

**Positionspapier der
Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.**



Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland – Nutzen und Risiken

**Krawinkel M, Brönstrup A, Bechthold A, Biesalski HK, Boeing H, Elmadfa I,
Heseker H, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Oberritter H, Stehle P**

Oktober 2006

Inhalt

1. Einleitung	2
2. Folatversorgung in Deutschland	3
3. Konsequenzen einer Zufuhr unter dem Referenzwert	4
3.1 Jugendliche und Erwachsene (außer Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangere und Stillende)	4
3.2 Frauen im gebärfähigen Alter	6
3.2.1 Neuralrohrdefekte	6
3.2.1.1 Häufigkeit von Neuralrohrdefekten in Deutschland	7
4. Folsäure in der Primär- und Sekundärprävention	7
4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	7
4.2 Kognitive Funktion	9
4.3 Krebserkrankungen	10
4.4 Angeborene Fehlbildungen (außer NRD)	11
5. Generelle Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung	11
5.1 Vermehrte Aufnahme folatreicher Lebensmittel	12
5.2 Verwendung von synthetischer Folsäure	14
5.2.1 Mit Folsäure angereicherte Lebensmittel	14
5.2.2 Folsäurehaltige Nahrungsergänzungsmittel	16
5.2.3 Risiken bei der Verwendung von Folsäure-angereicherten Lebensmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln	17
5.2.3.1 Maskierung eines Vitamin B12-Mangels	17
5.2.3.2 Mehrlingsschwangerschaften	18
5.2.3.3 Krebserkrankungen	19
5.2.3.4 Interaktion mit Medikamenten	19
5.2.3.5 Immunabwehr	20
6. Strategie zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten	20
7. Stellungnahme der DGE	23
7.1 Grundlegende Maßnahmen	23
7.2 Spezielle Maßnahmen	23
7.3 Monitoring	25
8. Fazit	26
9. Literatur	26
10. Anhang	35
10.1 Beispielpläne für eine empfehlungsgerechte Folatzufuhr durch den Verzehr nicht angereicherter Lebensmittel	35
10.2 Programm des Expertenworkshops der DGE	39

1. Einleitung

Folat ist ein wasserlösliches Vitamin, für dessen Vitaminwirkung verschiedene Folatverbindungen verantwortlich sind. Natürliche, in Lebensmitteln vorkommende Folate bestehen aus einem Pteridin- und einem para-Aminobenzooesäurering, an dessen Carboxylende bis zu 8 Glutaminsäurereste gebunden sind (Polyglutamate). Neben der Länge der Glutamylkette unterscheiden sich die natürlichen Folate im Hydrierungsgrad des Pteridinrings (dihydriert bzw. tetrahydriert) sowie in der Bindung verschiedener C₁-Einheiten an N-5 und N-10. Im Magen-Darm-Trakt (Bürstensaum der Mukosazellen) werden die Polyglutamate zu Monoglutamat hydrolysiert; dieses wird aktiv absorbiert. Davon abzugrenzen ist die synthetisch hergestellte, in Supplementen und zur Anreicherung von Lebensmitteln eingesetzte oxidierte Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure, PGA).

Gemäß den D-A-CH-Referenzwerten beträgt die empfohlene tägliche Folatzufuhr für Personen ab 15 Jahren 400 µg *Nahrungsfolat (Folat-Äquivalente*¹). Dieser Wert ergibt sich unter Berücksichtigung der Homocysteinkonzentration im Blut als Biomarker der Folatversorgung, einer mittleren Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolat aus gemischter Kost von 50% und Zubereitungsverlusten von durchschnittlich 35%. Für Schwangere wird eine Zulage von 200 µg pro Tag zur Deckung des Folatbedarfs des Feten empfohlen. Während die Aufnahme von 400 µg Folat-Äquivalenten pro Tag bei sorgfältiger Auswahl der Lebensmittel, insbesondere einem hohen Konsum von Obst und Gemüse sowie Vollkornprodukten, gelingt, ist es nur schwer möglich, 600 µg Folat pro Tag über native Lebensmittel aufzunehmen.

Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, wird die zusätzliche tägliche Aufnahme von 400 µg *Folsäure (PGA)* in Form von Supplementen angeraten, um der Entstehung von Neuralrohrdefekten vorzubeugen (D-A-CH 2000).

Die zur Vorbeugung von Neuralrohrdefekten empfohlenen Folsäuremengen können nur über die Aufnahme entsprechend angereicherter Lebensmittel und/oder Supplemente erzielt werden. Außer der Vorbeugung von Neuralrohrdefekten werden weitere positive Wirkungen von Folat/Folsäure im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten diskutiert. Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte sind aber auch mögliche negative Wirkungen einer (zu) hohen Folsäureaufnahme. Das Wissenschaftliche Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat zu diesem Thema eine ad hoc-Arbeitsgruppe Folsäure gebildet. Im Rahmen eines von der AG organisierten Workshops (Programm siehe 10.2) mit anerkannten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern erfolgte eine kritische Auseinandersetzung hinsichtlich des Nutzens und der Risiken einer Folsäure-Anreicherung von Grundnahrungsmitteln. Das vorliegende Positionspapier stellt die Ergebnisse ausführlich vor und nimmt zur möglichen Folsäure-Anreicherung Stellung.

Die Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Bedeutung der Folatversorgung für die Prävention von Neuralrohr-Fehlbildungen und Herz-Kreislauf-Krankheiten findet zur Zeit auch in anderen Ländern statt. Die Arbeitsgruppe der DGE hat daher bei ihren Beratungen den Entwurf eines Berichts des Standing Advisory Committee on Nutrition (SACN) aus England herangezogen (SACN 2005).

¹ Berechnet nach der Summe folatwirksamer Verbindungen in der üblichen Nahrung = Folat-Äquivalente (gemäß neuer Definition: 1 µg Folat-Äquivalent = 1 µg Nahrungsfolat = 0,5 µg synthetische Folsäure)

2. Folatversorgung in Deutschland

Sowohl die Daten der im Ernährungsbericht 2004 zusammengefassten Einkommens- und Verbrauchsstichprobe (EVS) 1998 als auch des Ernährungssurveys 1998 zeigen, dass die Folatzufuhr in Deutschland unterhalb der empfohlenen Menge von 400 µg Folat-Äquivalenten pro Tag liegt (DGE 2000). Die Daten aus der EVS 1998 lassen erkennen, dass Frauen und Männer im Mittel nur rund die Hälfte des Referenzwertes (Erwachsene) an Folat aufnehmen (DGE 2004). Den Ergebnissen des Ernährungssurveys 1998 zufolge nehmen etwa 60% der Frauen und Männer im Alter von 18 bis 79 Jahren weniger als 75% der empfohlenen Menge an Folat-Äquivalenten auf, wobei die Einnahme von folsäurehaltigen Supplementen bereits berücksichtigt ist (Beitz et al. 2002).

Die Daten des Ernährungssurveys 1998 zeigen weiterhin, dass nur 16% der Männer und 10% der Frauen die Zufuhrempfehlung erreichen, wenn von einer Verzehrssituation ohne angereicherte Lebensmittel ausgegangen wird. Bei den Männern liegen vor allem Personen ab dem 51. Lebensjahr unter den Empfehlungen, bei den Frauen sind es sowohl junge Frauen unter 19 Jahren als auch ältere Frauen ab dem 65. Lebensjahr (Weißenborn et al. 2005).

In Deutschland sind die Hauptquellen für Folat bei Erwachsenen Gemüse, Brot und Milchprodukte (Mensink et al. 2002, Thamm et al. 1999).

Beitz et al. (2002) erhoben im Rahmen des Ernährungssurveys Daten zur Folsäurezufuhr über Supplemente. In Deutschland ergänzten 1998 38% der Männer und 48% der Frauen ihre Ernährung mit Vitamin- und Mineralstoffsupplementen; 18% der Männer und 25% der Frauen nahmen diese Supplemente regelmäßig zu sich. In dieser Gruppe der regelmäßigen Supplement-Konsumenten erreichten 24% der Männer und 27% der Frauen den Referenzwert für die Folatzufuhr, was ohne Supplementeinnahme nicht der Fall gewesen wäre. Unter den regelmäßigen Konsumenten von folsäurehaltigen Supplementen erreichten 48% der Männer und 66% der Frauen den Referenzwert (400 µg) für die Folatzufuhr.

Das Folsäure-Modul des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 lieferte auch Daten zur Folatversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. Die mittlere tägliche Aufnahme betrug (nach alter Definition) 111,9 µg Folat-Äquivalente (dies entspricht rechnerisch 223,8 µg Folat-Äquivalenten pro Tag nach neuer Definition, s. Fußnote 1) und unterschied sich nicht wesentlich in den verschiedenen Altersgruppen. Nur 13% der Frauen im gebärfähigen Alter hatten einen optimalen Erythrozytenfolatspiegel (Thamm et al. 1999).

Die Folatzufuhr von Kindern liegt ebenfalls unter den Empfehlungen. Dies zeigten Auswertungen von Ernährungsprotokollen der DONALD-Studie² aus den Jahren 1986 bis 2000. Die Folatzufuhr der Kinder im Alter zwischen 2 und 14 Jahren erreichte trotz Berücksichtigung angereicherter und nicht-angereicherter Lebensmittel nur 60-70% der Empfehlungen. Ab Mitte der 1990er Jahre wurde sogar ein tendenzieller Rückgang der Folatzufuhr mit der Kost beobachtet (Kersting 2003).

² Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study, Forschungsinstitut für Kinderernährung

3. Konsequenzen einer Zufuhr unter dem Referenzwert

3.1 Jugendliche und Erwachsene (außer Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangere und Stillende)

Aus Untersuchungen mit verschiedenen Methoden hat sich ergeben, dass mit einer Aufnahme von 50 – 100 µg Folsäure (PGA, entsprechend 100 – 200 µg Folat-Äquivalenten) Mangelsymptomen entgegengewirkt werden kann. Wird jedoch zusätzlich die Höhe der Homocysteinkonzentration im Blut als früher Indikator einer unzureichenden Folatversorgung herangezogen, zeigen verschiedene Untersuchungen, dass erst bei einer regelmäßigen Aufnahme von ca. 400 µg Folat-Äquivalenten mit der Nahrung eine maximale Senkung der Homocysteinspiegel erreicht wird.

Eine erhöhte Konzentration der Aminosäure Homocystein im Plasma wird als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen. Diese Annahme beruht auf zahlreichen beobachtenden Studien, in denen ein leicht erhöhter Homocysteinspiegel mit einem erhöhten Risiko für verschiedene vaskuläre Erkrankungen assoziiert war. So kam eine Meta-Analyse von 12 prospektiven Kohortenstudien zu dem Ergebnis, dass eine Senkung des Homocysteinspiegels um 3 µmol/l mit einem um 11% signifikant niedrigeren Risiko für das erstmalige Auftreten einer ischämischen Herzkrankheit (OR = 0,89; 95%CI 0,83-0,96) und einem um 19% niedrigeren Risiko für das erstmalige Auftreten eines Schlaganfalls (OR = 0,81; 95%CI 0,69-0,95) verbunden ist (Homocysteine Studies Collaboration 2002). Beobachtende Studien mit bereits Erkrankten zeigten eine etwas ausgeprägtere Beziehung zwischen Homocysteinspiegel und vaskulärem Risiko (Wald et al. 2002).

Die Plasmakonzentration an Homocystein ist invers mit dem Gehalt an Folat im Plasma und in den Erythrozyten assoziiert. Zahlreiche Studien haben daher den Zusammenhang zwischen der Folatzufuhr bzw. Parametern des Folatstatus und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht.

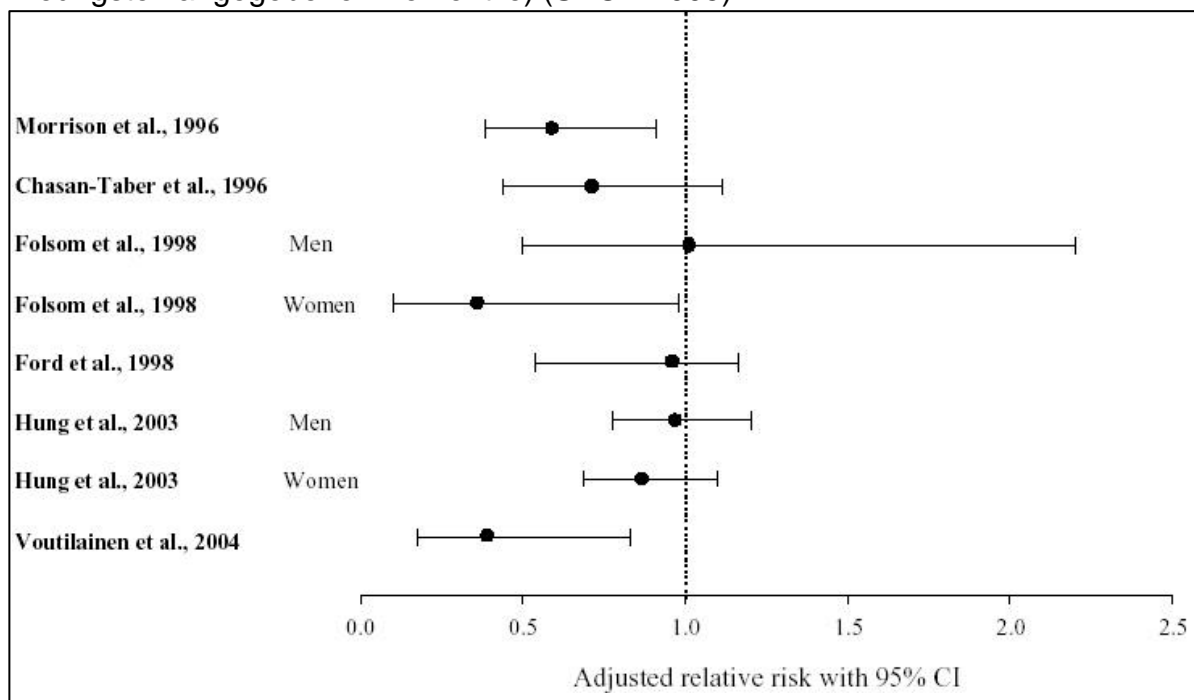
Vier große Kohortenstudien zeigten übereinstimmend, dass eine hohe Folatzufuhr mit der Nahrung mit einem niedrigeren Risiko für Herzinfarkt, akute koronare Ereignisse, Schlaganfall und Hypertonie einhergeht. In der Nurses' Health Study wiesen Frauen in der höchsten Quintile der Folatzufuhr (Median der Zufuhr 696 µg/d) ein 31% niedrigeres Risiko für Herzinfarkt und tödliche Koronareignisse (RR = 0,69; 95% CI 0,55-0,87) auf als Frauen in der niedrigsten Quintile (158 µg/d) (Rimm et al. 1998). Diese inverse Beziehung wurde auch bei Verwenderinnen von folsäurehaltigen Multivitaminpräparaten beobachtet. In der Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study zeigte sich ein ähnliches Bild bei finnischen Männern (RR_{akute Koronareignisse} = 0,45; 95% CI 0,25-0,81) (Voutilainen et al. 2001).

