

Vor über 10 Jahren erschien in der Ernährungs Umschau der erste Beitrag der Serie Basiswissen aktualisiert, um den großen Wissenszuwachs in komprimierter Form darzustellen. In der Zwischenzeit konnten einige Arbeitshypothesen zu Nährstoffwirkungen durch neue, aussagekräftige Studien belegt werden, während andere abgeschwächt oder gar widerlegt wurden. Daher ist es nun an der Zeit, erneut das Wissen über die einzelnen Nährstoffe zusammenzufassen und neue Erkenntnisse in das Basiswissen aufzunehmen.

# Folat

Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland

## Glossar:

**Coenzym** = eigentlich „Cosubstrat“, d. h. sie katalysieren nicht nur Reaktionen, sondern werden als Reaktionspartner selbst chemisch verändert (und später wieder regeneriert)

**Erythropoese** = Bildung roter Blutkörperchen

**Granulopoese** = Bildung der Granulozyten (Typ weißer Blutkörperchen)

**Hämatopoese** = Blutbildung

**Neuralrohr** = Vorläuferstruktur des Zentralnervensystems im Verlauf der Embryonalentwicklung

**perikonzeptionell** = im zeitlichen Umfeld der Empfängnis

**Perniziösa = perniziöse Anämie** (engl. *pernicious* = schädlich, bösartig) im engeren Sinne nur die durch mangelnden Intrinsic-Faktor ausgelöste Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel-Anämie

**Spina bifida** = angeborener Wirbelspalt; die Symptome können leicht sein, aber auch bis zur Querschnittslähmung reichen

**Vitamere** = Derivate eines Vitamins mit unterschiedlicher Molekülstruktur und teilweise unterschiedlich starker Wirksamkeit

## Einleitung

Die nachgewiesene Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folatgaben und möglicherweise auch von einigen chronischen Erkrankungen hat die Forschung über dieses Vitamin in den letzten Jahren besonders stimuliert und zu einer Flut neuer Publikationen geführt. Auch vor dem Hintergrund aktueller wissenschaftlicher Diskurse (vgl.

Ernährungs Umschau Heft 11/2006 S. 424–429 und Heft 12/2006 S. 468–479) beginnt die Aktualisierung der Serie über Vitamine mit Folat.

## Nomenklatur

Folat ist der **Gruppenname** für die verschiedenen vitaminwirksamen Derivate der Pteroylmonoglutaminsäure und zählt zur Gruppe der B-Vitamine. Der



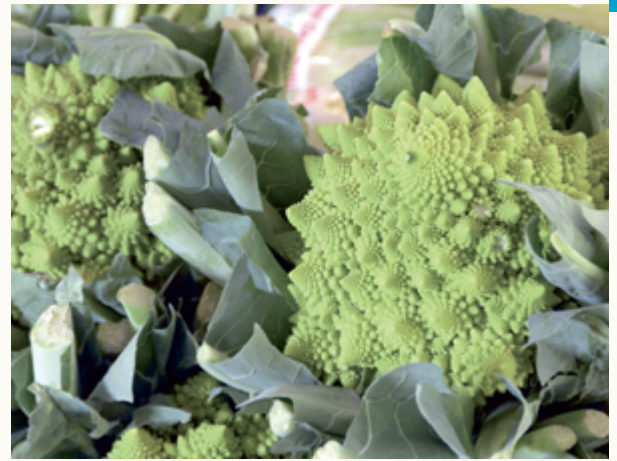
Dipl.-Oecotroph. Anna Stahl



Prof. Dr. Helmut Hesecker (Beiratsmitglied der Ernährungs Umschau) Fachgruppe Ernährung & Verbraucherbildung Fakultät für Naturwissenschaften Universität Paderborn Hesecker@mail.uni-paderborn.de

| Jahr | Ereignis   | Autor            |
|------|--|------------------|
| 1880 | Beschreibung von Störungen im Knochenmark  | EHRlich          |
| 1931 | Schwangerschaftsanämie ist durch Leberextrakt heilbar  | WILLs            |
| 1935 | Anämische Affen sind durch Hefe- und Leberextrakte heilbar → Bezeichnung als Vitamin M ( <i>Monkey</i> ) | DAY              |
| 1940 | Antiänämischer Faktor für das Küken in Leberextrakt Vitamin B <sub>12</sub> (Chicken)                    | HOGAN            |
| 1940 | Beschreibung eines Faktors, der für <i>Lactobacillus casei</i> essenziell ist                            | SNELL et al.     |
| 1941 | Isolierung aus vier Tonnen Spinat à Folat ( <i>folium</i> = Blatt)                                       | SNELL et al.     |
| 1946 | Strukturaufklärung und Synthese  | STOKSTAD et al.  |
| 1951 | Bedeutung für die C1-Übertragung   | WELCH und NICHOL |
| 1962 | Mangelversuch am Menschen  | HERBERT          |
| 1980 | Zusammenhang zwischen Folatversorgung und Neuraldefekten   | SMITHELLS et al. |
| 1988 | Zusammenhang zwischen Folatversorgung und Homocysteinspiegel   | STABLER          |

Tab. 1: Meilensteine der Folatforschung (nach [1])



Name leitet sich vom lateinischen Wort „folium“ (= das Blatt) ab, da die Substanz erstmals 1940 aus Spinatblättern isoliert wurde [1]. Weitere Meilensteine der Folatforschung sind in **◆** Tabelle 1 zusammengefasst.

Der anglo-amerikanischen Literatur folgend wird heute der Oberbegriff „Folat“ statt der früher üblichen Bezeichnung „Folsäure“ verwendet. Folsäure ist dagegen nur noch die Bezeichnung für die Pteroylmonoglutaminsäure (PteGlu).

