

# Dynamik der Folsäure

Peter Bützer

## Inhalt

1	Geschichte .....	1
2	Eigenschaften.....	2
3	Wirkungen .....	3
4	Bedarf und Versorgung .....	4
5	Quellen.....	4
6	Überdosierung.....	5
7	Pharmakokinetik, Dynamik“.....	5
7.1	Aufnahme.....	5
7.2	Plasmaspiegel.....	6
7.3	Speicherung.....	6
7.4	Elimination.....	6
8	Simulation.....	7
8.1	Annahmen.....	7
8.2	Simulationsdiagramm.....	8
8.3	Zeitdiagramm .....	8
8.4	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	9
8.5	Interpretation .....	10
9	Literatur .....	11

## 1 Geschichte

Der Name Folsäure ist vom lateinischen Begriff folium (= Blatt) abgeleitet, bezugnehmend auf die Blätter von Spinat, aus denen dieses Vitamin erstmals 1941 von Roger John Williams (1893 - 1978), Herschel Kenworthy Mitchell (1913 - 2000) und Esmond Emerson Snell (1914 - 2003) chemisch rein isoliert wurde. Schon 1931 erkannte Lucy Wills (1888-1964) in Bombay (Mumbai) die Wirkung von Folsäure auf die Blutbildung<sup>1</sup>. 1946 gelang Robert Crane Angier (1917-) und Mitarbeitern der Strukturbeweis und die Totalsynthese<sup>2</sup>.

Folsäure ist ein Vitamin aus dem B-Komplex.

Der Weltmarkt für Folsäure betrug 2004 ca. 400 t/Jahr – vor allem für Futtermittel.



Abbildung 1: Tablette und Nahrungsmittel mit Folsäure

## 2 Eigenschaften<sup>3</sup>

Folsäure (chemische Bezeichnung: Pteroylglutaminsäure)

Synonyme: **Vitamin B<sub>9</sub>** (Deutschland, USA), **Vitamin B<sub>11</sub>** (weltweit), Pteroylglutamat, Acidum folicum, Folacin

N-{4-[(2-Amino-1,4-dihydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]amino]benzoyl} -L-Glutaminsäure

Alte Bezeichnung: Vitamin B<sub>c</sub>, Vitamin M

Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>7</sub>

MG: 441.4 g/mol

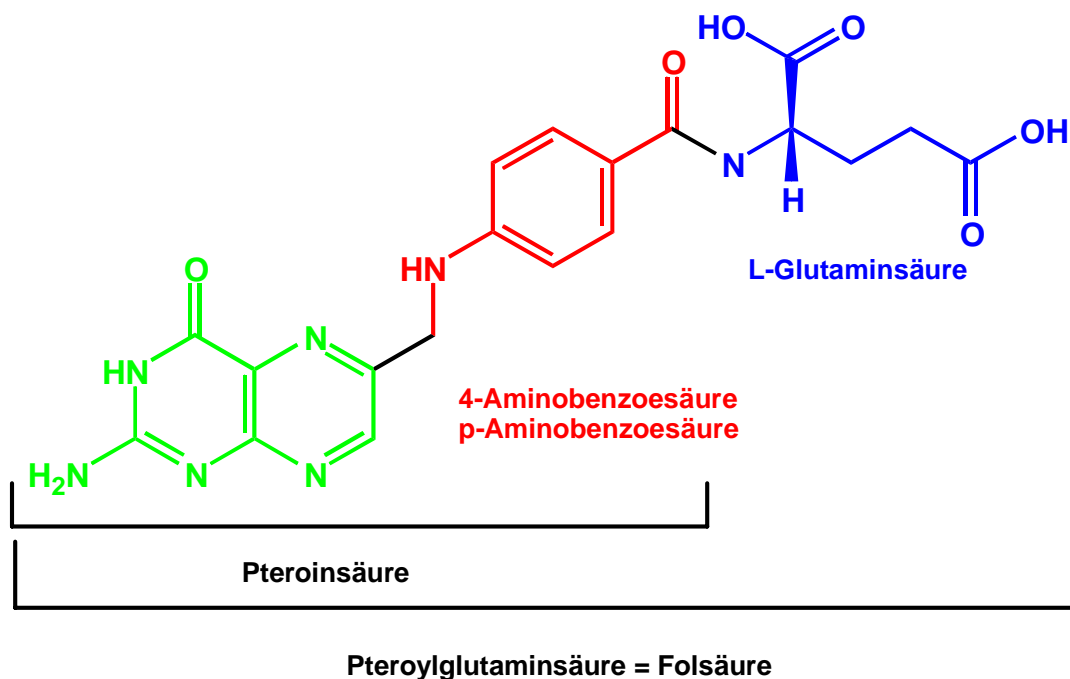


Abbildung 2: Aufbau der Folsäure

Die Folsäure besteht aus drei Komponenten:

