

Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr¹

Teil 1: Folsäure und Gesundheit

Berthold Koletzko² und Klaus Pietrzik³ für den Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit

²Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München;

³Institut für Ernährungswissenschaft Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Im Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit arbeiten verschiedene wissenschaftliche Fachgesellschaften und einzelne Institutionen zusammen, um wissenschaftliche Erkenntnisse zu den biologischen Wirkungen des B-Vitamins Folsäure auszutauschen, zu bewerten und die praktische Nutzung des präventivmedizinischen Potenzials dieses Vitamins zu fördern. In der hier vorgelegten Stellungnahme wird der aktuelle Kenntnisstand zusammengefasst.

Folsäure/Folat

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

Natürliche Folate bestehen aus einem Pteridin- und einem para-Aminobenzoesäurering, an dessen Carboxylende bis zu 8 Glutaminsäurereste gebunden sind (Pteroylpolyglutamate). Neben der Länge der Glutamylkette unterscheiden sich die natürlichen Folate im Hydrierungsgrad des Pteridinrings sowie in der Bindung verschiedener C1-Einheiten an N-5 und N-10. Dagegen enthält die synthetisch hergestellte, in Arzneimitteln und zur Nahrungsergänzung eingesetzte Folsäure nur einen Glutaminsäurerest und zählt damit zu den Pteroylmonoglutamaten. Außerdem ist sie die Form des Vitamins mit der höchsten Oxidationsstufe.

Folatvorkommen in der Nahrung

Folate kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor. Vor

allem Blattgemüse weist einen hohen Gehalt auf. Gute Folatquellen sind Spinat, Salate, Weißkohl, Tomaten, Orangen, Leber und auch Getreide. Mit der heute üblichen Ernährungsweise werden frisches Obst und Gemüse in zu geringen Mengen verzehrt; die Versorgung der Bevölkerung mit Folat ist unzureichend [25, 26].

Resorption und Stoffwechsel

In der Nahrung liegen Folate zum großen Teil als Pteroylpolyglutamate vor. Diese müssen zunächst von einer Carboxypeptidase im Bürstensaum der Mukosazellen zu Pteroylmonoglutamaten hydrolysiert werden, bevor sie im Darm hauptsächlich durch aktiven Transport resorbiert werden. Die Resorption wird durch Glucose und Na⁺ stimuliert und folgt einer Sättigungskinetik, wobei ein pH-Wert von 6,0 am günstigsten ist. Zu einem Teil erfolgt auch passive Diffusion [4].

Nach dem Transport von überwiegend nicht methylierten Folaten zum Hauptspeicherorgan Leber kommt es hier zur Umwandlung in die methylierte Form. Der Weitertransport in die Zellen erfolgt vorwiegend als 5-Methyl-Tetrahydrofolat (THF) an Albumin und α -Makroglobulin gebunden. Nach der Aufnahme in die Zellen wird 5-Methyl-THF demethyliert und in die Polyglutamatform umgewandelt. An der Demethylierung sind die Aminosäure Homocystein sowie ein En-

zym, welches Vitamin B₁₂ als Coenzym benötigt, beteiligt. Die enge Verbindung des Folatstoffwechsels mit dem des Homocysteins ist von großer präventivmedizinischer Bedeutung.

Täglich werden 10–90 μ g Folat von der Galle in den Darm ausgeschieden und von dort nahezu vollständig rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Bei normaler Folataufnahme werden täglich etwa 1–12 μ g in Form verschiedener folatwirksamer Verbindungen wie 5-Methyl-THF und 10-Methyl-THF sowie inaktiver Abbauprodukte wie Pteridin renal ausgeschieden. Die Bedeutung der fäkalen Ausscheidung kann nicht beurteilt werden, da mit den Fäzes auch immer endogen gebildete Folate aus der im Darm stattfindenden mikrobiellen Folatbiosynthese ausgeschieden werden [4, 34].

Tetrahydrofolate und ihre Derivate sind Coenzyme für zahlreiche Stoffwechsellvorgänge. Sie fungieren als Akzeptor und Überträger von C1-Resten wie Hydroxymethyl- und Formylgruppen und werden daher unter anderem bei der Umwandlung von Serin in Glycin sowie im Histidin- und Tryptophanstoffwechsel benötigt. Folate sind an der Purin- und Pyrimidinsynthese beteiligt. Sie sind dadurch von großer Bedeutung für die DNA- und RNA-Synthese sowie für Zellteilung bzw. -neubildung [4]. Auch bei der Methylierung von Homocystein zu Methionin wird eine C1-Gruppe übertragen. In Form von S-Adenosylmethionin (SAM) ist Methionin selbst ein wichtiger Methylgruppendonator. Bei SAM-abhängigen Methylierungsreaktionen entsteht als Zwischenprodukt immer die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein.

Homocysteinestoffwechsel

Homocystein kann in Abhängigkeit von Folat und Vitamin B₁₂ zu Methio-

¹Erstveröffentlichung in: Deutsches Ärzteblatt 101 (2004), S. A1670–1681 [Heft 23]. Wir danken dem Deutschen Ärzte-Verlag für die Genehmigung zum Nachdruck.

nin remethyliert oder in zwei Schritten unter Beteiligung von Vitamin B₆ zu Cystein transsulfuriert werden. Bei unzureichender Versorgung mit Folat und/oder den Vitaminen B₁₂ und B₆ wird der Homocysteinstoffwechsel behindert, so dass es zum Anstieg der HomocysteinKonzentration im Blut kommen kann [4].

