



\*FOLSÄURE IST  
UNENTBEHRlich...



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
**Bundesamt für Gesundheit BAG**

## Impressum

### Autoren:

Eichholzer Monika, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität, Zürich  
Camenzind-Frey Esther, BAG, Sektion Ernährungs- & Toxikologische Risiken, Zürich  
Amberg Judith, BAG, Sektion Ernährungs- & Toxikologische Risiken, Zürich  
Baerlocher Kurt, ehemaliger Chefarzt des Ostschweizer Kinderspitals, St. Gallen  
Moser Ulrich, DSM Nutritional Products Europe Ltd., Basel  
Rosé Barbara, BAG, Sektion Ernährungs- & Toxikologische Risiken, Zürich  
Tönz Ottmar, ehemaliger Chefarzt der Kinderklinik, Luzern

### Zitierweise:

Eichholzer M., Camenzind-Frey E., Amberg J., Baerlocher K., Moser U., Rosé B., Tönz O.  
Folsäure ist unentbehrlich für die normale Entwicklung des Kindes. Bern: Bundesamt für Gesundheit (BAG), 2008.

**Layout:** visu'! AG, Bern | **Fotos:** © ImagePoint AG, © Fotolia 2004–2008

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)  
Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit  
Publikationszeitpunkt: Dezember 2008

Diese Publikation erscheint ebenfalls in französischer und italienischer Sprache.

### Bezugsquelle:

BBL, Verkauf Bundespublikationen, 3003 Bern  
[www.bundespublikationen.admin.ch](http://www.bundespublikationen.admin.ch)  
BBL-Artikelnummer: 311.374.d

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

BAG-Publikationsnummer: BAG VS 40EXT0817 12.08 2000 d 900 f 300 i  
BAG, Direktionsbereich Verbraucherschutz, 3003 Bern  
[www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)  
Vertragsnummern: 02.001025/2.26.01-98, 414.0000/-22 und 08.002918

12.08 2000 207111/1

\* ...für die normale  
embryonale  
Entwicklung des  
Kindes.

Ist die Bevölkerung mit diesem  
Vitamin genügend versorgt?

## Inhaltsverzeichnis

1	Wieso diese Broschüre?	7	9	Kritische Anmerkungen zur Folsäure	44
2	Was ist Folsäure?	8	10	Wie kann die Verhütung von Neuralrohrdefekten in der Schweiz verbessert werden?	52
3	Wozu braucht der Körper Folsäure?	12	10.1	Diagnose von NRD in der Schwangerschaft	52
4	In Lebensmitteln natürlicherweise vorkommende Nahrungsfolate	15	10.2	Vermitteln und Umsetzen der Empfehlungen zur Folsäureeinnahme	52
5	Folsäureversorgung der Bevölkerung	16	10.3	Steigerung des Konsums folatreicher Lebensmittel	60
6	Folsäure in der Prävention von Neuralrohrdefekten (NRD)	25	10.4	Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure	60
6.1	Was ist und wie entsteht ein «Neuralrohrdefekt»?	26	11	Testen Sie zum Schluss Ihr Folsäurewissen	68
6.2	Wie häufig sind Neuralrohrdefekte und wer ist besonders gefährdet?	27	12	Die richtigen Antworten zum Test	72
6.3	Folsäure in der Verhütung von Neuralrohrdefekten: Beweislage	29	13	Quellennachweis	76
6.4	Wie vermindert Folsäure das Risiko für Neuralrohrdefekte?	32	14	Kontaktadressen	85
7	Schweizerische Empfehlungen zur Verhütung von Neuralrohrdefekten	34		Dank	87
8	Andere gesundheitliche Vorteile von Folsäure für das ungeborene Kind	37			
8.1	Folsäure verringert das Risiko für andere Fehlbildungen	37			
8.2	Folsäure und Zahl der Fehl- und Zwillingsgeburten	42			





## 1 Wieso diese Broschüre?

Die Basis für ein gesundes Leben liegt in der frühesten Entwicklung im Mutterleib. In der Schweiz erleiden jährlich etwa 50 bis 60 Kinder bzw. Embryonen schon in den ersten Wochen der Schwangerschaft eine folgenschwere Fehlbildung des Rückenmarks: einen so genannten «offenen Rücken» oder Spina bifida. Durch die Einnahme von Folsäure (einem B-Vitamin) schon vor Befruchtung der Eizelle kann das Risiko für diese und andere schwere Fehlbildungen deutlich vermindert werden. Dieses Wissen wird in der Schweiz nur ungenügend umgesetzt. Die Broschüre soll wichtige Mediatoren wie Ärzte<sup>1</sup>, Apotheker, Ernährungsberaterinnen, Drogisten, Hebammen, Lehrer, Wissenschaftsjournalisten sowie interessierte Lebensmittelproduzenten und Lebensmittelverteiler vermehrt für diese Problematik sensibilisieren. Die Broschüre kann auch direkt an die interessierte Frau abgegeben werden.

In einem *ersten Teil* (Kapitel 1 bis 9) fasst die Broschüre die wissenschaftliche Basis zur Prävention von Spina bifida und anderen Fehlbildungen durch Folsäure zusammen. Zudem weist sie auf die Bedeutung einer genügenden Folsäureversorgung der Gesamtbevölkerung hin. Der *zweite Teil* (Kapitel 10) befasst sich mit der Frage, wie die Verhütung der Spina bifida und anderen Fehlbildungen in der Schweiz verbessert werden könnte und worauf dabei geachtet werden sollte. Dabei unterstreicht sie die Wichtigkeit der vermehrten individuumsbezogenen Aufklärung.

Mediatoren und Frauen finden in der Broschüre auch Antworten zu häufig gestellten Fragen rund um dieses Vitamin. Alle wichtigen Punkte der Broschüre sind fortlaufend in blauen Kästchen aufgeführt bzw. zusammengefasst. Diese Informationen genügen, um den Folsäuretest am Ende der Broschüre beantworten zu können. Graue Kästchen liefern zu einzelnen Aspekten ergänzende bzw. vertiefte Informationen.

<sup>1</sup> Aus Gründen der Lesbarkeit wird in dieser Broschüre entweder die männliche oder die weibliche Form verwendet (z.B. Arzt, Ernährungsberaterinnen); gemeint ist aber stets auch das entsprechende andere Geschlecht

## 2 Was ist Folsäure?

Folsäure oder Folat sind Oberbegriffe für alle Vitaminverbindungen mit Folsäurecharakter. In der französischen Fachliteratur wird auch der Begriff Vitamin B<sub>9</sub> verwendet. Dazu gehören die natürlicherweise in der Nahrung vorkommenden Folate, auch Nahrungsfolate genannt, sowie die künstlich hergestellte, synthetische Folsäure (PGA<sup>2</sup>)<sup>3</sup>. Aufgrund ihrer Struktur werden Nahrungsfolate im Darm nur zu etwa 50% aufgenommen, synthetische Folsäure in galenischer Form (Tabletten, Kapseln, Brausetabletten nüchtern eingenommen) zu fast 100%, synthetische Folsäure, die Lebensmitteln zugesetzt wird (angereicherte Lebensmittel), zu rund 85% (siehe auch Kasten «Folsäure-Stoffwechsel») (vgl. S. 9). Die unterschiedliche Zusammensetzung und Absorption der Nahrungsfolate und der synthetischen Folsäure hat zum Begriff des Folat-Äquivalents geführt (D-A-CH, 2000; DRI, 1998):

### Folatäquivalent

- = 1 µg Nahrungsfolat
- = 0.5 µg synthetische Folsäure in galenischer Form nüchtern eingenommen
- = 0.6 µg synthetische Folsäure der Nahrung zugesetzt

Um den Körper mit der gleichen Menge an Folsäure zu versorgen, muss somit doppelt so viel Nahrungsfolat wie synthetische Folsäure (galenische Form) zugeführt werden. Da es sich bei der Folsäure um ein wasserlösliches Vitamin handelt, wird es im Körper nicht in grossen Mengen gespeichert. Der Stoffwechsel der Folsäure ist eng mit demjenigen anderer B-Vitamine (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>) verbunden (Baerlocher et al., 2002; SACN, 2006).

<sup>2</sup> PGA = Pteroylmonoglutamic acid = Pteroylmonoglutaminsäure

<sup>3</sup> Nicht zu verwechseln mit Folinsäure, der reduzierten Form der Folsäure (synth. Citrovorum-Faktor, Leucovorin, 5-Formyl-THF), die als Antidot und Schutzwirkung bei akuter Vergiftung und Therapie mit Folsäureantagonisten eingesetzt wird, sowie bei megaloblastärer Anämie, wenn eine orale Folsäuretherapie nicht möglich ist.

### Folsäure – Stoffwechsel/modifizierte Enzyme

Das Vitamin Folsäure ist chemisch definiert als Pteroylmonoglutaminsäure (PGA = Pteroylmonoglutamic acid), freies Folat als Pteroylglutamat. In der Nahrung kommt Folat ungefähr zur Hälfte als Polyglutamat mit zwei bis neun Glutaminsäureresten vor, welche vor der Absorption im Magendarmtrakt enzymatisch abgespalten werden müssen. Dieser Verdauungsschritt kann während der Verweildauer der Nahrung im Dünndarm nicht vollständig stattfinden. Die andere Hälfte des Nahrungsfolates liegt als Monoglutamat vor, das unverändert zu mehr als 90% absorbiert wird. Insgesamt ist deshalb die Resorption von Nahrungsfolat verzögert und unvollständig (mittlere Bioverfügbarkeit 50%), im Gegensatz zu industriell hergestelltem Monoglutamat bzw. PGA, welches unverändert und vollständig (100%) resorbiert werden kann.

Im Organismus muss Folsäure in metabolisch aktives Folat umgewandelt werden, d.h. in der Zelle wird die Folsäure an 4 Stellen hydriert zur Tetrahydrofolsäure (THF); ausserdem wird eine Methylengruppe (-CH<sub>2</sub>-; mit Bindung an N<sup>5</sup> und N<sup>10</sup>) übertragen, sodass die 5,10-Methylen-THF (=5,10-MTHF) entsteht. Diese kann ihre Methylengruppe zu Gunsten der Synthese von DNS weitergeben.

Ein ebenso wichtiger Stoffwechselschritt ist die Reduktion der 5,10-MTHF zu 5-Methyl-THF. Diese Umwandlung erfolgt durch das Enzym Methylen-THF-Reduktase (=MTHFR) (Stoffwechselschema, S. 11).

Auch diese Methylgruppe (CH<sub>3</sub>-) wird weitergegeben, und zwar an Homocystein, welches dadurch zu Methionin umgewandelt wird. Methionin wird an Adenosyl gekoppelt. Das gebildete Adenosylmethionin setzt das Kohlenstoffatom wieder zur DNS/RNS-Methylierung frei. Die Methylierung von Homocystein zu Methionin erfolgt durch die Methioninsynthetase. Für diese Umwandlung ist auch das Vitamin B<sub>12</sub> als Coenzym unabdingbar. Ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel kann deshalb – trotz guter Folatversorgung – zum limitierenden Faktor dieser Reaktion werden.

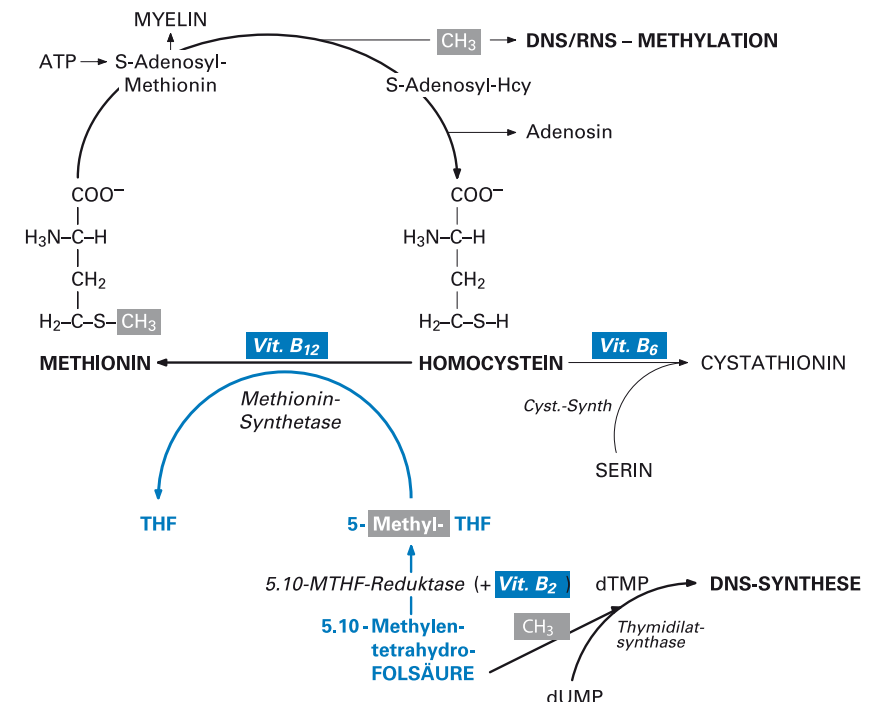
Durch die Zufuhr von Folsäure wird somit der Homocysteinwert im Blut abgesenkt. Fehlt andererseits Folsäure, steigt das Homocystein an, was klinisch nachteilige Konsequenzen hat (siehe Kasten «Homocystein», S. 13). Es besteht somit eine klare inverse Korrelation zwischen der Folsäureversorgung und dem Homocysteingehalt im Blut. Erhöhte Homocysteinwerte werden aber nicht nur bei Mangel an Folsäure vorgefunden, sondern auch dann, wenn genetisch bedingte Strukturanomalien der MTHFR bestehen, die eine ungenügende Aktivität dieses Enzyms zur Folge haben. Die häufigste Enzymmodifikation ist die MTHFR C677T (ein Cytosin ist in Stellung 677 durch ein Thymidin ersetzt) neben rund einem halben Dutzend weiterer, seltenerer Enzymmodifikationen. Die Erstgenannte kommt in verschiedenen Bevölkerungsgruppen in verschiedener Häufigkeit vor. Gemäss einer Basler Studie sollen in der Schweiz ca. 16% der Bevölkerung Träger dieser Enzymmutation sein (Fowler und Litynski, 2002). Die Betroffenen weisen moderat erhöhtes Homocystein und damit ein erhöhtes Risiko für verschiedene Homocystein-assoziierte Krankheiten auf. Ihr Folsäurebedarf ist grösser als in der restlichen Bevölkerung.

#### Welches Folat wird vom Körper am besten genutzt?

Die Aufnahme im Darm erfolgt bei

- synthetischer Folsäure in galenischer Form (Tabletten, Kapseln, Brausetabletten nüchtern eingenommen) zu 100%;
- synthetischer Folsäure, die Lebensmitteln zugesetzt wurde (angereicherte Produkte) zu 85%;
- in Lebensmitteln natürlicherweise vorkommenden Nahrungsfolaten zu 50%.

#### Folsäure – Stoffwechsel



Quelle: Tönz, 2005

Folsäure ist ein wichtiger Donator von C1-Fragmenten zugunsten der DNS-Synthese, zur Methylierung von Homocystein (Hcy) zu Methionin und zur Methylierung von RNS und DNS.

### 3 Wozu braucht der Körper Folsäure?

Folsäure ist ein wichtiger Lieferant von C1-Fragmenten zugunsten der DNS-Synthese für die Zellteilung. Bei raschem Wachstum insbesondere in der Frühschwangerschaft ist der Bedarf an Folsäure damit erhöht (siehe Kapitel 5 bis 8 zur Prävention von Neuralrohrdefekten und anderen Fehlbildungen). Ein Mangel an Folsäure zeigt sich bei der Frau (wie auch beim Mann) vorwiegend als Anämie (Blutarmut) (DRI, 1998). Mangel an Folsäure führt auch zu erhöhten Homocysteinwerten im Blut (siehe Kasten «Homocystein»), einem Risikofaktor für Herz-Gefässkrankheiten und möglicherweise für andere Krankheiten der zweiten Lebenshälfte (Depressionen, Altersdemenz, Alzheimer Krankheit, osteoporotische Knochenbrüche, Altersschwerhörigkeit, diabetische Neuropathie, Gesamtmortalität etc.), was z.T. auch für die Vitamine B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub> gilt (Tönz, 2005; Tönz, 2007; Folstein et al., 2007; Clarke, 2006).

#### Die Wirkung der Folsäure im Körper

- Das Vitamin Folsäure ist wichtig für die Teilung und Funktion von Zellen, d.h. der Bedarf ist bei raschem Wachstum insbesondere in der Frühschwangerschaft erhöht (siehe Kapitel 5 bis 8 zur Prävention von Neuralrohrdefekten und anderen Fehlbildungen).
- Folsäuremangel zeigt sich vorwiegend als Anämie (Blutarmut).
- Folsäuremangel führt zu einem erhöhten Homocysteingehalt im Blut (Risikofaktor für Herz-Gefässkrankheiten und allenfalls für andere Krankheiten der zweiten Lebenshälfte).

