



FOLSÄURE

KURZASSESSMENT



1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Fragestellung.....	3
3	Kurzbericht	4
4	Folsäure	6
4.1	Folat – Vitamin	6
4.2	Folatvorkommen in der Nahrung	6
4.3	Bioverfügbarkeit.....	6
4.4	Folsäuremangel - Neuralrohrdefekte	7
5	Critical appraisal	8
6	Supplementierungsstrategien.....	10
7	Strategien zur Anreicherung von Lebensmitteln.....	12
8	Public Health - Initiativen.....	14
9	Zusammenfassung.....	15
10	Literatursuche	18
11	Empfehlungen	19
11.1	DACH- Empfehlungen	19
11.2	Internationale Empfehlungen	20
12	Referenzen.....	21



2 Fragestellung

Es soll Stellung genommen werden zu Auswirkungen des Mangels an Folsäure, insbesondere im Hinblick auf das Schwangerenvorsorgeprogramm (Mutter-Kind-Pass)

- zur Neugestaltung des Mutter-Kind-Passes mit Erweiterung des Aspektes der Folsäure.

Es soll Stellung genommen werden zu Interventionen betreffend Folsäuremangel aus Public Health Sicht

- zu bundesweiten, insbesondere bewusstseinsbildenden Maßnahmen,
- zu den Vorteilen und Risiken einer Folsäure Anreicherung von Nahrungsmitteln,
- zu einer Folsäure Anreicherung bundesweit und im Rahmen der Europäischen Union.

3 Kurzbericht

Folsäure oder Folat ist ein wasserlösliches B-Vitamin und spielt eine Schlüsselrolle bei Stoffwechselfvorgängen, in erster Linie bei der Zellerneuerung und dem Zellwachstum. Folate kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor, die Bioverfügbarkeit der in der Nahrung vorkommenden Folate variiert in Abhängigkeit vom Mono-Polyglutamatverhältnis in beachtlichem Umfang.

Im Ernährungsbericht 2000 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung¹ wird die Versorgung der Bevölkerung mit Folat als unzureichend angesehen. Aufgrund der ähnlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten kann der Schluss gezogen werden, dass die empfohlene Folatzufuhr auch in Österreich mit der heute üblichen Ernährungsweise von einem großen Teil der Bevölkerung nicht erreicht wird.

Der Mangel an Folsäure in der Frühschwangerschaft kann Missbildungen der Wirbelsäule, sog. Neuralrohrdefekte, zur Folge haben. Im deutschen Sprachgebiet ist mit 1 Neuralrohrdefekt auf 1000 Geburten zu rechnen, das Wiederholungsrisiko liegt bei 3%, nach zweimaligem Auftreten bei 10%. Der Neuralrohrdefekt entsteht während der vierten Gestationswoche. Die Inzidenz der Spina bifida variiert weltweit zwischen 0,3 und 4 pro 1.000 Geburten. Weltweit sind jedes Jahr etwa 300.000 bis 400.000 Kinder betroffen, in Österreich sind es 70 bis 80.

Die DACH Gesellschaft² empfiehlt Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, zusätzlich 400 Mikrogramm in Form von Tabletten aufzunehmen und dies in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten beizubehalten. Für Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit einem Neuralrohrdefekt des Embryos oder Kindes hatten, empfiehlt das Center for *Disease Control and Prevention* (CDC)³ in einer Guideline 1991 die Erhöhung der täglichen Einnahme von Folsäure auf 4000 Mikrogramm, beginnend ein Monat vor der Konzeption bis zum Ende des 1. Trimenons.

Evidenzbasiert ist, dass eine perikonzeptionell ausreichende Folsäureversorgung die Prävalenz von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen signifikant senken kann.⁴ Bezüglich einer minimalen effektiven täglichen Dosis gibt es keine evidenzbasierte Empfehlung, 0,36 mg. bis 4 mg Folsäure hat sich in den Studien als wirksam erwiesen.

Das Wissen um die Bedeutung von Folsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter - untersucht in mehreren Studien in unterschiedlichen Ländern - ist als gering anzusehen; noch geringer verbreitet ist die perikonzeptionell supplementäre Einnahme von Folsäure. Die stärksten Vorhersageparameter für eine nicht durchgeführte supplementäre perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure ist schlechter Bildungsstatus, Immigrantensstatus, junges Alter der Mutter, ungeplante Schwangerschaft ohne Partner.



Der Vorschlag des Vorarlberger aks das Schwangerenvorsorgeprogramm (Mutter-Kind-Pass) um den Aspekt der Folsäure zur Neugestaltung des Mutter-Kind-Passes zu erweitern, ist kritisch zu sehen, da eine Substitution mit Folsäure bereits vor einer tatsächlich eingetretenen Schwangerschaft erfolgen muss. Eine Folat-supplementierung erst nach Eintritt der Schwangerschaft, bei der ärztlichen Schwangerschaftsberatung, ist für eine effektive Prävention zu spät. Es ist daher essentiell, dass Informations- und Beratungsangebote vor Eintritt einer Schwangerschaft an betroffene Frauen herangetragen werden, insbesondere an junge Frauen, Immigrantinnen und Frauen mit niedrigem Bildungsstatus. Studien haben gezeigt, dass entsprechende, insbesondere bewusstseinsbildende Maßnahmen zu einem Anstieg des Problembewusstseins und zu einer vermehrten zusätzlichen Einnahme von Folsäure führen, aber in keiner Studie waren die Raten nach der Kampagne höher als 50%.

