



Folsäure als Supplement und Nahrungsergänzung

Neues und Bekanntes zum Vitamin B9

Kurt Baerlocher, St. Gallen; Ulrich Moser, Basel; Sabine Rohrmann, Zürich*

Folsäure/Folat | Vitamin B9 | Prävention von Neuralrohrdefekten

■ Folsäure wird heute weltweit als Supplement, freiwilliger Lebensmittelzusatz sowie als obligatorische Anreicherung eines Grundnahrungsmittels eingesetzt. Es handelt sich dabei um die chemisch hergestellte Form des als Folat bezeichneten Vitamins, auch Vitamin B9 genannt. Die natürlicherweise in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln vorkommenden Folate bestehen aus einem Pteridin- und p-Aminobenzoensäurering, an dessen Carboxylende zwei bis neun Glutamatreste gebunden sind (Polyglutamate). Folsäure enthält nur einen Glutaminsäurerest. Sie ist von allen Folat-wirksamen Verbindungen die stabilste Form mit der höchsten Oxidationsstufe und wird als Reinstanz (Tablette, Kapseln) nüchtern fast vollständig resorbiert. Die Folate hingegen sind licht-, hitze- und sauerstoffempfindlich. Bei der Resorption muss die Polyglutamatkette zuerst abgebaut werden, weshalb Folate nur zu 50–60% aufgenommen werden [1]. Aus diesem Grund wird heute der Bedarfswert für Folat/Folsäure in Folat-Äquivalenten [FÄ] angegeben. Die Bedarfswerte nach den D-A-CH-Empfehlungen sind in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Richtwerte bezüglich Folsäurebedarf

Im menschlichen Organismus ist Folat verschiedenen Transport- und Stoffwechselfvorgängen sowie Regulationen unterworfen. Die aktive Form ist 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF). Folat kann im Serum/Plasma und in den Erythrozyten (Speicherform) gemessen werden. Die Serumkonzentration zeigt den Folatgehalt im Blut an, sagt aber nichts über die Gewebereserven aus. Konzentrationen <7 nmol/l Folat gelten als Mangel, solche <10 nmol/l als subklinischer Mangel mit dem Risiko für erhöhtes Homocystein. Die Folatkonzentration in den Erythrozyten ist ein Indikator für die längerfristige Versorgung (Norm: 450–1130 nmol/l). Konzentrationen <340 nmol/l deuten auf einen Mangel hin, Werte >906 nmol/l sind für

eine mögliche Prophylaxe eines Neuralrohrdefekts notwendig [2].

Die folatreichen Nahrungsquellen sind Leber (>200 µg/100 g) und rohe Grüngemüse wie Grünkohl, Erbsen, Spinat und Salate (140–190 µg/100 g). Über die Versorgung der Schweizer Bevölkerung liegen bisher nur wenige Daten vor. Die Zufuhrmenge wird aufgrund des Verbrauchs der entsprechenden Lebensmittel berechnet und lag in den letzten Jahren pro Person bei 295 µg/Tag [3]. In einer kürzlichen Untersuchung der Erythrocyten-Folat-Werte bei schwangeren Frauen erreichten nur 47% einen Wert, der für eine Prävention des offenen Rückens erwünscht wäre. 19,8% nicht schwangerer Frauen im Reproduktionsalter hatten einen Folatmangel [4].

Folate sind für Funktion, Wachstum und Teilung der Zellen wichtig. Sie sind an der Bildung von Purinen und Pyrimidinen und damit an der DNS- und RNS-Synthese beteiligt. Zusammen mit anderen B-Vitaminen regulieren sie die Homocystein-Konzentration und spielen als Methyl(C1)-Gruppen-Donator eine (auch epigenetisch) wichtige Rolle bei der DNS-Methylierung. In dieser Funktion können Folate die Aktivität der Gene beeinflussen und damit zur Prophylaxe von Fehlbildungen oder Krankheiten beitragen. Ob eine langfristige Unterversorgung mit Folsäure das Risiko für chronische Krankheiten erhöht, kann nur durch Beobachtungsstudien über die Folat-Einnahme im Vergleich von Unterversorgten mit Normalversorgten oder im Vergleich von gleichwertigen Bevölkerungsgruppen vor oder nach einer obligatorischen Anreicherung abgeschätzt werden. Interventionsstudien, wie sie von Fachleuten oft gefordert werden, sind für diese Fragestellungen heute nicht durchführbar.