Von verschiedenen Autoren werden unterschiedliche Grenzwerte für die Definition erhöhter HomocysteinKonzentrationen angegeben: Die American Heart Association hat den Zustand der Hyperhomocysteinämie durch folgende Konzentrationen im Plasma definiert: 16–30 µmol/l (moderat), 31–100 µmol/l (mittel) bzw. >100 µmol/l (schwer) [59]. Eine Konzentration über 10 µmol/l wird bei Personen mit prämaternen kardiovaskulären Erkrankungen in der persönlichen bzw. familiären Anamnese bereits als kritisch angesehen [4]. Auch die DACH-Liga Homocystein sieht zwischen 10 und 12 µmol/l, sofern weitere Risikofaktoren vorliegen, bzw. allgemein ab 12 µmol/l Handlungsbedarf [93].

Die HomocysteinKonzentration im Blut kann als ein Indikator für die Folatversorgung herangezogen werden. Der Zusammenhang zwischen der Folat-/Folsäureversorgung und dem Homocystein Spiegel wird u. a. durch die im Folgenden zitierten Studienergebnisse gestützt.

UBBINK et al. zeigten bereits 1993, dass Studienteilnehmer mit moderat erhöhtem Homocystein Spiegel signifikant geringere Plasmakonzentrationen an Folat, Cobalamin und Pyridoxal-5-Phosphat aufweisen. Die Gabe eines Supplements mit 1 mg Folsäure, 12,2 mg Pyridoxal-HCL und 0,4 mg Cyanocobalamin normalisierte den Homocysteingehalt des Plasmas [102]. Auch in einer bayerischen Studie von RAUH et al. korrelierte Homocystein invers mit der Konzentration von Vitamin B₁₂ sowie Folat im Blut, außerdem positiv mit der fettfreien Körpermasse und Serum-Kreatinin [74].

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse von 12 randomisierten kontrollierten Studien ergab, dass die tägliche Gabe von 0,5–5 mg Folsäure eine mittlere Reduktion des Homocystein Spiegels um 25 % bewirkte [46]. Der Effekt konnte durch die zusätzliche Gabe von durchschnittlich 0,5 mg Vitamin B₁₂ um 7 % verstärkt werden. Außerdem zeigte sich, dass die Reduktion des Homocystein Spiegels bei hohen Ausgangskonzentrationen effektiver

war. Vitamin B₆ hatte in den ausgewerteten Studien keinen Einfluss auf den Homocystein Spiegel.

Eine gepoolte Analyse von Studien mit jungen Frauen zeigte, dass bei diesem Kollektiv mit Homocystein Spiegeln von im Mittel 8 µmol/l die kombinierte Gabe von Folsäure zusammen mit Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₁₂ zu einer deutlicheren Senkung des Homocystein Spiegels führte als die Gabe von Folsäure allein [12].

Im Zusammenhang mit erhöhten Homocystein Spiegeln werden aber auch genetische Ursachen diskutiert: So sind stark erhöhte Homocystein Spiegel die Folge des Defektes der Cystathionin-β-Synthase (Homocystinurie), während leicht erhöhte Homocystein Spiegel bei Personen auftreten, die homozygot für die thermolabile Variante des Enzyms Methylen-tetrahydrofolatreduktase (MTHFR) sind. Durch einen Basenaustausch von C zu T ist die Aktivität des Enzyms bei diesen Genträgern reduziert. Die homozygote Variante tritt weltweit bei etwa 10 % der Bevölkerung auf, was leicht erhöhte Homocystein Spiegel zur Folge hat. Ca. 40 % sind heterozy-

gote Merkmalsträger und weisen keine erhöhten Homocystein Spiegel auf.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit der in der Nahrung vorkommenden Folate variiert in Abhängigkeit vom Mono-/Polyglutamatverhältnis in beachtlichem Umfang [4]. Während die Monoglutamate nahezu quantitativ resorbiert werden (>90 %), ist die Bioverfügbarkeit der Polyglutamate mit ca. 50 % deutlich geringer [27]. Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung, der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung und der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (D-A-CH) wurde auf Grund der unterschiedlichen Resorption der folatwirksamen Verbindungen der Begriff der Folat-Äquivalente eingeführt, der in Anlehnung an die neue Praxis der USA folgendermaßen definiert wird: 1 µg Folat-Äquivalent wird gleichgesetzt mit 1 µg Nahrungsfolat und entspricht 0,5 µg synthetischer Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure, PGA) [27].

Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit

Mitglieder

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

Gäste

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

Folsäure/Folat und Gesundheit

Schwangerschaft

Neuralrohrdefekte

Neuralrohrdefekte sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Zentralnervensystems. Der Verschluss des Neuralrohres erfolgt bereits 4 Wochen nach der Konzeption (zwischen dem 22. und 28. Schwangerschaftstag) bzw. etwa 6 Wochen nach dem 1. Tag der letzten Menstruation [52]. Bei Störungen des Neuralrohrschlusses kommt es zu Neuralrohrdefekten (NRD) wie Spina bifida, teilweise mit Meningozele oder Meningomyelozele, zu Anecephalien und Enzephalozelen.