Eine Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln wäre in Österreich, wie in anderen Ländern, denkbar. Bestimmte Lebensmittel sind bereits derzeit mit unterschiedlichen Folsäuremengen angereichert. Da nicht alle Bevölkerungsgruppen diese Lebensmittel regelmäßig essen, ist es wirkungsvoller und zielführender, ausgewählte Grundnahrungsmittel wie Mehl bzw. Brot oder Speisesalz mit Folsäure anzureichern, in Analogie zur Jodierung des Speisesalzes. In den USA ist diese Praxis erfolgreich, seit der obligatorischen Anreicherung von Mehl ist die Rate von Neuralrohrdefekten um 19 bis 23 Prozent gesunken. Bedenken in Bezug auf eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure betreffen die mögliche Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels, der in subklinischer Form vor allem bei älteren Menschen auftritt. Das *Scientific Committee on Food* der Europäischen Kommission (SCF) hat daher für Folsäure einen „upper safe level of intake“ von 1 mg/tgl definiert,⁵ sodass auch bei älteren Menschen der Nutzen einer Anreicherung von Lebensmitteln größer ist als das Risiko.⁶ Eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure, wie sie vom Vorarlberger Landtag und auch vom *Deutschen Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit* in ihrem Konsensuspapier⁷ vorgeschlagen wird, sollte erst nach Evaluierung aller Risiken und Benefits empfohlen werden.

4 Folsäure

4.1 Folat – Vitamin

Folsäure ist ein wasserlösliches Vitamin, das in den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts entdeckt und in seiner Struktur aufgeklärt wurde. Für die Vitaminwirkung sind verschiedene Folatverbindungen verantwortlich. Natürliche Folate sind Pteroylpolyglutamate; synthetisch hergestellte, in Arzneimitteln und zur Nahrungsergänzung eingesetzte Folsäure zählt zu den Pteroylmonoglutamaten. Sie stellen die Form des Vitamins mit der höchsten Oxidationsstufe dar. Folsäure spielt eine Schlüsselrolle bei Stoffwechselfvorgängen, und ist in erster Linie für die Zellerneuerung und das Zellwachstum verantwortlich. Das Vitamin ist für die Synthese von Nukleinsäuren erforderlich, daher sind Gewebe, die sich schnell teilen und erneuern, besonders auf ausreichend Folsäure angewiesen. Dazu zählen Knochenmark und Schleimhäute, bei der Blutbildung steht es in enger Verbindung mit Vitamin B12 und Eisen, bei anderen Stoffwechselfaufgaben mit Vitamin B6 und B12.

4.2 Folatvorkommen in der Nahrung

Folate kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor. Vor allem Blattgemüse weisen einen hohen Gehalt auf. Gute Folatquellen sind Spinat, Salate, Weißkohl, Tomaten, Orangen, Leber und Getreide. Mit der heute üblichen Ernährungsweise werden frisches Obst und Gemüse in zu geringen Mengen verzehrt; die Versorgung der Bevölkerung mit Folat wird als unzureichend angesehen.⁸ In der Nahrung liegen Folate zum großen Teil als Pteroylpolyglutamate vor, diese müssen zunächst zu Pteroylmonoglutamaten hydrolysiert werden, bevor sie im Darm hauptsächlich durch aktiven Transport resorbiert werden. Es besteht eine enge Verbindung des Folatstoffwechsels mit dem des Homocysteins.

4.3 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit der in der Nahrung vorkommenden Folate variiert in Abhängigkeit vom Mono-Polyglutamatverhältnis in beachtlichem Umfang. Während die Monoglutamate nahezu quantitativ resorbiert werden (> 90 Prozent), ist die Bioverfügbarkeit der Polyglutamate mit circa 50 Prozent deutlich geringer. Aufgrund der Wasserlöslichkeit von Folsäure ist keine Hypervitaminose bekannt.

Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung, der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung und der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (DACH) wurde aufgrund der



unterschiedlichen Resorption der folatwirksamen Verbindungen der Begriff der Folat-Äquivalente eingeführt, der in Anlehnung an die neue Praxis in den USA⁹ folgendermaßen definiert wird: 1 µg Folat Äquivalent = 0,5 µg freie Folsäure (Pteroylmonoglutamat) = 1 µg Nahrungsfolat (Pteroylpolyglutamate)^{10,11}

4.4 Folsäuremangel - Neuralrohrdefekte

Der Mangel an Folsäure in der Frühschwangerschaft kann Missbildungen zur Folge haben, es besteht das Risiko, dass sich die Wirbelsäule nicht vollständig schließt oder sogar ganz offen bleibt, sog. Neuralrohrdefekte. Unter den dorsalen Schluss-Störungen werden Anenzephalie, Enzephalozele und Spina bifida zusammengefasst. Im deutschen Sprachgebiet ist mit 1 Neuralrohrdefekt auf 1.000 Geburten zu rechnen, das Wiederholungsrisiko liegt bei 3%, nach zweimaligem Auftreten bei 10%. Der Neuralrohrdefekt entsteht während der vierten Gestationswoche. Die Inzidenz der Spina bifida variiert weltweit zwischen 0,3 und 4 pro 1.000 Geburten. "Anenzephalie" ist eine letale, angeborene Anomalie, bei welcher der größte Teil des Gehirngewebes sowie die Schädeldecke fehlen. Die meisten Feten mit Anenzephalus sind Totgeburten oder versterben kurz nach der Geburt. Die Inzidenz dieser Störung variiert weltweit stark nach Geschlecht, Rasse und geographischer Lage zwischen 1 und 6,7 pro 1.000 Geburten. Mädchen sind annähernd doppelt so häufig betroffen wie Knaben. Weltweit sind jedes Jahr etwa 300.000 bis 400.000 Kinder betroffen, in Österreich sind es 70 bis 80.

