



I. Einleitung/Geschichtliches

Folsäure (Pteroylglutaminsäure) besteht aus einem Pteridinring, an den über eine Methylgruppe p-Aminobenzoessäure und über deren Carboxylgruppe wiederum eine Glutaminsäure gebunden ist. Die Coenzymformen haben reduzierten Status und können bis zu sieben Glutamatreste enthalten. Besondere Bedeutung hat die 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure (THF), die im menschlichen Organismus z. B. als 5-Methyl-THF, 5,10-Methylen-THF und auch in Form anderer Verbindungen vorkommt.

Die Entdeckungsgeschichte der Folsäure beginnt im Jahre 1930, als neben dem Vitamin B12 ein weiterer antianämischer Faktor im Hefeextrakt entdeckt wurde. Zirka zehn Jahre später konnte dieser Faktor isoliert werden und in den vierziger Jahren erfolgte eine Reindarstellung von Folsäure und es zeigte sich, daß eine ganze Reihe von Verbindungen mit Folsäureaktivität existieren.

II. Vorkommen und Bedarf

Die Literaturangaben zum Folsäuregehalt in Nahrungsmitteln schwanken stark, was auf unterschiedliche Verteilungen hinweisen kann. Wichtige Folsäurelieferanten sind Cerealien und vor allem Gemüse, wobei eine ganze Reihe von Gemüsen vergleichsweise hohe Folsäuregehalte aufweisen. Fleisch ist relativ arm an Folsäure, eine Ausnahme machen Innereien wie Leber. Folsäure kann in den Nahrungsmitteln in verschiedenen Formen vorliegen, wobei Folsäure in Form von Monoglutamaten praktisch quantitativ resorbierbar ist, während Polyglutamate nur zu zirka 20 % verfügbar sind. Aus dieser Problematik heraus wurde der Begriff "Folatäquivalent" eingeführt, um verschiedene Folsäurederivate in die biologische Aktivität freier Folsäure umzurechnen.

Der Folsäurebedarf des erwachsenen Menschen wird mit 300 µg Gesamfolat beziehungsweise 150 µg Folatäquivalenten angegeben. Deutlich erhöhte Bedarfssituationen bestehen während der Schwangerschaft, wo die Zufuhrempfehlungen 600 µg Folat beziehungsweise 300 µg Folatäquivalent betragen sowie während der Stillzeit (450 µg Gesamfolat beziehungsweise 225 µg Folatäquivalent).

Die Bedarfsdeckung kann unter verschiedenen Situationen problematisch werden.

- Wachstumsphasen mit erhöhtem Folatbedarf (niedrige Folsäurekonzentrationen im Serum während der Pubertät)
- Schwangerschaft. Der erhebliche Folatbedarf des Fötus erfordert eine Verdopplung der Folataufnahme durch die schwangere Frau, der auch bei ausgewogener Ernährung rein nutritiv in der Regel nicht mehr deckbar ist.
- Stillzeit
- Alkoholismus
- Malabsorptionssyndrome

Auch bei ausgewogener Ernährung erreicht die Folataufnahme des erwachsenen Menschen häufig nicht die Zufuhrempfehlungen. Die durchschnittliche Zufuhr in der BRD beträgt bei Vegetariern 249 und bei Nichtvegetariern 203 µg Gesamfolat.

III. Funktionen im menschlichen Organismus

Biologisch aktiv sind die 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure und ihre Derivate. Die biochemischen Funktionen der Folsäure beruhen im wesentlichen auf ihrer Rolle als Akzeptor und Überträger von Hydroxymethylgruppen und Formylgruppen, sogenannten C₁-Resten. Die verschiedenen C₁-Reste werden benötigt für die Purinsynthese, für die DNA-Synthese und für die Methylierung von Homocystein zu Methionin.

Folsäure greift damit in eine Vielzahl von zentralen Stoffwechselfvorgängen ein.

IV. Mangelercheinungen

Es bestehen verschiedene Stadien des Folsäuremangels, wobei zunächst ein latenter Bereich zu beachten ist, der charakterisiert ist durch eine verminderte Folatausscheidung im Urin und nach etwa 3 bis 4 Wochen durch einen Abfall der Folatkonzentrationen in Serum und Erythrozyten. Nach 10 bis 12 Wochen kann als erste morphologische Störung eine Übersegmentierung der neutrophilen Granulozyten beobachtet werden.