1. Pteridin-Derivat (2-Amino-4-hydroxy-6-methylpteridin),
2. *p*-Aminobenzoesäure,
3. Glutaminsäure.

Wasserlöslichkeit: 8.5 g/100 ml (20 °C) → wasserlösliches Vitamin

Smp.: 250°C (Zersetzung)

pKs-Werte: Erstes Proton: 2.3; Zweites Proton: 8.3

Gelbes bis orangefarbenes, kristallines Pulver (0.1 mol/l NaOH: Absorptions-Maxima bei 256, 283, 365 nm).

Die gebundene Glutaminsäure ist chiral.

Gegen Luft und Wärme ziemlich stabil.

Lichtempfindlich

Säuren, Basen, Oxidations- und Reduktionsmittel wirken zerstörend.

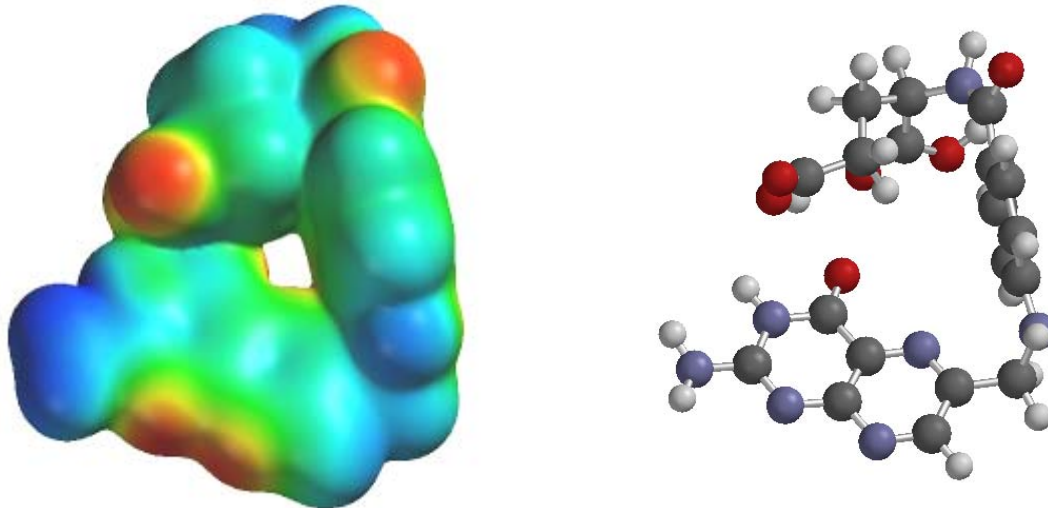


Abbildung 3: Folsäure mit den Elektronen (rechts) und das Stick and Ball-Modell

Folsäure ist in vielen Lebensmitteln enthalten. Folsäure ist ein Wachstumsfaktor für verschiedene Mikroorganismen, auch von gewissen Darmbakterien. Die bakterizide Hemmung der Folsäure-Biosynthese durch Sulfonamide beruht auf deren Wirkung als Antimetabolite.

### 3 Wirkungen<sup>4,5</sup>

Der Körper benötigt Folsäure für die Zellteilung und Zellneubildung. Folsäuremangel schädigt daher vor allem Zellsysteme mit hoher Teilungsrate, z. B. rote und weisse Blutzellen (Folsäuremangel führt zur Anämie<sup>6</sup>) oder die Schleimhaut des Darms und des Urogenitaltrakts. Ausserdem hilft sie beim Abbau der Säure Homocystein, welche für das Herz-Kreislauf-System schädlich sein kann, und beim DNA-Stoffwechsel.

Die biochemisch aktive Form ist die Tetrahydrofolsäure<sup>7</sup>, die als Coenzym am Stoffwechsel verschiedener Einstoffkohlenstoff-Körper beteiligt ist<sup>8</sup>.