5 Critical appraisal

Mit der Suchstrategie in Medline, Pubmed, „folic acid and spina bifida“ im Zeitraum von 1990 bis 2004 finden sich 194 Treffer, nach Einschränkung auf Artikel mit Abstracts finden sich 169 Treffer, nach Einschränkung auf Randomized Controlled Trial finden sich 6 Treffer, in Related Articles finden sich weitere mehrere hundert Studien. Übereinstimmend wurde in den meisten Studien nachgewiesen, dass embryonale Neuralrohrdefekte durch supplementäre Folsäuregabe verhindert werden können und dass bei Frauen, die perikonzeptionell (4 Wochen vor bis 8 Wochen nach der Konzeption) Folsäure einnehmen, die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Neuralrohrdefekt zu gebären, deutlich geringer ist.

In der Cochrane Library findet sich unter „Folic Acid“ ein Review „Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects“.¹² Die Resultate aus 4 randomisierten klinischen Studien sind folgende: Perikonzeptionelle Folsäuregabe reduziert deutlich die Prävalenz von Neuralrohrdefekten: relatives Risiko (RR) 0,28 (95% Konfidenz Intervall (CI) 0,13, 0,58). Die Risikoreduktion besteht sowohl für erstmalig auftretende Neuralrohrdefekte RR 0,07 (95% CI 0,00, 1,32) als auch für wiederholt auftretende Neuralrohrdefekte RR 0,31 (95% CI 0,14, 0,66). Die number needed to treat (NNT) für die Prävention eines Neuralrohrdefekte ist 847.

Die verabreichte Folsäuredosis in den Studien wird mit 0,36 mg/tgl bis 4 mg/ tgl angegeben. Es wird als nicht wahrscheinlich angesehen, dass in Zukunft Studien die minimale effektive Dosis identifizieren werden können. Eine Evidenz zur Effektivität von Multivitaminen in der Prävention von wiederholt auftretenden Neuralrohrdefekten ist nur in 2 Studien gegeben.

In einer australischen Studie wurden bei 1.197 Frauen, bevor sie eine schriftliche Information zu Folsäure und Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten erhielten, Interviews geführt, 12,4% dieser Frauen war der Zusammenhang zwischen Folsäure und Neuralrohrdefekten bekannt. In einem zweiten Interview danach gab es nicht nur einen signifikanten Anstieg des Problembewusstseins von 3,4% ($p = 0,02$) sondern auch einen signifikanten Anstieg von 4,0% betreffend Einnahme von Folsäure. Allerdings nur 70% der Frauen, die den Zusammenhang zwischen Folsäure und Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten kannten, wussten auch, dass für eine effektive Prävention Folsäure perikonzeptionell genommen werden muss.

In Österreich wurde im Jahr 2000 ebenfalls eine Studie¹³ zur Situation der Folsäuresubstitution bei Schwangeren in einer regionalen Untersuchung im Raum St. Pölten publiziert. Mittels standardisierten Fragebogen wurden Frauen, die zwischen dem 1.12.1997 und 31.3.1998 ein Kind im Krankenhaus St. Pölten zur Welt brachten, zu Wissen und supplementärer perikonzeptioneller Einnahme von Folsäure befragt, 238 Frauen nahmen daran teil, 234 der Fragebögen wurden analysiert, 57 (24%) nahmen Folsäure während der Schwangerschaft, jedoch 33 von diesen 57 begannen



erst nach der 12. Schwangerschaftswoche. 38% der Frauen wussten von dem präventiven Effekt von Folsäure in Bezug auf fetale Neuralrohrdefekte.

In einem kanadischen Review¹⁴ wurden 52 Studien inkludiert, in 49 Studien wird die berichtete Rate von perikonzeptionell eingenommener supplementärer Folsäure mit 0,5% bis 50% angegeben. Schlechter Bildungsstatus, Immigrantensstatus, junges Alter der Mutter, ungeplante Schwangerschaft ohne Partner waren die stärksten Vorhersageparameter für eine nicht durchgeführte supplementäre Einnahme von Folsäure perikonzeptionell.

In vier Studien wurde der Einfluss von Massenmedienkampagnen über die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme untersucht, die berichteten Raten stiegen signifikant um den Faktor 1,7 bis 7,2, aber in keiner Studie waren die Raten nach der Kampagne höher als 50%.

6 Supplementierungsstrategien

Gesunde Jugendliche und Erwachsene sollten gemäß den DACH-Referenzwerten täglich 400 Mikrogramm Nahrungsfolat zu sich nehmen.

Im Jahr 2000 haben sich die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), die Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), die Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE) sowie die Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) zum ersten Mal auf gemeinsame Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr geeinigt. In Anlehnung an die üblichen Kennzeichen der beteiligten Länder (Deutschland = D; Österreich = A; Schweiz = CH) werden die neuen Referenzwerte als DACH-Referenzwerte¹⁵ bezeichnet.

Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, sollten zusätzlich 400 Mikrogramm in Form von Tabletten aufnehmen und dies in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten beibehalten. In den weiteren Schwangerschaftsmonaten und der Stillzeit lautet die Empfehlung, insgesamt 600 Mikrogramm pro Tag aufzunehmen.

Die Empfehlung der American Academy of Pediatrics¹⁶ ist die tägliche Einnahme von 400 Mikrogramm Folsäure von Frauen im gebärfähigen Alter zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten. Für Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit einem Neuralrohrdefekt des Embryos oder Kindes hatten, empfiehlt das Center for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁷ die Erhöhung der tägliche Einnahme von Folsäure auf 4000 µg, beginnend ein Monat vor der Konzeption bis zum Ende des 1. Trimenons.

Die Empfehlungen des Institute of Medicine¹⁸ (RDA = Recommended Dietary Allowance) sind für Männer und Frauen 400 µg/tgl. mit der Nahrung aufgenommenes Folsäureäquivalent. Zur Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten für Frauen, die schwanger werden wollen, wird eine tägliche Aufnahme von 400 µg Folsäure durch angereicherte Nahrung, Nahrungszusatz oder spezieller folsäurereicher Diät empfohlen.

Im „Report on periconceptional Folic acid supplementation for Austria“¹⁹ im Rahmen eines EU Projektes 2001, wird festgestellt, dass in Österreich keine offizielle Empfehlung des Bundes zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme vorliegt.

1998 wurde von der Österreichischen Pädiatrischen Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für pränatale und perinatale Medizin²⁰ eine Empfehlung ausgesprochen, dass alle Frauen, die eine Schwangerschaft planen, schon vor der Konzeption 0,4 mg Folsäure täglich zu sich nehmen sollten. Frauen, die bereits schwanger sind, sollten innerhalb der ersten 4 Wochen der Schwangerschaft Folsäure nehmen, bis zur 8. Schwangerschaftswoche. Für Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit einem Neuralrohrdefekt des Embryos oder



Kindes hatten, wird die perikonzeptionelle Folsäureeinnahme von 4 mg täglich empfohlen.

7 Strategien zur Anreicherung von Lebensmitteln

Im „Report on Periconceptional Folic Acid Supplementation for Austria“²¹ von Prof. Andrea Berghold und Prof. Häusler wird festgestellt, dass es in Österreich keine offizielle Empfehlung oder Maßnahmenprogramm des Bundes zur Anreicherung der Nahrung mit Folsäure gibt.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin²² befürwortet, Lebensmittel gezielt mit Folsäure zur Verringerung von Neuralrohrdefekten anzureichern, da ein großer Teil der Bevölkerung die Zufuhrempfehlungen für Folat nicht erreicht und nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter den Empfehlungen zur Supplementierung von 400 µg Folsäure pro Tag folgen.

In einem Dokument der Food and Drug Administration vom 29. 2. 1996, herausgegeben vom U.S. Department of Health and Human Services²³ mit dem Titel „Folic Acid to Fortify U.S. Food Products to Prevent Birth Defects“ wird bekannt gegeben, dass mit 1.1.1998 U.S. Nahrungsmittelprodukte mit Folsäure angereichert werden, um kindliche Missbildungen zu verhindern. Seither sind in den USA alle Hersteller verpflichtet, standardisierte – also bereits mit Mikronährstoffen angereicherte – Mehle, Brote, Stärkemehle, Mais, Maismehle, Reis und Nudelprodukte zusätzlich mit Folsäure anzureichern.

Seit dem Zeitpunkt der Folsäureanreicherung wurde ein Absinken der Neuralrohrdefekte um 19 bis 23 Prozent berichtet.²⁴ In dem HTA Report²⁵ „Folic acid fortification of grain“ aus dem Jahr 2000 wurde eine Kosten-Effektivitätsanalyse durchgeführt, die zu dem Schluss kommt, dass in den Vereinigten Staaten ein ökonomischer Benefit durch die Folsäureanreicherung von Mehl durch die Verhinderung von sehr kostenintensiven Fehlbildungen, wie Neuralrohrdefekten, erzielt wird.

In Australien und Großbritannien wird die Maßnahme der Mehlanreicherung auf freiwilliger Basis propagiert. In Großbritannien läuft derzeit eine groß angelegte Kampagne, mit dem Ziel die Folsäure-Einnahme ins öffentliche Bewusstsein zu rücken. Alle Haferflocken und Müslis von *Sainsbury's* und *Tescos's*, haben eine blaue Kennzeichnung mit einem F, womit darauf hingewiesen wird, dass diese „Fortified with Folic Acid“ sind.

Die Arbeitsgruppe „Folsäure-Prophylaxe“ der Eidgenössischen Ernährungs-kommission der Schweiz spricht sich für die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels als effektivste Form der Prophylaxe aus.²⁶

Bedenken in Bezug auf eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure betreffen die mögliche Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels, der in subklinischer Form vor allem bei älteren Menschen auftritt. Nach länger bestehendem Mangel an Folat oder Vitamin B12 entwickelt sich die so genannte megaloblastische Anämie,

die neurologische Komponente des Vitamin-B12-Mangels ist jedoch durch Folsäure nicht beeinflussbar. Aufgrund dieser Zusammenhänge spricht man von der Gefahr eines durch Folsäure maskierten Vitamin-B12-Mangels.