#### Homocystein

Homocystein (Hcy) ist eine schwefelhaltige Aminosäure, welche nicht für die Proteinsynthese gebraucht wird. Hcy spielt eine wichtige Rolle als Zwischenprodukt im Methioninstoffwechsel. Wie aus dem Stoffwechselschema (S. 11) ersichtlich ist, kann Hcy durch die Übertragung einer Methylgruppe aus der 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) zu Methionin umgewandelt werden. Diese Reaktion setzt das Vorhandensein von Methioninsynthetase und von genügend Vitamin B<sub>12</sub> voraus. Eine Reduktion des freien Hcy kann auch mittels Anlagerung von Serin erfolgen, wozu Vitamin B<sub>6</sub> als Cofaktor notwendig ist.

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte ist es klar geworden, dass ein erhöhter Hcy-Gehalt im Blut ein Risikofaktor für viele Krankheiten der zweiten Lebenshälfte darstellt. Dies gilt vor allem für die Atherosklerose der Gefässe, insbesondere der Koronar- und Hirngefässe. Der Katalog der mit hohem Hcy assoziierten Erkrankungen ist recht umfangreich geworden, wobei nicht immer klar ist, ob Hcy ursächlich für die betreffende Störung verantwortlich ist.

Trotz dieser Einschränkung orientiert sich der Folsäurebedarf im Wesentlichen an der Erhaltung eines tiefen bzw. «normalen» Hcy-Serumspiegels. Normalwerte für Hcy sind schwierig zu definieren, besonders auch deshalb, weil sie im Alter generell etwas ansteigen. Als Idealwerte gelten solche um oder unter 10 µmol/L. Eine Risikohöpfung dürfte ab Werten > 12 µmol/L beginnen (Stanger et al., 2003). In der Schweiz weisen 33% der Frauen und 56% der Männer einen Hcy-Wert von über 10 µmol/L auf, was als Hinweis auf eine nicht optimale Folatversorgung der Bevölkerung gewertet werden kann (Fowler und Litynski, 2002).





## 4 In Lebensmitteln natürlicherweise vorkommende Nahrungsfolate

Folsäure wurde ursprünglich in grünem Blattgemüse bzw. im Spinat entdeckt, wo es in vergleichsweise hohen Konzentrationen vorkommt. Vom lateinischen Begriff «Folium» (=Blatt) wurde dann der Name des Vitamins abgeleitet. Folatreiche Nahrungsmittel sind auch andere Gemüse wie z.B. verschiedene Kohllarten (Rosenkohl, Broccoli, Blumenkohl), Nüsslisalat und weisse Bohnen, ferner auch Erdbeeren, Vollkornbrot und Leber. Besonders hohe Folatgehalte finden sich in Weizenkeimen und Sojabohnen (Schweizer Nährwertdaten V2.01, ETH Zürich & Bundesamt für Gesundheit) (vgl. unten S. 19). Aufgrund des hohen Konsums tragen in der Schweiz neben Gemüse, Obst und Getreide auch Milch, Milchprodukte und Kartoffeln mit wenig Folat wesentlich zur Folatzufuhr bei (Camenzind-Frey et al., 2005).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Angaben zum Nahrungsfolatgehalt einzelner Lebensmittel zwischen verschiedenen Nährwertdatenbanken deutlich variieren. Dies könnte u.a. auf den unterschiedlichen und relativ ungenauen Bestimmungsmethoden beruhen (DRI, 1998; Ronnenberg et al., 2002).

Da Folsäureverbindungen wasserlöslich, licht- und hitzeempfindlich sind, gehen auch bei schonender Zubereitung schätzungsweise 50% verloren. Da über 60% der gesamten Folataufnahme aus Lebensmitteln stammt, die ohne weitere Zubereitung verzehrt werden, wurde in den D-A-CH-Referenzwerten der Mittelwert für die Zubereitungsverluste (alle Lebensmittel inklusive roh verzehrte) von 50 auf 35% herabgesetzt (D-A-CH, 2000). Auch bei der Lagerung der Lebensmittel können wesentliche Verluste auftreten (www.vitamin-basics.com). Insgesamt sind Nahrungsfolate deutlich anfälliger für Verluste als die synthetische Folsäure (SACN, 2006).

### Die Begriffe Folat, Folsäure und Vitamin B<sub>9</sub>

- stehen für Vitaminverbindungen der B-Gruppe mit Folsäurecharakter;
- umfassen Nahrungsfolate und synthetische Folsäure;
- wurden, mit Ausnahme von Vitamin B<sub>9</sub>, vom lateinischen Wort «Folium» (=Blatt) abgeleitet.



## 5 Folsäureversorgung der Bevölkerung

Neuere Empfehlungen zur Folsäurezufuhr legen Erwachsenen eine tägliche Zufuhr von 400 µg (= 0.4 mg) Folatäquivalenten nahe. Diese Empfehlungen sind v.a. darauf ausgerichtet Mangelkrankheiten zu verhüten. In diese Empfehlungen fliesst aber auch die Absicht ein, den Homocysteinwert im Blut abzusenken (D-A-CH, 2000; DRI, 1998). Dies wird mit positiven Auswirkungen auf diverse Alterskrankheiten verbunden (siehe S. 12). Lebensmittelrechtlich gilt für die Schweiz<sup>4</sup> und die Länder der Europäischen Union<sup>5</sup> noch die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene von 200 µg (= 0.2 mg) Folsäure/Folacin pro Tag.

### Folsäure und Herz-Gefässkrankheiten

Eine erhöhte Konzentration der Aminosäure Homocystein im Blut (siehe S. 13) wird als Risikofaktor für Herz-Gefässkrankheiten erachtet. Die regelmässige Aufnahme von ca. 0.4mg Folat-Äquivalenten mit der Nahrung, wie sie für Erwachsene empfohlen wird, führt zu einer Senkung der Homocysteinspiegel im Blut. Kohortenstudien zeigen übereinstimmend ein vermindertes Risiko von Herz-Gefässkrankheiten bei hoher Folsäurezufuhr. Die Resultate von Studien zu Folsäurewerten im Blut sind hingegen widersprüchlich.

Randomisierte Interventionsstudien, die die Wirkung von Folsäuresupplementen in Patienten mit Herz-Gefässkrankheiten untersuchten (Sekundärprävention), konnten bis heute weder einen positiven noch einen negativen Effekt auf das Wiederholungsrisiko dieser Krankheiten beweisen. Einzig in einer Studie (NORVIT-Trial mit dem Ziel: Sekundärprävention durch Homocysteinsenkung mit B-Vitaminen) zeigte sich für Folsäure in Kombination mit den Vitaminen B<sub>12</sub>

und B<sub>6</sub> ein Trend für ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko von Herz-Gefässkrankheiten. Allerdings war der Homocystein-Plasmaspiegel zu Beginn mit 13.1 µmol/L unwesentlich über den als normal betrachteten 12 µmol/L). Dieses Resultat wurde bis heute nicht durch andere Trials bestätigt, und auch die Frage der möglichen Mechanismen blieb offen (SACN, 2006; Krawinkel et al., 2006; Faeh et al., 2006; Bonaa et al., 2006).

Für die zu den Herz-Gefässkrankheiten gehörenden Schlaganfälle wurden in amerikanischen und kanadischen Querschnittsstudien in der Folge der generellen Anreicherung von Mehl mit Folsäure abnehmende Mortalitätstrends beobachtet. Die Abnahme könnte auf einer Reduktion der neuauftretenden Fälle und/oder auf verbesserten Überlebenschancen beruhen (Yang et al., 2006). In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse von acht Interventionsstudien (mehrheitlich Primärprävention) reduzierten Folsäuresupplemente das Schlaganfallrisiko signifikant. Die Homocystein-Plasmaspiegel lagen zu Beginn je nach Studie zwischen 12.1 und 35.0 µmol/L (Wang et al., 2007).

Bei der Beurteilung obiger Resultate ist u.a. zu beachten, dass die langfristige Beeinflussung der Atherosklerose durch die Folsäure (Primärprävention) wahrscheinlich deutlich effektiver ist als die kurzfristige in bereits Erkrankten, wie sie in den Studien zur Sekundärprävention untersucht wurde. Es ist auch nicht zu erwarten, dass die Folsäure, die über die gleichen Mechanismen wie die gefässprotektiven Medikamente von Patienten mit Herz-Gefässkrankheiten zu wirken scheint, die Wirkung der Medikamente in diesen Patienten noch übertreffen könnte. Zudem ist durch die Gabe von Folsäure an Personen mit bereits optimaler Folsäureversorgung (z.B. durch generelles Anreichern von Mehl oder Konsum von Supplementen wie in der VISP-Studie (Toole et al., 2004) oder adäquaten Homocysteinwerten im Blut) kein zusätzlicher Effekt zu erwarten.

Die negativen Resultate zur Sekundärprävention von Herz-Gefässkrankheiten überraschen also nicht, die der Primärprävention von Schlaganfällen hingegen sind viel versprechend.

4 Verordnung des Eidgenössischen Departementes des Innern (EDI) über den Zusatz essenzieller oder physiologisch nützlicher Stoffe zu Lebensmitteln vom 23. November 2005; Artikel 18 Absatz 2 der Lebensmittel- und Gebrauchsgegenständeverordnung vom 23. November 2005 (LGV), SR 817.022.32

5 RICHTLINIE DES RATES vom 24. September 1990 über die Nährwertkennzeichnung von Lebensmitteln (90/496/EWG)

Da während der Frühschwangerschaft ein erhöhter Bedarf an Folsäure besteht, werden zur Verhütung von Neuralrohrdefekten für Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden möchten oder könnten, eine zusätzliche Folsäurezufuhr empfohlen (siehe Kapitel 6 und 7).

#### Empfehlungen für die Folsäurezufuhr

- Gesunde Erwachsene 400 µg (= 0.4mg) Folatäquivalente/Tag;
- Zur Prävention von Neuralrohrdefekten (NRD) zusätzlich 400 µg synthetische Folsäure/Tag;
- 1 Folatäquivalent = 1 µg Nahrungsfolat = 0.5 µg synthetische Folsäure;
- Rauchen, Alkoholkonsum und Konsum gewisser Medikamente erhöhen den Folsäurebedarf.

Die für Erwachsene empfohlene Einnahme von 400 µg Folatäquivalenten pro Tag ist über Nahrungsfolate, die natürlicherweise in der Nahrung vorkommen, schwierig zu erreichen (vgl. auch Menüvorschläge S. 21, 23, 24, 62).

#### Die Tagesdosis von 400 µg Folatäquivalenten ist enthalten in

Weizenkeime	114 g
Sojabohnen*	178 g
weisse Bohnen*	180 g
Nüsslisalat	250 g
Kalbsleber*	333 g
Spinat*	417 g
Rosenkohl*	409 g
Broccoli*	491 g
Erdbeeren	645 g
Blumenkohl*	651 g
Vollkornbrot	889 g
Tomaten	1667 g
Kartoffeln*	1929 g
Äpfel	3077 g

\* entspricht dem Gehalt im gekochten Produkt = Rohprodukt minus 50% Kochverlust  
Quelle: Schweizer Nährwertdaten V2.01, ETH Zürich & Bundesamt für Gesundheit.

In der Schweiz wird, soweit bekannt (Camenzind-Frey et al., 2005; Baerlocher et al., 2002; Tönz, 2007), eher zu wenig Folsäure zugeführt. Laut dem Fünften Schweizerischen Ernährungsbericht (2005) betrug der angenäherte tägliche Verzehr pro Kopf der Bevölkerung in den Jahren 1985/87 260 µg und in den Jahren 2001/02 280 µg Nahrungsfolat. Auch Studien an einzelnen Bevölkerungsgruppen ergaben eine ungenügende Zufuhr: Bei Schulkindern im Waadtland erreichten nur 30% der Kinder die empfohlene Dosis von 200 µg, in andern Kantonen (TI, UR, AG, ZH) waren es nur 26%, die > 70% der wünschbaren Menge zu sich nahmen. Bei 25- bis 35-jährigen ledigen Frauen in der Stadt Zürich wurde 1992 eine Folsäure-Aufnahme von 122 µg/Tag (Median) gefunden (Quellennachweis siehe Tönz, 2007 und Jacob, 2001). Es ist aber auch festzuhalten, dass mit einer landesüblichen Mischkost die Zielvorgabe von 400 µg nicht erreicht wird (siehe S. 21 «Zufuhr von Nahrungsfolaten mit gebräuchlichem Wintermenü»). Mit einer ausgewogenen Ernährung dürfte man auf 250–350 µg Nahrungsfolate kommen (siehe S. 23, 24).

«Zufuhr von Nahrungsfolaten mit einem ausgewogenen Wintermenü/ Sommermenü»). Für 400 µg braucht es einen überaus hohen Gemüse- und Früchtekonsum oder einen häufigen Verzehr von Leber und/oder Weizenkeimen – oder Lebensmitteln, die mit Folsäure angereichert sind (vgl. dazu Menüvorschlag S. 62) (Tönz, 2007).

### Wie kann die Folsäureaufnahme gesteigert werden?

(Auflistung der Massnahmen in Reihenfolge mit zunehmender Wirkung, vgl. Kapitel 10, S. 52 ff.)

- Durch Konsum folatreicher, frischer Lebensmittel (z.B. Kohlgemüse, Sojabohnen, Spinat, Weizenkeimen, Erdbeeren, Leber); Lagern und Kochen kann den Gehalt an Nahrungsfolaten wesentlich vermindern; daher sachgerecht lagern und schonend zubereiten (S. 15, 60);
- Durch Konsum von mit Folsäure angereicherten Lebensmitteln (siehe auch [www.folsaeure.ch](http://www.folsaeure.ch) und S. 61);
- Durch Einnahme von synthetischer Folsäure in galenischer Form.

### Zufuhr von Nahrungsfolaten mit gebräuchlichem Wintermenü<sup>a, b</sup>

Mahlzeit	Menge (Einheit)	Nahrungsmittel	Nahrungsfolate/ Folatäquivalente (µg)
Morgen	100 g	Ruchbrot	23
	10 g	Vorzugsbutter	0
	30 g	Konfi	0
	2 dl	Kaffee	0
	2 dl	Milch (teilentrahmt UHT)	8
Znüni	2 dl	Orangensaft	40
Mittag	150 g	Schweinsplätzli	14
	150 g	Rösti (bratfertig)	42
	100 g	Rosenkohl	132
Zvieri	150 g (1Stück)	Birne	15
Abend	150 g	Ruchbrot	35
	60 g	Käse (Greyerzer)	6
		Zubereitung 30 g Olivenöl	0
		Total Nahrungsfolate	315
		Minus 35% Verluste durch die Zubereitung	110
<b>Total</b>			<b>205</b>

<sup>a</sup> Normalverbraucher

<sup>b</sup> Für die Berechnungen wurden die Angaben für die Rohprodukte verwendet

Quelle: Nährwertangaben nach den Schweizer Nährwertdaten V2.01, ETH Zürich & Bundesamt für Gesundheit.





