

Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten



Bundesamt
für Gesundheit

Impressum

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)
Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit
Publikationszeitpunkt: Oktober 2002

Konzept und Gestaltung: visu'1 AG, Bern
Druck: Merkur Druck AG, Langenthal

Bezugsquelle: BBL, Vertrieb Publikationen, CH-3003 Bern
BAG-Publikationsnummer: BAG LMS 11.02 1500d 500f 0i 0e 40BAG02001
BBL-Artikelnummer: 311.370d

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

Vertragsnummer: 02.00 1076/2.26.01-99

Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten

K. Baerlocher
M. Eichholzer
J. Lüthy
U. Moser
O. Tönz

April 2002

	Seite
Vorwort	4
1 Zusammenfassung	6
2 Mitglieder der Arbeitsgruppe	12
3 Einleitung und Auftrag	14
4 Methodik	18
4.1 Arbeitsgruppe	19
4.2 Unterlagen	19
4.3 Vorgehensweise	20
4.4 Abkürzungen	20
5 Ergebnisse	22
5.1 Bedeutung von Folaten und Folsäure und die Folsäureversorgung in der Schweiz	23
5.1.1 Folate und Folsäure	23
5.1.1.2 Biologische Bedeutung der Folsäure	23
5.1.1.3 Folsäuremangel und Vitamin-B ₁₂ -Mangel	23
5.1.1.4 Folsäurebedarf	26
5.1.2 Vorkommen von Folsäure in der Nahrung und Folsäureversorgung in der Schweiz	26
5.1.2.1 Vorkommen von Folsäure in der Nahrung	26
5.1.2.2 Folsäureversorgung	26
5.1.2.3 Risikogruppen und Risikofaktoren für ungenügende Folsäureversorgung	29
5.2 Folsäure und Neuralrohrdefekte (NRD) sowie weitere Fehlbildungen	30
5.2.1 Krankheitsbild des NRD	30
5.2.2 Häufigkeit von NRD und Krankheitsrisiko	30
5.2.3 Folate und NRD	32
5.2.3.1 Folate als ursächlicher Faktor von NRD	32
5.2.3.2 Folsäurestatus der Mutter und NRD	32
5.2.3.3 Folsäure und Risiko von NRD	33
5.2.3.4 Folsäure und weitere Fehlbildungen	36
5.2.3.4.1 Spaltbildungen	36
5.2.3.4.2 Kongenitale Herzfehler	38
5.2.3.4.3 Harnwegsmisbildungen	38
5.2.3.4.4 Weitere Organfehlbildungen	38
5.2.3.4.5 Folsäure und Down-Syndrom	38
5.2.3.5 Folsäurestatus der Mutter und kindliche Leukämien und Hirntumoren	39

5.3	Folsäure in der Prävention von Herz-Gefäss-Krankheiten und verschiedenen Krebsarten	39
5.3.1	Homocystein als Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten und Wirkung der Folsäure auf Plasma-Homocystein	39
5.3.2	Folsäure und Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten	42
5.3.3	Folsäure und Krebsprävention	42
5.4	Massnahmen zur Prophylaxe von NRD und zur Verbesserung der Folsäureversorgung	43
5.4.1	Ist Prävention mit Folsäure sinnvoll?	43
5.4.2	Strategien einer Prävention mit Folsäure	45
5.4.2.1	Screening	45
5.4.2.2	Prävention durch erhöhte Zufuhr von Folsäure und Folaten	45
5.4.2.2.1	Einnahme von Folsäure in galenischer Form	46
5.4.2.2.2	Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure	47
5.5	Erfahrungen im Ausland	48
5.6	Sicherheitsaspekte einer Anreicherung von Getreidemehl mit Folsäure	50
5.7	Zusätzliche Anreicherung mit Vitamin B ₁₂	58
5.8	Weiteres Vorgehen	59
6	Schlussfolgerungen und Massnahmen	60
6.1	Schlussfolgerungen	61
6.2	Massnahmenvorschläge	62
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	64
8	Literaturverzeichnis	66
	Notizen	74

Vorwort

Vorwort

Vor 80 Jahren hat die Schweiz, als eines der ersten Länder, die Kochsalz-Jodierung zur Prophylaxe der damals weit verbreiteten Kropferkrankungen eingeführt. Heute können wir feststellen, dass diese wegweisende gesundheitspolitische Massnahme eine sehr hohe Akzeptanz in der Bevölkerung erreicht hat.

Am 9. Oktober 1997 reichten NR Wiederkehr und Mitunterzeichner ein Postulat zur Vitamin-B₉-(Folsäure)prophylaxe ein. Darin wird der Bundesrat eingeladen zu prüfen, ob zwecks Prophylaxe gegen Geburtsgebrechen infolge eines unvollständigen Verschlusses der Neuralrinne (Spina bifida und andere Folgeerkrankungen) die Beifügung von Vitamin B₉ zu Lebensmitteln (z.B. Getreidemehl) vorgeschrieben, bzw. gefördert werden sollte. Auf Antrag des BAG hat die Eidg. Ernährungskommission (EEK) im Herbst 2000 eine Expertengruppe unter der Leitung von Prof. Kurt Baerlocher, St. Gallen, zur Prüfung dieser Frage eingesetzt. Im Frühjahr 2002 hat die Expertengruppe ihren Bericht der EEK vorgestellt. Darin ist der aktuelle Wissensstand über die Folsäureversorgung in der Schweiz und die Rolle dieses Vitamins bei der Prophylaxe von Neuralrohrdefekten, aber auch bei wichtigen ernährungsbedingten Erkrankungen wie Herz-Gefäss-Krankheiten und Krebs, umfassend dargestellt. Neben vermehrter Information wird als wichtigste Massnahme vorgeschlagen, Mehl mit Folsäure und Vitamin B₁₂ anzureichern. Es wird abgeschätzt, dass mit dieser Massnahme in der Schweiz jährlich 30 bis 40 gesunde Kinder mehr geboren werden, die jetzt lebenslang von einer schweren Behinderung betroffen sind oder abortiert werden. Die Massnahme verspricht auch, das Auftreten chronischer Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Krankheiten sowie gewisser Krebsarten im späteren Erwachsenenalter zu verzögern, und leistet so einen weiteren Beitrag zur Gesunderhaltung der Bevölkerung. Der nun vorliegende Bericht ist von der EEK nach eingehender Diskussion gutgeheissen worden. Damit liegt den verantwortlichen Behörden und der Öffentlichkeit ein Grundsatz-Dokument vor, das auf seine Umsetzbarkeit in rechtlicher und politischer Hinsicht ernsthaft geprüft werden muss.

Prof. HB. Stähelin
Präsident der Eidg. Ernährungskommission

Zusammen- fassung

1 Zusammenfassung

In der Schweiz treten jährlich etwa 80 Fälle von Neuralrohrdefekten (NRD) auf, von denen $\frac{3}{4}$ nach einer Frühdiagnose abortiert werden und ca. 20 Kinder mit lebenslangen Behinderungen geboren werden. Seit den 60er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen der Folsäureversorgung und NRD vermutet. Zwischenzeitlich haben epidemiologische Untersuchungen weltweit gezeigt, dass mit einer perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung von 0.4 mg täglich die Mehrzahl dieser schweren Fehlbildungen verhindert werden kann.

1996 wurde vom BAG in Zusammenarbeit mit der EEK (damaliger Präsident: Prof. Tönz) und verschiedenen Fachgesellschaften Empfehlungen für den Einsatz von Folsäure zur Prävention von NRD herausgegeben. Sie besagten, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässigen Konzeptionsschutz sich mit folsäurereichen Lebensmitteln ernähren und zusätzlich 0.4 mg Folsäure täglich in Tablettenform einnehmen sollten.

Am 9. Oktober 1997 reichten NR Wiederkehr und Mitunterzeichner ein Postulat ein bezüglich der Prophylaxe von NRD mittels Beifügung von Vitamin B₉ (Folsäure) zu Getreidemehl. Das Postulat wurde vom Bundesrat entgegengenommen. Das BAG bearbeitete daraufhin in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozial- und Präventivmedizin Zürich, insbesondere mit Frau PD Dr. Monika Eichholzer, verschiedene Fragen der Folsäureprävention, die in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten festgehalten sind.

Seit 1997 reichert ein Mühlenkonzern in der Westschweiz sämtliches Backmehl der gewerblichen Bäckereien mit Folsäure an. Und seit Januar 2000 bemüht sich die Folsäureoffensive Schweiz auf privatwirtschaftlicher Basis durch Beifügung von folatreichen Weizenkeimen in Form von Viogerm zu einzelnen Lebensmitteln die Folsäureversorgung in der Schweiz zu verbessern. Durch den Einfluss von Folsäure auf den Stoffwechsel von Homocystein, einem Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten, und auf bestimmte Krebsformen hat dieses Vitamin auch in der Prävention von Krankheiten Erwachsener bzw. älterer Menschen zusätzliche Bedeutung gewonnen.

Im September 2000 setzte die EEK eine Arbeitsgruppe «Folsäureprophylaxe» ein und übergab ihr den Auftrag, den aktuellen Wissensstand über die Rolle der Folsäure bei der Prävention von NRD aufzuzeigen, die derzeitige Folsäureversorgung und genetische Einflüsse auf den Bedarf zusam-

menzustellen, ein Massnahmenpaket zur Prävention von NRD (= Spina bifida) zu erarbeiten und einen entsprechenden Bericht zu erstellen.

Die Arbeitsgruppe fasst ihre Stellungnahme wie folgt zusammen:

Folate und Folsäure

Folate sind der Überbegriff für mehrere biologische Vitaminverbindungen mit Folsäurecharakter, die im französischen Schrifttum auch als Vitamin B₉ bezeichnet werden. Folate liegen in der Nahrung in Form von Monoglutamaten und Polyglutamaten vor, wobei Erstere sehr gut resorbiert werden (ca. 90%), während Letztere nur zu 20 bis 30% aufgenommen werden. Chemisch reine Folsäure (Pteroyl-Glutaminsäure = PGA) ist die stabilste Form des Vitamins, die zu fast 100% im Darm aufgenommen wird. Folsäure wirkt in den Körperzellen als Cofaktor für Enzyme, die Methylgruppen (Ein-Kohlenstoffeinheiten) für die Zellteilung, Zellneubildung und die Eiweiss- und Nukleinsäuren-Synthese übertragen.

Bei raschem Wachstum und Zellteilung ist der Bedarf erhöht. Folsäure spielt auch im Homocystein-Methionin-Stoffwechsel eine wichtige Rolle. An dessen Reaktionen sind auch die Vitamine B₁₂ und B₆ beteiligt. Ein Mangel an Folsäure wie auch an Vitamin B₁₂ führt zu einer erhöhten Homocystein-Konzentration im Blutserum.

Folsäureversorgung

Für die tägliche Folsäurezufuhr werden nach der Nährwertverordnung (NwV) 200 µg Folsäure/Folacin und nach den neuen gemeinsamen deutsch-österreichisch-schweizerischen Empfehlungen (D-A-CH) 400 µg Nahrungsfolat entsprechend 200 µg reiner Folsäure angegeben. Schwangere und Stillende benötigen 600 µg Nahrungsfolat. In der Nahrung kommen Folate/Folsäure v.a. im Gemüse vor, deren Konsum in der Schweiz allerdings noch unbefriedigend ist. Folsäure ist auch in hoher Dosis (20 mg) nicht schädlich, kann aber einen Vitamin-B₁₂-Mangel maskieren, besonders bei älteren Leuten, weshalb oft eine gleichzeitige Gabe von Folsäure und Vitamin B₁₂ diskutiert

wird. Vitamin B₁₂ ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für NRD und kann ebenfalls wie Folsäure Homocystein im Blut senken. Folsäuremangel äussert sich besonders bei rasch teilenden Zellen, v.a. den Vorstufen der roten und weissen Blutzellen, und kann so zu Blutarmut (makrocytäre Anämie) sowie zu erhöhter Homocystein- und verminderter Methionin-Konzentration führen. Vitamin-B₁₂-Mangel kann die gleichen Symptome zeigen. Die häufigste Ursache für einen Folsäuremangel ist die zu niedrige Zufuhr mit der Nahrung.

Über die Folatversorgung der Schweizer Bevölkerung liegen verschiedene Angaben vor, allerdings nur von kleinen Kollektiven. 1985/87 betrug der geschätzte tägliche Verbrauch* von Folsäure 274 µg und 1994/95 305 µg. Studien bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen weisen auf eine suboptimale Versorgung hin. Bei 25- bis 35-jährigen ledigen Frauen im Kt. Zürich fand sich eine mittlere Aufnahme von 127 µg/Tag. Grössere Datenerhebungen, besonders auch über den Folsäuregehalt in den Erythrocyten (roten Blutzellen), fehlen.

Risikogruppen für eine ungenügende Folsäureversorgung und damit für Folsäuremangel sind Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen aus der sozialen Unterschicht, Migrantinnen, Raucherinnen und Patienten mit bestimmten Krankheiten, wie Darmkrankheiten oder Patienten mit speziellen Behandlungen wie Dialyse oder mit längerfristiger Einnahme bestimmter Medikamente (Zytostatika, Antiepileptika, Antimalariamittel). Genetisch bedingter funktioneller Folsäuremangel betrifft v.a. Mutationen im Bereich der Enzyme des Folsäurestoffwechsels, wie den Polymorphismus im Methylen-Tetrahydro-Folsäure-Reductase-(MTHFR-)Gen, die so genannte C677T-Variante, die weltweit in 4 bis 23% der Bevölkerung vorkommt, in Basel nachgewiesenermassen in 16%.

Neuralrohrdefekte

Spaltdefekte oder unvollständiger Verschluss des Neuralrohrs (Rückenmark) sind in der Kinderheilkunde seit langem bekannte Missbildungen. Für die normale Entwicklung des Neuralrohrs und dessen vollständigen Verschluss in den ersten 28 Tagen der Schwangerschaft ist Folsäure notwendig. Der genaue pathogenetische Mechanismus des fehlenden Neuralrohrverschlusses durch einen Folsäuremangel ist noch unklar. Neuralrohrdefekte (NRD) sind heterogene Fehlbildungen, die sich als Spina bifida (Meningocele, Meylomeningocele) und Anencephalie äussern

können. Die Inzidenz von NRD ist sowohl zwischen einzelnen Ländern wie auch innerhalb eines Landes unterschiedlich und liegt zwischen 1 bis 5‰. In der Schweiz ist die Häufigkeit im untern Bereich und liegt bei 1‰. Ca. 70% der betroffenen Feten werden intrauterin früh erfasst und abortiert (Angaben aus Lausanne, leider fehlt ein gesamtschweizerisches Register), und es werden etwa 20 Kinder mit NRD pro Jahr geboren. Daten der letzten Jahre zeigen eine nur wenig veränderte Häufigkeit. Dies macht deutlich, dass die bisherigen Bemühungen um eine Prävention bei uns noch nicht gegriffen haben. Das Wiederholungsrisiko für NRD in einer Familie oder deren Verwandtschaft ist um ein Mehrfaches höher und liegt bei 3 bis 5%. In 95% der Familien mit Kindern mit NRD ist nur ein Kind der Familie betroffen und 70% sind Erstgeborene.

Auch die Häufigkeit weiterer Fehlbildungen wie solche des Herzens, der Harnwege und Gliedmassen wie auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten scheinen durch vermehrte Folsäurezufuhr reduziert werden zu können. Ein Einfluss auf die Entstehung des Down-Syndroms ist vorderhand noch spekulativ. Der Folsäurestatus der Mutter während der Schwangerschaft ist auch mit dem Auftreten von Leukämien und gewissen Tumoren im späteren Kindesalter korreliert. Nur bei einem Teil der Mütter mit NRD-Kindern war der Folsäuregehalt im Blut (Serum) vermindert, bei andern bestand kein eigentlicher Folsäuremangel. Es scheint deshalb eher eine Störung im Folsäurestoffwechsel dieser Mütter vorzuliegen, der durch eine vermehrte Folsäurezufuhr überbrückt werden kann. Ein besserer Indikator scheint der Folsäuregehalt in den Erythrocyten (ECF) zu sein, der ein Marker für die langfristige Folsäureversorgung darstellt. Ein ECF-Wert von > 400 µg/l wäre ein anzustrebender Wert, bei dem das Risiko für NRD deutlich gesenkt werden könnte. Interventionsstudien mit verschiedenen Folsäureangeboten in der Nahrung haben gezeigt, dass solche Werte nur durch Folsäuresupplemente in Form von Tabletten oder mit angereicherten Lebensmitteln zu erreichen waren. Vermutet wird eine Störung beim Enzym Methioninsynthase, das auch Vitamin B₁₂ als Cofaktor benötigt. Mütter von Kindern mit NRD weisen im Durchschnitt höhere Homocystein-Werte auf. Homocystein gilt als Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten wie Koronarsklerose, Herzinfarkt und Hirnschlag. In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem Homocystein und kardiovaskulärer Mortalität bestätigt. Durch Einnahme von 0.5 bis 5 mg Folsäure

* Verbrauch = Produktion ± Veränderungen des Vorrats – Exporte + Importe pro Kopf der Bevölkerung.
Diese Werte sagen nichts aus über die Ernährungsversorgung des Einzelnen.
Sie erlauben Langzeittrends aufzuzeigen (4. Schweizerischer Ernährungsbericht)

konnte das Serum-Homocystein signifikant gesenkt werden; in epidemiologischen Studien war eine hohe Folsäureeinnahme mit einem verminderten Herzinfarktrisiko verbunden. Tierexperimentelle und epidemiologische Studien zeigten ebenso, dass eine höhere Folsäureversorgung mit einem signifikant verminderten Risiko für Krebserkrankungen assoziiert war, insbesondere für das Dickdarmkarzinom und das Alkohol-assoziierte Mammakarzinom. Eine allgemeine Verbesserung der Folsäureversorgung könnte also für weite Bevölkerungskreise von Nutzen sein.

Prävention von NRD mit Folsäure und Verbesserung der Folsäureversorgung

Wie soll eine Prävention von NRD mit Folsäure erfolgen, welche gleichzeitig auch für weite Bevölkerungskreise einen gesundheitlichen Gewinn bringen und niemandem schaden würde? Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten, die Folsäureversorgung zu verbessern: die vermehrte Einnahme folatreicher Lebensmittel, der Konsum von folatangereicherten Lebensmitteln und die Einnahme von Folsäuresupplementen als Einzel- oder Multivitaminpräparat. Zur primären Prävention von NRD wird eine zusätzliche tägliche Zufuhr von 0.4 mg Folsäure empfohlen. Leider ist es nicht möglich, eine solche Menge mit einer gesunden abwechslungsreichen Kost zu erreichen. So wird denn auch bisher allen Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden möchten oder könnten, d.h. allen Frauen ohne zuverlässigen Konzeptionsschutz, empfohlen, sich mit folsäurereichen Lebensmitteln zu ernähren und zusätzlich 0.4 mg Folsäure pro Tag in Form von Vitaminpräparaten einzunehmen. Die Umsetzung dieser Empfehlungen hat aber bisher kaum Früchte getragen, d.h. die Praktikabilität der individuellen Folsäuresupplementierung ist limitiert. Sie setzt eine bewusste Entscheidung und damit gute Kenntnisse und eine hohe Motivation voraus. Ausserdem ist die individuelle Vorsorge für viele Leute mit einem doch beachtlichen finanziellen Aufwand verbunden. Es wären dazu teure Aufklärungskampagnen notwendig. Dies hat zwar im Ausland zu deutlicher Verbesserung des Wissens und Verhaltens der Zielpopulation geführt. 40 bis 50% der Schwangerschaften sind ungeplant, eine rechtzeitige Supplementierung (4 Wochen vor der Konzeption) ist somit nicht zu erreichen. Die Zugabe von Folsäure zu bestimmten Lebensmitteln wird in der Schweiz

durch die Folsäureoffensive propagiert. Sie ist in den meisten Fällen niedrig dosiert, freiwillig und quantitativ nicht in der Lage, NRD zu verhüten. Zur Erreichung der notwendigen präventiven Folsäuredosis sind weiterhin Supplemente in Form von Vitaminpräparaten einzunehmen. Eine wirklich effektive, bevölkerungsweit wirksame Prävention von NRD ist nur durch die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure möglich. Zusätzlich sind damit auch weitere gesundheitspräventive Wirkungen im Bereich der Herz-Gefäss-Krankheiten und verschiedener Krebsformen zu erwarten. In verschiedenen Ländern wird bereits eine Anreicherung von Getreidemehl mit Erfolg praktiziert. In der Schweiz würde eine Anreicherung des Backmehles mit 3 mg Folsäure pro kg Mehl bei einer täglichen Mehlaufuhr von 140 g (hauptsächlich über Brot) zu einer durchschnittlichen zusätzlichen Folsäurezufuhr von 275 µg Folsäure pro Tag (Männer ca. 300 µg, Frauen ca. 250 µg) führen. Eine Anreicherung würde maximal 2 Rappen pro Person und Jahr kosten und wäre damit die effizienteste, sicherste, billigste und einfachste Lösung. Mit einer Gesamtsumme von ca. CHF 120 000.– pro Jahr könnten in der Schweiz so 30 bis 40 Kinder mit Neuralrohr-Fehlbildungen bzw. Aborte verhindert werden. Eine obligate Anreicherung würde aber rechtliche Änderungen bedingen und ähnlich dem Jodzusatz in Lebensmitteln (Brot, Käse etc.) die Selbstbestimmung des Konsumenten etwas einschränken. Im Rahmen der viel zitierten Solidarität wäre aber zu erwarten, dass eine zivilisierte Gesellschaft sich als Ganzes für die Gesundheit ihrer Kinder verantwortlich fühlt. Was sich beim Jod als erfolgreiche Präventionsmassnahme auswirkte, sollte auch bei der Folsäure möglich sein.

Anreicherung mit Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ ist ein unabhängiger Risikofaktor für Neuralrohrdefekte und senkt das Plasma-Homocystein, das als Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten bekannt ist. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Folsäure in höheren Dosen Vitamin B₁₂ zum limitierenden Faktor im Homocystein-Stoffwechsel wird. Deshalb wird bei der Anreicherung mit Folsäure auch eine gleichzeitige Zugabe von B₁₂ diskutiert und in einzelnen Ländern bereits praktiziert. Aus den genannten Gründen empfiehlt sich auch für die Schweiz eine zusätzliche Anreicherung mit Vitamin B₁₂.

Schlussfolgerung und Massnahmen

Aus unseren Überlegungen lassen sich nach fast einstimmiger und meist übereinstimmender Ansicht der Mitglieder der Arbeitsgruppe die folgenden Schlussfolgerungen und Massnahmen formulieren:

- 1 Für die normale Entwicklung des Neuralrohrs und anderer Organe in der Frühschwangerschaft ist Folsäure notwendig. Eine tägliche zusätzliche Zufuhr von 0.4 mg Folsäure während mindestens 4 Wochen vor der Konzeption und in den ersten 12 Schwangerschaftswochen kann das Risiko für NRD wesentlich verringern. Auch das Risiko für andere Fehlbildungen wird reduziert.
- 2 Alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz sollten deshalb täglich 0.4 mg Folsäure zusätzlich zur Nahrung einnehmen. Dies kann in Form von Vitaminpräparaten oder durch Einnahme Folsäure-angereicherter Lebensmittel erfolgen. Eine natürliche gesunde Ernährung bietet diese präventiv notwendige tägliche Menge an Folsäure nicht an.
- 3 Leider haben die bisherigen Empfehlungen kaum Erfolg gezeigt, und die Folsäureversorgung ist nach wie vor ungenügend. Zahlreiche Schwangerschaften sind ungeplant, sodass eine gezielte Folsäurezufuhr in der entscheidenden Zeit nicht möglich ist. Nur eine verbindliche Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure ist in der Lage, alle Frauen mit einem Risiko für NRD zu erfassen. Zur Anreicherung mit Folsäure ist das Backmehl am geeignetsten, wie Erfahrungen im Ausland gezeigt haben. Eine Anreicherung von Backmehl ist zudem die sicherste, billigste und effektivste Massnahme zur Prävention von NRD. Eine Anreicherung mit 3 mg Folsäure pro kg Mehl würde bei einem durchschnittlichen Mehlkonsum von 140 g/Tag eine zusätzliche Zufuhr von 275 µg Folsäure bewirken.
- 4 Vitamin B₁₂ hat eine unabhängige prophylaktische Wirkung für NRD und senkt ebenfalls wie Folsäure Homocystein im Blut. Es wird bei höherer Folsäurezufuhr sogar zum limitierenden Faktor des Homocystein-Stoffwechsels und deshalb als ergänzende Zugabe zur FS-Prophylaxe für NRD und Herz-Gefäss-Krankheiten empfohlen. Eine Zugabe von 10 µg

pro kg Mehl würde eine zusätzliche tägliche Zufuhr von ca. 1 µg bedeuten. Damit könnte auch einem Mangel an B₁₂ bei der älteren Bevölkerung – nicht aber bei einer echten perniziösen Anämie – vorgebeugt werden.

- 5 Die Anreicherung des Mehls mit Folsäure und B₁₂ würde der gesamten Bevölkerung grosse gesundheitlich-präventive Vorteile bringen. Folsäure und Vitamin B₁₂ senken ein erhöhtes Homocystein im Blut, einen Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten. Es gibt ebenfalls Hinweise, dass Folsäure das Risiko für verschiedene Krebsformen vermindert. Nachdem die Schweiz als erste Nation die Jodprophylaxe und später auch die Fluorprophylaxe erfolgreich umsetzte, wäre ein Abseitsstehen bei der Folsäureprophylaxe kaum verständlich.
- 6 Wirkung und Erfolg einer Folsäureanreicherung müssen wissenschaftlich begleitet und evaluiert werden.

Folgende Massnahmen werden vorgeschlagen:

- Aus wissenschaftlich-medizinischen und gesundheitspräventiven Gründen ist das in Art. 135 und 136 der LMV umschriebene Backmehl mit 3 mg Folsäure und 10 µg B₁₂/kg Mehl anzureichern, und zwar auf einer verbindlichen Basis. Dies ergibt eine zusätzliche tägliche Zufuhr von 275 µg Folsäure und ca. 1 µg B₁₂ pro Person.
- Die unkontrollierte Anreicherung anderer Lebensmittel mit Folsäure soll in Zukunft neu überdacht werden.
- Die dazu notwendigen rechtlichen Grundlagen sind einzuleiten.
- Die Bevölkerung ist über die vorgesehenen Massnahmen zu informieren.
- Die notwendigen Grundlagen für die wissenschaftliche Begleitung und Überprüfung der Folsäureanreicherung sind zu erarbeiten.
- Bis zur Umsetzung der empfohlenen Massnahmen sind die bisherigen Empfehlungen für eine Prophylaxe von NRD weiterhin zu propagieren und nach deren Umsetzung neu zu formulieren.