In der Health Professional Follow-up Study war eine hohe Folatzufuhr (Median 821 µg/d vs. 262 µg/d) mit einem niedrigeren Risiko für ischämischen Schlaganfall (RR = 0,71; 95% CI 0,52-0,96), nicht aber mit einem veränderten Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall assoziiert (He et al. 2004).

Eine Auswertung der Nurses' Health Study in Bezug auf den Endpunkt Hypertonie zeigte ebenfalls eine inverse Beziehung zwischen Folatzufuhr (Nahrungsfolat plus Supplemente) und Hypertonierisiko. Wurde allerdings nur die Nahrungsfolatzufuhr berücksichtigt, so war das Hypertonierisiko bei Frauen mit einer Folatzufuhr >400 µg/d (vs. <200 µg/d) nur leicht und nicht signifikant verringert (Forman et al. 2005).

Ein weniger einheitliches Bild zeigen die vorliegenden Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Folat-Blutspiegel und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (Abbildung 1).

Abb. 1: Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Folat-Konzentration im Blut und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (bei Vergleich der höchsten mit der niedrigsten angegebenen Perzentile) (SACN 2005)



Genetische Polymorphismen beeinflussen die Aktivität verschiedener Enzyme im Folat- bzw. Homocysteinstoffwechsel. Beispielsweise sind ca. 5-15% der europäischen Bevölkerung homozygot von einer Punktmutation im Gen für das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase betroffen (C677T-Mutation), was zu einer verringerten Enzymaktivität führt (Klerk et al. 2002). Homozygote Merkmalsträger weisen höhere Homocystein- und niedrigere Folatkonzentrationen auf als Träger des Wildtyps (Klerk et al. 2002, Lewis et al. 2005); diese Unterschiede sind besonders ausgeprägt bei niedriger Folatezufuhr (de Bree et al. 2003). Um die durch den Polymorphismus ausgelöste Störung des Folat- und Homocysteinstoffwechsels auszugleichen, benötigen diese Personen höhere Mengen an Folat (de Bree et al. 2003). Die Betroffenen haben ein höheres Risiko für Neuralrohrdefekte (van der Put et al. 2001), psychische Erkrankungen wie Schizophrenie (Muntjewerff et al. 2006) und Depression (Lewis et al. 2006) sowie für koronare Herzkrankheiten (Klerk et al. 2002, Wald et al. 2002), auch wenn dies in einer dritten Meta-Analyse nicht bestätigt werden konnte (Lewis et al. 2005). Der MTHFR C677T Polymorphismus scheint auch das Krebsrisiko zu beeinflussen; allerdings wurden hier unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Krebslokalisation beobachtet (Powers 2005).

Aus Deutschland fehlen Studien, die eine Beurteilung des Folatstatus der Bevölkerung aufgrund der Messung relevanter Stoffwechselformparameter zulassen. Es liegen lediglich Daten aus kleineren, nicht repräsentativen Kollektiven vor. Anzunehmen ist, dass bei der derzeitigen Folatezufuhr die klassischen Mangelerscheinungen (Leitsymptom des Folatmangels ist die megaloblastische Anämie) nur

selten auftreten, die für eine maximale Senkung der Homocysteinspiegel erforderlichen Plasma- bzw. Erythrozytenfolatspiegel aber nicht erreicht werden.

3.2 Frauen im gebärfähigen Alter

3.2.1 Neuralrohrdefekte

Nach Herzfehlern und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind Neuralrohrdefekte (NRD) die häufigsten angeborenen Fehlbildungen beim Menschen. Das Ausmaß und die Folgen sind von der Lokalisation und Ausprägung des Defekts abhängig. Von einem *Anencephalus* (35-45% der NRD) betroffene Kinder sind aufgrund des Fehlens von Teilen des Gehirns nicht lebensfähig. Bei Defekten im Bereich der Wirbelsäule (*Spina bifida aperta*, 55% der NRD) erreichen ca. 60% der Betroffenen das 2. Lebensjahr, sind aber selbst bei optimaler Versorgung aufgrund neurologischer Beeinträchtigungen häufig lebenslang behindert (Muskel- bzw. Querschnittslähmungen, Entleerungsstörungen von Blase und Darm, Hydrocephalus). Eine seltene craniale Form des NRD ist die *Encephalocele* (von Haut bedeckter Vorfall von Hirnsubstanz).

Die Ätiologie von NRD ist multifaktoriell bedingt; verschiedene genetische und Umweltfaktoren werden diskutiert (Übersicht bei Mitchell et al. 2004, Pulikkunnel und Thomas 2005). Bereits 1964 wurden NRD auch mit einem unzureichenden Folatstatus in Zusammenhang gebracht. Seitdem wurde der Einfluss einer ausreichenden Versorgung mit Folat bzw. Folsäure während der Frühschwangerschaft in verschiedenen beobachtenden und Interventionsstudien untersucht (Übersicht bei IOM 2000).

In Deutschland wurden bei 1266 Teilnehmerinnen des Bundesgesundheits surveys 1998 im Alter zwischen 18 und 40 Jahren die Folatgehalte im Serum und in den Erythrozyten gemessen. Der Median der Serumfolatkonzentration lag bei 7,6 µg/l (P25 = 5,9 µg/l; P75 = 9,8 µg/l), während die Erythrozyten im Median 266 µg/l aufwiesen (P25 = 209 µg/l; P75 = 311 µg/l) (Thamm et al. 1999). Die Folatkonzentration im Serum lässt Rückschlüsse auf die aktuelle Versorgungssituation zu; ein Abfall unter 3 µg/l wird als Indikator einer negativen Folatbilanz gesehen. Die Erythrozytenfolatgehalte geben Hinweise auf die Versorgung über einen längeren Zeitraum (die letzten 2 bis 3 Monate); Werte unter 140 µg/l deuten auf einen inadäquaten Folatstatus hin (Sauberlich 1995).

In einer irischen Studie mit schwangeren Frauen fanden Daly et al. (1995), dass das Risiko für einen NRD bei einer Erythrozytenfolatkonzentration unter 150 µg/l im Vergleich zu ≥ 400 µg/l achtfach erhöht war. Bei Konzentrationen zwischen 150 und 199 µg/l war das Risiko vervierfacht, zwischen 200 und 299 µg/l verdreifacht und zwischen 300 und 399 µg/l verdoppelt. Unter der Annahme, dass sich dieser Zusammenhang zwischen marginalem Folatstatus und NRD-Risiko auch auf die im Rahmen des Bundesgesundheits surveys gewonnenen Daten übertragen lässt, ist der Folatstatus nur bei 13% der deutschen Frauen im gebärfähigen Alter als optimal zur Vermeidung eines NRD zu beurteilen. Bei 21,6% der Frauen ergäbe sich eine Verdopplung des NRD-Risikos, bei 48,4% eine Verdreifachung, bei 13,8% ein vierfach und bei 2,8% ein mehr als achtfach erhöhtes Risiko für einen NRD im Vergleich zu Frauen mit einer Erythrozytenfolatkonzentration ≥ 400 µg/l (Thamm et al. 1999).

3.2.1.1 Häufigkeit von Neuralrohrdefekten in Deutschland

Es gibt in Deutschland kein flächendeckendes Erfassungssystem für angeborene Fehlbildungen. Ein Fehlbildungsmonitoring wird lediglich in Rheinland-Pfalz (Geburtenregister Mainzer Modell), in Sachsen-Anhalt und im Bereich der Ärztekammer Nordrhein in Nordrhein Westfalen durchgeführt.

Für den Bereich der Ärztekammer Nordrhein (NRW) wurde die durchschnittliche Prävalenz der Jahre 1997-2003 mit *6,8 Fällen pro 10.000 Geburten* (Bezug: Aborte, Lebend- und Totgeburten) angegeben (Klusmann et al. 2005). In Sachsen-Anhalt betrug die NRD-Basishäufigkeit der Jahre 1994 bis 2003 *10,3 Fälle pro 10.000 Geburten* (Bezug: Lebendgeborene, Totgeborene, Spontanaborte ab 16. Schwangerschaftswoche, induzierte Aborte) (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2006).

In der Region des Geburtenregisters Mainzer Modell lag die durchschnittliche Prävalenz der Jahre 1990-2004 bei *18 Fällen pro 10.000 Geburten* (Bezug: Lebendgeborene, Totgeborene, Spontanaborte ab 16. Schwangerschaftswoche, induzierte Aborte). 53% der betroffenen Kinder wurden lebend geboren (Queißer-Luft 2006).

Die Unterschiede der NRD-Häufigkeit sind auf die verschiedenen Erfassungssysteme zurückzuführen. Das Geburtenregister Mainzer Modell ist das einzige System, in dem für das gesamte Projektgebiet eine aktive Erfassung vorgenommen wird. Bei den anderen Registern muss davon ausgegangen werden, dass ein nicht unerheblicher Anteil an NRD-Fällen nicht registriert wird. Passive Surveillance-Systeme angeborener Fehlbildungen erfassen nur etwa 50% der tatsächlichen Prävalenzen (Queißer-Luft et al. 2001). Insgesamt wird in Deutschland von einer Häufigkeit von *1 bis 2 betroffenen Kindern pro 1.000 Geburten* ausgegangen. Über die Zahl der jährlich geborenen Kinder mit NRD und Schwangerschaftsabbrüche bei NRD liegen für Deutschland keine genauen Angaben vor. Bei 712.000 Lebendgeburten (2004) errechnet sich auf der Basis der o.g. Häufigkeit eine Zahl von *700 bis 1400 betroffenen Kindern* pro Jahr.

4. Folsäure in der Primär- und Sekundärprävention

4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Tabelle 1 enthält eine Übersicht über größere Interventionsstudien zur Sekundärprävention vaskulärer Erkrankungen mittels Supplementation mit Folsäure, allein oder in Kombination mit Vitamin B12 und Vitamin B6. Die bis dato veröffentlichten Studien legen den Schluss nahe, dass die Einnahme dieser Vitamine keinen klinischen Nutzen für die Senkung des Wiederholungsrisikos kardiovaskulärer Ereignisse hat.

Die Interventionsstudien sind teilweise bezüglich ihrer mangelnden statistischen Power kritisiert worden. Dies trifft vor allem auf die Studien zu, die in Ländern mit verpflichtender Folsäure-Anreicherung durchgeführt wurden (z.B. VISP, HOPE-2). Eine geplante Meta-Analyse könnte diesbezüglich Abhilfe schaffen (Clarke 2005). Bis diese Auswertung vorliegt bzw. bis weitere Daten aus derzeit laufenden oder geplanten Studien veröffentlicht werden, muss davon ausgegangen werden, dass Personen mit erhöhtem KHK-Risiko bzw. bereits Erkrankte nicht von einer Folsäure-Supplementation profitieren würden, auch wenn Kohortenstudien mit Gesunden ein positiveres Bild zeichnen.