**Zufuhr von Nahrungsfolaten mit einem ausgewogenen Wintermenü<sup>a</sup>**  
b

Mahlzeit	Menge (Einheit)	Nahrungsmittel	Nahrungsfolate/ Folatäquivalente (µg)
Morgen	100 g	Vollkornbrot (Graham- brot)	45
	10 g	Vorzugsbutter	0
	30 g	Konfi	0
	2 dl	Kaffee	0
	2 dl	Milch (teilentrahmt UHT)	8
Znüni	100 g (1Stück)	Banane	23
Mittag	100 g	Geschnetzeltes Pouletfleisch	9
	70 g (roh) <sup>c</sup>	Teigwaren (ohne Ei)	24
	150 g	Rotkohl-Salat	65
	100 g (1–2 St.)	Mandarinen	26
Zvieri	150 g	Apfel	20
Abend	150 g	Kartoffeln geschält roh	56
	150 g	Magerquark	29
	20 g	Petersilie	26
	25 g	Nüsslersalat	40
	150 g	Rüebli-salat (Karotte roh)	45
Zubereitung Salat 30 g Olivenöl			0
Total Nahrungsfolate			416
Minus 35% Verluste durch die Zubereitung			146
<b>Total</b>			<b>270</b>

a nach den Regeln einer abwechslungsreichen, ausgewogenen Ernährung

### Zufuhr von Nahrungsfolaten mit einem ausgewogenen Sommermenü<sup>a, b</sup>

Mahlzeit	Menge (Einheit)	Nahrungsmittel	Nahrungsfolate/ Folatäquivalente (µg)
Morgen	60 g	Haferflocken	20
	180 g (1 Becher)	Fruchtjoghurt (teilentrahmt)	11
	2 dl	Orangensaft	40
	2 dl	Tee (ungezuckert) mit 50 ml Milch (teilentrahmt)	10
Znüni	100 g (1 St.)	Pfirsich frisch	16
Mittag	50 g (roh) <sup>c</sup>	Linsen mit	100
	50 g	Zwiebeln	10
	50 g (roh) <sup>c</sup>	Reis (parboiled)	10
	150 g	Broccoli	165
	16 g (1 Reiheli)	Schokolade (Milch)	2
Zvieri	150 g	Himbeeren	60
Abend	100 g	Ruchbrot	23
	50 g	Käse (Emmentaler, Grey- erzer)	5
	20 g	Kopfsalat	8
	100 g	Fenchelsalat roh	55
Für die Zubereitung des Salats und der Linsen 30 g Olivenöl			0
Total Nahrungsfolate			535
minus 35% Verluste durch die Zubereitung			187
<b>Total</b>			<b>348</b>

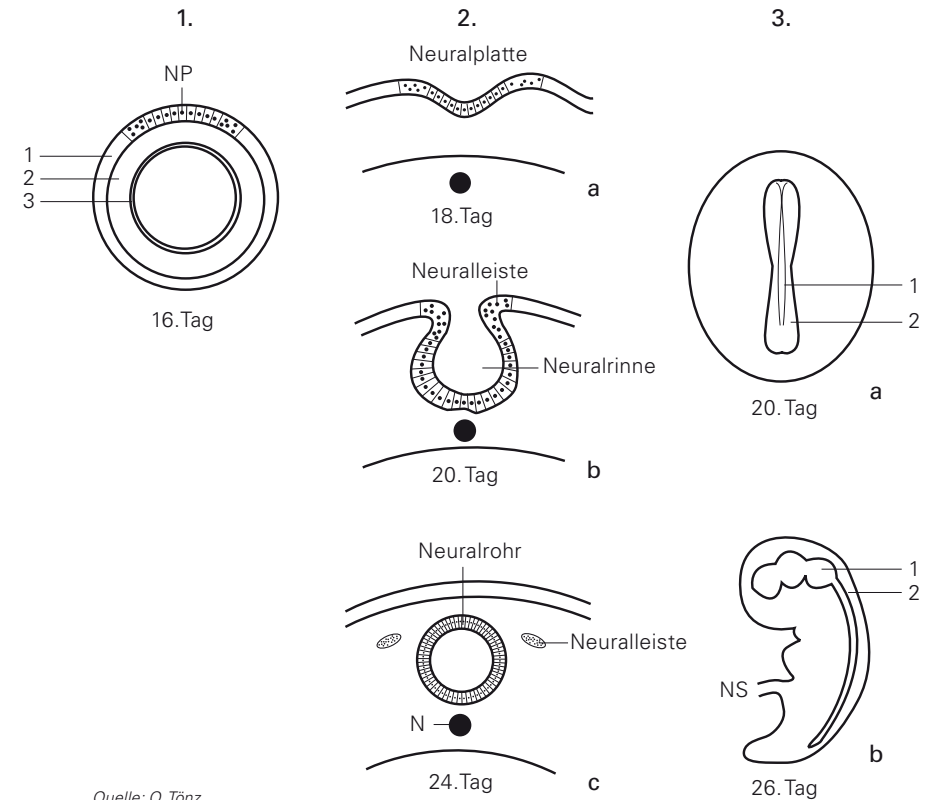
a nach den Regeln einer abwechslungsreichen, ausgewogenen Ernährung  
(5 am Tag; siehe <http://www.5amTag.ch>)

b Für die Berechnungen wurden die Angaben für die Rohprodukte verwendet

c Rohgewicht mal 3 ergibt die gekochte Menge

Quelle: Nährwertangaben nach den Schweizer Nährwertdaten V2.01, ETH Zürich & Bundesamt für Gesundheit.

## 6 Folsäure in der Prävention von Neuralrohrdefekten (NRD)



Quelle: O. Tönz

### Embryonale Entwicklung des Neuralrohrs (16.–26. Tag p. conc.)

1. Embryonale Fruchtblase im Querschnitt mit äußerem (1), mittlerem (2) und innerem (3) Keimblatt (Ektoderm, Mesoderm, Entoderm) und Neuralplatte (NP)
2. a.) Bildung der Neuralrinne; b.) Einstülpung der Neuralrinne; c.) geschlossenes Neuralrohr. N = Notochord = Anlage der Wirbelsäure
3. a.) Embryo Rückseite mit Neuralplatte (2) und Neuralrinne (1) b. Embryo Längsschnitt. (1) Hirnanlage mit Vorder-, Mittel- und Rautenhirnbläschen. (2) Rückenmark. NS = Nabelschnur. (Scheitel-Steisslänge 5 mm)



### 6.1 Was ist und wie entsteht ein «Neuralrohrdefekt»?

Früh in der Embryonalentwicklung, etwa um den 18. Tag nach der Befruchtung der Eizelle, beginnt die Bildung des Zentralnervensystems. Das Hirn und das Rückenmark bilden sich aus der äusseren Zellschicht des Embryos, dem Ektoderm. Das Ektoderm verdickt sich auf der «Rückenseite» des winzigen, erst 3–4 mm grossen Embryos und bildet die sogenannte Neuralplatte. Diese bildet bald einen Graben, die Neuralrinne, deren Seiten sich einander immer mehr nähern, bis sie sich zuerst in der Nackenregion und dann nach oben und nach unten gegen die Enden der Neuralplatte berühren und schliesslich eine Röhre, das Neuralrohr, bilden (siehe Abbildung S. 25). Dieser Prozess ist um den 26. Tag nach der Befruchtung abgeschlossen und äusserst kritisch. Schliesst sich dieses Rohr nicht vollständig auf der ganzen Länge, treten am Zentralnervensystem Fehlbildungen, sog. Neuralrohrdefekte (NRD), auf (Sadler, 2003).

Bleibt dieser Verschluss im Lenden-, Nacken- oder Kopfbereich unvollständig, so schliessen sich über dieser Stelle weder die Knochen (Wirbelbögen, Schädelknochen) noch die Haut. Das Kind kommt mit einem «offenen» Rücken (Spina bifida; Myelomeningocele) oder mit einer Anenzephalie (fehlen des Grosshirn, offener Hirnschädel) zur Welt.

Kinder mit Anenzephalie werden tot geboren oder sterben kurz nach der Geburt. Hingegen überleben Kinder mit Spina bifida fast immer, meist aufgrund umfassender medizinischer und chirurgischer Massnahmen. Die Überlebenden weisen schwere Behinderungen auf. Neben der Lähmung und Gefühllosigkeit der Beine, gehört meistens auch Stuhl- und Harninkontinenz zum Krankheitsbild. Fast immer besteht auch ein Hydrozephalus (Wasserkopf), und zu 20% sind NRD mit anderen Fehlbildungen kombiniert.



**Kind mit Spina bifida**

Foto: R. Zimmermann,  
Universitätsspital Zürich,  
Klinik für Geburtshilfe

In der Schwangerschaft existieren zwei Verfahren, Hinweise auf das Vorliegen eines NRD zu erhalten. Die eine Methode beruht auf der Bestimmung des alpha1-Fetoproteins (AFP). Mütter von Kindern mit Spina bifida haben im Serum erhöhte, bei Kindern mit Anenzephalie stark erhöhte Werte. Die Methode ist Arzt-unabhängig, zeigt aber eine gewisse Überschneidung zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Kindern. Zudem kann AFP auch in einer Vielzahl von anderen Situationen erhöht sein. Schliesslich liefert es keine Diagnose, sondern lediglich einen Hinweis. Die zweite Methode beruht auf dem direkten Nachweis des Defektes durch Ultraschall bzw. dem Nachweis auf Folgeveränderungen am kindlichen Kopf, die durch eine periphere Spina bifida hervorgerufen werden. Vorteil ist, dass ein Defekt sofort dargestellt werden kann. Nachteil ist, dass die Methode eine beträchtliche Erfahrung des Untersuchers voraussetzt. Bei der Breitenanwendung haben Staaten wie Frankreich die AFP-Methode nachträglich eingeführt, da sie eine bessere Entdeckungsrate zeigte als das Ultraschall-Screening (Muller, 2003). Zu den Versuchen, Spina bifida intrauterin, d.h. während der Schwangerschaft operativ zu behandeln, liegen noch nicht genügend Daten vor, um den Langzeitverlauf bzw. das Risiko für Mutter und Kind abschätzen zu können (Botto et al., 1999; Sutton, 2008; Mitchell et al., 2004).

### 6.2 Wie häufig sind Neuralrohrdefekte und wer ist besonders gefährdet?

International kommen NRD unterschiedlich häufig vor, wobei je nach Land pro 10'000 Geburten weniger als 1 Fall, aber auch bis zu 5 Fälle auftreten (also weniger als 1‰ bis 5‰). Im Vergleich zu anderen Ländern stellt die Schweiz mit knapp 1‰ ein Land mit niedrigem Risiko dar (Botto et al., 1999). Dies sind keine konstanten Zahlen, d.h. die NRD-Häufigkeit kann sich z.B. aufgrund von Interventionen verändern. Vor allem in Ländern mit ursprünglich hoher Frequenz, wie USA, Kanada, Chile, Irland und England, zeigt sich (z.T. schon länger) eine Abnahme der Häufigkeit von NRD (Eichholzer et al., 2006; siehe auch S. 33).

In der Schweiz sind jährlich rund 50 bis 60 Kinder bzw. Embryonen von Verschlussstörungen des Neuralrohrs betroffen (Tönz, 2008). Das Wiederholungsrisiko ist um ein Mehrfaches höher, das heisst, wenn eine Mutter bereits ein Kind mit NRD hatte, beläuft sich das Risiko für das nächste Kind auf



3 bis 5%. Trotzdem kommen 95% aller NRD bei Kindern, die keine kranken Geschwister haben, vor (DRI, 1998).

Saisonale Schwankungen, epidemieartiges Auftreten und längerfristige zeitliche Trends der NRD-Häufigkeit sowie Resultate von Studien an Migranten weisen darauf hin, dass neben der Genetik auch Umweltfaktoren im weitesten Sinne eine Rolle spielen müssen. Es erweist sich aber als schwierig, diese zu identifizieren. Höhere NRD-Raten werden bei zuckerkranken Müttern beobachtet. Bestimmte Medikamente können mit der Folsäure interagieren und damit das Risiko für eine NRD-Schwangerschaft erhöhen. Dies gilt v.a. für Folsäureantagonisten. Zu nennen sind Medikamente gegen Epilepsie (Phenytoin), bestimmte Antibiotika (Trimethoprim = Bactrim, Pyrimethamin) und Antimetaboliten (Methotrexat). Andere Faktoren wie Fieber zu Beginn der Schwangerschaft, deutliches Übergewicht oder mütterliche Diarrhöe/Durchfall werden vermutet. Die Beobachtung, dass NRD in den unteren sozialen Schichten häufiger anzutreffen ist, hat schon früh darauf hingewiesen, dass u.a. die Ernährung wichtig sein könnte (Mitchell et al., 2004; Botto et al., 1999; Elwood et al., 1992; Wasserman et al., 1998; Eichholzer et al., 2006; Eichholzer, 2006). In den 70iger Jahren wurde beobachtet, dass Mütter von NRD-Kindern schlechter mit Folsäure versorgt waren als Mütter mit gesunden Kindern (Smithells et al., 1976). Dies war einer der Auslöser für die weitere Erforschung der Bedeutung der Folsäure in der NRD-Prophylaxe.

#### **Das Risiko für Neuralrohrdefekte ist abhängig von Genetik und Umwelt, d.h. von**

- vorhergehendem Kind mit NRD;
- der Folsäureversorgung der Mutter;
- der Einnahme gewisser Medikamente (z.B. Folsäureantagonisten);
- der sozialen Schicht und der entsprechenden Ernährung;
- der Gesundheit der Mutter (Risikofaktoren sind z.B. Zuckerkrankheit, epileptische Anfälle, deutliches Übergewicht).

### **6.3 Folsäure in der Verhütung von Neuralrohrdefekten: Beweislage**

Die Hypothese, dass eine zusätzliche Folsäuregabe die Zahl von NRD vermindern könnte, wurde in so genannten Fall-Kontroll-, Kohorten- und Interventionsstudien getestet; letztere liefern den besten Beweis für eine ursächliche Rolle der Folsäure.

#### **Epidemiologische Beweisführung**

Die Bedeutung der Folsäure für die Verhütung von menschlichen Fehlbildungen wird in epidemiologischen Studien, d.h. in Fall-Kontroll-, Kohorten- und Interventionsstudien überprüft.

Fall-Kontroll-Studien vergleichen Erkrankte mit Nichterkrankten bezüglich der Einnahme von Folsäure in der Vergangenheit. Diese Studien sind anfällig für Selektions- und Informations-Bias (Verzerrung). Weil in Kohortenstudien die relevante Information vor dem Auftreten der Krankheit/Fehlbildung erhoben wird, sind sie weniger anfällig für diese Arten von Verzerrung. Bei beiden Studienarten können aber bei der Interpretation der Resultate «Confounders» (Störfaktoren) nur unvollständig ausgeschlossen werden. Dies ist hingegen in randomisierten, Placebo-kontrollierten Interventionsstudien aufgrund der Zufallszuteilung in Therapie- oder Placebo-Gruppe möglich. Interventionsstudien liefern damit den besten Beweis für die Kausalität eines Zusammenhangs; sie sind aber häufig nicht durchführbar.

Schlüsse zur Kausalität eines beobachteten Zusammenhanges werden deshalb aus der Gesamtheit der Studien unter Berücksichtigung einer Reihe von Kriterien (z.B. Resultate aus Tierversuchen und Studien an Zellkulturen zu möglichen Mechanismen; wiederholt die gleichen Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien) gezogen (Gutzwiller und Paccaud, 2007).

In einer Interventionsstudie zum Wiederauftreten von NRD konnte bei Frauen, die perikonzeptionell (d.h. vor, während und nach der Empfängnis) 4mg Folsäure mit oder ohne andere Vitamine pro Tag einnahmen im Vergleich zur Placebogruppe mit oder ohne andere Vitamine (ohne Folsäure), eine 72%ige

Reduktion des Risikos gezeigt werden (MRC, 1991). Smithells et al. führten 1983 eine nicht randomisierte Interventionsstudie durch, in der Frauen, die bereits ein Kind mit NRD geboren hatten, ein Multivitaminpräparat mit 360 µg Folsäure anbieten wurde. Diejenigen, die das Multivitaminpräparat in der frühen Schwangerschaft einnahmen, hatten in der Folge ein 86%iges niedrigeres Risiko, ein weiteres Kind mit NRD zu bekommen, als Frauen ohne Supplement (Smithells et al., 1983).

In einer randomisierten Interventionsstudie an über 5000 ungarischen Frauen wurde die Wirkung von perikonzeptionell (d.h. mindestens einen Monat vor der Schwangerschaft bis mindestens zur zweiten nicht eingetretenen Menstruation) verabreichten Vitamintabletten mit Folsäure auf das Risiko eines Erstauftretens von NRD geprüft. Bei den Frauen, die täglich 0,8 mg Folsäure in einem Multivitamin-Mineralstoffpräparat einnahmen, trat kein NRD-Fall auf, bei den Frauen, die nur Spurenelemente bekamen, traten 6 Fälle auf (Czeizel und Dudas, 1992).

Zudem wurde in China in einer Region mit hoher und einer mit niedriger NRD-Häufigkeit die Wirkung einer Gesundheitskampagne überprüft. Diese legte potentiell schwangeren Frauen nahe, Supplemente mit 400 µg Folsäure zu kaufen bzw. einzunehmen. In der Gegend mit hohem NRD-Vorkommen wurde das NRD-Risiko bei Frauen, die perikonzeptionell 400 µg Folsäure zu sich nahmen im Vergleich zu denjenigen, die dies nicht taten, um 79% vermindert, in der Region mit niedrigem NRD-Vorkommen um 41% (Berry et al., 1999).

Mit einer Ausnahme bestätigten die Ergebnisse verschiedener Fall-Kontroll-Studien und einer Kohortenstudie die Resultate der genannten Interventionen (Quellennachweis siehe DRI, 1998 und Botto et al., 1999).

In einer Studie in Irland, einem Land mit relativ hoher Inzidenz<sup>6</sup> an NRD, wurde geschätzt, dass eine Zufuhr von 400, 200 und 100 µg Folsäure in Tablettenform das NRD-Risiko um 47%, 41% bzw. 22% reduzieren sollte (Daly et al., 1997, Daly et al., 1995, Botto et al., 1999, DRI, 1998).