Daher setzte man in den USA den „tolerable upper intake level“ für die Aufnahme synthetischer Folsäure auf 1 mg/tgl., da bis zu dieser Höhe die Gefahr der Maskierung eines Vitamin B12-Mangels vernachlässigbar ist.²⁷ Auch das Scientific Committee on Food der Europäischen Kommission (SCF) hat für Folsäure einen „upper safe level of intake“ von 1 mg/tgl. definiert.²⁸ Dagegen unterliegt die Zufuhr von Nahrungsfolat keiner Begrenzung.²⁹

Die britische Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM)³⁰ geht davon aus, dass eine tägliche Zufuhr von 1,55 mg Gesamfolat aus Supplementen und Nahrung keine negativen Effekte hervorruft.

Davon abgesehen wurde bereits 1996 postuliert, dass auch bei älteren Menschen der Nutzen einer Anreicherung von Lebensmitteln größer ist als das Risiko.³¹ Eine mögliche zusätzliche Option würde in diesem Zusammenhang die Anreicherung ausgewählter Grundnahrungsmittel mit Folsäure und Vitamin B12 darstellen.

Ein weiterer Punkt betrifft eine mögliche Interferenz mit antiepileptisch wirkenden Medikamenten. Erhöhte Folsäuregaben (> 1 mg) können bei Epileptikern epileptogen wirken und die Wirkung von Antiepileptika abschwächen.³² Mögliche, hieraus resultierende Gefahren durch Folsäureanreicherung werden aber als unwahrscheinlich eingestuft.³³

Shaw et al. prüften, ob die Einführung folsäureangereicherten Mehls in den USA im Januar 1998 zu einem Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften geführt hat. Sie analysierten mehr als 2.500.000 Geburten und kamen zu einem negativen Ergebnis.³⁴ Auch die Food and Drug Administration (FDA) verneint in einer Stellungnahme einen Zusammenhang zwischen der perikonzeptionellen Gabe von Folsäure und Mehrlingsschwangerschaften.³⁵ Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es daher keine überzeugenden Hinweise, dass die perikonzeptionelle Gabe von Folsäure oder Multivitaminen zu einer Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften führt.



8 Public Health - Initiativen

Im „Report on Periconceptional Folic Acid Supplementation for Austria“³⁶ wird festgestellt, dass es in Österreich keine offizielle Gesundheitsinformationsinitiative für Frauen über die Bedeutung von Folsäure in der Risikoreduktion von embryonalen Neuralrohrdefekten gibt und dass für die nahe Zukunft keine in Planung ist.

Die AAP³⁷ empfiehlt 1999 dem Department of Health and Human Services ein Aufklärungs- und Informationsprogramm zur Verminderung der durch Folsäure verhinderbaren Neuralrohrdefekte und über den Einsatz und Nutzen von Folsäure als Nahrungsmittelergänzung auszuarbeiten und zu implementieren. Das Programm soll die Effektivität und auch unerwünschte Ergebnisse überprüfen, um in Zukunft eine effektive Dosis neu festzulegen.

Bei einer aktuellen Suche nach dem Zitat „folic acid“ auf der Website des U.S. Department of Health and Human Services³⁸ finden sich mehr als 1.000 Resultate mit Informationen über Folsäure.

9 Zusammenfassung

Folsäure oder Folat ist ein wasserlösliches B-Vitamin, es wurde 1941 entdeckt und spielt eine Schlüsselrolle bei Stoffwechselfvorgängen, in erster Linie bei der Zellerneuerung und dem Zellwachstum. Folate kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor, die Bioverfügbarkeit der in der Nahrung vorkommenden Folate variiert in beachtlichem Umfang in Abhängigkeit vom Mono-Polyglutamatverhältnis.

Der Mangel an Folsäure in der Frühschwangerschaft kann Missbildungen zur Folge haben. Es besteht das Risiko, dass sich die Wirbelsäule nicht vollständig schließt oder sogar ganz offen bleibt, so genannte Neuralrohrdefekte. Unter den Neuralrohrdefekten werden Anenzephalie, Enzephalozele und Spina bifida zusammengefasst. Im deutschen Sprachgebiet ist mit 1 Neuralrohrdefekt auf 1.000 Geburten zu rechnen, das Wiederholungsrisiko liegt bei 3%, nach zweimaligem Auftreten bei 10%. Der Neuralrohrdefekt entsteht während der vierten Gestationswoche. Die Inzidenz der Spina bifida variiert weltweit zwischen 0,3 und 4 pro 1000 Geburten. Weltweit sind jedes Jahr etwa 300.000 bis 400.000 Kinder betroffen, in Österreich sind es 70 bis 80.

Im Ernährungsbericht 2000 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung wird die Versorgung der Bevölkerung mit Folat als unzureichend angesehen. Aufgrund der ähnlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten kann der Schluss gezogen werden, dass die empfohlene Folatzufuhr auch in Österreich mit der heute üblichen Ernährungsweise von einem großen Teil der Bevölkerung nicht erreicht wird.

Die Empfehlung der American Academy of Pediatrics aus dem Jahr 1999 ist die tägliche Einnahme von 400 Mikrogramm Folsäure von Frauen im gebärfähigen Alter zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten. Für Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit einem Neuralrohrdefekt des Embryos oder Kindes hatten, empfiehlt das Center for Disease Control and Prevention (CDC) die Erhöhung der tägliche Einnahme von Folsäure auf 4.000 Mikrogramm Folsäure beginnend ein Monat vor der Konzeption bis zum Ende des 1. Trimenons.

