

DOI 10.17590/20170913-100236

## **Nutzen-Risiko-Abwägung einer flächendeckenden Anreicherung von Mehl mit Folsäure**

Stellungnahme Nr. 027/2017 des BfR vom 13. September 2017



Sind Frauen in der frühen Schwangerschaft nicht ausreichend mit Folsäure versorgt, kann es beim Kind zu Neuralrohrdefekten wie *Spina bifida*, im Volksmund „Offener Rücken“, kommen. Um die Zahl dieser Fehlbildungen in Deutschland zu senken, wird seit Mitte der 1990er Jahre empfohlen, dass Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, zusätzlich zur Folataufnahme aus der Nahrung 400 µg Folsäure pro Tag supplementieren sollten. Da diese Empfehlung in der Praxis nicht genügend beachtet wird, wurde das BfR gebeten, den Nutzen und die Risiken einer Mehlanreicherung, die zu einer flächendeckenden Steigerung der Folsäureaufnahme führen würde, zu bewerten.

In Ländern wie den USA und Kanada, in denen Mehl mit Folsäure angereichert wird, wurden Verringerungen der Zahl von Neuralrohrdefekten beobachtet. Der Nutzen einer Mehlanreicherung in Deutschland lässt sich jedoch auf Basis der vorliegenden Daten schwer beurteilen. Zum einen gibt es hierzulande kein nationales Register für die Erfassung von angeborenen Fehlbildungen. Auch ist unklar, ob die Ergebnisse aus anderen Ländern auf die deutschen Verhältnisse übertragbar sind.

Auch würden von einer flächendeckenden Erhöhung der Folsäurezufuhr durch angereichertes Mehl (und daraus hergestellte Produkte) nur Frauen vor oder in einer Schwangerschaft profitieren. Andere Bevölkerungsgruppen hätten davon keinen Nutzen, denn die Mehrheit der in Deutschland lebenden Bevölkerung ist sehr gut mit Folsäure versorgt. Darüber hinaus birgt auch ein Zuviel des B-Vitamins Risiken: Studien weisen zum Beispiel darauf hin, dass die Aufnahme von Folsäure in Dosierungen über den Zufuhrempfehlungen unter bestimmten Bedingungen das Risiko für die Entwicklung von Krebs erhöhen kann. Auch wurde bei älteren Personen, insbesondere bei geringem Vitamin-B12-Status, eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen durch hohe Folsäureaufnahmen bzw. einen hohen Folatstatus beobachtet.

Auf dem deutschen Markt gibt es bereits eine Reihe von folsäureangereicherten Produkten, die erheblich zur Folsäureaufnahme beitragen können. Vor diesem Hintergrund kommt das BfR in seiner Risikobewertung zu dem Ergebnis, dass eine zusätzliche Mehlanreicherung dazu führen könnte, dass mehr Menschen den Tolerable Upper Intake Level (UL) für Folsäure überschreiten und somit das Risiko für unerwünschte Wirkungen steigt.

Vor dem Hintergrund der möglichen gesundheitlichen Risiken für ältere Personen und Menschen mit bestimmten genetischen Prädispositionen ist eine flächendeckende Mehlanreicherungsmaßnahme aus Sicht des BfR derzeit nicht zu empfehlen. Das BfR empfiehlt, die Folsäureaufnahme ausschließlich in der Zielgruppe der Frauen im gebärfähigen Alter sowie in der frühen Schwangerschaft zu steigern.

		BfR-Risikoprofil: Mehl mit Folsäure (Stellungnahme Nr. 027/2017)			
<b>A</b> Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung [1] 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch einen langfristigen Verzehr von mit Folsäure angereichertem Mehl	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	<b>Möglich</b>	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei langfristigen Verzehr von mit Folsäure angereichertem Mehl	Die Schwere der Beeinträchtigung kann variieren [2]				
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucherinnen und Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	<b>Nicht kontrollierbar [3]</b>	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 027/2017 des BfR vom 13. September 2017).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**Zeile A – Betroffen sind**

[1] – Die beschriebenen Risiken treffen insbesondere auf Menschen mit bestimmten Genpolymorphismen, Senioren und Kinder zu.

**Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung**

[2] – Es ist zwischen Krebserkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Hypersensitivitäten und Erkrankungen des endokrinen Systems zu unterscheiden.

**Zeile E – Kontrollierbarkeit durch Verbraucherinnen und Verbraucher**

[3] – Gegenwertig ist eine Kontrolle durch den Verbraucherinnen und Verbraucher jedoch unnötig, weil Grundnahrungsmittel in Deutschland nicht mit Folsäure angereichert werden.

**1 Gegenstand der Bewertung**

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat den Nutzen und das Risiko einer möglichen Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln (insbesondere Mehl) zur Prävention von Neuralrohrdefekten (NRD) gesundheitlich bewertet. Für die vorliegende Stellungnahme wurden aktuelle Daten zur Folatezufuhr und -versorgung der in Deutschland lebenden Bevölkerung herangezogen und ein Überblick über Erfahrungen aus Ländern mit einer verpflichtenden Folsäureanreicherung von Mehl gegeben.

**2 Ergebnis**

Dem BfR liegen derzeit keine Daten vor, die eine zuverlässige Aussage über die Aufnahme von Folatequivalenten in der Bevölkerung ermöglichen. Auf der Basis von aktuellen Daten über den Versorgungsstatus (Serum- und Erythrozytenfolat) kommt das BfR jedoch zu dem Ergebnis, dass die Bevölkerung in Deutschland überwiegend (nahezu 90 %) sehr gut mit Folat versorgt ist. Allerdings bestehen Unsicherheiten über die Zuverlässigkeit der Statusdaten bei Kindern.

Der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Prävention von NRD empfohlene höhere Referenzwert für die Erythrozytenfolatkonzentration von 400 Nanogramm (ng) pro Milliliter (mL) bzw. 906 Nanomol (nmol) pro Liter (L) wird hierzulande jedoch nur von etwa 5 % der untersuchten Frauen zwischen 18 und 49 Jahren erreicht.

In Deutschland gibt es kein nationales Register für die Erfassung von angeborenen Fehlbildungen. Erfahrungen mit der Anreicherung von Mehl aus den USA und Kanada deuten bei NRD auf Risikoreduktionsraten zwischen 30 und 50 % hin. Unklar ist aber, ob die Ergebnisse aus anderen Ländern auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Schätzungen über die Auswirkungen zusätzlicher Folsäureaufnahmen auf die NRD-Rate in Deutschland sind daher schwierig. Grundsätzlich hätte eine solche Maßnahme für alle anderen Bevölkerungsgruppen keinen Nutzen.

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass für bestimmte Bevölkerungsgruppen durch hohe Aufnahmen von Folsäure ein erhöhtes gesundheitliches Risiko resultieren könnte. So kann die Aufnahme von Folsäure in Dosierungen über den Zufuhrempfehlungen unter bestimmten Bedingungen, insbesondere bei Menschen mit Krebsvorstufen, das Fortschreiten von Darm- und Prostatakrebs begünstigen. Auch wurde bei älteren Personen, insbesondere bei geringem Vitamin-B12-Status, eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen durch hohe Folsäureaufnahmen bzw. einen hohen Folatstatus beobachtet. Insgesamt sind weitere Untersuchungen notwendig, um Risikogruppen für niedrige oder hohe Folat- und Folsäureaufnahmen (z.B. mit Blick auf das Alter, vorhandene Neoplasien, genetische Determinanten) besser beschreiben zu können sowie sichere Dosisbereiche für die Folsäuresupplementierung zu identifizieren. Auch gibt es keine Studien darüber, wie sich eine chronisch hohe Folsäureaufnahme bei Kindern auswirkt.

Vor diesem Hintergrund rät das BfR, die Folsäureaufnahme ausschließlich in der Zielgruppe der Frauen im gebärfähigen Alter zu steigern. Das könnte durch verstärkte Aufklärungsarbeit zur Folsäuresupplementierung erreicht werden. Darüber hinaus wären zum Beispiel regelmäßige Folatstatusbestimmungen im Rahmen von gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen geeignet, Frauen mit einer nachgewiesenen Unterversorgung gezielt mit Folsäure supplementieren zu können.

### **3 Begründung**

#### **3.1 Bewertung der aktuellen Daten zur Folatzufuhr und -versorgung in Deutschland und Einschätzung des potentiellen Nutzens einer Anreicherung von Mehl/Brot mit Folsäure für die Reduzierung der Rate an NRD**

##### **3.1.1 Zufuhr von Folat bzw. Folatäquivalenten**

Im Jahr 2013 wurden von den Ernährungsgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz die Zufuhrreferenzwerte für Folatäquivalente aktualisiert. Damit war für Erwachsene eine Reduzierung des bisherigen Referenzwertes von 400 auf 300 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) pro Tag verbunden. Für Schwangere und Stillende wurden entsprechend des erhöhten Bedarfs höhere (550 bzw. 450  $\mu\text{g}$  pro Tag) und für die verschiedenen Altersgruppen der Kinder niedrigere Referenzwerte abgeleitet (D-A-CH, 2015).

### 3.1.1.1 Zufuhr bei Erwachsenen

Repräsentative Daten zur Folatezufuhr der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland wurden zuletzt im Rahmen der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) in den Jahren 2005–2007 erhoben. In die Studie wurde eine Stichprobe von 19.329 Personen im Alter zwischen 14 und 80 Jahren einbezogen und mithilfe von verschiedenen Methoden (24-Stunden-Recalls<sup>1</sup>, *Diet History*-Interviews, Wiegeprotokolle) der Lebensmittelverzehr und die daraus resultierende tägliche Nährstoffaufnahme ermittelt. Das Max Rubner-Institut (MRI) publizierte sowohl die mithilfe der *Diet History*-Interviews<sup>2</sup> als auch die durch 24-Stunden-Recalls<sup>3</sup> ermittelten Daten zur Aufnahme von Folatäquivalenten (MRI, 2008; Krems et al., 2012).

Die mittels der 24-Stunden-Recalls erhobenen und mit dem Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) Version 3.02 für Personen zwischen 15 und 80 Jahren ausgewerteten Daten ergaben Zufuhrwerte, die im Median zwischen 182 und 214 µg pro Tag bei Männern und zwischen 153 und 193 µg pro Tag bei Frauen liegen (Krems et al., 2012; Tabelle 1).

**Tabelle 1: Zufuhr von Folatäquivalenten [in µg/Tag] bei Erwachsenen (in der NVS II mit 24-h-Recall ermittelten Daten; N=13.753).**

Männer				Frauen			
Alter [Jahre]	N	Median	P 5–P95	Alter [Jahre]	N	Median	P 5–P95
15–18	506	182	109–325	15–18	536	153	85–276
19–24	469	196	103–387	19–24	486	170	95–320
25–34	614	207	110–364	25–34	852	181	104–300
35–50	1.946	212	124–353	35–50	2.648	185	109–310
51–64	1.460	214	124–351	51–64	1.740	193	106–310
65–80	1.165	207	126–331	65–80	1.331	189	115–293
<b>gesamt</b>	<b>6.160</b>	<b>207</b>	<b>116–349</b>	<b>gesamt</b>	<b>7.593</b>	<b>184</b>	<b>104–304</b>

Die Ergebnisse zeigen, dass die mediane Zufuhr von Folatäquivalenten bei Männern und Frauen in allen Altersgruppen unterhalb des von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) für die erwachsene Bevölkerung abgeleiteten Referenzwertes von 300 µg pro Tag liegt. Bei beiden Geschlechtern lässt sich über die Altersgruppen hinweg ein Anstieg der Zufuhrwerte beobachten (Tabelle 1).

Bei der Bewertung der Zufuhrdaten muss berücksichtigt werden, dass im Rahmen der NVS II zwar auch der Verzehr von angereicherten Lebensmitteln erfasst wurde; es konnten jedoch nur die angereicherten Lebensmittel in die Auswertung einbezogen werden, die in dem verwendeten BLS enthalten waren.

Ergänzend zu den Basisauswertungen hat das MRI eine detaillierte Grundlage zur Beurteilung der Folat-/Folsäurezufuhr in Deutschland auf Basis der NVS-II-Daten unter Berücksichtigung von angereicherten Lebensmitteln erstellt (MRI, 2011, Martiniak et al., 2015). Dabei wurde – auf der Basis der mit 24-Stunden-Recall erhobenen Verzehrdaten – der potentielle

<sup>1</sup> Die 24-Stunden-Recalls wurden in der NVS II an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen mit einem zeitlichen Abstand von ein bis sechs Wochen (durchschnittlich 16 Tage) durchgeführt. Zur Befragung wurde das Programm EPIC-SOFT verwendet, welches im Rahmen der Studie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) entwickelt und für die NVS II angepasst wurde (Krems et al., 2012).

<sup>2</sup> Die Diet History-Interviews wurden mit dem Programm DISHES erhoben, mit dem Verzehrhäufigkeiten und -mengen der in den letzten vier Wochen verzehrten Lebensmittel in einem Interview detailliert abgefragt werden können. Das Programm DISHES 98 wurde im Bundesgesundheitsurvey 1998 eingesetzt; ein weiterentwickeltes Programm wurde seither in weiteren Studien verwendet.

<sup>3</sup> Von insgesamt 13.926 Studienteilnehmern im Alter von 14 bis 80 Jahren liegen jeweils zwei 24-Stunden-Recalls vor.