Studie	Patientenkollektiv	Art der Intervention	Behandlungsdauer	Hcy*-Senkung in der Verumgruppe	Ergebnis	p-Wert
Liem et al. 2004/05	283 Patienten bis zu einem Jahr nach Myokardinfarkt u. Hypercholesterolämie	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg Folsäure • Kontrollgruppe 	1 Jahr		Keine Unterschiede in den primären Endpunkten (alle vaskulären Ereignisse, Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, ungeplante invasive koronare Interventionen)	
Norwegian Vitamin Trial (NORVIT) (Bønaa et al. 2006)	3749 Patienten mit akutem Myokardinfarkt innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> • 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B12, 40 mg Vitamin B6 • 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B12 • 40 mg Vitamin B6 • Placebo 	Median 40 Monate	27% Senkung des mittleren Hcy-Spiegels bei den Patienten, die Folsäure und Vitamin B ₁₂ erhielten	Kein signifikanter Effekt auf das Risiko einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden oder zu sterben, bei Einnahme von Vitamin B ₁₂ und Folsäure im Vergleich zu den Gruppen, die entweder nur Vitamin B6 oder Placebo erhielten RR=1,08 (95% CI 0,3-1,25)	0,31
Heart Outcome Prevention Evaluation 2 Trial (HOPE-2 2006)	5522 Patienten mit Gefäßerkrankungen oder Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B6, 1 mg Vitamin B12 • Placebo 	5 Jahre	Senkung des Hcy-Spiegels um 2,4 µmol/l	Kein signifikanter Effekt auf das Risiko einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Gründe zu erleiden; Vergleich Verumgruppe mit Placebogruppe: RR= 0,95 (95% CI 0,84-1,07)	0,41

*Hcy, Homocystein

4.2 Kognitive Funktion

Aus zahlreichen beobachtenden Studien gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen im Alter, wie Altersdemenz und Alzheimer-Krankheit, und für depressive Störungen bei Personen mit niedrigem Folatstatus (Clarke et al. 1998, Ebly et al. 1998, Lindeman et al. 2000, Quadri et al. 2004, Ramos et al. 2005, Ravaglia et al. 2005, Riggs et al. 1996, Tolmunen et al. 2004, Wang et al. 1991). Es wurde angenommen, dass der Effekt eines Folatmangels auf die Hirnfunktion durch Homocystein vermittelt wird. Allerdings blieb die Beziehung zwischen niedrigem Folatstatus und kognitiven Beeinträchtigungen, Demenz oder Alzheimer-Krankheit in einigen Studien auch nach Berücksichtigung von Homocystein als Störfaktor signifikant (Kado et al. 2005, Quadri et al. 2004, Ravaglia et al. 2005, Tucker et al. 2005).

Es gibt ebenfalls Studien, die keine Beziehung zwischen Folatspiegel und kognitiven Beeinträchtigungen finden (Eussen et al. 2002). Weiterhin wurde spekuliert, dass niedrige Folatspiegel (und erhöhte Homocysteinspiegel) eher eine Folge als die Ursache kognitiver Verschlechterungen sind (Mooijaart et al. 2005). Unerwartet fanden Morris et al. (2005) eine stärkere Abnahme kognitiver Leistungen bei guter Folatversorgung, sowohl durch alleinige Aufnahme aus der Nahrung als auch bei Aufnahme von mehr als 400 µg/Tag aus Supplementen. Aus dieser Studie liegen

keine biochemischen Daten zum Folat- und Vitamin B12-Status vor, so dass keine Aussagen über das Ausmaß eines eventuellen Vitamin B12-Mangels in dem untersuchten Kollektiv getroffen werden können.

Aussagekräftige Interventionsstudien zum Einfluss einer Folsäuregabe auf Parameter der kognitiven Funktion fehlen; die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien waren entweder von geringer Dauer (4 Wochen bis 3 Monate) und/oder wiesen kleine Gruppengrößen auf (Lewerin et al. 2005, Malouf et al. 2004, Pathansali et al. 2005). Effekte auf die kognitive Funktion wurden nicht beobachtet.

Die Datenlage macht insgesamt eine Schlussfolgerung schwierig. Es gibt Anhaltspunkte für einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigem Folatstatus und verringerter kognitiver Funktion; allerdings werden weitere Studien benötigt, um hier wissenschaftlich gesicherte Aussagen treffen zu können.

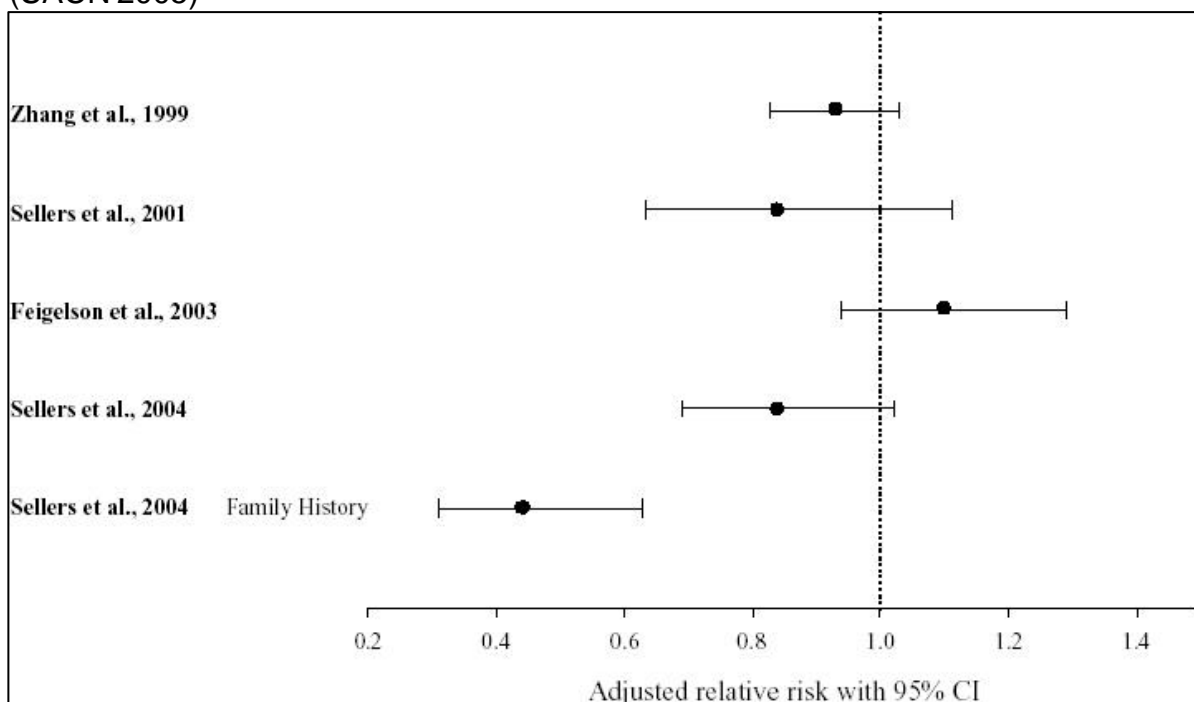
4.3 Krebserkrankungen

Es gibt zahlreiche beobachtende Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen einer Folataufnahme und verschiedenen Krebserkrankungen. Die meisten Studien liegen zu Brust- und Darmkrebs vor. Zu Tumoren von Lunge, Ovarien, Zervix, Haut, Pankreas, Blase, Prostata, zum Non-Hodgkin-Lymphom und zu Tumoren während der Embryonalentwicklung liegen nur wenige Studien vor, die zumeist keinen oder teilweise einen inversen Zusammenhang zwischen Folatzufuhr und Krebsrisiko gefunden haben (French et al. 2004, SACN 2005).

Im Rahmen einer Meta-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Folatzufuhr und Darmkrebs ausgewertet (Sanjoaquin et al. 2005). Die alleinige Berücksichtigung der Nahrungsfolatzufuhr aus 5 Kohortenstudien ergab eine inverse Beziehung (RR = 0,75; 95% CI 0,64-0,89). In 3 Kohorten- und 3 Fall-Kontrollstudien wurde die Gesamtfolatzufuhr (Nahrungsfolat plus Folsäure aus Supplementen) betrachtet; hieraus ergab sich kein Hinweis auf eine Assoziation zwischen Folatzufuhr und Darmkrebs ($RR_{\text{Kohortenstudien}} = 0,95$; 95% CI 0,81-1,11; $RR_{\text{Fall-Kontrollstudien}} = 0,81$; 95% CI 0,62-1,05). Als mögliche Ursache für die abweichenden Ergebnisse sehen die Autoren die teilweise fehlende Berücksichtigung von Störgrößen (keine Adjustierung für Ballaststoffe in 5 und für Vitamine in 3 Kohortenstudien) und fordern daher weitere aussagekräftige Daten ein.

In den vorliegenden Kohortenstudien zu Folatzufuhr und Brustkrebs fanden sich insgesamt keine Hinweise auf einen Zusammenhang (Abbildung 2).

Abb. 2: Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Folatzufuhr und Brustkrebsrisiko (Vergleich der höchsten mit der niedrigsten angegebenen Zufuhrperzentile) (SACN 2005)



Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass eine hohe Folatzufuhr bei Frauen mit familiärer Disposition einen Schutz vor Brustkrebs bieten könnte (Sellers et al. 2004). In der Abbildung noch nicht berücksichtigt ist eine neue Arbeit von Stolzenberg-Solomon et al. (2006), in der ein positiver Zusammenhang zwischen Folsäure-Aufnahme aus Supplementen und Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen beobachtet wurde (= 400 µg vs. 0 µg, HR = 1,19; 95% CI 1,01-1,41). Die Folatzufuhr aus Lebensmitteln (inkl. mit Folsäure angereicherten Lebensmitteln) war nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert.

4.4 Angeborene Fehlbildungen (außer NRD)

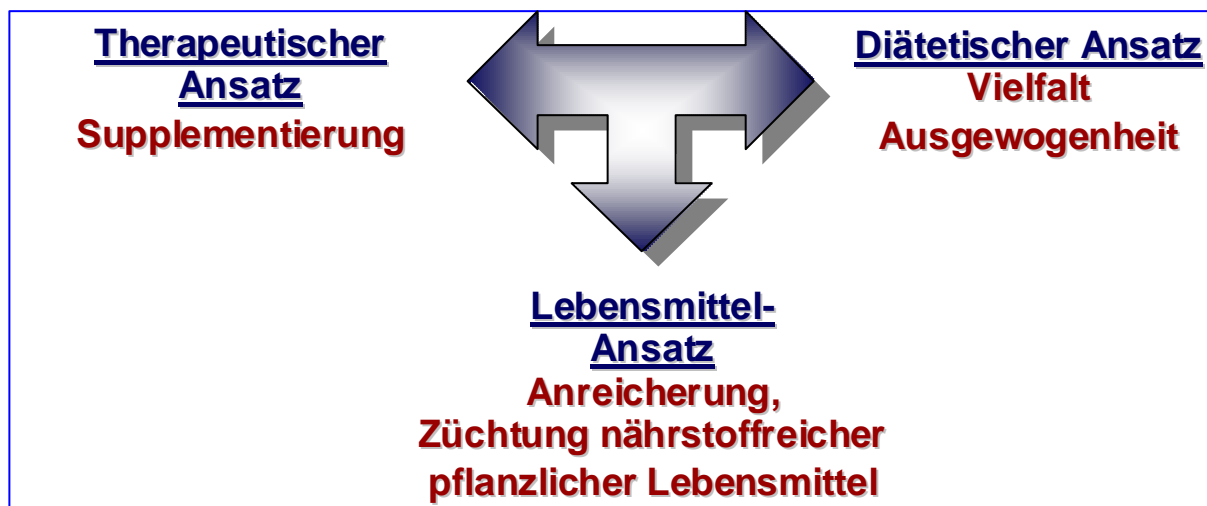
Es gibt Hinweise darauf, dass eine perikonzeptionelle Supplementation mit Folsäure (0,4 – 10 mg, teilweise als Multivitamin-tablette) das Risiko des Auftretens von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten, angeborenen Herzfehlern, angeborenen Fehlbildungen der Harnwege und Fehlbildungen der Gliedmaßen vermindert (Czeizel et al. 2004, Li et al. 1995, Moyers und Bailey 2001). Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob und in welchem Umfang eine erhöhte perikonzeptionelle Folsäurezufuhr auch vor diesen angeborenen Fehlbildungen schützt.

5. Generelle Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung

Um die Folatversorgung in der Bevölkerung zu verbessern, bieten sich verschiedene Maßnahmen an. An erster Stelle steht hier die Ernährungsaufklärung und zielgruppenorientierte Ernährungsberatung und -therapie mit dem Ziel der verstärkten Auswahl von natürlicherweise folatreichen Lebensmitteln. Daneben besteht die Möglichkeit des Verzehrs von Lebensmitteln, die mit Folsäure

angereichert sind sowie die Aufnahme folsäurehaltiger Nahrungsergänzungsmittel. Nachfolgend werden diese Strategien vorgestellt und bewertet.

Abb. 3: Prinzipielle Möglichkeiten zur Verbesserung der Versorgung der Bevölkerung mit Mikronährstoffen



5.1 Vermehrte Aufnahme folatreicher Lebensmittel

Folate kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor. Gute Folatlieferanten sind bestimmte Gemüsearten (grünes Blattgemüse wie Spinat, weiterhin Kohlarten, Tomaten und Gurken) sowie Orangen, Brot und Backwaren aus Vollkornmehl, Leber, Milch(-produkte), einige Käsesorten und Eier (D-A-CH 2000). Da Folatverbindungen empfindlich auf Licht und Hitze reagieren und darüber hinaus wasserlöslich sind, ist eine kurze Lagerung und schonende Zubereitung notwendig, um den Folatgehalt bestmöglich zu erhalten. Für eine optimale Versorgung mit Nahrungsfolat empfiehlt es sich daher

- täglich mindestens 2-3 Portionen Gemüse und Salate zu verzehren und bei der Zubereitung darauf zu achten, Gemüse nur kurz zu waschen, zu dünsten statt zu kochen und nicht länger warm zu halten
- täglich Vollkorngetreideprodukte zu essen
- täglich fettarme Milch und Milchprodukte sowie hin und wieder Leber zu verzehren.

Die beispielhaften Tagespläne im Anhang verdeutlichen, dass über eine gezielte Auswahl folatreicher Lebensmittel die Empfehlung für die Folatzufuhr für Erwachsene (außer für Personen ab 65 Jahren) erreicht werden kann.