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

In Deutschland werden jährlich etwa 470 bis 800 Säuglinge mit NRD lebend geboren, die Häufigkeit liegt damit bei ca. einem Fall pro 1000 Neugeborenen. Bei weiteren 500 Schwangerschaften erfolgt im Falle einer pränatalen Diagnose, die meist durch Ultraschall gestellt wird, ein Abbruch der Schwangerschaft [4]. Bei Frauen, die bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt hatten, ist die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei einer weiteren Schwangerschaft um das 10- bis 20fache erhöht [4, 79].

Bereits 1965 wurde die Rolle der Folsäure bei der Genese von NRD thematisiert [44]. Seit 1981 verdichten sich die Hinweise dafür, dass eine ausreichende Folat-/Folsäureversorgung von Schwangeren während der kritischen Phase des Neuralrohrschlusses das Risiko für Fehlbildungen des Neuralrohres beim Embryo deutlich vermindern kann [18, 21, 77, 91, 100]. Der Mechanismus für den protektiven

Einfluss der Folsäure auf die Entstehung von NRD ist noch nicht geklärt. Möglicherweise spielt das neurotoxische Homocystein eine entscheidende Rolle [4]. Hinweise auf einen solchen Zusammenhang gibt die Tatsache, dass der weit verbreitete Genpolymorphismus C 677 T der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) mit erhöhten Homocysteinspiegeln im Blut einhergeht und bei etwa 10 % der Normalbevölkerung (s. o.), bei Müttern von Kindern mit Spina bifida jedoch häufiger vorkommt [99].

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

Fall-Kontroll-Studien

In 4 von 5 Fall-Kontroll-Studien, in denen ein Multivitaminpräparat mit Folsäure in Höhe von 0,36–0,8 mg pro Tag perikonzeptionell verabreicht wurde, konnte eine Reduktion des NRD-Risikos um 35–75 % nachgewiesen werden [11, 66, 87, 109]. In einer Studie wurde kein Zusammenhang beschrieben [61].

In einer irischen Fall-Kontroll-Studie wurde eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Folatgehalt der Erythrozyten und dem Risiko für NRD gezeigt. Frauen mit dem niedrigsten Folatgehalt (<150 µg/l) in den Erythrozyten hatten ein 8fach erhöhtes Risiko, ein Kind mit NRD zu gebären, als Frauen in der Gruppe mit den höchsten Folatgehalten [22].

Prospektive Kohortenstudien

In einer großen prospektiven Kohortenstudie wurden Frauen in der 16. Schwangerschaftswoche befragt, ob sie Vitaminpräparate mit oder ohne Folsäure eingenommen hatten. Eine Einnahme von folsäurehaltigen Präparaten in den ersten 6 Wochen der Schwangerschaft ging mit einer Risikoreduktion um 70 % einher. Die Einnahme von Folsäure erst ab der 7. Schwangerschaftswoche zeigte keine Risikoreduktion [62].

In einer anderen Studie mit 23 228 Frauen wurde mittels linearer Regression berechnet, dass eine zusätzliche Zufuhr von 500 µg Folat-Äquivalenten pro Tag (Berücksichtigung von Nahrungsfolat und Folsäure aus Supplementen) die Prävalenz von NRD um

0,78 Fälle pro 1000 Geburten reduzierte (95 % CI = 0,47–1,09). Im Vergleich zu der Gruppe der Frauen mit der geringsten Zufuhr an Folat-Äquivalenten (0–149 µg/d) war die NRD-Rate in der Gruppe mit der höchsten Zufuhr $\geq 1\,200$ µg/d um 77 % verringert ($p = 0,016$ für linearen Trend) [63].

Interventionsstudien

CZEJEL et al. [20, 21] führten im Rahmen des Ungarischen Familienplanungsprogramms eine randomisierte, placebo-kontrollierte doppelblinde Studie mit 5 502 schwangeren Frauen durch. Eine Gruppe ($n = 2\,819$) erhielt mindestens 1 Monat vor der Empfängnis sowie mindestens 2 Monate danach ein Multivitaminpräparat mit 800 µg Folsäure, die Kontrollgruppe erhielt ein Präparat, das Kupfer, Mangan, Zink und Vitamin C in Spuren enthielt. In der mit Folsäure supplementierten Gruppe trat kein Fall von NRD auf, während in der Kontrollgruppe 6 Fälle beobachtet wurden ($p = 0,014$) [20, 21]. Die isolierte Gabe einer hohen Dosis an Folsäure (6 mg/d) senkte das Risiko weniger effektiv als die Kombination von Folsäure mit anderen Nährstoffen [19].

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

Wiederholungsrisiko

An der multizentrischen Medical Research Council Vitamin Study, die randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde, nahmen 1 817 Frauen teil, bei denen in einer früheren Schwangerschaft bereits ein NRD aufgetreten war. Die Teilnehmerinnen erhielten täglich 4 mg Folsäure ohne oder mit anderen Vitaminen und behielten dies im Falle einer Schwangerschaft in den ersten 12 Wochen bei. In der Gruppe der Frauen, die Folsäure isoliert oder mit anderen Vitaminen erhalten hatten, war die Rate eines erneuten NRD um 72 % niedriger als in den Gruppen ohne Folsäurezufuhr (Placebo bzw. Multivitamine ohne Folsäure). Andere Vitamine als Folsäure zeigten keinen protektiven Effekt [65].