<p>Folsäure →</p>	<p>5-Methyl-tetrahydrofolsäure</p>

Abbildung 4: Folsäure und die biochemisch aktive Form die 5-Methyl-tetrahydrofolsäure

Medizinisch ist Folsäure vor allem dadurch bekannt geworden, dass ein Mangel bei schwangeren Frauen zu schweren Missbildungen beim Fetus führen kann (insbesondere Neuralrohrdefekte<sup>1</sup>, Spina bifida, „offenes Rückenmark“)<sup>9</sup>. Um solchen Schäden vorzubeugen, wird Frauen in der Regel geraten, bereits **vor** und zu Beginn ihrer Schwangerschaft zusätzlich Folsäure einnehmen.

## 4 Bedarf und Versorgung

Der Bedarf wird für Erwachsene mit 200-600 µg/Tag<sup>10,11</sup> geschätzt (Schwangere 600-800 µg /Tag)<sup>12</sup>.

Die Folsäure-Zufuhr zur Verhütung von Neuralrohrdefekten soll 4 Wochen **vor** der Konzeption einsetzen und bis 8 Wochen danach fortgesetzt werden.

Natürlich vorkommende Folsäure besteht zu etwa 25-50 % aus „freier“, gut verwertbarer Folsäure (Pteroyl-**monoglutamate**) und zu den anderen 50-75 % aus „gebundener“ Folsäure<sup>13,14</sup> in **Polyglutamatform**. Unter „Gesamtfolsäure“ wird die Summe der „freien“ und der „gebundenen“ Folsäure verstanden. Die gebundene Folsäure muss im Lauf der Verdauung zuerst in freie Folsäure umgewandelt werden, damit sie vom Körper aufgenommen (resorbiert) werden kann. Es kann aber nur ca. 20 % der gebundenen Folsäure für den Körper verfügbar gemacht werden. Die Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolaten liegt daher nur bei etwa 50-70%, während die der Nahrung (z.B. in Müsli, Salz und Mehl) zugesetzte synthetische Folsäure eine Bioverfügbarkeit von bis zu 95%, Folsäure in Tablettenform sogar fast bis zu 100% besitzt.

Folatmangel ist der am meisten verbreitete Vitaminmangel. Daher wird dieses Vitamin in einigen Ländern permanent (obligat) zu gewissen Lebensmitteln, wie Getreide, zugesetzt.

Tabletten zur Therapie von Folsäuremangel haben eine Dosis von 5 mg/Tag. Avitaminosen treten oft durch eine gestörte Verwertung der Folsäure auf.

## 5 Quellen

Die Folsäure kommt in allen lebenden Zellen, besonders in dunkelgrünem Blattgemüse, Karotten, Leber, Eigelb sowie in Marillen, Avocados, Bohnen, Kürbis und Roggenmehl in Weizenkeimen, grünen Bohnen, Spinat und Kartoffeln vor. Hauptquelle für Folsäure-Verbindungen ist das grüne Blattgemüse<sup>15</sup>.

Prozentual sind die wichtigsten Lebensmittel an der Lieferung der Folsäure wie folgt beteiligt<sup>16</sup>:

Gemüse	19.0 %
Brot und Backwaren	16.2 %
Kartoffeln	9.8 %
Obst	8.0 %
Fleisch	7.0 %
Milch und Milchprodukte	6.1 %.

<sup>1</sup> Neuralrohrdefekt: Fehlbildungen in der Embryonalentwicklung die zu einem unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs führen. Aus dem Neuralrohr bildet sich bei Wirbeltieren das Rückenmark und das Gehirn.

Folsäure zeigt von allen Vitaminen die grössten Lagerungs- und Zubereitungsverluste – bis zu 98%<sup>17</sup>. Das ist vor allem bei der Zubereitung nicht verwunderlich, handelt es sich doch um ein wasserlösliches Vitamin, das mit dem Kochwasser von Gemüse verloren gehen kann.

## 6 Überdosierung

Oral aufgenommene Folsäure ist für den Menschen bis zu zwanzigfacher empfohlener Tagesdosis auch über längere Zeit nicht toxisch. Selbst für tägliche Dosen von 15'000 µg gibt es keine glaubhaften Hinweise einer toxischen Wirkung. Ebenso wurde oral eine Menge von täglich 10'000 µg über 5 Jahre hinweg ohne nachteilige Effekte eingenommen.

Chronische Dosen von 10'000–75'000 µg /kg i.p.<sup>2</sup> führen zu Nierenschäden<sup>18</sup>. Die Aufnahme hoher Folsäuremengen kann einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel verdecken.