Schwangeren und Stillenden sowie Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, ist es kaum möglich, den Mehrbedarf an Folat bzw. Folsäure über die normale Nahrung zu decken.

Auch für Kinder scheint es schwierig, die Empfehlungen für die Folatzufuhr allein durch die Auswahl folatreicher natürlicher Lebensmittel zu decken; in dem vom Forschungsinstitut für Kinderernährung entwickelten Konzept der optimierten Mischkost wird mit einer - ansonsten weitestgehend empfehlungsgerechten - Nährstoffzufuhr ohne jede Anreicherung die empfohlene Folatzufuhr nicht erreicht (Kersting 2003).

Dass die Folatzufuhr der Bevölkerung insgesamt zu niedrig ist, liegt zum großen Teil am geringen Gemüseverzehr. Entgegen der Empfehlung (für Erwachsene), täglich rund 400 g Gemüse zu essen (D-A-CH 2000), liegt die tatsächliche Aufnahme weit darunter. Basierend auf den Daten der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe 1998 aßen selbst die Gruppen mit der höchsten Zufuhr (Männer im Alter von 65 Jahren und älter und Frauen zwischen 51 und unter 65 Jahren) im Mittel nur knapp 210 bzw. 240 g Gemüse pro Tag (ohne Säfte) (DGE 2004). Der Ernährungssurvey 1998 ergab etwas höhere Aufnahmemengen; demnach verzehrten Männer und Frauen mit der höchsten Zufuhr (Altersklasse 45-54 Jahre) im Mittel täglich 257 bzw. 275 g Gemüse (ohne Säfte) (Mensink et al. 2002). Der Empfehlung täglich mindestens 650 g Gemüse und Obst zu essen (D-A-CH 2000), kommen in den meisten Altersklassen weniger als 20% der Personen und bei jungen Männern sogar weniger als 10% nach. Wird die Aufnahme von Obst- und Gemüsesäften hinzugerechnet, so erhöht sich dieser Anteil auf 30 bis 40% der Personen (Mensink et al. 2002).

Mit der „5 am Tag“-Kampagne gibt es in Deutschland bereits Bestrebungen, mittels einer bundesweiten Aufklärungsmaßnahme den Konsum von Gemüse und Obst in der Bevölkerung zu erhöhen. Zur Frage, ob die Kampagne zu einer Steigerung des Gemüse- und Obstverzehrs geführt hat, liegen keine abschließenden Informationen vor. Zwar steigt der Gemüseverbrauch seit 1995 kontinuierlich an (DGE 2004), jedoch erfolgt dies auf niedrigem Niveau, und es dürfte bei gleichbleibender Entwicklung Jahrzehnte dauern, bis die o.g. Empfehlung von einem Großteil der Bevölkerung erreicht würde.

Der Gemüse- und Obstverzehr wird u. a. determiniert vom Bildungsniveau und vom Einkommen des Verbrauchers (Gedrich 2005, Grünheid 2004). Es ist daher davon auszugehen, dass mit der „5 am Tag“-Kampagne einkommensschwache Bevölkerungsschichten und Personen mit geringem Bildungsgrad, die gleichzeitig am schlechtesten mit Folat versorgt sind, kaum erreicht werden.

Fazit:

Die Verbesserung der Folatversorgung der Bevölkerung kann durch einen vermehrten Verzehr von natürlicherweise folatreichen Lebensmitteln entsprechend den Empfehlungen der DGE erreicht werden. Dazu müssten im Rahmen einer verbesserten Ernährungsweise mehr Gemüse, Obst und Vollkornprodukte verzehrt werden. In Anbetracht der derzeitigen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten ist dies für den größeren Teil der Bevölkerung höchstens mittel- bis langfristig zu erwarten. Um das Ziel einer verbesserten Folatversorgung zu erreichen, bedarf es sehr viel häufigerer und noch intensiverer Ernährungsaufklärung/-beratung der gesamten Bevölkerung.

Eine Folat-/Folsäurezufuhr, wie sie Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sowie Frauen in der (Früh-) Schwangerschaft und Stillzeit empfohlen wird, ließe sich nicht bzw. nur durch extreme Ernährungsgewohnheiten erreichen.

5.2 Verwendung von synthetischer Folsäure

5.2.1 Mit Folsäure angereicherte Lebensmittel

Nach Mertz (1997) kann eine Anreicherung eines Lebensmittels mit einem Nährstoff sinnvoll sein, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Die Zufuhr des anzureichernden Nährstoffs liegt bei einem Großteil der Bevölkerung unterhalb der wünschenswerten Zufuhr.
2. Das Lebensmittel, das als Trägerstoff für den Nährstoff dienen soll, wird von einem Großteil der Bevölkerung in einer Menge verzehrt, die einen relevanten Beitrag zur Ernährung dieser Bevölkerungsgruppen erwarten lässt.
3. Es ist unwahrscheinlich, dass der Zusatz des Nährstoffs zu einer Imbalanz von essenziellen Nährstoffen führt.
4. Der anzureichernde Nährstoff ist unter den ordnungsgemäßen Lagerungs- und Gebrauchsbedingungen stabil.
5. Der Nährstoff ist aus dem Lebensmittel bioverfügbar.
6. Eine exzessive Zufuhr verbunden mit dem Risiko unerwünschter Effekte kann weitestgehend ausgeschlossen werden.

Aus diesen Vorgaben lässt sich ableiten, dass sich für eine gezielte Anreicherungsmaßnahme mit Folsäure nur ein Grundlebensmittel eignet. Auch aufgrund der Erfahrungen anderer Länder bieten sich Mehl bzw. Getreideprodukte als Trägerlebensmittel an. Brot und Backwaren gelten in Deutschland mit einem mittleren täglichen Verzehr von 147 g bei Männern bzw. 128 g bei Frauen und von 95 g bzw. 75 g (Jungen bzw. Mädchen 4 bis unter 7 Jahre) bis 158 g bzw. 119 g (Jungen bzw. Mädchen 15 bis unter 19 Jahre) bei Kindern und Jugendlichen als wichtige Grundlebensmittel (DGE 2004). Sie werden von fast allen Menschen verzehrt. Im Ernährungssurvey 1998 gaben lediglich 0,2% der Befragten an, kein Brot zu konsumieren (Mensink et al. 2002). Insofern kann eine Anreicherung von Mehl mit Folsäure als eine Maßnahme gesehen werden, mit der ein großer Teil der Bevölkerung erreicht werden kann und die zu einer Verbesserung der Folatzufuhr beiträgt. Synthetische Folsäure wird aus Supplementen bzw. wässrigen Lösungen nahezu quantitativ absorbiert. Basierend auf Untersuchungen von Pfeiffer et al. (1997) mit angereichertem Brot, Pasta und Reis und von Cuskelly et al. (1996) mit (u.a.) angereichertem Brot und Frühstücksflocken wird von einer hohen Bioverfügbarkeit von Folsäure aus Getreideprodukten ausgegangen (ca. 85%). Mit Ausnahme von Brotbackmischungen sind mit Folsäure angereicherte Mehle und Getreideprodukte auf dem deutschen Markt noch nicht erhältlich. Zur Eignung anderer Grundlebensmittel (z.B. Salz, Milch) fehlen teilweise belastbare Daten zur Höhe des Konsums, zu Koch- und Backverlusten sowie zur Bioverfügbarkeit.

In Deutschland werden bereits eine Vielzahl von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs mit Folsäure angereichert angeboten. Am häufigsten betrifft dies Milchprodukte, Erfrischungsgetränke und Zerealien (Burger et al. 2004). Eine Übersicht über derartige Produkte, die unter anderem das Ergebnis einer Marktanalyse der Warengruppen Molkereiprodukte, Zerealien (ohne Riegel) und Erfrischungsgetränke zwischen April 2001 und März 2002 ist, findet sich bei Weißenborn et al. (2005). Es ist zu vermuten, dass seit dem Erhebungszeitraum zahlreiche weitere angereicherte Lebensmittel hinzu gekommen sind. Seit September 2002 ist beispielsweise ein Folsäure-angereichertes Speisesalz erhältlich.

Zur Beurteilung von Nutzen und Risiken einer Anreicherung von Mehl in Deutschland wurden im Rahmen eines Forschungsprojektes die Verzehrdaten aus dem Ernährungssurvey 1998 unter Berücksichtigung der auf dem Markt verfügbaren, mit Folsäure angereicherten Lebensmittel durch das BfR³ neu ausgewertet. Darüber hinaus wurden Simulationsrechnungen für eine zusätzliche Folsäurezufuhr bei verschiedenen Stufen einer Mehlanreicherung durchgeführt (Burger et al. 2004). Diese Berechnungen zeigten, dass die Anreicherung von Mehl mit 150 µg Folsäure pro 100 g zusätzlich zu dem Verzehr angereicherter Lebensmittel der drei o.g. Warengruppen bei Erwachsenen dazu führen würde, dass über 90% des untersuchten Kollektivs die Zufuhrempfehlungen in Höhe von 400 µg Folat-Äquivalenten pro Tag erreichen würden. Maximal 3,4% der männlichen Studienpopulation und 2,2% der Frauen würde unter diesen Bedingungen den „Tolerable Upper Intake Level“ (UL) von 1 mg Folsäure überschreiten (siehe auch 5.2.3.1).

Das Risiko eines (nicht diagnostizierten) Vitamin B12-Mangels betrifft vor allem ältere Personen. Von den Männern über 65 Jahren würde bei einer simulierten Anreicherung von Mehl mit 150 µg Folsäure pro 100 g zusätzlich zum Verzehr angereicherter Lebensmittel der drei o.g. Warengruppen maximal 2,2% den UL für Folsäure überschreiten, bei den Frauen wäre dies nicht der Fall.

Bei Kindern wurden ähnliche Simulationsrechnungen vorgenommen; hier konnte allerdings auf die tatsächliche Aufnahme von Folsäure aus angereicherten Lebensmitteln zurückgegriffen werden, so dass „nur“ der Effekt der Folsäure-Anreicherung von Mehl simuliert werden musste (Tabelle 2).

Tab. 2: Folatzufuhr (µg Folat-Äquivalente/Tag) bei Kindern und Jugendlichen unter der Annahme, dass Mehl mit 150 µg Folsäure pro 100 g angereichert ist (Berechnungen auf Basis der DONALD-Studie) (Weißenborn et al. 2005)

Alter [Jahre]	männlich			weiblich			Zufuhr- empfehlung
	Median	P 5	P 95	Median	P 5	P 95	
< 1	128	52	258	113	46	262	80
1	178	101	356	159	89	279	200
2 - 3	211	115	456	203	119	410	200
4 - 6	303	156	625	269	146	543	300
7 - 9	385	227	717	336	189	684	300
10 - 12	444	244	931	375	210	811	400
13 - 14	478	264	986	370	216	729	400
15 - 18	534	272	1092	369	188	861	400

Die Modellrechnungen für Kinder und Jugendliche zeigten ebenfalls, dass eher der hohe Verzehr von Folsäure-angereicherten Lebensmitteln zu Überschreitungen des UL führt als die Anreicherung von Mehl und der Verzehr hieraus hergestellter Lebensmittel. Hierzu ist anzumerken, dass die ULs für Kinder und Jugendliche, die durch Extrapolation des UL für Erwachsene abgeleitet wurden, für die Beurteilung des Risikos unerwünschter Effekte einer hohen Folsäureaufnahme nur begrenzt geeignet sind, da bei Kindern und Jugendlichen Vitamin B12-Mangelzustände - außer bei veganer Ernährung - sehr selten vorkommen. Es ist anzunehmen, dass die

³ BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung

tatsächlichen ULs für die Folsäurezufuhr von Kindern und Jugendlichen höher liegen als die von Erwachsenen abgeleiteten Grenzwerte.

Fazit:

Eine Anreicherung von Mehl und Mehlprodukten mit 150 µg Folsäure pro 100 g erscheint nach den Berechnungen des BfR am besten geeignet, einen deutlichen Beitrag zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland zu leisten, ohne dass auf der anderen Seite ein unverträglich hoher Anteil der Bevölkerung eine Folsäurezufuhr oberhalb des UL erreichen würde. Auch die Erfahrungen anderer Länder stützen die Auswahl von Mehl als anzureicherndem Grundlebensmittel (siehe auch Tab. 3).

5.2.2 Folsäurehaltige Nahrungsergänzungsmittel

Aus ernährungswissenschaftlicher Sicht sind Nahrungsergänzungsmittel für den allgemeinen Gebrauch Gesunder unnötig, da über eine vollwertige Ernährung fast alle Nährstoffe in ausreichender Menge aufgenommen werden können. Ausnahme ist eine gezielte Nährstoffsupplementierung bei Risikogruppen (Schwangere, Stillende, ältere Menschen, Neu- und Frühgeborene sowie Säuglinge) oder bei spezieller Indikation.

Nahrungsergänzungsmittel werden nur von einem geringen Teil der Bevölkerung regelmäßig verwendet; im Ernährungssurvey 1998 gaben 18,4% der Männer und 24,9% der Frauen an, regelmäßig Supplemente zu sich zu nehmen (Beitz et al. 2002). Kampagnen mit dem Ziel der vermehrten Einnahme von Folsäure-Supplementen zur NRD-Prävention zeigten nur begrenzte Erfolge. Die Compliance ist u.a. abhängig vom sozioökonomischen Status der Adressatinnen (de Jong-Van den Berg et al. 2005). Dies lässt vermuten, dass auch mit einer Empfehlung für die Einnahme eines folsäurehaltigen Nahrungsergänzungsmittels keine Verbesserung der Folatversorgung insbesondere sozial schwacher Gruppen erreicht würde.