In einer weiteren, nicht randomisierten Interventionsstudie hatten Frauen, die bereits ein Kind mit NRD geboren hatten, ein um 86 % geringere

res Risiko eines erneuten NRD, wenn sie in der Frühschwangerschaft ein Multivitaminpräparat mit 360 µg Folsäure eingenommen hatten [90]. LAURENCE et al. und VERGEL et al. konnten in zwei weiteren, jedoch kleineren Interventionsstudien zur Sekundärprophylaxe mit 4 bzw. 5 mg Folsäure täglich (perikonzeptionelle Einnahme) Risikoreduktionen von 60 bzw. 100 % erzielen [54, 106].

Da nur etwa 5 % aller NRD-Fälle Wiederholungsfälle sind [98] und viele Frauen ihre Schwangerschaft erst feststellen, wenn die kritische Phase der Neuralrohrstehung bereits abgeschlossen ist, ist eine NRD-Prävention für alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen oder nicht sicher ausschließen können, wichtig.

Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten

Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung möglicherweise auch das Risiko für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten reduziert werden kann. Als mögliche Mechanismen werden eine gestörte Methylierung der DNA sowie teratogene Wirkungen erhöhter Homocysteinpiegel diskutiert [105].

Fall-Kontroll-Studien

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde bei Frauen, die perikonzeptionell ein folsäurehaltiges Multivitaminpräparat einnahmen, ein um 50 % geringeres Risiko festgestellt, ein Kind mit Lip-

penspalte und/oder Gaumenspalte zu gebären, wenn diese die einzige Fehlbildung war [88].

Der Zusammenhang zwischen Polymorphismen der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) und dem Auftreten oraler Spalten wurde in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Trägerinnen des Genotyps MTHFR 677 TT, die perikonzeptionell keine Folsäure aufgenommen hatten oder eine geringe Folataufnahme über die Nahrung zeigten oder auf die beides zutraf, hatten ein erhöhtes Risiko, ein Kind mit Lippen- und/oder Gaumenspalte zu gebären (OR = 5,9; 2,8 bzw. 10,0). Fast 7fach erhöht war dieses Risiko für Mütter mit dem Genotyp MTHFR 1298 CC, die keine Supplemente eingenommen hatten und wenig Folat über die Nahrung aufnahmen (OR = 6,5) [105]. Bei dem Polymorphismus MTHFR A 1298 C ist die Aktivität des Enzyms ebenfalls verringert, jedoch treten keine erhöhten Homocystein-konzentrationen bzw. erniedrigte Folspiegel im Plasma auf.

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

Interventionsstudien

Die Ergebnisse einer Interventionsstudie zeigen, dass die tägliche Einnahme von 10 mg Folsäure plus einem nicht folsäurehaltigen Multivitaminpräparat (Dosierung etwa in Höhe der RDA-Werte) über mindestens 2 Monate vor

sowie 3 Monate nach der Konzeption das Risiko der Wiederholung von Lippenspalten mit oder ohne Gaumenspalte um 65 % reduzierte [97]. Untersucht wurden 221 Mütter, die entweder bereits ein betroffenes Kind hatten oder bei denen Mutter oder Vater selbst eine solche Fehlbildung aufwiesen. Die Vergleichsgruppe bestand aus 1 901 Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Kind mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte, die kein Supplement erhielten.

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

Angeborene Herzfehler

Durch die Gabe von Folsäure bzw. folsäurehaltigen Multivitaminpräparaten scheint auch die Vermeidung angeborener Herzfehler möglich. In der randomisierten Ungarn-Studie fanden CZEIZEL und DUDAS eine 52 %ige Reduktion im Auftreten angeborener kardiovaskulärer Defekte bei Kindern von Müttern, die perikonzeptionell folsäurehaltige Multivitamine eingenommen hatten, im Vergleich zu denen, die ein Placebo bekommen hatten [20]. In einer späteren Studie, die ebenfalls von CZEIZEL durchgeführt wurde, war die Reduktion der Herzfehler signifikant; deutlicher sogar als für NRD [zitiert bei 64].

Eine im Vergleich zur Placebogruppe signifikante Reduktion des Risikos um 35 % für Fehlbildungen der großen Gefäße zeigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie bei Kindern, deren Mütter perikonzeptionell folsäurehaltige Multivitaminpräparate eingenommen hatten [86].

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

Angeborene Fehlbildungen der Harnwege

Bei Müttern, die perikonzeptionell Multivitaminpräparate nahmen, war

Zusammenfassung

Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr

Teil 1: Folsäure und Gesundheit

B. Koletzko, K. Pierzik, München, Bonn

Die zur Gesundheitsprävention empfohlene Folatzufuhr erreicht der Großteil unserer Bevölkerung mit der üblichen Ernährungsweise nicht. Eine angemessene Folatversorgung in der Frühschwangerschaft kann die Häufigkeit angeborener Neuralrohrdefekte (Inzidenz ca. 1,5/1000 Schwangerschaften) um etwa 70–75 % senken, in etwa gleichem Maße werden auch Schwangerschaftsabbrüche auf Grund pränatal erkannter Neuralrohrdefekte vermindert. Tatsächlich erreichen aber nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame perikonzeptionelle Folatzufuhr. Eine Folatsupplementierung erst nach Eintritt der Schwangerschaft, z. B. durch eine Tablettenempfehlung bei der ärztlichen Schwangerschaftsberatung, kommt für eine effektive Prävention meist zu spät. Deshalb ist auch in Deutschland die in anderen Ländern bereits praktizierte gezielte Folsäureanreicherung von Grundlebensmitteln (z. B. Mehl, Salz) dringend wünschenswert. Eine solche breitenwirksame Verbesserung der Folatversorgung lässt weitere gesundheitspräventive Effekte für die Allgemeinbevölkerung erwarten, insbesondere auch eine Senkung der Morbidität und Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Ernährungs-Umschau 51 (2004), S. 264–271