—zeichnung von Lebensmitteln (90/496/EWG)

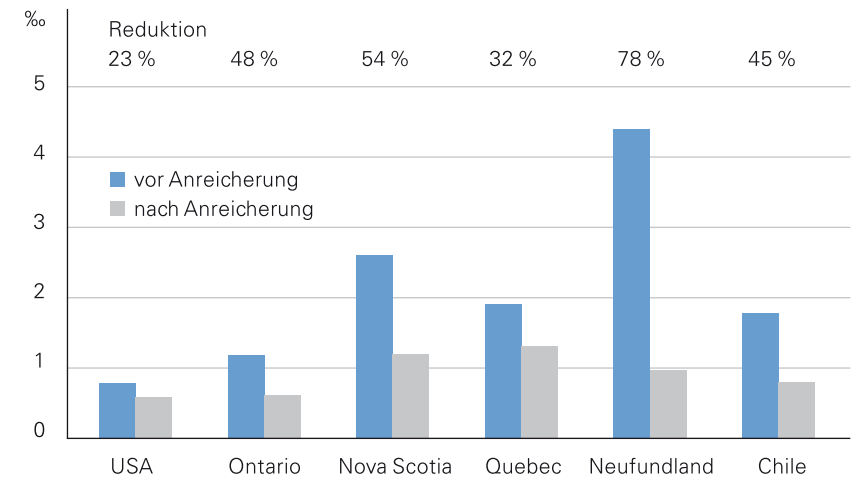
6 Die Inzidenz ist ein Mass für das Neuauftreten einer bestimmten Krankheit in einer bestimmten Bevölkerung während eines bestimmten Zeitraums (meist ein Jahr) (Gutzwiler und Paccaud, 2007)

Die Abbildung (S. 33) orientiert über den Rückgang der NRD in den Ländern mit genereller Anreicherung von Mehl mit Folsäure, d.h. in den USA, Kanada und Chile. Dieser Rückgang betrug zwischen 21 und 78%. Die 78%ige Risikoreduktion wurde in einer kanadischen Provinz mit sehr hoher natürlicher Inzidenz beobachtet. Die Resultate einer Folsäure-Prophylaxe sind in Gebieten mit hoher NRD-Inzidenz erfahrungsgemäss besser. In Kanada verschwanden die grossen regionalen Unterschiede der NRD-Häufigkeit mit der Folsäure-Anreicherung fast vollständig. Die resultierende Prävalenz<sup>7</sup> von NRD in Kanada ist nun mit der schweizerischen vergleichbar (Eichholzer et al., 2006; de Wals et al., 2007). De Wals et al. (2007) haben die Risikoverminderungen in den einzelnen kanadischen Provinzen in einer Regressionsgeraden zusammengefasst. Vorausgesetzt, dass sich diese lineare Risikoverminderung extrapolieren lässt, kann die momentan vorliegende NRD-Häufigkeit in Kanada mit Hilfe von Folsäure zukünftig noch weiter von 9 auf 6 Fällen/10'000 Geburten, d.h. um 30% reduziert werden. Für die Schweiz wäre aufgrund der eher niedrigen NRD-Inzidenz eine Risikoreduktion in diesem Bereich zu erwarten (schätzungsweise um 25–30%).

#### 6.4 Wie vermindert Folsäure das Risiko für Neuralrohrdefekte?

Über welchen Mechanismus die Folsäure das NRD-Risiko reduziert, ist nicht geklärt. Ein eigentlicher Folsäuremangel mit verändertem Blutbild und abnorm tiefen Plasma- und Erythrozyten-Folatwerten liegt in der Regel nicht vor. Eine hohe Zufuhr von Folsäure könnte Enzymdefekte im Folsäurestoffwechsel und die damit verbundene reduzierte Synthese von DNS zum Zeitpunkt der Bildung des Neuralrohrs kompensieren (siehe Kasten Folsäure Stoffwechsel/modifizierte Enzyme, S. 9) (Fleming, 2001; Mitchell et al., 2004; Blom et al., 2006).

#### Inzidenz von Neuralrohrdefekten vor und nach Einführung einer generellen Anreicherung von Brotmehl mit Folsäure



Die Zahlen beziehen sich auf Lebend- und Todgeburten, pränatal diagnostizierte Fälle und elektive Aborte.

Quellen: Tönz, 2007; Eichholzer et al., 2006

#### Neuralrohrdefekte (NRD)

- entstehen durch unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs in den ersten 26 Tagen nach Befruchtung der Eizelle;
- sind Fehlbildungen des Hirns und des Rückenmarks;
- umfassen im wesentlichen Spina bifida (offener Rücken) und Anencephalie (fehlendes Grosshirn, offener Hirnschädel);
- in der Schweiz könnten mit Folsäure schätzungsweise 25–30% der jährlich 50 bis 60 Fälle (Geburten und Aborte) verhütet werden.

<sup>7</sup> Als Prävalenz bezeichnet man die Anzahl der Fälle einer bestimmten Krankheit oder eines Zustandes in einer bestimmten Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt (Gutzwiller und Paccaud, 2007)



## 7 Schweizerische Empfehlungen zur Verhütung von Neuralrohrdefekten

Wie in anderen Ländern wird in der Schweiz aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage zur Prävention von Neuralrohrdefekten allen Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, empfohlen, sich mit folatreichen Nahrungsmitteln zu ernähren (frisches Gemüse und Früchte, Vollkornprodukte). Zusätzlich soll eine kontinuierliche tägliche Einnahme von 0.4 mg synthetischer Folsäure als Tabletten oder Kapseln erfolgen, am besten in Form eines Multivitaminpräparates<sup>8</sup>, und zwar bis zwölf Wochen nach eingetretener Schwangerschaft. Diese zusätzlichen 0.4 mg synthetische Folsäure können über natürlicherweise in der Nahrung vorhandene Folate nicht zugeführt werden. Bei Frauen, die bereits ein Kind mit NRD zur Welt gebracht haben, ist die Verhütung eines wiederholten Auftretens von NRD besonders wichtig. Die Anordnung einer angemessenen Folsäureprophylaxe ist Sache des behandelnden Arztes (Tönz et al., 1996; Tönz, 2007; Baerlocher et al., 2002).

<sup>8</sup> Bei Einnahme von Folsäure in Form von Präparaten wird empfohlen, auf eine zusätzliche Folsäurezufuhr durch hochangereicherte Lebensmittel zu verzichten (siehe S. 61).

### Was ist beim Verhüten von Neuralrohrdefekten durch Folsäure zu beachten?

- Damit zum Zeitpunkt des Verschlusses des Neuralrohrs genügend Folsäure im Gewebe vorhanden ist, sollten Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, zusätzlich zur Ernährung täglich 0.4 mg synthetische Folsäure als Tabletten oder Kapseln, am besten in Form eines Multivitaminpräparates, und zwar bis 12 Wochen nach Empfängnis (= perikonzeptionell) einnehmen.
- Das Neuralrohr schliesst sich bereits in den ersten 26 Tagen nach der Befruchtung, d.h. bevor manche Frauen überhaupt wissen, dass sie schwanger sind.
- In westlichen Ländern sind durchschnittlich gut 40% der Schwangerschaften ungeplant<sup>9</sup> (Ray et al., 2004).
- Deshalb wird allen Frauen, die schwanger werden könnten (z.B. nach Absetzen der Pille), empfohlen, zusätzlich zur Ernährung täglich 0.4 mg Folsäure in galenischer Form (Tabletten, Kapseln, Brausetabletten) einzunehmen.
- Diese Menge kann über den Konsum folatreicher Lebensmittel nicht zugeführt werden (S. 60).
- Nicht alle NRD-Fälle können mit Folsäure verhütet werden.
- Die Folsäure kompensiert möglicherweise Defekte von Enzymen des Folsäurestoffwechsels.

<sup>9</sup> Der Begriff «ungeplante Schwangerschaft» sagt nichts darüber aus, ob eine solche Schwangerschaft unerwünscht oder erwünscht ist.



## 8 Andere gesundheitliche Vorteile von Folsäure für das ungeborene Kind

### 8.1 Folsäure verringert das Risiko für andere Fehlbildungen

Es gibt Hinweise, dass die Folsäure, zusammen mit anderen Vitaminen auch weitere Fehlbildungen zu verhüten vermag. In der bereits erwähnten ungarischen Interventionsstudie von 1992 (Czeizel und Dudas, 1992; vgl. S. 30) traten in der Gruppe mit Multivitamin-Mineralstoffpräparaten (inklusive 0,8 mg Folsäure) nicht nur keine NRD auf; auch das Risiko für «andere Fehlbildungen» (ohne NRD) war um rund die Hälfte reduziert. Vor allem im Bereich des Herzens, der Harnwege, der Gliedmassen und von Kiefer, Lippen und Gaumen werden aufgrund dieser und anderer Studien Risikoreduktionen erwartet (Baerlocher et al., 2002; Butterworth und Bendich, 1996; Baley und Berry, 2005; Tönz, 2005; Yazdy et al., 2007; Eichholzer, 2007).

#### Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG-Spalten)

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (sog. Hasenscharten) gehören zu den häufigsten Fehlbildungen. Eines auf 500–1000 Kinder kommt mit einer solchen, verunstaltenden Gesichtsspalte zur Welt. LKG-Spalten entstehen zwischen der 5. und der 8. Embryonalwoche. Die Ätiologie dieser Spalten ist bis heute nicht definitiv geklärt. Man geht von einer Kombination aus erblichen und äusseren Faktoren aus. Auch die Entstehung von LKG-Spalten hängt embryologisch mit der Entwicklung des Neuralrohrs zusammen. So gehen die medianen Gesichtspartien aus der Neuralleiste hervor, die sich, wie das Neuralrohr, aus der primitiven Neuralplatte (S. 25) entwickelt. Folsäure könnte damit auch LKG-Spalten teilweise verhüten. Die Abnahme der Häufigkeit von LKG-Spalten im Rahmen der obligatorischen Anreicherung von Getreidemehl mit Folsäure in den USA lässt dies ebenfalls vermuten. In 8 von 13 Fall-Kontroll-Studien war denn auch die Einnahme von Folsäure und/oder Multivitaminen mit einem signifikant reduzierten Risiko für LKG-Spalten oder deren Untergruppen verbunden. Vier Kohortenstudien konnten keinen Zusammenhang zeigen. In einer älteren, nicht-randomisierten Interventionsstudie verringerte hingegen die Gabe von 10 mg Folsäure in Multivitaminen das Wiederauftreten von L(K)±G-Spalten um 65% (Eichholzer, 2007;

Tönz, 2005; Yazdy et al., 2007). In einer der bereits erwähnten Fall-Kontroll-Studien (Wilcox et al., 2007) reduzierte schon eine tägliche Supplementierung mit mindestens 0.4 mg Folsäure in der frühen Schwangerschaft das Risiko für L(K)±G-Spalten signifikant. Und in der Fall-Kontroll-Studie von van Rooij et al. (2004) war die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäuresupplementen in einer Dosierung von 0.4 bis 0.5 mg/Tag im Vergleich zu Müttern, die keine Supplemente einnahmen, mit einer 47%igen Risikoreduktion für L(K)±G-Spalten verbunden. 93% der Mütter dieser Studie konsumierten reine Folsäuresupplemente.

### **Angeborene Herzfehler**

Angeborene Herzfehler sind unter den schwerwiegenden Geburtsgebrechen die häufigsten Fehlbildungen. Rund ein Prozent aller Neugeborenen sind davon betroffen. Auch hier wurde in der ungarischen Interventionsstudie zur NRD- Prophylaxe und in zwei von vier Fall-Kontroll-Studien ein mögliches Präventivpotential der Folsäure festgestellt (Bailey und Berry, 2005; Botto et al., 2003; Tönz, 2005; Butterworth und Bendich, 1996). Erhöhte Homocysteinwerte im Blut und eine Überpräsenz von Enzymanomalien (siehe S. 10) bei den Müttern betroffener Kinder erhärten diese klinischen Beobachtungen (Kapusta et al., 1999). Erfolge wurden vor allem bei Missbildungen im Bereich der Trennwände zwischen Aorta und Lungenschlagader und den entsprechenden Herzkammern (Fallot' Tetralogie) gesehen. Die Septierung der grossen Gefässabgänge und die Anlage des Ventrikelseptums entstehen ebenfalls aus Gewebe, das aus der Neuralleiste (Abb. S. 25) hervorgeht. Das Risiko für diese Fehlbildungen konnte bis zu 58% reduziert werden (Botto et al., 2003).

### **Diverse Fehlbildungen**

Da bei den Fehlbildungen der ableitenden Harnwege keine embryologischen Zusammenhänge mit der primitiven Neuralplatte (S. 25) vorliegen, ist es erstaunlich, dass gerade hier die höchsten Reduktionsquoten gefunden wurden (Tönz, 2005): in den beiden vorliegenden Studien, d.h. in der ungarischen Interventionsstudie zur NRD- Prophylaxe (Czeizel, 1996) und in einer Fall-Kontroll-Studie (Li et al., 1995) wurde das Risiko bei präventiver Einnahme von folsäurehaltigen Multivitaminpräparaten um 78 resp. 85% gesenkt.

Andere Studien (Butterworth und Bendich, 1996; Tönz, 2005) zeigten ausserdem eine Reduktion von Fehlbildungen von Gliedmassen durch folsäurehaltige Multivitaminpräparate um ca. 35%. Da es sich um sehr seltene Missbildungen handelt, ist der Nachweis einer statistischen Signifikanz schwierig zu erbringen. In der ungarischen Interventionsstudie zur NRD- Prophylaxe wurde diese Schwelle knapp verpasst, in der Fall-Kontroll-Studie knapp überboten. Ähnliches gilt für den Verschluss des Darmausgangs (Analatresie oder -stenose), von verschiedenen Autoren beobachtet, aber nicht von allen in signifikantem Ausmass. Von Czeizel (2004) wurden ausserdem Verminderungen von Hypospadie, Pylorusstenose, Polydaktylie und multiplen Missbildungen beobachtet.

### **Ist Folsäure allein verantwortlich für die Verhütung anderer Fehlbildungen als NRD?**

Zu anderen Fehlbildungen als NRD liegen momentan fast nur Resultate von Studien vor, die die Wirkung von Folsäure zusammen mit anderen Vitaminen untersucht haben. Die beobachtete Risikoreduktion könnte daher auch auf andere Mikronährstoffe in diesen Supplementen zurückzuführen sein. Aufgrund der unbestrittenen Wirkung der Folsäure in der Prophylaxe von NRD sind Interventionsstudien, die die Kausalität des Zusammenhangs definitiv klären könnten, aus ethischen Gründen aber nicht durchführbar. Es muss deshalb versucht werden, die Bedeutung der Folsäure in sorgfältig durchgeführten Kohortenstudien zu klären. Zu prüfen ist auch die Vermutung, dass die Verhütung mancher Fehlbildungen (inkl. NRD) wirksamer sein könnte mit einer Gabe zusätzlicher Vitamine (Tönz, 2005, Eichholzer, 2007).

### Das Präventionspotential der Folsäure umfasst verschiedene Fehlbildungen mit

#### a) sehr guter Beweislage

- Neuralrohrdefekte

#### b) guter Beweislage (für Multivitaminpräparate mit Folsäure)

- Angeborene Herzfehler
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
- Fehlbildungen der Harnwege
- Verschluss des Darmausganges
- Gliedmassendefekte

#### c) möglicher Beweislage

- weitere Fehlbildungen wie Hypospadie, Pylorusstenose etc.

### Weitere mögliche Vorteile einer Folsäure-Prophylaxe für das Kind

Folsäure (FS) schützt nicht nur vor Fehlbildungen, sondern ist auch verantwortlich für eine fehlerlose Bildung der DNS und eine einwandfreie Reduplikation der Chromosomen. Damit erklärt sich, weshalb Kinder mit einer optimalen FS-Versorgung während der Foetalzeit später seltener an malignen Neoplasien erkranken. Dies betrifft frühkindliche Tumoren und Leukämien, deren Ursache in einer fötalen Störung der DNS-Synthese liegt: das Neuroblastom und die primitiven neuroektodermalen Tumoren, vor allem das Medulloblastom. Ausserdem ist mit einer günstigen Wirkung bei chromosomalen Teilungsstörungen (Down-Syndrom) zu rechnen.

Das Neuroblastom geht vom sympathischen Grenzstrang, meistens vom Nebennierenmark aus und ist ein hochmaligner Tumor mit nur geringer Überlebenschance für die betroffenen Kleinkinder. Bei optimaler Vitaminzufuhr während der Schwangerschaft wurde das Risiko an einem Neuroblastom zu erkranken um 30–40% (Olshan et al., 2002; French et al., 2003) oder gar um 72% reduziert (Michalek et al., 1996).

Das Erkrankungsrisiko für das Medulloblastom (=Hirntumor der hinteren Schädelgrube) wurde in einer grossen internationalen Multizenterstudie untersucht: Bei Zufuhr von Multivitaminen mit Folsäure während der ganzen Schwangerschaft lag das Risiko für die ersten 5 Lebensjahre bei 50% (Preston-Martin et al., 1998). Weitere Beobachtungen bestätigen diese Erfahrung (Foreman, 1993).

Eine Präventionswirkung von FS gegen die kindliche akute Lymphoblastenleukämie (Thompson et al., 2001) konnte in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Dockerty et al., 2007). Bestätigt wurden die positiven Resultate nur für Leukämien beim Down Syndrom; Reduktion um 37% (Ross et al., 2005).