Eine Marktanalyse im Auftrag des BfR zeigte außerdem, dass die dort erfassten Nahrungsergänzungsmittel eine große Bandbreite an Folsäuregehalten aufwiesen (6,7–1.100 µg Folsäure/Einzeldosis, Weißenborn et al. 2005). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass nach einer etwaigen Empfehlung zur regelmäßigen Aufnahme eines Folsäurepräparates von einem nicht unerheblichen Teil der Bevölkerung die Aufnahme von Folsäure in Mengen realisiert würden, die den UL von 1 mg Folsäure pro Tag überschreiten würden. Eine Untersuchung an 320 US-amerikanischen Senioren zeigte, dass der Grund für die bei 5 Teilnehmern beobachteten UL-Überschreitungen in allen Fällen der Konsum von Folsäure-Supplementen mit sehr hohen Folsäuregehalten war (Sisk et al. 2004).

Fazit:

Um die Folatversorgung in der Gesamtbevölkerung zu verbessern, eignen sich folsäurehaltige Nahrungsergänzungsmittel nicht. Wegen des fehlenden Sättigungseffektes und der teilweise hohen Folsäuregehalte von Nahrungsergänzungsmitteln ist das Risiko, dass es zu UL-Überschreitungen kommt, deutlich höher als bei einer Folsäure-Anreicherung von Mehl.

5.2.3 Risiken bei der Verwendung von Folsäure-angereicherten Lebensmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln

5.2.3.1 Maskierung eines Vitamin B12-Mangels

Ab einer täglichen Einnahme von 5 mg Folsäure kann ein gleichzeitig vorliegender Vitamin B12-Mangel "maskiert" werden, d.h. die bei Vitamin B12- und Folatmangel identischen hämatologischen Befunde werden durch die Folsäureaufnahme verbessert, während neurologische Symptome des Vitamin B12-Mangels nicht verhindert – und möglicherweise sogar verstärkt – werden (IOM 2000, SCF 2000). Das US-amerikanische *Food and Nutrition Board* (FNB) hat aufgrund dieses Zusammenhangs einen LOAEL⁴ von 5 mg für eine tägliche länger andauernde Folsäureeinnahme identifiziert. Ein NOAEL⁵ konnte nicht bestimmt werden, da keine Daten über das Auftreten der Maskierung bei Einnahme von Folsäure zwischen 1 und 5 mg vorhanden sind (IOM 2000). Unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors von 5 wurde ein „*Tolerable Upper Intake Level*“ (UL) von 1 mg pro Tag festgelegt. Das europäische *Scientific Committee on Food* (SCF) schloss sich der Bewertung des FNB an (SCF 2000). Um das Risiko einer Vitamin B12-Mangel-Maskierung so gering wie möglich zu halten, wurde in den meisten Ländern mit Folsäure-Anreicherungmaßnahmen eine Anreicherungsdosis gewählt, die im Durchschnitt zu einer Mehraufnahme von (deutlich) weniger als 400 µg Folsäure pro Tag führt. Dadurch werden Zufuhrmengen über 1 mg Folsäure praktisch nur bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Folsäure-Supplemente einnehmen (Choumenkovitch et al. 2002, Liu et al. 2004). In einer Untersuchung in den USA betraf dies nach Einführung der verpflichtenden Folsäure-Anreicherung 11% der Verwender von Supplementen (Choumenkovitch et al. 2002). Weder in den USA noch in Kanada wurden Hinweise gefunden, dass es durch die Verbesserung des Folatstatus nach Einführung der verpflichtenden Folsäure-Anreicherung zu einer Maskierung der hämatologischen Symptome eines Vitamin B12-Mangels gekommen ist (Liu et al. 2004, Mills et al. 2003).

Risikogruppen für die Maskierung eines Vitamin B12-Mangels sind ältere Menschen (> 60 Jahre), bei denen Vitamin B12-, aber auch Folatmangel weit häufiger vorkommen als bei der Durchschnittsbevölkerung (Clarke et al. 2004). Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Prävalenz eines Vitamin B12-Mangels. Clarke et al. (2004) schätzten die Häufigkeit eines „metabolisch relevanten Vitamin B12-Mangels“ (Vitamin B12 <200 pmol/l und Homocystein >20 µmol/l) anhand dreier großer Studien in Großbritannien auf ca. 5% bei Älteren zwischen 65 und 74 Jahren. Bei 75-jährigen und älteren Personen stieg diese Zahl deutlich an auf 10-28%.

Zur Häufigkeit eines Vitamin B12-Mangels in Deutschland gibt es nur wenige Daten. In der VERA-Studie⁶ lagen 4,3% der Vitamin B12-Blutspiegel unterhalb des Referenzwertes von 136 pmol/l (Kübler et al. 1995). Allerdings ist der Vitamin B12-Blutspiegel allein nur ein begrenzt aussagekräftiger Parameter des Vitamin B12-Status. Wird der Grenzwert eines als normal erachteten Vitamin B12-Spiegels als Beurteilungskriterium herangezogen, so sind 10–15% der älteren Personen als

⁴ LOAEL: *lowest-observed-adverse-effect level*; niedrigste Zufuhrmenge eines Nährstoffs, bei der nachteilige Effekte beobachtet wurden

⁵ NOAEL: *no-observed-adverse-effect level*; höchste Zufuhrmenge eines Nährstoffs, bei der keine nachteiligen Effekte beobachtet wurden

⁶ VERA: Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analytik

unterversorgt einzustufen (Stabler et al. 1997). Werden neben dem Serumcobalaminspiegel weitere, sensitivere Parameter wie die Konzentration an Homocystein, Methylmalonsäure (MMA) oder holoTranscobalamin II (holoTC) zur Beurteilung des Vitamin B12-Status herangezogen, dann steigt die Prävalenz des Vitamin B12-Mangels deutlich an (Baik und Russell 1999, Wolters et al. 2003).

Bei einer Untersuchung an 178 jüngeren deutschen Seniorinnen (60-70 Jahre) fand sich eine erhöhte Methylmalonsäure-Konzentration ($> 0,27 \mu\text{mol/l}$) als Indiz eines funktionellen Vitamin B12-Mangels bei 9,6% der Seniorinnen (Wolters et al. 2003). Obeid et al. (2004) maßen bei einem Kollektiv älterer Personen über 65 Jahren und mit normaler Nierenfunktion bei 25% erhöhte MMA-Werte und bei 18% verringerte holoTC-Werte ($= 29 \text{ pmol/l}$). Herrmann et al. (2003) fanden bei 127 älteren Deutschen (69-92 Jahre) in 42% der Fälle erhöhte MMA-Konzentrationen und bei 21% niedrige holoTC-Spiegel.

Im aktuellen Bericht weist das SACN allerdings darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen biochemisch definiertem Vitamin B12-Mangel, neurologischer Funktion und klinisch manifestem Vitamin B12-Mangel nicht eindeutig geklärt ist (SACN 2005).

5.2.3.2 Mehrlingsschwangerschaften

Aus einigen Studien liegen Hinweise vor, dass die pränatale Zufuhr von Folsäure bzw. Multivitaminpräparaten mit Folsäure mit einer höheren Rate an zweieiigen Zwillingschwangerschaften assoziiert sein könnte (Czeizel et al. 1994, Werler et al. 1997).

In zwei Interventionsstudien mit dem Ziel der NRD-Prävention durch perikonzeptionelle Folsäure-Supplementation (360 bzw. 400 μg) fand sich allerdings keine erhöhte Rate an Zwillingsgeburten in der Folsäure-Gruppe (Kirke et al. 1992, Li et al. 2003).

In den USA wurde die Rate an Zwillingsgeburten vor und nach der verpflichtenden Anreicherung untersucht; Shaw et al. (2003) fanden keine Hinweise auf eine erhöhte Rate an Zwillingsgeburten nach Einführung der Folsäure-Fortifikation von Mehl. Demgegenüber fanden Waller et al. (2003) zwar Anzeichen für eine Zunahme der Zwillingshäufigkeit; diese war aber nicht stärker ausgeprägt als der jährliche Anstieg der Zwillingshäufigkeit von 1-4%, der bereits vor der Anreicherungsmaßnahme beobachtet wurde.

In einer schwedischen Studie war das Risiko, zweieiige Zwillinge zu bekommen, bei Frauen mit Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft doppelt so hoch im Vergleich zu denen mit Multivitamin-, aber ohne Folsäureeinnahme (Ericson et al. 2001). Gegen die Schlussfolgerung aus dieser Studie wurde eingewandt, dass bei 40% der Frauen eine Schwangerschaft durch *In-vitro-Fertilisation* (IVF) herbeigeführt wurde, ohne dass dies in der Auswertung berücksichtigt wurde (Berry et al. 2005). Bei einer IVF wird grundsätzlich zu einer perikonzeptionellen Folsäureeinnahme geraten; außerdem ist die Rate an Mehrlingsschwangerschaften generell erhöht.

Insgesamt kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden, dass eine perikonzeptionelle Folsäurezufuhr zu einer höheren Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften führt.

5.2.3.3 Krebserkrankungen

Charles et al. (2004) untersuchten Frauen nach, die an einer Interventionsstudie zum Einfluss einer Folsäure-Supplementation während der Schwangerschaft teilgenommen hatten. Sie fanden eine erhöhte Brustkrebsmortalität bei den Frauen, die Folsäure (0,2 mg oder 5 mg) eingenommen hatten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Folsäureeinnahme. Allerdings waren die Risiken in beiden Gruppen nicht signifikant erhöht (HR = 1,56; 95% CI 0,38-3,41 bzw. 2,02; 95% CI 0,88-4,72). In einer Kohortenstudie mit 25.400 Frauen nach Eintritt der Menopause wurde ein Zusammenhang zwischen der Folsäurezufuhr aus Supplementen (\approx 400 μ g) und dem Brustkrebsrisiko beobachtet (Stolzenberg-Solomon et al. 2006) (siehe auch Kapitel 4.3). Die Autoren halten es wegen der Komplexität der Funktion von Folat für hypothetisch möglich, dass sowohl ein Folatmangel als auch ein Übermaß an Folat bei unterschiedlichen Stadien der Brust-Karzinogenese oder unterschiedlichen Tumor-Typen eine Rolle spielen könnte.

In zahlreichen epidemiologischen Studien zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen dem Folatstatus und dem Risiko für Krebserkrankungen, vor allem hinsichtlich der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms (siehe auch Kapitel 4.3) (Kim 2003, SACN 2005). Einige experimentelle Studien (Ratten- und Mausmodell) zeigten nach Gabe von unphysiologisch hohen Dosierungen von Folsäure gegenteilige Ergebnisse: lagen bereits mikroskopische Neoplasmen vor, unterstützte die Supplementation die Entstehung und Progression eines kolorektalen Karzinoms (Literatur siehe Kim 2006).

In einer aktuellen schwedischen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich ein glockenförmiger Zusammenhang zwischen dem Folatstatus und dem Risiko für ein kolorektales Karzinom: bei Folatspiegeln zwischen 6,8 und 11,3 nmol/l (Männer) bzw. 7,5 und 13,0 nmol/l (Frauen) war das Risiko für ein kolorektales Karzinom signifikant erhöht im Vergleich zu Plasma-Folatspiegeln bis 5,1 bzw. 5,7 nmol/l. Lagen die Plasma-Folatspiegel jedoch über 11,3 bzw. 13 nmol/l, so wurde kein signifikant erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom beobachtet (Van Guelpen et al. 2006). Aufgrund dieser ersten Studien vermutet Kim (2006), dass möglicherweise die Höhe und der Zeitpunkt einer Intervention mit Folsäure deren Wirkung auf die Karzinogenese bestimmt.

Bisher liegen keine wissenschaftlich fundierten Hinweise über mögliche unerwünschte Effekte einer Folsäurezufuhr, wie sie derzeit im Rahmen von Public-Health-Maßnahmen mit dem Ziel der Krankheitsprävention (vor allem NRD) vorgeschlagen werden, vor. Nichtsdestotrotz sollten Anreicherungsmaßnahmen immer von einem Monitoring begleitet werden.

5.2.3.4 Interaktion mit Medikamenten

Antikonvulsiva (Medikamente gegen Anfallsleiden), wie Phenytoin und Barbiturate, werden durch die gleichen Stoffwechselforgänge metabolisiert wie Folat bzw. Folsäure (Bässler et al. 1997). Zu den daraus resultierenden Interaktionen zwischen Medikation und Folsäure-Aufnahme liegen keine einheitlichen Studienergebnisse vor. Die Einnahme von Antikonvulsiva führt zu einer Senkung des Serumfolatspiegels (Bässler et al. 1997). Tierversuche haben gezeigt, dass Folate bei direkter hoch dosierter Verabreichung in das Nervensystem epileptogen wirken können. Bei intakter Blut-Hirnschranke wird davon ausgegangen, dass das Risiko der Auslösung

von Anfällen bei Epileptikern durch orale Folsäuregabe gering ist (Reynolds 2002). Neue Studien scheinen dies zu bestätigen. In Kanada wurde nach der Einführung der obligatorischen Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln eine Studie an 7.103 Epileptikern durchgeführt. Dabei wurde keine signifikante Beeinflussung der Phenytoinkonzentration im Blut gefunden. Die tägliche Mehreinnahme durch die Anreicherung von Mehl wurde auf durchschnittlich 200 µg Folsäure geschätzt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Folsäuremenge, die durch eine obligatorische Anreicherung täglich mehr aufgenommen wird, keine negativen Effekte auf den Stoffwechsel der Antikonvulsiva hat (SACN 2005).