Folate weisen eine heterozyklische Struktur auf, bestehend aus einem Stickstoff(N)-haltigen Pteridin- und para-Aminobenzoessäurering, an dessen Carboxylende über eine Amidbindung bis zu 8 Glutaminsäurereste gebunden sind. Je nach Anzahl der Glutamylreste wird zwischen Pteroylmonoglutamat (PteGlu) – der Stammsubstanz der Gruppe – und Pteroylpolyglutamaten (PteGlu2–8) unterschieden (**◆** Abbildung 1).

In pflanzlichen und tierischen Geweben bzw. Lebensmitteln kommen natürlicherweise überwiegend Pteroylpolyglutamate vor. Ihre Biosynthese kann nur durch Pflanzen und einige Bakterien erfolgen, die dann Mensch und Tier als Folatquellen dienen. In Supplementen und in nährstoffangereicherten Lebensmitteln wird dagegen synthetische Folsäure (FS) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein vollständig oxidiertes Pteroylmonoglutamat mit nur einem Glutamylrest.

Folsäure kommt in der Natur nicht vor, hat im Organismus keine direkte

Funktion, kann aber dort in eine aktive Wirkform überführt werden. Die biologisch aktiven Folatformen wie das Tetrahydrofolat (THF) und die entsprechenden Derivate sind in der Position 5, 6, 7 und 8 des Pteridinrings reduziert (**◆** Tabelle 2). Die Derivate unterscheiden sich dadurch, dass die N-Atome in Position 5 und 10 durch verschiedene C1-Bruchstücke substituiert sind. 5-Methyl-Tetrahydrofolat (MTHF) ist die Hauptspeicher- und Transportform des Organismus [2].

### Analytik und Gehalt in Lebensmitteln

In der Analytik der verschiedenen Folatvitamere werden heutzutage mikrobiologische Methoden, Bindungsassays sowie HPLC-Verfahren einge-

| Coenzym   | Substitution an  |                    |
|---|------------------|--------------------|
|   | N-5              | N-10               |
| H <sub>4</sub> PteGlu (Tetrahydrofolat [THF])                   | -H               | -H                 |
| 5-CH <sub>3</sub> -H <sub>4</sub> PteGlu (5-Methyl-THF)         | -CH <sub>3</sub> | -H                 |
| 5,10-CH <sub>2</sub> -H <sub>4</sub> PteGlu (5,10-Methylen-THF) |                  | -CH <sub>2</sub> - |
| 5,10-CH=H <sub>4</sub> PteGlu (5,10-Methenyl-THF)               |                  | -CH=               |
| 5-HCO-H <sub>4</sub> PteGlu (5-Formyl-THF)                      | -HCO             | -H                 |
| 10-HCO-H <sub>4</sub> PteGlu (10-Formyl-THF)                    | -H               | -HCO               |
| 5-HCNH-H <sub>4</sub> PteGlu (5-Formimino-THF)                  | -HCNH            | -H                 |

Tab. 2: Coenzymformen der Folate

setzt (siehe Infokasten auf Seite 338). Da mit den traditionellen HPLC-Analysemethoden keine vollständige Freisetzung der Folate aus der Bindung im Lebensmittel erreicht wurde und Folate sehr instabil sind, unterschätzen die Folatangaben in Nährwertta-

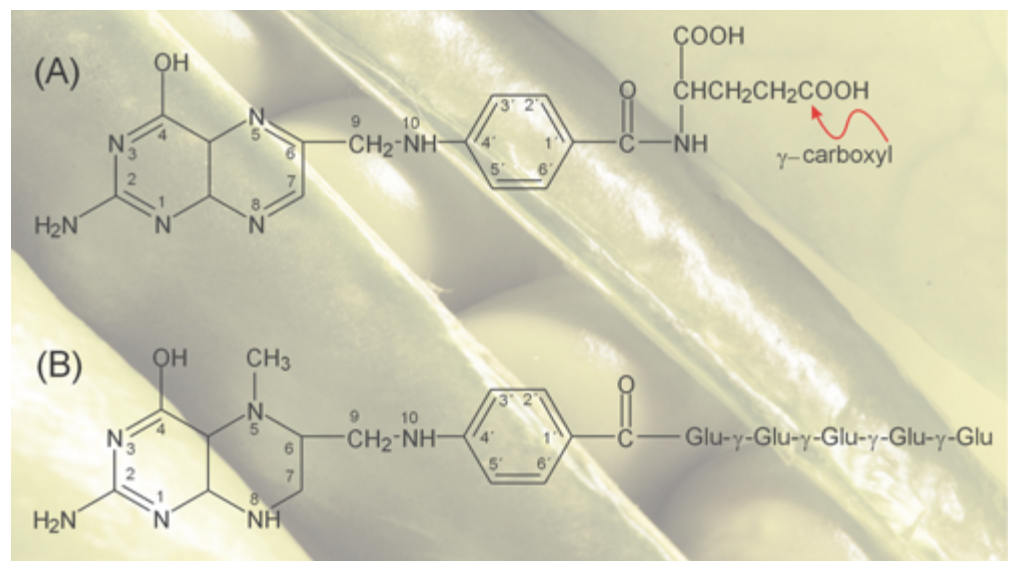


Abb. 1: Strukturformeln von Pteroylmonoglutamat (PteGlu) (A) und 5-Methyl-Tetrahydrofolat-Pentaglutamat (5-CH<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>PteGlu<sub>5</sub>) (B)

bellens systematisch die tatsächliche Folatzufuhr. Durch den Einsatz effektiverer Extraktionsmethoden und durch eine bessere Probenstabilisierung werden in Lebensmitteln teilweise doppelt so hohe Folatgehalte gemessen [4]. Aus den genannten Gründen können z. B. die Folatgehalte in Nährwerttabellen älteren und neueren Datums nicht direkt miteinander verglichen werden.