Beitrag angereicherter Lebensmittel auf die Folatäquivalent- und Folsäurezufuhr für die folgenden Anreicherungsszenarien berechnet:

- (a) Folat aus herkömmlichen (nicht mit Folsäure angereicherten) Lebensmitteln;
- (b) Folatäquivalente aus herkömmlichen und angereicherten Lebensmitteln: (b1) niedrig angereicherte und (b2) hoch angereicherte Lebensmittel;
- (c) Folatäquivalente aus herkömmlichen und angereicherten Lebensmitteln sowie Nahrungsergänzungsmittel (NEM).

In zusätzlichen Szenarien hat das MRI den Verzehr von

- (d) folsäureangereichertem Salz im Haushalt [in der zurzeit auf dem Markt angebotenen Form: 100 µg Folsäure pro Gramm (g) Salz];
- (e) folsäureangereichertem Salz + Szenario (b2);
- (f) folsäureangereichertem Mehl (in einer angenommenen Anreicherungsstufe von 150 µg pro 100 g)

berücksichtigt (MRI, 2011; Martiniak et al., 2015).

Die Folsäuregehalte angereicherter Lebensmittel hat das MRI im Handel [vier Discounter, zwei Geschäfte mit Vollsortiment sowie zwei Drogeriemärkte] recherchiert (Bezugsjahr 2010). Darüber hinaus wurde für die Abschätzung der Folsäurezufuhr durch Multivitamingetränke im Rahmen eines experimentellen Teilprojektes der Folsäuregehalt in Multivitaminäften zum Zeitpunkt der Abfüllung sowie im Verlauf der Lagerung untersucht (Frommherz et al., 2014) und die Ergebnisse in den Modellrechnungen zur Folat-/Folsäurezufuhr verarbeitet.

#### *Modellrechnungen des MRI zum Verzehr von angereicherten Lebensmitteln*

Die Ergebnisse der Modellrechnungen des MRI zeigen, dass sich die Folatäquivalentzufuhr durch den Verzehr von angereicherten Lebensmitteln mit geringen Folsäurekonzentrationen [Szenario (b1)] im Median von 191 auf 244 µg (Männer) und von 168 auf 205 µg (Frauen) pro Tag erhöhen würde (Tabelle 2).

Bei Annahme des ausschließlichen Verzehrs von hoch angereicherten Lebensmitteln [Szenario (b2)] würden die Zufuhrmediane weiter auf 389 µg pro Tag bei den Männern und auf 299 µg pro Tag bei den Frauen – und durch die zusätzliche Verwendung von folsäureangereichertem Salz im Haushalt [Szenario (e)] auf 425 bzw. 334 µg pro Tag steigen (Tabelle 2).

Eine spezielle Betrachtung von Frauen im gebärfähigen Alter (18 bis 49 Jahre) ergab, dass sich deren Zufuhren kaum von der der Gesamtgruppe der Frauen unterscheiden würde (Martiniak et al., 2015).

Der Referenzwert der DGE von 300 µg pro Tag würde folglich in den Szenarien (b2) und (e), also unter der Annahme, dass angereicherte Lebensmittel mit hohen Folsäurekonzentrationen verzehrt würden, erreicht werden. Dabei wäre unerheblich, ob zusätzlich folsäureangereichertes Salz verwendet würde oder nicht.

**Tabelle 2: Folatzufuhr [in µg/Tag] durch herkömmliche Lebensmittel bei Erwachsenen und potenziell mögliche Zufuhr von Folatäquivalenten [in µg/Tag] in Abhängigkeit von mit Folsäure angereicherten Lebensmitteln (basierend auf Modellrechnungen des MRI anhand der in der NVS II mit 24-h-Recalls ermittelten Daten; N=13.926).**

Alter [Jahre]	N	Szenario (a): keine Anreicherung		Szenario (b1): gering angereicherte Lebensmittel		Szenario (b2): hoch angereicherte Lebensmittel		Szenario (e): (b2) + angereichertes Salz	
		Median	P95	Median	P95	Median	P95	Median	P95
<b>Männer</b>									
14–18	603	164	318	254	681	452	1.367	482	1.399
19–24	469	179	348	252	742	400	1.472	435	1.515
25–34	614	189	382	251	771	408	1.652	440	1.698
35–50	1.946	198	375	250	617	392	1.524	431	1.538
51–64	1.460	200	369	243	529	389	1.275	417	1.311
65–80	1.165	191	356	223	425	361	1.022	394	1.042
<b>gesamt</b>	<b>6.257</b>	<b>191</b>	<b>366</b>	<b>244</b>	<b>608</b>	<b>389</b>	<b>1.382</b>	<b>425</b>	<b>997</b>
<b>Frauen</b>									
14–18	612	132	252	192	509	279	1.209	315	1.253
19–24	486	149	270	211	614	323	1.356	364	1.357
25–34	852	164	299	213	526	324	1.027	355	1.124
35–50	2.548	170	317	206	480	308	1.030	344	1.041
51–64	1.740	181	325	205	423	292	854	325	882
65–80	1.331	174	313	200	372	281	811	306	854
<b>gesamt</b>	<b>7.669</b>	<b>168</b>	<b>310</b>	<b>205</b>	<b>460</b>	<b>299</b>	<b>962</b>	<b>334</b>	<b>997</b>

### *Ergebnisse der Modellrechnungen zur Verwendung von folsäureangereichertem Salz und angereichertem Mehl*

Sofern folsäureangereichertes Salz im Haushalt zusätzlich zur üblichen Ernährung verwendet wird (ohne sonstige angereicherte Lebensmittel), erhöhen sich die Zufuhrmediane im Vergleich zum Basisszenario (a) um etwa 10 bis 15 %. Männer und Frauen würden unter dieser Bedingung altersabhängig im Median 185 bis 220 µg bzw. 150 bis 202 µg Folatäquivalente pro Tag aufnehmen (MRI, 2011; Tabelle 3).

Nach Auffassung des BfR wird jedoch der Beitrag des Salzes, das mit 100 µg Folsäure pro g Salz angereichert ist, und somit bereits durch die tägliche Verwendung von 2 g zu einer Überschreitung des Zufuhrreferenzwertes von 300 µg führen würde, in dem Verzehrsszenario unterschätzt. In der NVS II haben zwar nur 5 % der Befragten angegeben, folsäureangereichertes Salz zu verwenden. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Erhebung bereits vor zehn Jahren durchgeführt wurde, sich also der Anteil der Bevölkerung, der das Salz verwendet, erhöht haben könnte. Da das Salz lediglich zur Verwendung im Haushalt vermarktet wird, ist eine Abschätzung der tatsächlichen Verwendung und insbesondere der verwendeten Mengen sehr schwierig.

Unter der Annahme, dass Mehl der Typen 550, 630 (sog. „Bäckermehle“) sowie 405 und 812 bei kommerzieller Herstellung jeweils mit 150 µg Folsäure pro 100 g Mehl angereichert wären<sup>4</sup>, würden sich auch die Folsäuregehalte aller aus diesen Mehlen hergestellten Produkte erhöhen. Wie die Berechnungen des MRI zeigen, würden sich dadurch die medianen Zufuhrmengen im Vergleich zum Basisszenario (a) um etwa 30 % erhöhen, d. h. die Mediane

<sup>4</sup> Entsprechend dem Vorschlag der DGE aus dem Jahr 2006 wurde eine Folsäurekonzentration von 150 µg pro 100 g Mehl gewählt und für Haushaltsmehl, hoch ausgemahlene Weizen- und Roggenmehle sowie Vollkornmehle keine Folsäureanreicherung berücksichtigt (Wahlfreiheit für Verbraucher).

der Folatäquivalentzufuhren lägen bei Männern und Frauen altersabhängig zwischen 246 und 279 µg bzw. zwischen 186 und 224 µg pro Tag (MRI, 2011; Tabelle 3).

**Tabelle 3: Folatzufuhr [in µg/Tag] durch herkömmliche Lebensmittel und potenziell mögliche Zufuhr [in µg/Tag] von Folatäquivalenten in Abhängigkeit von Verwendung folsäureangereicherter Salzes oder folsäureangereicherter Mehls bzw. daraus hergestellten Lebensmitteln (basierend auf Modellrechnungen des MRI anhand der in der NVS II mit 24-h-Recalls ermittelten Daten; N=13.926).**

Alter [Jahre]	N	Szenario (a): keine Anreicherung		Szenario (d): angereichertes Salz		Szenario (f): angereichertes Mehl	
		Median	P95	Median	P95	Median	P95
<b>Männer</b>							
14–18	603	164	318	185	413	246	495
19–24	469	179	348	202	443	260	506
25–34	614	189	382	209	443	277	497
35–50	1.946	198	375	222	435	279	493
51–64	1.460	200	369	220	439	269	492
65–80	1.165	191	356	212	447	251	436
<b>gesamt</b>	<b>6.257</b>	<b>191</b>	<b>366</b>	<b>213</b>	<b>438</b>	<b>266</b>	<b>491</b>
<b>Frauen</b>							
14–18	612	132	252	150	301	186	351
19–24	486	149	270	174	365	202	368
25–34	852	164	299	189	382	220	393
35–50	2.548	170	317	193	393	221	399
51–64	1.740	181	325	202	401	224	386
65–80	1.331	174	313	194	365	217	362
<b>gesamt</b>	<b>7.669</b>	<b>168</b>	<b>310</b>	<b>191</b>	<b>380</b>	<b>218</b>	<b>382</b>

*Modellrechnungen des MRI zur Verwendung von folsäureangereicherten Supplementen*

Personen, die in der NVS II angegeben hatten, Supplemente mit Folsäure einzunehmen, erreichten allein durch die Supplementeinnahme zusätzlich zur herkömmlichen Ernährung eine Zufuhr von Folatäquivalenten, die etwa 90 % des D-A-CH-Referenzwertes von 300 µg pro Tag entspricht.

Zusammenfassend ergaben die Modellierungen des MRI, dass etwa 1 % der Frauen und 2 % der Männer allein durch hoch angereicherte Lebensmittel (b2) – ohne Verwendung von angereichertem Salz (e) und ohne folsäurehaltige Supplemente – den vom ehemaligen Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (Scientific Committee on Food, SCF; zit. in: EFSA, 2006) für synthetische Folsäure abgeleiteten Tolerable Upper Intake Level (UL) von 1 mg pro Tag überschreiten würden (Martiniak et al., 2015). Ferner würden allein durch folsäurehaltige Supplemente (ungeachtet des Verzehrs von angereicherten Lebensmitteln) 1,6 % der Männer und 2,7 % der Frauen den UL überschreiten. Mit zunehmender Einbeziehung von angereicherten Lebensmitteln [Szenarien (b1), (b2) und (e)] würde sich der Anteil der Supplementnehmer, die den UL überschreiten, bei Männern auf bis zu 5,2 % und bei Frauen auf bis zu 5,4 % erhöhen (MRI, 2011; Martiniak et al., 2015).

### 3.1.1.2 Zufuhr bei Kindern

Im Rahmen der EsKiMo-Studie [Ernährungsmodul der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)] ermittelte das Robert Koch-Institut (RKI) im Jahr 2006 die Zufuhr von Folatäquivalenten bei Kindern. Demnach nahmen sechs- bis elfjährige Jungen und Mädchen im Median 204 bzw. 190 µg Folatäquivalente pro Tag auf. Die 5. und 95. Verzehrperzentilen lagen bei 109 bzw. 101 µg und 496 bzw. 365 µg pro Tag (Mensink et al., 2007). Die Daten deuten darauf hin, dass die für diese Altersgruppen geltenden Referenzwerte (Vier- bis unter Siebenjährige: 140 µg pro Tag; Sieben- bis unter Zehnjährige: 180 µg/Tag) erreicht werden.

Das RKI ermittelte in der Altersgruppe der 12- bis 17-jährigen mediane Zufuhren von Folatäquivalenten in Höhe von 320 bzw. 286 µg pro Tag. Die 5. und 95. Perzentilen lagen bei 148 bzw. 129 µg pro Tag sowie bei 929 bzw. 731 µg pro Tag (Mensink et al., 2007). Folglich erreichte auch diese Altersgruppe im Median den von der DGE für 13- bis 15-jährige (und ältere Personen) abgeleiteten Referenzwert von 300 µg pro Tag.

Auch die im Jahr 2004 durchgeführte Neuauswertung der DONALD-Studie, die unter Berücksichtigung des Verzehrs von folsäureangereicherten Lebensmitteln (ohne angereichertes Speisesalz) durchgeführt wurde, zeigte, dass Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren die Zufuhrempfehlungen für Folatäquivalente im Median erreichten (BfR, 2004).

Für Säuglinge und Kleinkinder liegen Zufuhrdaten aus der Verzehrsstudie zur Ermittlung des Lebensmittelkonsums von Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland (VELS) aus den Jahren 2001/2002 vor. Jungen im Alter von sechs Monaten bis unter einem Jahr nahmen demnach im Median 78 µg und gleichaltrige Mädchen 62 µg Folatäquivalente pro Tag auf. Bei Ein- bis unter Vierjährigen lag die mediane Zufuhr bei 128 bzw. 116 µg pro Tag und bei Vier- bis unter Fünfjährigen bei 147 bzw. 143 µg pro Tag (Forschungsinstitut für Kinderernährung = FKE, 2003). Somit wurden von Säuglingen und Kleinkindern auch entsprechend diesen Daten die jeweiligen Referenzwerte im Median erreicht.