In einer Übersichtsarbeit zum Einfluss von Vitaminen bei Epilepsie fanden Ranganathan und Ramaratnam (2005) nach systematischer Suche neun randomisierte Studien zum Einfluss einer Folsäure-Supplementation bei Epileptikern. In diesen Untersuchungen wurden keine Änderungen des Blutspiegels von Phenytoin oder Phenobarbitonen nach Aufnahme von Folsäure beobachtet (Ranganathan und Ramaratnam 2005).

5.2.3.5 Immunabwehr

Eine Untersuchung von Kelly et al. (1997) ergab, dass unmetabolisierte Folsäure (PGA) ab einer oralen Bolus-Aufnahme von 260 µg im Blut erscheint. Kürzlich wurde das Vorhandensein von freier Folsäure im Plasma postmenopausaler Frauen mit einer verminderten Aktivität natürlicher Killerzellen, einer Teilpopulation der Lymphozyten, in Zusammenhang gebracht (Troen et al. 2006). Auch wenn der mögliche Mechanismus der beobachteten Interaktion unbekannt ist, wurde spekuliert, dass ein Zuviel an Folsäure über eine Beeinträchtigung der unspezifischen Immunabwehr kanzerogene Prozesse fördern könnte. Zu dieser Studie wird kritisch angemerkt, dass die oben genannte Beobachtung nur in einer Subgruppe und nicht bei allen teilnehmenden Frauen gemacht wurde und dass 54% der Teilnehmerinnen zusätzlich zur Aufnahme von Folsäure aus angereichertem Mehl und Getreideprodukten noch Multivitamin-tabletten und weitere 3% sogar Folsäure-Supplemente einnahmen.

Weitere Studien mit Berücksichtigung eines angemessenen Spektrums immunologischer Funktionen scheinen erforderlich, um mögliche Effekte einer hohen Folsäurezufuhr auf die Immunabwehr zu beurteilen. Die bisherigen Ergebnisse sind nicht geeignet, nachteilige immunologische Effekte einer höheren Folatzufuhr durch Anreicherung von Mehl zu belegen.

6. Strategie zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten

Die Wirksamkeit von Folsäure in der Prävention von Fehlbildungen des Neuralrohrs ist unumstritten. Eine Cochrane-Analyse unter Berücksichtigung von vier Interventionsstudien (Folsäure-Supplemente) errechnete eine Senkung der NRD-Häufigkeit um 72% (RR 0,28; 95% CI 0,13-0,58) (Lumley et al. 2001). Je höher die Ausgangshäufigkeit von NRD, desto ausgeprägter ist auch die Senkung der NRD-Häufigkeit nach perikonzeptioneller Folsäuregabe (Berry et al. 1999).

Aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen einer ausreichenden Folat-/Folsäurezufuhr und der Prävention von Neuralrohrdefekten wird in Deutschland seit

1995 Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, über die Zufuhrempfehlungen für die Allgemeinbevölkerung hinaus empfohlen, 400 µg Folsäure pro Tag in Form von Supplementen einzunehmen. Mit der Einnahme sollte spätestens vier Wochen vor Beginn der Schwangerschaft begonnen und diese während des ersten Drittels der Schwangerschaft beibehalten werden, weil der Verschluss des Neuralrohrs normalerweise vier Wochen nach der Konzeption (zwischen dem 22. und 28. Schwangerschaftstag) erfolgt (Starck 1955).

Zwei Jahre nach Bekanntmachung dieser Empfehlung gaben in einer Münchener Befragung nur 4,3% der Wöchnerinnen an, Folsäure perikonzeptionell supplementiert zu haben (Genzel-Boroviczeny et al. 1997).

Zwei in Sachsen-Anhalt durchgeführte Wöchnerinnenbefragungen zeigten, dass 1998 lediglich 6% bzw. 2000 nur 4% der befragten Frauen perikonzeptionell Folsäure supplementiert hatten (Seelig et al. 2005). Im Jahr 2000 planten 65% der Befragten ihre Schwangerschaft; diese Frauen hatten die Kontrazeption also bewusst mit dem Ziel einer Schwangerschaft abgesetzt. In dieser Gruppe hatten nur 7% der Frauen Folsäurepräparate im empfohlenen Zeitraum eingenommen, obwohl die Empfehlung 72% der Frauen bekannt war.

Eine Befragung von 773 Müttern in Ostvorpommern im Zeitraum 2003 bis 2005 ergab, dass nur 9% der Frauen Folsäure rechtzeitig und in ausreichender Menge supplementiert hatten (Scheler-Hofmann et al. 2005).

Daten aus einer Befragung im Gebiet der Ärztekammer Nordrhein aus dem Jahr 2001 zeigten, dass immerhin insgesamt 42 (21,8%) von 193 befragten Frauen wie empfohlen Folsäure einnahmen (26,6% der Frauen mit geplanter und 15,1% der Frauen mit ungeplanter Schwangerschaft). Verglichen mit den Daten aus der Untersuchung im Jahr 1999 war der Anstieg der Zahl der Frauen, die die Empfehlung im Jahr 2001 befolgten, nicht signifikant (Klusmann et al. 2005).

Fazit:

In Deutschland folgen nur wenige Frauen der Empfehlung zur perikonzeptionellen Folsäure-Supplementation. Eine hohe Zahl von Schwangerschaften ist ungeplant (ca. 40-50%, Eurocat 2005) und viele Frauen wissen zum Zeitpunkt des Neuralrohrschlusses noch gar nicht, dass sie schwanger sind.

Die Tatsache, dass die perikonzeptionelle Folsäure-Supplementation nur von einem geringen Teil der Frauen umgesetzt wird, ist als Grund dafür anzunehmen, dass trotz der Empfehlung die Häufigkeit von NRD in Deutschland nicht zurück geht (Eurocat 2005).

Eine Auswertung der NRD-Raten in 10 weiteren europäischen Ländern, in denen es vergleichbare Empfehlungen zur Steigerung der Folat- bzw. Folsäurezufuhr zur NRD-Prävention gibt, zeigte ebenfalls bislang keine Verbesserung der Prävalenz von NRD (Botto et al. 2005).

Eine Supplementation mit Folsäure ist, gute Akzeptanz und Compliance vorausgesetzt, eine effektive Maßnahme zur Verbesserung des Folatstatus und damit zur NRD-Prävention. Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäure-Supplementation sind nur in sehr geringem Umfang befolgt worden, insbesondere von den Frauen mit dem höchsten NRD-Risiko, also jungen Frauen, Frauen mit ungeplanter Schwangerschaft, Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status und solchen mit einem ungünstigen Ernährungsverhalten.

Daher sollten auch in Deutschland weitere Maßnahmen zur Senkung der NRD-Häufigkeit initiiert werden.

Eine Option dazu ist die Folsäure-Anreicherung von Mehl, denn in Ländern mit einer verpflichtenden Folsäure-Anreicherung von Mehl bzw. Getreideprodukten wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der Einführung der Fortifikation eine deutliche Abnahme der Häufigkeit von NRD beobachtet. Tabelle 3 enthält Angaben zu Folsäure-Anreicherungsmaßnahmen in den Ländern, in denen eine obligatorische Anreicherung eingeführt wurde, sowie Zahlen zur Häufigkeit von NRD vor und nach Einführung dieser Maßnahmen.

Tab. 3: Folsäure-Anreicherungsmaßnahmen und Neuralrohrdefekt(NRD)-Häufigkeit in Ländern mit obligatorischer (verpflichtender) Folsäure-Fortifikation

Land / Quelle	Regelung zur Anreicherung	Höhe der Anreicherung	Anzahl der Schwangerschaften mit NRD beim Fet (je 10.000 Lebendgeborene)*		Abnahme der Schwangerschaften mit fetalem NRD (%)
			Vor der Anreicherung	Nach der Anreicherung	
Kanada (Public Health Agency of Canada, unveröff.)	Obligatorisch seit 1998	obligatorisch: 150 µg/100 g Weißmehl; 200 µg/100 g angereicherte Teigwaren; und fakultativ: 150 – 220 µg/100 g Maismehl	7,6 [#]	5,4 [#]	29
Ontario (Ray et al. 2002)			11,3	5,8	51
Neuschottland (Persad et al. 2002)			25,8	11,7	54
Quebec (de Wals et al. 2003)			18,9	12,8	32
Neufundland (Liu et al. 2004)			43,6	9,6	78
Chile (Lopez-Camelo et al. 2005)	Obligatorisch seit 2000	220 µg/100 g Mehl	17,5 [#]	7,9 [#]	55
USA (Centers for Disease Control and Prevention 2004)	Obligatorisch seit 1998	140 µg/100 g Getreide in verzehrfertigen Lebensmitteln	5,5	3,8	27

* einschließlich Lebendgeburten, Totgeburten, pränatal diagnostizierten Fällen sowie vorzeitig beendeten Schwangerschaften, soweit nicht anders angegeben

[#] nur Lebend- und Totgeburten

In allen Ländern mit verpflichtender Folsäure-Anreicherung kam es seit Einführung dieser Maßnahme zu einer verringerten Anzahl von NRD; das Ausmaß lag hier bei 27 - 55%, bei hoher Ausgangshäufigkeit wie im kanadischen Neufundland sogar deutlich darüber.

Überträgt man diese Zahlen auf Deutschland, so errechnet sich unter Annahme der für das Jahr 2004 geschätzten Fälle an NRD ein Präventionspotenzial von 189 (27% von 700) bis 770 Fällen (55% von 1400) pro Jahr durch eine verpflichtende Anreicherungsmaßnahme.

Daneben gibt es aus den USA nach Einführung der obligaten Anreicherungsmaßnahmen Hinweise auf höhere Überlebensraten betroffener Kinder, was neben der Verbesserung der Betreuung Betroffener auf eine Verringerung der Schwere der NRD hindeuten mag (Bol et al. 2006).

7. Stellungnahme der DGE

7.1 Grundlegende Maßnahmen

Verbindliche Grundlage der Ernährungsempfehlungen ist weiterhin eine vollwertige Ernährung nach den 10 Regeln der DGE. In Anbetracht der Tatsache, dass diese Empfehlungen derzeit nur von einem kleinen Teil der Bevölkerung weitgehend befolgt werden, fordert die DGE ein massiv verstärktes Engagement für die Verbreitung der Richtlinien zur Lebensmittelauswahl, insbesondere auch hinsichtlich der Bevorzugung von natürlicherweise folatreichen Lebensmitteln, also Gemüse und Obst sowie Vollkorngetreideprodukte. Mit einem vermehrten Verzehr dieser Lebensmittel würde auch die Zufuhr anderer Nährstoffe und von Nahrungsinhaltsstoffen mit positiver Wirkung (sekundäre Pflanzenstoffe, Antioxidanzien) verbessert. Die DGE wird Vorschläge für entsprechende gezielte Aufklärungs- und Beratungsmaßnahmen erarbeiten und dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz vorlegen.

Für die Gruppe der Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, gilt die Empfehlung zur täglichen Aufnahme eines Folsäure-Supplements mit 400 µg Folsäure (D-A-CH 2000). Dieser Empfehlung zu folgen ist die effektivste Maßnahme zur Prävention von NRD für die einzelne Frau. Gezielte Anstrengungen sollten im Verbund mit einflussreichen Berufsgruppen (Politiker, Frauenärzte, Ernährungsberater, Apotheker, Journalisten u.a.) unternommen werden, um eine bessere Folsäure-Einnahme bei Frauen im gebärfähigen Alter zu erreichen.⁷

Für alle anderen Bevölkerungsgruppen wird von der Verwendung folsäurehaltiger Supplemente abgeraten, da durch die Kombination von angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln der UL für Folsäure leicht überschritten werden kann.

7.2 Spezielle Maßnahmen

Im Bewusstsein, dass eine verstärkte Ernährungsaufklärung und –beratung erst mittel- und langfristig Erfolge zeitigen wird, befürwortet die DGE die Folsäure-Anreicherung eines Grundlebensmittels. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es unabdingbar, diese Maßnahme mit einem Monitoring zu begleiten (siehe Kapitel 7.3). Mit einer kontrollierten Anreicherung kann erreicht werden, dass ein erheblich größerer Teil der Bevölkerung als bislang die Empfehlungen für die Folatzufuhr in Höhe von 400 µg Folat-Äquivalenten pro Tag erreicht. Eine aktuelle Simulationsrechnung zeigt, dass bei einer flächendeckenden Anreicherung von Mehl und Backwaren in Höhe von 150 µg Folsäure pro 100 g Mehl 96-97% der Männer und 91-92% der Frauen die Empfehlungen für die Folatzufuhr erreichen würden (Weißborn et al. 2005).

Diese Verbesserung in der Folatversorgung würde es Frauen ab dem 4. Monat einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit ermöglichen, ihren erhöhten Folatbedarf über den Verzehr des mit Folsäure angereicherten Grundlebensmittels zu decken; damit

⁷ Beispielsweise ließe sich die Compliance mit dieser Empfehlung auch dadurch verbessern, dass Supplemente mit 400 µg Folsäure für Frauen im gebärfähigen Alter verschreibungsfähig und damit erstattungsfähig würden.

kann auf die zusätzliche Einnahme eines folsäurehaltigen Supplements auch in diesem Zeitraum verzichtet werden.