das Risiko für Harnwegsfehlbildungen des Kindes um 85 % reduziert. Dafür wurden 118 Fälle des Washington State Birth Defect Registers (1990–1991) mit 369 Kontrollen ohne Fehlbildungen verglichen [56]. Da die Entwicklung der Harnwege im Gegensatz zum Neuralrohr erst in der 16. bis 20. Schwangerschaftswoche abgeschlossen ist, konnten Li et al. auch dann noch einen Trend für die Reduktion von Fehlbildungen feststellen, wenn folsäurehaltige Multivitaminpräparate erst im 2. Trimester der Schwangerschaft verabreicht worden waren.

Akute lymphoblastische Leukämie

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

Trisomie 21

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

Folsäure-Antagonisten und Schwangerschaft

Die Kausalität der Assoziation von Folat/Folsäure und embryonalen Fehl-

bildungen wurde indirekt durch die Beobachtung bestätigt, dass während der Frühschwangerschaft eingenommene Folsäure-Antagonisten zum gleichen Fehlbildungsmuster führen, wie durch Folsäuresupplementierung bzw. ausreichenden Folatstatus verhindert werden kann: Herzfehler, orale Spalten, Harnwegsfehlbildungen, Neuralrohrdefekte [42, 43]. Wie die Autoren in einer großen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie gezeigt haben, beläuft sich das relative Risiko für die diversen Fehlbildungen auf das 4- bis über 7fache der Kontrollgruppe.

Diese Beobachtungen müssten zur Konsequenz führen, dass Folsäure-Antagonisten während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate nach Möglichkeit vermieden werden. Ist die Einnahme zwingend nötig, sollte sie nur unter gleichzeitiger Verabreichung von 5 mg Folsäure täglich erfolgen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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

Auf diese altbekannten Faktoren können nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aber nur 50 % aller atherosklerotischen Erkrankungen zurückgeführt werden. Inzwischen ist auch die Hyperhomocysteinämie als unabhängiger Risikofaktor atherosklerotischer Erkrankungen anerkannt.

Homocystein als Risikofaktor

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

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

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

So wurde in der Physicians' Health Study auf Grund der Beobachtungen an 14 916 Männern geschätzt, dass 7 % der im Laufe von 5 Jahren aufgetretenen 271 Herzinfarkte auf erhöhte Homocysteinspiegel zurückgeführt werden konnten [92]. In der Framingham Heart Study wurde außerdem ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und Carotis-Stenosierung gezeigt [84].

Eine von BOUSHEY et al. 1995 veröffentlichte Meta-Analyse von 38 zwischen 1988 und 1994 durchgeführten epidemiologischen Studien ergab, dass etwa 10 % des Bevölkerungsrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen auf einen erhöhten Homocysteinspiegel zurückzuführen ist [10]: Eine Erhöhung des Homocysteinspiegels um 5 $\mu\text{mol/l}$ ging mit einer Risikosteigerung um 60 % bei Männern und um 80 % bei Frauen einher. Das ist vergleichbar mit der risikosteigernden Wirkung einer um 0,5 mmol/l erhöhten Cholesterinkonzentration.

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

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

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

Zur Prävalenz erhöhter Homocysteinwerte in Deutschland liegen bisher keine Daten vor. Im Rahmen ei-

nes Bayerischen Gesundheits- und Ernährungssurveys wurden eine Gruppe von 257 Schulkindern sowie ihre Eltern untersucht. Eine moderate Hyperhomocysteinämie (Hcy >15 µmol/l) wurde bei 7 % der Erwachsenen, aber bei keinem der Kinder festgestellt. Männer wiesen signifikant höhere Homocysteinspiegel auf als Frauen (p <0,0001) [74].

Einfluss von Folsäure/Folat auf den Homocysteinspiegel und kardiovaskuläre Erkrankungen

Ursachen einer erhöhten Homocysteinkonzentration können sowohl Enzymdefekte als auch ein Mangel an den Vitaminen B₆, B₁₂ oder Folat sein.

In der Nurses' Health Study, in der Amerikanerinnen 14 Jahre lang regelmäßig zu ihren Ernährungsgewohnheiten und ihrem Gesundheitsstatus befragt wurden, zeigte die Auswertung der Daten von über 80 000 Teilnehmerinnen, dass Frauen mit der niedrigsten Aufnahme an Folat und Vitamin B₆ das höchste Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung aufwiesen. Frauen in der höchsten Quintile der Folat- und Vitamin-B₆-Aufnahme wiesen ein um 45 % reduziertes Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung im Vergleich zu Frauen in der niedrigsten Quintile auf [78].