Betreffend Down-Syndrom (= Trisomie 21) sind folgende Fakten bekannt: 1.) eine ungenügende Methylierung von Chromosomen behindert im Tierversuch deren Teilung (Moyers und Bailey, 2001); 2.) Mütter von betroffenen Kindern haben im Durchschnitt signifikant höhere Homocysteinwerte (James et al., 1999); 3.) Frauen mit der weniger aktiven MTHFR C677T haben ein 2.6-fach höheres Risiko, ein Kind mit Trisomie 21 zu bekommen; das Risiko erhöht sich auf 4.1 wenn noch zusätzliche Mutanten vorliegen (James et al., 1999). 4.) Auf einen Zusammenhang zwischen FS-Metabolismus und Trisomie 21 deutet auch die Tatsache hin, dass Kinder mit Down-Syndrom 20mal häufiger an Leukämie erkranken und 40mal häufiger konnatale Herzfehler haben (beides durch FS teilweise verhütbar).

Die Erfolge einer FS-Prophylaxe bei Down-Syndrom lassen allerdings auf sich warten. Die fehlerhafte Chromosomenteilung (=Nondisjunction) kann bei einer der beiden Reifeteilungen der Eizelle erfolgen. Die erste Reduktionsteilung erfolgt gegen Ende der Foetalzeit eines Mädchens. Die Mutter eines Kindes mit Down-Syndrom trägt somit von Geburt an eine Anzahl Eizellen in ihren Ovarien, die das Chromosom 21 in doppelter statt einfacher Ausführung enthalten. Kommt dann bei der Befruchtung ein weiteres Chromosom 21 von der väterlichen Samenzelle dazu, so entsteht ein Embryo mit Trisomie 21. Die zweite Reifeteilung erfolgt kurz vor der Befruchtung der Eizelle.



Nur bei 23% aller Fälle von Trisomie 21 erfolgt die fehlerhafte Chromosomenteilung bei dieser zweiten Reifeteilung. Bei 65% tritt sie schon bei der ersten Reifeteilung der Eizelle ein, d.h. kurz vor der Geburt der Mutter. Mit einer deutlichen Reduktion des Down-Syndroms wäre demnach erst zirka 30 Jahre nach Einführung einer allgemeinen FS-Prophylaxe zu rechnen.

## 8.2 Folsäure und Zahl der Fehl- und Zwillingsgeburten

In einer chinesischen Fall-Kontroll-Studie wiesen Frauen, die vor der Empfängnis ungenügend mit Folsäure und Vitamin B<sub>6</sub> versorgt waren, ein höheres Risiko für Spontanaborte auf, als besser Versorgte (Ronnenberg et al., 2002). Demgegenüber steht der Befund einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie, die eher einen positiven Zusammenhang zwischen Plasmafolatwerten und dem Risiko von wiederholten Spontanaborten zeigte (George et al., 2006). Ferner waren in der bereits erwähnten ungarischen Interventionsstudie (vgl. S. 30) in der Vitamingruppe (inklusive 0.8 mg Folsäure) mehr Aborte, Zwillinge und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht zu verzeichnen als in der Gruppe, die nur Spurenelemente bekam (Czeizel und Dudas, 1992; Czeizel et al., 1994; Hook und Czeizel, 1997).

Vor allem die erhöhte Zwillingsrate, die auch in einer weiteren schwedischen Studie gezeigt werden konnte, gab Anlass zu Besorgnis, da das Risiko für Hirnschäden bei Zwillingsgeburten statistisch leicht erhöht ist (Ericson et al., 2001; Umstad und Gronow, 2003). In der bereits erwähnten randomisierten Interventionsstudie zum Wiederauftreten von NRD (vgl. S. 29) erhöhte jedoch die Gabe von Multivitaminpräparaten mit Folsäure von 4 mg die Zahl der Zwillinge oder Aborte nicht (Wald und Hackshaw, 1997; Matthews et al., 1999). Auch in der chinesischen Gesundheitskampagne beeinflusste die perikonzeptionelle Einnahme von 0.4 mg Folsäure die Abortrate und die Zahl der Mehrlinge nicht (Wang et al., 2001; Gindler et al., 2001; Li et al., 2003). Andere Vitamine könnten für die beobachtete erhöhte Zwillingsrate verantwortlich sein (Katz et al., 2001; Muggli und Halliday, 2007). Drei amerikanische Studien fanden keine stärkere Zunahme von Zwillingsgeburten aufgrund der generellen Anreicherung von Mehl mit Folsäure (Signore

et al., 2005; Waller et al., 2003; Shaw et al., 2003). Hingegen könnte eine hohe Zufuhr von Folsäure die Wahrscheinlichkeit von Zwillingen bei Frauen mit multiplem Embryo-Transfer im Rahmen von In-Vitro-Fertilisationen vergrössern (Haggarty et al., 2006). Der SACN-Bericht (2006) kommt aber zum Schluss, dass bei natürlicher Empfängnis Folsäure das Risiko von Zwillingsgeburten kaum erhöhe.

## 9 Kritische Anmerkungen zur Folsäure

Die Bedeutung der synthetischen Folsäure in der Verhütung von Neuralrohrdefekten ist unbestritten. Trotzdem ist es wichtig, allfällige Risiken, die mit dieser Prophylaxe verbunden sein könnten, zu überprüfen. Die folgende Tabelle nimmt Stellung zu den wichtigsten Punkten.

### Verträglichkeit

**Sicherheit** Die empfohlene zusätzliche Zufuhr von täglich 400 µg synthetischer Folsäure für Frauen im gebärfähigen Alter wird als sicher bewertet.

**Allergie** Äusserst selten beobachtete Überempfindlichkeitsreaktionen nach Einnahme von Folsäurepräparaten sind z.T. auf andere Inhaltsstoffe (z.B. Farbstoffe) zurückzuführen.

### Interaktionen

**Folsäure-Antagonisten** Folsäure-Antagonisten (u.a. Methotrexat) werden z.B. in der Therapie von Krebs und rheumatoider Arthritis eingesetzt. Ein Folsäuremangel tritt dabei relativ häufig auf. Eine Supplementierung mit Folsäure kann die Nebenwirkungen von Folsäure-Antagonisten reduzieren, vermindert u.U. aber auch deren Wirkung. Eine Schwangerschaft ist während einer Therapie mit Folsäure-Antagonisten zu verhüten; nach Therapieende ist zuerst der Folsäuremangel unter ärztlicher Kontrolle zu beheben.

### Antiepileptica

Gewisse Antiepileptica (z.B. Phenytoin) erhöhen den Bedarf an Folsäure. Frauen, die solche Antiepileptica einnehmen und schwanger werden könnten oder möchten, stellen daher eine Risikogruppe für NRD dar und sollten mit zusätzlicher Folsäure versorgt werden. Die Kontrazeption resp. Schwangerschaftsplanung und zusätzliche Zufuhr von Folsäure sollte unter strenger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Die erhöhte Zufuhr von Folsäure macht allenfalls eine Anpassung der Dosierung des Antiepileptikums notwendig.

### Zinkversorgung

Untersuchungen haben keine oder nur geringe Hemmung der Aufnahme von Zink<sup>10</sup> im Darm durch Folsäure gezeigt.

### Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

Aufgrund alter Fallbeschreibungen wurde befürchtet, dass bei Menschen mit einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel die dadurch bedingte Anämie (Blutarmut) durch Folsäure behoben werden könnte, und dass dadurch die Diagnose eines B<sub>12</sub>- Mangels maskiert und deshalb die Entwicklung einer B<sub>12</sub>-Neuropathie diagnostisch verpasst werden könnte. Auch die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung der neurologischen Folgen des B<sub>12</sub>-Mangels durch Folsäure wird diskutiert. Heute wird die Diagnose eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels direkt und nicht aufgrund der Anämie gestellt. Aufgrund dieses Zusammenhanges und potentiellen Risikos wurde für die tägliche Aufnahme von synthetischer Folsäure ein Höchstwert von 1 mg für die chronische Gesamtaufnahme (Tolerable Upper Intake Level, UL) festgelegt (SCF, 2000).

<sup>10</sup> schlechte Versorgung mit Zink wird als zusätzlicher Risikofaktor für NRD diskutiert (Velie et al., 1999)

## Überleben von Embryos

### Zwillinge

Eine höhere Zahl von Zwillingsgeburten, ist aufgrund neuerer Studien höchstens bei In-Vitro-Fertilisationen mit multiplem Embryotransfer in Betracht zu ziehen (siehe S. 42)

### Embryo-Selektion

Es gibt keine substanziellen Beweise dafür, dass Folsäure das Überleben von Embryos mit genetisch bedingten erhöhten Gesundheitsrisiken fördert.

## Anderes

### Nicht metabolisierte Folsäure im Blut

Es wurde beobachtet, dass nach Gabe von synthetischer Folsäure in Dosierungen von etwa 0.26 mg und mehr pro Einzeldosis unmetabolisierte Folsäure im Blut erscheint. Die Relevanz dieses Befundes ist noch nicht geklärt. Es werden mögliche Effekte auf das Immunsystem und die Krebsentwicklung diskutiert und untersucht.

*Quellen: SACN, 2006; Krawinkel et al., 2006; Eichholzer et al., 2002; BAG, 2002*

Als besonders komplex erweist sich der Zusammenhang zwischen Folsäure und Krebs. So zeichnet sich ab, dass Folsäure Krebs sowohl verhindern als auch fördern könnte. Der folgende Kasten fasst den aktuellen Wissenstand zusammen.

### Folsäure und Krebs

Es gibt zahlreiche beobachtende Untersuchungen zu den Zusammenhängen zwischen der Folsäureaufnahme und verschiedenen Krebserkrankungen (WCRF & AICR, 2007). Zu Darm- und Brustkrebs liegen am meisten Studien vor (SACN, 2006). Bezüglich Dickdarmkrebs fand eine Meta-Analyse von sieben Kohorten- und neun Fall-

Kontroll-Studien einen signifikanten inversen Zusammenhang mit dem Konsum von Nahrungsfolaten, allerdings ohne optimale Kontrolle von Störfaktoren (Sanjoaquin et al., 2005). Die grosse amerikanische Kohortenstudie an Krankenschwestern (Nurses' Health Study) ergab eine signifikante Senkung der Erkrankungshäufigkeit von Dickdarmkrebs bei Frauen, die Supplemente einnahmen (mit bis 400 µg Folsäure/Tag) und dies über mehr als 15 Jahre, nicht aber bei Frauen, die Supplemente für weniger als 15 Jahre einnahmen. Zwischen der Zufuhr von Nahrungsfolaten (161 bis 334 µg/Tag) und dem Auftreten von Dickdarmkrebs wurde nur ein nichtsignifikanter inverser Zusammenhang gefunden (Giovannucci et al., 1998). In einigen, aber nicht allen Studien war eine niedrige Folsäurezufuhr in Kombination mit Alkoholkonsum und z.T. auch tiefem Methionin<sup>11</sup>-Konsum mit einem erhöhten Risiko für Krebs des Dickdarms assoziiert. Alkohol kann die Aufnahme und Wirkung von Folsäure im Körper beeinträchtigen (Sellers et al., 2001).

In den USA und Kanada wurde etwa gleichzeitig mit der Zulassung der freiwilligen Anreicherung von Lebensmitteln resp. der Einführung einer generellen Anreicherung von Mehl mit Folsäure eine vorübergehende, signifikante Zunahme der seit Jahren sinkenden Darmkrebsinzidenz beobachtet (Mason et al., 2007; SACN, 2006). Die Gründe für diesen Anstieg sind nicht geklärt. Es besteht allerdings die Hypothese, dass er im Zusammenhang mit der Folsäureanreicherung steht. Ist dies der Fall, stellt sich die Frage wie sich die erhöhte Folsäurezufuhr unmittelbar auf das Krebsrisiko auswirken konnte. Grundsätzlich wäre bei einer Tumorpromotion durch Folsäure eine Zunahme der Inzidenz von Krebs oder von präkanzerösen Läsionen erst nach einer längeren Exposition resp. Zeitdauer zu erwarten. Auffällig ist zudem, dass die Dickdarmkrebsinzidenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Männer, Frauen; verschiedene Altersgruppen) zu unterschiedlichen Zeitpunkten zunahm. Sie korrelierte

auch nicht klar mit dem generellen Anstieg der Folsäure im Blut der verschiedenen Populationen. Als weitgehend gesichert gilt, dass die Zunahme nicht auf verbessertes Screening auf Dickdarmkrebs zurückzuführen ist. Fluktuationen von Krebsinzidenzen über mehrere Jahre können selten auf einen einzigen Faktor zurückgeführt werden. Die ungeklärten Beobachtungen haben international zu einer vorsichtigen Haltung bezüglich der Anreicherung von Lebensmitteln geführt. ([www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\\_08\\_00.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_08_00.pdf)).

Negative Effekte von Folsäure konnten auch in einer Interventionsstudie an Patienten mit kürzlich entfernten Adenomen (Hochrisikogruppe) beobachtet werden. Die Gabe von 1 mg Folsäure während 3 Jahren (erstes Follow up-Intervall) und während weiteren 3–5 Jahren (zweites Follow up-Intervall) blieb zwar ohne Wirkung auf das Auftreten von mindestens einem Adenom (primärer Endpunkt der Studie); hingegen erhöhte Folsäure das Rezidivrisiko für drei oder mehr (multiple) Adenome und von fortgeschrittenen Formen von Adenomen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant (sekundäre Endpunkte). Der Effekt war besonders ausgeprägt nach der zweiten Studienhälfte, sowohl mit als auch ohne fortgesetzte Folsäureeinnahme während dem zweiten Follow up-Intervall (berichtigte RR für multiple Adenome 2.20–2.40, für fortgeschrittene Formen von Adenomen 1.57) (Cole et al., 2007). Obwohl es sich um eine grosse, gut angelegte Studie handelt, sind einzelne Punkte zu erwähnen, die einen möglichen Einfluss auf das Resultat der Studie gehabt haben könnten: die Einführung der generelle Anreicherung von Mehl mit Folsäure während der laufenden Studie; ein möglicherweise ungleiches Risiko für Adenome zu Studienbeginn in der Intervention- und der Kontroll-Gruppe; die viel geringere Zahl von Studienteilnehmer im zweiten Follow-up Intervall der Studie als zu Beginn ([www.sacn.gov.uk](http://www.sacn.gov.uk); UK Expert Group on Cancer, Meeting Januar 2008).

Tierversuche deuten darauf hin, dass Folsäure beim Krebs eine Doppelrolle spielen könnte. Während hoher Folsäurekonsum die Entstehung von Krebszellen im gesunden Gewebe zu hemmen scheint,

können in späteren Stadien der Krebsentwicklung das Wachstum von bereits etablierten Neoplasien durch Folsäure offensichtlich gefördert werden (Kim, 2004).

Aufgrund der oben erwähnten möglichen Maskierung eines Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels durch synthetische Folsäure, wurde die 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (5-MTHF) als mögliche Alternative für eine ergänzende Folatzufuhr geprüft (vgl. EFSA, 2004). Die Vorteile, aber auch mögliche Nachteile, dieser Folsäureform sind im nachfolgenden Kasten aufgezeigt.

#### **5-Methyl-Tetrahydrofolsäure (5-MTHF) (siehe S. 9 und 11)**

Folsäure ist auch in «aktivierter Form» als 5-MTHF im Handel erhältlich.

##### **Es werden folgende Vorteile geltend gemacht:**

- 5-MTHF ist die Folatform, welche natürlicherweise im Blut transportiert und im Gewebe gespeichert wird.
- 5-MTHF ist die Folatform, welche unmittelbar an der Methylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt ist (siehe Stoffwechselschema S. 11).
- Eine vorangehende enzymatische Umformung der (synthetischen) Folsäure (PGA) zu THF → 5,10-Methylen-THF → 5-MTHF ist nicht mehr notwendig. Davon profitieren v.a. Personen mit einer modifizierten, vermindert aktiven MTHF-Reduktase (10–15% der Bevölkerung).
- Bei Verwendung von 5-MTHF ist die unerwünschte Korrektur einer durch B<sub>12</sub>-Mangel bedingten Anämie nicht zu erwarten, d.h. der sog. Maskierungseffekt entfällt.
- Die Blut-Liquor(Hirn)-Schranke wird durch 5-MTHF überwunden, aber nicht durch Folsäure (PGA).





Verständlicherweise sind die Erfahrungen mit dieser Substanz noch nicht umfassend. Es besteht aber kein Zweifel, dass Resorption und Bioverfügbarkeit sehr gut sind. Nach Einnahme von 400 µg 5-MTHF wurden höhere Erythrozyten-Folatspiegel erreicht als mit der entsprechenden PGA-Dosis (Lamers et al., 2006). In einer Studie mit kleinerer Dosierung (100 µg) ergab sich allerdings keine Differenz (Venn et al., 2002).

Erfahrungen betreffend Verhütung angeborener Fehlbildungen liegen nicht vor. Es gibt aber keine Gründe, die Wirksamkeit von 5-MTHF zu bezweifeln.

Positive Berichte über den therapeutischen Einsatz dieser Substanz bestehen für die Behandlung von Depressionen und anderen altersbedingten psychischen Krankheiten (Godfrey et al., 1990). Möglicherweise hängt dies mit der besseren Liquorgängigkeit zusammen.