**Tabelle 1: Akute Toxizität von Folsäure**<sup>19</sup>

Tierart	LD(50) mg/kg (Körpergewicht) i.v.
Maus	600
Ratte	500
Kaninchen	410
Meerschweinchen	120

Interpretation:

Die akuten Toxizitätswerte von Folsäure sind sehr hoch und können auch mit hochdosierten Ergänzungen kaum erreicht werden.

## 7 Pharmakokinetik, Dynamik<sup>20,21,22</sup>

### 7.1 Aufnahme

Die Aufnahme in den oberen Abschnitten des proximalen<sup>3</sup> Dünndarms erfolgt aktiv ausschliesslich in Form der Pteroyl-**monoglutamate**. Daher hat die Spaltung der Pteroyl-**polyglutamate** durch Enzyme der Darmschleimhaut und des Darmsafts (Dekonjugasen) während der Aufnahme eine besondere Bedeutung. Anschliessend werden diese in der Leber in die Transportform, die Folinsäure (5-Methyl-tetrahydrofolsäure) umgewandelt.

Folsäure wird bis zu einer Einzeldosis von etwa 12'000–15'000 µg nahezu vollständig resorbiert.

30 Minuten nach oraler Zufuhr erscheint Folsäure im Blut und wird sehr rasch in verschieden aktive Folate umgewandelt.

Da die Resorption im Dickdarm gering ist, kann die von den dortigen Bakterien synthetisierte Folsäure praktisch nicht resorbiert werden.

<sup>2</sup> i.p.: intraperitoneale Applikation (von lateinisch intra = innen, hinein, Peritoneum = Bauchfell) in die Bauchhöhle

<sup>3</sup> proximal: zum Körper hin gelegen oder zum Körper hin verlaufend

## 7.2 Plasmaspiegel

Normale Plasmaspiegel liegen im Bereich von 5–20 ng/ml. Plasmaspiegel <5 ng/ml werden als ungenügend angesehen. Die Eiweissbindung der Folsäure beträgt etwa 70%. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. 2 h nach peroraler<sup>4</sup> Verabreichung erreicht.

Folsäure passiert die Placenta-Schranke und wird mit der Muttermilch sezerniert.

Normalerweise ist der Folsäurespiegel im Liquor cerebrospinalis<sup>5</sup> 2- bis 6-mal höher als im Blutserum<sup>23</sup>.

## 7.3 Speicherung

Innerhalb der Körperzellen wird nicht benötigte Folsäure in ihre Polyglutamylderivate (Speicherform) umgewandelt. Die normalen Folatvorräte des Körpers betragen 5'000–10'000 µg, etwa die Hälfte davon befindet sich in der Leber. Diese Vorräte reichen gemäss den allgemeinen Angaben bei ohne weitere Zufuhr für ca. 10–20 Wochen<sup>24</sup> (was einem Bedarf von 0.07/0.14 bis 0.06/0.12 µg/Tag entspricht<sup>6</sup>). In der Leber gebildete Folsäure unterliegt einem enterohepatischen<sup>9</sup> Kreislauf, der täglich mehr als 200 µg Folsäure transportieren kann.

## 7.4 Elimination

Bei Plasmakonzentrationen über 10 ng/ml ist die Urinfolatclearance unabhängig von dem Plasmawert und erreicht etwa 50 ml/min (0.5 µg/min). Geringe Mengen (<50 µg/min) werden tubulär<sup>7</sup> rückresorbiert.

Bei der Substitution kleinerer Mengen Folsäure (bis zu etwa 100 µg) werden nur geringe Mengen (weniger als 2%) mit dem Urin ausgeschieden, jedoch werden über den Bedarf hinaus zugeführte Mengen in Abhängigkeit vom Blutspiegel mit einer Halbwertszeit von 0.75 h überwiegend renal<sup>8</sup> eliminiert.

In der Leber wird die Folsäure reduziert und methyliert und als Methyltetrahydrofolsäure über die Galle in den Dünndarm ausgeschieden, wobei rund ein Drittel der resorbierten Menge dem Organismus erneut zur Verfügung steht - enterohepatischer Kreislauf<sup>9</sup>. Nach Einnahme von 100 µg Folsäure werden mit dem Urin keine nennenswerten Mengen ausgeschieden, von 5'000 µg (Dosis einer Tablette) wird etwa die Hälfte, von 15'000 µg bis zu 90% im Urin ausgeschieden, hauptsächlich innerhalb 6 Stunden (ca. 5 Halbwertszeiten).

