzko B, von Kries R: Folatanreicherung von Getreideprodukten zur Prävention angeborener Fehlbildungen und vaskulärer Erkrankungen. Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkunde* 2000; 3: 286–287.
  54. Laurence KM, James N, Miller M, Tennant G, Campbell H: Double-blind randomized controlled trial treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *BMJ* 1981; 282: 1509–1511.
  55. Lewis CA, Pancharuniti N, Sauberlich HE: Plasma folate adequacy as determined by homocysteine level. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669: 360–362.
  56. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hichok DE, Fantel AG, Weiss NS: Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiol* 1995; 6: 212–218.
  57. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng JC, Erickson JD, Wang Y: Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361: 380–384.
  58. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Chichester, UK, 2003. Auch unter: <http://www.cochrane.org>
  59. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM: Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular disease. Statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178–182.
  60. Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD: Spina bifida and anencephaly prevalence – United States, 1991–2001. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 9–11.
  61. Mills J, Rhoads G, Simpson J, Cunningham G, Conley M, Lassman M, Walden M, Depp O, Hoffmann H: The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. *N Engl J Med* 1989; 321: 430–435.
  62. Milunsky A, Jick H, Jick S, Bruell C, MacLaughlin D, Rothmann K, Willett W: Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262: 2847–2852.
  63. Moore LL, Bradley ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A: Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology* 2003; 14: 200–205.
  64. Moyers S, Bailey LB: Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215–235.
  65. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.
  66. Mullinaire J, Cordero J, Erickson J, Berry R: Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141–3145.
  67. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B: Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatric Psychiatry* 2001; 16: 609–614.
  68. Oakley GP: Delaying folic acid fortification of flour. *BMJ* 2002; 324: 1348–1349.
  69. Persad VL, van den Hof MC, Dubé JM, Zimmer P: Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Can Med Assoc J* 2002; 167: 241–245.
  70. Phillips MD: Interrelated risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1749–1751.
  71. Pietrzik K: Homocystein und Folsäure. Eine alte Beziehung in neuem Licht. *BASF Health & Nutrition Transfer* 1998.
  72. Pietrzik K, Prinz-Langenohl R, Dierkes J: Die Beeinflussung des Homocysteinspiegels durch nutritive Gaben der Vitamine B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> und Folsäure. *Vitamin-spur* 1995; 10: 150–154.
  73. Quinlivan EP, Gregory JF 3rd: Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 221–225.
  74. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dorr HG, Sonnichsen A, Koletzko B: Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 2001; 20: 409–418.
  75. Ray JG, Meier CM, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC: Association of neural tube defects and folic acid fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360: 2047–2048.
  76. Reynolds E, Silleneder M: Fortification of flour with folic acid. *BMJ* 2002; 324: 918.
  77. Rieder MJ: Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid. *Clin Perinatol* 1994; 21: 483–503.
  78. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ: Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359–364.
  79. Rinke U, Koletzko B: Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 1994; A91: A 30–37 [Heft 1–2].
  80. Rösch C, Lehmann R, Kötz K, Steinbicker V: Folsäure und Schwangerschaft. *Ernährungs-Umschau* 1999; 46: 10–12.
  81. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Eng J Med* 2001; 345: 1593–1600.
  82. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM: Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973–979.
  83. SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, November 2000, expressed October 2000. Unter: [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf). Zugang: März 2003.
  84. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg ICH: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *New Eng J Med* 1995; 332: 286–291.
  85. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg ICH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476–483.
  86. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD: Periconceptional vitamin use and reduced risk of conotruncal and limb defects in California. *Teratology* 1994; 49: 372 (Abstract).
  87. Shaw GM, Schaffer D, Velie E, Morland K, Harris J: Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidem* 1995a; 6: 219–226.
  88. Shaw GM, Lammer EJ, Wassermann CR, O'Malley CD, Tolarove MM: Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995b; 346: 393–396.
  89. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM: Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 137–140.
  90. Smithells R, Nevin N, Seller M, Sheppard S, Harris R, Read A, Fielding D, Walker S, Schorah C, Wild J: Fur-

- ther experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.
91. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW: Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Chil* 1981; 56: 911–918.
  92. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877–881.
  93. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M für die D.A.CH.-Liga Homocystein: Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein und Folsäure bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiol* 2003; 10: 190–199.
  94. Statistisches Bundesamt: Jeder zweite Gestorbene erlag im Jahr 2001 einer Kreislauferkrankung. Pressemitteilung vom 13. Januar 2003. Unter: <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2003/p0130092.htm>. Zugang: Juni 2003.
  95. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartmann TJ, Tangrea JA, Rautalahti M, Sehlub J, Virtamo J, Taylor PR: Pancreatic cancer risk and nutrition related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 535–541.
  96. Thompson JR, Fitz Gerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK: Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 1935–1940.
  97. Tolarova M, Harris J: Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high dose folic acid and multivitamins. *Eur J Clin Invest* 1995; 29: 1003–1009.
  98. Tönz O: Folsäureprophylaxe – nicht nur zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Gyn* 1999; 4: 272–280.
  99. Tönz O: Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäure-Prophylaxe. *Schweiz Med Forum* 2002; 13: 303–310.
  100. Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O: Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 177–187.
  101. Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J: Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 1996; 276: 1879–1185.
  102. Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ: Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 47–53.
  103. U.S. Food and Drug Administration: Folic acid fortification. February 1996. Unter: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/wh-folic.html#updated1>. Zugang: März 2003.
  104. U.S. Food and Drug Administration: How folate can help prevent birth defects. July 1996, revised February 1999. Unter: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/fdafolic.html>. Zugang: März 2003.
  105. Van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, Ocké MC, Zielhuis GA, Goorhuis-Brouwer SM, van der Biezen J, Kuijpers-Jagtman A, Steegers-Theunissen RPM: Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol* 2003; 157: 583–591.
  106. Vergel R, Sanchez L, Heredero B, Rodriguez P, Martinez A: Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 149–152.
  107. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Nilsen RM, Ronning T, Baste V, Daltveit AK: Preconceptional folate use and risk of a multiple birth. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (Suppl. 1): 41.
  108. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202–1206.
  109. Werler MM, Shapiro S, Mitchell A: Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1257–1261.
  110. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, Sever LE, Miller LA, Meaney FJ, Levitt M: Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66: 33–39.
  111. Wright AJA, Finglas PM, Southon S: Proposed mandatory fortification of the UK diet with folic acid: have potential risks been underestimated. *Trends Food Science & Technology* 2002; 12: 313–321.
  112. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1632–1637.