Nach den DACH-Referenzwerten³⁹ sollten Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, zusätzlich 400 Mikrogramm in Form von Tabletten nehmen und dies in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten beibehalten. In den weiteren Schwangerschaftsmonaten und der Stillzeit lautet die Empfehlung, insgesamt 600 Mikrogramm pro Tag zu nehmen.

Nur wenige Frauen im gebärfähigen Alter folgen den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung zur Verringerung der embryonalen Neuralrohrdefekte. Perikonzeptionell eingenommene supplementäre Folsäure wird in Studien zwischen 0,5% und 50% angegeben.

In Österreich wurde im Jahr 2000 eine Studie⁴⁰ bei Schwangeren mittels standardisiertem Fragebogen zu Wissen und perikonzeptionell supplementärer Einnahme von Folsäure publiziert. 24% der befragten Frauen nahmen Folsäure während der Schwangerschaft, jedoch die Hälfte begannen erst nach der 12. Schwangerschaftswoche. 38% der Frauen, die diese Frage beantworteten, wussten von dem präventiven Effekt von Folsäure in Bezug auf fetale Neuralrohrdefekte.

Evidenzbasiert ist, dass eine perikonzeptionelle ausreichende Folsäureversorgung die Prävalenz von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen signifikant senken kann.⁴¹ Die Zahl der Neuralrohrdefekte, die mit einer Häufigkeit von circa 1 pro 1.000 Schwangerschaften auftreten, lässt sich daher durch eine adäquate Folsäureversorgung reduzieren. Bezüglich einer minimalen effektiven Dosis gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen, 0,36 mg/tgl. bis 4 mg/ tgl. der in den Studien verabreichten Folsäuredosis hat sich als wirksam erwiesen.

Das Wissen um die Bedeutung von Folsäure ist bei Frauen im gebärfähigen Alter - in mehreren Studien in unterschiedlichen Ländern untersucht - als gering anzusehen; noch geringer verbreitet ist die perikonzeptionell supplementäre Einnahme von Folsäure. In einer kanadischen Studie kannten 12,4% von 1.197 Frauen den Zusammenhang zwischen Folsäure und Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten, von diesen wussten 70%, dass für eine effektive Prävention Folsäure perikonzeptionell genommen werden muss. In einer niederösterreichischen Studie im Jahr 1997/98 wussten 38% Frauen, die diese Frage beantworteten, von dem präventiven Effekt von Folsäure in Bezug auf fetale Neuralrohrdefekte. Die stärksten Vorhersageparameter für eine nicht durchgeführte supplementäre Einnahme von Folsäure perikonzeptionell ist schlechter Bildungsstatus, Immigrantenstatus, junges Alter der Mutter, ungeplante Schwangerschaft ohne Partner.

In Österreich liegt keine offizielle Empfehlung des Bundes zur perikonzeptionellen Folsäureeinnahme vor, es gibt es keine offizielle Gesundheitsinformationsinitiative für Frauen über die Bedeutung von Folsäure in der Risikoreduktion von embryonalen Neuralrohrdefekten, noch ist eine in Planung.

Der Vorschlag des Vorarlberger aks das Schwangerenvorsorgeprogramm (Mutter-Kind-Pass) um den Aspekt der Folsäure zur Neugestaltung des Mutter-Kind-Passes zu erweitern ist kritisch zu sehen, da eine Substitution mit Folsäure bereits vor einer tatsächlich eingetretenen Schwangerschaft erfolgen muss. Es ist daher essentiell, dass Informations- und Beratungsangebote vor Eintritt einer Schwangerschaft an betroffene Frauen herangetragen werden, insbesondere an junge Frauen, Immigrantinnen und Frauen mit einem niedrigen Bildungsstatus.

Studien haben gezeigt, dass entsprechende, insbesondere bewusstseinsbildende Maßnahmen zu einem Anstieg des Problembewusstseins und zu einer vermehrten zusätzlichen Einnahme von Folsäure führen, aber in keiner Studie waren die Raten nach der Kampagne höher als 50%.

In Anbetracht der Bedeutung einer ausreichenden Folsäureversorgung für Schwangere zur Prävention von Neuralrohrdefekten und aufgrund der Tatsache, dass die empfohlene Dosis oft nicht erreicht werden, bestehen zwei Handlungsoptionen zur Verringerung des Neuralrohrdefekt- Risikos, die gezielte Folsäureanreicherung von Lebensmitteln⁴² oder die Anreicherung eines Grundnahrungsmittels wie Mehl oder Speisesalz.

In Großbritannien läuft eine groß angelegte Kampagne, mit dem Ziel die Folsäure-Einnahme ins öffentliche Bewusstsein zu rücken. Alle Haferflocken und Müslis von *Sainsbury's* und *Tescos's*, haben eine blaue Kennzeichnung mit einem F, womit darauf hingewiesen wird, dass diese „Fortified with Folic Acid“ sind. Hingegen werden in den USA seit 1998 obligatorisch Mehle, Brote, Stärkemehle, Mais, Maismehle, Reis und Nudelprodukte mit Folsäure angereichert. Seit dem Zeitpunkt der Folsäureanreicherung wurde ein Absinken der Neuralrohrdefekte um 19 bis 23 Prozent berichtet.^{43,44} In dem HTA Report⁴⁵ „Folic acid fortification of grain“ aus dem Jahr 2000 wurde eine Kosten-Effektivitätsanalyse durchgeführt, die zu dem Schluss kommt, dass in den Vereinigten Staaten ein ökonomischer Benefit durch die Folsäureanreicherung von Mehl durch die Verhinderung von sehr kostenintensiven Fehlbildungen, wie Neuralrohrdefekten erzielt wird.