---

<sup>4</sup> peroral: von lateinisch per „durch, über“ und os, oris „Mund“

<sup>5</sup> Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit

<sup>6</sup> Das steht im Widerspruch zu den empfohlenen Mengen von 200 – 400 µg/Tag

<sup>7</sup> Über die (Nieren-)Tubuli

<sup>8</sup> renal: über die Niere

<sup>9</sup> Ein Stoff im Körper, der ausgeschieden werden soll, gelangt vom Blut über die Leber in den Darm. Aus dem Darm werden sie wieder aufgenommen, bevor sie ausgeschieden werden und gelangen über das Blut erneut in die Leber. Dies nennt man einen enterohepatischen Kreislauf, der von einigen Stoffen mehrmals durchlaufen werden kann. So verbleiben diese Stoffe länger im Körper und haben dadurch eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit.

## 8 Simulation

### 8.1 Annahmen

Das Ziel ist, die Dynamik der Folsäure im Körper darzustellen.

Die Simulation soll nur die wichtigsten Teile der Folsäure-Aufnahme, -Speicherung und -Elimination wiedergeben.

#### **Aufnahme:**

- Einnahme: 100-1000 µg/Tag (normal 400 µg/Tag)
- Bioverfügbarkeit bis 12'000–15'000 µg beinahe vollständig (gebundene Folsäure ca. 20 %)
- Erscheint ca. 30 Minuten nach Einnahme im Blut
- Angestrebte Plasmaspiegel: 5–20 ng/ml (ungenügend <5 ng/ml)
- Maximale Plasmakonzentration (oral): ca. 2 h

#### **Speicher:**

- Totale Folatvorräte des Körpers 5'000–10'000 µg (normal) davon in der Leber: 2'500–5'000 µg (Pteroyl-Polyglutamate)
- Enterohepatischer Kreislauf: > 200 µg/Tag (wird nicht separat berücksichtigt)

#### **Elimination:**

- Plasmakonzentrationen < 10 ng/ml; 1. Ordnung (HWZ 0.75 h)
- Plasmakonzentrationen ≥ 10 ng/ml; 0. Ordnung: bis 0.5 µg/min
- Dosen <100 µg → 2% Elimination
- Dosis: 5'000 µg → 50% Elimination
- Dosis: 15'000 µg → 90% Elimination