Nachtrag

In einer nach Fertigstellung des Berichts erschienenen Publikation wurde Plasma-Homocystein auch als Risikofaktor für Demenz und Alzheimer erkannt. Bei 1092 Personen der Framingham-Studie (667 Frauen, 425 Männer, durchschnittliches Alter 76 Jahre), die zu Beginn der Studie frei von Demenz und Alzheimer waren, wurde die Beziehung des Plasma-Homocysteins zu Beginn und nach 8 Jahren mit dem Auftreten dieser 2 Alterskrankheiten verglichen. Dabei ergab sich, dass Plasma-Homocystein ein starker, unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Demenz und Alzheimer ist.

(Seshadri S et al. N Engl J Med 2002; 346 : 476 bis 483.)

Mitglieder der Arbeitsgruppe

2 Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Kurt Baerlocher ist Mitglied der EEK und Präsident der Arbeitsgruppe. Als ehemaliger Chefarzt des Ostschweizer Kinderspitals und Kinderarzt ist er mit der Thematik der NRD und als pädiatrischer Ernährungsexperte mit der Wirkung der Folsäure vertraut.

Prof. Dr. Martin Birkhäuser ist gynäkologischer Endokrinologe und Vertreter des Fachbereichs Geburtshilfe. Er arbeitet an der Universitäts-Frauenklinik Bern.

Dr. Vera Büttiker-Herrmann ist Kinderärztin mit besonderer Weiterbildung in neonatologischer Intensivmedizin. Sie arbeitet an der Universitätskinderklinik Zürich. Während eines Studienaufenthalts in Australien konnte sie sich speziell mit der Thematik der NRD befassen.

PD Dr. Monika Eichholzer ist Fachärztin für Prävention und Gesundheitswesen mit besonderer Fachrichtung Ernährungsepidemiologie. Sie arbeitet am Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) in Zürich und hat im Auftrag des BAG wesentliche Vorarbeiten zum Thema Folsäure und Prävention von NRD, koronaren Herzkrankheiten und Krebs geleistet.

PD Dr. Brian Fowler ist Biochemiker und Leiter des Labors an der Universitätskinderklinik in Basel. Sein Spezialgebiet ist der Stoffwechsel von Homocystein und damit auch das Wirkungsspektrum von Folsäure. Er hat Untersuchungen über den Homocystein- und Folsäurestatus der Bevölkerung in der Region Basel durchgeführt.

Katharina Hasler ist Präsidentin des Konsumentenforums der Schweiz und vertritt damit die Anliegen der Konsumenten bei wichtigen Fragen der Akzeptanz der durchzuführenden Massnahmen.

PD Dr. Jürg Lüthy ist Ernährungswissenschaftler und Leiter der Fachstelle Ernährung am BAG in Bern. Er hat das Arbeitskonzept über die Prävention mit Folsäure erstellt und ist Co-Autor verschiedener Publikationen über die NRD-Prophylaxe mit Folsäure.

Dr. Ulrich Moser ist Biochemiker und Vitaminspezialist und arbeitet als solcher bei der Firma Hofmann-La Roche in Basel. Er ist Präsident der Schweiz. Gesellschaft für Ernährungsforschung.

Prof. Dr. Fred Paccaud ist Sozial- und Präventivmediziner und leitet das «Institut de médecine sociale und préventive, Université de Lausanne». Er beschäftigt sich mit verschiedenen Aspekten der Prävention, z.B. von congenitalen Missbildungen oder von koronaren Herzkrankheiten.

Peter Rudin ist Vizedirektor und Leiter der Abteilung Forschung und Entwicklung an der Fachhochschule Rîchemont des Schweizer Bäckermeister-Konditormeister-Verbands in Luzern.

Prof. Dr. Wilhelm Rutishauser ist Kardiologe und ehemaliger Chefarzt des Centre de Cardiologie am Universitätsspital Genf. Er ist Präsident der Schweizerischen Herzstiftung und als solcher mit den Risiken und der Prävention der koronaren Herzkrankheit vertraut.

Prof. Dr. Otmar Tönz ist ehemaliger Chefarzt der Kinderklinik Luzern und ehemaliger Präsident der EEK. Als solcher hat er sich besonders um die Prophylaxe der NRD mit Folsäure befasst und in Zusammenarbeit mit dem BAG Empfehlungen ausgearbeitet und veröffentlicht.

Einleitung und Auftrag

3 Einleitung und Auftrag

Spaltdefekte oder unvollständiger Verschluss des Neuralrohrs (NRD) sind in der Kinderheilkunde seit langem bekannte Fehlbildungen des Rückenmarks, die während dem 15. bis 28. Tag der menschlichen Entwicklung entstehen und nach der Geburt zu schwerwiegenden Folgen wie Lähmungen der Beine, aber auch der Blase und des Mastdarms führen können. Die Häufigkeit solcher Fehlbildungen schwankt je nach Land zwischen knapp 1 bis 5‰ und wiederholt sich bei betroffenen Familien in 2 bis 5 von hundert Fällen, d.h. das Wiederholungsrisiko ist etwa 10-mal häufiger (Botto 1999, Tönz 1996a–c). Dies lässt vermuten, dass eine genetische Ursache vorliegt. Dies trifft tatsächlich in ungefähr 8% in Form von Chromosomenstörungen zu; in den übrigen 92% werden multifaktorielle Ursachen diskutiert, wobei Umgebungsfaktoren auslösend wirken können (Botto 1999, Smithells 1976, Tönz 1996a–c). Unter diesen Umgebungsfaktoren wird der Ernährung eine grosse Bedeutung beigemessen, da eine minderwertige Ernährung die nachgewiesene inverse Korrelation zwischen Sozialstatus und NRD-Inzidenz am besten erklären würde. 1965 vermutete ein erster Bericht aus England einen Zusammenhang zwischen Folsäuremangel und Fehlbildungen des Nervensystems (Hibbard 1965). In den roten Blutkörperchen liess sich ein niedriger Folsäuregehalt während der ersten drei Monate der Schwangerschaft bei Frauen nachweisen, die später ein Kind mit NRD gebären (Smithells 1976). Seither haben zahlreiche Studien den Zusammenhang zwischen Folsäure (FS) und NRD erhärtet, und mit Hilfe von Interventionsstudien gelang es, NRD in bis zu 50 bis 100% der Fälle zu verhüten (Butterworth 1996, Eichholzer 2001c, Rieder 1994). Dies veranlasste die Eidgenössische Ernährungskommission (EEK) unter dem Vorsitz von Prof. O. Tönz bereits anfangs der 90er Jahre die Thematik aufzugreifen. 1994 veranstalteten Prof. O. Tönz und J. Lüthy im Namen des BAG und der Schweiz. Gesellschaft für Pädiatrie ein öffentliches «Folsäurekolloquium», an welchem viele interessierte Ärzte und andere Fachpersonen teilnahmen. 1995 empfahl die EEK die Anreicherung von Lebensmitteln mit FS im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen (EEK, Jahresbericht 1995) und publizierte diese Empfehlungen in mehreren Arbeiten (Tönz 1996a–c). Erfahrungen zeigten aber, dass sich trotz den Empfehlungen die Zufuhr von FS in der präkonzeptionellen Phase und Früh-Schwangerschaft nur wenig verbesserte.

Am 9. Oktober 1997 reichten Nationalrat Wiederkehr und Mitunterzeichner ein Postulat (97.3501) ein, in dem der Bundesrat eingeladen wird zu prüfen, ob «zwecks Prophylaxe gegen Geburtsgebrechen infolge eines unvollständigen Verschlusses der Neuralrinne (Spina bifida) die Beifügung von Vitamin B₉ zu Lebensmitteln (z.B. Getreidemehl) vorgeschrieben bzw. gefördert werden sollte». Dieses Postulat ist in der Sommersession 1999 vom Nationalrat überwiesen und vom Bundesrat angenommen worden. Dies gab dem BAG die Möglichkeit, auf dem Gebiet der FS-Prophylaxe noch aktiver zu werden. Im Auftrag des BAG hat Frau PD Dr. Monika Eichholzer am Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) der Universität Zürich (Leiter Prof. F. Gutzwiller) verschiedene Fragen der FS-Prävention bearbeitet, die zwischenzeitlich als wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht wurden (z.B. Kötter Spirgi 1999, Hurst 2000, Eichholzer 2001a–c, 2002a,b).

Entwicklungen seit der Eingabe des Postulats im Parlament im Jahre 1997

1997 stellten Neuralrohrdefekte die einzige Indikation zur Durchführung einer Prävention mit Folsäure dar. Zahlreiche Studien hatten schon damals die Wirksamkeit der Prophylaxe mit 0.4 bis 4.0 mg Folsäure in Tablettenform zur Verhütung dieser schweren Fehlbildung bewiesen. Dementsprechend wurde zwischenzeitlich in mehreren Staaten eine solche Prävention als verbindliche Massnahme eingeführt. Die Empfehlung für den täglichen Bedarf von Folsäure wurde damals mit 200 µg angegeben. Neuere Erkenntnisse über den Stoffwechsel der Folsäure und deren günstige Wirkung auf den Homocystein-Gehalt im Blut haben seit dem Jahr 2000 wissenschaftliche Gremien zur Festlegung höherer Bedarfswerte veranlasst, nämlich 400 µg; dazu noch weitere 200 µg für Schwangerschaft und Stillzeit. Aber auch mit diesen höheren Werten ist das Präventionspotential der Folsäure noch nicht völlig ausgeschöpft.

Zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten sowie einer Reihe weiterer fötaler Fehlbildungen, aber auch von kindlichen Leukämien ist eine noch höhere Folatzufuhr angezeigt. Ausserdem erweist sich Folsäure als viel versprechend zur Prävention von Herz-Gefäss-Krankheiten und zur Reduktion gewisser Krebsarten bei erwachsenen Menschen. Neuralrohrdefekte sind also nur noch eine von verschiedenen Indikationen zur Durchführung der Folsäureprophylaxe.

1997 begann ein Mühlenkonzern im Welschland mit der FS-Anreicherung des Mehls, anfänglich mit 140 µg pro 100 g Mehl (wie in den USA), ab Frühjahr 1999 mit 280 µg. Diese Mühle beliefert die Bäckereien der Romandie ausschliesslich mit FS angereichertem Mehl. Davon ausgenommen sind Backbetriebe der Grossverteiler. Diese Massnahme wurde von der welschen Bevölkerung – bei allerdings bescheidener Aufklärung – problemlos akzeptiert. Die Mühle liefert ihr Mehl aber auch an Backbetriebe der deutschen Schweiz, wobei die FS-Anreicherung bei dem populär gewordenen Spezialbrot «pain paillasse» auf dem mitgelieferten Papiersack neuerdings ausgelobt wird. Auf privatwirtschaftlicher Basis hat sich seit Januar 2000 die «Folsäureoffensive Schweiz» um eine bessere Folsäureversorgung in der Schweiz durch Zugabe von folatreichen Weizenkeimen in Form von Viogerm und auch synthetischer Folsäure (FS+) zu verschiedenen ausgewählten Lebensmitteln bemüht. Gleichzeitig wurden Informationskampagnen durchgeführt (www.folsaeure.ch). In der Herz-Kreislauf-Medizin hat seit einigen Jahren Homocystein (Hcy) eine wichtige Bedeutung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten (KVK) und periphere Kreislaufkrankheiten erlangt (Suter 1999). Hcy und auch Methionin stehen im Mittelpunkt der von FS beeinflussten Stoffwechselfvorgänge. Die Reduktion einer erhöhten Hcy-Konzentration im Blut (= Risikofaktor für KVK) durch FS könnte deshalb eine wirksame Prävention gegen Herzinfarkt und Hirnschlag darstellen. Auch in der Prophylaxe von Krebs, insbesondere dem Dickdarm- und Brustkrebs, spielen Ernährungsfaktoren eine wichtige Rolle. Dem vermehrten Gemüse- und Früchtekonsum wird diesbezüglich eine protektive Wirkung zugeschrieben (Eichholzer 2001b). Da zahlreiche Gemüse FS enthalten, könnten diese dabei einen entscheidenden Faktor darstellen. Aufgrund dieser Tatsachen hat die EEK in

ihrer Sitzung vom 12. September 2000 im Antrag des BAG beschlossen, eine Arbeitsgruppe Folsäureprophylaxe einzusetzen mit dem Auftrag, *Massnahmen vorzuschlagen, um eine Verbesserung der Folsäureversorgung in der Schweiz zu erreichen*. Im Einzelnen lautete der Auftrag für die Arbeitsgruppe Folsäureprophylaxe:

- 1 Darstellung des aktuellen Wissensstands über die Rolle der FS bei der Prophylaxe von NRD.
- 2 Einbezug der Arbeiten aus dem ISPM Zürich über die Bedeutung der FS in der Prävention von Arteriosklerose und Krebs.
- 3 Zusammenfassung der Daten über die FS-Versorgung in der Schweiz und die Rolle von genetischen Einflüssen auf den FS-Bedarf.
- 4 Erarbeiten eines Massnahmenpakets zur Prävention von Spina bifida und anderer NRD in der Schweiz aufgrund der bereits vorliegenden Erfahrungen aus dem Ausland und der vom ISPM Zürich zur Verfügung gestellten Unterlagen.
- 5 Erstellen eines Berichts über die Ergebnisse und Vorschläge zuhanden der EEK und des BAG bis Ende 2001.

Der vorliegende Bericht fasst die Resultate der Analysen und Diskussionen der Arbeitsgruppe zusammen und legt die Ergebnisse bezüglich der Massnahmen und Vorschläge vor.

Methodik

4 Methodik

4.1 Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe konstituierte sich im Verlauf der Monate November/Dezember 2000 und hielt ihre erste Sitzung im Januar 2001 ab. Die Mitglieder (Kap. 2) stammen aus verschiedenen medizinischen, biochemischen, ernährungswissenschaftlichen und wirtschaftlichen Berufsbereichen und haben sich auf dem Gebiet der vorgegebenen Fragestellungen, d.h. der Folsäureprophylaxe, engagiert. Die Gruppe umfasst Kinderärzte, einen Frauenarzt, einen Kardiologen, Präventivmediziner, Ernährungsfachleute, Biochemiker sowie Fachleute aus dem Bereich Getreideverarbeitung und Konsumentenangelegenheiten. Fünf davon sind Mitglieder der EEK.

4.2 Unterlagen

Der Arbeitsgruppe standen Unterlagen zur Verfügung, die bereits früher von der EEK und dem BAG oder im Rahmen des Arbeitskonzepts der BAG-Fachstelle Ernährung durch Frau PD Dr. M. Eichholzer, ISPM Zürich, erarbeitet und teilweise veröffentlicht wurden. Im Einzelnen sind dies in der Reihenfolge ihres Erscheinens:

- **Vitamine und Schwangerschaft**
Vitamin-A-Überdosierung bei Genuss von Leber;
Verhütung von Neuralrohrdefekten durch Folsäure.
O. Tönz, Schweiz Ärzte Z, 1992; 73: 1472–1475
- **Folsäure zur primären Verhütung von Neuralrohrdefekten**
O. Tönz und J. Lüthy (Eidgenössische Ernährungskommission), Schweiz Ärzte Z, 1996; 77, 569 – 573, und Bull BAG vom 29. 4. 1996
- **Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten**
O. Tönz, J. Lüthy und O. Raunhardt, Schweiz Med Wochenschr 1996; 126, 177–187
- **Folsäureprophylaxe zur Verhütung von Neuralrohrdefekten**
O. Tönz, Schweiz Apotheker Z, 1996; 134/6: 124–127
- **Folsäureprophylaxe, nicht nur zur Verhütung von Neuralrohrdefekten**
O. Tönz, Monatsschr Kinderheilk, 1999; 147: 320–326 und Gyn 1999; 4: 272–279
- **Folic acid and Prevention of Spina Bifida**
How is the Scientific Evidence Implemented in Various Countries.
L. Kötter-Spirgi, 1999; Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich
- **Folsäure in der Prävention von Spina bifida**
Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden?
J. Hurst, 2000; Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich
- **Hohes präventiv-medizinisches Potential der Folsäure**
O. Tönz, Schweiz Apotheker Z, 2000; 138/4: 103–105
- **Die präventiv-medizinische Bedeutung der Folsäure**
O. Tönz, Zschr. Ganzheits Med, 2001; 13: 8–12
- **The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease**
the epidemiological evidence.
M. Eichholzer, J. Lüthy, F. Gutzwiller, HB. Stähelin, Int J Vitam Nutr Res 2001; 71, 5–17
- **Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence**
M. Eichholzer, J. Lüthy, U. Moser, B. Fowler, Swiss Med.Wkly 2001; 131: 539–549

■ Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten

M. Eichholzer. Unpublizierter Bericht im Auftrag des BAG, Fachstelle Ernährung (Kredit-Nr. 00.000525), 2001.

■ Folsäure. Fakten zum Verbraucherschutz

BAG, August 2001. www.admin.ch/bag

■ Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung

M. Eichholzer, J. Lüthy, U. Moser, HB. Stähelin, F. Gutzwiller. Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91: 7–16

■ Prävention der Spina bifida durch Folsäure

Soll Getreidemehl auch mit den Vitaminen B₁₂ und B₆ angereichert werden?

M. Eichholzer, C. Weil, HB. Stähelin, U. Moser, J. Lüthy. Schweiz Zschr GanzheitsMedizin, 2002; 14: 64–74

■ Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäureprophylaxe

Zum heutigen Stand des Wissens über ein modernes «Wundermittel».

O. Tönz, Schweiz Med Forum, 2002; 2: 303–310

Zur Verfügung stand uns der «Report on Health and Social Subjects Nr. 50» from the Department of Health, London:

■ Folic Acid and the Prevention of Disease

Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy, 2000, London.

4.3 Vorgehensweise

In 8 Sitzungen hat die Arbeitsgruppe die im Auftrag formulierten Fragen entsprechend den vorgelegten Unterlagen diskutiert, zusätzliche Publikationen und Aspekte miteinbezogen, soweit sie relevant waren, und Vorschläge für das Massnahmenpaket konkretisiert. Zur Diskussion spezieller Fragen wurden Fachleute des BAG eingeladen, insbesondere Hr. Adrian Kunz vom Rechtsdienst und Hr. Patrick Fluri als Druckbeauftragter des BAG. Die Protokolle der einzelnen Sitzungen wurden von Frau Esther Camenzind-Frey verfertigt.

Ein spezieller Dank geht an Frau PD Dr. M. Eichholzer und Prof. O. Tönz für ihre wertvollen Vorarbeiten. Ohne deren grosse Kenntnisse und Erfahrung in dem zu bearbeitenden Fachgebiet hätte die Arbeitsgruppe ihre Aufgabe nicht in der relativ kurzen Zeit erledigen können.

4.4 Abkürzungen

NRD	Neuralrohrdefekt(e)
FS	Folsäure
Hcy	Homocystein
CVK	Cardiovaskuläre Krankheiten
EEK	Eidgenössische Ernährungskommission
ECF	Folatkonzentration in roten Blutkörperchen
PGA	(Pteroyl-Glutaminsäure)
NwV	Nährwertverordnung

Ergebnisse

5 Ergebnisse

5.1 Bedeutung von Folaten und Folsäure und die Folsäureversorgung in der Schweiz

5.1.1 Folate und Folsäure

Folate sind der Überbegriff für mehrere (>100) biologisch aktive Vitaminverbindungen mit FS-Charakter. Sie umfassen alle folatwirksamen Verbindungen in der Nahrung. Im französischen Schrifttum wird Folat auch als Vitamin B₉ bezeichnet. Als weiterer Begriff wird auch Folacin verwendet. Folate liegen in Form von Pteroylmonoglutamat und von Pteroylpolyglutamaten vor (Abbildung 1), wobei das Verhältnis zwischen Mono- und Polyglutamaten in den verschiedenen Nahrungsmitteln recht unterschiedlich ist, im grossen Durchschnitt aber etwa 50 : 50 beträgt. Während Monoglutamat sehr gut (>90%) im Darm aufgenommen wird, werden die Polyglutamate nur zu 20 bis 30% absorbiert. Von den natürlichen Folaten, die meist in 5-Methyl- oder 10-Formyl-Folaten vorliegen, ist die (synthetische) Folsäure (FS) (Pteroylmonoglutaminsäure = PGA) abzugrenzen. Sie ist die stabilste Form des Vitamins, die weitgehend hitzestabile Kernsubstanz, die fast zu 100% im Darm aufgenommen wird (Fowler 2001, Steegers-Theunissen 1995).

Die unterschiedliche Zusammensetzung und Absorption der Folate und FS hat in der praktischen Ernährungsberatung zum Begriff des FS-Äquivalents geführt.

**1 FS-Äquivalent = 1 µg Nahrungsfolat
= 0.5 µg synthetische (galenische) FS (PGA)
= 0.6 µg FS der Nahrung zugesetzt (D-A-CH 2000)**

Diese hier genannten Werte sind neueren Datums aufgrund aktueller Kenntnisse über die Resorption. Gesamtfolate bezeichnet das Total der Nahrungsfolate, «freies Folat» die Monoglutamate. Es leuchtet ein, dass durch diese Begriffe die Interpretation von Studien und Empfehlungen erschwert ist, wenn nicht genau angegeben wird, was gemeint ist. Die Polyglutamate müssen zuerst im Darm in Monoglutamat gespalten werden, bevor sie von den Darmzellen aufgenommen werden. 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) ist mehrheitlich die FS-Form, die im Blutplasma und in den Körperflüssigkeiten vorkommt

und mittels Trägerproteine und Rezeptoren in die Körperzellen gelangt. Der Stoffwechsel von FS ist eng mit demjenigen anderer Vitamine (B₁₂, B₆) verbunden (Fowler 1998 u. 2001, Steegers-Theunissen 1995).

5.1.1.2 Biologische Bedeutung der Folsäure

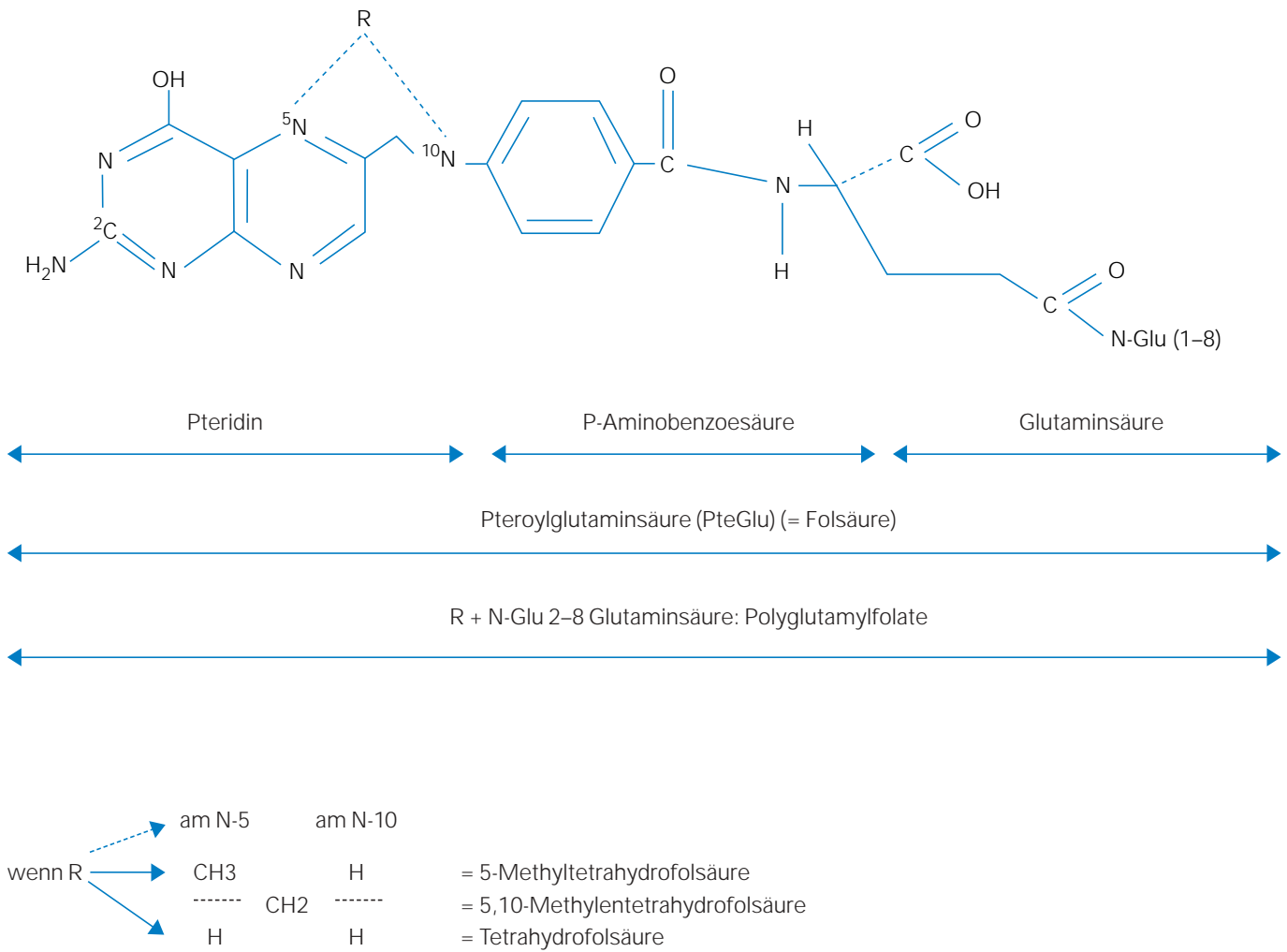
Die Bedeutung der Folsäure liegt in ihrer Funktion als Cofaktor für Enzyme, die die Synthese von Pyrimidinen und Purinen, d.h. Ausgangssubstanzen für die Bildung von Nukleinsäuren bei der Zellteilung vollziehen (Czeizel 1995a). Bei raschem Gewebewachstums- bzw. hoher Teilungsrate ist der Bedarf an FS gesteigert. Eine weitere wichtige Funktion der FS liegt in der Anbietetung von Methylgruppen für den Methylierungszyklus, bei dem Methionin und Hcy im Mittelpunkt stehen (Abbildung 2). An diesen Reaktionen sind – wie oben aufgeführt – auch Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ beteiligt. Ein Mangel an FS, Vitamin B₁₂ oder B₆ kann zu einem erhöhten Blutgehalt von Hcy führen, wobei die FS die kritische Komponente ist.