Da das Konsumverhalten von ausgewählten angereicherten Lebensmitteln in der Bevölkerung unterschiedlich ist, wird eine zielgruppengerechte Verbesserung der Folatversorgung hiermit kaum erreicht. Eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln, wie Mehl, Brot oder Salz, in Analogie zur Jodierung des Salzes, die aufgrund ihres in etwa gleich bleibenden Verzehrs eine regelmäßige ergänzende Folsäurezufuhr sicherstellen würde, ist daher zielführender.

Bedenken in Bezug auf eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure betreffen die mögliche Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels, der in subklinischer Form vor allem bei älteren Menschen auftritt. Das Scientific Committee on Food der Europäischen Kommission (SCF) hat daher für Folsäure einen „upper safe level of intake“ von 1 mg/tgl. definiert.⁴⁶ Die britische *Expert Group on Vitamins and Minerals* (EVM)⁴⁷ geht davon aus, dass eine tägliche Zufuhr von 1,55 mg Gesamtfolat aus Supplementen und Nahrung keine negativen Effekte hervorruft. Bereits 1996 wurde postuliert, dass auch bei älteren Menschen der Nutzen einer Anreicherung von Lebensmitteln größer ist als das Risiko.⁴⁸

Eine Anreicherung von Grundnahrungsmitteln, wie zum Beispiel Mehl bzw. Brot oder Salz mit Folsäure, wie sie vom Vorarlberger Landtag und auch vom *Deutschen Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit* in ihrem Konsensuspapier⁴⁹ vorgeschlagen wird, sollte erst nach Evaluierung aller Risiken und Benefits empfohlen werden.



10 Literatursuche

Cochrane Library - Suchstrategie FOLIC ACID explode tree 1 (MeSH) - 1096 hits

The Cochrane Database of Systematic Reviews (6 out of 3670)

Complete reviews (6 out of 2170)

Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Issue 4, Chichester, UK, 2003

PubMed

• Search	Most Recent Queries	Time	Result
#18	Related Articles for PubMed (Select 1677062)	11:30:55	159
#36	Search folic acid and spina bifida Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004, only items with abstracts	10:41:35	169
#37	Search folic acid and spina bifida Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004, only items with abstracts, Clinical Trial	10:41:07	6
#4	Search folic acid and spina bifida Field: All Fields, Limits: only items with abstracts, Randomized Controlled Trial	10:14:46	6
#0	pubmed clipboard	11:34:10	56
#1	Search folic acid and spina bifida Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1990 to 2004, Human	04:04:21	194

11 Empfehlungen

11.1 DACH- Empfehlungen

Folsäure (Nahrungsfolat)			
Dosis	μg Äquivalent/Tag ¹	$\mu\text{g}/\text{MJ}^2$ (Nährstoffdichte)	
Alter/Geschlecht		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			
ab 4. Monat	600	65	
Stillende			
	600	65	

- 1 Berechnet nach der Summe folatwirksamer Verbindungen in der üblichen Nahrung = Folat-Äquivalente (gemäß neuer Definition) μg Folatäquivalent = $0,5 \mu\text{g}$ freie Folsäure (Pteroylmonoglutamat) = $1 \mu\text{g}$ Nahrungsfolat (Pteroylpolyglutamate)
- 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 können, sollten zusätzlich $400 \mu\text{g}$ 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.



11.2 Internationale Empfehlungen

American College of Medical Genetics:	<u>Statement on Folic Acid: Fortification and Supplementation</u>
American Academy of Pediatrics:	<u>Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects (RE9834)</u> http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics%3b104/2/325
Centers for Disease Control:	<u>Recommendations for the Use of Folic Acid to Reduce the Number of Cases of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects</u> http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm
Food and Drug Administration:	<u>Folic Acid to Fortify U.S. Food Products to Prevent Birth Defects</u> http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00526.html
Ass. of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses:	<u>Preconceptional Consumption of Folic Acid</u>
Institute of Medicine: Food and Nutrition Board Recommendation:	<u>Adults Need to Increase Intake of Folate; Some Women Should Take More</u> http://books.nap.edu/books/0309065542/html/196.html#pagetop
Public Health Seattle and King County:	<u>Family Planning Program Clinical Practice Guidelines</u>