#### **Allerdings sind auch Vorbehalte anzuführen :**

Das Problem einer Maskierung der Symptomatik eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels bei Gabe von synthetischer Folsäure ist seit der Festlegung des Höchstwertes für die chronische Gesamtzufuhr (UL) von 1 mg synthetischer Folsäure pro Tag (ohne Nahrungsfolat) entschärft und ist somit nicht mehr ein stichhaltiges Argument für den Einsatz von 5-MTHF.

Vitamine sind als Katalysatoren wirksam. Sie werden nicht einfach verbraucht, sondern durchlaufen einen metabolischen Zyklus. Auch die 5-MTHF wird durch die Abgabe der Methylgruppe in THF umgewandelt und hernach wieder über 5,10-MTHF zu 5-MTHF umgeformt. Ihren Vorteil kann die 5-MTHF also nur beim ersten Durchlauf ausspielen, für alle weiteren Zyklen ist die Ausgangsform irrelevant. 5-MTHF ist wesentlich teurer als Folsäure, was die Compliance verschlechtern dürfte.

## 10 Wie kann die Verhütung von Neuralrohrdefekten in der Schweiz verbessert werden?

### 10.1 Diagnose von NRD in der Schwangerschaft

In der Schweiz werden fast alle NRD-Fälle durch Ultraschall diagnostiziert, manche aber erst zu einem Zeitpunkt, wo ein Schwangerschaftsabbruch nicht mehr in Frage kommt. Siebzig Prozent der Schwangerschaften werden nach Feststellen einer NRD-Fehlbildung abgebrochen. Dies ist keine echte Prophylaxe sondern lediglich eine individuelle Notlösung. Als präventive Strategie muss sie aus ethischen Gründen abgelehnt werden. Ein wesentlicher Teil der NRD-Fälle könnte durch Folsäure verhindert werden, was vielen Frauen die schwere Entscheidung für einen Schwangerschaftsabbruch ersparen würde (COMA, 2000).

### 10.2 Vermitteln und Umsetzen der Empfehlungen zur Folsäureeinnahme

Weil die Folsäurezufuhr mit der Ernährung auch bei einem überaus hohen Früchte- und Gemüsekonsum für die Prophylaxe der Spina bifida nicht ausreicht (siehe Kapitel 5 und Kapitel 10.3) und weil eine gezielte Aufnahme über angereicherte Lebensmittel aufwändig und schwierig kontrollierbar ist (siehe Kapitel 10.4), lauten die schweizerischen Empfehlungen zur Prävention von NRD und anderen Fehlbildungen wie folgt (siehe Kapitel 7):

#### Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden möchten oder könnten, wird empfohlen,

- sich mit folatreichen Nahrungsmitteln zu ernähren (frisches Gemüse und Früchte, Vollkornprodukte);
- und zusätzlich täglich 0.4 mg synthetische Folsäure als Tablette oder Kapsel einzunehmen, am besten in Form eines Multivitaminpräparates, und zwar bis zwölf Wochen nach eingetretener Schwangerschaft.

Die Folsäure ist in Form von Tabletten, Kapseln oder Dragées in Apotheken, Drogerien und in vielen Lebensmittelgeschäften erhältlich. Für Frauen, die nicht gerne Präparate schlucken, stehen als Alternative auch Brause-tabletten zur Verfügung. Die meisten Folsäurepräparate sind ohne Rezept erhältlich, aber eine Beratung durch den Arzt oder Apotheker ist von Vorteil. Die Kosten für die Folsäurepräparate müssen, auch wenn sie vom Arzt verschrieben werden, meistens von der Frau übernommen werden (nicht kassenpflichtige Präparate). Es lohnt sich, Preisvergleiche anzustellen. Auch einige Multivitamin- und Eisenpräparate<sup>12</sup> enthalten Folsäure. Es ist wichtig, den Gehalt an Folsäure zu überprüfen. Die Packungsbeilage bzw. die Information auf der Verpackung liefert Angaben dazu. Bei Multivitaminpräparaten muss darauf geachtet werden, dass diese speziell für die Schwangerschaft dosiert sind. Alle anderen Produkte enthalten höchstens 0.2 mg Folsäure und sind auch in Bezug anderer Vitamine nicht auf die speziellen Bedürfnisse der Schwangerschaft abgestimmt. Von der Einnahme von zwei Multivitamin-tabletten mit einem Folsäuregehalt von 0.2 mg ist abzuraten, weil es sonst zu Überdosierung an anderen Vitaminen kommt, insbesondere des Vitamins A.

#### Was, wenn vor der Schwangerschaft keine Folsäure eingenommen wurde?

Da sich das Neuralrohr während den ersten 4 Wochen nach der Empfängnis bildet, sollte mit der Einnahme von Folsäure vor der Zeugung begonnen werden. Um jede präventive Möglichkeit zu nutzen, sollte aber auch dann, wenn schon Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht, *sofort* mit der Einnahme von Folsäurepräparaten begonnen und nicht der erste Arztbesuch abgewartet werden. Die Einnahme sollte mindestens bis zum Arztbesuch fortgesetzt werden (COMA, 2000).

<sup>12</sup> Folsäurepräparate in Kombination mit Eisen können zu gastrointestinalen Beschwerden führen

Wie eine Erhebung in drei Gebärkliniken in der Ostschweiz zeigt (Jans-Ruggli und Baerlocher, 2005), setzen nur 37% der Frauen die Empfehlungen zur Prävention von NRD und anderen Fehlbildungen um (siehe nachfolgende Tabelle).

### Folsäure und Neuralrohrdefekte (NRD)

Wissen und Umsetzung von Schweizer Frauen und Migrantinnen aus dem Balkan und der Türkei in drei Gebärkliniken der Ostschweiz

Mütter...	CH	Balkan/ Türkei
...wissen, dass Folsäure das Risiko für Neuralrohrdefekte senkt.	90%	33%
...wissen, dass Folsäure einen Monat vor der Schwangerschaft eingenommen werden muss.	73%	24%
...haben Folsäure zum empfohlenen Zeitpunkt eingenommen:		
Alle	37 %	
Bei geplanter Schwangerschaft (80%)	46 %	
Bei nicht geplanter Schwangerschaft	3 %	
...wurden vor oder in der aktuellen Schwangerschaft durch die betreuende Fachperson (Arzt, Hebamme) über den Zusammenhang zwischen Folsäure und «offenem Rücken» aufgeklärt.	68%	25%

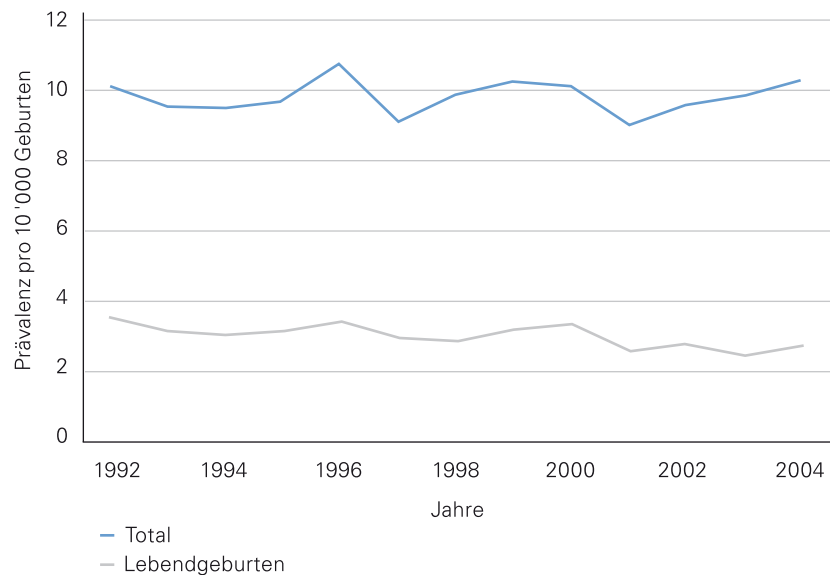
Dementsprechend ergeben Daten der letzten Jahre (soweit abschätzbar) keine verminderte Häufigkeit von NRD in der Schweiz (Aebi et al., 2007; Ador, 2007). Ähnlich unveränderte Häufigkeiten sind auf europäischer Ebene zu verzeichnen (siehe nachfolgende Abbildung). Dies macht deutlich, dass die bisherigen präventiven Bemühungen noch zu wenig gegriffen haben.





### Prävalenztrends von Neuralrohrdefekten in Europa (inklusive Grossbritannien und Irland):

Total der Betroffenen und Lebendgeburten pro 10'000 Geburten, 1992-2004.\*



\* alle Register der EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) Vollmitglieder zusammen (siehe [www.eurocat.ulster.ac.uk](http://www.eurocat.ulster.ac.uk))

Abbildung: Prof. Helen Dolk, Projektleiterin des zentralen Registers von EUROCAT in Ulster

Erhebungen aus dem In- und Ausland weisen darauf hin, dass insbesondere Frauen der unteren sozialen Schichten, junge Frauen und Frauen, die ungeplant schwanger werden, die Empfehlungen seltener umsetzen als ältere Frauen, Frauen der Oberschicht und Frauen, die ihre Schwangerschaft planen (Jans-Ruggli und Baerlocher, 2005; McGovern et al., 1997; Mathews et al., 1998; Wild, 1996; CDC, 1999; Michie et al., 1998; Hurst, 2000; de Walle und de Jong-van den Berg, 2007).

In westlichen Ländern inklusive der Schweiz (siehe S. 54) haben zwar mittlerweile die meisten Frauen im gebärfähigen Alter von Folsäure gehört. Die-

ses Wissen ist aber zu unpräzise: So weiss ein beachtlicher Teil der Frauen, dass mit Folsäure NRD verhütet werden können; deutlich weniger Frauen realisieren jedoch, dass Folsäure bereits vor der Schwangerschaft eingenommen werden muss bzw. wie hoch die Dosierung sein sollte:

### Wissen und Verhalten bezüglich Folsäure in Irland 1996 und 2002

Schwangere Frauen in Irland...	1996	2002
...haben von Folsäure (FS) gehört.	54 %	95 %
...wissen, dass Folsäure Neuralrohrdefekte verhüten kann.	21 %	77 %
...wissen, dass FS vor der Schwangerschaft eingenommen werden muss.	13 %	62 %
...haben FS perikonzeptionell eingenommen.	6 %	23 %

Quelle: Ward et al., 2004

Die Daten aus Irland zeigen auch deutlich, dass durch intensive Aufklärungskampagnen, wie sie in dort zwischen 1996 und 2002 durchgeführt wurden, das Wissen der Frauen wesentlich verbessert werden kann.

Die bereits erwähnte Erhebung in drei Gebärkliniken in der Ostschweiz weist eindrücklich darauf hin, dass solche Aufklärungsarbeit zur Folsäureprophylaxe in der Schweiz noch nicht ausreichend ist. Ein Drittel der Frauen gibt nämlich an, vor oder während der aktuellen Schwangerschaft durch die betreuenden Fachpersonen nicht über dieses wichtige Thema informiert worden zu sein. Der Anteil ist grösser bei den jungen als bei den älteren Frauen und deutlich grösser bei Frauen aus dem Balkan oder der Türkei als bei Schweizerinnen (Jans-Ruggli und Baerlocher, 2005).

Die Aufklärungsarbeit sollte Einzel- und Gruppenberatungen (durch Apotheker, Ärzte, Ernährungsberaterinnen, Lehrer, Drogisten etc.) umfassen. Dabei geht es einerseits darum, das Wissen der Frauen zu verbessern. Andererseits sollen die Frauen motiviert werden, dieses Wissen umzusetzen, d.h. Folsäuretabletten in der richtigen Zeit und Dosis einzunehmen.



### Generell müssen zwei Gruppen von Frauen mit der Folsäurebotschaft erreicht werden:

#### a) Frauen, die eine Schwangerschaft wollen

Frauen, die in absehbarer Zeit schwanger werden möchten, sind bereit ihr Verhalten zu ändern. Nicht alle wissen aber, was sie ändern sollten. Die wichtigste Folsäurebotschaft für diese Frauen lautet: «Folsäurepräparate in einer Dosierung von 0.4 mg müssen schon vor der Schwangerschaft eingenommen werden».

#### b) Frauen, die keine Schwangerschaft planen

Den Frauen, die keine Schwangerschaft ins Auge fassen, kann vermittelt werden «Dass sich der Körper für eine Schwangerschaft vorbereitet, auch wenn die Frau nicht schwanger werden will; dass Folsäure eingenommen werden soll, damit der Körper bereit ist, wenn auch die Frau bereit ist» (<http://www.hcet.org/resource/postconf/folicapst.html>).

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass laut der Publikation von Ray et al. (2004) je nach Land 10 bis 78 Prozent (Median 42%) der Frauen ungeplant schwanger werden.

Nachstehend sind einige Möglichkeiten aufgeführt, wie Frauen mit niedrigem Konsum an Folsäuretablets von Mediatoren wie Lehrern, Apothekern, Ärzten, Ernährungsberaterinnen, Drogisten, Hebammen, Wissenschaftsjournalisten sowie interessierten Lebensmittelproduzenten und Lebensmittelverteilern etc. erreicht werden könnten.

### Mögliche Strategien zur Verbesserung der Einnahme von Folsäuresupplementen zur NRD-Prophylaxe

Risikogruppe	Mögliche Strategie
Alle Frauen	■ Arzt, Apotheker, Ernährungsberaterin, Drogist etc. geben Informationsmaterial ab;
	■ Frauen werden durch Artikel in Frauenzeitschriften oder Gratiszeitungen informiert;
	■ Frauenärzte entwickeln eine Checkliste mit den wichtigsten Punkten (inklusive NRD-Prophylaxe) für die (zwei-)jährlichen Routineuntersuchungen;
	■ Bekannte Persönlichkeiten unterstützen Informationsvermittlung und Motivation (inkl. Medien) (siehe z.B. <a href="http://www.folsaeure.ch">www.folsaeure.ch</a> );
Jugendliche	■ Auf Schachtel der Antibabypille steht der Hinweis «Bei Absetzen der Antibabypille Folsäurepräparate einnehmen»;
	■ Fachzeitschriften greifen das Thema NRD-Prophylaxe regelmässig auf;
	■ Jugendliche wollen zur Lösung des Problems beitragen; sie erhalten Gelegenheit bei der NRD-Prophylaxe aktiv mitzuarbeiten (z.B. mit der Erarbeitung von Schulmaterial);
Frauen der sozialen Unterschicht	■ Das Thema mit Dingen in Zusammenhang bringen, die Jugendliche interessieren bzw. ansprechen (z.B. in Comics);
	■ Lehrer integrieren das Thema in den Sexualkundeunterricht (Verhütung);
Frauen der sozialen Unterschicht	■ Preisübersicht der Präparate erstellen und in der Beratung die finanzielle Situation beachten;
	■ Eher mit Bildern als mit Text arbeiten;
Migrantinnen / Ausländerinnen	■ Kulturell bedingte Sitten und Gebräuche berücksichtigen;
	■ Informationsmaterial übersetzen;
Frauen, die keine Tabletten einnehmen möchten	■ Unbedingt Bildmaterial verwenden;
	■ Brausetabletten anbieten;
Frauen, die keine Tabletten einnehmen möchten	■ Mit Folsäure angereicherte Lebensmittel empfehlen (siehe S. 61).

Daten aus dem In- und Ausland machen neben den Erfolgen leider auch die Grenzen der Aufklärungsarbeit deutlich. So ergab eine zusammenfassende Analyse von 52 Studien in 20, vor allem westlichen, Ländern, dass zwischen 1999 und 2001 nur 0.5 bis 52 Prozent der Frauen perikonzeptionell Folsäure einnahmen. In den vier Ländern mit Massenmedienkampagnen nahmen die Anteile der Frauen mit perikonzeptionellem Folsäurekonsum zwar deutlich zu, lagen aber nach den Kampagnen in keinem dieser Länder höher als bei 50% (Ray et al., 2004).

### 10.3 Steigerung des Konsums folatreicher Lebensmittel

Wie bereits erwähnt ist es leider auch mit einer folatreichen Ernährung nicht möglich, die tägliche Zufuhr natürlicher Folate so zu steigern, dass sie der Zufuhr von zusätzlich 0.4 mg synthetischer Folsäure entspricht, wie sie für die Prophylaxe von NRD empfohlen wird (siehe Menüs S. 21, 23, 24, 62). Hinzu kommt, dass die verhütende Wirkung von Folsäurepräparaten sehr viel besser belegt ist, als diejenige der Nahrungsfolate (DRI, 1998).

#### Genügt es, sich ausgewogen zu ernähren?

Es ist immer wichtig auf eine ausgewogene Ernährung zu achten. Aber im Falle der NRD-Prophylaxe kann über normale Lebensmittel nicht genügend Folat zugeführt werden.