Hinzu kommt, dass der absolute Folatgehalt eines Lebensmittels nur begrenzt aussagekräftig ist. Einerseits liegen die Folate in Lebensmitteln in

unterschiedlicher Bindungsform mit Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit vor. Andererseits enthalten einige pflanzliche Lebensmittel Inhibitoren, welche die Aktivität des Enzyms Konjugase (siehe Abschnitt Intestinale Absorption) hemmen und somit die Bioverfügbarkeit von Folat zusätzlich reduzieren [5].

**Gute Folatquellen** sind Kohlgemüse (z. B. Grünkohl, Brokkoli), grüne Blattsalate (z. B. Spinat, Feldsalat), Tomaten, Hülsenfrüchte, Nüsse, Orangen, Sprossen, Keime und Vollkorngetreideprodukte. Während auch Innereien und Eier gute Folatquellen sind, ist der Gehalt in Fisch, Fleisch, Milch und Obst eher gering (♦ Tabelle 3). Die natürlich in Lebensmitteln vorkommenden Folate sind wasserlöslich, empfindlich gegenüber Licht, Hitze, Sauerstoff und extremen pH-Werten, so dass es mit durchschnittlich 35 % zu **relativ hohen Zubereitungsverlusten** kommt.

Aufgrund der hohen Stabilität und der kostengünstigen Synthese wird im Rahmen von Anreicherungsmaßnahmen in Lebensmitteln (z. B. Cerealien, Milchprodukte) sowie für den Einsatz in Supplementen und Medikamenten nahezu ausschließlich Folsäure verwendet [2]. Neuerdings

werden auch reduzierte Folatderivate (MTHF) in stabiler, kristalliner Form für eine zukünftige Verwendung in Supplementen hergestellt und klinisch getestet.

### Physiologische Funktionen

Folat spielt eine wichtige Rolle im Aminosäuren-, Nukleinsäuren- und Phospholipidstoffwechsel. Am längsten ist die Bedeutung des Folats als **antianämischer Faktor** bekannt. Inzwischen konnten zahlreiche Stoffwechselwege identifiziert werden, an denen Folate in einer Coenzymform als Donator oder Akzeptor von C1-Resten (Methyl-, Formyl-, Formiat-, Hydroxymethylreste) beteiligt sind.

Im **Aminosäurenstoffwechsel** werden mit Hilfe des Coenzym Folat Homocystein zu Methionin methyliert, Glycin in Serin umgewandelt und Histidin zu Glutamat katabolisiert. Für die Purinbiosynthese liefert Folat in Form des Formyl-THF zwei der fünf Kohlenstoffatome des Puringrundgerüsts. Das Formyl-THF wird aus MTHF unter Verwendung der Aminosäure Serin gebildet. In der Pyrimidinbiosynthese wird Folat bei der Thyminsynthese benötigt. Somit ist Folat für den normalen Ablauf der Zellteilung unabdingbar [3].

Bei der Verwertung der C1-Reste spielt das Homocystein eine Schlüsselrolle. Die Methylgruppe des MTHF wird mit Hilfe der Methionin-Synthase schrittweise auf Homocystein übertragen. Zunächst wird die Methylgruppe an den Cofaktor der Methionin-Synthase gebunden. Der Cofaktor ist Cobalamin (= Vitamin B<sub>12</sub>), das durch die Übertragung zum Methyl-Cobalamin wird. Erst danach erfolgt die Bindung an Homocystein, das dadurch zum Methionin wird. Das gleichzeitig entstehende reaktionsfähige THF steht für weitere Reaktionen zur Verfügung. Bei unzureichender Versorgung mit Folat oder mit Vitamin B<sub>12</sub> wird der Homocysteinstoffwechsel behindert, so dass es zu einem Anstieg der Homocysteinkonzentration im Serum kommt. Bei reinem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

### Folat-Analytik

**Mikrobiologische Tests** nutzen bevorzugt den Mikroorganismus *Lactobacillus casei*. Dieser kann Folat nicht selbst synthetisieren, benötigt das Vitamin jedoch zum Wachstum und wächst daher proportional zum Folatgehalt der Probe. Der Vorteil mikrobiologischer Verfahren liegt in erster Linie in der hohen Empfindlichkeit. Ein Nachteil ist, dass der klassische mikrobiologische Assay lediglich für die Bestimmung des Gesamtfolatgehaltes, nicht aber für die Ermittlung der Folatmuster geeignet ist. Außerdem kann das Bakterienwachstum durch Medikamente und andere Faktoren gestört sein [3].

Die eingesetzten **Bindungsassays** sind häufig als kompetitive Radioassays oder kompetitive Chemilumineszenz-Immunoassays konzipiert, bei denen hochspezifische Folatbindungsproteine verwendet werden. Die Vorteile der Bindungsassays gegenüber den mikrobiologischen Methoden sind ihre Schnelligkeit und ihre Unempfindlichkeit gegenüber Antibiotika.

In der Folatanalytik dominieren heute die **HPLC/Fluoreszenz-Methoden** sowie zunehmend auch **HPLC/MS(Massenspektroskopie)-** und **LC(Flüssigchromatografie)-MS-MS-Verfahren**. Diese erlauben eine selektive Bestimmung von Folatderivaten und damit die Analyse von Folatmustern in Lebensmitteln und in anderen biologischen Materialien (z. B. Serum, Blutzellen).