In einer weiteren großen epidemiologischen Studie aus den USA, der NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study an 9 764 zu Studienbeginn gesunden Teilnehmern, stand die Aufnahme von Folat mit der Nahrung signifikant invers in Beziehung zum Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sowie Schlaganfällen. Eine Zufuhr von mindestens 300 µg Folat täglich bedeutete hier ein um 20 % geringeres Risiko für Schlaganfälle bzw. ein um 13 % niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Personen, die weniger als 136 µg Folat täglich aufnahmen [5].

Im Busselton Health Survey, einer Kohortenstudie des Jahres 1969 mit 29-jährigem Follow Up, konnten die Daten von 1 419 Männern sowie 1 531 Frauen keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen Serum- bzw. Erythrozyten-Folatkonzentration, Vitamin B₁₂ im Serum und der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen liefern [48]. Neben methodischen Schwächen der Studie ist festzuhalten, dass Folat bzw. der direkte inverse Zusammenhang von Folatstatus und Mortalität durch Herz-Kreislauf-Er-

krankungen in den Vordergrund gestellt wurden; nicht die mögliche Reduktion des Risikos für diese Krankheiten über die Senkung erhöhter Homocysteinspiegel. Auch führt ein Folatmangel nicht zwangsläufig zu erhöhten Homocysteinspiegeln.

Erste therapeutische Interventionsstudien mit Patienten nach operativen Eingriffen an den Herzkranzgefäßen zeigten, dass die Senkung des Homocysteinspiegels mit Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ die Restenoserate sowie weitere Komplikationen verringerte [81, 82].

WALD et al. kamen in einer Meta-Analyse auf Grund der Vergleichbarkeit der hochsignifikanten Ergebnisse von genetischen Studien, in denen das Auftreten der Mutation MTHFR C 677 T miteinbezogen wurde, und prospektiven Studien mit unterschiedlichen Einfluss- und Fehlermöglichkeiten sowie den Ergebnissen erster Interventionsstudien zu dem Schluss, dass die Beziehung zwischen Homocystein und kardiovaskulären Erkrankungen kausal ist. Für eine Absenkung des Homocysteinspiegels um 3 µmol/l durch Folsäuregaben errechneten die Autoren eine Risikominderung für koronare Herzkrankheit um 16 % (11–20 %), für tiefe Venenthrombosen um 25 % (8–38 %) und für Hirn-schlag um 24 % (15–33 %) [108].

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

Auf Grund der dargelegten Studienergebnisse und der Tatsache, dass in Deutschland im Jahr 2001 Kreislauf-Erkrankungen für 47,2 % aller Todesfälle verantwortlich waren und damit Todesursache Nummer 1 sind [94], wird die mögliche Relevanz einer adäquaten Folat- bzw. Folsäureaufnahme deutlich, auch wenn die Ergebnisse großer Interventionsstudien zu deren kardioprotektiver Wirkung noch ausstehen. Auf Grund des Mangels an

evidenzbasierten Daten sind bisher nur Analogieschlüsse zu einem möglichen präventiven Potenzial möglich. Die Ergebnisse derzeit laufender Interventionsstudien bleiben abzuwarten.

Maligne Erkrankungen

Es wird diskutiert, ob Folat auf Grund seiner Bedeutung für die DNA-Methylierung und die DNA-Strangstabilität über die Reparatur von DNA-Strangbrüchen vor Krebserkrankungen schützen kann [4, 14]. Die Bedeutung dieser Mechanismen wird durch die auf epidemiologischen Untersuchungen beruhende Beobachtung gestützt, dass bei dem weit verbreiteten Polymorphismus des Enzyms Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) das relative Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, erhöht ist. Ein inadäquater Folatstatus spielt dabei eine entscheidende Rolle.

MTHFR katalysiert die Reaktion, die vorgibt, ob Folat für die biologische Methylierung oder für die Nukleotidsynthese verwendet wird [14].

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

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

In der Nurses' Health Study mit über 88 000 Frauen war die Einnahme von Multivitaminpräparaten mit mehr als 400 µg Folsäure über mehr als 15 Jahre mit einer 75%igen Risikoreduktion für Dickdarmkrebs assoziiert [38].

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Folatstatus und Pankreas-krebs bei 29 133 finnischen Rauchern im Alter von 50–69 Jahren [95]. Einbezogen wurden 126 Personen, die

während der Beobachtungszeit Krebs des exokrinen Pankreas entwickelten, sowie 247 Kontrollen. Es wurde ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Serumfolat-Konzentration und dem Risiko für Pankreaskrebs beobachtet.

Depressionen und Demenzzustände im Alter

In Deutschland leben gegenwärtig fast 1 Million Demenzzranke; zwei Drittel von ihnen sind von der Alzheimer Krankheit betroffen. Jährlich treten mehr als 200 000 Neuerkrankungen auf. Basierend auf Vorausberechnungen der Bevölkerungsentwicklung (zunehmende Zahl älterer Menschen) wird davon ausgegangen, dass sich die Zahl der Demenzzranke bis zum Jahr 2050 auf mehr als 2 Millionen Krankheitsfälle erhöht, sofern kein Durchbruch in Prävention und Therapie gelingt [24].