5.1.1.3 Folsäuremangel und Vitamin-B₁₂-Mangel

FS-Mangel betrifft v.a. die sich rasch teilenden Zellen, besonders die Vorstufen der roten und weissen Blutzellen, die im Knochenmark gebildet werden. Er führt deshalb zu einer Makrozytose der roten Blutkörperchen (verminderte Teilung) und zu einer Anämie (Blutarmut). Auch die Schleimhäute sind besonders betroffen (Entzündungen, Zungenbrennen) (Steegers-Theunissen 1995). Ein niedriger FS-Status, auch wenn die Werte im Blutplasma und in den Erythrozyten noch im so genannten Normbereich liegen, können zu einem erhöhten Risiko für NRD führen (Czeizel 1992, Mills 1996). Zu niedrige FS-Zufuhr ist die häufigste Ursache für einen FS-Mangel und führt biochemisch zu erhöhtem Hcy und vermindertem Methionin, wie dies auch beim Vitamin-B₁₂-Mangel vorkommt, was die enge Verbindung dieser beiden Vitamine unterstreicht. Vitamin-B₁₂-Mangel kommt v.a. bei einer Autoimmunkrankheit mit Antikörperbildung gegen das Vitamin-Trägerprotein (intrinsic factor) vor, sowie bei gewissen Krankheiten des Darmes oder bei extrem einseitiger, rein pflanzlicher Nahrungsaufnahme (vegane Ernährung). Er führt ebenfalls zu einer megaloblastären, makrozytären Anämie, der so genannten «Perniciososa». Vitamin B₁₂ ist ein obligater Cofaktor des Enzyms Methioninsynthase,

Abbildung 1

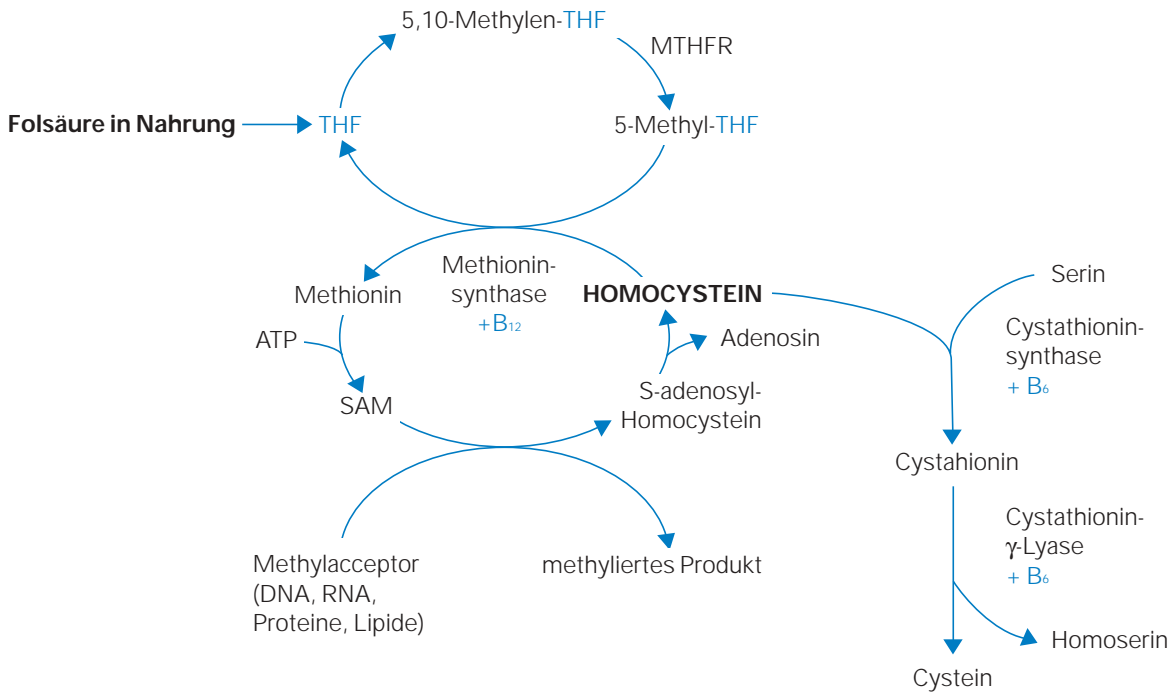
Struktur von Folsäure und Folaten



Quelle: Fowler B. 2001

Abbildung 2

Stoffwechsel von Folsäure und Homocystein



THF = Tetrahydrofolsäure
 SAM = S-Adenosylmethionin
 MTHFR = Methylentetrahydrofolsäure-Reductase

Quelle: Koch M.C. 1998

welches Hcy zu Methionin umwandelt (Abbildung 2). Ein Mangel führt ebenfalls wie FS-Mangel zu erhöhtem Hcy und vermindertem Methionin (Fowler 1998). Die Wirkung des B₁₂- Mangels auf die Blutbildung kommt über den FS-Stoffwechsel mit verminderter DNA-Synthese zustande. Damit ist die Schwere der Anämie bei Vitamin-B₁₂-Mangel vom Folsäurestatus abhängig. Wenn deshalb Personen mit Vitamin-B₁₂-Mangel FS erhalten, kann sich die Anämie zurückbilden und damit den Vitamin-B₁₂-Mangel verbergen und dessen Diagnostik allenfalls verzögern. Dieser Gesichtspunkt ist bei einer Anreicherung der Nahrung mit FS zu beachten (Eichholzer 2002b).

5.1.1.4 Folsäurebedarf

Für die Festsetzung des Bedarfs an FS ist zu unterscheiden, ob die Werte für «reine» FS (synthetisch) oder Nahrungsfolate (Gesamtfolat) gelten. Die empfohlene Tagesdosis von «Folsäure/Folacin» ist im Anhang 1 der Nährwertverordnung vom 26. Juni 1995 festgehalten und mit 200 µg/Tag ohne Spezifikation angegeben. Detailliertere Empfehlungen haben die Ernährungsgesellschaften von Deutschland (DGE) und Österreich (ÖGE) zusammen mit der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (SVE) und der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) herausgegeben (D-A-CH 2000). Diese Empfehlungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Für Erwachsene beträgt der Bedarf 400 µg Folat-Äquivalente (entsprechend 200 µg PGA). Schwangeren und Stillenden werden 600 µg FS-Äquivalente empfohlen. Die D-A-CH-Werte entsprechen auch den holländischen oder den neuen amerikanischen Empfehlungen der National Academy of Science, USA, von 1998 (Eichholzer 2001c).

5.1.2 Vorkommen von Folsäure in der Nahrung und Folsäureversorgung in der Schweiz

5.1.2.1 Vorkommen von Folsäure in der Nahrung

Ursprünglich wurde FS in grünen Blattgemüsen (folium = Blatt) festgestellt, die relativ reich an Folsäure sind. Gemüse und Früchte machen rund 30% des täglichen Konsums aus (Müller 1995, Schaller 1996). In Tabelle 2 sind die entsprechenden Daten für die FS-reichen Nahrungsmittel angegeben. Milch und Milchprodukte enthalten zwar nicht viel FS, davon aber den grössten Teil in Form von gut resorbierbaren Monoglutamaten. Da der durchschnittliche tägliche Verbrauch von Milch und Milchprodukten des Schweizerers höher ist als derjenige von

Gemüse, kommt der Milch doch eine nicht zu unterschätzende Bedeutung als FS-Quelle zu. Getreideprodukte sind ebenfalls wertvolle Nahrungsmittel, die ¹/₃ oder mehr der FS-Zufuhr ausmachen (Tönz 2002).

5.1.2.2 Folsäureversorgung

Daten über die FS-Versorgung in der Schweiz finden sich im 3. und 4. Schweizerischen Ernährungsbericht anhand von Lebensmittelverbrauchsdaten. 1985/87 betrug der Verbrauch* an Gesamtfolaten 274 µg pro Tag und Kopf der Bevölkerung und 1994/95 305 µg (Sutter-Leuzinger 1998). Dies ist verglichen mit den neuen Bedarfszahlen ein knapper Wert, wenn noch berücksichtigt wird, dass bei der Zubereitung der Nahrung Verluste entstehen. In den 80er Jahren wurde die Versorgungslage mit FS bei verschiedenen Kollektiven der Schweizer Bevölkerung untersucht. Bei 34% der Rekruten und 17% von Gastarbeitern wurde dabei ein hohes Risiko für Unterversorgung ermittelt. In den ländlichen Gebieten war die Versorgung mit FS eher besser, es bestanden jedoch regionale Unterschiede. So war das Risiko der Unterversorgung bei Kindern und Frauen in der Ostschweiz (TG und GR) höher als in Bern und Wallis (5 bis 10% vs. 2 bis 3% bei den Kindern und 10 bis 19% vs. 4 bis 8% bei den Frauen) (Müller 1987). Neuere Studien an speziellen Bevölkerungsgruppen weisen ebenfalls auf eine teilweise suboptimale Versorgung mit FS hin. Waadtländer Kinder und Jugendliche nahmen durchschnittlich nur 30% der damals empfohlenen Menge von 200 µg ein (Cavadini 2001), und bei einer Untersuchung von Schulkindern in mehreren Kantonen (TI, UR, AG, ZH) erreichten 26% der Kinder nur dank FS-angereicherter Lebensmittel einen Wert von 70% der empfohlenen Menge (Pagano 1997). Bei 25- bis 35-jährigen ledigen Frauen im Kt. Zürich fand sich eine mittlere FS-Aufnahme von 127 µg (±36)/Tag, was weit unter den Empfehlungen liegt (Jacob 2001). Bei schwangeren Frauen (Alter 16 bis 42 Jahre, 42% Erstgebärende) im 2. und 3. Trimester der Schwangerschaft lagen die Serumwerte von FS bei 11 von 300 Frauen, d.h. 4% im Mangelbereich. 63% der Frauen nahmen täglich ein Multivitamin-Mineral-Zusatz mit FS. Der durchschnittliche FS-Gehalt dieser Zusatzpräparate lag bei 783 µg pro Tag, was durchaus im Bereich der Empfehlungen für den FS-Bedarf während der Schwangerschaft liegt (Hess 2001). Diese Menge wurde allerdings nicht in der frühen Phase der Schwangerschaft eingenommen, die für die Prävention entscheidend ist.

* Verbrauch = Produktion ± Veränderungen des Vorrats – Exporte + Importe pro Kopf der Bevölkerung
Diese Werte sagen nichts aus über die Ernährungsversorgung des Einzelnen. Sie erlauben Langzeitrends aufzuzeigen (4. Schweizerischer Ernährungsbericht)

Tabelle 1

Folsäure*Empfohlene Zufuhr*

Alter	Folsäure (Nahrungsfolat)	
	µg-Äquivalent ¹ /Tag	µg/MJ ² (Nährstoffdichte) m w
Säuglinge		
0 bis unter 4 Monate ³	60	30 32
4 bis unter 12 Monate	80	27 28
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	200	43 45
4 bis unter 7 Jahre	300	47 52
7 bis unter 10 Jahre	300	38 42
10 bis unter 13 Jahre	400	43 47
13 bis unter 15 Jahre	400	36 43
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre ⁴	400	38 47
19 bis unter 25 Jahre ⁴	400	38 49
25 bis unter 51 Jahre ⁴	400	39 51
51 bis unter 65 Jahre	400	43 54
65 Jahre und älter	400	48 58
Schwangere⁴	600	65
Stillende	600	56

¹ Berechnet nach der Summe folatwirksamer Verbindungen in der üblichen Nahrung = Folat-Äquivalente (gemäss neuer Definition)

² Berechnet für Jugendliche und Erwachsene mit überwiegend sitzender Tätigkeit (PAL-Wert 1,4)

³ Hierbei handelt es sich um einen Schätzwert.

⁴ Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sollten zusätzlich 400 µg synthetische Folsäure (= Pteroylmonoglutaminsäure/PGA) in Form von Supplementen aufnehmen, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Diese erhöhte Folsäurezufuhr sollte spätestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft erfolgen und während des ersten Drittels der Schwangerschaft beibehalten werden.

Quelle: D-A-CH 2000

Tabelle 2

Folsäuregehalt in Nahrungsmitteln

Frischsubstanz	Gesamtfolat µg/100 g	Monoglutamat an Gesamtfolat (%)
Gemüse		
Grünkohl	212	46,6
Rosenkohl	179	44,2
Erbsen	159	32,1
Spinat	145	22,8
Feldsalat	145	13,1
Blumenkohl	125	27,0
Broccoli	111	52,3
Obst		
Sauerkirsche	80	30,3
Erdbeeren	65	62,6
Süsskirschen	52	41,3
Weintrauben	43	79,1
Orangen	42	66,7
Brot, Cerealien		
Vollkornknäckebrot	62	73
Weizenbrötchen	44	90
Vollkornbrot	28	65
Roggenmischbrot	16	65
Fleisch, Fisch, Ei		
Rinderleber	963	94
Rindernieren	410	97
Schweineleber	136	15
Voll-Ei	67	95
Brathähnchen	12	
Forelle	12	
Käse, Milch		
Limburger	88	~ 68
Camembert	36	~ 55
Speisequark	33	~ 75
Vollmilch	32	~ 94

Quelle: H. Müller 1995

Im Vergleich mit andern Ländern fehlen in der Schweiz umfassende Datenerhebungen über die FS-Versorgung. Auch in Amerika, Grossbritannien, Dänemark und Deutschland besteht eine Unterversorgung mit FS (Eichholzer 2001c). Nach einer kürzlichen Studie in Irland haben 11% der 18- bis 35-jährigen Frauen eine inadäquate FS-Zufuhr. Nur 2% dieser Altersgruppe erreichten die empfohlene Menge von 600 µg/Tag, und nur 1/4 der 14% Frauen, die FS enthaltende Supplemente einnahmen, erreichten die empfohlene Menge. Keine erreichte die empfohlene Menge von 600 µg ohne Einnahme von Supplementen (O'Brien 2001). Es scheint in Europa ein Süd-Nord-Gefälle bezüglich der Nahrungsaufnahme von Folaten zu bestehen. Die höchsten Werte sind im mediterranen Raum zu finden, die niedrigsten in den nordischen Ländern. Dies widerspiegelt wahrscheinlich den höheren Konsum von folatreichem Gemüse in den südlichen Regionen. In der Schweiz ist der Konsum von Gemüse unbefriedigend und liegt unter den Empfehlungen von drei Portionen Gemüse und 2 Portionen Früchte pro Tag. Nach der neuesten Nutritrend-Studie geben 65% der Befragten an, höchstens einmal täglich Gemüse, Salat oder Gemüsesaft einzunehmen. Nur 28% nehmen zweimal Gemüse zu sich und niemand mehr als zweimal (Nestlé Nutrition 2000). Auch in Österreich besteht eine grosse Diskrepanz zwischen dem Wissen über «gesundes Essen» und dem Umsetzen dieses Wissens in die tägliche Praxis (Rust 2001).

5.1.2.3 Risikogruppen und Risikofaktoren für eine ungenügende Folsäureversorgung

Als Risikogruppen und Risikofaktoren für eine FS-Unterversorgung sind solche Situationen und Personen zu bezeichnen, die infolge von Krankheiten oder besonderer Umstände besonders gefährdet sind und damit ein erhöhtes Risiko für NRD haben:

■ **Frauen im gebärfähigen Alter (potentiell Schwangere):**
Selbst mit bewusster folsäurereicher Ernährung und/oder weit gehend vegetarischer Ernährung ist es für Schwangere nicht möglich, die empfohlene Folatmenge von 600 µg täglich mit einer natürlichen Ernährung zu sich zu nehmen. Zudem besteht bei 5 bis 20% der Frauen ein hohes Risiko einer Unterversorgung mit FS auch ausserhalb der Schwangerschaft (Tönz 1996c). Bei gewichtsbewussten

jungen Frauen, die nicht speziell eine FS-reiche Diät einhalten, liegt die tägliche Zufuhr noch tiefer. Damit ist die optimale Versorgung beim Schwangerschaftsbeginn noch geringer. Ebenfalls laufen Frauen, die FS in reiner Form (PGA) ablehnen, weil es sich um ein synthetisches Produkt und damit um «Chemie» handelt, Gefahr, unterversorgt zu sein. Da die Schwangerschaft oft nicht geplant ist (nur 50% der Schwangerschaften oder etwas mehr – abhängig vom Alter, Bildungsstand und sozialer Schicht – sind geplant), ist eine gezielte Prophylaxe nicht möglich (Tönz 1996c).

■ **Ausländerinnen/Migrantinnen:**

Erschwerte Wissensvermittlung wegen Sprache und anderer Kulturen. 15- bis 44-jährige Ausländerinnen machen 22% der weiblichen Bevölkerung dieser Altersklasse in der Schweiz aus und 33% aller Geburten erfolgen durch Ausländerinnen (Hurst 2000). Über das Ernährungsverhalten dieser Gruppe in der Schweiz bestehen praktisch keine Untersuchungen. Manche von ihnen lehnen die in der Schweiz erhältlichen Nahrungsmittel aus geschmacklichen Gründen ab und ernähren sich deshalb einseitig, bis sie sich besser zurechtgefunden haben. Auch das Wissen über die Bedeutung der FS ist kaum vorhanden (Hurst 2000). Informationen an Ausländerinnen müssen deshalb sprach- und kulturangepasst erfolgen.

■ **Soziale Unterschicht:**

Personen mit tiefem sozialem Status und einer entsprechenden sozialen Umgebung (Bildung und Einkommen) zeigen ein Ernährungswissen und Ernährungsverhalten, das meist zu einer Unterversorgung mit FS führt. Dies zeigten die englischen Untersuchungen bezüglich NRD, deren Häufigkeit in den sozial tieferen Schichten 2- bis 4-mal häufiger vorkam als in den sozial höheren Schichten (Smithells 1976).

■ **Raucherinnen:**

Der FS-Bedarf zur Normalisierung des Hcy ist bei Raucherinnen höher.

■ **Krankheitsbedingte Risikogruppen:**

Ein FS-Mangel kann bei verschiedenen Darmkrankheiten oder angeborenen Störungen des FS-Stoffwechsels auftreten. Unter verschiedenen Behandlungen (z.B. cytotoxische

Substanzen bei malignen Krankheiten, gewissen Antiepileptika und Dialyse) besteht ein erhöhter Bedarf.

■ Genetisch bedingte Faktoren

Der Folsäurestoffwechsel unterliegt komplexen chemischen Reaktionen. Genetische Polymorphismen können innerhalb einer Bevölkerung zu unterschiedlicher Verarbeitung und damit zu unterschiedlichem Bedarf für eine volle Aktivität der FS-abhängigen Enzyme führen. Dies ist bekannt für den Polymorphismus in Position 677 der Methylentetrahydrofolsäure-Reductase (MTHFR), die so genannte C677T-Variante, die in homozygoter Form in der Normalpopulation relativ häufig vorkommt, in Basel beispielsweise nachgewiesenermassen bei 16% der Bevölkerung (Todesco 1999, Fowler 2002). Es besteht auch eine genetische Variante der Methioninsynthase – Reductase (MTRR, A66G). Dieses Enzym hält die B₁₂-abhängige Methioninsynthase in aktiver Form für die Remethylierung von Hcy zu Methionin. Homozygote für diese Variante haben ein erhöhtes Risiko für Down-Syndrom (Moyers 2001).

■ Geographische Unterschiede

Wie bereits oben erwähnt scheint ein Nord-Süd- und teilweise auch ein Ost-West-Unterschied in der Versorgung mit FS zu bestehen, wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Ernährungsweise und dem Gemüse-Konsum. In der Schweiz bestehen zu wenig Daten darüber, um entsprechende Aussagen machen zu können.

5.2 Folsäure und Neuralrohrdefekte (NRD) sowie weitere Fehlbildungen

5.2.1 Krankheitsbild des NRD

NRD entstehen durch einen unvollständigen Verschluss des Neuralrohres während der ersten 28 Tage der Schwangerschaft (Abbildung 3). NRD sind heterogene Fehlbildungen, die sich im Wesentlichen als Spina bifida (Meningocele, Myelomeningocele) und Anencephalie äussern können. Etwa 20% der Kinder mit NRD weisen zusätzliche Missbildungen auf (Tönz 1996c, Eichholzer 2001c). Kinder mit Anencephalie werden tot geboren oder sterben in den ersten Lebenstagen. Hingegen überleben Kinder mit Spina bifida immer häufiger, meistens auf-

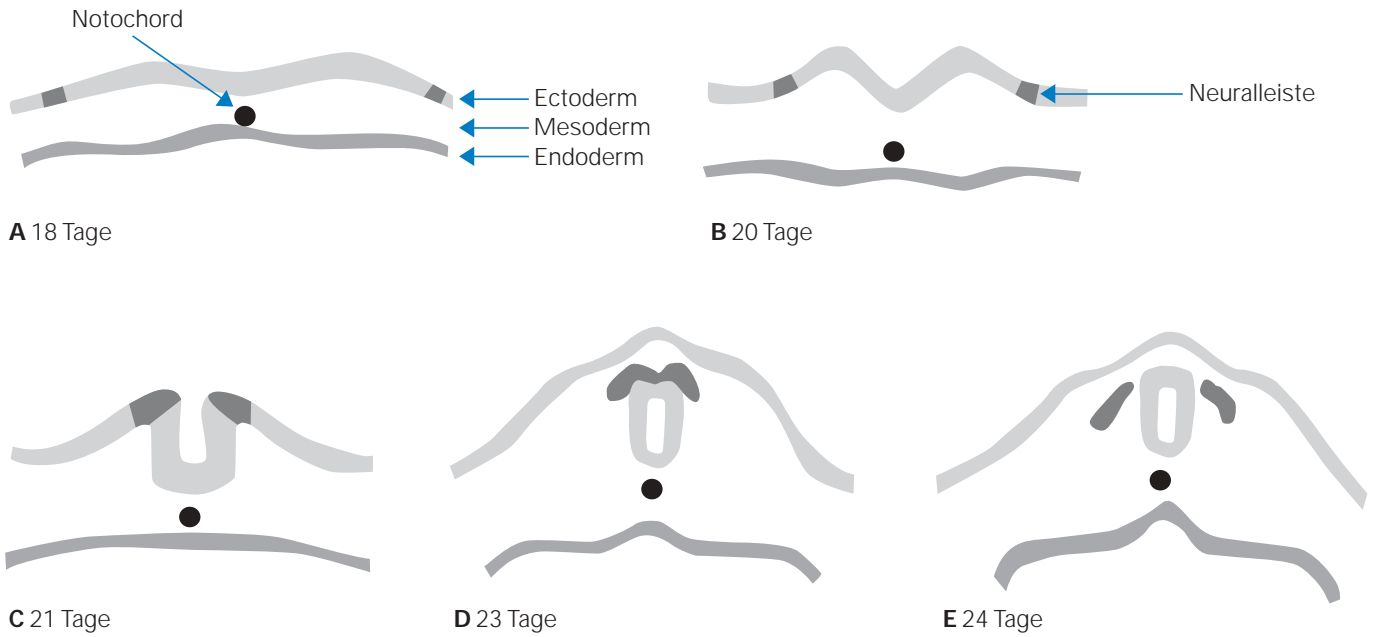
grund medizinischer und chirurgischer Massnahmen. Sie weisen meist lebenslange Behinderungen auf. Neben den Lähmungen der untern Extremitäten gehören auch Stuhl- und Urininkontinenz zum Krankheitsbild. Die Kosten der Behandlung und Betreuung sind meist gross und sollen im Durchschnitt eine Million Franken pro Kind betragen (Tönz 1996c). Ähnlich hohe Betreuungskosten werden auch in Amerika angegeben (Rieder 1994). Über die Versuche, NRD intrauterin chirurgisch zu versorgen, liegen noch nicht genügend Resultate vor, um den neurologischen Langzeitverlauf bzw. die Prognose bezüglich mütterlicher und fetaler Morbidität abschätzen zu können (Botto 1999).

5.2.2 Häufigkeit von NRD und Krankheitsrisiko

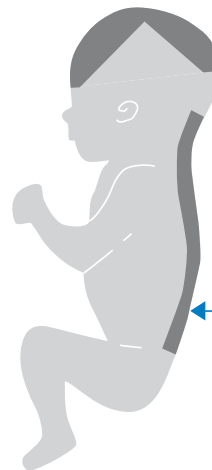
Die Inzidenz von NRD ist sowohl zwischen Ländern und auch innerhalb eines Landes unterschiedlich. Eine hohe Häufigkeit ist in Nordchina und in Südamerika zu beobachten, mittlere Inzidenzen in Australien, den USA, Grossbritannien und Spanien (Botto 1999). Die Inzidenz schwankt allgemein zwischen <1‰ und 5‰. Im Vergleich zu andern Ländern stellt die Schweiz ein Land mit niedrigem Risiko dar. Aufgrund von Statistiken der Universität Lausanne werden etwa 70% der Kinder mit NRD intrauterin früh erfasst und abortiert (Paccaud, persönl. Mitteilung). Etwa 20 Kinder mit NRD werden pro Jahr geboren. Addiert man 60 pränatal diagnostizierte und abortierte Feten dazu, so gibt es in der Schweiz etwa 80 NRD pro Jahr, was bei rund 80 000 Geburten 1‰ ausmacht. Eine Zusammenstellung der an den schweizerischen kinderchirurgischen Zentren in den letzten drei Jahren versorgten Neugeborenen mit NRD (ohne Anencephalie) ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Die Zahlen bestätigen die oben angegebenen Daten und zeigen, welche Schwankungen auftreten können. Die meisten Kinder mit Anencephalien erreichen diese Zentren allerdings nicht. Es wird aus diesen Zahlen aber deutlich, dass die bisherigen Bemühungen um eine Prävention von NRD mit Folsäure nicht gegriffen haben.