12 Referenzen

- ¹ DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung): Ernährungsbericht 2000. Frankfurt am Main 2000
- ² http://www.vitaminforschung.org/empfehlungen/empf_folsaeure.html
- ³ <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm>
- ⁴ 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 <http://www.cochrane.org>
- ⁵ SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, November 2000, expressed October 2000. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf.
- ⁶ Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J: Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. JAMA 1996; 276: 1879–1185.
- ⁷ Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr, Konsensuspapier des Arbeitskreises Folsäure & Gesundheit; Erschienen im Deutschen Ärzteblatt, Jg. 101, Heft 23, 4. Juni 2004 http://www.ak-folsaeure.de/images/fachinfo_0406.pdf
- ⁸ DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung): Ernährungsbericht 2000. Frankfurt am Main 2000.
- ⁹ Institute of Medicine (IOM) (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, dietary folate equivalents (DFEs). DFEs adjust for the nearly 50 percent lower bioavailability of food folate compared with that of folic acid: 1 µg of dietary folate equivalent = 0.6 µg of folic acid from fortified food or as a supplement taken with meals = 1 µg of food folate = 0.5 µg of a supplement taken on an empty stomach
- ¹⁰ 1998 DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (eds.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.
- ¹¹ Gesellschaft für Angewandte Vitaminforschung E.V.
http://www.vitaminforschung.org/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=71&lang=de
- ¹² Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001056. DOI: 10.1002/14651858.CD001056.
- ¹³ Zwiauer K, Groll D, Weissensteiner M (2000) "Folsäuresubstitution bei Schwangeren: Ergebnisse einer regionalen Untersuchung im Raum St. Pölten" Pädiatrie/Pädologie, Vol 6, pp 14-17.
- ¹⁴ Ray JG, Singh G, Burrows RF Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. BJOG. 2004 May;111(5):399-408.
- ¹⁵ http://www.vitaminforschung.org/empfehlungen/empf_folsaeure.html
- ¹⁶ American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics, Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics%3b104/2/325>
- ¹⁷ <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019479.htm>
- ¹⁸ Institute of Medicine (IOM) (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline
- ¹⁹ http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2001/rare_diseases/fp_raredis_2001_a2_01_en.pdf
- ²⁰ Pollak A, Gruber W, Birnbacher R, Zwiauer K (1998) "Richtlinien zur Prävention von Neuralrohredefekten durch perikonzeptionelle Folsäuresubstitution" gynäkologisch geburtshilfliche Rundschau Vol. 38 (1) pp 55-56.
- ²¹ http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2001/rare_diseases/fp_raredis_2001_a2_01_en.pdf
- ²² Koletzko B, von Kries R: Folatanreicherung von Getreideprodukten zur Prävention angeborener Fehlbildungen und vaskulärer Erkrankungen. Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Monatsschr Kinderheilkunde 2000; 3: 286–287.
- ²³ <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00526.html>

- ²⁴ Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LC: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2981–2986. 45
- Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD: Spina bifida and anencephaly prevalence – United States, 1991–2001. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 9–11.
- ²⁵ Folic acid fortification of grain: an economic analysis, Centre for Reviews and Dissemination Romano P S, Waitzman N J, Scheffler R M, Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *American Journal of Public Health* 1995.85(5).667-676
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Food and Nutrition Board/Institute of Medicine: Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington D.C.: National Academy Press 2000.
- ²⁸ SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, November 2000, expressed October 2000. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf.
- ²⁹ DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (eds.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt/Main: Umschau Braus Verlag 2000.
- ³⁰ 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>.
- ³¹ Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J: Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 1996; 276: 1879–1185.
- ³² Bässler KH, Golly I, Loew D, Pietrzik K: Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler. 3. Auflage. München/Jena: Verlag Urban & Fischer 2002.
- ³³ Reynolds E, Silleneder M: Fortification of flour with folic acid. *BMJ* 2002; 324: 918.
- ³⁴ Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM: Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 137–140.
- ³⁵ FDA (U.S. Food and Drug Administration): Study: no link between folic acid and twins. *FDA Consum* 2003; 8.
- ³⁶ http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2001/rare_diseases/fp_raredis_2001_a2_01_en.pdf
- ³⁷ American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics, Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects. *Pediatrics* Vol. 104 No. 2 August 1999
- ³⁸ http://search.hhs.gov/search?q=folic+acid&btnG=Search&entqr=0&entsp=a&output=xml_no_dtd&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&lr=lang_en&client=HHS&ud=1&oe=UTF-8&ie=UTF-8&proxystylesheet=HHS&site=HHS
- ³⁹ http://www.vitaminforschung.org/empfehlungen/empf_folsaeure.html
- ⁴⁰ Zwiauer K, Groll D, Weissensteiner M (2000) “Folsäuresubstitution bei Schwangeren: Ergebnisse einer regionalen Untersuchung im Raum St. Pölten” *Pädiatrie/Pädologie*, Vol 6, pp 14-17.
- ⁴¹ 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 <http://www.cochrane.org>
- ⁴² Koletzko B, von Kries R: Folatanreicherung von Getreideprodukten zur Prävention angeborener Fehlbildungen und vaskulärer Erkrankungen. Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkunde* 2000; 3: 286–287.
- ⁴³ Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LC: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2981–2986. 45
- ⁴⁴ Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD: Spina bifida and anencephaly prevalence – United States, 1991–2001. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 9–11.
- ⁴⁵ Folic acid fortification of grain: an economic analysis, Centre for Reviews and Dissemination Romano P S, Waitzman N J, Scheffler R M, Pi R D. Folic acid fortification of grain: an economic



analysis. American Journal of Public Health. 1995. 85(5) 667-676

⁴⁶ SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, November 2000, expressed October 2000. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf.

⁴⁷ EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Safe upper levels for vitamins and minerals. Draft for consultation: <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/vitandmin/evmreport>.

⁴⁸ Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J: Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. JAMA 1996; 276: 1879–1185.

⁴⁹ Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr, Konsensuspapier des Arbeitskreises Folsäure & Gesundheit; Erschienen im Deutschen Ärzteblatt, Jg. 101, Heft 23, 4. Juni 2004 http://www.ak-folsaeure.de/images/fachinfo_0406.pdf