### 10.4 Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure

Mit alleiniger Aufklärungsarbeit zur Folsäureprophylaxe können insbesondere Frauen mit ungeplanter Schwangerschaft und Frauen der unteren sozialen Schichten nur schlecht erreicht werden. Deshalb wird in vielen Ländern als Ergänzung der Aufklärungsarbeit das Anreichern diverser Lebensmittel mit Folsäure propagiert. In der Schweiz sind solche Vitaminzusätze grundsätzlich gestattet. Laut der Verordnung über den Zusatz essenzieller oder physiologisch nützlicher Stoffe zu Lebensmitteln (frühere Nährwertverordnung (EDI, 2005<sup>13</sup>) ist es erlaubt, der Tagesration<sup>14</sup> des betreffenden Lebensmittels maximal die empfohlene Tagesdosis an Folsäure/Folacin von 200 µg zuzusetzen. Angaben darüber, ob ein Produkt Folsäure enthält und wie viel, sollte auf der Lebensmittelverpackung zu finden sein. Zu offen verkauften

Produkten muss das Verkaufspersonal Auskunft geben können ([http://www.admin.ch/ch/d/sr/817\\_02/a27.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/817_02/a27.html)).

Frauen, die keine Tabletten einnehmen möchten, könnten bei konsequenter Umsetzung diese Alternative wählen (vgl. Menüvorschlag S. 62). Die «Stiftung Folsäure Offensive Schweiz» versucht auf kommerzieller Ebene durch Anreichern einer Palette von Lebensmitteln mit folatreichen Weizenkeimen bzw. synthetischer Folsäure die Folsäureversorgung der Gesamtbevölkerung zu verbessern. Eine Zusammenstellung von angereicherten Produkten findet sich auf der Homepage der Stiftung Folsäure Offensive Schweiz<sup>15</sup>. Frauen im gebärfähigen Alter sollten die mit mindestens 200 µg pro 100g angereicherten Produkte, d.h. hoch angereicherte Produkte bevorzugen. Die zusätzlichen 0.4 mg synthetische Folsäure, die für die NRD-Prävention empfohlen werden, können nur mit gezielter Auswahl von angereicherten Produkten sicher zugeführt werden (siehe z.B. nachfolgender Menüvorschlag). Zudem ist zu beachten, dass die Folsäure aus angereicherten Lebensmitteln vom Körper nur zu durchschnittlich 85% aufgenommen wird.

13 Verordnung des Eidgenössischen Departementes des Innern (EDI) über den Zusatz essenzieller oder physiologisch nützlicher Stoffe zu Lebensmitteln vom 23. November 2005; Artikel 18 Absatz 2 der Lebensmittel- und Gebrauchsgegenständeverordnung vom 23. November 2005 (LGV), SR 817.022.32 (<http://www.admin.ch/ch/d/as/2005/6345.pdf>)

14 normale tägliche Aufnahmemenge eines bestimmten Lebensmittels; in der Verordnung für verschiedene gebräuchliche Lebensmittel definiert

15 bei dem auf der Packung deklariertem Folsäuregehalt von Produkten der Stiftung Folsäure Offensive Schweiz handelt es sich um Nahrungsfolate bzw. die Summe von Folaten in Weizenkeimen und synthetischer Folsäure (keine Berechnung von Äquivalenten; siehe «Labels»); die Folsäure Offensive propagiert auch Produkte, die ausschliesslich mit synthetischer Folsäure angereichert sind ([http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin\\_d\\_2006.pdf](http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin_d_2006.pdf)).

**Beispiel eines Menüvorschlags mit hoher Zufuhr von Nahrungsfolaten<sup>a, b</sup> und zusätzlicher Zufuhr der empfohlenen 0.4mg synthetischer Folsäure über angereicherte Lebensmittel**

Mahlzeit	Menge (Einheit)	Nahrungsmittel	Nahrungsfolate (µg) (= Folat-äquivalente) <sup>c</sup>	Synthetische Folsäure (µg)
Morgen	50 g	7-Korn-Müesli mit Früchten <sup>d</sup>		200
	180 g	Fruchtjoghurt (1 Becher)	11	
	2 dl	Michel Harmony (Saft) <sup>d</sup>		120
	2 dl	Schwarztee	10	
Znüni	150 g	Pfirsich	24	
	29 g (1 Stück)	Farmer soft mit Milch		58
Mittag	110 g	Eier	66	
	150 g	Kartoffeln	53	
	150 g	Spinat	288	
	100 g	Erdbeeren	62	
Zvieri	30 g	Blévit <sup>d</sup>		60
Abend	100 g	Ruchbrot	23	
	80 g	Camembert vollfett	64	
	30 g	Eisbergsalat	21	
	150 g	Tomaten	36	
Zubereitung Salat und Eier 30 g Olivenöl			0	
Total Nahrungsfolate			658	
Minus 35% Verluste durch die Zubereitung			230	
<b>Total Nahrungsfolate (=Folatäquivalente)</b>			<b>428</b>	
<b>Total synthetische Folsäure</b>				<b>438</b>

a nach den Regeln einer abwechslungsreichen, ausgewogenen Ernährung

(5 am Tag: [www.5amTag.ch](http://www.5amTag.ch))

b Für die Berechnungen wurden die Angaben für die Rohprodukte verwendet

c zur quantitativen Beziehung zwischen Folatäquivalenten, Nahrungsfolat und synthetischer Folsäure vgl. S. 8

d Nährwertangaben nach [http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin\\_d\\_2006.pdf](http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin_d_2006.pdf)

Quelle: Nährwertangaben nach den Schweizer Nährwertdaten V2.01, ETH Zürich und Bundesamt für Gesundheit

Mit dem Anreichern von diversen Lebensmitteln mit Folsäure kann auch die ungenügende Versorgung der Allgemeinbevölkerung angehoben werden. Je nach Produkt verbessert sich die Folsäureversorgung auch ohne bewusste Wahl dieses Lebensmittels. Damit könnten allenfalls auch Frauen, die keine Schwangerschaft planen, und Frauen der unteren sozialen Schichten erreicht werden (Eichholzer, 2001; Kötter, 1999; Hurst, 2000).

**Die Zufuhr von Folsäure über die Nahrung kann erhöht werden durch**

- die Wahl von Lebensmitteln, die mit synthetischer Folsäure angereichert sind;
- die Wahl von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Nahrungsfolaten;
- den Verzehr von 3 Portionen Gemüse und 2 Portionen Früchte pro Tag;
- die schonende Zubereitung von Gemüse mit wenig Wasser.

### Unübersichtlicher, unkontrollierter Konsum von Folsäure

Eine Untersuchung in England hat gezeigt, dass sich der Konsum von Folsäure aus angereicherten Lebensmitteln und Folsäuretabletten recht unterschiedlich auf die Bevölkerung verteilt. Ein beträchtlicher Anteil der Bevölkerung konsumiert mehr als 1mg synthetische Folsäure pro Tag. Eine chronische unkontrollierte Einnahme solcher Mengen ist nicht empfehlenswert (SACN, 2006).

Da es in der Schweiz keine Bewilligung braucht, um im vorgeschriebenen Rahmen ein Lebensmittel anzureichern, besteht nur eine begrenzte Übersicht darüber, welche Produkte angereichert werden. Zudem gibt es nur wenige Hinweise darauf, wer solche Lebensmittel konsumiert (Wälti und Jacob, 2005; Beer-Borst et al., 2005). Die Erhebung von Beer-Borst et al. (2005) bestätigt allerdings die Ergebnisse aus England dahingehend, dass es auch in der Schweiz Personen gibt, die über angereicherte Lebensmittel deutlich mehr Folsäure zuführen als empfohlen wird (geschätzte maximale Zufuhr: 919 µg/Tag für Frauen und 1454 µg/Tag für Männer). Die Versorgungslage von potenziell schwangeren Frauen und der Allgemeinbevölkerung ist damit wahrscheinlich auch in der Schweiz recht unterschiedlich (Tönz, 2007; SACN, 2006).

Zur NRD-Prophylaxe wird empfohlen, zusätzlich zu einer ausgewogenen, folatreichen Ernährung Folsäuretabletten mit 0.4 mg Folsäure, am besten in Form eines Multivitaminpräparates, einzunehmen *oder* die empfohlenen zusätzlichen 0.4 mg Folsäure/Tag gezielt mit Lebensmitteln, die mit mindestens 200 µg Folsäure pro 100 g angereichert sind, zuzuführen.

Experten sind heute der Meinung, dass das generelle Anreichern eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure die einfachste Massnahme wäre, um alle potenziell schwangeren Frauen zu erreichen. Die USA und Kanada (seit 1998 generelle Anreicherung) sowie Chile und verschiedene mittelamerikanischen Staaten reichern mit dem entsprechenden Erfolg Backmehl an (siehe S. 33). Andere Länder wie z.B. England, Australien, Neuseeland und

Deutschland setzen sich sehr aktiv für diese Massnahme ein (Eichholzer et al., 2006; SACN, 2006; Krawinkel et al., 2006). Irland hat bereits aktive Vorabklärungen zur Einführung einer obligaten Anreicherung von Brot mit Folsäure getroffen ([www.fsai.ie/publications/reports/folic\\_acid.pdf](http://www.fsai.ie/publications/reports/folic_acid.pdf)).

### Was bringt das generelle Anreichern eines Grundnahrungsmittels mit Folsäure und wodurch zeichnet es sich gegenüber anderen NRD-Präventionsmassnahmen aus?

- Bei entsprechendem Konsum werden alle Risikogruppen passiv erreicht (im Gegensatz zur freiwilligen Anreicherung).
- Es gibt weniger Betroffene mit NRD (und evt. anderen Fehlbildungen).
- Die Folsäureversorgung der Gesamtbevölkerung wird verbessert.
- Es ist eine sehr billige Massnahme.
- Ein sorgfältiges Monitoring des Folsäurestatus und anderer klinischer Messgrössen für Effekte der Folsäureanreicherung auf die Gesundheit gewährleistet die Erfassung von positiven Effekten und unbekannten Risiken.
- Die Wahlfreiheit wird eingeschränkt, aber meistens stehen nicht angereicherte Alternativen zur Verfügung (z.B. Biobrot in der Schweiz, Vollkornbrot in den USA).

In der Schweiz liegt eine Forderung der Eidgenössischen Ernährungskommission nach einer generellen Anreicherung eines Grundnahrungsmittels (Backmehl) vor (Baerlocher et al., 2002). Ein im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit verfasstes Rechtsgutachten kommt aber zum Schluss, dass in der Schweiz nach geltendem Recht eine gesetzliche Grundlage auf Bundesebene für «obligate» Folsäurezusätze zur Krankheitsverhütung fehlt (<http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/03529/03531/index.html?lang=de>).



#### **Mögliche Massnahmen zur Verhütung von Neuralrohrdefekten**

- Einnahme von Folsäurepräparaten und entsprechende Aufklärung;
- Steigerung des Konsums folatreicher Lebensmittel;
- Anreicherung diverser Lebensmittel mit Folsäure (freiwillig oder obligat).



## 11 Testen Sie zum Schluss Ihr Folsäurewissen

(eine oder mehrere Antworten sind richtig)

### 1. Folsäure ist

- (a) ein Gemüse
- (b) ein Mineralstoff
- (c) ein Vitamin
- (d) ein angereichertes Lebensmittel
- (e) eine Form des Vitamin C

### 2. Die Begriffe Folsäure, Folat und Vitamin B<sub>9</sub>

- (a) sind Oberbegriffe für alle Vitaminverbindungen mit Folsäurecharakter
- (b) umfassen die Nahrungsfolate sowie die künstlich hergestellte Folsäure
- (c) der Begriff «Folsäure» wurde vom lateinischen Wort «Folium» (= Blatt) abgeleitet

### 3. Welches Folat wird im Darm am besten aufgenommen?

- (a) in Lebensmitteln natürlicherweise vorkommende Nahrungsfolate
- (b) künstlich hergestellte Folsäure in Tablettenform nüchtern eingenommen
- (c) synthetische Folsäure, die Lebensmitteln zugesetzt wurde (angereicherte Produkte)
- (d) Nahrungsfolate aus dem Spinat

### 4. Die folgenden Lebensmittel enthalten von Natur aus Folsäure

- (a) Spinat
- (b) Weizenkeime
- (c) Erdbeeren
- (d) Kohlgemüse
- (e) Leber

### 5. Durch das Lagern und Kochen von Lebensmitteln wird ihr Gehalt an Nahrungsfolaten wesentlich vermindert.

- (a) Richtig?
- (b) Falsch?

### 6. Mit welchem der folgenden Beispiele kann man den Konsum von Folsäure am meisten steigern?

- (a) mit einem Folsäurepräparat
- (b) durch hohen Konsum an folatreichen Lebensmitteln wie Spinat, Kohl, Erdbeeren
- (c) mit beidem a) und b)
- (d) viel Apfelsaft trinken

### 7. Folsäure ist wichtig

- (a) für die Teilung und Funktion von Zellen
- (b) besonders für langsam wachsendes Gewebe (im Gegensatz zu schnell wachsendem)
- (c) für die Senkung der Homocysteinwerte im Blut (zusammen mit den Vitaminen B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub>)

### 8. Welche der folgenden Symptome können bei Folsäuremangel auftreten?

- (a) Fieber
- (b) Anämie (Blutarmut)
- (c) Arthrose
- (d) Sehschwäche

### 9. Alle Leute brauchen gleich viel Folsäure.

- (a) Richtig?
- (b) Falsch?

**10. Folsäure reduziert das Risiko für**

- (a) Neuralrohrdefekte
- (b) Spina bifida
- (c) Anencephalie
- (d) Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- (e) angeborene Herzfehler
- (f) Fehlbildungen der Harnwege

**11. Neuralrohrdefekte sind Fehlbildungen von**

- (a) Augen und Ohren
- (b) Rückenmark, Hirn
- (c) Herz
- (d) Lungen

**12. Wann sollte Folsäure idealerweise eingenommen werden, um Neuralrohrdefekte zu verhüten?**

- (a) in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft
- (b) nur wenn der Arzt einen Folsäuremangel feststellt
- (c) nach Feststellen der Schwangerschaft
- (d) im gebärfähigen Alter und bis drei Monate nach der Befruchtung der Eizelle

**13. Wieviel synthetische Folsäure sollten Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, täglich zusätzlich einnehmen?**

- (a) 0.4 mg
- (b) 200 µg
- (c) 10 mg

**14. Frauen im gebärfähigen Alter sollten neben einer folatreichen Ernährung täglich Folsäuretabletten einnehmen, auch wenn sie keine Schwangerschaft planen.**

- (a) Richtig?
- (b) Falsch?





## 12 Die richtigen Antworten zum Test

### Frage 1: Folsäure ist

*Die richtige Antwort ist (c), ein Vitamin.*

### Frage 2: Die Begriffe Folsäure, Folat und Vitamin B<sub>9</sub>

*Die richtige Antwort ist (a–c), sind Oberbegriffe für alle Vitaminverbindungen mit Folsäurecharakter; sie umfassen Nahrungsfolate und künstlich hergestellte Folsäure; der Begriff «Folsäure» wurde vom lateinischen Wort «Folium» (Blatt) abgeleitet.*

### Frage 3: Welches Folat wird im Darm am besten aufgenommen?

*Die richtige Antwort ist (b), künstlich hergestellte Folsäure in Tablettenform nüchtern eingenommen. Aufgrund ihrer Struktur werden Nahrungsfolate im Darm nur zu etwa 50% resorbiert. Die synthetische Folsäure in Tablettenform nüchtern eingenommen wird hingegen zu fast 100%, Folsäure in angereicherten Lebensmitteln zu rund 85% aufgenommen.*

### Frage 4: Die folgenden Lebensmittel enthalten von Natur aus Folsäure

*Die richtige Antwort ist (a–e): Gute Folatlieferanten in der Nahrung sind neben dem Spinat auch andere Gemüse wie z.B. verschiedene Kohlarten (Rosenkohl, Broccoli, Blumenkohl), Nüsslisalat, weiße Bohnen sowie Vollkornbrot etc. Besonders reich an Folaten sind Weizenkeime, Sojabohnen und Leber.*

### Frage 5: Durch das Lagern und Kochen von Lebensmitteln wird ihr Gehalt an Nahrungsfolaten wesentlich vermindert.

*Die richtige Antwort ist (a): Da Folsäureverbindungen wasserlöslich, licht- und hitzeempfindlich sind, gehen auch bei schonender Zubereitung schätzungsweise 50% der Nahrungsfolate verloren. Da über 60% des gesamten Folatverbrauchs aus Lebensmitteln, die ohne weitere Zubereitung verzehrt werden, stammen, wurde in den D-A-CH-Referenzwerten der Mittelwert für die Zubereitungsverluste (alle Lebensmittel inklusive roh verzehrte) von 50 auf 35% herabgesetzt (D-A-CH, 2000). Auch bei der Lagerung der Lebensmittel können wesentliche Verluste auftreten ([\*basics.com\*\). Insgesamt sind Nahrungsfolate deutlich anfälliger für Verluste als die synthetische Folsäure](http://www.vitamin-</a></i></p></div><div data-bbox=)*

### Frage 6: Mit welchem der folgenden Beispiele kann man den Konsum von Folsäure am meisten steigern?

*Die richtige Antwort ist (c), durch hohen Konsum an folatreichen Lebensmitteln wie Spinat, Kohlgemüse, Erdbeeren und der zusätzlichen Einnahme eines Folsäurepräparates.*

### Frage 7: Folsäure ist wichtig

*Die richtigen Antworten sind (a) und (c): Bei raschem Wachstum ist der Bedarf an Folsäure gesteigert. Mangel an Folsäure zeigt sich deshalb vorwiegend als Anämie (Blutarmut). Mangel führt auch zu erhöhten Homocysteinwerten im Blut (Risikofaktor für Herz-Gefäßkrankheiten und möglicherweise für andere Krankheiten der zweiten Lebenshälfte). Der Stoffwechsel von Folsäure ist eng mit demjenigen anderer B-Vitamine (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>) verbunden.*

### Frage 8: Welche der folgenden Symptome können bei Folsäuremangel auftreten?

*Die richtige Antwort ist (b): Da das Vitamin eine wichtige Rolle bei der Zellteilung spielt, zeigt sich Mangel an Folsäure klinisch vorwiegend als Anämie (Blutarmut).*

### Frage 9: Alle Leute brauchen gleich viel Folsäure.

*Die richtige Antwort ist (b): Jedermann benötigt Folsäure. Für Erwachsene werden 400 µg Folatäquivalente pro Tag empfohlen. Für die NRD-Prophylaxe sollten zusätzlich 400 µg (0.4mg) synthetische Folsäure eingenommen werden. Es ist schwierig 400 µg Folatäquivalente über die Nahrung abzudecken, und es ist unmöglich 400 µg synthetische Folsäure in Form von Nahrungsfolaten zuzuführen. Zur NRD-Prophylaxe wird deshalb empfohlen Folsäurepräparate oder mit Folsäure hoch angereicherte Lebensmittel zu konsumieren. Auch Personen, die gewisse Medikamente einnehmen, Rauchen oder Alkohol konsumieren, haben einen höheren Folsäurebedarf.*



konsumieren. Auch Personen, die gewisse Medikamente einnehmen, Rauchen oder Alkohol konsumieren, haben einen höheren Folsäurebedarf.