Abbildung 3

Entwicklung des Neuralrohrs, Lokalisation der Neuralrohrdefekte und Bild eines offenen Rückenmarks



Anencephalie



Spina bifida

Quelle: *Textbook of Pediatric Neurology*
Gerald S. Golden 1987
Foto: Kinderspital Luzern (O. Tönz)

Tabelle 3

Anzahl Neugeborene mit NRD in den Kinderchirurgischen Kliniken 1998–2000

An den Kinderchirurgischen Kliniken der Schweiz versorgte Neugeborene mit NR (ohne Anencephalien) von 1998 – 2000

	Zürich	Genf	Luzern	Bern	St. Gallen	Lausanne	Basel	Total
1998	3	0	0	5	2	2	0	12
1999	3	1	3	1	3	0	3	14
2000	6	2	1	1	3	3	1	17
	12	3	4	7	8	5	4	43

Quelle: Büttiker V. 2000

Das Wiederholungsrisiko für NRD in einer Familie oder deren Verwandtschaft ist um ein Mehrfaches höher. Nach einem Kind mit NRD liegt das Risiko für das nächste Kind bei 3 bis 5%, nach 2 oder mehr befallenen bei 9%. 95% aller Kinder mit NRD kommen ohne vorherigen Geschwisterbefall zur Welt und 70% aller Kinder sind Erstgeborene (Tönz 1996c). Neben dieser familiären Häufung hängt das NRD-Risiko auch von der Rasse und der ethnischen Zugehörigkeit ab. So sind z.B. in den USA höhere Raten bei Weissen spanischen Ursprungs zu beobachten als bei andern Weissen oder Schwarzen, bei Iren höhere als bei Norwegern.

5.2.3 Folate und NRD**5.2.3.1 Folate als ursächlicher Faktor von NRD**

Resultate von Migrationsstudien, saisonale Schwankungen, epidemieartiges Auftreten nach Hungersnöten oder schlechten Kartoffelernten wiesen darauf hin, dass Umweltfaktoren und Ernährung eine ursächliche Rolle bei der Entstehung von NRD spielen müssen. Viele Faktoren wurden vermutet (z.B. Adipositas, Diabetes, Antiepileptika, Fieber, berufliche Expositionen), konnten aber nicht genügend belegt werden. Erst die Studien in Liverpool in den 60er Jahren wiesen auf den Zusammenhang mit Vitaminen, d.h. mit FS hin (Hibbard 1965, COMA 2000). Obwohl heute gut dokumentiert ist, dass die Zahl der NRD durch perikonzeptionelle Verabreichung von Folsäure markant verringert werden kann (Czeizel 1992 u. 1995, Eichholzer 2001c, Rieder 1994, Tönz 1996a–c), ist die Pathogenese der Missbildung keineswegs klar. Bei einem Teil der Unter-

suchungen war der FS-Gehalt im Serum der Mütter kaum vermindert, es bestand also kein eigentlicher FS-Mangel. Es liegt demnach eher eine Störung im FS-Stoffwechsel dieser Mütter vor, der durch eine erhöhte FS-Zufuhr überbrückt werden kann. Es besteht der Verdacht, dass die Störung beim Enzym Methioninsynthese liegen muss. Dieses besorgt die Remethylierung des Hcy zu Methionin (Abbildung 2). Dieses Enzym benötigt auch Vitamin B₁₂ als Cofaktor. Mütter von Kindern mit NRD weisen im Durchschnitt höhere Serum-Hcy-Werte auf und z.T. auch tiefere Vitamin-B₁₂-Werte. FS und Vitamin B₁₂ sind unabhängige Risikofaktoren für NRD (Kirke 1993). Deshalb wurde auch eine gleichzeitige Verabreichung von Vitamin B₁₂ mit FS in Erwägung gezogen.

5.2.3.2 Folsäurestatus der Mutter und NRD

Die Folat-Konzentration in den roten Blutkörperchen (ECF) ist ein Marker für die langfristige FS-Versorgung. In drei Studien mit Blutentnahmen während der Schwangerschaft (SS) waren die ECF bei Frauen, die später ein Kind bzw. Fetus mit NRD zur Welt brachten, niedriger als bei jenen mit normalem Schwangerschaftsausgang (Kirke 1992, Laurence 1981, Smithells 1983). In einer irländischen Fallkontrollstudie korrelierten die Autoren die ECF-Werte in der 15. SS-Woche mit dem Risiko für NRD und erhielten folgende Resultate: Bei ECF-Werten unter 150 µg/l war das Risiko 6.6 pro 1000 Geburten, bei Werten > 400 µg/l nur noch 0.8/1000. Wenn die durchschnittliche ECF-Konzentration aller schwangeren Frauen auf > 400 µg/l angehoben werden könnte, so würde das NRD-Risiko von 1.9 auf 0.8 pro 1000 Geburten

gesenkt, d.h. um beinahe 60% (Daly 1995). Es handelt sich allerdings bei der irländischen Population um eine Hochrisikogruppe, weshalb diese Resultate nicht für alle Länder zutreffen müssen.

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie erhielten Frauen FS-Supplemente in einer Dosierung von 0, 100, 200 oder 400 µg pro Tag (Daly 1997). Die Ausgangswerte der ECF-Konzentrationen bei den Frauen waren normal (Median 327 µg/l). Die mediane Zunahme betrug + 67 µg/l bei 100 µg FS pro Tag, + 130 µg bei 200 und + 200 µg/l bei 400 µg FS. Diese letztgenannte Menge erhöhte bei allen Frauen die ECF-Konzentration über 400 µg/l. Daraus schätzen die Autoren, dass eine FS-Zufuhr von 400 µg zu einer Reduktion des NRD-Risikos von 47% gegenüber 41% bei 200 µg und 22% bei 100 µg FS führen sollte. Die gleiche Forschergruppe untersuchte in einer einmonatigen randomisierten Interventionsstudie bei 62 gesunden 17- bis 40-jährigen Frauen, wie sich FS-Supplemente (400 µg/Tag), FS in angereicherten Lebensmitteln (zusätzliche 400 µg/Tag), eine erhöhte Zufuhr von Nahrungsfolaten (zusätzliche 400 µg/Tag) sowie alleinige Ernährungsempfehlungen auf die ECF-Konzentration auswirken (Cuskelly 1996). Nur bei den Frauen, die FS-Supplemente oder FS-angereicherte Lebensmittel zu sich nahmen, zeigten sich signifikant verbesserte ECF-Werte, nicht aber bei erhöhter Zufuhr von Nahrungsfolaten oder bei alleiniger Ernährungsempfehlung. Da die Serum-FS-Werte stark von der aktuellen Nahrungszufuhr abhängen, zeigen sie nicht dieses einheitliche Bild wie die ECF und sind für die Beurteilung des Folatstatus weniger aussagekräftig als die ECF. Eine Meta-Analyse aller Studien über Serum-FS hat aber doch eine Assoziation zwischen niedrigem Blut-FS und dem Risiko von NRD ergeben (Wald 1998).

5.2.3.3 Folsäure und Risiko von NRD

Zahlreiche Studien haben die Zusammenhänge zwischen Folaten und dem Risiko für NRD belegt. Wir unterscheiden dabei Fallkontrollstudien, die Erkrankte mit nicht Erkrankten vergleichen. Solche Studien sind zwar rasch durchzuführen, haben aber gewisse durch Verzerrung bedingte Mängel. Kohortenstudien erfassen die Informationen vor dem Auftreten einer Krankheit. Bei beiden Studienarten können Störfaktoren, so genannte Confounders, nicht definitiv ausgeschlossen werden. Randomisierte, Placebo-kontrollierte Interventionsstudien mit Zufallszuteilung zur Therapie oder Placebogruppe

haben den grössten Aussagewert. Sie liefern auch den besten Beweis für eine Kausalität. Fallkontroll- und Kohortenstudien, die wiederholt übereinstimmende Resultate zeigen, können die Beweislage für einen kausalen Zusammenhang ebenfalls stärken (Eichholzer 2001c). Tabelle 4 und 5 fassen die Studien über Folsäure und NRD-Risiko zusammen, aufgeteilt in Observations-(Kohorten-) und Fallkontrollstudien (Tabelle 4) sowie Interventionsstudien für Sekundär- und Primärprävention (Tabelle 5). In 4 von 5 Fallkontrollstudien wurde eine Reduktion des Risikos von 35 bis 75% erreicht (Mulinare 1988, Bower 1989, Werler 1993, Shaw 1995a). Folsäure wurde in Form eines Multivitaminpräparates in einer Dosis von 0.36 bis 0.8 mg perikonzeptionell verabreicht. Einzig Mills konnte in seiner Studie keine Verbesserung des Risikos sehen (Mills 1989). In der prospektiven Observationsstudie von Milunsky wurden Frauen in der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) nach dem Konsum eines Vitaminpräparats mit oder ohne FS in der Frühschwangerschaft befragt. Nur eine Behandlung in den ersten 6 SSW brachte eine Risikoreduktion von 70%. Eine Behandlung ohne FS oder mit FS erst ab der 7. SSW zeigte keine Risikoreduktionen (Milunsky 1989). Die einzige randomisierte, doppelblinde, kontrollierte und multizentrisch geführte Interventionsstudie zur Primärprävention (Tabelle 5) ist diejenige von Czeizel in Ungarn, die 4753 Frauen umfasste. 0.8 mg Folsäure als Teil eines Multivitamin-Mineralstoff-Präparats wurde gegenüber einem Präparat mit Spurenelementen verglichen. Die Risikoreduktion betrug 100%. Czeizel stellte dabei fest, dass auch andere Missbildungen deutlich seltener vorkommen (Czeizel 1992). Auch in Nordchina, wo die Inzidenz von NDR hoch ist, ergab die Supplementierung mit 0.4 mg Folsäure eine Reduktion von 79% im Gegensatz zu 41% in Südchina mit einer deutlichen niedrigeren Inzidenz von NRD (Berry 1999).

Tabelle 4

Observationsstudie (prospektiv)

Autor, Jahr Land Publikation	Studiendesign	Gruppen	Resultate NRD/n	%	Rel. Risiko (95% CI)
Milunsky A, 1989 USA: New-England- Staaten (Boston) JAMA: 262; 2847	prospekt. Kohortenstudie 22'800 Schwangere in 16. SSW nach Konsum von MV-Präp. befragt	A: keine Vitamine B: FS 0,1–1,0 mg + MV. C: MV ohne FS	A: 11 / 3175 B: 10 / 10713 C: 3 / 925	3,5 0,9 3,2	0,29 sign. (0,11–0,63)

Fallkontrollstudie (retrospektiv*)

Autor, Jahr Land Publikation	Studiendesign	Probanden, Kontrollen	Rel. Risiko OR* (95% CI)
Mulinaire J, 1988 Atlanta USA JAMA: 260; 3141	Fall/kontroll	P: 347 Kinder mit NRD K: 2829 gesunde Kinder	0,40 sign. (0,25–0,63)
Bower C, 1989 West-Australien Med J Austr: 150; 613	Fall/kontroll	P: 77 Kinder mit NRD K: 154 gesunde Kinder	0,25 sign. (0,14–0,62)
Mills JL, 1989 USA: Kalifornien und Illinois NEJM: 321; 430	Fall/kontroll	P: 571 Kinder mit NRD K: 546 andere Missbildungen 573 gesunde Kinder	0,95 n.s. (0,78–1,14)
Werler MM, 1993 Boston, Philadelphia Toronto JAMA: 269; 1257	Fall/kontroll	P: 436 Kinder mit NRD K: 2600 andere Missbildungen	0,30 sign. (0,10–0,60)
Shaw GM, 1995 Kalifornien Epidemiology: 6; 219	Fall/kontroll	P: 549 Kinder mit NRD K: 540 gesunde Kinder	0,65¹⁾ sign. (0,45–0,94)

*) Mütter kurze oder längere Zeit nach Geburt (oder Schwangerschaftsabbruch) nach perikonzeptionellem Vitamin(FS-)konsum befragt

Quelle: O. Tönz 2001

Tabelle 5

Interventionsstudien mit Folsäure
Primärprävention

Autor, Jahr Land Publikation	Studiendesign	Probanden / Kontrollen	Resultate NRD / n	% %	Rel. Risiko (95% CI)
Czeizel AE, 1992 Ungarn NEJM: 327; 1832	random/kontroll/blind 7540 Frauen 4753 Gravidae	P: 0.8 mg FS+MV+SE K: nur SE	P: 0 / 2104 K: 6 / 2052	0% 2,9	0 ^{*)} sign. (0,0–0,91)
Berry RJ, 1999 China NEJM: 341; 1485	Populationsstudie n. random/kontroll (hohe Frequenz) (niedrige Frequenz)	P: 0.4 mg FS K: nihil	P: 102 / 130'142 K: 173 / 117'689 P: 13 / 13'012 K: 16 / 3'318 P: 34 / 58'638 K: 28 / 28'265	0,78 1,47 1,0 4,8 0,6 1,0	0,53 sign. (0,42–0,68) 0,21 sign. (0,1–0,43) 0,59 sign. (0,36–0,97)

Sekundärprävention

Laurence KM, 1981 Wales GB BMJ: 282; 1509	random/kontroll/blind	P: 4 mg FS K: Placebo	P: 2 / 60 K: 4 / 51	3,3 % 7,8	0,42 n.s. (0,10–2,67)
Smithells RW, 1983 Yorkshire/England Lancet: 1983 i; 1027	nicht random/kontroll Multizenter in UK	P: 0.36 mg FS+MV K: nihil	P: 3 / 568 K: 24 / 519	0,53 4,7	0,11 sign. (0,03–0,38)
Vergel RG, 1990 Kuba Prenat Diagn: 10; 149	nicht random/kontroll	P: 5 mg FS K: nihil	P: 0 / 81 K: 4 / 114	0 3,5	0 ^{*)} n.s. (0,0–2,22)
MRC-Studie, 1991 London/Europa Lancet: 338; 131	random/kontroll/blind Multizenter in 7 Ländern	A: 4 mg FS B: 4 mg FS+MV C: Placebo D: MV	A: 2 / 296 B: 4 / 295 C: 13 / 300 D: 8 / 302	1,01 3,5	0,28 sign. (0,12–0,71)
Kirke PN, 1992 Irland Arch Dis Childh: 67; 1442	part. random/kontroll/blind vorzeitig abgebrochen	F: 0.36 mg FS FM: 0.36 mg FS+MV M: MV ohne FS K: n.rand. nihil	F: 0 / 85 FM: 0 / 87 M: 1 / 89 K: 3 / 103	0 0 1,12 2,9	0 ^{*)} n.s. (0,0–1,36)
Total:			+ FS 11 / 1474 – FS 57 / 1478	0,75% 3,86%	0,19 sign. (0,10–0,37)

Abkürzungen:
P: Proband (mit FS); K: Kontrolle (ohne FS); n.s.: nicht signifikant
FS: Folsäure; MV: Multivitamin; SE: Spurenelemente
*): Odds ratio

Quelle: O. Tönz 2001

Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe mit 4 mg Folsäure senkten das Risiko ebenfalls in 60 bis 100% (Tabelle 5). Die multizentrische MRC-Interventionsstudie untersuchte die Wiederholung eines NRD in 7 Ländern. Bei Frauen, die perikonzeptuell FS in einer Dosierung von 4 mg/Tag mit oder ohne Multivitamine einnahmen, war im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante 72%ige Risikoreduktion zu beobachten. Hingegen war in der Gruppe von Frauen, die Multivitamin-supplemente ohne FS einnahmen, keine signifikante Reduktion zu verzeichnen (MRC-Studie 1991). Smithells führte 1983 eine nicht randomisierte Interventionsstudie durch, in der er den Frauen, die bereits ein Kind mit NRD geboren hatten, ein Multivitamin mit 360 µg Folsäure anbot. Diejenigen, die das Multivitaminpräparat in der frühen Schwangerschaft einnahmen, hatten in der Folge ein 86%iges niedrigeres Risiko, ein weiteres Kind mit NRD zu bekommen, als Frauen ohne Supplement (Smithells 1983). Selbst hohe Dosen von FS scheinen aber nicht alle NRD-Fälle verhüten zu können. Dies könnte darauf beruhen, dass NRD eine heterogene Fehlbildungsgruppe mit unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese darstellt. Es ist aber zu betonen, dass die Sekundärprävention von NRD mit 4 mg Folsäure eine individuelle vom Arzt angeordnete und kontrollierte Massnahme ist und deshalb hier nicht weiter diskutiert wird.

5.2.3.4 Folsäure und weitere Fehlbildungen

Epidemiologische Studien wie auch Interventionsstudien zur Prävention von NRD brachten zusätzliche Informationen, die vermuten lassen, dass auch andere Fehlbildungen verhindert werden können, wenn Frauen perikonzeptionell FS-haltige Multivitamine einnehmen. Czeizel fand in der Ungarnstudie eine deutlich geringere Zahl von grösseren Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter pränatal Multivitamin-supplemente eingenommen hatten, im Vergleich zu den Kindern, deren Mütter in der Placebogruppe waren. Die Nachuntersuchungen von 3713 Säuglingen im Alter von 8 Monaten ergaben 14,7 Fehlbildungen pro 1000 Geburten in der supplementierten Gruppe, verglichen zu 28,3 pro 1000 in der Placebogruppe, was einem relativen Risiko von 1,8 für unbehandelte entspricht (Czeizel 1993a und b). In Tabelle 6 sind die Studien mit weiteren Fehlbildungen zusammengefasst (Butterworth 1996). Sie werden im Folgenden je nach befallenen Organ besprochen. Erwähnenswert ist auch die Beobachtung, dass bei Müttern, die mit

Folsäureantagonisten behandelt wurden, die gleichen Fehlbildungen gefunden wurden, wie sie mit Folsäure verhütet werden können (Hernandez-Diaz 2000).

5.2.3.4.1 Spaltbildungen

Die ersten Interventionsstudien zur Verhütung des Wiederauftretens von Lippenspalten mit oder ohne Gaumenspalte mittels Multivitamin-supplementen fallen in die 2. Hälfte der 50er Jahre. Obwohl diese Studien weder Placebo-kontrolliert noch doppelblind waren, zeigten alle, dass eine Supplementierung mit FS in hoher Dosis und mit Multivitaminen das Wiederauftreten dieser Fehlbildungen bei Risikoschwangerschaften verringerte. 1995 berichteten Tolarova über die Resultate einer Interventionsstudie bei 221 Schwangerschaften von Müttern, die entweder ein früheres Kind mit Lippenspalte +/- Gaumenspalte hatten oder bei denen selbst oder beim Vater eine solche bestand (Tolarova 1995). 10 mg Folsäure plus ein Multivitaminpräparat mit den approximativen RDA-Werten für die übrigen Vitamine wurde täglich supplementiert und für mindestens 2 Monate vor und 3 Monate nach der Konzeption eingenommen. Die Vergleichsgruppe bestand aus 1901 Frauen mit einem Risiko, die keine Supplemente erhielten und in der gleichen Zeitperiode ein Kind gebären. Die Supplementation führte zu einer 65%igen Reduktion der Wiederholungsrate von Lippenspalten +/- Gaumenspalte. Im Gegensatz dazu berichtete Czeizel, dass die perikonzeptionelle Supplementierung mit einem Multivitamin, welches 0,8 mg Folsäure enthielt, das Auftreten einer solchen Fehlbildung nicht beeinflusste (Czeizel 1992). Shaw zeigte demgegenüber in einer Fallkontrollstudie, dass die Anwendung von FS-haltigen Multivitaminen vor der Konzeption und während der ersten Wochen der Schwangerschaft mit einer 50%igen Risikoreduktion verbunden war für die isolierte Lippenspalte +/- Gaumenspalte, wenn diese die einzige Fehlbildung beim Neugeborenen war. Für andere Formen der Spaltbildungen war das Risiko nicht reduziert (Shaw 1995b). In einer andern Fallkontrollstudie führten 4 mg Folsäure in der perikonzeptionellen Phase zu einer signifikanten Reduktion der isolierten Lippenspalte +/- Gaumenspalte (Czeizel 1993a). Es sei darauf hingewiesen, dass die medianen Gesichtspartien embryologisch ebenfalls aus der Neuralleiste (neural crest) hervorgehen, dem gleichen Gewebe also, das auch bei den NRD betroffen ist.

Tabelle 6

Multivitamine und reduziertes Risiko anderer Fehlbildungen als NRD

Jahr	Referenzen	Studie ¹	Kongenitale Defekte	RR-Multivitamine vs. Kontrolle (CI)
1984	Biale & Lewenthal	I	Total bei epileptischen Müttern	$P < 0.05$
1994	Czeizel et al	I	Total	0.48 (0.34–0.68)
1994	Czeizel et al	I	Harnwege	0.22 (0.05–0.99)
1995	Li et al	E	Harnwege	0.15 (0.05–0.43)
1994	Czeizel et al	I	HerzKreislauf	0.48 (0.23–1.03)
1994	Shaw et al	E	HerzKreislauf	0.65 (0.44–0.96)
1995	Botto et al	E	HerzKreislauf	0.42 (0.20–0.89)
1993	Czeizel	I	Lippenspalte – Gaumenspalte	NS ²
1995	Shaw et al	E	Lippenspalte isoliert	0.50 (0.37–0.68)
1995	Tolarova & Harris	I	Lippenspalte – Gaumenspalte	0.35 ($P=0.03$)
1994	Czeizel et al	E	Lippenspalte – Gaumenspalte	$P < 0.05$
1994	Czeizel et al	I	Gliedmass fehlend	NS ²
1994	Shaw et al	E	Gliedmass fehlend	0.65 (0.43–0.99)

¹ I: Intervention, E: epidemiologisch² NS: nicht signifikant

Quelle: Butterworth C.E. 1996

5.2.3.4.2 Kongenitale Herzfehler

In der ungarischen Präventionsstudie fand Czeizel eine 52%ige Reduktion im Auftreten kongenitaler kardiovaskulärer Defekte bei Kindern von Müttern, die perikonzeptionell Multivitamin-supplemente eingenommen hatten im Vergleich zu denen mit Placebo. Die Resultate waren aber statistisch nicht ganz signifikant (RR = 0,4895 CI = 0,23 – 1,03) (Czeizel 1992). In einer 2. späteren Studie von Czeizel war die Reduktion der Herzfehler sogar deutlicher signifikant als für NRD (zit. bei Moyers 2001). In einer Fallkontrollanalyse von Daten des kalifornischen «Birth Defect Monitoring Program» von 1987 bis 1988 fand Shaw eine signifikante 35%ige Reduktion des Risikos für Missbildungen der grossen Gefässe bei Kindern von Müttern, die perikonzeptionell Folsäure-haltige Multivitamine verwendet hatten im Vergleich zu Frauen ohne Supplemente (Shaw 1994). In einer zweiten Fallkontrollstudie des Centre for Disease Control (CDC) in Atlanta aus Daten über 12 Jahre von 1968 bis 1980 war eine signifikante 40%ige Reduktion für Missbildungen der grossen Gefässe zu erkennen bei Einnahme eines Multivitamin-supplements während der perikonzeptionellen Phase. Für isolierte Gefässmissbildungen war das Risiko um 32% reduziert (Botto 1995). Bei der Baltimore-Washington-Säuglings-Studie zeigte sich ebenfalls, dass eine Einnahme von mehr als 245 µg Folat mit einer graduierten Abnahme des Risikos für Herzfehler assoziiert war (Scanlon 1998).

5.2.3.4.3 Harnwegsmissbildungen

Czeizel berichtete in seiner Interventionsstudie zur primären Prävention von NRD, dass – verglichen mit der Placebogruppe – ein um 78% reduziertes Risiko für Harnwegsmissbildungen in der supplementierten Gruppe bestand (Czeizel 1993a). In einer retrospektiven Fallkontrollstudie prüften Li et al. den Zusammenhang zwischen der perikonzeptionellen Verabreichung eines Multivitaminpräparats und dem Risiko für kongenitale Missbildungen der Harnwege (Li 1995). 118 Fälle des Washington State Birth Defect Registers (1990 bis 1991) wurden verglichen mit 369 Kontrollfällen ohne Missbildungen. Bei den Müttern, die Multivitamine während der perikonzeptionellen Phase einnahmen, war während der Schwangerschaft das Risiko um 83% reduziert. Im Gegensatz zum Neuralrohr reifen und entwickeln sich die Harnwege während der ganzen Schwangerschaft und könnten so durch eine längere Applikationszeit von FS noch beeinflusst werden. So fanden Li et al.

auch einen Trend für eine Reduktion von Harnwegsmissbildungen, wenn die Mütter das Multivitaminpräparat erst im 2. Trimester einnahmen (Li 1995).

5.2.3.4.4 Weitere Organfehlbildungen

In der Ungarnstudie berichtete Czeizel auch über eine, allerdings nicht signifikante Reduktion von Fehlbildungen der Gliedmassen (Czeizel 1995b). Shaw hingegen fand in einer Fallkontrollstudie eine signifikante 35%ige Reduktion von Kindern mit einer fehlenden Gliedmasse, wenn die Mütter perikonzeptionell Folsäure eingenommen hatten im Vergleich zu denjenigen ohne FS (Shaw 1994). Kürzlich wurde auch berichtet, dass eine tägliche perikonzeptionelle FS-Einnahme von 400 µg das Risiko für einen verschlossenen Darmausgang (nicht perforierter Anus) reduziert (Myers 2001).

5.2.3.4.5 Folsäure und Down-Syndrom

Down-Syndrom (früher als Mongolismus bezeichnet) ist die häufigste chromosomale Störung beim Menschen, bedingt durch ein Extrachromosom Nr. 21. Man rechnet mit einer Häufigkeit von 1 auf 800 Lebendgeborene, wobei bei zunehmendem Alter der Mütter, v.a. über 35 Jahren, die Häufigkeit 1 auf 370 beträgt. Kongenitale Herzfehler kommen beim Down-Syndrom in 40% vor (Moyers 2001). Die häufigste Ursache für Down-Syndrom ist eine chromosomale Non-Disjunction. Dabei könnte der Folsäurestatus insofern von Bedeutung sein, als eine Hypomethylierung der DNA (Abb. 2) in den zentromeren Regionen eine Non-Disjunction begünstigt (Moyers 2001). In der Ungarnstudie zeigten 2 Kinder in der Vitamingruppe ein Down-Syndrom, während bei den Kontrollen 5 Kinder ein Down-Syndrom hatten (Czeizel 1993a). Die Untersuchungen bei Müttern von Trisomie-Kindern ergaben signifikant höhere Werte für Hcy als bei den Kontrollen. Es zeigte sich auch, dass Mütter mit Varianten der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) und in der Methionin-Synthase-Reduktase (MTRR) ein erhöhtes Risiko für Down-Syndrom zeigten (Hobbs 2000). Da sich die Non-Disjunction schon während der Meiose I oder II abspielt, d.h. in der Gametogenese, erhält die generelle Folsäuresupplementierung hier eine besondere Bedeutung. Trotz dieser interessanten und ernst zu nehmenden Befunde sind Zusammenhänge zwischen Folsäure und Down-Syndrom vorderhand noch nicht gesichert.