#### *Fazit zur Zufuhrsituation*

Die in Deutschland vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass die erwachsene Bevölkerung die jeweiligen alters- und geschlechtsabhängigen Zufuhrreferenzwerte für Folatäquivalente durch den Verzehr von herkömmlichen, nicht angereicherten Lebensmitteln nicht erreicht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die D-A-CH-Referenzwerte so abgeleitet sind, dass sie für 97,5 % der Bevölkerung eine ausreichende Nährstoffzufuhr gewährleisten (D-A-CH, 2015). Eine Unterschreitung des D-A-CH-Referenzwertes ist also nicht mit einer Unterversorgung oder gar einem Mangel gleichzusetzen. Zur Beurteilung der Zufuhrsituation sollte daher auch der durchschnittliche Bedarf (estimated average requirement = EAR), also die Menge, bei der bei 50 % der Bevölkerung der Bedarf gedeckt ist, herangezogen werden. In einem Vergleich mit anderen EU-Ländern, in dem als EAR-Wert für Folat 150 µg pro Tag zugrunde gelegt wurde, wurde die Zufuhrsituation in Deutschland als relativ gut bewertet (Mensink et al., 2013 zit. in: Mensink et al., 2016).

Ein Defizit der bisherigen Verzeherhebungen besteht darin, dass angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel nicht vollständig berücksichtigt werden konnten.

Die in Deutschland für Kinder und Jugendliche vorliegenden Daten, die zum Teil unter besonderer Berücksichtigung von angereicherten Lebensmitteln ausgewertet wurden, deuten auf weitgehend adäquate Aufnahmemengen von Folatäquivalenten hin. Ähnlich wie bei den



Erwachsenen muss jedoch auch hier davon ausgegangen werden, dass der Verzehr von angereicherten Lebensmitteln nicht in vollem Umfang erfasst wurde und sich der Markt angereicherter Lebensmitteln in den letzten Jahren weiter entwickelt hat.

Insgesamt fällt auf, dass bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen relativ höhere Aufnahmen von Folatäquivalenten ermittelt wurden. Diese Abweichungen könnten auf Unterschiede im Verzehrverhalten, insbesondere von angereicherten Lebensmitteln, aber auch auf methodische Unterschiede bei der Datenerhebung (einschließlich stärkere Berücksichtigung von angereicherten Lebensmitteln) zurückzuführen sein.

Generell erlauben Zufuhrdaten allein keine zuverlässige Einschätzung über die im Stoffwechsel zur Verfügung stehenden Mengen an Folat. Daher ist es zur Bewertung der Versorgungssituation unerlässlich, neben Zufuhrdaten auch Biomarker für den Folatstatus zu betrachten.

### 3.1.2 Folatversorgungsstatus

Zur Bestimmung des Versorgungsstatus können Folate im Serum bzw. Plasma oder in den Erythrozyten gemessen werden. Die Konzentration im Serum spiegelt den aktuellen Folatstatus wider. Die erythrozytäre Folatkonzentration ist dagegen ein guter Indikator für die Gewebespeicher (Shane, 2011, Yetley, 2011). Eine ausreichende Versorgung wird für Erwachsene bei Serumfolatwerten  $\geq 4,4$  ng pro mL (10 nmol pro L) angenommen. Serumfolatwerte unter 3 ng pro mL (7 nmol pro L) deuten auf einen klinischen Folatmangel hin. In den Erythrozyten weist ein Abfall der Folatkonzentration unter 150 ng pro mL (340 nmol pro L) auf einen subklinischen Mangel hin (Selhub et al., 2008, Green, 2011).

#### 3.1.2.1 Versorgungsstatus bei Erwachsenen

In Deutschland liegen aktuelle Daten zur Folatversorgung aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) vor. Darin wurden bei 7.045 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren Folatkonzentrationen im Serum und bei 5.765 Personen Folatkonzentrationen in den Erythrozyten ermittelt<sup>5</sup>.

Wie in der folgenden Tabelle dargestellt, lag der Median der Serumfolatkonzentrationen bei Frauen altersabhängig zwischen 6,0 und 9,0 ng pro mL und bei Männern zwischen 6,3 und 8,2 ng pro mL. Bei beiden Geschlechtern ist ein Anstieg der Konzentrationen mit zunehmendem Alter zu beobachten. Insgesamt werden von etwa 86 % der Erwachsenen adäquate Serumfolatkonzentrationen ( $\geq 4,4$  ng pro mL) erreicht. Etwa 12 % der Frauen und 16 % der Männer haben Serumfolatwerte unter 4,4 ng pro mL. Dieser Prozentanteil ist bei den 18- bis 29-Jährigen (Frauen: ca. 17 %, Männer: ca. 21 %) deutlich höher als in den älteren Altersgruppen. Ein Serumfolatwert unter 3 ng pro mL, der auf einen klinischen Folatmangel hinweist, wurde bei insgesamt 3,3 % der Erwachsenen (2,5 % der Frauen, 4,1 % der Männer) gemessen. Auch dieser Prozentanteil ist in den jüngeren Altersgruppen höher (bei den 18- bis 29-Jährigen: 3,3 % der Frauen und 5,8 % der Männer, bei den 70- bis 79-Jährigen: 2,3 % der Frauen und 0,6 % der Männer) (Mensink et al., 2016).

Die Folatkonzentrationen in den Erythrozyten liegen altersabhängig im Median bei Männern zwischen 191 und 243 ng pro mL und bei Frauen zwischen 175 und 231 ng pro mL (Tabelle 4).

<sup>5</sup> Erythrozytenfolat = (Folat im Vollblut) / Hämatokrit  $\times$  100 – Serumfolat  $\times$  (100 – Hämatokrit) / Hämatokrit

Bei 13 % der Männer und 16 % der Frauen wurden Konzentrationen unter 140 ng pro mL gemessen, was auf einen subklinischen Mangel hindeutet (Mensink et al., 2016).

**Tabelle 4: Serum- und Erythrozytenfolatkonzentrationen der in der DEGS 1 untersuchten Stichprobe (Quelle: Mensink et al., 2016).**

Alter (Jahre)	Serumfolat				Erythrozytenfolat			
	N	P 50	P 25	P 95	N	P 50	P 25	P 95
		ng pro mL (nmol pro L)				ng pro mL (nmol pro L)		
<b>Frauen</b>	<b>3.669</b>	<b>7,9 (17,9)</b>	<b>5,1 (11,6)</b>	<b>15,0 (34,0)</b>	<b>2.771</b>	<b>222 (503,1)</b>	<b>166 (376,2)</b>	<b>406 (920,0)</b>
18–29	539	6,9 (15,6)	4,7 (10,7)	12,9 (29,2)	415	191 (432,8)	149 (337,6)	341 (772,7)
30–39	429	7,4 (16,8)	4,6 (10,4)	14,1 (32,0)	333	225 (509,9)	172 (389,8)	406 (920,0)
40–49	691	7,6 (17,2)	4,9 (11,1)	14,1 (32,0)	487	228 (516,6)	168 (380,7)	408 (924,5)
50–59	752	8,3 (18,8)	5,5 (12,5)	15,3 (34,7)	523	230 (521,2)	174 (394,3)	419 (949,5)
60–69	712	9,0 (20,4)	5,8 (13,1)	15,8 (35,8)	557	235 (532,5)	179 (405,6)	421 (954,0)
70–79	546	8,7 (19,7)	5,9 (13,4)	17,3 (39,2)	456	243 (550,6)	177 (401,1)	469 (1062,8)
<b>Männer</b>	<b>3.376</b>	<b>7,2 (16,3)</b>	<b>5,6 (12,7)</b>	<b>16,5 (37,4)</b>	<b>2.994</b>	<b>211 (478,1)</b>	<b>158 (358,0)</b>	<b>411 (931,3)</b>
18–29	515	6,3 (14,3)	5,1 (11,6)	16,3 (36,9)	443	175 (396,6)	140 (317,2)	341 (772,7)
30–39	406	6,7 (15,2)	5,1 (11,6)	16,4 (37,2)	353	194 (439,6)	154 (349,0)	381 (863,3)
40–49	597	7,1 (16,1)	5,6 (12,7)	15,9 (36,0)	567	205 (464,5)	156 (353,5)	390 (883,7)
50–59	640	7,5 (17,0)	5,9 (13,4)	16,2 (36,7)	615	229 (518,9)	173 (392,0)	431 (976,6)
60–69	668	7,9 (17,9)	6,6 (15,0)	17,2 (39,0)	575	243 (550,6)	180 (407,9)	484 (1096,7)
70–79	550	8,2 (18,6)	6,0 (13,6)	17,4 (39,4)	441	231 (523,4)	176 (398,8)	461 (1044,6)

### 3.1.2.2 Folatversorgung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Die WHO hat für Frauen im gebärfähigen Alter für den Fall, dass sie schwanger werden wollen oder eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, auf der Basis von Modellrechnungen von Daly et al. (1995) und Crider et al. (2014) einen höheren Referenzwert für Folat in den Erythrozyten (400 ng pro mL bzw. 906 nmol pro L) vorgeschlagen (WHO, 2015). Legt man diesen Referenzwert bei der Bewertung der in der DEGS-Studie gemessenen Daten zugrunde, zeigt sich, dass etwa 95 % der untersuchten Frauen zwischen 18 und 49 Jahren Erythrozytenfolatkonzentrationen unter 400 ng pro mL aufweisen (Mensink et al., 2016). Somit hat sich die Versorgungssituation bei Frauen im gebärfähigen Alter seit den späten 1990er Jahren, als im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 vergleichbare Werte gemessen wurden (Thamm et al., 1999), nicht geändert.

### 3.1.2.3 Versorgungsstatus bei Kindern

Das RKI bestimmte im Rahmen der KiGGS-Studie Erythrozytenfolat als Biomarker für die Langzeitversorgung bei Kindern zwischen 3,5 und 17,5 Jahren. Im Median wiesen die Kinder Folatkonzentrationen zwischen 600 und 780 ng pro mL (1360 bzw. 1767 nmol pro L) auf (RKI, 2009).

Diese Konzentrationen erscheinen außerordentlich hoch; sie entsprechen etwa dem Dreifachen der aktuell in DEGS 1 in den Altersgruppen der 18- bis 29-Jährigen ermittelten Statusdaten. Selbst wenn davon auszugehen ist, dass Kinder und Jugendliche einen höheren Verzehr von angereicherten Lebensmitteln haben (was eine Erklärung für höhere Statusdaten

sein könnte), ist es möglich, dass die im Jahr 2009 publizierten Erythrozytenfolat-Daten fehlerhaft sind. Andererseits deuten Statusdaten von Kindern in Irland darauf hin, dass auch dort 66 % der Kinder zwischen zwei und 15 Jahren Erythrozytenfolatkonzentrationen zwischen 400 und 1000 ng pro mL aufweisen (Food Safety Authority of Ireland, 2016).

#### *Fazit zum Versorgungsstatus*

Insgesamt werden von etwa 86 % der Erwachsenen adäquate Serumfolatkonzentrationen erreicht.

Legt man für Frauen im gebärfähigen Alter den von der WHO vorgeschlagenen höheren Referenzwert für die Erythrozytenfolatkonzentration (400 ng pro mL bzw. 906 nmol pro L) zugrunde, der – im Fall einer Schwangerschaft – eine maximale Risikoreduktion für NRD ermöglichen soll, so zeigt sich, dass etwa 95 % der untersuchten Frauen zwischen 18 und 49 Jahren diesen Referenzwert nicht erreichten.

Es bestehen Unsicherheiten über die Versorgungslage bei Kindern. Die verfügbaren Daten deuten auf eine außerordentlich gute Versorgung hin.

### 3.1.3 Nutzen der Mehl-/Brotanreicherung mit Folsäure zur Risikoreduktion von NRD

Die Frage nach dem Nutzen (und den Risiken) einer Mehlanreicherung für die NRD-Risikoreduktion in Deutschland erfordert eine Reihe von Vorbetrachtungen:

#### 3.1.3.1 Zusammenhang zwischen Folsäure und der NRD-Entstehung und biologische Plausibilität für einen risikoreduzierenden Effekt durch Folsäuresupplementierung

NRD sind nach Herzfehlern und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten die häufigsten angeborenen Fehlbildungen beim Menschen. Die Entwicklung und der Verschluss des Neuralrohrs erfolgen normalerweise zwischen dem 18. und 28. Tag nach der Befruchtung. Erfolgt der Verschluss nicht oder nicht vollständig, entstehen NRD unterschiedlicher Ausprägung (Anencephalie, Spina bifida und Encephalocele). Die Ätiologie der NRD ist nach wie vor nicht geklärt. Als eine mögliche Ursache werden Störungen im 1-Kohlenstoff-Stoffwechsel diskutiert. Ergebnisse von Beobachtungs- und Interventionsstudien aus den 1990er Jahren unterstützen diese Annahme. Die ermittelten Daten zeigen, dass durch eine erhöhte Folsäureaufnahme vor und in den ersten Wochen der Schwangerschaft – in Kombination mit Multivitaminpräparaten oder allein – das Risiko für die Entstehung von NRD gesenkt werden kann (MRC Vitamin Study Research Group, 1991; De-Regil et al., 2015). Es gibt jedoch auch NRD, die sich durch Folsäuresupplementierung nicht verhindern lassen, was darauf hindeutet, dass die Entstehung von NRD multifaktoriell bedingt ist. So werden als weitere Ernährungsfaktoren u. a. ein geringer Status der Vitamine B2, B6, B12 und C sowie von Myo-Inositol, Cholin, Betain und Omega-3-Fettsäuren diskutiert. Außerdem könnten Zigaretten-, Alkohol- und Kaffeekonsum sowie insulinpflichtiger Diabetes mellitus Übergewicht und die Verwendung von antikonvulsiven Medikamenten eine Rolle spielen (Li et al., 2016; Greene und Copp, 2014).