Mit der Anreicherung eines Grundlebensmittels wird auch die Gruppe der Frauen im gebärfähigen Alter generell erreicht und könnte ihre Folsäurezufuhr verbessern. Da es sich bei der Beziehung zwischen Folsäurezufuhr bzw. Folatstatus und NRD-Häufigkeit um eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit inversem Kurvenverlauf und ohne unteren Schwellenwert handelt, würde hiermit bereits ein deutlicher Beitrag zur Senkung der NRD-Häufigkeit in Deutschland geleistet.

Für die Umsetzung der vorgeschlagenen Maßnahme bietet sich die gezielte Anreicherung aller Mehle mit 150 µg Folsäure pro 100 g an⁸. Bei einem ausschließlichen Verzehr von mit Folsäure angereichertem Brot und Backwaren würden Männer dadurch im Schnitt 225 µg und Frauen 176 µg Folsäure pro Tag zusätzlich aufnehmen (Weißborn et al. 2005).

Die Risiken dieses Vorgehens werden nach Abwägung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis als gering eingestuft; bei einer flächendeckenden Anreicherung aller Mehle berechneten Weißborn et al. (2005), dass 2,2% der Männer über 65 Jahren den UL für Folsäure überschreiten würden. Von diesen wäre nur ein geringer Teil - maximal 10% (SACN 2005) - also 0,22% der über 65-jährigen Männer aufgrund eines suboptimalen Vitamin B12-Status von einer möglichen Maskierung dieses Mangels durch eine Folsäurezufuhr über dem UL betroffen. Dies entsprach im Jahr 2004 einer Zahl von 13.800 der 6.272.935 Männer über 65 Jahren (Deutsches Zentrum für Altersfragen 2006).

Bei einer Beschränkung der Folsäure-Fortifikation auf die Mehltypen 550 und 630, also der so genannten „Bäckermehle“, und einem Verzicht der Anreicherung von Haushaltsmehl (Type 405) sowie anderen, hoch ausgemahlene Weizenmehlen und Roggenmehl bleibt die Wahlfreiheit für den Verbraucher erhalten. Basierend auf den Angaben von Weißborn et al. (2005) errechnet sich bei einer Anreicherungsmenge von 150 µg Folsäure pro 100 g, einem geschätzten Anteil der Bäckermehle von 60% an der gesamten Mehlherstellung und einer flächendeckenden Anreicherung aller Bäckermehle eine zusätzliche Folsäureaufnahmemenge von 135 µg pro Tag für Männer bzw. 106 µg pro Tag für Frauen.

Von zentraler Bedeutung für den Erfolg der vorgeschlagenen Maßnahme ist, dass sie durch Informationskampagnen begleitet wird, um eine hohe Akzeptanz sowohl bei den Nachfragern von Bäckermehlen als auch bei den Konsumenten von Getreideprodukten zu erreichen. Teil einer solchen Kampagne könnte beispielsweise die Schaffung eines „Folsäure-Siegels“ für angereicherte Getreideprodukte sein.

Da der Gesetzgeber möglicherweise keine Handhabe für eine verpflichtende Anreicherung selbst eines Teils des Mehls hat, wäre der Effekt der Maßnahme davon abhängig, dass möglichst alle Anbieter von Bäckermehlen freiwillig eine Fortifikation

⁸ Da in den Modellrechnungen von Weißborn et al. (2005) keine Verarbeitungsverluste von Folsäure berücksichtigt wurden, wäre bei der Umsetzung der Mehlanreicherung in der Praxis zu beachten, dass entsprechend den zu erwartenden Verlusten höhere Folsäuremengen zugesetzt werden müssten, um die o.g. Anreicherungsmenge bezogen auf den Mehanteil im **verzehr fertigen** Lebensmittel zu erzielen.

vornehmen, so dass auf diesem Weg eine nahezu flächendeckende Anreicherung erreicht würde.

Entsprechend der Simulationsrechnung von Weißenborn et al. (2005) müsste bei einem geringen Teil der Bevölkerung mit einer Überschreitung des UL für die Folsäurezufuhr gerechnet werden. Dieses Risiko entsteht vor allem aufgrund der bislang quantitativ sehr variablen Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs und deren unterschiedlicher Verzehrsmenge und Verzehrshäufigkeit.

Eine Beschränkung der Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln, die nicht auf Mehlbasis hergestellt sind, mit Festlegung einer Höchstmenge pro Verzehrportion könnte dazu beitragen, dass weniger Personen den UL überschreiten. Dies gilt ebenso für Nahrungsergänzungsmittel. Da es in Deutschland derzeit keine gesetzlichen Möglichkeiten gibt, Höchstmengen für Folsäure in Lebensmitteln bzw. Nahrungsergänzungsmitteln festzulegen, sollte hier auf eine freiwillige Selbstbeschränkung der Hersteller hingewirkt werden.

Mögliche Gesundheitsgefährdungen der Bevölkerung durch die Anreicherung von Mehl mit Folsäure erscheinen vernachlässigbar gegenüber den zu erwartenden gesundheitlichen Vorteilen.

7.3 Monitoring

Zur Überprüfung der Wirksamkeit der Maßnahme ist ein Monitoring unerlässlich. Leider gibt es bis heute in Deutschland kein nationales Register für die Erfassung angeborener Fehlbildungen. Auch eine kontinuierliche repräsentative Verzehrserhebung und Gesundheitsberichterstattung wird in Deutschland nicht durchgeführt.

Es wird aus diesem Anlass angeregt,

1. ein nationales Fehlbildungsregister einzurichten, um zuverlässige Informationen über die tatsächliche Prävalenz sowie die Veränderung der Häufigkeit angeborener Fehlbildungen in Deutschland nach Einführung der Folsäure-Anreicherung von Mehl zu erhalten. Dabei wird darauf hingewiesen, dass die Einrichtung eines solchen Registers keine spezifische Maßnahme im Zusammenhang mit der Folsäure-Anreicherung von Mehl ist, sondern ein gesundheits- und ernährungspolitisch überfälliges Unternehmen.
2. in regelmäßigen Zeitabständen eine repräsentative Verzehr- und Staturerhebung für Deutschland durchzuführen, um unter anderem Daten zu Folatversorgung und -status sowie zur Häufigkeit eines Vitamin B12-Mangels zu erhalten. Diese können dann von Zeit zu Zeit dazu herangezogen werden, um zu überprüfen, ob weiterhin eine Notwendigkeit für die Anreicherung von Mehl mit Folsäure besteht, oder ob sich das Ernährungsverhalten der Bevölkerung so in Richtung auf die empfohlene Nährstoffzufuhr hin entwickelt, dass auf die Anreicherung verzichtet werden kann.
3. im Zusammenhang mit der Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Schlaganfällen darauf hinzuwirken, dass eine zu niedrige Folatzufuhr als Risikofaktor wahrgenommen und berücksichtigt wird. Auch hier bestehen

erhebliche Defizite in der Gesundheitsberichterstattung bzw. der Verknüpfung von Ernährungs- und Gesundheitsberichterstattung.

4. im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung mögliche Zusammenhänge zwischen einer hohen Folsäurezufuhr und Krankheitsrisiken zu beobachten.

8. Fazit

In Deutschland liegt die Folatzufuhr eines Großteils der Bevölkerung unter dem Referenzwert. Eine zu niedrige Zufuhr geht mit einem erhöhten Risiko für eine Folatunterversorgung einher, welche wiederum Risikofaktor für verschiedene Krankheiten ist. Hierzu zählen Herz-Kreislauf-Krankheiten, Neuralrohrdefekte und möglicherweise Krebserkrankungen, kognitive Beeinträchtigungen sowie weitere angeborene Fehlbildungen.

Die Verbesserung der Folatversorgung der Bevölkerung kann durch einen vermehrten Verzehr von natürlicherweise folatreichen Lebensmitteln entsprechend den Empfehlungen der DGE erreicht werden. In Anbetracht der derzeitigen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten ist dies für den größeren Teil der Bevölkerung höchstens mittel- bis langfristig zu erwarten.

Unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiken verschiedener Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung der Bevölkerung (vermehrte Aufnahme folatreicher Lebensmittel bzw. synthetischer Folsäure aus angereicherten Grundnahrungsmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln) spricht sich die DGE für eine Anreicherung von Mehl mit Folsäure aus. Die DGE sieht dies als zuverlässigste Möglichkeit, zeitnah einen Beitrag zur Verbesserung der Folatversorgung und damit zur Senkung der NRD-Häufigkeit in Deutschland zu leisten. Bei einer Beschränkung der Folsäure-Fortifikation auf die Mehltypen 550 und 630, also die so genannten „Bäckermehle“, bleibt die Wahlfreiheit für den Verbraucher erhalten. Ausgehend von einer Anreicherungsmenge von 150 µg Folsäure pro 100 g und einer flächendeckenden Anreicherung aller Bäckermehle würde hiermit eine zusätzliche Folsäureaufnahmemenge von 135 µg pro Tag für Männer bzw. 106 µg pro Tag für Frauen erreicht.

Die Risiken dieses Vorgehens erscheinen nach sorgfältiger Abwägung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis vernachlässigbar gegenüber den zu erwartenden gesundheitlichen Vorteilen.

9. Literatur

Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 357-77

Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K. *Vitamin-Lexikon*. Urban&Fischer Verlag, München, Jena, 3. Auflage, 2002

Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M. Vitamins - dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 539-45

Berry RJ, Kihlberg R, Devine O. Impact of misclassification of in vitro fertilisation in studies of folic acid and twinning: modelling using population based Swedish vital records. *BMJ* 2005; 330: 815

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-90

Bol KA, Collins JS, Kirby RS, for the National Birth Defects Prevention Network. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. *Pediatrics* 2006; 117: 803-13

Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354 (ePub)

Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330: 571 (ePub 18.02.2005)

Burger M, Weißenborn A, Klemm C, et al. Möglichkeiten zur Verbesserung der Folatversorgung. *Ernährungs-Umschau* 2004; 51: 318-24

Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995 – 1996 and 1999 – 2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 362-65

Charles D, Ness AR, Campbell D, et al. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004; 329: 1375-6

Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PWF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002; 132: 2792-98

Clarke R. Homocysteine-lowering trials for prevention of heart disease and stroke. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 215-22

Clarke R, Evans JG, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33: 34-41

Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-55

Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657-9

Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Clin Mol Teratol* 2004; 70: 853-61

Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1994; 43: 175-84

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995; 274: 1698-702

de Bree A, Verschuren MWM, Bjorke-Monsen AL, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. Am J Clin Nutr 2003; 77: 687-93

de Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 121-8

de Wals P, Rusen ID, Lee NS, et al. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. Birth Defects Res 2003; 67: 919–23

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.. Ernährungsbericht 2004. Bonn, 2004

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus, Frankfurt am Main, 2000

Deutsches Zentrum für Altersfragen. GeroStat. URL: <http://www.gerostat.de>, Zugriff 21.06.2006

Ebly EM, Schaefer JP, Campbell NR, Hogan DB. Folate status, vascular disease and cognition in elderly Canadians. Age Ageing 1998; 27: 485-91

Ericson A, Kallen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. Twin Res 2001; 4: 63-6

Eurocat (European Surveillance of Congenital Anomalies) Special Report. Prevention of Neural Tube Defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. December 2005

Eussen SJ, Ferry M, Hininger I, et al. Five year changes in mental health and associations with vitamin B12/folate status of elderly Europeans. J Nutr Health Aging 2002; 6: 43-50

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2006, URL: http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zkh/mz/basishaeufigkeiten/basishaeufigkeit_fehlbildungen.shtml

Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. JAMA 2005; 293: 320-9

French AE, Grant R, Weitzman S, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 288-94

Genzel-Boroviczeny 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

Gedrich K. Ökonometrische Querschnittsanalysen zum Ernährungsverhalten in Deutschland basierend auf einer Sandwich-Theory of Nutritional Behaviour und den Daten der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe 1998. Cuvillier Verlag Göttingen 2005

Grünheid E. Einflüsse der Einkommenslage auf Gesundheit und Gesundheitsverhalten. Ergebnisse des Lebenserwartungssurveys des BiB. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Wiesbaden 2004, Heft 102f

He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004; 35: 169-74

Herrmann W, Obeid R, Schorr H, et al. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1478-88

Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22

The Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 345 (ePub)

IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. National Academy Press, Washington D.C., 2000

Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005; 118: 161-7

Kelly P, McPartlin J, Goggins M, et al. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1790-5

Kersting M. Folsäure in der Kinderernährung. *Kinderärztliche Praxis* 2003; 4: 246-7

Kim Y-I. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006; 55:1387-9

Kim Y-I. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1123-8

Kim Y-I. Role of folate in colon cancer development and progression. *J Nutr* 2003; 133: 3731S-9S

Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1442-6

Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease. A meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2023-31

Klusmann A, Heinrich B, Stopler H, et al. A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation. Acta Paediatr 2005;94:1538-42

Kübler W et al. (Hrsg.) VERA-Schriftenreihe, Band IV: Vitaminversorgung Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen, 1995

Lewerin C, Matousek M, Steen G, et al. Significant correlations of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid with movement and cognitive performance in elderly subjects but no improvement from short-term vitamin therapy: a placebo-controlled randomized study. Am J Clin Nutr 2005; 81: 1155-62

Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. Mol Psychiatry 2006; 11: 352-60

Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? BMJ 2005; 331(7524): 1053 (Epub 10. Oktober 2005)

Li Z, Gindler J, Wang H, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. Lancet 2003; 361: 380-4

Li DK, Daling JR, Mueller BA, et al. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. Epidemiol 1995; 6: 212-8

Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Folic Acid on Risk Diminishment After Acute Myocardial Infarction Study Group. Int J Cardiol 2004; 93: 175-9

Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, et al. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2105-13

Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, et al. Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. J Am Coll Nutr 2000; 19: 68-76

Liu A, West R, Randell E, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. BioMedCentral Pregnancy and Childbirth 2004; 4: 20

Lopez-Camelo JS, Orioli IM, da Graca Dutra M, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. Am J Med Genet A 2005; 135: 120-5

Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001056.