Die Suche nach einer hochselektiven und sensitiven Analyseverfahren führte auch zu der Kombination von HPLC-Verfahren mit einem mikrobiologischen Assay (HPLC/MA). Das Analyseprinzip dieser Methode beruht auf einer HPLC-Trennung der Folate und der Anwendung des Bakteriums *L. casei* zur Detektion der getrennten Analyte.

| Lebensmittel      | µg /100 g |
|-------------------|-----------|
| Grünkohl          | 187       |
| Rosenkohl         | 182       |
| Erbsen, grün      | 159       |
| Feldsalat, Spinat | 145       |
| Roggen, Vollkorn  | 140       |
| Blumenkohl        | 125       |
| Broccoli          | 111       |
| Spargel           | 108       |
| Weizen, Vollkorn  | 86        |
| Kopfsalat         | 75        |
| Hühnerei          | 67        |
| Möhren            | 55        |
| Apfelsine         | 42        |
| Weizenmischbrot   | 20        |

Tab. 3: Folatgehalte in Lebensmitteln



kommt es in den Zellen zu einem Anstau nicht regenerierter MTHF und zu einem Mangel an THF („MTHF-Falle“). Dies hat zur Folge, dass bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ähnliche Mangelsymptome beobachtet werden wie bei Folatmangel. THF kann nur durch Übertragung der Methylgruppe auf Homocystein freigesetzt werden, wozu Vitamin B<sub>12</sub> benötigt wird. In **◆**Abbildung 2 sind die Stoffwechselwege zusammengefasst.

membran lokalisierten Folatcarrier mit hoher Affinität für reduzierte Folatverbindungen vermittelt. In Mukoszellen aufgenommene Folsäure kann in zwei hintereinander geschalteten Reduktionen mittels NADPH<sub>2</sub> in die biologisch aktiven Formen konvertiert werden. Im ersten Schritt wird Folsäure mit Hilfe des Enzyms Dihydrofolatreduktase (DHFR) zu Dihydrofolat (DHF) reduziert. Hierbei handelt es sich um einen re-

säure und ist für die hohe Bioverfügbarkeit von Folsäure aus Supplementen verantwortlich. Die unspezifische Absorption ist auch bei einer Störung der Absorption von Nahrungsfolaten nicht beeinträchtigt [1]. Die **Bioverfügbarkeit** der Folate aus einer gemischten Kost wird mit 50–70 % angegeben, wobei Folate aus Lebensmitteln tierischen Ursprungs vom Körper in der Regel besser verwertet werden als solche aus Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs. Während die Absorption von Monoglutamaten fast vollständig erfolgt, werden Polyglutamate sehr viel schlechter absorbiert [7]. Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten von Folatverbindungen wurde der Begriff **Folat-Äquivalent** eingeführt [8]. Gemäß aktueller Definition entsprechen:

1 µg Folat-Äquivalent = 1 µg Nahrungsfolat bzw. 0,5 µg synthetische Folsäure

Für angereicherte Lebensmittel errechnet sich die Folat-Äquivalentzufuhr als: Nahrungsfolatgehalt + 1,7 x Menge angereicherte Folsäure [9].

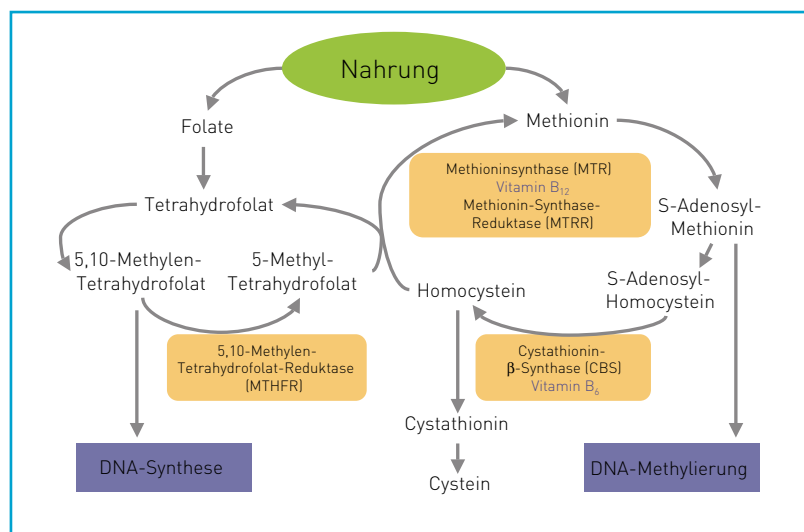


Abb. 2: Folatstoffwechsel

## Intestinale Absorption und Bioverfügbarkeit

Da nur PteGlu von der Dünndarmmukosa absorbiert werden kann, müssen in der Nahrung vorhandene PteGlu2–8, die 60–80 % des Gesamtfolatgehalts der Nahrung ausmachen, zunächst durch das im Bürstensaum jejunaler Mukozellen enthaltene Enzym **Konjugase** (γ-Glutamylcarboxypeptidase) zu Monoglutamatverbindungen hydrolysiert werden. Die Konjugase kann durch bestimmte Medikamente (z. B. Antiepileptika) oder Alkohol negativ beeinflusst werden. Die eigentliche Absorption erfolgt im Duodenum und proximalen Jejunum über einen aktiven, energieabhängigen Transportmechanismus, der eine Sättigungskinetik aufweist [4]. Die spezifische Absorption wird durch einen in der Bürstensaum-

lativ langsamen, die Umsatzrate limitierenden Schritt. In einem zweiten schneller ablaufenden Reaktionsschritt wird DHF zu Tetrahydrofolat (THF) weiter reduziert. Danach kann THF in andere biologisch aktive Folatformen wie das MTHF umgewandelt werden. Da die Kapazität der DHFR limitiert ist, erscheint nach hoher Folsäureaufnahme aus Supplementen auch nicht metabolisierte, oxidierte Folsäure im Pfortaderblut [6]. Auch die Abgabe ans Blut wird durch einen spezifischen Carrier vermittelt.