Folsäure als Supplement

Folsäure als Einzelsubstanz oder im Rahmen eines Multivitamins kann in Form von Tabletten, Kapseln, Pulver oder Brausetabletten in folgenden Situationen verwendet werden:

1. Als Medikament zur Behandlung eines Folsäuremangels in einer Dosis von 1mg/5mg/10 mg/Tag
2. Zur Verbesserung der Zufuhr bei erhöhtem Bedarf (Einzelpräparat oder Multivitamin) in besonderen Situationen wie Schwangerschaft, Stillzeit, bei bestimmten Krankheiten (z.B. Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals) oder bei bestimmten Therapien (Bactrim, Methotrexat), Rauchen und Alkoholexzess oder körperlichen und psychischen Belastungen. Die Dosis beträgt 200–600 µg/Tag.



Prof. Dr. med. Kurt Baerlocher
Wissenschaftlicher Beirat
Stiftung Folsäure Schweiz
k.baerlocher@bluewin.ch

* Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats der Stiftung Folsäure Schweiz

- Zur Prävention von Neuralrohrdefekten mind. 400 (bis max. 800) µg/Tag mind. einen Monat (besser drei) vor der Konzeption und in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen
- Zur Optimierung des täglichen Bedarfs, i.d.R. 200 µg täglich (entspricht 340–400 FÄ), zugeführt vor allem über angereicherte Lebensmittel
- Folat in Form des aktiven 5-MTHF bei Menschen mit Polymorphismen der 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)
- Folsäure in Form der Folsäure (Leucovorin), 15 mg als Tablette oder 10 mg in der Injektionslösung, insbesondere bei kranken (i.v.-ernährten) Patienten

Folsäure als Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel erlauben den Lebensmittelherstellern ihre Produkte zu ergänzen, um den Konsumenten zusätzlich zur Nahrung wichtige Mikronährstoffe anzubieten. Seit Folsäure als wichtiges Element zur Prävention von Neuralrohrdefekten erkannt wurde, hat sich diese Anwendung ausgeweitet. In der Schweiz hat die Stiftung Folsäure (www.stiftung-folsaeure.ch) dazu beigetragen, die präventiven Wirkungen von Folsäure bekannt zu machen. **Tabelle 2** ist so zu verstehen, dass eine nicht ausreichende Folat-Versorgung als Risikofaktor für die genannten Krankheiten gesehen wird. Von besonderer Bedeutung sind dabei die prä- und perikonzeptionelle Phase, die Schwangerschaft und die ersten Jahre der kindlichen Entwicklung, wo der epigenetische Einfluss der Folsäure am stärksten ist. Folsäure spielt aber auch in späteren Jahren und im Alter eine Rolle, besonders in Situationen, bei denen ein erhöhter Homocysteinspiegel beteiligt ist (z.B. Demenz) [5,6].

Folsäure obligatorisch zusetzen?

In über 80 Ländern werden Mehl oder Reis obligatorisch mit Folsäure angereichert, womit das Risiko für Neuralrohrdefekte um 30–70% gesenkt wird [7] (**Abb. 1**). Ausser Malta reichert zurzeit kein europäisches Land ein Grundnahrungsmittel obligatorisch mit Folsäure an. In der Schweiz erfolgt eine Anreicherung des Mehls nur auf freiwilliger Basis (bisher in mind. fünf Mühlen). Ein offizieller Antrag der Eidgenössischen Ernährungscommission (EEK) 2002 zur obligatorischen Anreicherung des Mehls mit Folsäure wurde von den Konsumentenorganisationen als Zwangsmassnahme kritisiert und durch ein Rechtsgutachten als mit dem gültigen Gesetz nicht vereinbar erklärt [8]. England ist das erste westeuropäische Land, das nun eine obligatorische Anreicherung einführen will, um eine unkontrollierte Anreicherung zu verhindern [9].