5.2.3.5 Folsäurestatus der Mutter und kindliche Leukämien und Hirntumoren

Eine kürzlich publizierte Studie aus Westaustralien, in welcher nach mütterlichen Ursachen für kindliche Leukämien geforscht wurde, hat ergeben, dass Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft FS (zur Anämieprophylaxe) zu sich nahmen, wesentlich seltener an Leukämien erkrankten. Die Risikoreduktion betrug 60% und war hochsignifikant (Thompson 2001). Dieser Befund muss durch weitere Untersuchungen bestätigt werden, ist aber sehr viel versprechend. Schon früher wurde festgestellt, dass Kinder von Müttern mit hohem Konsum von Nahrungsfolaten seltener an neuro-ektodermalen Hirntumoren erkrankten (Bunin 1993). Die Entdeckung einer geringeren Leukämie-Erkrankungsrate ist auch insofern von Interesse, als dieser Leukämietyp (common acute lymphoblastic leukemia (ALL)) bei Kindern mit Down-Syndrom etwa 15-mal häufiger vorkommt als in der kindlichen Normalpopulation. Kinder mit Down-Syndrom leiden auch unvergleichlich häufiger an Herzfehlern. Ist hier mit der FS ein gemeinsamer Nenner zur Pathogenese dieser Befunde vorhanden?

5.3 Folsäure in der Prävention von Herz-Gefäss-Krankheiten und verschiedenen Krebsarten

5.3.1 Homocystein als Risikofaktor für Herz-Gefäss-Krankheiten und Wirkung der Folsäure auf Plasma-Homocystein

Homocystein (Hcy) ist eine S-haltige Aminosäure, ein Zwischenprodukt im Abbau von Methionin zu Cystein. Kinder mit angeborenen Störungen im Hcy-Stoffwechsel, die zu hohen Hcy-Werten im Blut führen, leiden früh an Gefässverschlusskrankheiten, d.h. Arteriosklerose (Klevay 1992). Dies hat zur Annahme geführt, dass Hcy oder seine Derivate auch bei der Allgemeinbevölkerung zu Gefässkrankheiten beitragen können. Diesbezügliche Untersuchungen zeigten, dass mindestens eine genetische Variante mit einer Erhöhung von Hcy bei sonst gesunden Erwachsenen vorkommt und vom Folsäurestatus abhängig ist. In den nördlichen europäischen Ländern haben ungefähr 10% der Bevölkerung, in Basel anhand einer schweizerischen Studie 16% die homozygote Form dieser thermolabilen Variante im Methylen-Tetrahydrofolat-

Reductase(MTHFR)-Gen, die zu einer reduzierten Aktivität des Enzyms führt und damit zu einer leichten Erhöhung von Hcy im Plasma dieser Genträger (Fowler 2002, Harmon 1996). Weltweite Untersuchungen des Plasma-Hcy zeigten unterschiedliche Werte und Standardabweichungen bei Personen in den einzelnen Ländern. Die Verteilung des Plasma-Hcy bei 624 gesunden Erwachsenen in Basel ist aus Tabelle 7 ersichtlich. Die Mittelwerte betragen für Frauen 9.1 $\mu\text{mol/l}$ und 11.1 $\mu\text{mol/l}$ für Männer. Die Werte sind z.T. altersabhängig. Obwohl die Ursache für diese unterschiedlichen Werte nicht bekannt ist, zeigte sich aber doch eine positive Beziehung von Hcy zur kardiovaskulären Mortalität. Ein Teil der unterschiedlichen Hcy-Werte konnte durch diätetische Faktoren, insbesondere mangelnde FS, erklärt werden. Viele Studien belegen übereinstimmend, dass FS-Zugabe den Hcy-Wert im Blut senkt. Dies ist eindrücklich dokumentiert in Abbildung 4. Aufgrund einer Metaanalyse von 12 «Homocysteine lowering trials» kann geschlossen werden, dass FS in einer Dosierung von 0.5 bis 5 mg das Plasma-Hcy um einen Viertel bis einen Drittel reduziert, also beispielsweise von 12 auf 8 bis 9 nmol/l (Homocystein LTC, BMJ, 1998). Auch durch Zugabe von FS zu Cereals in einer Menge von 500 bis 600 μg konnte Hcy signifikant um 11 bis 14% gesenkt werden (Malinow 1998). Viele Studien haben den Zusammenhang zwischen Plasma-Hcy und dem Risiko für Gefässkrankheiten bei Erwachsenen untersucht. In einer Metaanalyse von 27 Studien zeigte sich deutlich, dass Hcy ein unabhängiger Faktor für kardiovaskuläre Krankheiten ist (Boushey 1995). Die Mehrheit der Population waren Männer im mittleren Alter: Plasma-Hcy stieg mit dem Alter an, und es bestand eine lineare Assoziation des Risikos für Gefässkrankheiten mit einer Erhöhung des totalen Hcy in den meisten, aber nicht allen Studien. Die Gefässveränderungen wurden an mehreren Stellen untersucht, insbesondere an den Herzkranzgefässen, den Halsschlagadern, aber auch an cerebralen und peripheren Gefässen. Auch tiefe Venenthrombosen waren miteingeschlossen. Es bestand Einigkeit darüber, dass das Risiko unabhängig ist von anderen bekannten Risikofaktoren für okklusive Gefässkrankheiten wie Cholesterin, Übergewicht und Rauchen.

Tabelle 7

Nüchtern-Total-Homocystein(Hcy)-Werte (µmol/l) bei gesunden Personen

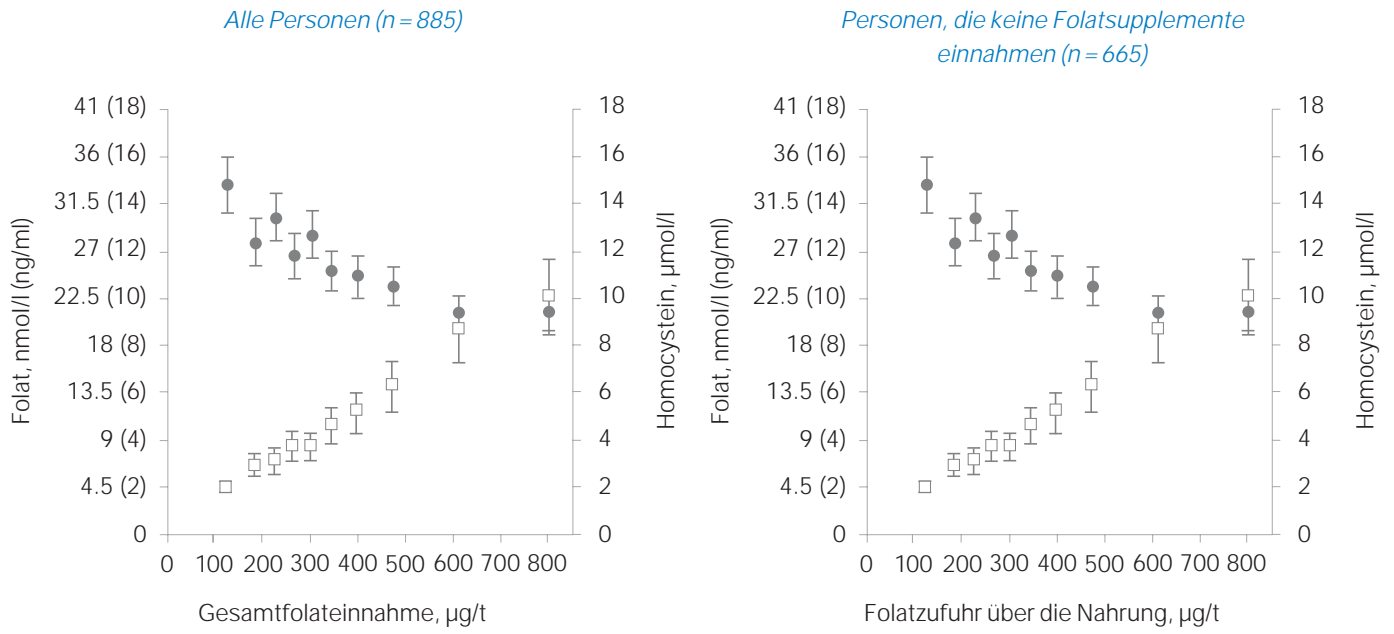
Frauen							
Alter	n	Hcy mittel	SD	Minimum	Maximum	Hcy > oberer Normwert	Hcy > 10 (n) n %
<31	34	7.7	2.2	3.6	11.9	0	6 18
31–45	83	8.4	2.3	4.6	16.6	2	24 29
>45	75	10.4	6.7	4	60	12	33 44
Total	192	9.1	4.6	3.6	60	14	63 33
Männer							
<31	48	9.3	3.2	3.9	18.5	6	17 35
31–45	130	11.4	4.2	4.7	30.3	26	79 61
>45	254	11.3	5.7	3.1	74	42	145 57
Total	432	11.1	5	3.1	74	74	241 56

624 Erwachsene, Alter 18–76 Jahre; 192 Frauen, 432 Männer
 Max. Werte für Männer bei 13.3 µmol/l, für Frauen bei 12.4 µmol/l
 7.3% der Frauen und 19.2% der Männer waren über dem max. Wert.

Quelle: Fowler B. und Litynski P. 2002

Abbildung 4

Einfluss der Folsäure auf die Plasma-Homocystein-Werte



Durchschnittliche Plasmafolat- und Homocystein-Werte (95% CI) entsprechend der FS-Einnahme, korrigiert nach Alter, Geschlecht und Energiezufuhr.

Quelle: Tucker K.L. 1996

Es wurde geschätzt, dass eine Reduktion des Hcy im Plasma um 5 µmol/l die Mortalität von koronaren Herzkrankheiten bei amerikanischen Männern im mittleren Alter (45 Jahre) um 10% reduzieren würde und um 6% bei den Frauen (Boushey 1995). Seit dieser Metaanalyse von 1995 wurden noch zahlreiche weitere erfolgreiche Beobachtungsstudien publiziert (Eichholzer 2001a). Allgemein ergaben prospektive Studien weniger übereinstimmende Resultate als Fallkontrollstudien. Auch zeigte sich, dass genetisch bedingte Enzymveränderungen, die zu einer leichten Hcy-Erhöhung führen, nicht mit einem Risiko für koronare Herzkrankheit assoziiert sind (Eichholzer 2001a).

5.3.2 Folsäure und Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten

Zahlreiche Studienergebnisse belegen den direkten Zusammenhang zwischen der FS-Aufnahme und/oder dem FS-Status und kardiovaskulären Krankheiten, wie dies aus Tabelle 8 ersichtlich ist. Am eindrücklichsten ist die «Nurses Health Study». In einem Kollektiv von 80'082 Frauen im Alter von 30 bis 55 Jahren ereigneten sich in einer 14-jährigen Verlaufskontrolle 658 Fälle von Myokardinfarkt und 281 fatale koronare Herzkrankheiten (KHK) (Rimm 1998). Nach Korrekturen für sog. Störfaktoren war das relative Risiko für KHK 0.69 zwischen der niedrigsten und höchsten FS-Quintile. Das Risiko war auch für diejenigen Frauen reduziert, die regelmässig Multivitaminpräparate einnahmen. Am höchsten war die inverse Assoziation bei einer hohen FS-Einnahme und täglichem Alkoholkonsum von einem oder mehr Drinks (relatives Risiko 0,27!). Die durchschnittliche FS-Aufnahme betrug 366 µg/Tag und war damit über dem nationalen Durchschnitt von 224 µg. Das niedrigste Risiko war bei denjenigen Frauen vorhanden, die mehr als 400 µg FS einnahmen. Auch in einer kürzlich publizierten prospektiven finnischen Studie bei 1980 Männern im Alter von 42 bis 60 Jahren konnte nach einer 10-jährigen Beobachtungszeit eine signifikante inverse Assoziation zwischen einer mässigen oder hohen FS-Zufuhr und der Inzidenz von akuten koronaren Ereignissen festgestellt werden. Die Männer in der höchsten FS-Quintile hatten ein relatives Risiko von 0.45 (95% CI 0.25–0.81) verglichen mit denen in der niedrigsten Quintile (Voutilainen 2001). Aus der Schweiz, wo nach Untersuchungen von Fowler 17% aller Männer und 7% aller Frauen einen pathologisch erhöhten Hcy-Wert aufweisen (Tabelle 7) (Fowler 2002), liegt eine Studie aus dem Herzzentrum Bern vor, in welcher bei 205 Patienten nach koronarer Angioplastie (Erweiterung der

verengten Herzgefässe) der Grad der Restenosierung gemessen wurde. Die eine Hälfte der Patienten (randomisiert) erhielt FS, Vitamin B₁₂ und B₆, die andere Hälfte ein Placebo. Nach 6 Monaten war der Grad der Restenosierung bei der unbehandelten Gruppe signifikant stärker ausgeprägt als bei den FS-behandelten, deren Hcy merklich abgesenkt werden konnte (Schnyder 2001). Nach diesem wichtigen Beitrag aus der Schweiz warten wir noch auf die Resultate von grossen randomisierten, prospektiven, Placebo-kontrollierten Studien, die eine signifikant verminderte Todesrate oder Infarktrate oder eine Verminderung anderer okklusiver Krankheiten wie Hirnschlag endgültig beweisen: die Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE-2, mit 2.5 mg FS, 1mg B₁₂ und 50 mg B₆) sowie die SEARCH Study (mit 2 mg FS und 1 mg B₁₂). Diese beiden Studien verwenden zusätzlich zu FS auch Vitamin B₁₂. Die Resultate einer kürzlich publizierten Studie aus der Arbeitsgruppe von Scott in Dublin weisen darauf hin, dass mit zunehmender Dosis von FS (bis 400 µg täglich bei Männern, 500 µg bei Frauen) die Korrelation von FS mit dem Plasma-Hcy schwächer wurde, hingegen diejenige von B₁₂ zu Hcy stärker. Sie betonen, dass diese Beobachtung wichtige Konsequenzen habe, weil mit einer Anreicherung von FS im Mehl mit der Zeit Vitamin B₁₂ die limitierende Nahrungssubstanz für die Aufrechterhaltung des normalen Hcy-Stoffwechsels werde. Zur Reduktion des Risikos für Herz-Gefäss-Krankheiten wie auch für NRD wird deshalb durch die zusätzliche Anreicherung mit Vitamin B₁₂ ein grösserer Nutzen erreicht (Quinlivan 2002).

5.3.3 Folsäure und Krebsprävention

Epidemiologische Studien, tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Hinweise lassen vermuten, dass Folate eine Rolle in der Tumörprävention spielen (Eichholzer 2001b). Die Rolle des Folatestatus im Zusammenhang mit der Krebsentwicklung wurde am besten beim Dickdarmkrebs studiert. Die Mehrheit der 20 epidemiologischen Studien zeigt eine inverse Assoziation zwischen Folateinnahme und dem Risiko für Dickdarmkrebs. Zusammengenommen lassen diese Studien eine 40-prozentige Risikoreduktion vermuten bei den Individuen mit der höchsten Folateinnahme verglichen mit denjenigen mit geringster Zufuhr (Kim 1999). Das eindrücklichste Resultat liefert wiederum die «Nurses Health Study». Diese Studie begann 1976 und schloss ursprünglich 121'700 Frauen im Alter von 30 bis 55 Jahren mit ein. Seit 1980 wurden die Ernährungs-

gewohnheiten mittels eines Fragebogens analysiert, der in den laufenden Jahren dreimal verbessert wurde. 88'818 Frauen beteiligten sich an der Dickdarmstudie. Diejenigen, die Multivitaminpräparate mit mehr als 400 µg Folsäure während mehr als 15 Jahren eingenommen hatten, zeigten eine 75%ige Reduktion des Risikos für Dickdarmkrebs verglichen mit denen, die keine Folsäure oder Supplemente während weniger als 15 Jahren einnahmen (Giovannucci 1995). Im Vergleich zum Dickdarmkrebs wurde der Zusammenhang von Folsäure mit anderen Krebsarten weniger gut studiert. 2 neuere prospektive epidemiologische Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen FS-Status und dem Risiko für Brust- und Pankreaskrebs. Die Studie über Brustkrebs entstand wiederum aus der Nurses Health Study. Wiederum waren 88'818 Frauen an der Brustkrebsstudie beteiligt. Die eingenommene totale Folatmenge (Nahrung und Supplemente) wurde in Quintilen eingeteilt und mit der Inzidenz von Brustkrebs verbunden. Gesamthaft ergaben sich keine Unterschiede in der Inzidenz. Wurden jedoch die Frauen unterteilt in diejenigen, die mehr als 15 g Alkohol (1 Drink) pro Tag einnahmen, so ergab sich bei denjenigen mit hoher FS-Zufuhr ein 45% reduziertes Risiko gegenüber denjenigen mit der niedrigsten FS-Einnahme (Zhang 1999). Aus dieser Studie kann geschlossen werden, dass Alkoholeinnahme die Assoziation zwischen FS-Zufuhr und Risiko für Brustkrebs modifiziert, ähnlich wie das auch für den Dickdarmkrebs beobachtet wurde (Kim 1999). Zwei Fallkontrollstudien hatten bisher den Zusammenhang zwischen Folatstatus und dem Risiko für Brustkrebs untersucht und waren zu unterschiedlichen Resultaten gekommen. In der Studie in West New York zeigte sich ein deutlicher inverser Trend zwischen steigenden Mengen von FS und Risiko für Brustkrebs (Graham 1991, Freudenheim 1996). In der Fallkontrollstudie in Washington County bestand keine signifikante Assoziation zwischen Serumfolat und Risiko für Brustkrebs bei 195 gepaarten Patienten und Kontrollen (Wu 1999). Bei einer Fallkontrollstudie über den Zusammenhang zwischen Folatstatus und Pankreaskrebs innerhalb der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Studie von 29'133 männlichen finnischen Rauchern im Alter von 50 bis 69 Jahren ergab sich die Vermutung, dass sich die Serumfolat-Konzentration invers zum Risiko für Pankreaskrebs verhält (Stolzenberg-Solomon 1999). Eingeschlossen wurden 126 Fälle von histologisch bestätigtem malignem Krebs des exokrinen Pankreas, zusammen mit 247 vergleichbaren Kontrollen. Die

Verlaufszeit betrug 7 bis 10 Jahre. Das Nüchternserum für die Bestimmung der FS wurde vor der Randomisierung als Basiswert entnommen und bei -70 °C aufbewahrt. Patienten mit Pankreaskrebs hatten statistisch signifikant niedrigere Serumwerte für FS (3.55 gegenüber 3.73 ng/ml, P = 0.03), auch die FS-Zufuhr war niedriger (303 v. 322 µg/Tag, P = 0.03). Die Serumfolatwerte von über 4.45 ng/ml waren mit einer 55%igen Risikoreduktion für Pankreaskrebs assoziiert verglichen mit einem Basis-Serumwert von weniger als 3.33 ng/ml (OR = 0.45). Diese zwei grossen prospektiven epidemiologischen Studien fügten damit Brust- und Pankreaskrebs in die zunehmend länger werdende Liste der Krebsarten, die durch den Folsäurestatus beeinflusst werden können (Kim 1999). Die 2 genannten Studien betreffen vor allem Personen mit einem Risiko für Krebsentstehung, nämlich Frauen mit Alkoholeinnahme für Brustkrebs und rauchende Männer für Pankreaskrebs. Obwohl Folate ein idealer Kandidat für die Prävention zu sein scheinen und sicher und kostengünstig sind, muss in Zukunft die optimale Dosis, die Dauer und auch das Timing sowie die Zielpopulation noch genau definiert werden. Die zunehmende Rolle der Folate in der Ernährung für die Krebsprävention hat grosse gesundheitliche Auswirkungen. Während die Assoziation von FS mit Dickdarmkrebs in zahlreichen Studien als übereinstimmend gezeigt werden konnte, sind für andere Krebsarten noch weitere Studien notwendig.

5.4 Massnahmen zur Prophylaxe von NRD und zur Verbesserung der Folsäureversorgung

5.4.1 Ist Prävention mit Folsäure sinnvoll?

Die bisherigen Ausführungen zeigen, dass eine erhöhte Zufuhr von Folsäure mit angereicherter Nahrung oder in Form von Tabletten, in der perikonzeptionellen Phase eingenommen, in der Lage ist, das Risiko für NRD deutlich zu senken. Dies gilt sowohl für die Sekundärprophylaxe bei Frauen, die bereits ein Kind mit NRD geboren haben, als auch für die primäre Prävention dieser schwerwiegenden Fehlbildung. 1996 wurden in der Schweiz Empfehlungen für die primäre Prävention von NRD in der Schwangerschaft herausgegeben. Diese besagen, dass alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz 0.4 mg FS täglich in Form eines FS-Präparats einnehmen sollen. Bis heute hat diese Empfehlung allerdings wenig genützt, wie

Tabelle 8

Folsäureaufnahme/Folsäurestatus und kardiovaskuläre Krankheiten

Prospektive Studien über den Zusammenhang der FS-Konzentration im Blut oder der Folataufnahme mit der Nahrung für Personen mit/ohne Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (CVK)

Studie, Publ. Jahr	nach y Jahr	Studien- Population n	Fälle oder Ereignisse/Kontrolle n	Ge- schlecht	Alter Jahr	Folat	Ereignis	Risikofaktor berichtiges relatives Risiko (95% CI)
Physicians' Health Study Chasan-Taber et al, 1996	7.5	14'916	333/333	M	40–84	Plasmafolat	MI	0.71 (0.43–1.11) höchste vs. niedrigste Quintile
Nutrition Canada Survey Morrison et al, 1996	15	5'056	165	M+F	35–79	Serumfolat	Fatal CVK	0.59 (0.38–0.91) höchstes vs. niedrigstes Viertel
Nurses Health Study Rimm et al, 1998	14	80'082	939	F	30–55	Plasmafolat	CVK	0.69 (0.55–0.87) höchste vs. niedrigste Quintile
ARIC Study Folsom et al, 1998	3.3	15'792	232/537	M+F	45–64	Plasmafolat	CVK	0.66 (0.3–1.5) höchstes vs. niedrigstes Viertel
NHANES I	19	2'657	873	M+F	25–74	Serumfolat	CVK	0.96 (0.54–1.16) höchste vs. niedrigste Quintile
Ford et al, 1998	19	2'657	215	M+F	25–74	Serumfolat	Fatal CVK	0.76 (0.47–1.22) höchste vs. niedrigste Quintile
NHANES I Giles et al, 1998	20	1'921	284	M+F	25–74	Serumfolat	CVK	1.0 (0.7–1.4) höchstes vs. niedrigstes Viertel
KIHD Voutilainen et al, 2000	5.3	734	34	M	46–64	Serumfolat	ACE	0.31 (0.11–0.90) höchstes vs. niedrigstes Drittel
NHANES II Loria et al, 2000	14	689	49	M+F	30–75	Serumfolat	Fatal CVK	0.44 (0.19–1.04) höchstes vs. niedrigstes Drittel

MI: Myocardinfarkt, ACE: akutes Coronar-Ereignis, CVK: kardiovaskuläre Krankheiten

Quelle: Voutilainen S. 2001

die jährlichen Zahlen von NRD zeigen. Erhebungen aus dem Ausland weisen darauf hin, dass Frauen der unteren Sozialschicht, junge Frauen und Frauen, die ungeplant schwanger werden, schlechter über die NRD-Prävention informiert sind und die Empfehlungen seltener umsetzen als ältere Frauen, Frauen der Oberschicht und Frauen, die ihre Schwangerschaft planen (COMA 2000). Auch Migrantinnen stellen eine Risikogruppe dar. In dieser Situation wird nur eine generelle Anreicherung eines Grundnahrungsmittels (z.B. Getreidemehl) in der Lage sein, die gesamte Bevölkerung zu erreichen und einen entsprechenden Schutz zu bieten. Eine solche Massnahme könnte aber auch das Risiko in der Gesamtbevölkerung für Herz-Gefäss-Krankheiten und einige Krebsformen reduzieren und damit einen wesentlichen Präventionsbeitrag zur Morbidität und Mortalität sowie zu einer Verringerung der Krankheitskosten leisten. Welche Interventionsmöglichkeiten oder -strategien für eine verbesserte FS-Zufuhr der Bevölkerung bestehen, welches ihre Vor- und Nachteile sind und in welcher Form und Dosis sie angeboten werden, werden in den nächsten Abschnitten dieses Kapitels besprochen.

5.4.2 Strategien einer Prävention mit Folsäure

5.4.2.1 Screening

Eine Grosszahl der NRD ist folsäureabhängig. Das Suchen nach Mutationen in Genen, die den Folsäurestoffwechsel regulieren, könnte deshalb als mögliche Screening-Methode erscheinen. Der Verschluss des Neuralrohrs ist aber ein sehr komplexer Vorgang, bei welchem viele, auch noch unbekannte Gene und Faktoren involviert sind (Scott 98), sodass nur ein sehr geringer Teil erfasst würde. Von der thermolabilen Variante des MTHFR-Gens, die als Ursache von NRD bekannt ist, sind höchstens 15% der Frauen betroffen und können daher ein erhöhtes Risiko für NRD haben. Ein generelles genetisches Screening wäre deshalb ineffizient und auch extrem teuer. Aussichtsreicher ist ein pränatales Screening durch Bestimmung von Alpha-Fötoprotein im Fruchtwasser, was aber nur in speziellen Risikosituationen indiziert ist. Diese Methode ist weitgehend verdrängt worden durch die einfachere und risikofreie Ultraschall-Untersuchung der Schwangeren (Drugan 2000). Fast 80% aller NRD werden pränatal erkannt (Anencephalie zu fast 100%, Spina bifida allerdings nur zu 60%), und eine Schwangerschaft kann anschliessend abgebrochen werden.

Ein Grossteil dieser Defekte könnte durch FS verhindert werden, was zudem den Frauen die belastende Entscheidung zu einem Schwangerschaftsabbruch ersparen würde (Tönz 2002, Eichholzer 2001c).

5.4.2.2 Prävention durch erhöhte Zufuhr von Folsäure und Folaten

Wie schon wiederholt erwähnt, wird heute international eine zusätzliche Zufuhr von 400 µg (=0,4 mg) FS zur primären Prävention von NRD empfohlen. Eine solche Zufuhr kann nicht über die gewöhnliche Nahrung erfolgen, sondern nur über die beiden nachfolgend beschriebenen Alternativen.