Auch der Einfluss von genetischen Faktoren [z. B. Gene der am Folatstoffwechsel beteiligten Enzyme, wie Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) sowie der Folatrezeptoren und -carrier] wird seit vielen Jahren mit Blick auf die Entstehung von NRD untersucht. Insbesondere der Polymorphismus 677C-T der MTHFR wird als genetischer Risikofaktor für NRD diskutiert (Botto und Yang, 2000; Beaudin und Stover, 2009). Obwohl die Ursachen noch nicht

vollständig geklärt sind, lässt sich feststellen, dass die Entstehung von NRD neben einer unzureichenden Folatversorgung in der Schwangerschaft auch andere Ursachen haben kann. Ein niedriger Folatstatus kann nicht *per se* als ein Risikofaktor für die Entstehung von NRD angesehen werden, sondern nur bei entsprechender genetischer Prädisposition (Copp et al., 2013). Darüber hinaus scheinen epigenetische Mechanismen von Bedeutung zu sein (Greene et al., 2011).

### 3.1.3.2 Folsäuresupplementierung zur Reduzierung des NRD-Risikos

Um das Risiko für NRD zu senken, wird seit etwa Mitte der 1990er Jahre in Deutschland und vielen anderen Ländern der Welt empfohlen, dass Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, zusätzlich zu einer folatreichen Ernährung 400 µg synthetische Folsäure pro Tag (entspricht 800 µg Folatäquivalente) in Form von Supplementen einnehmen. Es wird empfohlen, mit der Einnahme spätestens vier Wochen vor der Schwangerschaft zu beginnen und diese bis zum Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft fortzusetzen. Frauen, die bereits ein Kind mit NRD hatten, wird geraten, eine zehnfach erhöhte Dosis von 4 mg pro Tag zu supplementieren.

Die Tatsache, dass der Verschluss des Neuralrohres normalerweise bereits in der Frühschwangerschaft (bis zum 28. Tag nach der Befruchtung) erfolgt, also zu einer Zeit, da viele Frauen noch nicht wissen, dass sie schwanger sind, erschwert die Umsetzung dieser Empfehlung. So ist zum Beispiel aus Deutschland bekannt, dass 50–75 % der Schwangeren Folsäuresupplemente einnehmen, jedoch nur 10–25 % dies zum richtigen Zeitpunkt sowie in der richtigen Dosierung tun (Egen und Hasford, 2003, Kowoll et al., 2015). Erschwerend kommt hinzu, dass ca. 50 % der Schwangerschaften ungeplant sind. Daher beginnen die meisten Frauen mit der Supplementierung erst, nachdem die Schwangerschaft diagnostiziert wurde (Kowoll et al., 2015).

Angesichts der auch in anderen Ländern beobachteten Schwierigkeiten bei der Umsetzung der Supplementierungsempfehlung wurde Ende der 1990er Jahre zunächst in den USA und Kanada begonnen, Mehl mit Folsäure anzureichern, um dadurch das Risiko für NRD zu reduzieren. Mittlerweile werden in ca. 80 Ländern weltweit Mehl bzw. Getreide und daraus hergestellte Produkte mit Folsäure angereichert.

### 3.1.3.3 Effekte der Mehlanreicherung auf die NRD-Prävalenz – Erfahrungen aus anderen Ländern

Das BfR stellt im Folgenden den Nutzen der in den USA, Kanada und Australien eingeführten Anreicherungsprogramme dar. Diese drei Länder wurden ausgewählt, weil das Ernährungsverhalten und die sonstigen Bedingungen dort, im Gegensatz zu Ländern in Afrika oder Lateinamerika, am ehesten mit den Verhältnissen in Europa bzw. Deutschland verglichen werden können.

#### USA

Nach einer Übergangsphase zwischen 1995 und 1996, in der Hersteller Mehl freiwillig anreichern und daraus hergestellte Produkte entsprechend ausloben durften, wird seit 1998 in den USA Mehl verpflichtend mit 140 µg pro 100 g Folsäure angereichert.

Von der Maßnahme versprach man sich eine tägliche Mehraufnahme von durchschnittlich 100 µg Folsäure. Tatsächlich nahm die Bevölkerung im Durchschnitt 260 µg Folsäure pro

Tag zusätzlich auf (Dietrich et al., 2005), was vermutlich auf die von den Herstellern vorgenommene Höherdosierung zurückzuführen war, die üblich ist, um in angereicherten Produkten selbst nach längerer Lagerung noch die auf dem Etikett gekennzeichnete Menge eines zugesetzten Nährstoffes zu garantieren (Choumenkovitch et al., 2002). Außerdem wurden bei den ursprünglich durchgeführten Modellrechnungen weniger Lebensmittel berücksichtigt als schließlich angereichert wurden (Yetley und Rader, 2004).

Durch die Anreicherung erfolgten signifikante Steigerungen der Serumfolatkonzentrationen von im Mittel 7,4 ng pro mL (16,7 nmol pro L) vor der Anreicherungsmaßnahme in den Jahren 1988–1994 auf 18 ng pro mL (41,0 nmol pro L) in den Jahren danach (1999–2010). Die Folatkonzentrationen in den Erythrozyten stiegen im selben Zeitraum von im Mittel 330 ng pro mL (747 nmol pro L) auf 494 ng pro mL (1.120 nmol pro L) (Pfeiffer et al., 2012).

Die NRD-Prävalenz, die in den Jahren 1995–96 bei 10,7 pro 10.000 Schwangerschaften lag, reduzierte sich bis 1999–2000 um etwa 20–30 % (Williams et al., 2015), blieb jedoch in den Jahren seit 2000 relativ stabil (Abbildung 1).

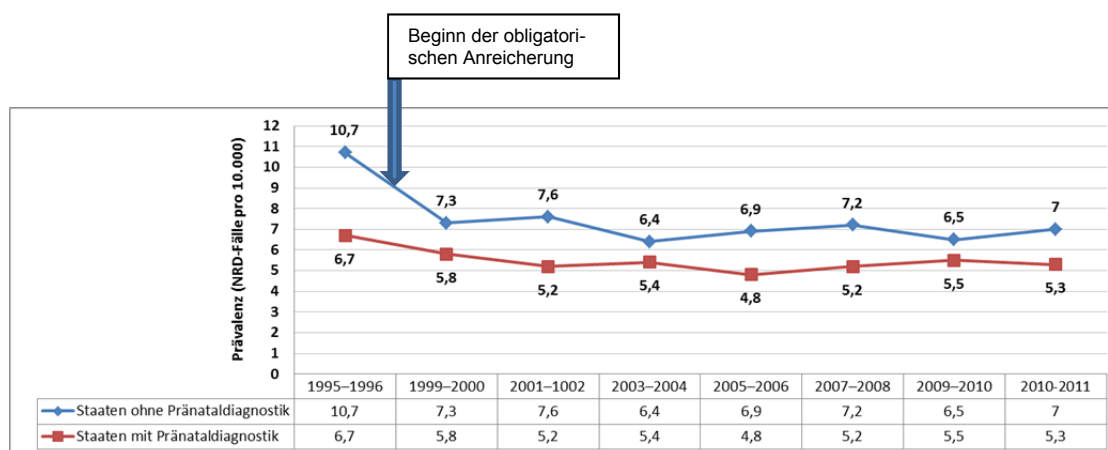


Abbildung 1: NRD-Prävalenzen in den Jahren vor (1995–1996) und seit (1999–2011) Einführung der verpflichtenden Mehlanreicherung in den USA (Quelle: Williams et al., 2015).

Obwohl in den USA durch die obligatorische Mehlanreicherung eine doppelt so hohe Zufuhr von Folsäure als erwartet erzielt wurde, reduzierte sich die NRD-Rate nicht in dem Maße, wie ursprünglich angenommen. Darüber hinaus wird diskutiert, dass in den USA (wie auch in anderen Ländern) bereits vor dem Beginn der Mehlanreicherung ein Rückgang der NRD-Raten zu beobachten war, so dass unklar ist, in welchem Maße die Folsäureanreicherungsmaßnahme zu dem beobachteten Rückgang beigetragen hat.

### Kanada

Kanada begann, wie die USA, nach einer Übergangsphase zwischen 1995 und 1996 im Jahr 1998 mit der verpflichtenden Mehlanreicherung. Durch die Anreicherungsmaßnahme mit 150 µg pro 100 g Mehl wurden ähnlich wie in den USA die Folatkonzentrationen so erhöht, dass in den Jahren danach weniger als 1 % der Bevölkerung Folatkonzentrationen aufwies, die auf einen marginalen Status deuten (Colapinto et al., 2011). Außerdem wurden bei 80–90 % der Frauen im gebärfähigen Alter Erythrozytenfolatkonzentrationen  $\geq 400$  ng pro mL (906 nmol pro L) gemessen (Colapinto et al., 2011; Shere et al., 2016), die mit Blick auf die höchstmögliche NRD-Risikoreduktion empfohlen werden (WHO, 2015).

Entsprechend den vorliegenden Daten war in Kanada bereits seit Ende der 1980er Jahre ein Rückgang der NRD-Prävalenz zu verzeichnen. Die Reduktion war besonders deutlich in den Jahren von 1994 auf 1995 (von 9,2 auf 7,2 pro 10.000), nachdem die Hersteller begonnen hatten, Mehl anzureichern, und von 1997 auf 1998 (von 7,5 auf 5,6 pro 10.000). Die Mehlanreicherung wurde im Jahr 1998 obligatorisch. Seither ist nur noch ein leichter weiterer Rückgang (von 5,6 auf 3,8 pro 10.000 Geburten bzw. von 11,4 auf 8,6 pro 10.000 Schwangerschaften) bis 2000/2001 und danach eine Stagnation der Prävalenz auf diesem Niveau zu beobachten (Public Health Agency of Canada, 2013; De Wals et al., 2007; Abbildung 2).

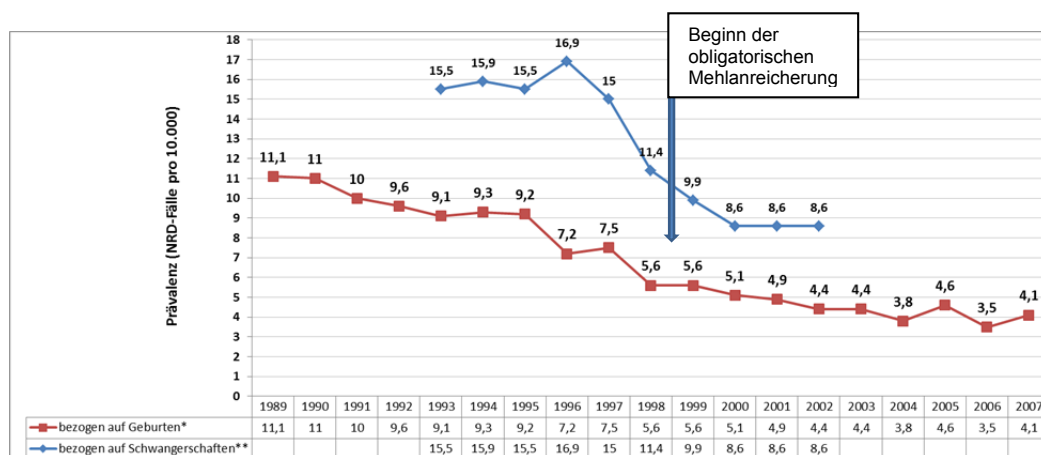


Abbildung 2: NRD-Prävalenzen in den Jahren vor (1989–1996) und seit (1999–2007) Einführung der verpflichtenden Mehlanreicherung in Kanada (Quellen: \*Public Health Agency of Canada, 2013; \*\*De Wals et al., 2007).

Der Effekt der Folsäureanreicherung auf den beobachteten Rückgang der NRD-Raten in Kanada lässt sich anhand der vorliegenden Daten schwer bewerten. Die Autoren der Public Health Agency of Canada (2013) diskutieren, dass neben der Folsäureanreicherung auch die Einnahme von Folsäuresupplementen (die in den Jahren von 2001 bis 2005 von 47 auf 58 % gestiegen ist) sowie nach wie vor die pränatale Diagnostik zu dem beobachteten Rückgang der NRD-Prävalenzen beigetragen haben (Public Health Agency of Canada, 2013). In Kanada hat sich die Schwangerschaftsabbruchrate aufgrund diagnostizierter NRD zwischen 1996 und 2002 kaum verändert und lag bei etwa 53 % (Tairou et al., 2006).