Die Nahrungsergänzung ist gesetzlich geregelt. Es dürfen nicht mehr als 600 µg/Tag (800 µg/Tag bei Frauen mit Kinderwunsch, Schwangere bis zur zwölften SSW) ergänzt resp. eine Tagesdosis von maximal 300 µg zugesetzt werden [10,11]. Hier stellt sich jedoch das Problem, dass durch den Verzehr verschiedener angereicherter Lebensmittel die Tagesdosis überschritten werden kann, wie dies in einer deutschen Marktanalyse für Kinder festgestellt wurde [12].

TAKE-HOME-MESSAGES

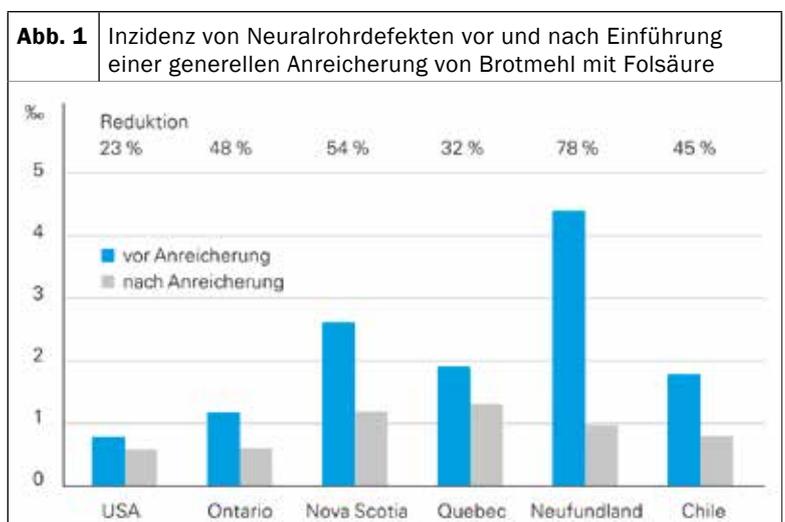
- Folsäure ist für das Zellwachstum und die Zellteilung wichtig.
- Sie spielt als Methylendonator für den Homocystein-Stoffwechsel sowie die DNS- und RNS-Synthese und -Methylierung – und somit epigenetisch – eine wichtige Rolle.
- Folsäure beugt Neuralrohrdefekten vor. Schwangere sollten deshalb bereits drei Monate zuvor und in den ersten zwölf Schwangerschaftswochen mind. 400 µg Folsäure zusätzlich zu einer ausgewogenen Ernährung einnehmen.
- Es gibt Hinweise darauf, dass Folsäure auch weitere präventive Wirkungen bei Kindern und Erwachsenen hat.
- Die Zufuhr von Folaten erfolgt für einen Teil der Bevölkerung in zu geringer oder grenzwertiger Menge, insb. bei einem Polymorphismus im Enzym MTHFR (bei 15% der Bevölkerung). Deshalb wird zur optimalen Versorgung eine gezielte Zufuhr empfohlen.

Tab. 1 Empfohlene Folat-Zufuhr (Folat-Äquivalent [FÄ] in µg/Tag nach D-A-CH)

Alter	Folat [FÄ]	Alter	Folat [FÄ]
Kinder		Jugendliche und Erwachsene	
0–4 Monate	60	15–<19 Jahre	300
4–12 Monate	85	19–<25 Jahre	300
1–<4 Jahre	120	25–<51 Jahre	300
4–<7 Jahre	140	51–<65 Jahre	300
7–<10 Jahre	180	65 und älter	300
10–<13 Jahre	240	Schwangere	550
13–<15 Jahre	300	Stillende	450

nach [1]