- **Einnahme von FS in galenischer Form (Tabletten, Kapseln etc.) oder durch**
- **Supplementierung eines Grundnahrungsmittels (Mehl)**

Bevor auf diese beiden Präventivmöglichkeiten eingegangen wird, soll vermerkt werden, dass eine gesunde, FS-reiche Ernährung eine wesentliche Grundvoraussetzung für eine wirksame Prophylaxe darstellt. In Ländern mit sehr hoher Frequenz von NRD, wie Schottland, Irland etc. ist es schon in den 70er Jahren, d.h. schon vor der Entdeckung der FS-Wirksamkeit, zu einem merklichen Abfall der Missbildungszahlen gekommen, wahrscheinlich durch unbewusste Verbesserung der Ernährung. Aber es bedarf einer ausgesprochen gemüsereichen Ernährung, um mit der Nahrung allein nur schon den geforderten *Normal*bedarf von 400 µg FS-Äquivalente pro Tag zu decken. Um die Lücke zwischen allgemeinem Konsum und theoretischem Bedarf zu schliessen, wurde in den letzten Jahren versucht, einige Lebensmittel mit FS anzureichern. Laut der Schweizerischen Nährwertdeklarationsverordnung (EDMZ 96/98) ist es ohne weitere Bewilligung erlaubt, der Tagesration eines betreffenden Erzeugnisses maximal die empfohlene Tagesdosis eines Vitamins zuzusetzen. Da die NwV noch von den älteren RDA-Werten ausgeht, beträgt der höchst zulässige Folsäurezusatz 200 µg pro Tagesration.

Freiwillige Supplementierung von Lebensmitteln?

Durch eine Freiwilligkeit in der Anreicherung von Lebensmitteln wird der Markt leider recht unübersichtlich. Ausserdem bringt eine solche Massnahme nur dann etwas, wenn auf den gesund-

heitlichen Vorzug einer Anreicherung aufmerksam gemacht werden darf, was aber von Gesetzes wegen nicht erlaubt ist. In England und Australien wurde gestattet, die Aufmerksamkeit der KonsumentInnen durch entsprechende Labels bzw. «Health Claims» auf solche Produkte zu lenken. In Australien dürfen über 100 Lebensmittel mit den Health Claims werben (Kötter Spirgi 1999). In der kurzen Beobachtungszeit von 1998 bis 1999 nahm der Bekanntheitsgrad dieser Lebensmittel zwar etwas zu, der Konsum derselben jedoch kaum. Ein «Health Claim», der auf die verhütende Wirkung von NRD aufmerksam macht, ist allerdings problematisch, weil die erforderliche Dosis von zusätzlichen 400 µg damit in aller Regel nicht erreicht wird. Die KonsumentInnen könnten damit in falsche Sicherheit gewiegt werden. In der Schweiz wurde im Januar 2000 von privatwirtschaftlicher Seite eine so genannte «Folsäureoffensive» lanciert, die versucht, mit der Anreicherung einzelner Lebensmittel die FS-Versorgung der Bevölkerung zu verbessern (www.folsaeure.ch). Ungefähr 80 bis 90 Nahrungsmittel sind seither mit «Viogerm» (folatreiche Weizenkeime) angereichert, z.T. noch mit zusätzlicher, synthetischer FS. (Labels: Viogerm FS und Viogerm FS+). Weit gestreute Einkaufsführer orientieren die Konsumentinnen über die entsprechenden Produkte und alles Wissenswerte über FS. Der Umsatz einiger Produkte wurde dank der Anreicherung erheblich gesteigert. Damit wird ein Beitrag zur Schliessung der vorhin genannten Versorgungslücke geleistet, aber noch keine genügende Prävention von NRD. In den sehr umfangreichen Pressemitteilungen der «Folsäureoffensive Schweiz» wird auf diesen Umstand ausdrücklich aufmerksam gemacht und die korrekte Durchführung einer Prophylaxe mit FS-Präparaten empfohlen. 37% der befragten 30- bis 40-jährigen Schweizerinnen kennen heute FS zur Verhütung von NRD (Hediger 2002). Eine höhere Anreicherung verschiedener vorgefertigter Lebensmittel würde andererseits dazu führen, dass die Versorgung nicht nur unübersichtlich, sondern auch sehr unterschiedlich würde. Die willkürliche, starke Anreicherung verschiedener Nahrungsmittel ist deshalb kein geeignetes Mittel, um eine effiziente Folsäureprophylaxe zu erzielen.

5.4.2.2.1 Einnahme von Folsäure in galenischer Form

Die bisherige Prophylaxeempfehlung lautet, dass «alle Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, d.h. alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz, täglich

0.4 mg FS in Tablettenform zu sich nehmen sollten». Für viele Frauen mit Kinderwunsch würde dies den lückenlosen Übergang von der Verhütungspille zur Vitaminpille bedeuten. Diese Prophylaxeform garantiert eine optimale Versorgung mit der notwendigen FS-Menge; ihre Wirksamkeit ist in Interventionsstudien an über 250'000 Frauen nachgewiesen (Tabelle 5). Diese individuell durchzuführende Prophylaxe scheitert jedoch an der fehlenden Compliance seitens der jungen Frauen. Obwohl im Ausland grosse Kampagnen zur Durchführung dieser Prävention unternommen worden sind, wird nirgends ein auch nur halbwegs befriedigender Anteil von Frauen beobachtet, die diese Tabletteneinnahme konsequent praktizieren (Eichholzer 2001c). Der Wissensstand bezüglich FS hat zwar erfreulich zugenommen (bis zu 70% nach einer Kampagne), aber die Umsetzung in die Tat gelingt in allerhöchstens 50%. Besonders schlecht ist die Compliance bei der grössten Risikogruppe, der sozialen Unterschicht, Immigrantinnen etc. Nebst ungenügendem Wissensstand scheint ihnen das Risiko von 1‰ subjektiv offenbar als zu gering. (Objektiv ist es allerdings grösser als bei vielen Krankheiten und Gebrechen, gegen welche andere Prophylaxemassnahmen, z. B. Screeningtests, auf seltene Stoffwechselkrankheiten oder Impfungen, längst eingeführt sind und fast lückenlos durchgeführt werden.) Ein weiterer Grund für die ungenügende Durchführung mag der Preis darstellen. FS-Tabletten sind objektiv zwar nicht besonders teuer (CHF –.30 pro Tag), aber der Kauf einer Dreimonatspackung zu CHF 28.– stellt für viele, besonders ärmere Frauen, doch eine erhebliche Hemmschwelle dar. Der Preis für die in der Packung enthaltene FS ist zwar minimal (ca. 0,5 Rp), aber das Inverkehrbringen eines neuen pharmazeutischen Produkts ist heutzutage mit derart hohen Kosten verbunden (z.T. wegen schwer verständlicher Forderungen der IKS), dass ein populärer Niedrigpreis auf dem freien Markt nicht möglich erscheint. Groteskerweise kostet eine Tablette à 0.4 mg Folsäure dreimal mehr als ältere Tabletten à 5 mg. Noch teurer wird die Prävention, wenn statt der FS-Monosubstanz ein Multivitaminpräparat angewendet wird. Eine Prophylaxe aufgrund individueller Tabletteneinnahme würde ausserdem andauernde, grosse Motivationskampagnen über alle verfügbaren Medien voraussetzen, was einen sehr hohen Kostenaufwand darstellt. In Grossbritannien hat eine dreijährige Kampagne 2,3 Millionen Pfund gekostet (COMA 2000).

Zusammenfassend hat diese Massnahme also den Vorteil einer optimalen Dosierung, und sie stärkt die Eigenverantwortung für die Gesundheit von Mutter und Kind, aber weist den Nachteil einer ungenügenden Beteiligung auf. Dazu kommen gewisse Kosten für die Konsumentin, aber noch viel höhere für das öffentliche Gesundheitswesen. Ausserdem erreicht diese Massnahme nur das Zielsegment der schwangeren Frauen, v.a. der höheren Sozialschichten und nicht die Gesamtpopulation, die aus einer allgemein verbesserten FS-Versorgung grossen gesundheitlichen Nutzen ziehen würde.

5.4.2.2.2 Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure

Die oben besprochenen Nachteile der bisherigen Strategien haben in verschiedenen Ländern dazu geführt, dass mit immer grösser werdendem Nachdruck die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit FS gefordert wird (COMA 2000). In den USA, Kanada, Ungarn und Chile wird eine solche Anreicherung generell durchgeführt, England steht kurz vor deren Einführung. Laut einer demographischen Meinungsumfrage wird Brot am häufigsten als wichtiges Grundnahrungsmittel genannt, in der deutschsprachigen Schweiz etwas mehr als in der Westschweiz und im Tessin (Abbildung 5) (Brot-Monitor Schweiz 2000). Durchschnittlich wurden in den Jahren 1990 bis 1999 140 g Brot und Backwaren pro Person/Tag oder 52,7 kg pro Jahr konsumiert. Eine Anreicherung des Mehls mit FS ist deshalb eine sinnvolle Massnahme. Die Vorteile des Anreicherns von Getreidemehl mit FS sind offenkundig. Es wäre die effizienteste, sicherste, billigste und einfachste Lösung. Der Preis würde bei max. 2 Rappen pro Person und Jahr liegen oder Zusatzkosten pro kg Brot von 0,02 Rappen ausmachen. Damit werden auch Risiko-Gruppen, die den anderen oben genannten Methoden weniger zugänglich sind, erreicht. Teure Motivationskampagnen würden sich erübrigen. Auch weitere Bevölkerungsgruppen würden wahrscheinlich von der verbesserten Folsäureversorgung profitieren, insbesondere Personen mit Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und verschiedene Krebsarten, sowie Kinder bezüglich Leukämie- und Hirntumorerkrankungen. Für eine wirksame Prävention von NRD wird die Dosierung bei alleiniger Zufuhr über angereichertes Mehl allerdings etwas knapp. Es könnten zwar etliche Fälle von NRD vermieden werden, aber das präventivmedizinische Potential der FS wird damit nicht voll ausgeschöpft. Es besteht somit

weiterhin die Empfehlung, dass alle Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, zusätzlich FS in galenischer Form zu sich nehmen sollten. Allenfalls würde dann eine Dosierung von 200 µg pro Tag ausreichend sein. Ein Nachteil dieser Anreicherung von Getreidemehl mit FS besteht darin, dass den Konsumenten nur begrenzte Wahlmöglichkeiten bleiben. Nur die generelle, obligate Anreicherung eines Grundnahrungsmittels gibt die Sicherheit, dass alle Bevölkerungsschichten erreicht werden. Obwohl sich die Zugabe der FS quantitativ an die gesetzlichen Normen hält (200 µg FS in 100 g Brot), sind für eine generelle Anreicherung voraussichtlich gesetzliche Anpassungen erforderlich.

Mit welcher FS-Menge sollte angereichert werden?

Die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels mit FS hat somit entscheidende Vorteile, bringt lediglich den Nachteil mit sich, dass die Dosis suboptimal liegen könnte. Die Menge an FS, die einem Grundnahrungsmittel zugesetzt wird, sollte so bemessen sein, dass die FS-abhängigen NRD-Fälle weitmöglichst verhindert werden. Die Anreicherung sollte sich auch in keiner Bevölkerungsgruppe negativ auf die Gesundheit auswirken. Bei Letzterem wird vor allem die Maskierung eines Vitamin-B₁₂-Mangels durch FS, vor allem bei älteren Personen, geltend gemacht (Eichholzer 2001c). Deshalb wurde für Erwachsene eine obere Limite von 1 mg Folsäure aus Supplementen oder angereicherten Lebensmitteln pro Tag festgelegt. Jedes Land muss unter Berücksichtigung dieser zwei Punkte eigene Berechnungen durchführen. In diese sollten die aktuellen Konsumgewohnheiten bezüglich des anzureichernden Grundnahrungsmittels, d.h. der Mehlprodukte, und des aktuellen Folat/FS-Konsums einfließen. Die zu erwartende Risikoreduktion aufgrund des NRD-Risikos eines Landes muss ebenfalls berücksichtigt werden. Nach Daly besteht für Frauen mit einer Erythrozyten-Folatkonzentration von über 400 µg/l ein sehr niedriges Risiko. Die Verminderung des Risikos wurde von ihm bei einer Dosis von zusätzlich 100 µg FS auf 22% geschätzt, bei zusätzlich 200 µg FS auf 41% und bei 400 µg FS auf 47% (Daly 1997). Wald et al schätzen allerdings bei 200 und 400 µg zusätzlicher FS doch einen Unterschied von 35 vs. 53% Risikoreduktion (Wald 1998). Wichtig ist auch zu evaluieren, ob mit dem einen angereicherten Produkt alle Frauen erreicht werden oder ob es Untergruppen (z.B. Migrantinnen) gibt, für die aufgrund anderer Ernährungsgewohnheiten ein anderes

Nahrungsmittel angereichert werden müsste. Allerdings ist Brot das häufigste Grundnahrungsmittel, und angereichertes Mehl würde auch zur Herstellung von speziellem Brot der verschiedenen Bevölkerungsgruppen verwendet. Nach einer Zusammenstellung von Tönz (Tabelle 9) sind bisher von verschiedenen Ländern und Gesellschaften die in der Tabelle angegebenen Empfehlungen zur FS-Anreicherung herausgegeben worden (diese Zahlen beziehen sich auf das Brotmehl und den Brotkonsum). Das Center für Disease-Control in den USA schlug 1994 zur Prävention von NRD eine Anreicherung mit 350 µg FS/100 g Mehl vor, was einer Tagesmenge von 300 µg zusätzlicher FS entsprechen würde (Eichholzer 2001c). Die Engländer haben eigene Berechnungen aufgrund der Daten von Daly durchgeführt, und zwar mit Anreicherung verschiedener Mengen FS. Sie entschlossen sich mit 240 µg FS pro 100 g Mehl anzureichern. Dadurch würde die durchschnittliche tägliche Zufuhr von FS bei Frauen um 200 µg ansteigen und zu einer Gesamtfolatzufuhr von 400 µg pro Tag führen. Ungefähr 7% der Frauen würden eine Zufuhr von über 600 µg pro Tag erhalten. 38 von 93 Kinder mit NRD könnten somit jährlich verhütet werden und nur 0,6% der Bevölkerung im Alter über 50 Jahre würde eine FS-Menge von mehr als 1 mg pro Tag einnehmen (COMA 2000). In unseren Berechnungen für die Schweiz sind wir von folgenden Überlegungen ausgegangen: Es gibt drei Möglichkeiten Mehl anzureichern: Mehlanreicherung generell (mit oder ohne Hartweizen), oder nur Brotmehl. Dies würde mengenmässig bedeuten:

- 1) Eine Mehlanreicherung generell (ohne Hartweizen): 140 g Mehl pro Person und Tag oder 51 kg pro Jahr. Davon werden ca. 63% für Brot und brotähnliche Gebäcke verwendet, ca. 37% für andere Mehlspeisen.
- 2) Hartweizengriess: für Teigwaren. Der Hartweizenkonsum ergibt zusätzlich 10 kg / Kopf pro Jahr, davon stammen 30% aus dem Ausland (Italien), sodass 7 kg inländische Trocken-teigwaren aus Hartweizengriess verbleiben. Dies ergibt eine Zufuhr von durchschnittlich 18.5 g Hartweizenmehl pro Tag.
- 3) Brotmehlanreicherung: Brotkonsum 51 kg / Kopf pro Jahr, entspricht 33 kg Mehl oder 90 g pro Tag.

Die Arbeitsgruppe hat sich für die generelle Mehlanreicherung ohne Hartweizen entschieden, und zwar mit einer Menge von

3 mg/kg Mehl. Nach Abzug von 12% Herstellungsverlusten des Vitamins (Backverlust) und etwa 10 bis 15% Mehl- und Brotverlusten (Tabelle 10), sowie durch nicht angereichertes Biobrot kann davon ausgegangen werden, dass die durchschnittliche FS-Zulage ca. 275 µg pro Tag beträgt (Frauen ca. 250 µg, Männer ca. 300 µg). Dies ist etwas weniger als die erstrebten 400 µg, aber doch mehr als im Ausland gegenwärtig zugesetzt wird. Es muss deshalb allen Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz – wie oben ausgeführt – weiterhin empfohlen werden, zur Sicherheit zusätzlich noch 200 µg (evtl. 400 µg) FS in Tablettenform einzunehmen (200 µg sind in fast allen, auch auf dem Lebensmittelmarkt erhältlichen Vitaminpräparaten enthalten). Allenfalls wäre auch die Empfehlung abzugeben, dass Frühstücks-Cerealien, die normalerweise nicht zusätzlich, sondern alternativ zum Brotkonsum verzehrt werden, mit dem zulässigen Maximum an FS angereichert würden. Es kann damit gerechnet werden, dass mit diesen Massnahmen etwa 40 bis 45% der NRD-Fälle verhütet würden. Auch aus logistischen Gründen ist dies die einfachste und wirksamste Massnahme. Eine obligate Anreicherung würde in den Müllereien erfolgen, wäre einfach durchzuführen und für die Bäckereien mit keinem besonderen Aufwand verbunden. Die Kosten für diese Massnahmen sind extrem billig. 1 kg FS kostet je nach Herkunftsland zwischen CHF 80.– und CHF 120.–. Die generelle Anreicherung käme bei 51 kg Mehl/ Person pro Jahr auf $3 \times 51 = 153$ mg FS, was zwischen 1,2 und 1,84 Rappen/Person pro Jahr ausmacht. Die Zusatzkosten für 1 kg Brot wären damit 0,02 Rappen (Franken 0,0002) und die Gesamtkosten pro Jahr ungefähr CHF 80 000.– bis CHF 130 000.–.

Dies ist wahrlich ein geringer Betrag, wenn wir bedenken, dass für die lebenslange Betreuung eines Patienten mit NRD ca. 1 Million Franken aufgewendet werden muss. Hinzu kämen noch allfällige Einsparungen durch die Prävention von Herz-Gefäss-Krankheiten und verschiedenen Krebsarten.

5.5 Erfahrungen im Ausland

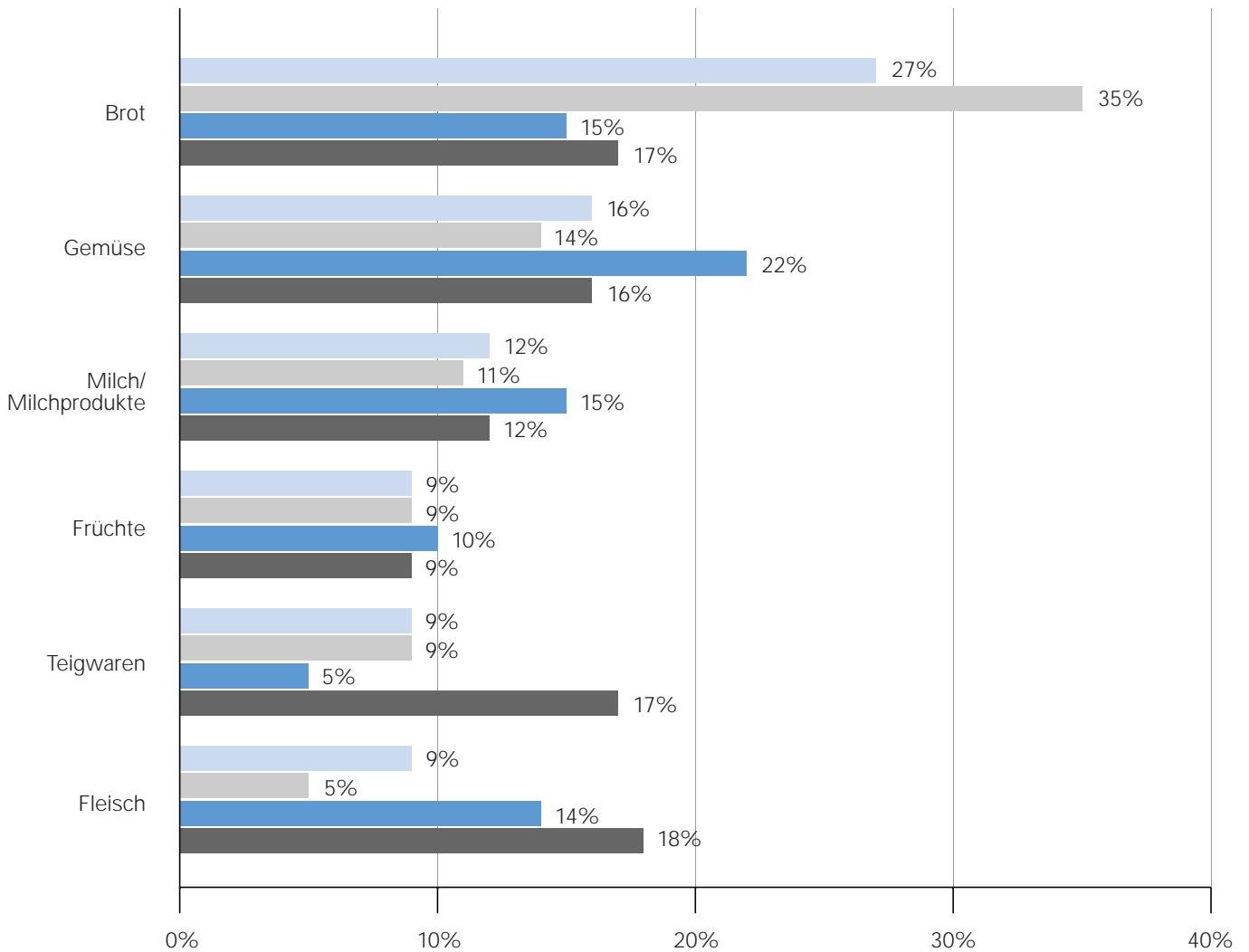
Wie aus den Studien zur Prophylaxe von NRD ersichtlich, führt die zusätzliche FS-Zufuhr von 0.4 bis 4 mg in galenischer Form zu einer dosisunabhängigen Risikoreduktion von 40 bis 100%. Dabei fällt auf, dass in Ländern mit einer hohen Erkrankungsfrequenz die Reduktionsquoten am höchsten ausfallen, in

Abbildung 5

Das «wichtigste» Grundnahrungsmittel

(regionale Unterschiede)

Häufigste Nennungen bei der Frage nach dem wichtigsten Grundnahrungsmittel



Basis: Zahlen in Klammern



Quelle: Brot-Monitor Schweiz 2000

Ländern mit niedriger Inzidenz etwas geringer. Allerdings haben trotz diesen beeindruckenden Resultaten nur vereinzelt Länder eine koordinierte Informationskampagne für gebärfähige Frauen und Gesundheitsberufe durchgeführt oder auch Untersuchungen über die Erkenntnisse und Anwendung von FS in verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Tabelle 11 fasst die Empfehlungen verschiedener Länder zur Prophylaxe von NRD sowie die Anreicherung von Lebensmitteln mit FS zusammen (Kötter Spirgi 1999). Frau Linda Kötter Spirgi hat in ihrer Diplomarbeit die nationalen Empfehlungen über die perikonzeptionelle Anwendung von Folaten und FS zusammengestellt. An drei Beispielen soll gezeigt werden, welche Massnahmen und Empfehlungen einzelne Länder durchgeführt haben, z.B. die Niederlande, Grossbritannien und Australien (Tabellen 12 bis 14). Im Weiteren umfasst dieser Bericht noch die Länder: Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Norwegen, Schweden und Amerika (Kötter Spirgi 1999 Eichholzer 2001c). Als Beispiele von Ländern, die ein Grundnahrungsmittel mit Folsäure angereichert haben, seien hier die USA, Kanada, Ungarn und Chile genannt. In den USA wird Weizenmehl seit dem 01.01.1998 mit 140 µg FS pro 100 g angereichert. Dies führt zu einer zusätzlichen Zufuhr von 100 µg, bei Frauen aufgrund der Konsumgewohnheiten von 80 µg/Tag. In Kanada gelten die gleichen Bestimmungen wie in den USA. In Ungarn wird seit 1998 mit 160 µg FS, 0.8 µg Vitamin B₁₂ und 880 µg Vitamin B₆ pro 100 g Mehl angereichert. So wird die tägliche Zufuhr bei Einnahme von 200 g Brot um etwa 200 µg FS, 1 µg B₁₂ und 1.08 mg B₆ erhöht. In Chile wird Weizenmehl seit Anfang des Jahres 2000 mit 2.2 mg FS pro kg angereichert. In diesem Land weisen rund 11% der gebärfähigen Frauen ECF-Werte von weniger als 80 ng/ml, d.h. defizitäre Werte auf. Bei einem Konsum von 200 g Brot würden die Frauen zusätzlich 360 µg FS einnehmen. In Amerika liessen sich seit der obligatorischen Anreicherung folgende Ergebnisse feststellen. Bei der Bestimmung von Folat und Hcy im Blut liess sich ohne andere Massnahme als die FS-Supplementation eine Steigerung der Serum-FS von 4,6 auf 10 ng/ml nachweisen. Die Prävalenz tiefer FS-Werte (weniger als 3 ng/ml) nahm von 22% auf 1,7%, d.h. hoch signifikant ab. Ebenso sank der Mittelwert von Hcy von 10,2 auf 9,3 µmol/l, und die Prävalenz hoher Hcy-Werte (über 13 µmol/l) sank von 18,7 auf 9,8% ab. In der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen. Die FS-Anreicherung hat damit in den USA zu einer deutlichen

Verbesserung der FS-Versorgung, v.a. der Bevölkerungsgruppe des mittleren bis höheren Alters geführt (Jacques 1999). In Kalifornien nahmen die Serumfolatwerte ebenfalls zu von 12,6 auf 18,7 ng/ml, und es kam zu einer deutlichen Verschiebung von niedrigen zu höheren Folatwerten (Lawrence 1999). Kürzlich wurden auch die Werte der NHANES-III-Studie (1988 bis 94) mit der NHANES-Studie 1999 verglichen (CDC 1999, MMWR 2000). Der Erythrozytenfolatwert (Mittelwert) nahm von 160 ng/ml vor der Anreicherung auf 293 ng/ml nach erfolgter Anreicherung zu. Eindrücklich sind auch die Resultate für die Frauen im gebärfähigen Alter. Der mittlere Serumfolatwert stieg von 6.3 auf 16.2 ng/ml und der ECF-Wert von 181 auf 315 ng/ml. Damit wurde das Ziel, den ECF-Wert bis im Jahre 2010 auf über 220 ng/ml zu erhöhen, bereits erreicht (MMWR 2000). Die Voraussagen für die NRD-Reduktion waren bei dieser tiefen Anreicherung mit 20 bis 25% angegeben worden (Honein 2001). Die Resultate entsprachen ungefähr diesen Zahlen: für NRD eine Reduktion um 19%, für Spina bifida um 23%. In Grossbritannien kam das COMA-Komitee in seinem Bericht zum Schluss, dass eine generelle Anreicherung mit 240 µg FS pro 100 g Mehl erfolgen sollte. In den genannten Ländern, die zurzeit ein Grundnahrungsmittel anreichern, wird somit das präventive Potential von FS nur zögernd ausgeschöpft, evtl. mit Ausnahme von Chile mit einer Zufuhr von 490 µg FS bei einem täglichen Brotkonsum von durchschnittlich 272 g (Freire 2000). Dies bedeutet, dass Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen werden muss, weiterhin zusätzlich FS-Supplemente einzunehmen.