Bei höheren Folatdosen (≈ 200 µg) findet bevorzugt im Ileum eine nahezu unlimitierte unspezifische, passive Absorption statt. Dieser Mechanismus ist bei der Zufuhr nicht reduzierter Folsäure von besonderer Bedeutung. Er erlaubt die Absorption großer Mengen synthetischer Fol-

## Transport und zelluläre Aufnahme

Folat gelangt nach der Absorption aus dem Blutstrom schnell in die verschiedenen Kompartimente, in denen es verstoffwechselt, gespeichert oder in den enterohepatischen Kreislauf überführt wird. In Leber- und andere Gewebezellen gelangen Folate einerseits mit Hilfe spezieller Bindungsproteine (Folatrezeptor-α und Folatrezeptor-β). Diese sind mit Hilfe eines Phosphatidylinositol-Ankers in der Zellmembran eingebaut und haben eine besonders hohe Bindungsaffinität für MTHF-Monoglutamat. Die aktive Aufnahme in die Zellen kann auch gegen einen Konzentrationsgradienten erfolgen. Andererseits kann die zelluläre Folataufnahme auch durch passive Diffusion erfolgen.

Intrazellulär wird MTHF weitgehend demethyliert (vgl. die oben beschrie-

bene Methylierung von Homocystein mit Hilfe von Vitamin-B<sub>12</sub>-abhängiger Methionin-Synthase zu Methionin). Mit Hilfe des Enzyms Folylpolylpoly-γ-Glutamatsynthetase erfolgt eine rasche Polyglutamatisierung der entstandenen THF-Monoglutamate. Das Enzym weist für die unsubstituierten Folatderivate DHF und THF eine hohe, für die N<sup>5</sup>-substituierten Folate wie das MTHF jedoch nur eine sehr geringe Aktivität auf. Durch die Konvertierung in Polyglutamate werden die Bindung an folatabhängige Enzyme und die zelluläre Retention verbessert.

Die Zellmembran kann nur von Monoglutamaten passiert werden. Daher kommen Folate in den Geweben überwiegend in der Polyglutamatform vor, während im Blut ausschließlich Monoglutamate auftreten. Um aus der Zelle in das Blut zu gelangen, werden Polyglutamate mit Hilfe der Folyl-Polyglutamyl-Hydrolase wieder in die Monoglutamatform überführt. Im Blut ist Folat teilweise unspezifisch an Proteine, insbesondere α-Makroglobulin und Albumin gebunden. Daneben existieren spezifische Transportproteine (FABP), die Folat nur in geringen Mengen, aber mit einer hohen Affinität binden können. Etwa ein Drittel des Folats zirkuliert ungebunden im Blut. Die genauere Bedeutung der unspezifischen und spezifischen Folatbindung ist noch nicht bekannt.

Die Leber ist sowohl Hauptstoffwechsel- als auch Hauptspeicherort der Folate und reguliert die Versorgung der anderen Organe. Der Gesamtkörperrespeicher beträgt ca. 20 mg Folat. Aus diesen Körperreserven kann der Folatbedarf des Menschen bei folatfreier Ernährung nur für 3–4 Wochen gedeckt werden [2].

### Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt über die Leber via Galle und über die Nieren. Mit der Galle werden am Tag bis zu 100 µg Folat in den Darm sezerniert, bei intaktem enterohepatischen Kreislauf aber anschließend weitgehend reabsorbiert. Der enterohepati-

sche Kreislauf trägt damit entscheidend zur Folathomöostase bei. Die tägliche Ausscheidung mit dem Stuhl beträgt insgesamt ca. 200 µg. Hierbei handelt es sich um nicht absorbierte, von Bakterien in distalen Darmabschnitten synthetisierte oder mit abgestoßenen Mukosazellen abgegebene Folate [1]. Die Nierenausscheidung beträgt bei normaler Aufnahme aufgrund der effektiven tubulären Reabsorption nur wenige Mikrogramm folatwirksamer Verbindungen.

### Beurteilung der Folatversorgung

Die Versorgung lässt sich am Folsäuregehalt in Serum oder Blutzellen (Erythrozyten) bestimmen. Die Bestimmung der Folatkonzentration in Humanproben ist aber naturgemäß schwierig. Einerseits sind die Konzentrationen der Folate in der Regel sehr niedrig. Andererseits erschweren die chemische Instabilität der Folate und ihre vielfältigen Formen die analytische Bestimmung zusätzlich.

Während die Folatkonzentration im Serum eher die kurzfristige Versorgungssituation widerspiegelt, kann durch die Messung der Folatkonzentration in den Erythrozyten der langfristige Versorgungsstatus zuverlässig beurteilt werden. Der Serum-Folat-spiegel eines normal ernährten Men-

schen liegt zwischen 5–15 ng/ml. Die Folatkonzentration in den Erythrozyten ist mit 200–500 ng/ml ca. 40-mal höher als im Serum. Weitere Tests sind wesentlich aufwändiger und bleiben meist wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten (Histidinbelastungstest [Figlu-Test]), Desoxyuridin-Suppressionstest, Segmentationsrate neutrophiler Granulozyten).