Im weiteren Verlauf (nach zirka 4 bis 5 Monaten) des Folatmangels führt eine erniedrigte DNA-Synthese in den erythropoetischen Zellen des Knochenmarkes zu einer unvollständigen Zellreduplikation. Dies äußert sich in vergrößerten erythropoetischen Zellen, sogenannten Megaloblasten. Diese werden als megaloblastisch veränderte Erythrozyten ins Blut abgegeben und es findet sich eine megaloblastische Anämie. Daher auch wichtig: Eine durch Vitamin B 12-Mangel ausgelöste perniziöse Anämie muß diagnostisch abgegrenzt werden, da hämatologisch ähnliche Bilder vorliegen.

Neben dem Auftreten einer megaloblastischen Anämie kann es zu weiteren unspezifischen klinischen Zeichen kommen, wie Schleimhautveränderungen im Bereich der Mundhöhle, Anorexia, Nausea, Diarrhoe, Haarausfall und Dermatitis.

V. Diagnostik

Die Fölsäurekonzentrationen in den Erythrozyten liegen um den Faktor 20 bis 30 über denen des Serums und die Werte sind unterschiedlich zu interpretieren. Die Fölsäurekonzentration des Serums spiegelt die kurzfristige Versorgungslage wider, d. h. die Aufnahme der letzten Stunden. Erythrozytenwerte können hingegen als Langzeitparameter angesehen werden.

Auf die Bestimmung der Segmentationsrate der polymorphkernigen Granulozyten kann ein wichtiges diagnostisches Kriterium sein.

Bei Vorliegen einer megaloblastischen Anämie muß in jedem Fall gleichzeitig das Vorliegen eines Vitamin B12-Mangels ausgeschlossen werden, da sonst bei alleiniger Fölsäuregabe die Gefahr irreversibler neurologischer Schädigungen besteht.

VI. Anwendungsgebiete

Gesichertes Anwendungsgebiet für Fölsäure ist die Prävention und Therapie von klinischen Fölsäuremangelzuständen, die diätetisch nicht behoben werden können. Diese sind im folgenden zusammengefaßt:

1. Megaloblasten-Anämie aufgrund eines Fölsäuremangels.
2. Neurologische und psychiatrische Störungen wie hirnorganisches Psychosyndrom und Störungen der Pyramidenbahn.
3. Mangel- und Fehlernährung z. B. bei Malabsorptionssyndromen, chronischem Alkoholismus, entzündlichen Darm-Erkrankungen, Resektion des oberen Dünndarms, vermindertem enterohepatischen Kreislauf sowie langfristiger Hämodialyse.
4. Bei gesteigertem Bedarf infolge von Schwangerschaft und Laktation sowie Erkrankungen mit hoher Zellumsatzrate und chronischen Blutungen.
5. Arzneimittelnebenwirkungen, wie Therapie mit Fölsäureantagonisten (siehe VII), Antikonvulsiva und langfristiger Gebrauch hormonaler Kontrazeptiva.

VII. Wechselwirkungen mit anderen Präparaten

Verschiedene Fölsäureanaloga wie Methotrexat, Trimethoprim und verschiedene Chinazolinderivate wirken als Fölsäureantagonisten und können partiell den Fölsäurestoffwechsel inhibieren.

Barbiturate, Phenytoin, orale Kontrazeptiva, Sulfasalicylsäure und Hydantoinderivate können die Fölsäureresorption und deren weitere Verwertung beeinträchtigen.

Sich entsprechende Fölsäure- und Vitamin B12-Wirkungen sind zu beachten. Da beide Vitamine einen Retikulozytenanstieg im Blut bewirken, kann die Gabe eines der beiden Vitamine einen Mangel des anderen maskieren. Wird eine, auf einem Vitamin B12-Mangel zurückzuführende Megaloblastenanämie mit Fölsäure therapiert, kann es infolge der unterbliebenen Vitamin B12-Therapie zu irreversiblen neurologischen Schädigungen kommen.

VIII. Verträglichkeit

Absolute Gegenanzeige ist eine Megaloblastenanämie infolge eines isolierten B12-Mangels. Bei Megaloblastenanämie unklarer Genese muß in jedem Fall ein Vitamin B 12-Mangel sicher ausgeschlossen werden.

Hohe Dosierungen von 15 mg Fölsäure können zu Gemütsstörungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und gastro-intestinalen Störungen führen. Teilweise wurden bei Einnahmen von 1 bis 15 mg Fölsäure pro Tag allergische Reaktionen beschrieben, die sich in Veränderungen der Haut, Juckreiz und anaphylaktischen Reaktionen äußern können.

IX. Dosierungshinweise

1. Prophylaxe: Orale Dosen in einem Bereich von 0,1 bis 0,5 mg pro Tag
2. Therapie von latenten und manifesten Mangelzuständen: Orale Dosen von 1 bis 15 mg täglich.