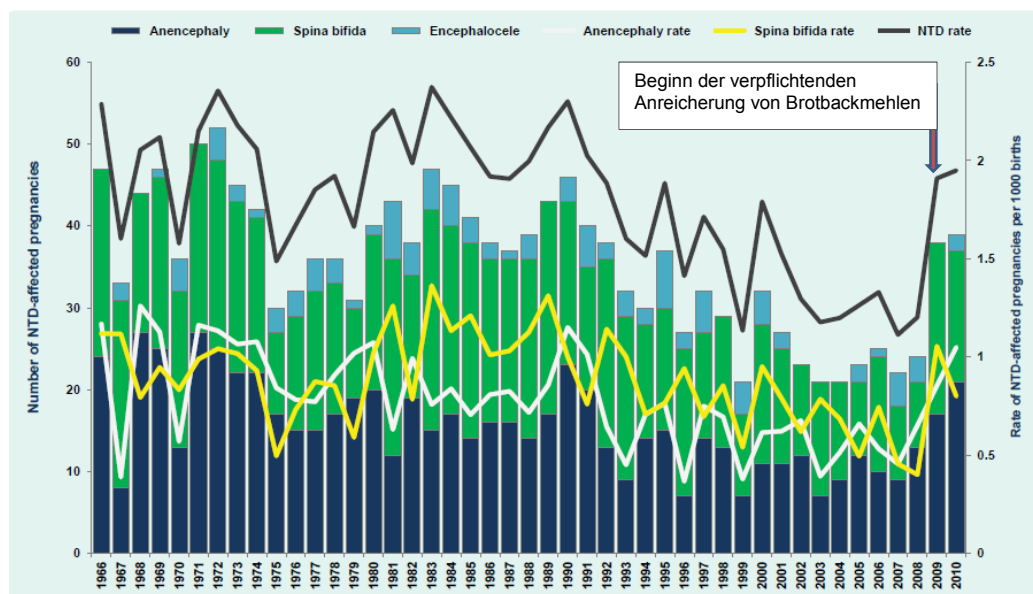
### Australien

Auch in Australien wurden seit 1995 ausgewählte Lebensmittel freiwillig mit Folsäure angereichert und im Jahr 2009 eine verpflichtende Anreicherung von Brotbackmehlen aus konventionellen Getreiden gestartet.

Die NRD-Prävalenzen, die zwischen 1998 und 2005 bei etwa 5 pro 10.000 Geburten bzw. 13 pro 10.000 Schwangerschaften lagen, reduzierten sich zwischen 1992 und 2005 um 26 %, wobei der deutlichste Abfall in den Jahren von 1992 bis 1998 auftrat (Abeywardana et al., 2010). Dieser Rückgang lässt sich auch in einer Auswertung von NRD-Raten aus Süd-Australien nachvollziehen (Abbildung 3). Seit 2009, also direkt nach dem Beginn der verpflichtenden Anreicherung, zeigt sich jedoch in Süd-Australien eine Steigerung der NRD-Prävalenz (Flood et al., 2013; Abbildung 3).

Da in den USA und in Kanada nach Beginn der Anreicherungsprogramme (weitere) Reduktionen der NRD-Raten beobachtet wurden, stellt sich die Frage, warum ein solcher direkter Effekt in Australien nicht aufgetreten ist. Das Anreicherungsprogramm läuft jedoch noch nicht

lange genug, und Daten zur NRD-Prävalenz liegen derzeit nur bis zum Jahr 2010 vor, so dass die Auswirkungen des Mehlanreicherungsprogramms auf die NRD-Prävalenz in Australien auf der Basis der vorliegenden Daten nicht zuverlässig beurteilt werden können.



**Abbildung 3:** NRD-Prävalenzen in Süd-Australien von 1966 bis 1995 und während der Phase der freiwilligen Anreicherung (1995–2009) sowie seit Einführung (2009) der verpflichtenden Mehlanreicherung (Quelle: Flood et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den USA und Kanada seit Einführung der obligatorischen Mehlanreicherung im Jahr 1998 die NRD-Prävalenz um 25 bis 30 % gesenkt wurde. Betrachtet man den Zeitraum von 1996 bis 1998 mit, in dem Mehl freiwillig angereichert und ausgelobt werden durfte, so ergibt sich für Kanada eine Reduktionsrate von 50 %; in den USA bliebe die Reduktion bei 30 %. Für Australien lassen sich zurzeit noch keine Aussagen über die Auswirkungen der Mehlanreicherung auf die NRD-Prävalenz treffen.

Insgesamt lässt sich der Beitrag der Mehlanreicherung auf die NRD-Reduktion anhand der vorliegenden Daten schwer bewerten. Zum einen wurde in den drei hier betrachteten Ländern (wie auch in vielen anderen Ländern auf der Welt) bereits in den Jahrzehnten vor der Mehlanreicherung ein Rückgang der NRD-Prävalenzen beobachtet (Kalter, 2000; Rosano et al., 1999; Yen et al., 1992; Rankin et al., 2000; de Wals et al., 2007; Public Health Agency of Canada, 2013; Flood et al., 2013). Vermutet wird, dass Frauen generell von der heutzutage reichhaltigen Ernährung profitieren. Zum Teil wurden aber auch vor den 1990er Jahren bereits freiwillige Anreicherungen von Mehl und anderen Lebensmitteln durchgeführt, die Auswirkungen auf die Aufnahme von Folatäquivalenten und die NRD-Raten gehabt haben können. Außerdem wurden die Empfehlungen zur Supplementierung von 400 µg Folsäure pro Tag in allen Ländern seit Mitte der 90er Jahre verbreitet – und in unterschiedlichem Maße befolgt. Nach Ansicht von Rankin et al. (2000) könnte der stetige Rückgang von NRD bei Lebendgeborenen auch auf die verbesserte pränatale Diagnostik zurückzuführen sein, die eine sehr frühzeitige Diagnose von Fehlbildungen ermöglicht.

Die Tatsache, dass seit einigen Jahren keine weiteren Reduktionen der NRD-Raten mehr zu beobachten sind, kann zum Teil damit erklärt werden, dass manche Bevölkerungsgruppen von den Anreicherungsmaßnahmen nicht oder nicht ausreichend profitieren, weil sie z. B.

andere Lebensmittel verzehren (Hamner et al., 2013). Andererseits erscheint es aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie plausibel, dass nicht alle Fälle von NRD durch eine Steigerung der Folsäureaufnahme verhindert werden können. Länder mit NRD-Raten von 4–5 pro 10.000 Geburten bzw. 7–8 pro 10.000 Schwangerschaften könnten nach Einschätzung von Hesecker et al. (2009) bereits die untere Grenze der vermeidbaren NRD-Fälle erreicht haben.

### 3.1.3.4 NRD-Prävalenz in Deutschland

Da es in Deutschland kein nationales Fehlbildungsregister gibt, liegen hierzulande keine genauen Angaben über die Häufigkeit von NRD vor. Die Zahl der betroffenen Schwangerschaften wird auf etwa 800 pro Jahr bzw. 12,4 pro 10.000 Geburten geschätzt (Herrmann und Obeid, 2011).

Regionale Erhebungen über NRD werden regelmäßig in Mainz anhand des dortigen Geburtenregisters sowie in einem Teil Nordrhein-Westfalens (NRW) und seit 1980 in Sachsen-Anhalt im Rahmen eines Fehlbildungsmonitorings durchgeführt.

In Mainz wurde zuletzt im Jahr 2012 eine Prävalenz von 27,7 pro 10.000 (Lebend-, Totgeburten und Aborte) registriert, wobei die mittlere Prävalenz der letzten fünf Jahre bei 15,7 pro 10.000 lag (EUROCAT Prevalence Data Tables; <http://www.eurocat-network.eu/>).

Aus dem Register in NRW liegen Daten für die Jahre 1996 bis 2003 vor. Für diesen Zeitraum wurden NRD-Prävalenzen zwischen 10,5 und 8,8 pro 10.000 Geburten registriert (Klusmann et al., 2005).

In Sachsen-Anhalt lag die NRD-Prävalenz im Jahr 2015 bei 9,1 pro 10.000 Geburten bzw. 15 pro 10.000 Schwangerschaften (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt<sup>6</sup>, 2015).

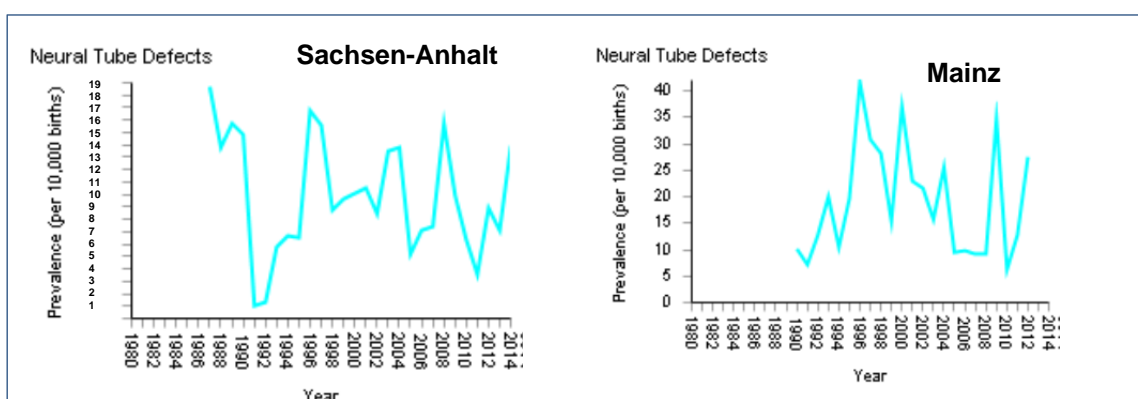


Abbildung 4: NRD-Prävalenzen in Sachsen-Anhalt und Mainz (Lebend- und Totgeburten sowie Schwangerschaftsabbrüche); Quelle: EUROCAT (<http://www.eurocat-network.eu/>).

Die ermittelten NRD-Prävalenzen in Deutschland lassen sich nur schwer vergleichen, weil die drei Erfassungssysteme methodische Unterschiede aufweisen. So wird in Mainz eine aktive Erfassung durchgeführt, während die beiden anderen passive Register sind, bei de-

<sup>6</sup> [http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz\\_mm/Dokumente/Jahresberichte/Bericht2015\\_WEB.pdf](http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz_mm/Dokumente/Jahresberichte/Bericht2015_WEB.pdf)



nen davon ausgegangen werden muss, dass die tatsächliche Prävalenz unterschätzt wird<sup>7</sup>. Zudem lassen sich die Daten dieser drei Einzelregister nicht ohne weiteres auf die Situation in ganz Deutschland übertragen.

### *Möglicher Nutzen einer Mehlanreicherung für Deutschland*

Das BfR stellt fest, dass der Zusammenhang zwischen erhöhten perikonzeptionellen Folsäurezufuhren und einer Reduzierung des NRD-Risikos wissenschaftlich belegt ist. Allerdings ist nach wie vor nicht vollständig geklärt, wie Folsäure bei der Entstehung von NRD präventiv wirkt.

Laut den in Deutschland vorliegenden Daten befolgen nur etwa 10 bis 25 % der Frauen die Empfehlung zur Folsäuresupplementierung vollständig (mit Blick auf den richtigen Zeitpunkt und die richtige Dosierung).

In Deutschland gibt es kein nationales Register für die Erfassung von angeborenen Fehlbildungen. Sofern die Prävalenzschätzungen aus Sachsen-Anhalt und Mainz auf ganz Deutschland übertragen werden könnten, wäre hierzulande von einer Prävalenz von 10 bis 15 pro 10.000 Schwangerschaften auszugehen.

Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie von NRD ist schwer abschätzbar, um wie viel Prozent sich die Häufigkeit dieser Fehlbildung in Deutschland durch die Verbesserung der Folatversorgung senken ließe. Da die NRD-Prävalenzen in Sachsen-Anhalt genau wie in den USA und Kanada durch ein passives Monitoring erhoben werden, erscheinen diese Daten am ehesten für einen Vergleich und eine Abschätzung des möglichen Nutzens einer Mehlanreicherung geeignet. Unter den Annahmen, dass

- die NRD-Prävalenz in Deutschland bei 10 bis 15 pro 10.000 liegt;
- mit den USA oder Kanada vergleichbare Anreicherungsbedingungen und Steigerungen der Folsäureaufnahmen erreicht würden und
- die Erfahrungen aus diesen Ländern auf die hiesige Situation übertragbar sind,

könnte – nach vorsichtigen Schätzungen – in Deutschland möglicherweise eine mit denen in den USA und in Kanada vergleichbare Risikoreduktion der NRD-Prävalenz um 30 bis 50 % erzielt werden.

## **3.2 Bewertung der Risiken einer Anreicherung von Mehl oder Brot mit Folsäure für die Bevölkerung bzw. Bevölkerungsgruppen und eine Abwägung mit dem möglichen Nutzen**

### **3.2.1 Risikopotential hoher Aufnahmemengen von Folsäure**

Es sind keine Risiken für die oberen Aufnahmemengen von Folaten aus dem Verzehr von Lebensmitteln bekannt. Der UL für Erwachsene wurde daher sowohl in der EU vom SCF (2000) als auch in den USA vom ehemaligen Institute of Medicine (IOM, 1998) ausschließlich

<sup>7</sup> In optimal ausgestatteten aktiven Erfassungssystemen werden Neugeborene von speziell ausgebildeten Ärzten untersucht. Diese stellen die Diagnosen, übernehmen die Klassifizierung, Kodierung und Registrierung der Fehlbildungen. In passiven Registern werden ausgewählte Fehlbildungen von Personen (Institutionen) mit unterschiedlicher Ausbildung und Motivation einem Zentrum mitgeteilt. Die meldende Person hat die Untersuchung nicht durchgeführt und die Fehlbildung nicht diagnostiziert, sondern die Diagnose meist den Akten entnommen. Ein standardisiertes, systematisches Untersuchungsschema existiert nicht. Die deutlich höheren Prävalenzen aktiver Erfassungen lassen sich vor allem mit der Standardisierung der Untersuchungen begründen, außerdem mit den genauen Fehlbildungsdefinitionen und der Minimierung der Heterogenitätsprobleme. Aktive Erfassungssysteme sind den passiven eindeutig überlegen [Edmonds et al. (1981) zit. in: Queißer-Luft und Spranger, 2006].

für Folsäure mit 1 mg pro Tag festgelegt. Als Endpunkt für adverse Wirkungen wurde die Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels bei älteren Menschen herangezogen, die ab einer Dosis von 5 mg pro Tag beobachtet werden kann. Der UL von 1 mg pro Tag ergab sich aus der Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von fünf. In seiner aktuellen Stellungnahme zu den Folat/Folsäure-Referenzwerten für die Ernährung geht das EFSA-Gremium für Ernährung, Diätetische Lebensmittel und Allergien (NDA-Panel) auch auf das Auftreten von unmetabolisierter Folsäure im Blutplasma in Teilen der Bevölkerung sowie auf einen möglichen Zusammenhang zwischen hohen Aufnahmemengen von Folsäure und der Entwicklung von Krebserkrankungen ein (EFSA, 2014).