**Frage 10: Folsäure reduziert das Risiko für**

*Die richtige Antwort ist (a-f), Folsäure reduziert das Risiko für Neuralrohrdefekte mit den beiden häufigsten Untergruppen Spina bifida und Anencephalie. Es gibt zudem Hinweise, dass die Folsäure, zusammen mit anderen Vitaminen, auch eine Rolle bei der Verhütung von weiteren Fehlbildungen wie angeborenen Herzfehlern, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Fehlbildungen der Harnwege etc. spielen könnte.*

**Frage 11: Neuralrohrdefekte sind Fehlbildungen von**

*Die richtige Antwort ist (b), Rückenmark und Hirn.*

**Frage 12: Wann sollte Folsäure idealerweise eingenommen werden, um Neuralrohrdefekte zu verhüten?**

*Die richtige Antwort ist (d): Das Neuralrohr schliesst sich in den ersten 26 Tagen nach der Befruchtung der Eizelle, d.h. bevor die meisten Frauen wissen, dass sie schwanger sind. Damit zum Zeitpunkt des Verschlusses genügend Folsäure im Gewebe vorhanden ist, wird Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, die kontinuierliche tägliche Einnahme von 0.4mg synthetischer Folsäure, am besten in Form eines Multivitaminpräparates, und zwar bis zwölf Wochen nach eingetretener Schwangerschaft empfohlen. Um jede präventive Chance zu nutzen, sollte auch dann, wenn schon Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht, sofort mit der Einnahme von Folsäurepräparaten begonnen werden.*

**Frage 13: Wieviel synthetische Folsäure sollten Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten, täglich zusätzlich einnehmen?**

*Die richtige Antwort ist (a), 0.4 mg*

**Frage 14: Frauen im gebärfähigen Alter sollten neben einer folatreichen Ernährung täglich Folsäuretabletten einnehmen, auch wenn sie keine Schwangerschaft planen.**

*Die richtige Antwort ist (a): In westlichen Ländern sind durchschnittlich gut 40% der Schwangerschaften ungeplant. Deshalb sollten alle Frauen, die*



## 13 Quellennachweis

- Aebi CH, Bernet-Büttiker V, Hüppi P, Laubscher B, Rudin CH, Zimmermann H, Beeli D. SPSU-Jahresbericht 2006. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit, Bern, 2007; 39: 704–712.
- Addor MC. Prévalence des défauts de fermeture du tube neural (NTD) dans le canton de Vaud 1992–2005. Persönliche Mitteilung unpublizierter Daten, 2007.
- 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. Bericht der Arbeitsgruppe «Folsäure-Prophylaxe» der Eidgenössischen Ernährungskommission, Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2002.
- BAG. Bundesamt für Gesundheit Toxikologische Beurteilung der Anreicherung von Backmehl mit Folsäure. Unpublizierter Bericht des Bundesamtes für Gesundheit, Sektion Lebensmitteltoxikologie, 2002.
- Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: S1213–S1217.
- Beer-Borst S, Costanza MC, Morabia A. Die Bedeutung von «Functional Food» in der Ernährung der erwachsenen Genfer Bevölkerung – eine Bestandsaufnahme. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht, Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 751–766.
- Berry R, Li Z, Erickson J, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–1490.
- Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 724–731.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–1588.
- Botto L, Moore C, Khoury M, Erickson J. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–1519.
- Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 95–101.
- Butterworth CE, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 73–97.
- Camenzind-Frey E, Sutter-Leuzinger A, Schmid A, Sieber R. Beurteilung des Verbrauchs und angenäherten Verzehrs an Nahrungsenergie und Nährstoffen. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 25–36.
- CDC (Center for Disease Control and Prevention). Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States, 1995 and 1998. *MMWR* 1999; 48: 325–327.
- Clarke R. Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and the prevention of dementia. *N Engl J Med* 2006; 354: 2817–2819.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Robertson DJ, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Mandel JS, Mott LA, Pearson LH, Barry EL, Rees JR, Marcon N, Saibil F, Ueland PM, Greenberg ER; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351–2359.
- COMA. Committee on Medical Aspects of Food Policy. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social subjects (50), The stationery office, London, 2000.
- Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
- Czeizel A, Métneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol* 1994; 43: 175–184.
- Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; 62: 179–183.
- Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1: 50–61.

- D-A-CH: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus-Verlag, Frankfurt, 2000.
- Daly LE, Kirke P, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects, implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.
- Daly S, Mills J, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666–1669.
- De Walle HE, de Jong van den Berg LT. Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. *Community Genet* 2007; 10: 93–96.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135–142.
- Dockerty JD, Herbison P, Skegg DC, Elwood M. Vitamin and mineral supplements in pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a casecontrol study. *BMC Public Health* 2007; 7: 136.
- DRI. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B<sub>12</sub>, pantothenic acid, biotin, and choline: a report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its panel on folate, other B vitamins, and choline and subcommittee on upper reference levels of nutrients. National Academy Press, Washington, DC, 1998.
- EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Calcium L-Methylfolate. *The EFSA Journal* 2004; 135: 1–20.
- Eichholzer M. Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. Unpublizierter Bericht im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Fachstelle Ernährung (Kredit No. 00.000525), 2001.
- Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Stähelin HB, Gutzwiller F. Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91: 7–16.
- Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367: 1352–1361.
- Eichholzer M. Ist zu niedriges oder zu hohes Körpergewicht auch ein Risiko für Neuralrohrdefekte? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95: 2019–2026.
- Eichholzer M. Reduziert die perikonzeptionelle Gabe von Folsäure auch das Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumen spalten? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007; 96: 1531–1537.
- Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Vol. 20 of Monographs in epidemiology and biostatistics, Oxford University Press, Oxford, England, 1992.
- Ericson A, Källen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Research* 2001; 4: 63–66.
- Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 745–756.
- Fleming A. The role of folate in the prevention of neural tube defects: human and animal studies. *Nutr Rev* 2001; 59: S13–S23.
- Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arseneault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 861–867.
- Foreman NK. Maternal diet and primitive neuroectodermal brain tumors in children. *New Engl J Med* 1993; 329: 1963.
- Fowler B, Litynski P. Persönliche Mitteilung, 2002.
- French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, Greenberg M, Koren G. Folic acid fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 288–294.
- George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiology* 2006; 20: 119–126.
- Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, Wong L, Cheng L, Erickson JD, Wang Y, Tong Q; Jiaxing City Collaborative Project on Neural Tube Defect Prevention. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 2001; 358: 796–800.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517–524.
- Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 336: 392–395.
- Gutzwiller F, Paccaud F. Sozial- und Präventivmedizin. Public Health. 3. Auflage, Huber, Bern, 2007.

- Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, Templeton A, Haites N, Campbell D, Bhattacharya S. Effect of B vitamins and genetics on success of invitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1513–1519.
- Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic-acid supplementation on birth defects? *Lancet* 1997; 350: 513-515.
- Hurst J. Folsäure in der Prävention von Spina bifida: Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden? Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 2000.
- Jacob S. Wie ernähren sich die potenziell Schwangere und die Schwangere. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149 (Suppl. 1): S7-S16.
- James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene maybe maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 495-501.
- Jans-Ruggli S, Baerlocher K. Kenntnisse über Folsäure und Folsäurestatus bei Müttern. Häufige Einnahme von Folsäuresupplementen, aber ungenügende Prävention von Neuralrohrdefekten. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 71-86.
- Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999; 135: 773-774.
- Katz J, West KP, Khatry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK, Shrestha SR. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Intern J Epidemiol* 2001; 30: 802-807.
- Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1123-1128.
- Kötter L. Folic acid and prevention of spina bifida: how is the scientific evidence implemented in various countries. Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 1999.
- Krawinkel M, Brönstrup A, Bechthold A, Biesalski HK, Boeing H, Elmadfa I, Heseker H, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Oberritter H, Stehle P. Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland – Nutzen und Risiken. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. *Ernährungs-Umschau* 2006; 53: 424-429 und 468-478.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämsswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156-161.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; 6: 212-218.
- Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng J, Erickson D, Wang Y. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361: 380-384.
- Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1325-1329.
- Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 954-959.
- Mathews F, Murphy M, Wald N. Twinning and folic acid use (letter). *Lancet* 1999; 353: 291–292.
- McGovern E, Moss H, Grewal G, Taylor A, Björnsson S, Pell J. Factors affecting the use of folic acid supplements in pregnant women in Glasgow. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 635–637.
- Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 996–1001.
- Michie C, Chambers J, Abramsky L, Kooner J. Folate deficiency, neural tube defects and cardiac disease in UK Indians and Pakistanis. *Lancet* 1998; 351: 1105.
- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364: 1885–1895.
- Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review and recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215–235.
- MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.
- Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust* 2007; 186: 243–248.
- Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 433–435.



- Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollok BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* 2002; 13: 575–580.
- Preston-Martin S, Pogada JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer* 1998; Suppl 11: 17–22.
- Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004; 111: 399–408.
- Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception folate and vitamin B<sub>6</sub> status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 107–113.
- Ross JA, Blair CK, Olshan AF, Robison LL, Smith FO, Heerema NA, Roesler M. Periconceptional vitamin use and leukaemia risk in children with Down Syndrome. *Cancer* 2005; 95: 1786–1794.
- SACN. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Folate and Disease prevention. TSO, London, 2006 ([http://www.sacn.gov.uk/pdfs/folate\\_and\\_disease\\_prevention\\_report.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/folate_and_disease_prevention_report.pdf)).
- Sadler TW. Medizinische Embryologie. 10. korr. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a metaanalytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113: 825–828.
- SCF, Opinion of the Scientific Committee on Food on The Tolerable Upper Intake Level of Folate. SCF Opinions, 28 November 2000; p. 1–13.
- Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Thorneau TM, Folsom AR. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer alcohol associated risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12: 420–428.
- 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.
- Signore C, Mills JL, Cox C, Trumble AC. Effects of folic acid fortification on twin gestation rates. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 757–762.
- Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944–950.
- Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, Fielding DW, Walker S, Schorah CJ, Wild J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. DACH-LIGA Homocystein (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1392–1403.
- Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 175–188.
- Thompson JR, FitzGerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a casecontrol study. *Lancet* 2001; 358: 1935–1940.
- Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O. Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 177–187.
- Tönz O. Das präventive Potential der Folsäure. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 597–621.
- Tönz O. Folsäure – freiwilliger Zusatz bei diversen Lebensmitteln oder obligate Anreicherung eines Grundnahrungsmittels. *Ther Umsch* 2007; 64: 171–176.
- Tönz O. Inzidenzberechnung auf Grund der EUROCAT-Daten aus Lausanne (Addor 2007) und Zürich (Schweiz Med Wschr 2000; 139: 1326–1331) 2008; persönliche Mitteilung.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565–575.
- Umstad MP, Gronow MJ. Multiple pregnancy: a modern epidemic? *Med J Aust* 2003; 178: 613–615.
- Van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004; 39: 689–694.
- Velie EM, Block G, Shaw GM, Samuels SJ, Schaffer DM, Kulldorff M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605–616.
- Venn BJ, Green TJ, Moser R, McKenzie JE, Skeaff CM, Mann J. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002; 132: 3353–3355.

- Wälti MK, Jacob S. Angereicherte Lebensmittel in der Schweiz. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 767–778.
- Wald N, Hackshaw A. Folic acid and prevention of neural tube defects (letter). *Lancet* 1997; 350: 664–665.
- Waller DK, Tita AT, Annegers JF. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 378–383.
- Wang H, Berry R, Li Z, Gindler J, Correa A, Wong Ly, Wang Y. Multiple births among women who took folic acid during early pregnancy-Sino-US NTD Project. *Paediatric Perinatal Epidemiol* 2001; 15: A35.
- Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882.
- Ward M, Hutton J, Mc Donnell R, Bachir N, Scallan E, O'Leary M, Hoey J, Doyle A, Delany V, Sayers G. Folic acid supplements to prevent neural tube defects: trends in East of Ireland 1996-2002. *Ir Med J* 2004; 97: 274–276.
- Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighbourhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88: 1674–1680.
- WCRF & AICR. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. AICR, Washington DC, 2007.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334: 464–467.
- Wild J. Girls should be taught at school about importance of folic acid. *BMJ* 1996; 312: 974.
- Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335–1343.
- Yazdy MM, Honein MA, Xing J. Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 16–23.

## 14 Kontaktadressen

Bundesamt für Gesundheit BAG  
3003 Bern  
[www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)

Schweizerische Gesellschaft für Ernährung SGE  
Schwarztorstrasse 87  
Postfach 8333  
3001 Bern  
[www.sge-ssn.ch](http://www.sge-ssn.ch)  
[www.nutrinfo.ch](http://www.nutrinfo.ch)

«Stiftung Folsäure Offensive Schweiz»  
Hinterbergstrasse 47  
6312 Steinhausen  
[www.folsaeure.ch](http://www.folsaeure.ch)

SBH. Schweizerische Vereinigung zugunsten von Personen mit Spina bifida und Hydrocephalus.  
Willimann Brigit (Geschäftsstelle)  
Schulrain 3  
6276 Hohenrain  
[www.spina-hydro.ch](http://www.spina-hydro.ch)

Schweizerischer Verband dipl. ErnährungsberaterInnen  
Stadthof  
Bahnhofstrasse 7b  
6210 Sursee  
[www.svde-asdd.ch](http://www.svde-asdd.ch)

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe SGGG  
Giaccomettistrasse 36  
3006 Bern  
[www.sggg.ch](http://www.sggg.ch)

Schweizerischer Hebammenverband  
Rosenweg 25 C  
3000 Bern 23  
[www.hebamme.ch](http://www.hebamme.ch)

pharmaSuisse, Schweizerischer Apothekerverband  
Stationsstrasse 12  
Postfach  
3097 Bern – Liebefeld  
[www.pharmasuisse.org](http://www.pharmasuisse.org)

Schweizerischer Drogistenverband  
Nidaugasse 15  
2502 Biel  
[www.drogistenverband.ch](http://www.drogistenverband.ch)

## Dank

Wir bedanken uns herzlich bei

Dr Marie-Claude Addor, médecin associé, service de Génétique Médicale, Maternité, CHUV Lausanne für ihre Daten zur Prävalenz von NRD im Kanton Waadt sowie bei Frau Prof. Helen Dolk, der Projektleiterin des zentralen Registers von EUROCAT in Ulster, für die europäischen Vergleichsdaten (bzw. die Abbildung S. 56);

Herrn Dr. med. Dan Georgescu, Leitender Arzt an der Psych. Klinik Königsfelden in Brugg für die umfassende wissenschaftliche Dokumentation zu den Themenkreisen Folsäure und Demenzen bzw. Depressionen sowie den möglichen Auswirkungen einer Folsäuresupplementierung auf die neuropsychiatrischen Folgen eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels.

Frau Dr. Annette Matzke, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Bundesamtes für Gesundheit und Leiterin der Fachgruppe Ernährung, Public Health Schweiz für die sehr sorgfältige Durchsicht der Broschüre und des Flyers mit besonderem Augenmerk auf die Lesbarkeit der beiden Produkte.