1 µg FÄ: 1 µg Folat = 0,5 µg Folsäure = 0,6 µg Folsäure der Nahrung zugesetzt



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

Tab. 2 Hinweise auf Präventivwirkungen der Folsäure bei optimaler Zufuhr	
Folsäure perikonzeptionell und in der Schwangerschaft	Folsäure beim Erwachsenen
Prophylaxe von Fehlbildungen – Neuralrohrdefekte (NRD) – Andere Fehlbildungen: angeborener Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Fehlbildungen der Harnwege, Verschluss des Darmausgangs, Gliedmassendefekte – Neuroblastom, primitive neuroektodermale Tumoren, frühkindliche Leukämie (ALL) – Down-Syndrom	Verhütung kardiovaskulärer Herz- und Gefässkrankheiten (im Zusammenhang mit erhöhtem Homocystein)
Prävention von Schwangerschaftskomplikationen – Abort, Präeklampsie, Frühgeburt, erniedrigtes Geburtsgewicht	Verhütung von Alterskrankheiten, die mit hohem Homocystein assoziiert sind: – Psychische Erkrankungen, Depressionen, senile Demenz (M. Alzheimer) – Seniler Hörverlust
Postnatale Wirkungen beim Kind – Vermindertes Risiko für Autismus, Verhaltensstörungen, emotionale Probleme und Hyperaktivität	Prävention einer reduzierten Samenqualität

nech [20]

Neues aus der Forschung

Jährlich werden etwa 300 wissenschaftliche Artikel über Folsäure publiziert. Im Folgenden sollen Resultate einzelner dieser neuen Arbeiten (2016 bis 2018) kurz vorgestellt werden.

Kosteneinsparung durch Prävention: Die Prävention von Spina bifida durch die Verabreichung von Folsäure geht auch mit Kosteneinsparungen einher. In einer 2015 durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass sich die direkten Kosten für einen Patienten auf 791000 USD beliefen. Die Anreicherung des Mehls mit Folsäure kostet 0,15–1 USD pro Tonne Mehl,

gesamthaft 4 Millionen Dollar. Gilt die Annahme, dass Spina bifida dadurch bei 767 lebendgeborenen Kindern in einem Jahr verhindert werden kann, könnten pro Jahr bis zu 603 Millionen Dollar gespart werden [13].

Herzgesundheit: Das Gleiche könnte auch für die Prävention von angeborenen Herzfehlern gelten. Folsäure-Supplementation der Mutter vor der Konzeption brachte ein reduziertes Risiko von kongenitalen Herzfehlern von gesamthaft 58% (=OR 0,42; 95% CI 0,21–0,86), mit gewissen Unterschieden zwischen den einzelnen Herzfehlern: OR 0,37 bei Fehlbildungen der grossen Gefässe, OR 0,34 bei Vorhofseptumdefekt. Niedrige Folataufnahme über die Nahrung und keine Supplementation während der Schwangerschaft war mit einem etwa zweifach erhöhten Risiko für Herzfehler verbunden [14].

Einfluss auf das Gehirn: Bei Kindern besteht eine nach der Geburt altersabhängige leichte Ausdünnung der Hirnrindendicke im Frontal- und Temporallappen bis zur frühen Adoleszenz. Eine Verzögerung dieses Vorgangs ist mit höherer Intelligenz, eine Beschleunigung mit Schizophrenie und Autismus assoziiert. Amerikanische Autoren haben nun in einer retrospektiven Studie mittels MRI die Hirnrindendicke bei 8- bis 18-Jährigen in drei Kohorten untersucht – dies jeweils vor der Anreicherung des Mehls mit Folsäure (vor dem 1. Juli 1996), in der Übergangsphase (bis 30. Juni 1998) und nach der Einführung (ab 1. Juli 1998). Im bereinigten Kollektiv fanden sie bei insgesamt 292 MRIs mit vergleichbaren Bedingungen in den drei Gruppen (97/96/99) eine signifikante Assoziation einer höheren Hirnrindendicke bei pränataler Folsäure-Exposition und damit auch ein vermindertes Risiko für Symptome des Psychose-Spektrums. Dieser Befund deckt sich mit europäischen Studien, die bei ungenügender perikonzeptioneller Folsäurezufuhr ein niedrigeres Hirnvolumen bei jungen Kindern und spätere Verhaltensauffälligkeiten feststellten. Erklärt wurde dies durch die epigenetische Modifikation von Genen, welche die kortikale Entwicklung regulieren oder den Einfluss toxischer Einflüsse mitigieren [15].