Häufig wird die Homocysteinkonzentration im Plasma gemessen, da es bei Folatmangel aufgrund der gestörten Umwandlung von Homocystein zu Methionin zu einem signifikanten Anstieg der Homocysteinkonzentration im Plasma kommt. Die Homocysteinkonzentration ist aber aufgrund der fehlenden Spezifität (z. B. Beeinflussung durch genetische Polymorphismen verschiedener Enzyme, durch Alkoholmissbrauch oder durch einen Vitamin-B<sub>6</sub>- oder B<sub>12</sub>-Mangel) als alleiniger Marker der Folatversorgung ungeeignet [4].

### Mangelsymptome

Da Folat essenziell für die DNA-Synthese ist, kommt es im Mangel zu Störungen der Zellteilung und somit auch der Zellneubildung. Ein Folatmangel manifestiert sich primär an Zellsystemen mit hoher Zellteilungsrate: den weißen und roten Blutkörperchen sowie den Schleimhaut-

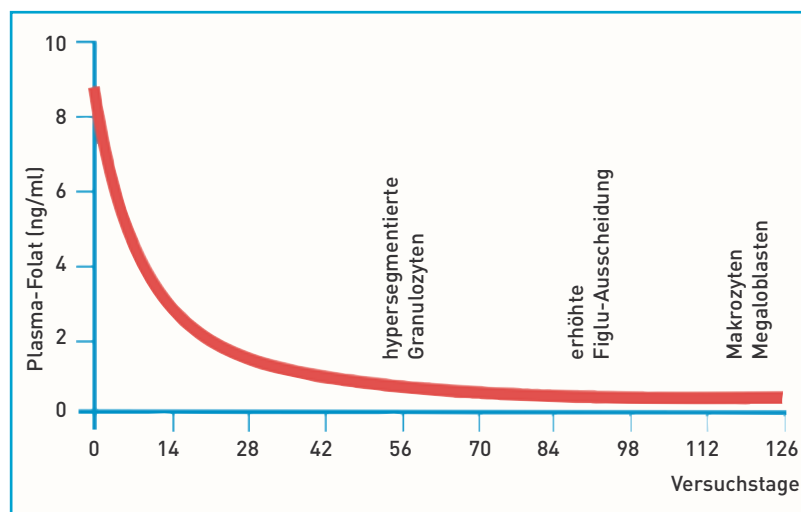


Abb. 3: Entwicklung von Folatmangelsymptomen im klinischen Mangelversuch am Menschen

zellen des Gastro- und Urogenitaltrakts. Das **Leitsymptom eines Folatmangels** ist die **megaloblastische Anämie**. Da die RNA-Synthese nicht betroffen ist, kommt es zu einer Entwicklungsdiskrepanz zwischen Kern und Zytoplasma, d. h. zu einer verzögerten Kernreifung.

Bei folatfreier Ernährung kommt es nach 3–4 Wochen zu einem Abfall der Folatkonzentrationen im Serum und in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Nach 7–8 Wochen werden im Blutausschrieb bereits erste hypersegmentierte neutrophile Granulozyten beobachtet (◆Abbildung 3). Parallel hierzu steigt bereits die Ausscheidung von Formiminoglutaminsäure im Harn nach Belastung mit Histidin an (= Figlu-Test). Nach ca. vier Monaten kommt es aufgrund der gestörten Erythropoese zu einer megaloblastären, makrozytären, hyperchromen Anämie. Da die Hämatopoese verlangsamt abläuft, treten bei reduzierter Erythrozytenzahl überdurchschnittlich große und hämoglobinreiche Erythrozyten (Megalozyten) auf. Dies hat im Blut einen signifikanten Anstieg des mittleren Erythrozyten-Zell-Volumens und des mittleren Hämoglobingehalts der Erythrozyten zur Folge. Das Knochenmark ist hyperplastisch mit typischen megaloblastären Veränderungen der Erythropoese und Granulopoese. Häufig ist im Blut auch ein Mangel an Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und Thrombozyten (Blutplättchen) nachzuweisen. Hämatologisch ist die folatbedingte megaloblastäre Anämie nicht von der durch einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ausgelösten Perniziosa zu unterscheiden. Später werden auch Schleimhautveränderungen und gastrointestinale Störungen (Durchfälle) beobachtet.

Eine unzureichende Folatversorgung im frühen Schwangerschaftsstadium kann beim Neugeborenen zu Fehlbildungen des Zentralnervensystems (z. B. Spina bifida oder Neuralrohrdefekte) und anderen Schwangerschaftskomplikationen führen. Spina bifida geht als die häufigste angeborene Fehlbildung (Inzidenz in

Deutschland: 1–1,8 Fälle/1 000 Geburten) mit schwersten gesundheitlichen Beeinträchtigungen einher.

### Überdosierungserscheinungen

Auch nach längerer Einnahme von 4 mg Folsäure pro Tag wurden keine Nebenwirkungen festgestellt. Bei höheren Dosen kann es aber in Einzelfällen zu gastrointestinalen Störungen und Schlafstörungen kommen. Bei einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann eine hohe Folsäurezufuhr dazu führen, dass die megaloblastische Anämie als Leitsymptomatik des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels zwar verschwindet, die gleichzeitig bestehende neurologische Symptomatik aber weiter besteht bzw. sich verschlimmert. Durch die Maskierung des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels können irreversible Spätschäden des weiterhin existierenden Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels (funikuläre Myelose) auftreten. Daher wird empfohlen, die zusätzliche Folataufnahme durch Supplemente auf 1000 µg/Tag zu beschränken [4].