Eine Arbeitsgruppe des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten (U.S. Department of Health and Human Services = HHS) hat das Risikopotential hoher Aufnahmemengen von Folsäure im Rahmen des Nationalen Toxikologie Programmes (NTP) analysiert. Dabei wurden folgende Schwerpunkte für mögliche unerwünschte gesundheitliche Effekte hoher Folsäureaufnahmen identifiziert: die Entwicklung von Krebserkrankungen, neurologische Erkrankungen im Zusammenhang mit der Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels, Erkrankungen des allergischen Formenkreises und Erkrankungen des endokrinen Systems einschließlich Diabetes mellitus (NTP, 2015, Boyles et al., 2016).

### 3.2.1.1 Krebserkrankungen

Bezüglich der Krebserkrankungen kam die Arbeitsgruppe nach Sichtung von 242 Studien (in 43 Metaanalysen), in denen ein Zusammenhang zwischen Folsäure (Intervention mit Folsäuresupplementen von 0,5–5 mg pro Tag, alimentärer Aufnahme von Folatäquivalenten oder Plasmafolatwerten) mit der Entwicklung von 14 Krebsarten untersucht wurde, zu folgenden Ergebnissen:

- Eine inadäquate Folatversorgung ist mit einem erhöhten Risiko für Dickdarmkrebs und weitere Krebserkrankungen verbunden.
- Bei Personen mit adäquater Folatversorgung ist kein positiver Effekt einer zusätzlichen Folsäureaufnahme auf die Entwicklung von Dickdarmkrebs erkennbar.
- Es liegen Hinweise dafür vor, dass Folsäureaufnahmemengen oberhalb einer adäquaten Versorgung unerwünschte Effekte auf die Entwicklung von Dickdarmkrebs (Caroll et al., 2010; Fife et al., 2011) und Prostatakrebs (Collin et al., 2010; Tio et al., 2014; Vollset et al., 2013) haben können.

Insbesondere bezüglich des Dickdarmkrebses kann anhand tierexperimenteller Daten belegt werden, dass sowohl Folatmangel als auch Folsäureaufnahmen oberhalb einer adäquaten Versorgung die Tumorgenese begünstigen. Beide Effekte sind anhand der molekularen Funktionen der zellulären Folatmetabolite in der Synthese, Reparatur und Stabilität der genomischen DNA sowie der Regulierung der Expression von Tumorsuppressorgenen durch DNA-Methylierung plausibel erklärbar. Dabei ist offen, ob weitere molekulare Mechanismen an den Effekten beteiligt sind. So wurde z. B. in jüngerer Zeit auch eine Beeinträchtigung der Entwicklung natürlicher Killerzellen bei postmenopausalen Frauen (Troen et al., 2006) und im Tierversuch (Sawaengsri et al., 2016) beobachtet. Außerdem wurde nach Folsäuresupplementierung eine erhöhte Expression von Entzündungsparametern, die die Tumorgenese beeinflussen können, sowohl beim Menschen (Abbenhardt et al., 2014, Duthie et al., 2010) als auch in Tierversuchen, festgestellt. Bezüglich der Entwicklung von Prostatakrebs stehen vergleichbare Untersuchungen noch aus.

### 3.2.1.2 Neurologische Erkrankungen im Zusammenhang mit der Maskierung eines Vitamin-B12-Mangels

Nur 30 von 100 Studien, die Daten zum Einfluss von Folsäure (Folsäuresupplementierung bzw. Plasmafolat) auf neurologische Testergebnisse bei älteren Menschen und geriatrischen Patienten untersuchten, enthielten auch Daten zum Vitamin-B12-Status (NTP, 2015). Aus einer Reihe von Beobachtungsstudien aus den USA und Australien geht hervor, dass die Kombination hoher Folsäureaufnahmen mit einem niedrigen Vitamin-B12-Status langfristig mit Verlusten an kognitiven Fähigkeiten verbunden war (Moore et al., 2014; Morris et al., 2005; Morris et al., 2007; Morris et al., 2010; Morris et al., 2012; Selhub et al., 2009).

Aus einer der Studien, die mit über 60-jährigen Teilnehmern des nationalen Gesundheits- und Ernährungssurveys in den USA (NHANES) nach Einführung der obligatorischen Anreicherung von Mehl mit Folsäure durchgeführt wurde (1999–2002), geht hervor, dass bei Personen mit niedrigen Vitamin-B12-Serumwerten hohe Serumfolatwerte nicht wie üblich mit einem reduzierten, sondern mit einem erhöhten Homocysteinspiegel einhergehen. Da in dieser Gruppe gleichzeitig der Metabolit Methylmalonsäure (MMA), dessen Abbau von Vitamin B12 abhängig ist, eine erhöhte Serumkonzentration aufwies, gehen die Autoren davon aus, dass bei Personen mit niedrigem Vitamin-B12-Status die Funktionen dieses Vitamins durch hohe Folsäurekonzentrationen zusätzlich beeinträchtigt werden (Selhub et al., 2009).

Auf Grund der Diversität der neurologischen Endpunkte sowie unterschiedlicher *cutoffs* für den Vitamin-B12-Status sind die Ergebnisse aus den vorhandenen Studien, bei denen es sich ausschließlich um epidemiologische Beobachtungsstudien unterschiedlichen Designs handelt, schwer vergleichbar. In den vorhandenen Interventionsstudien mit Folsäure wurden keine negativen Effekte auf die neurologischen Fähigkeiten geistig gesunder Menschen gefunden. Allerdings wurde keine der Interventionsstudien mit dem primären Ziel durchgeführt, neurologische Effekte durch hohe Folsäuregaben bei Personen mit niedrigem Vitamin-B12-Status zu untersuchen (NTP, 2015).

### 3.2.1.3 Hypersensitivitäten

Von 142 Studien, in denen der Einfluss von Folsäure auf immunologische Parameter untersucht wurde, hatten 42 Studien Hypersensitivitäten im Fokus (Allergien, atopisches Ekzem, Asthma). Es handelt sich dabei ausschließlich um epidemiologische Beobachtungsstudien, aus denen keine Korrelation zwischen der Verwendung von Folsäuresupplementen bzw. hohen Plasmafolatwerten mit dem Vorkommen von Asthma, Husten, atopischer Dermatitis bei Erwachsenen oder Kindern abgeleitet werden konnte. Auch Studien, in denen Effekte der Folsäure auf Atemwegsinfektionen untersucht wurden, erbrachten keine Korrelation beider Parameter.

Einige Studien, in denen die Folsäuresupplementierung vor und während der Schwangerschaft untersucht wurde, weisen jedoch darauf hin, dass die pränatale Folsäuresupplementierung das Risiko für frühkindliches Asthma erhöht. Die vorhandenen Studien sind qualitativ sehr heterogen und die Ergebnisse inkonsistent, so dass das Risiko der Kinder, nach erhöhter pränataler Folatexposition an frühkindlichem Asthma zu erkranken, noch nicht beurteilt werden kann. Dafür werden u. a. qualitativ hochwertige Humanstudien benötigt, die diesen Zusammenhang als primären Endpunkt untersuchen und die geeignet sind, weitere Einflussfaktoren wie andere Nährstoffe, genetische Determinanten sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren einzubeziehen. Weiterhin werden unterstützende Tierstudien und weitere experimentelle Arbeiten zur Aufklärung der Wirkmechanismen und Krankheitsverläufe benötigt.

### 3.2.1.4 Erkrankungen des endokrinen Systems einschließlich Diabetes

In 72 Studien, die Daten zur Aufnahme von Folsäure bzw. zum Folatstatus enthielten, betrachteten zehn die Schilddrüsenfunktion, 38 die Entwicklung von Diabetes, 21 das Auftreten von Insulinresistenz und zwölf die Entwicklung des metabolischen Syndroms. In den meisten Studien war der Einfluss von Folsäure bzw. des Folatstatus auf die untersuchten Endpunkte nicht der primäre Endpunkt.

Die Auswertung dieser limitierten Datenbasis erbrachte keine konsistenten Hinweise auf einen Effekt hoher Folsäureaufnahmen auf die Schilddrüsenfunktion, das Diabetesrisiko bzw. den Glukosestoffwechsel bei den Studienteilnehmern. In einer indischen Geburtenkohorte wurden jedoch eine positive Korrelation zwischen der pränatalen Folatexposition und erhöhtem Körperfettgehalt sowie einer erhöhten Prävalenz von Insulinresistenz bei Kindern im Alter von 5, 9,5 und 13,5 Jahren gefunden (Krishnaveni, 2014).

Auch Ergebnisse aus einigen Tierstudien weisen darauf hin, dass die pränatale Folsäureexposition das Risiko für Insulinresistenz und Diabetes mellitus in späteren Lebensstadien beeinflusst (Übersicht in: Crott, 2017). Auf Basis der gegenwärtigen Datenlage kann das BfR jedoch keine Schlussfolgerungen bezüglich des tatsächlichen Risikos für einen solchen Effekt sowie seiner möglichen Ausmaße ziehen.

### 3.2.2 Risiken der Anreicherung von Mehl mit Folsäure – Erfahrungen aus anderen Ländern

In den aus den USA und Kanada vorliegenden Untersuchungen wird über einen hohen Anteil der Population (99 % der untersuchten US-Bevölkerung und > 90 % der Mütter und ihrer Neugeborenen (Nabelschnurblut) in Kanada) mit unmetabolisierter Folsäure im Serum berichtet (Pfeiffer et al., 2015; Plumpton et al., 2015). Auch wenn die physiologische Bedeutung des Auftretens von unmetabolisierter Folsäure im Organismus derzeit noch unklar ist, ist sie ein Hinweis auf eine exzessive Aufnahme und/oder eine verminderte Reduktion von Folsäure.

Zudem berichten beide Länder über hohe Anteile der Bevölkerung mit sehr hohen Folatkonzentrationen in den Erythrozyten (Colapinto et al., 2011), wobei es keinen klaren Grenzwert gibt, ab dem eine Folatkonzentration als zu hoch angesehen werden muss und mit gesundheitlichen Risiken verbunden werden kann. Auch in Australien wurden signifikante Steigerungen der Folatkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten festgestellt. In einer Studie mit Aboriginekindern und -jugendlichen (0 bis 17 Jahre), die bereits vor dem Beginn der obligatorischen Anreicherung adäquate Erythrozytenfolatkonzentrationen aufwiesen, wurden Steigerungen der Erythrozytenfolatkonzentrationen um 55 % beobachtet (Black et al., 2014).

Analysen über die Inzidenz von Dickdarmkrebs in den USA und Kanada deuteten nach einem Abwärtstrend zwischen 1985 und 1995 in der zweiten Hälfte der 1990er Jahre plötzlich auf einen Anstieg der Krebsraten (Mason et al., 2007). Die Daten wurden im Zusammenhang mit den etwa zeitgleich begonnenen Folsäureanreicherungsprogrammen zur Reduktion von NRD äußerst kontrovers diskutiert. Da Ergebnisse aus Tierstudien darauf hindeuten, dass durch zusätzliche (über den Bedarf hinausgehende) Folsäuregaben präneoplastische Läsionen abrupt promoviert werden könnten (Song et al., 2000a, b; Kim, 2004), wurde angenommen, dass es sich dabei um einen Folsäureeffekt handeln könnte. Allerdings hat sich der Trend in weiteren Untersuchungen nicht bestätigt (Gibson et al., 2011). Stattdessen lässt sich in den USA über die gesamte Zeit von 1975 bis 2009 ein deutlicher Abwärtstrend von Darmkrebserkrankungs- und -sterberaten erkennen (Keum et al., 2014).

In den USA wurden mögliche Zusammenhänge von hohen Folsäureaufnahmen mit unerwünschten Effekten von Selhub und Rosenberg (2016) anhand von Daten aus den Nationalen Gesundheits- und Ernährungssurveys (NHANES) und weiteren Kohorten näher untersucht. Dabei zeigten sich folgende Entwicklungen:

- a) Ein Vergleich der Aufnahmemengen an Folatäquivalenten aus dem Zeitraum 1991–1994 (Präfortifikation) mit dem Zeitraum 1999–2002 (Postfortifikation) zeigt einen Anstieg der Prävalenz einer täglichen Aufnahme von mehr als 1.000 µg Folsäure pro Tag von 0 auf 0,3 % bei Personen, die keine Nahrungsergänzungsmittel verzehren und von 1,4 auf 11,3 % bei Verwendern von Nahrungsergänzungsmitteln.
- b) Bei 1.400 im Survey 1999–2002 untersuchten Personen über 60 Jahren wurden Interaktionen zwischen dem Folat- und Vitamin-B12-Status und der Prävalenz von Anämie und kognitiven Beeinträchtigungen festgestellt:  
Personen mit normalem Vitamin-B-12 Status ( $> 148$  nmol pro L) hatten bei hohen Serumfolatwerten ein um 30 % geringeres Risiko für Anämie und ein um 50 % verringertes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen als Personen mit normalen Serumfolatwerten. Dagegen hatten Personen mit niedrigerem Vitamin-B12-Status ( $< 148$  nmol pro L) bei hohen Folatwerten im Serum ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für Anämie und ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen als Personen mit normalen Serumfolatwerten.
- c) In einem Kollektiv der Framingham-Studie (N = 549, mittleres Alter 74,5 Jahre) zeigte sich in einem Zeitraum von acht Jahren eine jährliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit (gemessen mittels Mini-Mental-Status-Test) bei Personen mit normalem Vitamin-B12-Status ( $> 258$  nmol pro L), unabhängig vom Folatstatus. Hingegen wiesen Personen mit einem geringeren Vitamin-B12-Status ( $< 258$  nmol pro L) einen stärkeren jährlichen Leistungsabfall auf, der zusätzlich positiv mit dem Folatstatus korreliert war. Aus Australien liegen vergleichbare Ergebnisse aus einer Beobachtungsstudie vor (Moore et al., 2014).