Eine Metaanalyse mit insgesamt 4514 Autismus-Patienten beschreibt den Zusammenhang der mütterlichen Folsäure-Supplementation in der Schwangerschaft mit dem Risiko für Autismus. Die Folsäure-Supplementation reduzierte das Risiko um 23% (RR 0,77; 95% CI 0,64–0,93) [16]. In einer anderen prospektiven Studie mit 1250 Mutter-Kind-Paaren wurde eine U-förmige Beziehung zwischen mütterlicher Multivitamin-Supplementation und kindlichem Risiko für Autismus festgestellt, in dem sowohl niedrige wie auch sehr hohe Folsäure- und B12-Werte im Plasma mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang standen [17].

L'acide folique comme supplément et complément alimentaire Du nouveau et du connu sur la vitamine B9

- L'acide folique est essentiel pour la fonction de la cellule, sa croissance et sa division.
- Il joue le rôle de donneur de méthyle pour le métabolisme de l'homocystéine ainsi que pour la synthèse et la méthylation de l'ADN et de l'ARN, et ainsi un rôle épigénétique important.
- L'acide folique protège contre les malformations du tube neural. Les femmes enceintes doivent donc prendre au moins 400 µg d'acide folique dès trois mois avant la grossesse et au cours des douze premières semaines de celle-ci en complément d'une alimentation équilibrée.
- Des données indiquent que l'acide folique a également d'autres effets préventifs chez l'enfant et l'adulte.
- L'apport en folates représente des doses trop faibles ou limites pour une partie de la population, en particulier en cas de polymorphisme de l'enzyme MTHFR (chez 15 % de la population). Une supplémentation ciblée est donc recommandée pour un apport optimal.

medizinonline



> Fortbildungsfragen zu Supplemente & Co.

C1-Stoffwechsel und Krebsrisiko: Eine Dysbalance im C1-Stoffwechsel ist mit gewissen Krebstypen verbunden. Eine chinesische Arbeitsgruppe berichtet in einer Metaanalyse über den Zusammenhang der vier am C1-Stoffwechsel beteiligten Vitamine (B2, B6, Folsäure und B12) mit dem Risiko, ein Ösophaguskarzinom zu entwickeln. 26 Studien umfassten 6404 Fälle von Ösophagus-Ca und 504 550 Kontrollen. Dabei wurde die OR für die höchsten vs. die niedrigsten Werte eines jeden Vitamins in Beziehung zum Ösophagus-Ca bestimmt. Dabei zeigte sich, dass eine Folsäure-Zunahme um 100 µg/Tag das Risiko um 12% (95% CI 9–14%) reduzierte. Beim Vitamin B6 verminderte ein Mehr von 1 mg/Tag das Risiko um 16% (95% CI 11–20%). Im Gegensatz dazu erhöhte die Zunahme von Vitamin B12 um 1 µg/Tag das Risiko für das Ösophagus-Ca um 2% (95% CI 0–3%), vor allem in Europa und den USA. Die Autoren vermuten deshalb, dass geografische und histologische Unterschiede bestehen [18].

Schwangerschaftskomplikation Präeklampsie: Eine Präeklampsie tritt in 3–5% aller Schwangerschaften auf und kann das Leben von Mutter und Kind gefährden. Epidemiologische Studien liessen vermuten, dass hohe Vitamindosen, auch von Folsäure, das Risiko verhindern können. Deshalb wurde 2011 eine randomisierte klinische Studie an 70 Zentren in fünf Ländern begonnen. 2464 Frauen mit hohem Präeklampsie-Risiko nahmen ab der achten bis 16. SSW täglich entweder 4 mg Folsäure oder ein Placebo bis zur Geburt ein (allerdings war auch in der Placebogruppe die Einnahme eines Vitaminpräparats inklusive Folsäure bis 1,1 mg möglich). Endpunkt der Studie war eine Präeklampsie ab der 20. SSW. Von den 1144 Frauen der Interventionsgruppe hatten 14,8% eine Präeklampsie, in der Kontrollgruppe (1117 Frauen) nur 13,5%. Es zeigen also nicht alle Studien ein positives Resultat. Allerdings handelte es sich in dieser Studie eher um einen therapeutischen Einsatz als um eine präventive Langzeiteinnahme. Die Behandlung war gut verträglich und ohne Nebenwirkungen [19].