Tabelle 9

Folsäureanreicherung in Mehl

Mehlverkauf CH / Kopf / Jahr	51 kg = 140 g / Tag davon 60 – 65% Brot und brotähnliche Gebäcke 35 – 40% anderes: Mehlspeisen, Kuchen, Pizza, Biscuits, Dauerbackwaren, Kinderbreie etc.
Brotverkauf CH / Kopf / Jahr	50 kg = 135 g / Tag (= 90 g Mehl)
Zubereitungsverluste geschätzte Mehl- / Brotverluste abzüglich Biobrot / -mehl	12% (Folsäure-Backverluste) 13% (Produktion–Verkauf–Konsum) 10%

Dosierungs-Empfehlungen

70 µg / 100 g Mehl Empfehlung der NAS/NRC 1974: «Proposed Fortification Policy for Cereal Grain Products». Ersatz der Zubereitungsverluste; ohne Berücksichtigung einer NRD-Prophylaxe	= 65 µg FS / d
140 µg / 100 g Mehl Empfehlung der FDA 1993; obligatorisch in den USA und Kanada seit 1998 ECF – 350 µg/l*) <i>Es würden ca. 20–25% der NRD verhütet.</i>	= 125 µg FS / d
300 µg / 100 g Mehl entspricht den gesetzlichen Möglichkeiten in der Schweiz: Tagesbedarf FS (200 µg) pro Tagesration Brot (100 g) ECF – 450 µg/l*) <i>Es würden ca. 40–45% der NRD verhütet.</i>	= 275 µg FS / d
350 µg / 100 g Mehl Empfehlung des CDC (Center for Disease Control) 1994 (bei alleiniger FS-Zufuhr über Ernährung) ECF – 500 µg/l*) <i>Es würden ca. 45–50% der NRD verhütet.</i>	= 320 µg FS / d

*) ECF: Erythrocytenfolat (geschätztes intrazelluläres Folat)

Quelle: O. Tönz 2002

Tabelle 10

Folsäureverluste bei Brotherstellung

1. *Backverluste an Folsäure*

n. Ranotra und Keagy (Cereal foods world 1995)

gewöhnliche (direkte) Teigführung	8%	(straight-dough method) wird in 70–75% aller Brote angewandt
Teigführung mit Vorteig (indirekt)	12–14%	(sponge dough method) ~25–30% der Brotproduktion; Tendenz steigend
Backverluste durchschnittlich	12%	

2. *Brot- / Mehlverluste in Bäckerei (vor Verkauf)*

Schätzung Hr. Rudin (Richemont Fachschule Luzern) 5%

3. *Haushaltverluste*

persönliche Schätzung 6 – 10% 8%

4. *abzüglich folsäurefreies «Biobrot / -mehl»*

aktuell 7,6%; Tendenz steigend 10%

Total Verluste 35%

Total Anreicherung: 3 mg / kg bei 140 g Mehl / Tag = 420 µg FS/Tag
 minus 35% Verluste ergibt **275 µg/d = ~ 250 µg FS für Frauen**
 ~ 300 µg FS für Männer

Quelle: O. Tönz 2002

Tabelle 11

Übersicht über Empfehlungen zur FS-Prophylaxe von NRD

Übersicht über Empfehlungen für primäre Prävention von NDR, Anreicherung mit FS und Umsetzung in verschiedenen Ländern

Land	Empfehlungen für Primärprävention	Anreicherung von Grundnahrungsmitteln	Informationskampagne
Australien	gesunde, folatreiche Nahrung plus FS-Supplemente (500 µg) für alle Frauen, die SS planen oder schwanger werden möchten	Freiwillig (100 µg per Referenzmenge von Weizen, Brot, Reis, Pasta etc.)	Comics in 1997, Pharmazeutische Gesellschaft in 1997, mehrere andere Kampagnen mit z.B. Kellogg's, Supermärkte in Zusammenarbeit mit der Regierung
Kanada	gesunde, folatreiche Ernährung + Vit. Supplemente mit 400 µg FS für alle Frauen, die schwanger werden möchten	verbindlich (140 µg/100 g Getreidekörner)	keine Information
Dänemark	Einnahme von 400 µg Folat mit der Nahrung für alle Frauen. Zusätzlich 400 µg für Frauen mit Kinderwunsch	nicht empfohlen	keine Information
Frankreich	in Diskussion, geplant für Herbst 1999	keine Information	geplant für Herbst 1999
Deutschland	400 µg Folat als Supplement für Frauen, die schwanger werden möchten	nicht in Diskussion	private Initiativen, z.B. Pharmazeutische Industrie, Medien, medizinische Gesellschaften
Niederlande	400 µg mit Nahrung oder durch Supplemente	nicht empfohlen	1 Jahr eine nationale Kampagne Start: Sept. 1997, private Initiativen z.B. Pharmazeutische Industrie
Norwegen	Supplement von 400 µg für alle Frauen, die schwanger werden können	nicht empfohlen	keine Information
Schweden	bisher keine Empfehlungen	nicht erlaubt	keine Kampagnen
Schweiz	FS-reiche Ernährung und Supplemente von 400 µg für alle Frauen, die schwanger werden können	freiwillig, ca. 300 µg/100 g Mehl (nur eine Mühle im französischsprachigen Teil der Schweiz)	Private Initiativen, z.B. Pharmazeutische Industrie, PR, medizinische Gesellschaften, «Folsäureoffensive» unterstützt durch FS-Stiftung, Start im Januar 2000
England	alle Frauen: extra Folat/FS (Ernährung, angereicherte Nahrungsmittel und Supplemente). Frauen, die SS planen: 400 µg als Nahrungsergänzung oder als Medikament	freiwillig	The Health Education Authority Campaign (Herbst 1995–Frühling 1998)
USA	400 µg FS durch Ernährung, angereicherte Nahrungsmittel, Supplemente (Public Health Service 1992) für alle Frauen, die schwanger werden können. Abwechslungsreiche Kost plus 400 µg FS als Supplement oder durch angereicherte Nahrungsmittel (Institute of Medicine 1998) für alle Frauen, die schwanger werden können	verbindlich, 140 µg / 100 g Getreidekörner	March fo Dimes. Lokale Kampagnen. Nationale Folsäure-Kampagne 1999

Tabelle 12

Massnahmen und Empfehlungen einer Folsäureprophylaxe in den Niederlanden

Es wurden eine minimale nationale und zwei intensive regionale Kampagnen durchgeführt.

Empfehlungen

Alle Frauen, die sich wünschen schwanger zu werden, sollen 0,4–0,5 mg Folsäure täglich während 4 Wochen vor und 8 Wochen nach der Empfängnis zu sich nehmen, um das Risiko eines offenen Rückens zu reduzieren.

Ziele der Kampagne

von 1995 waren, dass 70% der Frauen von der Empfehlung, Folsäure vor der Schwangerschaft einzunehmen, vor der letzten Menstruation Kenntnis haben und 46% Folsäuresupplemente in der korrekten Zeitperiode einnehmen sollten.

Zielpublikum

Frauen, die sich ein Kind wünschen.

Zwei Jahre, nachdem die NL-Empfehlung in Kraft getreten war, wurde 1995 ein persönlicher Brief an Gesundheitsfachleute versandt und das Thema in den nationalen medizinischen Fachzeitschriften und Fachgesellschaften vorgestellt. Frauen, die schwanger werden wollten, erhielten zusätzliche Information via Multimedien.

Parallel zu dieser nationalen Kampagne wurde 1995 in zwei Regionen mittels lokaler Medien und mit gezielten Informationen eine Studie gestartet mit dem besonderen Ziel, soziale Unterschiede in Bezug auf NRD abzubauen.

Evaluation

In vier Regionen der Niederlande wurden Frauen vor (1995) und nach (1996) der Kampagne beim ersten oder zweiten pränatalen Besuch des Frauenarztes bzw. in den ersten Wochen der Schwangerschaft befragt. In beiden Erhebungen waren 90% der Schwangerschaften geplant.

Ergebnisse:

	1995	1996	Ziele
Frauen, die von Folsäure vor der letzten Menstruation gehört haben	41,7%	77,3%	70%
Folsäure während der Schwangerschaft eingenommen	25,1%	53,5%	
Folsäure während der empfohlenen Zeit eingenommen	4,8%	21,0%	46%

Für die Information der Frauen spielten die Massenmedien (nationale Kampagne) die grösste Rolle; die regionalen Programme brachten keinen signifikanten Zusatznutzen mehr. Die Kampagnenziele wurden fast erreicht. Unterschiede im Informationsstand und im Verhalten besserten sich; die sozialen Unterschiede konnten aber nicht behoben werden.

Folsäure während der empfohlenen Zeit eingenommen:

	1995	1996
tiefes Bildungsniveau	2,4%	16,5%
mittleres Bildungsniveau	5,0%	22,6%
hohes Bildungsniveau	9,9%	32,1%

Kosten

Konkrete Zahlen liegen keine vor, aber der Aufwand kann als deutlich tiefer eingeschätzt werden als z.B. in Grossbritannien.

Quelle: Eichholzer M. 2001c

Tabelle 13

Massnahmen und Empfehlungen einer Folsäureprophylaxe in Grossbritannien

1995 wurde eine Vorkampagne, 1996/97 eine umfassende, nationale Kampagne durchgeführt (Verantwortliche: «Health Education Authority» (HEA)).

Ziele

Frauen im gebärfähigen Alter sollten ihren Folsäure-/Folatkonsum mit natürlichen und/oder angereicherten Lebensmitteln oder Supplementen um mindestens 400 µg steigern; das Wissen von Frauen und Gesundheitsfachleuten für die Notwendigkeit einer zusätzlichen perikonzeptionellen Folsäurezufuhr verbessern; die Anzahl gut gekennzeichnete, angereicherter Produkte auf den Markt vergrössern; Folsäuresupplemente in der richtigen Dosierung zugänglich machen.

Zielgruppen

1. Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und Frauen im gebärfähigen Alter, Junge
2. Gesundheits- und weitere Fachleute sowie Lehrer und Journalisten
3. Der kommerzielle Sektor (Nahrungsmittelindustrie und Pharmaindustrie)

Aktivitäten

1995 wurde der «Report from the Advisory Group» an die Gesundheitsverantwortlichen und an die «Health Food Manufacturers Association» abgegeben, an die Letzteren, um sie für die Anreicherung von Nahrungsmitteln zu gewinnen. Aus der Vorkampagne haben sich die Allgemeinpraktiker und die Hebammen als beste Informationsquellen erwiesen.

1996 wurde die «Public education campaign» mittels PR-Aktivitäten über Radio, TV, Zeitungen und Zeitschriften sowie Broschüren gestartet. Aktivitäten fanden auf allen Ebenen (kommunalen, regionalen, nationalen) für Erwachsene und teilweise für Jugendliche statt.

Für die Nahrungsmittelindustrie wurde im 3. Jahr (1997) im Rahmen des «folic acid labeling scheme» ein Label zur Verfügung gestellt, wobei dieser Label auf den unterschiedlichen Folsäuregehalt in den angereicherten Nahrungsmitteln hinweist (vgl. unten).

Evaluation

Frauen im gebärfähigen Alter wurden vor der Kampagne (1995) und dann wieder 1996, 1997 und 1998 befragt, um ihr Wissen, ihre Einstellung und ihr Verhalten zu evaluieren. Zusätzliche Erhebungen wurden 1997 und 1998 bei (kürzlich) schwangeren Frauen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Kenntnisse zur Bedeutung der Folsäure in der Prävention von Spina bifida wurden bei Frauen im gebärfähigen Alter deutlich verbessert. 1995 nannten 9% spontan Folsäure als ein Ernährungsthema der Schwangerschaft, 1998 waren es 49%. Bei den schwangeren Frauen stieg dieser Anteil von 1997 bis 1998 von 53% auf 66%. Der Anteil von schwangeren Frauen, die bei der Planung einer Schwangerschaft Folsäure einnahmen, stieg von 24% auf 38%, der Anteil derjenigen, die Folsäure in den ersten 12 Wochen der geplanten Schwangerschaft einnahmen, von 54% auf 68%.

Kosten

£ 2,3 Mio. für drei Jahre (Vor- und Hauptkampagnen)

Quelle: Eichholzer M. 2001c

Tabelle 14

Massnahmen und Empfehlungen einer Folsäureprophylaxe in Australien*Empfehlung*

Frauen sollten ihren Konsum an folsäurereichen Lebensmitteln steigern und perikonzeptionell täglich ein Folsäuresupplement à 0.5 mg einnehmen, speziell im Monat vor und in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft.

Aktivitäten

Von staatlicher und nichtstaatlicher Seite wurden verschiedene Kampagnen durchgeführt.

1997 wurde z.B. ein «Comic» produziert mit der speziellen Zielgruppe junger Frauen, die ihre Schwangerschaft seltener planen.

Ebenfalls 1997 wurde vom Apothekerverband eine Kampagne gestartet, um das Bewusstsein der Frauen für Folsäure zu verbessern. Apotheker und andere im Gesundheitsbereich Tätige wurden landesweit über die Medien über die Bedeutung von Folsäure in der Prävention von NRD aufgeklärt. Die beteiligten Apotheker gaben eine Broschüre, Erinnerungsmaterial (Kleber, Flugblätter, Poster) und einen gelben Erinnerungskleber «Thinking of a baby? Ask your pharmacist about FOLATE» ab. Gleichzeitig wurden die Frauen über die Medien informiert, dass sie in den Apotheken Information zu Folsäure bekommen könnten.

Die «Kellogg's and Northcott Society,» ein Verband, der sich um Spina-bifida-Patienten kümmert, startete 1998 eine grosse Kampagne, die den Konsumenten unter dem Slogan «Don't be late with folate» darüber aufklären sollte, wie wichtig angereicherte Frühstückscerealien für die tägliche Folatversorgung sind.

1999 starteten die wichtigsten Grossverteiler eine neue Kampagne unter der Leitidee «Folate – make it part of your day». Den Kunden wurde Informationsmaterial zur Verfügung gestellt, und zusätzlich zum erlaubten «Health claim» wurde in den Früchte- und Gemüseabteilungen über frische Lebensmittel, die reich an Folaten sind, aufgeklärt.

Zusätzlich wurde von der «Australian New Zealand Food Authority» (ANZFA) für das Anreichern von Lebensmitteln mit Folsäure geworben. Für Lebensmittel mit mehr als 40 µg Folsäure pro Portion wurde ein «Health claim» erlaubt. Es gibt bereits mehr als 100 Lebensmittel, die den «Health claim» verwenden dürfen. Die ANZFA entwickelte auch ein «Health claim logo», das die Hersteller freiwillig benutzen können (vgl. unten).

Evaluation

Laut Henry (2000) gibt es nur wenige Daten zur Evaluation solcher Kampagnen. Von 140 schwangeren Frauen, die sie 1999 anlässlich ihrer Schwangerschaftskontrollen befragten, gaben weniger als ein Drittel an, Folsäuresupplemente entsprechend den Empfehlungen eingenommen zu haben; 32% nahmen erst nach der Bestätigung der Schwangerschaft Folsäuresupplemente ein. Weitere 13% gaben an, in der kritischen Zeitperiode Multivitamine eingenommen zu haben. Der Folsäuregehalt dieser Multivitamine war aber recht unterschiedlich, so dass sie nicht sicher präventiv wirkten. Perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure war assoziiert mit den drei Variablen «geplante Schwangerschaft» (43% vs. 6% bei ungeplanter Schwangerschaft), «Krankenkasse» (privat vs. öffentlich 64 vs. 25%) und «Bildungsniveau» (hoch vs. niedriger: 45 vs. 18%). Zwar verbesserte sich die Situation im Vergleich zu früheren Erhebungen, aber der Anteil Frauen, die Folsäure nach Vorschrift einnehmen, bleibt trotzdem klein und ist seit 1995 praktisch unverändert (Marsack et al., 1995; Bower et al., 1997).

Quelle: Eichholzer M. 2001c

5.6 Sicherheitsaspekte einer Anreicherung von Getreidemehl mit Folsäure

Über negative Auswirkungen hoher natürlicher Folatmengen mit der Nahrung gibt es keine Untersuchungen, und toxische Nebenwirkungen sind auch nicht zu erwarten. FS in therapeutischen Dosen von 15 bis 20 mg wurde ohne toxische Nebenwirkungen mehrfach eingesetzt (Eichholzer 2002a). Im Zusammenhang mit möglichen negativen (nicht toxischen) Wirkungen einer erhöhten Folsäurezufuhr werden in der Literatur vor allem diskutiert:

- **FS bei bestehendem Vitamin-B₁₂-Mangel**
- **Einfluss der FS auf die Zinkversorgung**
- **FS und Antiepileptika**
- **FS und FS-Antagonisten wie Methotrexat**
- **Überempfindlichkeitsreaktionen auf FS**
- **FS und erhöhte Rate von Zwillingsgeburten**

Mangel an Vitamin B₁₂ führt – wie bereits früher dargelegt – zu einer makrocytären Anämie.

Diese Anämie kann durch hoch dosierte Folsäuregaben von 5 mg und mehr pro Tag u. U. gebessert werden. Dadurch wird ein Vitamin-B₁₂-Mangel «maskiert», und es können – auch ohne Anämie – weitere Mangelsymptome im Bereich des zentralen Nervensystems auftreten wie symmetrische Paraesthesien, Verlust des Vibrationsempfindens und evtl. sogar Gangstörungen. Skeptisch eingestellte Ärzte argumentieren nun, dass eine generell erhöhte FS-Zufuhr zu einer Zunahme von Patienten mit der geschilderten Symptomatik führen könne, weil die leichter erkennbare Anämie bei diesen Patienten fehlt, was die Frühdiagnose eines B₁₂-Mangels erschwert.

Dazu ist Folgendes zu sagen:

- Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kommt in der älteren Bevölkerung infolge altersbedingter Malabsorption oder Malnutrition relativ häufig vor, nach Herbert in den USA in 16%. Dieser Mangel ist meistens nicht so schwer, dass er zu nennenswerten klinischen Symptomen führt. Immerhin können viele unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Haut- und Schleimhauttrockenheit sowie Zungenbrennen etc. damit im Zusammenhang stehen. Schwerere Mangelzustände sind – ausser bei extrem

vegetarischer Kost (Veganer und von veganischen Müttern gestillte Säuglinge) und bei sehr seltenen Stoffwechseldefekten – vor allem beim Fehlen des Transportproteins für Vitamin B₁₂ (= intrinsic factor) zu beobachten. Die dabei entstehende «perniciöse Anämie» oder «Perniciososa» – so benannt vom Erstbeschreiber Prof. Biermer 1872 in Zürich – ist eine Autoimmunkrankheit, die in allen Altersstufen vorkommt, bei älteren Leuten allerdings häufiger als bei Jungen. Gesamtinzidenz 1 bis 2% der Bevölkerung. Bei der Perniciososa können sich die neurologischen Ausfälle ohne oder vor dem Manifestwerden einer Anämie einstellen, je nach Autor in 11 bis 33% der Fälle (Eichholzer 2002a). Es wäre theoretisch denkbar, aber aufgrund der relativ geringen prophylaktischen FS-Dosen eher unwahrscheinlich, dass sich dieser Prozentsatz durch eine allgemeine FS-Prophylaxe um wenigstens erhöhen könnte. Die erwähnten neurologischen Störungen sind durch Injektion von Vitamin B₁₂ sehr rasch reversibel. Partielle irreversible Ausfälle entstehen erst bei jahrelang verzögerter Diagnosestellung bzw. Therapie.

- In der Entdeckungszeit der Folsäure (40er Jahre) wurden vereinzelt Fälle beschrieben, bei denen vermutet wurde, dass durch FS-Gaben bei einer Perniciososa die neurologische Symptomatik sogar akzentuiert worden war (Eichholzer 2002a). Seither ist über solche Vorkommnisse nie mehr berichtet worden, sodass diesbezügliche Befürchtungen wohl als wirklichkeitsfremd einzustufen sind.
- Für den behandelnden Arzt ist es einfacher, die Diagnose einer durch Vitamin-B₁₂-Mangel bedingten neurologischen Störung zu erkennen, wenn gleichzeitig eine typische, makrocytäre Anämie vorliegt. Da eine solche aber relativ häufig fehlt, ist es in der modernen Medizin längst nicht mehr zulässig, einen Vitamin-B₁₂-Mangel durch das Fehlen der Blutbildveränderungen auszuschliessen. Dazu braucht es eine Vitamin-B₁₂-Bestimmung im Blut oder andere moderne Labormethoden.
- Wegen der Befürchtungen, durch höhere FS-Gaben einen Vitamin-B₁₂-Mangel zu maskieren, wurde vom America Board of Nutrition für die *dauernde* Zufuhr von Folsäuresupplementen eine obere Limite vom 1 mg (= 1000 µg) festgelegt, eine Empfehlung, die auch von den Ernährungsgesellschaften D-A-CH übernommen wurde.

Die Beeinflussung der *Zinkversorgung* durch Folsäure könnte die gesamte Bevölkerung betreffen. Neuere Untersuchungen haben aber eindeutig gezeigt, dass kein oder nur ein sehr geringer Einfluss auf die intestinale Zinkaufnahme besteht (Eichholzer 2002a). Die Zusammenhänge der FS-Anreicherung mit *Antiepileptika* (speziell Phenytoin) und FS-Antagonisten betreffen nur bestimmte Patientengruppen, die zudem unter ärztlicher Kontrolle stehen. Bei ihnen ist dem erhöhten Bedarf Rechnung zu tragen, was mit einer FS-Anreicherung geschehen würde. *Methotrexat* ist ein FS-Antagonist und wird als Cytostatikum, aber auch bei nicht neoplastischen Krankheiten wie rheumatoider Arthritis therapeutisch eingesetzt. Patienten, die mit Methotrexat behandelt werden, können mit FS unterversorgt sein und reduzierte Folatspeicher haben. Einzelne Nebenwirkungen von Methotrexat gleichen in ihren Krankheitszeichen einem Folatmangel. Diese Nebenwirkungen von Methotrexat können mit FS in einem hohen Prozentsatz positiv beeinflusst werden (Eichholzer 2002a).

Überempfindlichkeitsreaktionen auf FS sind nur äusserst selten beobachtet worden, und zwar mit Veränderungen der Haut, mit Juckreiz, Bronchospasmen oder anaphylaktischen Reaktionen. In einem Fall war die Reaktion auf Tartrazin zurückzuführen, das im Folsäurepräparat enthalten war. Bei einem Patienten mit anaphylaktischer Reaktion konnten IgE-Antikörper auf Folsäurealbumin nachgewiesen werden. Allergien auf reine Folsäure sind nicht bekannt (Eichholzer 2002a). Bereits Czeizel hat 1992 in der ungarischen Interventionsstudie in der Vitamingruppe – im Vergleich mit der Placebogruppe – eine erhöhte Zahl von v.a. dizygoten *Zwillingsgeburten* festgestellt (1,2% vs. 0,9% $p = 0,03$) (Czeizel 1992). Neuerdings wurde durch eine schwedische Studie dieses Thema wieder aktualisiert. Es handelt sich bei dieser um eine nicht randomisierte Studie, bei der unter FS-Prophylaxe 2,8% *Zwillingsgeburten* auftraten gegenüber 1,5% in der Vergleichsgruppe ohne FS. Die Autoren betonen dabei, dass die intrauterine und postnatale Sterblichkeit bei *Zwillingsgeburten* (meist Frühgeburten) erhöht sei und auch häufiger zu cerebraler Schädigung führe. Träfe dies zu, so würde nach unseren Berechnungen durch die FS-Prophylaxe in der Schweiz die Inzidenz der cerebralen Bewegungsstörung (CP) um 0,2% erhöht werden, d.h. auf 5000 Geburten käme ein zusätzliches Kind mit CP. Allerdings hat die MRC-Studie für die sekundäre NRD-Prophylaxe mit hohen Dosen FS (4 mg) keine solche Zunahme der *Zwillingsgeburten* gezeigt und auch in der gros-

sen Chinastudie, in der ebenfalls FS als Monosubstanz verwendet wurde, ergaben sich keine Hinweise für eine erhöhte *Zwillingsrate*, ja sogar eine leichte Verminderung derselben (Wang 2001). Die Ungarnstudie wurde hingegen mit einem Multivitaminpräparat durchgeführt, sodass die Vermutung berechtigt erscheint, dieses Phänomen auf andere Vitamine zurückzuführen. In der Tat führte die Zugabe von Vitamin A oder beta-Carotin (Provitamin A) bei nepalesischen Frauen zu einer Reduktion der mütterlichen Mortalität in der Schwangerschaft, war aber mit einer erhöhten Zahl von Mehrlingsgeburten verbunden (Katz 2001). In den USA wurde seit der Einführung der FS-Prophylaxe keine Erhöhung der *Zwillingsrate* festgestellt (Berry, pers. Mitteilung). Damit ist die Befürchtung einer erhöhten *Zwillingsrate* durch FS gegenstandslos geworden.

5.7 Zusätzliche Anreicherung mit Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ spielt eine wichtige Rolle im Hcy-Stoffwechsel und wurde deshalb neben FS in die pathogenetischen Betrachtungen von NRD und Herz-Gefäss-Läsionen miteinbezogen. Seine Bedeutung lässt sich wie folgt umschreiben:

- Vitamin B₁₂ ist neben der FS ein zusätzlicher, unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von NRD (Kirke 1993).
- Vitamin B₁₂ ist ein obligat erforderliches Coenzym, um die Hcy-senkende Wirkung von FS zu ermöglichen und zu verstärken (Fowler 2001).
- Vitamin B₁₂ wird bei höherer FS-Zufuhr (ab ca. 0.4 bis 0.5 mg) zum limitierenden Faktor bei der Hcy-Senkung (Quinlivan 2002).