### Bedarf und Empfehlungen

Säugetiere können Folate nicht synthetisieren und sind demnach auf eine adäquate Zufuhr über die Nahrung angewiesen. Ein mit wenigen Probanden durchgeführter Folatmangelversuch hat ergeben, dass 50–100 µg Folsäure pro Tag ausreichen, um bei Erwachsenen einen konstanten Folatspiegel im Serum zu erreichen und das Auftreten von Mangelsymptomen zu verhindern. Diese Vitaminmenge wird als der Folatbedarf des Menschen angesehen. Unter Einbeziehung von Sicherheitszuschlägen und unter Annahme einer mittleren Bioverfügbarkeit von 50 % wurde daraus von der DGE früher eine empfohlene Tageszufuhr von 300 µg Nahrungsfolat bzw. 150 µg freie Folsäure abgeleitet.

Bei den aktuellen D-A-CH-Referenzwerten für die tägliche Folatzufuhr wurde zusätzlich die Homocysteinkonzentration im Blut als

früher Indikator einer unzureichenden Folatversorgung berücksichtigt. Eine maximale Senkung der Homocysteinspiegel wird erst bei einer regelmäßigen Zufuhr von 400 µg Nahrungsfolat erreicht. Daher wird heute Erwachsenen eine tägliche Zufuhr von 400 µg Folat-Äquivalenten empfohlen. Für Schwangere wird eine Zulage von 200 µg Folat-Äquivalenten pro Tag zur Deckung des Folatbedarfs des Feten empfohlen (◆Tabelle 4). Die empfohlenen Zufuhrmengen für Kinder orientieren sich an den für Erwachsene erhobenen Befunden, berücksichtigen dabei jedoch den hohen Folatbedarf während der Phasen verstärkten Wachstums [4, 8].

| Alter                             | µg Folat-Äquivalent <sup>1)</sup> /Tag |
|-----------------------------------|--|
| <b>Säuglinge</b>                  |  |
| 0 bis unter 4 Monate              | 60                                     |
| 4 bis unter 12 Monate             | 80                                     |
| <b>Kinder</b>                     |  |
| 1 bis unter 4 Jahre               | 200                                    |
| 4 bis unter 10 Jahre              | 300                                    |
| 10 bis unter 15 Jahre             | 400                                    |
| <b>Jugendliche und Erwachsene</b> |  |
| 15 Jahre und älter                | 400                                    |
| <b>Schwangere und Stillende</b>   |  |
|                                   | 600                                    |

<sup>1)</sup> berechnet als Summe folatwirksamer Verbindungen

Tab. 4: Referenzwerte für die Folatzufuhr (nach [8])

### Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland

Eine ausreichende Versorgung mit Folat ist durch eine sorgfältige Auswahl der Lebensmittel, insbesondere durch reichlichen Verzehr von Gemüse und Vollkornprodukten sowie eine vitaminschonende Zubereitung möglich. Zudem sind mit Folsäure angereicherte Lebensmittel auf dem Markt (z. B. Frühstückscerealien, Getränke, Salz). Lange Warmhaltezeiten und einseitige Ernährung führen zu einer Verschlechterung der Folatversorgung. Der erhöhte Bedarf in Schwangerschaft und Stillzeit kann dagegen auch bei sorgfältigster Nahrungsauswahl mit normaler Kost kaum gedeckt werden, so dass hier

die Einnahme eines folsäurehaltigen Supplements angezeigt ist.

Sowohl der Ernährungsbericht 2004 als auch der Ernährungssurvey des Robert Koch-Institutes von 1998 zeigten, dass die mittlere Folatzufuhr der deutschen Bevölkerung deutlich unterhalb der empfohlenen Zufuhrmenge von 400 µg Folat-Äquivalenten pro Tag lag. Etwa 60 % der Erwachsenen nahmen weniger als 75 % der Zufuhrempfehlung auf (<300 µg/Tag) [10]. Die Daten des Ernährungssurveys zeigten weiterhin, dass nur 16 % der Männer und 10 % der Frauen die Zufuhrempfehlung erreichten. Verzehrsstudien bei Kindern konnten ebenso zeigen, dass die durchschnittlich zugeführten Folatmengen deutlich unterhalb der Referenzwerte lagen [11]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in Verzehrsstudien in aller Regel die Folatzufuhr durch Supplemente sowie angereicherte Lebensmittel nicht erfasst wird.

Besonders ungünstig ist die Folatversorgung bei Personen mit häufiger Einhaltung stark energiereduzierter Diäten, bei Personen mit erhöhtem Bedarf, chronischem Alkoholismus, Malabsorptionssyndromen, Resektion des oberen Dünndarms, gestörtem enterohepatischen Kreislauf sowie regelmäßiger Hämodialyse.

Da sich Ernährungsgewohnheiten kurzfristig kaum ändern lassen, sind bisherige Bemühungen, die Bevölkerung zu einem erhöhten Verzehr von folatreichen Gemüse- und Vollkornprodukten zu bewegen, nicht besonders erfolgreich gewesen. Um die Folatversorgung zu verbessern, können Grundnahrungsmittel, die von großen Teilen der gesamten Bevölkerung verzehrt werden, mit Folsäure angereichert werden. In Ländern mit vergleichbarer Versorgungslage (USA, Kanada, Ungarn) wird daher Mehl mit Folsäure angereichert. Dies könnte auch für Deutschland eine geeignete Strategie darstellen, um die Folatversorgung aller Bevölkerungsgruppen signifikant zu verbessern. Sind besondere Risikogruppen einer unzureichenden Folatversorgung be-

kannt (z. B. Schwangere), können diese auch durch gezielte Beratung und Aufklärung angesprochen werden [12].