Zusammenfassung

Folsäure hat weiterhin eine wichtige Bedeutung als Supplement bei der Prävention von Neuralrohrdefekten. Jede Frau im gebärfähigen Alter sollte einen optimalen Folatstatus einhalten, um ihr Kind auch bei unerwarteter Schwangerschaft möglichst gut schützen zu können. Bei einer Schwangerschaftsplanung sind die zusätzliche Einnahme von mindestens 400 (bis max. 800) µg Folsäure, am besten in Form eines Multivitamins, ein bis drei Monate vor der Konzeption und in den ersten zwölf SSW indiziert. Folsäure ist durch

ihre Wirkungsweise bei der DNS-Synthese, DNS-Reparatur und DNS-Methylierung bedeutsam für die Zellteilung, das Wachstum und die Epigenetik. Dies erklärt ihre präventive Bedeutung für manche chronische Krankheiten – nicht nur beim Kind, sondern auch beim Erwachsenen.

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, 5. Korrekturfassung. Frankfurt: Umschau/Braus-Verlag 2013: 127–152.
2. Daly LE, et al.: Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274(21): 1996–1702.
3. Bundesamt für Gesundheit (BAG) (Hrsg.): Sechster Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern 2012: 90–91.
4. Herter-Aeberli I: Persönliche Mitteilung.
5. Li W, et al.: Folic Acid Alters Methylation Profile of JAK-STAT and Long-Term Depression Signaling Pathway in Alzheimer's Disease Models. *Mol Neurobiol* 2016; 53(9): 6545–6556.
6. Bender A, Hagan KE, Kingston N: The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2017; 95: 9–18.
7. Food Fortification Initiative (FFI): Newsletter March 2017. http://ffinetwork.org/about/stay_informed/newsletters/2017Q1.html, letzter Abruf 21.01.2019.
8. Baerlocher K, et al.: Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten. Bern: BAG 2002: 43–47.
9. Drbyos: Anreicherung mit Folsäure, um Geburtsfehler zu vermeiden. *Nachrichten Welt* 2018. <https://www.nach-welt.com/gesundheit/anreicherung-mit-folsaure-um-geburtsfehler-zu-vermeiden>, letzter Abruf 21.01.2019.
10. EDI: Verordnung des EDI über Nahrungsergänzungsmittel vom 16. Dezember 2016, Stand am 1. Mai 2018.
11. EDI: Verordnung des EDI über Zusatz von Vitaminen, Mineralstoffen und sonstigen Stoffen in Lebensmitteln vom 16. Dezember 2016, Stand am 5. Juni 2018.
12. Kersting M, Alexy U: Vitamin and mineral supplements for the use of children on the German market: products, nutrients, dosages. *Ann Nutr Metab* 2000; 44(3): 125–128.
13. Grosse SD, et al.: Retrospective Assessment of Cost Savings from Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bifida in the U.S. *AM J Prev Med* 2016; 50(5 Suppl 1): 74–80.
14. Mao B, et al.: Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PLoS ONE* 2017; 12(11): e0187996.
15. Eryilmaz H, et al.: Association of Prenatal Exposure to Population-Wide Folic Acid Fortification With Altered Cerebral Cortex Maturation in Youth. *JAMA Psychiatry* 2017; 75(9): 918–928.
16. Wang M, et al.: The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Molecular Autism* 2017; 8: 51.
17. Raghavan R, et al.: Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017; 32(1): 100–111.
18. Qiang Y, et al.: Intake of Dietary One-Carbon Metabolism-Related B Vitamins and the Risk of Esophageal Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients* 2018; 10(7): E835.
19. Wu WS, et al.: Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ* 2018; 362: k3478.
20. Baerlocher K: Die vielfältigen gesundheitlichen Vorteile einer ausreichenden Folsäure-Zufuhr. *Hausarzt Praxis* 2014; 9: 28–34.
21. Tönz O: Folsäure. Freiwilliger Zusatz bei diversen Lebensmitteln oder obligate Anreicherung eines Grundnahrungsmittels. *Ther Umsch* 2007; 64: 171–176.
22. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R: Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367: 1352–1361.