Obwohl ein Vitamin-B₁₂-Mangel bei jüngeren Menschen nicht häufig vorkommt, darf aufgrund obgenannter Fakten angenommen werden, dass eine zusätzliche Vitamin-B₁₂-Gabe die Verhütung von NRD unterstützt. Herbert betont, dass in Amerika jährlich 2000 NRD mit einer kombinierten Prophylaxe verhindert werden könnten (Herbert 1997). Ausserdem würde damit die grosse Anzahl älterer Patienten mit marginaler B₁₂-Aufnahme besser mit Vitamin B₁₂ versorgt. Im Gegensatz zur Perniciosa fehlt diesen Patienten nicht der «Intrinsic factor», d.h. das Transportprotein, sondern die Fähigkeit, das Vitamin B₁₂ aus seiner Eiweissbindung zu befreien. Supplementierte, synthe-

tische Folsäure wird hingegen auch im Alter gut resorbiert. Auch für die Prophylaxe der Atherosklerose bzw. Herz-Gefäss-Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Hirnschlag) würde die «Cofortification» mit Vitamin B₁₂ Verbesserungen bringen, weil die Absenkung des Risikofaktors Hcy durch B₁₂ verstärkt wird. Die erfolgreiche Interventionsstudie von Schnyder bei Patienten mit bereits vorhandenen Gefässschädigungen benützte neben FS auch Vitamin B₁₂ (Schnyder 2001). Auch die zur Zeit noch laufenden kardiovaskulären Präventionsstudien HOPE 2 und SEARCH verwenden neben FS zusätzlich Vitamin B₁₂ in einer Dosis von 1 mg. Schwieriger ist die Situation bei der Perniciosa. Weil hier das Trägerprotein fehlt, bringt die zusätzliche Gabe einer kleinen Vitamin-B₁₂-Dosis nichts. Nur ungefähr 1% der zugeführten B₁₂-Dosis kann von diesen Patienten auf «Umwegen» resorbiert werden. Um eine perniziöse Anämie und die dabei entstehenden neurologischen Defekte zu verhüten, müsste Vitamin B₁₂ in sehr hoher Dosis (diskutiert werden 20 bis 1000 µg täglich) zugegeben werden (Herbert 1997, Eichholzer 2002a). Dies wäre schon aus lebensmittelrechtlichen Gründen nicht zulässig (der normale Tagesbedarf ist lt. NwV mit 1 µg definiert). Ausserdem wäre es problematisch, die Gesamtbevölkerung mit der 25fachen Tagesmenge oder noch mehr eines Vitamins zu versorgen, nur um bei wenigen Patienten eine Krankheit zu verhüten, die individuell sehr leicht zu behandeln ist. Beim hohen medizinischen Standard unserer ärztlichen Versorgung muss nicht mit einer Verknennung allenfalls auftretender Fälle von B₁₂-Neuropathien, auch ohne Anämie, gerechnet werden. In Ungarn wird seit 1998 dem Mehl auch 1 µg Vitamin B₁₂ pro 100 g zugesetzt (Czeizel 1998). Entsprechende Postulate laufen auch in den USA (Herbert 1997) und in Grossbritannien (Quinlivan 2002), Letztere *expressis verbis* zur Optimierung der Hcy-Senkung bzw. der Prophylaxe gegen Herz-Gefäss-Erkrankungen und nicht zur Verhütung einer hypothetischen, «B₁₂-Mangel-Maskierung». Aus den genannten Gründen empfiehlt sich für die Schweiz ebenfalls eine Zulage von 1 µg Vitamin B₁₂ zu 100 g, bzw. 10 µg pro kg Mehl. Damit liegen wir, wie bei der FS, im Rahmen der gesetzlichen Gegebenheiten. Vitamin B₁₂ ist bis zu einer Dosierung von 1000 µg pro Tag untoxisch.

5.8 Weiteres Vorgehen

Aufgrund der vorliegenden Unterlagen sind in der Schweiz jährlich 70 bis 80 Kinder (bzw. Föten) von NRD betroffen. Zurzeit läuft unter der Trägerschaft der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie und des BAG eine Erfassung der NRD bei Neugeborenen, bei der neben den Kinderkliniken auch vier geburts-hilflich-ultrasonographische Zentren (Basel, Genf, Luzern, Zürich) beteiligt sind. Im Erhebungsprotokoll wird auch die Folsäurezufuhr in der perikonzeptionellen Phase erfragt. Über die FS-Versorgung und den FS-Status in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in der Schweiz ist zu wenig bekannt, insbesondere auch bei den Frauen im gebärfähigen Alter und besonders in der perikonzeptionellen Phase. Eine Intervention mit FS-Anreicherung eines Grundnahrungsmittels setzt aber voraus, dass solche Daten bekannt sind. In unmittelbarer Zukunft sollte eine solche Basiserhebung erfolgen, die folgende Aspekte umfassen müsste:

- Kenntnisse über den aktuellen Konsum von Nahrungsfolaten, von FS aus angereicherten Lebensmitteln und Supplementen.
- Bestimmung des aktuellen FS-Status in verschiedenen gesunden Bevölkerungsgruppen und Risikogruppen, d.h. Erythrocyten-FS und Hcy.
- Erfassung der Konsummengen einzelner Grundnahrungsmittel, besonders der Brot- und Backwaren, um entsprechende Berechnungen der FS-Zufuhr bei Anreicherung eines Grundnahrungsmittels durchführen zu können und Risikogruppen zu erfassen, die das entsprechende Grundnahrungsmittel nicht oder nur ungenügend einnehmen.

Solche Erhebungen bilden die Grundlagen, um mit den entsprechenden Nachkontrollen nach einer FS- und B₁₂-Anreicherung des Mehls die Auswirkungen dieser Intervention auf die Inzidenz von fötalen Fehlbildungen, von Herz-Gefäss-Krankheiten und verschiedenen Krebsformen zu beurteilen. Sie sind im Einklang mit den Schritten für ein Anreicherungsprogramm, wie sie Wharton und Booth vorgeschlagen haben (Wharton 2001).

Schluss- folgerungen und Massnahmen

6 Schlussfolgerungen und Massnahmen

6.1 Schlussfolgerungen

- 1 Für die normale Entwicklung des Neuralrohrs und anderer Organe ist eine genügende Zufuhr von FS mit der Nahrung notwendig. Die Erfahrung zeigt, dass Frauen im gebärfähigen Alter oft zu wenig FS zu sich nehmen und mit FS unterversorgt sind. Sie haben damit ein erhöhtes Risiko für ein Kind mit NRD, was in der Schweiz in ca. 1 von 1000 Schwangerschaften zutrifft.
- 2 Eine tägliche zusätzliche Zufuhr von 400 µg FS mindestens 4 Wochen vor Beginn der Schwangerschaft und während der ersten 12 Schwangerschaftswochen reduziert das Risiko für NRD um 40 bis 100%, wie mehrere Studien gezeigt haben. Auch das Risiko für andere Fehlbildungen wie Gaumenspalten, Harnwegsmisbildungen und Herzfehler kann mit FS verringert werden. Zudem zeigen sich die ersten Zusammenhänge zwischen dem FS-Status der Mutter und späteren Krankheiten im Kindesalter wie Leukämien und Tumoren. Alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne sicheren Konzeptionsschutz sollten deshalb angewiesen werden, täglich 400 µg FS zusätzlich zur Nahrung einzunehmen. Dies kann in Form von Tabletten oder durch Einnahme eines obligat mit FS angereicherten Grundnahrungsmittels erfolgen. Eine natürliche, gesunde Ernährung ist nicht in der Lage, diese tägliche Menge von FS anzubieten.
- 3 Die Prophylaxe erfolgt am effektivsten durch die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels. Backmehl zur Herstellung von Brot und Backwaren ist, wie Erfahrungen aus andern Ländern gezeigt haben, hierzu am besten geeignet. Eine Anreicherung mit 3 mg FS pro kg Mehl würde bei einem täglichen Mehlkonsum von 140 g eine zusätzliche Zufuhr von 275 µg reiner FS pro Tag bedeuten und damit genügend Schutz bieten. Eine solche Massnahme wäre zudem ausserordentlich billig, käme sie doch auf nur 2 Rappen pro Jahr und Person zu stehen.
- 4 Diese Massnahme – Anreicherung von Mehl mit FS – würde nebst der Vermeidung vieler schwerwiegender Fehlbildungen beim Kind erst noch der gesamten Bevölkerung Vorteile bringen. FS und Vitamin B₁₂ senken Hcy im Blut, einen unabhängigen Risikofaktor für Gefässkrankheiten. Personen mit guter Folsäureversorgung weisen ein deutlich niedrigeres Risiko für koronare Herzkrankheit auf als schlechter versorgte. Die Daten über die Prävention von Krebs durch FS sind ermutigend, vorderhand jedoch auf wenige, aber häufig vorkommende Krebslokalisationen beschränkt.
- 5 Durch erhöhte Zufuhr von FS mit der Nahrung kann bei bestehender Pernicioso (mangelnder Intrinsic-Faktor) ein B₁₂-Mangel verschleiert werden. Aus diesen Gründen wurde eine obere Limite von 1 mg FS für eine zusätzliche Zufuhr mit der Nahrung festgelegt. Für schweizerische Verhältnisse lässt sich bei einer Anreicherung von 3 mg FS pro kg Mehl deshalb kein Risiko ableiten. Allerdings hat Vitamin B₁₂ eine unabhängige prophylaktische Wirkung für NRD und für die Senkung des Hcy, sodass sich eine gleichzeitige Zugabe von 10 µg B₁₂ pro kg Mehl neben FS zur Prophylaxe von NRD und von Herz-Gefäss-Krankheiten empfehlen würde.
- 6 Daten über die FS-Versorgung und den FS-Status, besonders verschiedener Risikogruppen, sind in der Schweiz noch zu wenig erfasst und sollten dringend erhoben werden, um die Erfolge einer Anreicherung mit FS zu dokumentieren und die Strategie der FS- und B₁₂-Anreicherung kritisch überprüfen zu können.

Die Schweiz hat als erste Nation der Welt in den 20er Jahren die erste umfassende Jodprophylaxe gegen Kropfleiden und später die Fluorprophylaxe gegen Zahnkaries eingeführt. Ein Abseitsstehen bei der FS-Prophylaxe wäre schwer zu verstehen.

6.2 Massnahmenvorschläge

Aus wissenschaftlich-medizinischen und gesundheitspräventiven Gründen schlägt die «Arbeitsgruppe Folsäure» folgende Massnahmen zur Prophylaxe von NRD und zur Verbesserung der Folsäureversorgung der Schweizer Bevölkerung vor:

- Das in Art. 135 und 136 der LMV umschriebene Backmehl sei auf verbindlicher Basis mit 3 mg reiner FS und 10 µg Vit. B₁₂ pro kg Mehl anzureichern, um damit eine zusätzliche FS-Zufuhr von 275 µg und ca. 1 µg B₁₂ pro Tag anzubieten. Dies ist die effektivste, sicherste und billigste Massnahme, um das gesetzte Ziel zu erreichen.
- Die unkontrollierte Anreicherung anderer Lebensmittel mit Folsäure soll in Zukunft neu überdacht werden.
- Die dazu notwendigen rechtlichen Schritte seien einzuleiten.
- Die Bevölkerung ist über die vorgesehenen Massnahmen zu informieren.
- Es seien die notwendigen Daten der Folsäureversorgung und des Folsäurestatus zu erarbeiten, um die Wirksamkeit der eingeleiteten Massnahmen zu überprüfen.
- Bis zur Umsetzung der empfohlenen Massnahmen sind die bisherigen Empfehlungen für eine Prophylaxe von NRD zu propagieren und nach deren Einführung neu zu formulieren.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

	Seite
Abbildung 1: Struktur von Folsäure und Folaten	24
Abbildung 2: Stoffwechsel von Folsäure und Homocystein	25
Abbildung 3: Entwicklung des Neuralrohrs, Lokalisation der Neuralrohrdefekte und Bild eines offenen Rückenmarks	31
Abbildung 4: Einfluss der Folsäure auf die Plasma-Homocystein--Werte	41
Abbildung 5: Das «wichtigste» Grundnahrungsmittel	49
Tabelle 1: Folsäure: Empfohlene Zufuhr	27
Tabelle 2: Folsäuregehalt in Nahrungsmitteln	28
Tabelle 3: Anzahl Neugeborene mit NRD in den Kinderchirurgischen Kliniken 1998–2000	32
Tabelle 4: Observations- und Fallkontrollstudie	34
Tabelle 5: Interventionsstudien mit Folsäure	35
Tabelle 6: Multivitamine und reduziertes Risiko anderer Fehlbildungen als NRD	37
Tabelle 7: Nüchtern-Total-Homocystein(Hcy)-Werte ($\mu\text{mol/l}$) bei gesunden Personen	40
Tabelle 8: Folsäureaufnahme/Folsäurestatus und kardiovaskuläre Krankheiten	44
Tabelle 9: Folsäureanreicherung in Mehl	51
Tabelle 10: Folsäureverluste bei Brotherstellung	52
Tabelle 11: Übersicht über Empfehlungen zur FS-Prophylaxe von NRD	53
Tabelle 12: Massnahmen und Empfehlungen einer Folsäureprophylaxe in den Niederlanden	54
Tabelle 13: Massnahmen und Empfehlungen einer Folsäureprophylaxe in Grossbritannien	55
Tabelle 14: Massnahmen und Empfehlungen einer Folsäureprophylaxe in Australien	56

Literatur- verzeichnis

8 Literaturverzeichnis

- Berry R**, Li Z, Erickson J, Li S, Moore C, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L, Gindler J, Hong S, Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–1490.
- Botto LD**, Khoury MJ, Mulinare J. Periconceptional use of vitamins and the prevention of conotruncal heart defects: evidence from a population-based case-control study. 4th Ann Epidemic Intell Serv Conf 1995; p.56.
- Botto LD**, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–1519.
- Boushey C**, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049–1057.
- Bower C**, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 613–619.
- Bower C**, Wald NJ. Vitamin B₁₂ deficiency and the fortification of food with folic acid. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 787–793.
- Bower C**, Blum L, O'Daly K, Higgins C, Loutsky F, Kosky C. Promotion of folate for the prevention of neural tube defects: knowledge and use of periconceptional folic acid supplements in Western Australia, 1992 to 1995. *Aust N Z J Public Health* 1997; 21: 716–721.
- Bunin GR**, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB, Meadows AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med* 1993; 329: 536–541.
- Büttiker V**, 2000. Noch unpublizierte Daten.
- Brot-Monitor**, Schweiz 2000. Bericht.
- Butterworth CE, Jr**, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 73–97.
- Cavadini C**, Decarli B, Grin J, Michaud PA. Habitudes alimentaires d'un groupe d'adolescents suisses. In: Ernährung von 14–20. Hrsg. Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE), CH 3001 Bern, 2001; 81: 33–38.
- CDC** (Center for Disease Control and Prevention). Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States, 1995 and 1998. *MMWR* 1999; 48: 325–327.
- CDC** (Center for Disease Control and Prevention). Folate Status of women in childbearing age – United States 1999. *MMWR* 2000; 49: 962–965.
- Chasan-Taber L**, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow R, Terry P, Tishler PV, Willett WC, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of folate and vitamin B₆ and risk of myocardial infarction in US-Physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136–143.
- Czeizel AE**, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
- Czeizel AE**, Controlled studies of multivitamin supplementation of pregnancy outcomes. In: Maternal Nutrition and Pregnancy Outcomes, eds. Keen CL, Bendich A, Willhite CC. NY Acad Sci 1993a; 678: 266–275.
- Czeizel AE**, Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993b; 306: 1645–1648.
- Czeizel AE**, Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995a; 20: 4–16.
- Czeizel AE**, Limb-reduction defects and folic acid supplementation. *Lancet* 1995b; 345: 932.

Czeizel AE, Merhala Z: Bread fortification with folic acid, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ in Hungary. *Lancet* 1998; 352: 1225.

COMA, Committee on Aspects of Food Policy. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social subjects (50). London: The stationery office, 2000.

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: 657–659.

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.

Daly S, Mills J, Molloy M, Conley M, Lee Y, Kirke P, Weir D, Scott J. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666–1669.

D-A-CH, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, 2000. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt: Umschau/Braus-Verlag.

Drugan A, Weissman A, Evans MI: Screening for neural tube defects. *Clinics in Perinatology* 2000; 28: 279–287.

EDMZ (Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale). Nährwertverordnung vom 26. Juni 1995 (Stand am 1. Januar 1996). Art. 9 Abs. 2 (SR 817.021.55).

EDMZ (Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale). Nährwertverordnung. Änderung vom 30. Januar 1998. Anhang 1: Art. 5 Abs. 2, 8 Abs. 3 und 9 Abs. 1 und 2; Anhang 2: Art. 5 Abs. 2 und 9 Abs. 2).

Eichholzer M, Lüthy J, Gutzwiller F, Stähelin HB. The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Int J Vitam Nutr Res* 2001a; 71: 5–17.

Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly* 2001b; 131: 539–549.

Eichholzer M, Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. Unpublizierter Bericht im Auftrag des BAG, Fachstelle Ernährung (Kredit No 00.000525), 2001c.

M. Eichholzer, J. Lüthy, U. Moser, HB. Stähelin, F. Gutzwiller. Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002a; 91: 7–16.

Eichholzer M, Weil C, Stähelin HB, Moser U, Lüthy J. Prävention der Spina bifida durch Folsäure. Soll Getreidemehl auch mit den Vitaminen B₁ und B₆ angereichert werden? *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin*, 2002b, 14: 64–74.

Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204–210.

Ford ES, Byers TE, Giles WH. Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 592–598.

Fowler B, Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediatr* 1998; 157: S60–66.

Fowler B, The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int.* 2001; 59 (Suppl 78): 221–229.

Fowler B, Litynski P. 2002. persönl. Mitteilung.

Freire W, Hertrampf E, Cortes F. Effect of folic acid fortification in Chile: preliminary results. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: S42–S43.

Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, Nemoto T, Graham S. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340–348.

Giles WH, Kittner SJ, Croft JB, Anda RF, Casper ML, Ford ES. Serum folate and risk for coronary heart disease: results from a cohort of US adults. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 490–496.

Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 265–273.

Golden GS, *Textbook of Pediatric Neurology*, Verlag: Plenum Medical Book Company New York, London, 1987; 4.

Graham S, Hellman R, Marshall J, Freudenheim J, Vena J, Swanson M, Zielezny M, Nemoto T, Stubbe N, Raimondo T. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in Western New York. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 552–566.

Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrechts JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA* 1997; 277: 1775–1781.

Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, McCrum EE, Gey KF, Whitehead AS, Evans AE. The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM* 1996; 89: 571–577.

Hediger, Dissertation 2002 (im Druck).

Henry A, Crowther CA. Universal periconceptional folate supplementation: chasing a dream? *Med J Aust* 2000; 172: 407–408.

Herbert V, Bigaouette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B-12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 572–573.

Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–1614.

Hess S, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF. A national survey of iron and folate status in pregnant woman in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71: 268–273.

Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryology. *Lancet* 1965; i: 1254.

Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Torfs CP, Hine RJ, Pogribna M, Rozen R, James SJ. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 623–630.

Homocysteine, Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894–898.

Honein MA, Paulozzi LJ, Matews TJ, Erickson JD, Wong L-Y. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285:2981.

Hurst J, Folsäure in der Prävention von Spina bifida: Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden? Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 2000.

Jacob S, Wie ernähren sich die potenziell Schwangere und die Schwangere. *Monatsschr Kinderheilk.* 2001; 149 (Suppl. 1): S7–S16.

Jacques P, Selhub J, Bostom A, Wilson P, Rosenberg I. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449–1454.

Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 993–1000.

Katz J, West KP, Khatry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK, Shrestha SR. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Intern J Epidemiol* 2001; 30: 802–807.

Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Should vitamin-mineral supplements be recommended for all women with childbearing potential? *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (suppl): 532S–539S.

Kirke PN, Daly LE, Elwood J. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1442–1446.

Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993; 86: 703–708.

Kim Y-I, Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tubes. *Nutr Rev* 1999; 57: 314–321.

Klevay LM, The homocysteine theory of arteriosclerosis. *Nutr Rev* 1992; 50: 155.

Koch MC, Stegmann K, Ziegler A, Schröter B, Ermert A. Evaluation of the MTHFR C677T allele and the MTHFR gene locus in a German spina bifida population. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 487–492.

Kötter Spirgi L, Folic acid and prevention of spina bifida: how is the scientific evidence implemented in various countries. Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 1999.

Laurence KM, James N, Miller M, Tennant G, Campbell H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981; 282: 1509–1511.

Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo M. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999; 354: 915–916.

Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hichok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiol* 1995; 6: 211–218.

Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3258–3262.

Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009–1015.

Marsack C, Alsop C, Kurinczuk J, Bower C. 1995; 162: Pre-pregnancy counselling for the primary prevention of birth defects: rubella vaccination and folate intake. *Med J Aust* 162: 403–406.

Mills J, Rhoads G, Simpson J, Cunningham G, Conley M, Lassman M, Walden M, Depp O, Hoffman H. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. *N Engl J Med* 1989; 321: 430–435.

Mills JL, Scott JM, Kirke PN, McPartlin JM, Conley MR, Weir DG, Molloy AM, Lee YJ. Homocysteine and neural tube defects. *J Nutr* 1996; 126: 756S–760S.

Milunsky A, Jick H, Jick S, Bruell C, MacLaughlin D, Rothman K, Willett W. Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262: 2847–2852.

Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, Conley MR, Weir DG, Scott JM. Thermolabile variant of 5,10-Methylnetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591–1593.

MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.

Morrison HL, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996; 275: 1893–1896.

Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215–224.

Mulinare J, Cordero J, Erickson J, Berry R. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141–3145.

Müller E, Brubacher G, Dirren H, Helming A, Schär M, Stähelin HB. Ernährung der Einwohner ländlicher Gebiete. Eine Erhebung in der Schweiz. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto, 1987.

Müller H, Neubestimmung und Bewertung der Folsäuregehalte von ausgewählten Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft. *Ern Umsch* 1995; 42: 170–174.

Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, Li Z, Moore CA, Hong SX, Berry RJ. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1051–1056.

Nestlé Nutrition, Nutri-Trend-Studie 2000 der Nestlé Suisse S.A. mit Unterstützung durch das Bundesamt für Gesundheit. Vertragsnummer: 00.000017.

O'Brien MM, Kiely M, Flynn A, Gibney MJ, Strain JJ. Folate intakes in Irish women. *Ann Nutr Metab* 2001; 45 (Suppl. 1): 60.

Pagano G, Lieber M. Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen aus angereicherten Nahrungsmitteln bei Schulkindern aus verschiedenen Kantonen. ETH Zürich, Nachdiplomstudium Humanernährung, Rüslikon 1997.

Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Importance of both folic acid and vitamin B₁₂ in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002; 359: 227–228.

Rieder MJ, Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid. *Clin Perinatol* 1994; 21: 483–503.

Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359–364.

Rust P, Takats S, Elmadfa I. Attitudes of the Austrian population on the consumption of fruit and vegetables. *Ann Nutr Metab* 2001; 45 (Suppl. 1): 218.

Scanlon KS, Ferencs C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, Willett WC. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology* 1998; 9: 95–98.

Schaller DR, Olson BH. A food industry perspective on folic acid fortification. *J Nutr* 1996; 126: 761S–764S.

Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–1600.

Scott JM, How does folic acid prevent neural tube defects? *Nature Medicine* 1998; 4: 895–896.

Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD. Periconceptional vitamin use and reduced risk of conotruncal and limb defects in California. *Teratology* 1994; 49: 372 (Abstr.).

Shaw GM, Schaffer D, Velie E, Morland K, Harris J. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995a; 6: 219–226.

Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risk of orofacial clefts in children born to woman using multivitamins containing folic acid periconceptually. *Lancet* 1995b; 345: 393–396.

Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944–950.

Smithells R, Sheppard S, Schorah C, Seller M, Nevin N, Harris R, Read A, Fielding A. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1981; 56: 911–918.

Smithells R, Nevin N, Seller M, Sheppard S, Harris R, Read A, Fielding D, Walker S, Schorah C, Wild J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.

Stegers-Theunissen RP, Folate metabolism and neural tube defects: a review. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 1995; 61: 39–48.

Stevenson RE, Allen WP, Shashidhar P, Best R, Seaver L, Dean J, Thompson S. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000; 106: 677–683.

Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartman TJ, Tangrea JA, Rautalahti M, Sehlub J, Virtamo J, Taylor PR. Pancreatic cancer risk and nutrition related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 535–541.

Suter PM, Häsler E, Locher R, Vetter W. Homozystein: Ein kardiovaskulärer Risikofaktor? *Praxis* 1999; 88: 259–272.

Sutter-Leuzinger A, Sieber R. Beurteilung des Verbrauchs an Nahrungsenergie, Energieträgern, Nahrungsfasern, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen.

In: 4. Schweizerischer Ernährungsbericht. Hrsg. Bundesamt für Gesundheit Bern, 1998; 28–50.

Swain RA, St. Clair L. The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. *J Fam Pract* 1997; 44: 138–144.

Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case control study. *Lancet* 2001; 358: 1935–1940.

Todesco L, Angst C, Litynski, Loehrer F, Fowler B, Haefeli WE. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma homocysteine and age. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1003–1009.

Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptual supplementation with high dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995; 51: 71–78.

Tönz O, Foto Kinderspital Luzern.

Tönz O, Lüthy J (Eidgenössische Ernährungskommission). Folsäure zur primären Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Ärzte Z*, 1996a; 77: 569–573 und *Bull BAG* vom 29.4.1996b.

Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O. Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Med Wochenschr* 1996c; 126: 177–187.

Tönz O, unpublizierte Daten 2001.

Tönz O, Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäureprophylaxe. Zum heutigen Stand des Wissen über ein modernes «Wundermittel». *Schw Med Forum* 2002, 2: 303–310.

Tucker KL, Selhub J, Wilson PWF, Rosenberg IH. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126: 3025–3031.

Vergel R, Sanchez L, Heredero B, Rodriguez P, Martinez A. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 149–152.

Vitamin Info, Zürich. Folsäure – ein Vitamin zur Vorbeugung von Missbildungen, 1998.

Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. 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: 2674–2680.

Wald NJ, Law M, Jordan R. Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1998; 351: 834.

Wang H, Berry RJ, Li Z et al: Multiple birth among women who took folic acid during early pregnancy-Sino-USA Project. *Pediatr perinat Epidemiol* 2001; 15: A35.

Wharton B, Booth I. Fortification of flour with folic acid. *BMJ* 2001; 323: 1198–1199.

Werler MM, Shapiro S, Mitchell A. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1257–1261.

Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B₁₂, and pyridoxal 5'-phosphate (B₆) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 209–217.

Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1632–1637.

Notizen