### Therapeutische Aspekte von Supplementen

Die Verwendung folsäurehaltiger Vitaminpräparate ist dann sinnvoll und wichtig, wenn es darum geht, Folatmangelzustände verschiedenster Genese rasch zu beheben. Bei Vorliegen einer megaloblastären Anämie muss vor Gabe eines Folsäurepräparats wegen sonst drohender irreversibler neurologischer Störungen ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ausgeschlossen werden.

Veganer und ältere Menschen, die ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel haben, sollte hochdosierte Folsäurepräparate meiden. Dies gilt auch für Epileptiker, da hohe Folsäuregaben die Medikamentenwirkung vermindern können.

### Folsäure-Supplementation in der Schwangerschaft

In verschiedenen Fall-/Kontrollstudien und prospektiven Kohortenstudien konnte das Risiko für Neuralrohrdefekte (NRD) durch perikonzeptionelle Folsäuregaben um bis ca. 70 % reduziert werden [13]. Frauen mit einem genetischen Polymorphismus des Enzyms MTHF-Reduktase (C677T-Mutation) reagieren besonders empfindlich auf einen Folatmangel [14]. Bei diesem Polymorphismus, der in der homozygoten Variante bei ca. 10 % der Bevölkerung vorkommt, liegt ein Basentausch von Cytosin zu Thymin vor. Bei homozygoten Merkmalsträgern ist daher die Aktivität der MTHF-Reduktase deutlich reduziert. Die Folgen sind eine verminderte Bereitstellung von MTHF und ein erhöhter Homocysteinspiegel. Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 25 % aller Neuralrohrdefekte mit dieser Mutation assoziiert sind [3]. Durch erhöhte Folatgaben lassen sich der gestörte

Folat- und Homocysteinestoffwechsel normalisieren.

Zur Reduzierung von Schwangerschaftskomplikationen wird Frauen, die schwanger werden wollen oder könnten, die rechtzeitige Einnahme eines Folsäurepräparats (400 µg Folsäure pro Tag) empfohlen. Die Empfehlung gilt insbesondere für Frauen, die besonders gefährdet sind (z. B. wegen ungünstiger Familienanamnese, früherer Schwangerschaftsprobleme, vorangegangener Mehrlingschwangerschaft oder rasch aufeinander folgenden Schwangerschaften), und sehr junge Mütter, deren Folatreserven nach dem pubertären Wachstumsschub nur unzureichend gefüllt sind. Da der Verschluss des Neuralrohrs bereits 4 Wochen nach der Konzeption erfolgt, sind nur perikonzeptionelle Folatgaben in der Lage, der Entstehung von Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Zudem ist eine Hyperhomocysteinämie ein unabhängiger Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen, zu deren Behandlung die Einnahme von Folsäuresupplementen empfohlen wird.

### Weitere Einsatzgebiete der Folsäure-Supplementation

Es liegen konsistente Befunde vor, dass eine Hyperhomocysteinämie ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen ist und eine Verbesserung der Folatversorgung zu Senkung erhöhter Homocysteinspiegel im Serum führt. Bisher konnte allerdings in randomisiert, Placebo-kontrollierten Interventionsstudien keine Risikoreduzierung kardiovaskulärer Erkrankungen und auch keine Reduktion der Gesamtmortalität beobachtet werden [15, 9].

Eine systematische Auswertung der vorliegenden Studienergebnisse zu Demenz und Alzheimer zeigt, dass zwar die Homocysteinspiegel ebenfalls reduziert, aber weder eine Abnahme kognitiver Funktionen verhindert [16] noch eine Besserung bei Depressionserkrankungen [17] erreicht werden konnte.

## Literatur:

1. Carmel, R (2006) *Folic acid*. S. 470–481. In: Shils ME et al. (Hrsg.): *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
2. Bässler KH et al. (2002) *Vitamin-Lexikon*. 3. Aufl., Urban und Fischer
3. Bailey LB, Moyers S, Gregory JF (2001) *Folate*. S. 214–229. In: Bowman BA, Russell RM. (Hrsg.): *Present Knowledge in Nutrition*. 8. Aufl. ILISI Press, Washington DC
4. IOM (2000) *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*. S. 196–305. National Academy Press, Washington
5. Bates CJ, Hesecker H (1994) *Human bioavailability of vitamins*. *Nutr Res Rev* 7: 93–127
6. Kelly P et al. (1997) *Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements*. *Am J Clin Nutr* 65: 1790–1795
7. Frank J.: *Folsäure* (2002) S. 80–85. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K. (Hrsg.): *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe*. Thieme, Stuttgart
8. DGE, ÖGE, SGE, SVE (2000) *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. Umschau/Braus, Frankfurt
9. Weissenborn A et al. (Hrsg.) *Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung*. BfR Wissenschaft 2005
10. Krawinkel M et al. (2006) *Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland – Nutzen und Risiken. Teil 1*. *Ernährungs-Umschau* 53: 424–429
11. Fischer K (1999) *Analyse der Ernährungssituation in Bayern auf der Grundlage der Nationalen Verzehrsstudie (1985–1989) und der Bayerischen Verzehrsstudie (1995)*. Peter Lang, Frankfurt a. M.
12. Krawinkel, M., et al. (2006) *Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland – Nutzen und Risiken. Teil 2*. *Ernährungs-Umschau* 53: 468–479
13. Lumley J et al. (2001) *Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects*. *Cochrane Database Syst Rev* CD001056
14. Koletzko B, Pietrzik K (2004) *Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr*. *Dt Ärzteblatt* 101: 1670–1684
15. Bazzano LA et al. (2007) *Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *JAMA* 296: 2720–2726
16. Balk EM (2007) *Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials*. *Arch Intern Med* 167: 21–30
17. Taylor MJ et al. (2003) *Folate for depressive disorders*. *Cochrane Database Syst Rev* CD003390