Hinweise einer möglichen präventiven Bedeutung von Folatverbindungen finden sich sowohl für kognitive Beeinträchtigungen im Alter, wie die Altersdemenz, als auch für depressive Störungen. Studien weisen darauf hin, dass auch hier erhöhte Homocysteinspiegel in der Pathogenese eine Rolle spielen könnten, so dass ein Mangel an den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folat mögliche Risikofaktoren darstellen [4]. Auch wenn Interventionsstudien noch fehlen, weisen epidemiologische Studien auf Zusammenhänge zwischen der Folatversorgung und kognitiven Erkrankungen hin. In der Framingham Studie entwickelten von 1092 Teilnehmern 111 eine Demenz. Eine Hyperhomocysteinämie (Homocysteinspiegel >14 µmol/l) war mit einem 2fach erhöhten Alzheimerisiko verbunden. Ein Anstieg der Konzentration um 5 µmol/l führte zu einer signifikanten 40 %igen Erhöhung des Demenz-Risikos, während das Alzheimer-Risiko um 80 % erhöht war [85].

Des Weiteren fand sich in einer Studie an 213 Patienten, die wegen depressiver Störungen in medikamentöser Behandlung waren, ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Folatspiegeln und dem Auftreten melancholischer Depressionen. Ein niedriger Folatstatus bedeutete hier außerdem eine verminderte Reaktion auf das Antidepressivum. Ursache sind unter Umständen Störungen im Einkohlenstofftransfer, die die Pathogenese depressiver Zustände beeinflussen [2, 32].

Literatur:

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

- keit potentiell vermeidbarer Fälle. *Kinderärztliche Praxis* 1, 10-15, 1997
37. *Genzel-Boroviczeny O, Hachmeister A, von Kries R*: Unverändertes Risiko für Neuralrohrdefekte. Mangelhafte Umsetzung der Empfehlungen zur Folsäureprophylaxe in der Frühschwangerschaft. *Kinderärztliche Praxis* 1, 6-9, 1997
 38. *Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC*: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 129, 517-524, 1998
 39. *Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K et al.*: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 277, 1775-1781, 1997
 40. *Hartridge T, Illing HM, Sandy JR*: The role of folic acid in oral clefting. *Brit J Orthodontics* 26, 115-120, 1999
 41. *Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA*: Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 143, 1229-1234, 1996
 42. *Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA*: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 343, 1608-1614, 2000
 43. *Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA*: Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 153, 961-968, 2001
 44. *Hibbard ED, Smithells RW*: Folic acid metabolism and human-embryopathy. *Lancet* 1, 1254, 1965
 45. *Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M, Bunout D*: The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 132, 289-291, 2002
 46. *Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration*: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 316, 894-898, 1998
 47. *Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LC*: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 285, 2981-2986, 2001
 48. *Hung J, Beilby JP, Knuiiman MW, Divitini M*: Folate and vitamin B-12 and risk of fatal cardiovascular disease: cohort study from Busseton, Western Australia. *BMJ* 326, 131-134, 2003
 49. *Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH*: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *New Eng J Med* 340, 1449-1454, 1999
 50. *James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafaya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW*: Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 67, 495-501, 1999
 51. *Kadir RA, Economides DL*: Neural tube defects and periconceptional folic acid. *CMAJ* 167, 255, 2002
 52. *Koletzko B, von Kries R*: Prevention of neural tube defects by folic acid administration in early pregnancy. Joint recommendations of the German Society of Nutrition, Gynecology and Obstetrics, Human Genetics, Pediatrics, Society of Neuropediatrics. *Gynäkolog Geburtshilfliche Rundschau* 35, 2-5, 1995
 53. *Koletzko B, von Kries R*: Folanreicherung von Getreideprodukten zur Prävention angeborener Fehlbildungen und vaskulärer Erkrankungen. Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkunde* 3, 286-287, 2000
 54. *Laurence KM, James N, Miller M, Tennant G, Campbell H*: Double-blind randomized controlled trial treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *BMJ* 282, 1509-1511, 1981
 55. *Lewis CA, Pancharuniti N, Sauberlich HE*: Plasma folate adequacy as determined by homocysteine level. *Ann N Y Acad Sci* 669, 360-362, 1992
 56. *Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hichok DE, Fantel AG, Weiss NS*: Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiol* 6, 212-218, 1995
 57. *Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng JC, Erickson JD, Wang Y*: Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 361, 380-384, 2003
 58. *Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C*: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Chichester, UK, 2003. Auch unter: <http://www.cochrane.org>
 59. *Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM*: Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular disease. Statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 99, 178-182, 1999
 60. *Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD*: Spina bifida and anencephaly prevalence - United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep* 51, 9-11, 2002
 61. *Mills J, Rhoads G, Simpson J, Cunningham G, Conley M, Lassman M, Walden M, Depp O, Hoffmann H*: The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. *N Engl J Med* 321, 430-435, 1989
 62. *Milunsky A, Jick H, Jick S, Bruell C, MacLaughlin D, Rothmann K, Willett W*: Multivitamin/Folate acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 262, 2847-2852, 1989
 63. *Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A*: Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology* 14, 200-205, 2003
 64. *Moyers S, Bailey LB*: Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev* 59, 215-235, 2001
 65. *MRC Vitamin Study Research Group*: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338, 131-137, 1991
 66. *Mulinaire J, Cordero J, Erickson J, Berry R*: Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 260, 3141-3145, 1988
 67. *Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B*: Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatric Psychiatry* 16, 609-614, 2001
 68. *Oakley GP*: Delaying folic acid fortification of flour. *BMJ* 324, 1348-1349, 2002
 69. *Persad VL, van den Hof MC, Dubé JM, Zimmer P*: Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Can Med Assoc J* 167, 241-245, 2002
 70. *Phillips MD*: Interrelated risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 95, 1749-1751, 1997
 71. *Pietrzik K*: Homocystein und Folsäure. Eine alte Beziehung in neuem Licht. *BASF Health & Nutrition Transfer*, 1998
 72. *Pietrzik K, Prinz-Langenohl R, Dierkes J*: Die Beeinflussung des Homocysteinspiegels durch nutritive Gaben der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure. *Vitaminspur* 10, 150-154, 1995
 73. *Quinlivan EP, Gregory JF 3rd*: Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 77, 221-225, 2003
 74. *Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dorr HG, Sonnichsen A, Koletzko B*: Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 20, 409-418, 2001
 75. *Ray JG, Meier CM, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC*: Association of neural tube defects and folic acid fortification in Canada. *Lancet* 360, 2047-2048, 2002
 76. *Reynolds E, Silleneeder M*: Fortification of flour with folic acid. *BMJ* 324, 918, 2002
 77. *Rieder MJ*: Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid. *Clin Perinatol* 21, 483-503, 1994
 78. *Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ*: Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 279, 359-364, 1998
 79. *Rinke U, Koletzko B*: Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 91, 30-37, 1994
 80. *Rösch C, Lehmann R, Kötz K, Steinbicker V*: Folsäure und Schwangerschaft. *Ernährungs-Umschau* 46, 10-12, 1999
 81. *Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM*: Decreased rate of coronary stenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 345, 1593-1600, 2001
 82. *Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM*: Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 288, 973-979, 2002
 83. *SCF (Scientific Committee on Food)*: Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UP-PLEV/18 Final, November 2000, expressed October 2000. Unter: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf. Zugang: März 2003
 84. *Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg ICH*: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *New Eng J Med* 332, 286-291, 1995
 85. *Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg ICH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA*: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346, 476-483, 2002
 86. *Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD*: Periconceptional vitamin use and reduced risk of conotruncal and limb defects in California. *Teratology* 49, 372, 1994 (Abstr.)
 87. *Shaw GM, Schaffer D, Velie E, Morland K, Harris J*: Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidem* 6, 219-226, 1995a
 88. *Shaw GM, Lammer EJ, Wassermann CR, O'Malley CD, Tolarove MM*: Risks of orofacial

- clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 346, 393-396, 1995b
89. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM: Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet* 119A, 137-140, 2003
90. 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 für prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1, 1027-1031, 1983
91. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW: Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 56, 911-918, 1981
92. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268, 877-881, 1992
93. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M für die DACH-Liga Homocystein: Konsensuspapier der DACH-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein und Folsäure bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen - Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiologie* 10, 190-199, 2003
94. Statistisches Bundesamt: Jeder zweite Gestorbene erlag im Jahr 2001 einer Kreislauferkrankung. Pressemitteilung vom 13. Januar 2003. Unter: <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2003/p0130092.htm>. Zugang: Juni 2003
95. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartmann TJ, Tangrea JA, Rautalahti M, Selhub J, Virtamo J, Taylor PR: Pancreatic cancer risk and nutrition related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 91, 535-541, 1999
96. Thompson JR, Fitz Gerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK: Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 358, 1935-1940, 2001
97. Tolarova M, Harris J: Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high dose folic acid and multivitamins. *Eur J Clin Invest* 29, 1003-1009, 1995
98. Tönz O: Folsäureprophylaxe - nicht nur zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Gyn* 4, 272-280, 1999
99. Tönz O: Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäure-Prophylaxe. *Schweiz Med Forum* 13, 303-310, 2002
100. Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O: Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Med Wochenschr* 126, 177-187, 1996
101. Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J: Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 276, 1879-1185, 1996
102. Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PF: Vitamin B₁₂, vitamin B₆, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 57, 47-53, 1993
103. U.S. Food and Drug Administration: Folic Acid Fortification. February 1996. Unter: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/wh-folic/html/updated1>. Zugang: März 2003
104. U.S. Food and Drug Administration: How folate can help prevent birth defects. July 1996, revised February 1999. Unter: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/fda-folic.html>. Zugang: März 2003
105. Van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, Ocké MC, Zielhuis GA, Goorhuis-Brouwer SM, van der Biezen J, Kuijpers-Jagtman A, Steegers-Theunissen RPM: Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol* 157, 583-591, 2003
106. Vergel R, Sanchez L, Heredero B, Rodriguez P, Martinez A: Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagnosis* 10, 149-152, 1990
107. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Nilsen RM, Ronning T, Baste V, Daltveit AK: Preconceptional folate use and risk of a multiple birth. *J Inher Metab Dis* 26, Suppl. 1, 41, 2003
108. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325, 1202-1206, 2002
109. Werler MM, Shapiro S, Mitchell A: Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 269, 1257-1261, 1993
110. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, Sever LE, Miller LA, Meaney FJ, Levitt M: Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 66, 33-39, 2002
111. Wright AJA, Finglas PM, Southon S: Proposed mandatory fortification of the UK diet with folic acid: have potential risks been underestimated. *Trends Food Science & Technology* 12, 313-321, 2002
112. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovanucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 281, 1632-1637, 1999

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital
Klinikum der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Lindwurmstr. 4
80336 München
E-Mail: Claudia.Wellbrock@med.uni-muenchen.de