Malouf M, Grimley Evans J, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004514

Mensink G, Burger M, Beitz R, et al. Was essen wir heute? Ernährungsverhalten in Deutschland. Robert-Koch-Institut, Berlin, 2002

Mertz W. Food fortification in the United States. *Nutr Rev* 1997; 55: 44-9

Mills JL, Von Kohorn I, Conley MR, et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grains. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1474-7

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364: 1885-95

Mooijaart SP, Gusssekloo J, Frölich M, et al. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 866-71

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62: 641-5

Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215-35

Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 143-9

Obeid R, Schorr H, Eckert R, et al. Vitamin B12 status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clin Chem* 2004; 50: 238-41

Pathansali R, Mangoni AA, Creagh-Brown B, et al. Effects of folic acid supplementation on psychomotor performance and hemorheology in healthy elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 13. Dezember (ePub)

Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P: Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167: 241-5

Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF III. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1388-97

Powers HJ. Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer, with reference to colorectal and cervical cancer. *J Nutr* 2005; 135: 2960S-6S

Pulikunnel ST, Thomas SV. Neural tube defects: pathogenesis and folate metabolism. *JAPI* 2005; 53: 127-35

Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 114-22

Queißer-Luft A. Prävention von Neuralrohrfehlbildungen. Vortrag anl. eines DGE-Workshops Folsäure am 23. März 2006 in Bonn

Queißer-Luft A, Wiesel A, Stolz G, et al. Klinisches Neugeborenencreening zur Erfassung angeborener Fehlbildungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 1319-25

Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, et al. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1346-52

Ranganathan LN, Ramaratnam S: Vitamins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: 2

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 636-43

Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360: 2047-8

Reynolds EH: Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 567-71

Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-14

Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359-64

Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113: 825-8

Sauberlich HE. Folate status of U.S. population groups. In: Bailey LB (ed.). *Folate in health and disease*. Marcel Dekker, New York, USA, 1995

Scheler-Hofmann M, Haas JP, Partenheimer A, et al. Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf Schwangerschaftsplanung und Folsäureprophylaxe – Populationsbasierte Daten der SniP-Studie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005; 209

Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Folate and disease prevention. Draft report. November 2005, URL: www.sacn.gov.uk/pdfs/report_folate_2005.pdf

SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, 2000 URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf

Seelig M, Pöttsch S, Steinbicker V. Folsäure – ein Vitamin mit besonderer präventivmedizinischer Bedeutung. Ernährungs-Umschau 2005; 52: 315-9

Sellers TA, Grabrick DM, Vierkant RA, et al. Does folate intake decrease risk of postmenopausal breast cancer among women with a family history? Cancer Causes Control 2004; 15: 113-20

Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, et al. Food fortification with folic acid and twinning among California infants. Am J Med Genet A 2003; 119: 137-40

Sisk ER, Lockner DW, Wold R, et al. The impact of folic acid fortification of enriched grains on an elderly population: the New Mexico Aging Process Study. J Nutr Health Aging 2004; 8: 140-3

Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer MJ. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis. Stroke 2005; 36: 2404-9

Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH. Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas. Am J Clin Nutr 1997; 66: 741-9

Starck D. Embryologie. Thieme-Verlag Stuttgart, 1955.

Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Am J Clin Nutr 2006; 83: 895-904

Ströhle A, Wolters M, Hahn A: Vitamin-B12-Mangel im höheren Lebensalter. Pathogenetische Aspekte eines weit verbreiteten Problems. Ernährungs-Umschau 2004; 51: 90-6

Thamm M, Mensink GBM, Thierfelder W. Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. Gesundheitswesen 1999; 61: S207-12

Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, et al. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. Psychother Psychosom 2004; 73: 334-9

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 565-75

Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. J Nutr 2006; 136: 189-94

Tucker KL, Qiao N, Scott T, et al. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Am J Clin Nutr 2005; 82: 627-35

van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, et al. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* 2001; 226: 243-70

van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 1461-6

Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, et al. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001; 103: 2674-80

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-6

Waller DK, Tita AT, Annegers JF. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 378-83

Wang HX, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188-94

Weißborn A, Burger M, Mensink GBM, et al. (Hrsg.). Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. BfR-Wissenschaft 01/2005, URL:
http://www.bfr.bund.de/cm/238/Folsaeurevorsorge_der_deutschen_Bevoelkerung.pdf

Werler MM, Cragan JD, Wasserman CR, et al. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am J Med Genet* 1997; 71: 93-6

Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 765–72

Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 bis 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335-43

10. Anhang

10.1 Beispielpläne für eine empfehlungsgerechte Folatzufuhr durch den Verzehr nicht angereicherter Lebensmittel

Mann, 25 bis unter 51 Jahre

Bezeichnung	Menge [g]	Energie [kcal]	Folatäquivalent [µg]
Aus dem Verzehr:	3615	2322	393
Frühstück	715	618	104
Vollkornbrot	150	282	54
Butter	15	111	1
Sauerkirsche Konfitüre	20	55	
Käse 20-40% Fett i.Tr.	30	73	16
Kaffee	300	7	3
Orange Fruchtsaft	200	90	30
Zwischenmahlzeit	600	198	39
Joghurt 1,5 % Fett	150	69	15
Obstmischung frisch	150	129	24
Mineralwasser	300		
Mittagessen	930	763	81
Kartoffeln geschält frisch gekocht	250	171	38
Gemüsemischung frisch gegart	200	67	32
Rind Fleisch mittelfett (mf) gebraten	150	292	6
Rapsöl	15	131	
Trinkmilch 1,5 %	100	49	5
Stärke	15	53	
Mineralwasser	200		
Zwischenmahlzeit	670	257	44
Obstmischung frisch	150	129	24
Vollkornbrötchen	50	111	12
Magerquark	20	15	6
Kräutertee (Getränk)	150	2	2
Mineralwasser	300		
Abendessen	700	486	126
Vollkornbrot	100	188	36
Margarine	15	106	
Schwein Schinken roh geräuchert (Lachsschinken)	30	35	1
Hühnerei frisch gegart	55	82	29
Gemüsemischung frisch	200	75	60
Mineralwasser	300		

Frau, 25 bis unter 51 Jahre

Bezeichnung	Menge [g]	Energie [kcal]	Folatäquivalent [µg]
Aus dem Verzehr:	3264	1883	414
Frühstück	635	449	45
Kaffee	300	7	3
Kondensmilch	10	13	1
Haferflocken, trocken	50	185	12
Rosinen	15	45	1
Banane frisch	100	95	20
Trinkmilch 1,5 %	150	73	8
Honig	10	31	
Zwischenmahlzeit	385	238	41
Kräutertee (Getränk)	150	2	2
Vollkornbrot	45	85	16
Kalbsleberwurst	20	63	11
Apfel	170	88	12
Mittagessen	1031	613	195
Gemüsebrühe	150	5	
Teigwaren (allgemein) Suppennudeln	15	53	2
Rind Steak frisch	100	146	3
Olivenöl, Rapsöl	3	26	
Broccoli tiefgefroren	200	57	138
Margarine	5	36	
Mandel süß	10	57	10
Kartoffeln	200	137	30
Apfel frisch mit Küchenabfall	65	31	4
Kiwi frisch mit Küchenabfall	35	19	6
Mandarine frisch mit Küchenabfall	35	12	2
Zitronensaft	3	3	
Honig	10	31	
Mineralwasser	200		
Zwischenmahlzeit	448	103	15
Kaffee	300	7	3
Apfel frisch mit Küchenabfall	65	31	4
Kiwi frisch mit Küchenabfall	35	19	6
Mandarine frisch mit Küchenabfall	35	12	2
Zitronensaft	3	3	
Honig	10	31	
Abendessen	765	480	118
Gurke frisch mit Küchenabfall	100	9	14
Tomaten frisch	100	17	39
Paprikaschoten frisch mit Küchenabfall	65	11	10
Zuckermais Konserve abgetropft	50	38	5
Olivenöl, Rapsöl	5	44	
Essig	5	1	
Vollkornbrot	100	188	36
Butter	10	74	
Edamer Fettstufe	30	95	11
Kräutertee (Getränk)	300	3	3

Männlicher Jugendlicher/Erwachsener, 15 bis unter 25 Jahre

Bezeichnung	Menge [g]	Energie [kcal]	Folatäquivalent [µg]
Aus dem Verzehr:	3888	2492	455
Frühstück	1015	623	86
Apfel frisch mit Küchenabfall	100	48	6
Orange frisch mit Küchenabfall	75	25	13
Banane frisch mit Küchenabfall	125	80	16
Haferflocken, trocken	40	148	10
Haselnuss	5	32	4
Rosinen	20	60	1
Buttermilch	250	90	23
Joghurt 3,5% Fett	75	47	8
Honig	20	61	
Sesam geröstet	5	29	2
Kräutertee (Getränk)	300	3	3
Zwischenmahlzeit	425	348	102
Vollkornbrot	45	85	16
Mozarella	60	153	12
Tomaten frisch mit Küchenabfall	120	20	44
Orange Fruchtsaft	200	90	30
Mittagessen	777	500	103
Zwiebeln	20	6	3
Grünkern Schrot	50	162	25
Porree frisch	15	4	8
Gemüsebrühe	90	3	
Hühnerei Eigelb frisch	11	38	14
Olivenöl, Rapsöl	11	97	
Mohrrübe frisch	200	52	24
Sirup	10	32	
Vollkornmehl	5	15	3
Sahne 30% Fett	15	43	2
Mineralwasser	200		
Erdbeere frisch	150	48	24
Zwischenmahlzeit	275	62	18
Birne frisch mit Küchenabfall	125	61	16
Kräutertee (Getränk)	150	1	2
Abendessen	831	675	102
Zwiebeln	10	3	2
Olivenöl, Rapsöl	8	70	
Kartoffeln ungeschält frisch	150	107	45
Schlagsahne 30 % Fett	60	173	6
Gemüsebrühe	125	4	
Feldsalat frisch mit Küchenabfall	70	9	18
Essig	5	1	
Küchenkräuter	5	3	3
Pistazie	8	46	5
Vollkornbrötchen	90	200	21
Ananas Fruchtsaft	100	59	2
Mineralwasser	200		
Spätmahlzeit	565	284	44
Orange frisch mit Küchenabfall	75	25	13
Birne frisch mit Küchenabfall	120	59	16
Weintrauben frisch	150	106	8
Rosinen	10	30	

Bezeichnung	Menge [g]	Energie [kcal]	Folatäquivalent [µg]
Haselnuss	10	64	7
Mineralwasser	200		

10.2 Programm des Expertenworkshops der DGE

Ort: BMELV, Rochusstr. 1, 53123 Bonn

Termin: 23. März 2006

Programm: Folsäure-Fortifikation von Grundlebensmitteln in Deutschland – Nutzen und Risiken

- 8:30 Uhr - Prävention von Neuralrohrfehlbildungen
(inkl. Inzidenz, total und bei Tot- oder Lebendgeborenen)
Referenten: Prof. Berthold Koletzko, Priv.Doz.Dr. Annette Queißer-Luft,
München Mainz
- 9:15 Uhr - Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen
- Prävention von Tumorerkrankungen
- Prävention von Alzheimer-Demenz
- Sonstiger Nutzen
Referent: Prof. Klaus Pietrzik, Bonn
- 10:00 Uhr Kaffeepause
- 10:30 Uhr **Status quo: Aufnahme/Versorgung mit Folat und Folsäure**
Daten zur Aufnahme mit der Nahrung, über Supplemente und angereicherte Lebensmittel, Versorgungsdaten anhand von Blutparametern
Referent: Michael Thamm, RKI, Berlin
- Unerwünschte Wirkungen und Risiken**
- 11:15 Uhr - Tumorentstehung und/oder -progression
- Teratogenität
- Maskierung Vitamin B₁₂-Mangel
Referent: Prof. Lolkje de Jong-van den Berg, Niederlande
- 12:00 Uhr - Induktion von Mehrlings-Schwangerschaften
- Risiken aus dem Zusammenwirken mit Alkohol, Nikotinabusus, Medikamenten
- In-Frage-Stellen der DGE-Empfehlungen für gesundheitsfördernde Ernährung
Referentin: Prof. Hildegard Przyrembel, BfR, Berlin
- 12:45 Uhr Mittagspause
- Strategische Konsequenzen**
- 14:00 Uhr - Fortifikation von Mehl und anderen Grundlebensmitteln
- Obligatorisch; generell

- Fakultativ; selektiv (z.B. Mehle nach Ausmahlungsgrad u.a. Kriterien)

*Referenten: Anke Weißenborn,
BfR, Berlin*

*Prof. Gerhard Rechkemmer,
München*

15:30 Uhr - Lebensmitteltechnologische Umsetzung

- Bioverfügbarkeit

*Referenten: Dr. Toine Hulshof,
Kellogg's,
AR's-Hertogenbosch*

*Dr. Christoph Persin,
Kampffmeyer Mühlen,
Hamburg*

17:00 Uhr - Lebensmittelrechtliche Grundlagen
- Europäische Situation

Referent: Rechtsanwalt Prof. Alfred Hagen Meyer, München

17:45 Uhr Zusammenfassung der Ergebnisse mit den Experten