In einer Auswertung von Blutproben aus den 90er Jahren aus einer europäischen prospektiven Kohortenstudie wurden bei hohen Folatkonzentrationen ( $> 18,5$ – $34$  (P 95) nmol pro L), insbesondere bei gleichzeitig niedrigen Vitamin-B12-Spiegeln, positive Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten festgestellt (Doets et al., 2014). Die in den USA und Australien beobachteten negativen Effekte werden also offenbar in Europa nicht gesehen, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Folatkonzentrationen in Europa geringer sind als in Ländern mit einer Mehlanreicherung (USA:  $> 59$  nmol pro L).

#### *Fazit zu möglichen Risiken durch hohe Folsäureaufnahmen*

Das BfR kommt zu dem Schluss, dass Aufnahmen von Nahrungsfolat bzw. Folatäquivalenten in Höhe der international geltenden Zufuhrempfehlungen (ca. 200–600 µg pro Tag) im Vergleich zu geringeren Aufnahmen mit einem geringeren Risiko für Darmkrebs und andere Krebserkrankungen verbunden sind.

Auf der Basis der verfügbaren Daten und aus den vorliegenden Studien über die Erfahrungen aus Ländern, in denen eine verpflichtende Mehlanreicherung eingeführt wurde, gibt es jedoch zunehmend Hinweise dafür, dass für bestimmte Bevölkerungsgruppen aus hohen Folsäure-Aufnahmen ein erhöhtes gesundheitliches Risiko resultieren könnte.

So ist es möglich, dass die Aufnahme von Folsäure in Dosierungen über den Zufuhrempfehlungen unter bestimmten Bedingungen, insbesondere bei Menschen mit Krebsvorstufen, zu einer verstärkten Progression von Kolon- und Prostatakrebs führen kann. Dies erscheint aus molekularbiologischer Sicht plausibel. Die These wird zudem durch Ergebnisse aus Tierstudien gestützt, die relativ konsistent für einen dualen Einfluss von Folsäure auf kanzerogene Prozesse sprechen, wobei der Effekt (tumorprotektiv oder -promovierend) von der Dosis, dem Zeitraum der Aufnahme sowie der individuellen Stoffwechsellage der jeweiligen Folsäurerezipienten abhängt.

Weiterhin wurde in aktuellen Beobachtungsstudien gezeigt, dass bei älteren Personen mit einer geringen Vitamin-B12-Versorgung der Abbau kognitiver Funktionen durch hohe Folsäureaufnahmemengen bzw. einen hohen Folatstatus begünstigt werden können.

Zu den Risikogruppen für mögliche negative Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten und auf die Entstehung von Dickdarm- oder Prostatakrebs zählen ältere Menschen und Personen mit bestimmten genetischen Prädispositionen. Insgesamt sind weitere Untersuchungen notwendig, um Risikogruppen für niedrige oder hohe Folat- und Folsäureaufnahmen (z. B. mit Blick auf das Alter, vorhandene Neoplasien, genetische Determinanten) besser beschreiben zu können sowie sichere Dosisbereiche für die Folsäuresupplementierung zu identifizieren.

Risiken zur Entwicklung von frühkindlichem Asthma, Adipositas und Diabetes mellitus Typ II, die möglicherweise durch eine hohe pränatale Folatexposition begünstigt werden, sind heute noch nicht abzuschätzen.

Es gibt keine Studien darüber, wie sich eine chronisch hohe Folsäureaufnahme bei Kindern auswirkt (Yetley und Rader, 2004).

### 3.2.3 Mögliche Risiken einer Mehlanreicherung für Deutschland

In Deutschland gibt es eine Vielzahl von angereicherten Lebensmitteln, die u. a. Folsäure enthalten. Die am häufigsten mit Folsäure angereicherten Produktgruppen sind Erfrischungsgetränke und Säfte, Frühstückszerealien und Getreideriegel, Kakaopulver, Milchprodukte, Margarine, Instantsuppen, Süßwaren sowie Lebensmittel, die für Sportler in Verkehr gebracht und beworben werden.

Wie in einer Marktrecherche und Modellrechnungen des MRI gezeigt wurde, können angereicherte Lebensmittel in Deutschland in erheblichem Maße zur Aufnahme von Folsäure beitragen. So würde durch den Verzehr von hoch angereicherten Lebensmitteln, insbesondere in Kombination mit Folsäuresupplementen, bei bis zu etwa 5 % der erwachsenen Bevölkerung das Risiko für Überschreitungen des UL für Folsäure bestehen (MRI, 2011; Martiniak et al., 2015). Ähnliches wurde auch in früheren Modellrechnungen des BfR gezeigt (BfR, 2004).

Wie die Ergebnisse aus Modellrechnungen gezeigt haben, würde der Verzehr von folsäureangereichertem Salz oder von folsäureangereichertem Mehl bzw. daraus hergestellten Produkten (zusätzlich zu herkömmlicher Ernährung, ohne angereicherte Lebensmittel) zu Erhöhungen der medianen Folatzufuhr um etwa 10–15 % bzw. 25–50 % führen. Für zuverlässige Expositionsschätzungen erscheint es jedoch unerlässlich, den Verzehr anderer folsäureangereicherter Produkte ebenfalls zu berücksichtigen. Wie sich die Mehlanreicherung zusätzlich zum Verzehr von anderen angereicherten Lebensmitteln auswirken würde, kann daher anhand der vorliegenden Modellrechnungen nicht beurteilt werden. Es muss davon ausge-

gangen werden, dass der Anteil der Personen, die den UL überschreiten, dadurch weiter zunehmen würde.

Unter der bereits in Deutschland praktizierten Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln mit Folsäure wurde von Obeid et al. (2010) bei Müttern und ihren Neugeborenen (Nabelschnurblut) unmetabolisierte Folsäure im Blut gemessen, die nicht mit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in Zusammenhang standen, sondern auf den Verzehr von angereicherten Lebensmitteln zurückzuführen waren. Ähnliche Beobachtungen wurden in Irland von Sweeney et al. (2005) bei Müttern und Neugeborenen und von Vaish et al. (2016) bei Kindern gemacht.

#### *Nutzen-Risiko-Abwägung für Deutschland*

Wie in Abschnitt 3.1 dargestellt, lässt sich der Nutzen einer Mehlanreicherung für die NRD-Prävalenz in Deutschland auf der Basis der vorliegenden Daten schwer beurteilen. Unter der Annahme, dass in Deutschland eine mit den USA und Kanada vergleichbare Risikoreduktion um 30 bis 50 % erzielt werden könnte, würden nach vorsichtigen Schätzungen des BfR pro Jahr (bei einer angenommenen NRD-Prävalenz zwischen 10 und 15 pro 10.000 Schwangerschaften bzw. 850 bis 1.275 NRD-Fällen) etwa bis zu 400 NRD-Fälle vermieden werden können.

Nach den vorliegenden Statusdaten ist die Gesamtbevölkerung in Deutschland von etwa 80 Millionen Menschen mehrheitlich sehr gut mit Folat versorgt, so dass ausschließlich Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen eine Schwangerschaft gewünscht oder nicht ausgeschlossen werden kann, von einer Anreicherungsmaßnahme profitieren. Bei einer flächendeckenden Folsäureanreicherung von Mehl würden den möglichen positiven Effekten auf die NRD-Prävalenz somit erhöhte gesundheitliche Risiken in der sonstigen Bevölkerung durch hohe Aufnahmen von Folsäure bzw. hohe Folatkonzentrationen gegenüber stehen. Die Datenlage zeigt zudem, dass Forschungsbedarf bezüglich möglicher unerwünschter Effekte besteht, sowohl im Hinblick auf Dickdarm- und Prostatakrebs sowie auf kognitive Beeinträchtigungen durch hohe Aufnahmen von Folsäure bzw. hohe Folatkonzentrationen, insbesondere für ältere Menschen und Personen mit bestimmten genetischen Prädispositionen sowie Kinder.

#### *Maßnahmen und Empfehlungen*

Das BfR hält es für zielführender, die Folsäureaufnahme ausschließlich in der Zielgruppe der Frauen im gebärfähigen Alter und in der frühen Schwangerschaft zu steigern. Aus Sicht des BfR könnte dies durch eine verstärkte Aufklärungsarbeit zur Folsäuresupplementierung (durch gezielte Kampagnen) erreicht werden. Darüber hinaus wären zum Beispiel regelmäßige Folatstatusbestimmungen im Rahmen von gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen geeignet, Frauen mit nachgewiesener Unterversorgung gezielt mit Folsäure supplementieren zu können.

#### **4 Überblick über Erfahrungen (Erfolge/Risiken) aus Ländern mit einer verpflichtenden Folsäureanreicherung von Mehl oder Brot**

Generell muss bei der Bewertung der Erfahrungen aus Ländern, in denen Mehl mit Folsäure angereichert wird, bedacht werden, dass die Datenqualität von Land zu Land, aber auch innerhalb eines Landes sehr unterschiedlich sein kann. So schwanken die Schätzungen über NRD-Prävalenzen weltweit stark zwischen 0,3 und 199 pro 10.000 Geburten/Schwangerschaften (Zaganjor et al., 2016). Diese Unterschiede können zum Teil durch

die verwendeten Datenerhebungsmethoden erklärt werden. Zum Beispiel werden in manchen Ländern Daten nur auf der Basis von Einträgen in Geburtsurkunden gesammelt, so dass Totgeburten sowie die Prävalenz von fetaler Sterblichkeit oder Aborten (spontan oder induziert) nicht registriert werden. In anderen Ländern wurden vor der Implementierung der Anreicherung keine oder nur sporadische Datenerhebungen zu NRD-Raten durchgeführt, so dass die Veränderungen zwischen Prä- und Postanreicherungsperioden nicht zuverlässig beurteilt werden können. Die beobachteten Differenzen in den NRD-Prävalenzen können aber auch durch reale Unterschiede in der Ernährung, der genetischen Ausstattung oder durch Umweltfaktoren bedingt sein. Grundsätzlich können NRD-Prävalenzen, die mit unterschiedlichen Methoden und/oder in verschiedenen Ländern ermittelt wurden, nicht direkt verglichen und daher nicht für zusammenfassende Schätzungen herangezogen werden (Borman et al., 1990; Zaganjor et al., 2016).

Ungeachtet dessen lässt sich aus den vorliegenden Daten ableiten, dass seit der Einführung der Mehlanreicherung mit Folsäure in vielen Ländern Rückgänge der NRD-Prävalenz beobachtet wurden (Rosenthal et al., 2014; Williams et al., 2015; Public Health Agency of Canada, 2013; Castillo-Lancellotti et al., 2013). Dabei zeigt sich, dass bei gleichen Anreicherungsstufen des Mehls unterschiedlich hohe NRD-Reduktionsraten beobachtet wurden. Die Erfahrungen, die in China mit Folsäuresupplementen gemacht wurden, scheinen sich damit zu bestätigen: Je höher die Ausgangsinzidenz, desto größer ist der Effekt auf die NRD-Reduktion (Liu et al., 2004; De Wals et al., 2007; Berry et al., 1999; Heseke et al., 2009).

Zu negativen Erfahrungen (Risiken), die aus Ländern mit bestehenden Mehlanreicherungsmaßnahmen berichtet wurden sei auf Abschnitt 3.2.2 verwiesen.

## 5 Referenzen

Abbenhardt C, Miller J W, Song X, Brown EC, Cheng TY, Wener MH, Zheng Y, Toriola AT, Neuhaus ML, Beresford SA, Makar KW, Bailey LB, Maneval DR, Green R, Manson JE, Van Horn L, Ulrich CM (2014). Biomarkers of one-carbon metabolism are associated with biomarkers of inflammation in women. *J Nutr.* 144: 714–721.

Abeywardana S, Bower C, Halliday J, Chan A, Sullivan EA (2010). Prevalence of neural tube defects in Australia prior to mandatory fortification of bread-making flour with folic acid. *Aust N Z J Public Health.* 34: 351–5.

Beaudin AE, Stover PJ (2009). Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 85: 274–84.

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L-YC, Gindler J, Hong S-X, Correa A (1999). Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med.* 341: 1485–1490.

BfR (2004). Maßnahmen zur Verbesserung der Folsäureversorgung der Bevölkerung. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Herausgegeben von Weißenborn A, Burger M, Mensink GBM, Klemm C, Sichert-Hellert W, Kersting M, Przyrembel H. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin.



- Black AP, Vally H, Morris P, Daniel M, Esterman A, Smith F, O'Dea K (2014). High folate levels in Aboriginal children after subsidised fruit and vegetables and mandatory folic acid fortification. *Aust N Z J Public Health*. 38: 241–6.
- Borman B, Cryer C (1990). Fallacies of international and national comparisons of disease occurrence in the epidemiology of neural tube defects. *Teratology*. 42: 405–412.
- Botto LD, Yang Q (2000). 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 151: 862–77.
- Boyles AL, Yetley EA, Thayer KA, Coates PM (2016). Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. *Nutr Rev*. 74: 469–74.
- Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Tappenden P, Pilgrim H, Booth A (2010). Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 31: 708–718.
- Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R (2013). Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr*. 16: 901–11.
- Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PWF, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF (2002). Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J. Nutr*. 132: 2792–2798.
- Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS (2011). Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. *CMAJ*. 183: E100–6.
- Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, Chen L, Harris R, Davis M, Marsden G, Johnston C, Lane JA, Ebbing M, Bona KH, Nygard O, Ueland PM, Grau MV, Baron JA, Donovan JL, Neal DE, Hamdy FC, Smith AD, Martin RM (2010). Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 1632–1642.
- Copp AJ, Stanier P, Greene ND (2013). Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 12: 799–810.
- Crott JW (2017). Effects of altered parental folate and one-carbon nutrient status on offspring growth and metabolism. *Mol Aspects Med*. 53: 28–35.
- D-A-CH (2015). Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 1. Ausgabe 2015, Neuer Umschau Buchverlag.
- De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P (2015). Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. (12):CD007950.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Lowry RB, Evans JA, Van den Hof MC, Crowley M, Uh SH, Zimmer P, Sibbald B, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T (2008). Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 82: 622–6.

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 (2007). Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 357: 135–42.

Doets EL, Ueland PM, Tell GS, Vollset SE, Nygård OK, Van't Veer P, de Groot LC, Nurk E, Refsum H, Smith AD, Eussen SJ (2014). Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B(12) status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic acid fortification: the Hordaland Health Study. *Br J Nutr.* 111: 1085–95.

Duthie SJ, Horgan G, de Roos B, Rucklidge G, Reid M, Duncan G, Pirie L, Basten GP, Powers HJ (2010). Blood folate status and expression of proteins involved in immune function, inflammation, and coagulation: biochemical and proteomic changes in the plasma of humans in response to long-term synthetic folic acid supplementation. *J Proteome Res.* 9: 1941–1950.

EFSA (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Report of the Scientific Committee on Food and the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. European Food Safety Authority, 2006 ([http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa\\_rep/blobserver\\_assets/ndatolerableuil.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf))

EFSA (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal* 12(11): 3893 [59 pp.].

Egen V, Hasford J (2003) Prevention of neural tube defects: effect of an intervention aimed at implementing the official recommendations. *Soz. Präventivmed.* 48: 24–32.

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (2015). Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2015. Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg.

Fife J, Raniga S, Hider PN, Frizelle FA (2011). Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 13: 132–137.

FKE (Forschungsinstitut für Kinderernährung) (2003). Ernährungsphysiologische Auswertung einer repräsentativen Verzehrsstudie bei Säuglingen und Kleinkindern. VELS mit dem Instrumentarium der DONALD Studie. FKE und Universität Paderborn, 2003.

Flood L, Scheil W, Nguyen AM, Sage L, Scott J (2013). An increase in neural tube defect notifications, South Australia, 2009–2010. *Western Pac Surveill Response J.* 4: 30–9.

IOM. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy of Sciences, 1998.

Food Safety Authority of Ireland (2016). Report of the Scientific Committee of the Food Safety Authority of Ireland: Update Report on Folic Acid and the Prevention of Birth Defects in Ireland. ([https://www.fsai.ie/news\\_centre/press\\_releases/folic\\_acid\\_report\\_04052016.html](https://www.fsai.ie/news_centre/press_releases/folic_acid_report_04052016.html))

Frommherz L, Martiniak Y, Heuer T, Roth A, Kulling SE, Hoffmann I (2014). Degradation of folic acid in fortified vitamin juices during long term storage. *Food Chem.* 159: 122–7

Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, Hollenbeck AR, Subar AF, Schatzkin A, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon R (2011). Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorec-

tal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr.* 94: 1053–1062.

Green R (2011). Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr* 94: 666S–672S

Greene ND, Stanier P, Moore GE (2011). The emerging role of epigenetic mechanisms in the aetiology of neural tube defects. *Epigenetics.* 6: 875–83.

Greene ND, Copp AJ (2014). Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci.* 37: 221–42.

Hamner HC, Tinker SC, Flores AL, Mulinare J, Weakland AP, Dowling NF (2013). Modelling fortification of corn masa flour with folic acid and the potential impact on Mexican-American women with lower acculturation. *Public Health Nutr.* 16: 912–21.

Herrmann W, Obeid R (2011). The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 108: 249–54.

Heseker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF (2009). Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr.* 102: 173–80.

Kalter H (2000). Folic acid and human malformations: a summary and evaluation. *Reprod. Toxicol.* 14: 463–476.

Keum N, Giovannucci EL (2014). Folic acid fortification and colorectal cancer risk. *Am J Prev Med.* 46: S65–S72.

Kim YI (2004). Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies. *Environ Mol Mutagen.* 44: 10-25.

Klusmann A, Heinrich B, Stöpler H, Gärtner J, Mayatepek E, Von Kries R (2005). A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation. *Acta Paediatr.* 94: 1538–42.

Kowoll S, Kurzenhäuser-Carstens S, Martin A, Weißenborn A (2015). Folsäure zur Prävention von Neuralrohrdefekten – Wissen und Einstellungen sowie Beratungs- und Einnahmepaxis in Berlin. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 27. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). 219: DOI:10.1055/s-005–30402.

Krems C, Walter C, Heuer T, Hoffmann I (2012). Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr - Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie II. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.) 12. Ernährungsbericht, Bonn, S. 40–85.

Krishnaveni GV, Veena SR, Karat SC, Yajnik CS, Fall CH (2014). Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in indian children. *Diabetologia.* 57: 110–121.

Li K, Wahlqvist ML, Li D (2016). Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review. *Nutrients.* 23;8. pii: E741.

Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'connor KS, Scott H, Crowley M, Lam A, Prabhakaran V, McCourt C (2004). A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth*. 4: 20–29.

Martiniak Y, Heuer T, Hoffmann I (2015). Intake of dietary folate and folic acid in Germany based on different scenarios for food fortification with folic acid. *Eur J Nutr*. 54: 1045–54.

Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH (2007). 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* 16:1325-1329.

Mensink GBM, Weißenborn A, Richter A (2016). Folat. 13. DGE-Ernährungsbericht Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.), Bonn, S. 47–51.

Mensink GB, Fletcher R, Gurinovic M, Huybrechts I, Lafay L, Serra-Majem L, Szponar L, Tetens I, Verkaik-Kloosterman J, Baka A, Stephen AM (2013). Mapping low intake of micro-nutrients across Europe. *Br J Nutr*. 110: 755–73.

Mensink GBM, Heseker H, Richter A, Stahl A, Vohmann C (2007). Ernährungsstudie als KiGGS-Modul (EsKiMo). Robert Koch-Institut und Universität Paderborn, 2007.

Moore EM, Ames D, Mander AG, Carne RP, Brodaty H, Woodward MC, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins RN, Masters CL, Rowe CC, Szoek C, Watters DA (2014). Among vitamin B12 deficient older people, high folate levels are associated with worse cognitive function: combined data from three cohorts. *J Alzheimers Dis*. 39: 661–668.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA (2005). Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 62: 641–645.

Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. 2007. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr*. 85: 193–200.

Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J (2010). Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr*. 91: 1733–1744.

Morris MS, Selhub J, Jacques PF (2012). Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study. *J Am Geriatr Soc* 60: 1457–1464.

MRI (2008). Max Rubner-Institut. Nationale Verzehrstudie II, Ergebnisbericht, Teil 2. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel.

MRI (2011). Folat-/Folsäurezufuhr auf Basis der 24h-Recalls der Nationalen Verzehrstudie II sowie Berechnung von Szenarien zur Folsäureanreicherung. Bearbeitet von Martiniak Y, Heuer T, Straßburg A, Hoffmann I. Max Rubner-Institut, 2011.

MRC Vitamin Study Research Group (1991). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 338: 131–7.

NTP (National Toxicology Program). NTP Monograph: Identifying Research Needs for Assessing Safe Use of High Intakes of folic acid. 2015 ([https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/folicacid/final\\_monograph\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/folicacid/final_monograph_508.pdf)).

Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, Bailey RL, Berry RJ, Zhang M, Yetley EA, Rader JI, Sempos CT, Johnson CL (2012). Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988-2010. *J Nutr.* 142: 886–93.

Pfeiffer CM, Sternberg MR, Fazili Z, Lacher DA, Zhang M, Johnson CL, Hamner HC, Bailey RL, Rader JI, Yamini S, Berry RJ, Yetley EA (2015). Folate status and concentrations of serum folate forms in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2. *Br J Nutr.* 113: 1965–77.

Plumptre L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn KJ, Croxford R, Lausman AY, Berger H, O'Connor DL, Kim YI (2015). High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr.* 102: 848–57.

Public Health Agency of Canada. Congenital Anomalies in Canada 2013: A Perinatal Health Surveillance Report. Ottawa, 2013.

Queißer-Luft A, Spranger J (2006). Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt.* 103: A2464–71.

Rankin J, Glinianaia S, Brown R, Renwick M (2000). The changing prevalence of neural tube defects: a population-based study in the north of England, 1984–96. Northern Congenital Abnormality Survey Steering Group. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 14:104–10.

RKI (2009). Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut, Berlin.

Rosano A, Smithells D, Cacciani L, Botting B, Castilla E, Cornel M, Erickson D, Goujard J, Irgens L, Merlob P, Robert E, Siffel C, Stoll C, Sumiyoshi Y (1999). Time trends in neural tube defects prevalence in relation to preventive strategies: an international study. *J Epidemiol Community Health.* 53: 630–5.

Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J (2014). Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr.* 17: 537–550.

Sawaengsri H, Wang J, Reginaldo C, Steluti J, Wu D, Meydani SN, Selhub J, Paul L (2016). High folic acid intake reduces natural killer cell cytotoxicity in aged mice. *J Nutr Biochem.* 30: 102–7.

Selhub J, Jacques PF, Dallal G, Choumenkovitch S, Rogers G (2008). The use of blood concentrations of vitamins and their respective functional indicators to define folate and vitamin B12 status. *Food Nutr Bull.* 29: S67–73.

Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH (2009). Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 89: 702S–706S.

- Selhub J, Rosenberg IH (2016). Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie* 126: 71–8.
- Shane B (2011). Folate status assessment history: implications for measurement of biomarkers in NHANES. *Am J Clin Nutr.* 94: 337S–342S.
- Shere M, Kapur BM, Koren G (2016). Folate status of women in Toronto: Implications of folate fortification and supplementation. *Can J Public Health.* 106: e509–13.
- Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI (2000a). Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the *apcMin* mouse. *Cancer Res.* 60: 5434–40.
- Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI (2000b). Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in *Apc+/-Msh2-/-* mice. *Cancer Res.* 60: 3191–9. Klusmann
- Sweeney MR, McPartlin J, Weir DG, [Daly S](#), [Pentieva K](#), [Daly L](#), (2005). Evidence of unmetabolised folic acid in cord blood of newborn and serum of 4-day-old infants. *Br J Nutr.* 94: 727–30.
- Tairou F, De Wals P, Bastide A (2006). Validity of death and stillbirth certificates and hospital discharge summaries for the identification of neural tube defects in Quebec City. *Chronic Dis Can.* 27:120–4.
- Thamm M, Mensink GBM, Thierfelder W (1999). Folsäureversorgung von Frauen im gebärfähigen Alter. *Das Gesundheitswesen* 61: S207–S212
- Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD (2014). Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 29: 250–258.
- Troen A M, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, Selhub J, McTiernan A, Yasui Y, Oral E, Potter JD, Ulrich CM (2006). Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr.* 136: 189–194.
- Vaish S, White M, Daly L, Molloy AM, Staines A, Sweeney MR (2016). Synthetic folic acid intakes and status in children living in Ireland exposed to voluntary fortification. *Am J Clin Nutr.* 103: 512–8.
- Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Hankey GJ, Spence JD, Galan P, Bona KH, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Baron JA, Logan RF, Giovannucci EL, den Heijer M, Ueland PM, Bennett D, Collins R, Peto R, Collaboration BVT (2013). Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 381: 1029–1036.
- Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, Frohnert B, Kirby RS (2015). Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification — United States, 1995–2011). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 64: 1–5.
- WHO (World Health Organization) (2015). Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Guideline. WHO, Geneva,

([www.who.int/nutrition/publications/guidelines/optimalserum\\_rbc\\_womenrep\\_tubedefects/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/optimalserum_rbc_womenrep_tubedefects/en/)  
letzter Zugriff: 26.04.2016)

Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD, James LM, Waters GD, Berry RJ (1992). The changing epidemiology of neural tube defects. United States, 1968-1989. *Am J Dis Child.* 146: 857–61.

Yetley EA, Rader JI (2004). Modeling the level of fortification and post-fortification assessments: the U.S. experience. *Nutr Rev.* 62: S50–S59.

Yetley EA (2011). Monitoring folate status in population-based surveys. *Biofactors.* 37: 285–9.

Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, Sniezek JE, Cannon MJ, Rosenthal J (2016). Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature. *PLoS ONE* 11: e0151586.

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.