Blutmenge (Erwachsene): 5-6

Blutplasma: ca. 56% der Blutmenge: 2.8 -3.4 l

### 8.2 Simulationsdiagramm (Typ 1, Typ 3, Typ 4)<sup>25</sup>

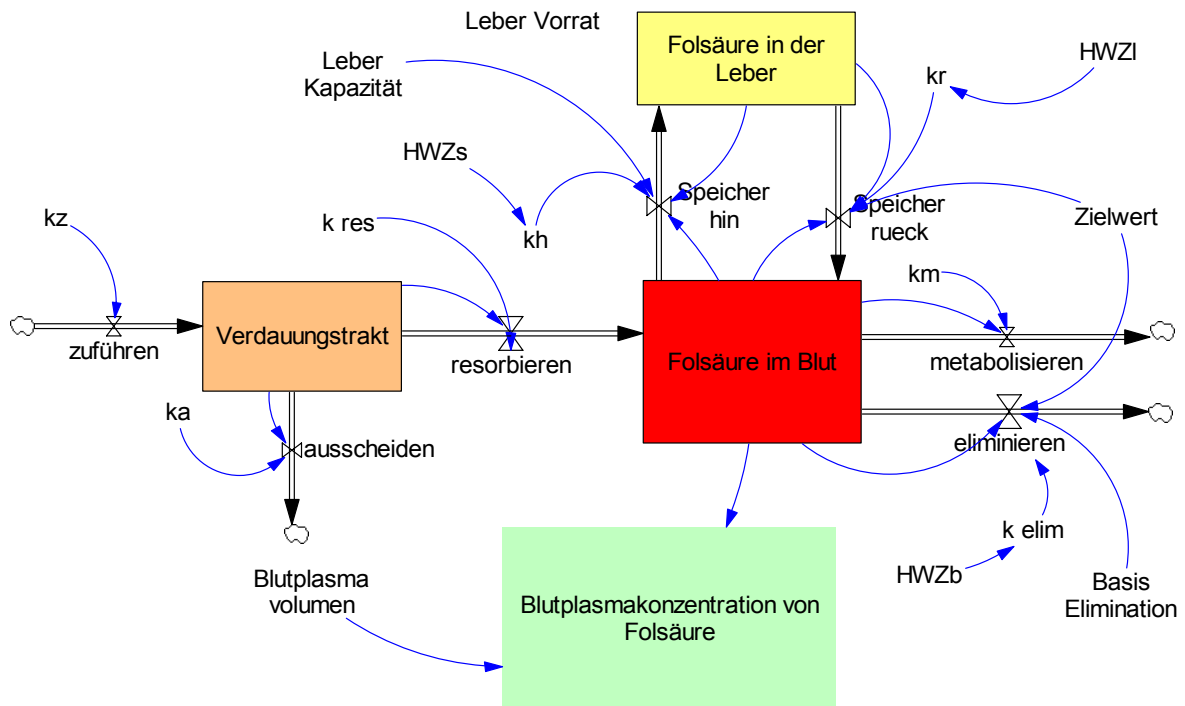


Abbildung 5: Simulationsdiagramm der Dynamik von Folsäure. Die Rückresorptionen sind als einzelne Prozesse nicht, sondern nur gesamthaft berücksichtigt<sup>26</sup>.

### 8.3 Zeitdiagramm

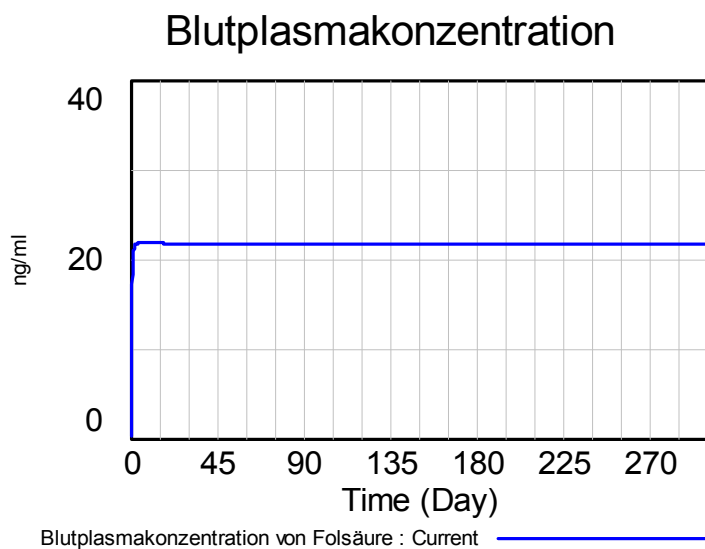


Abbildung 6: Zeitdiagramm der Dynamik von Folsäure, wenn am Anfang der Speicher Leber gefüllt ist. (Zufuhr: 400 µg/Tag)

## 8.4 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) ausscheiden=  $ka \cdot \text{Verdauungstrakt}$   
Units: Mikrogramm/Day [0,?]
- (02) **Basis Elimination= 200**  
Units: Mikrogramm/Day [100,400]  
Durchschnitt 200 Mikrogramm/Tag
- (03) Blutplasmakonzentration von Folsäure= Folsäure im Blut/Blutplasmavolumen\*1000  
Units: ng/ml [0,?]
- (04) **Blutplasmavolumen= 3000**  
Units: ml\*Mikrogramm/ng [2800,3400]  
Blutvolumen ca. 5000-6000 ml, Blutplasma ca. 56% -> 2800-3400 ml
- (05) eliminieren= IF THEN ELSE(Folsäure im Blut<=0.1, 0, k elim\*(ABS((Folsäure im Blut-Zielwert)+(Folsäure im Blut-Zielwert))/2)+Basis Elimination )  
Units: Mikrogramm/Day [0,?]  
Elimination im Harn, Schweiss etc.; Es wird umso weniger eliminiert, je kleiner der Blutwert im Vergleich zum Normwert ist, aber es wird umso mehr eliminiert, je grösser der Blutwert im Vergleich zum Normwert ist [Zaeslin S.77]. Der absolute Betrag verhindert negative Werte.
- (06) FINAL TIME = 300  
Units: Day  
The final time for the simulation.
- (07) Folsäure im Blut= INTEG (resorbieren+Speicher rueck-eliminieren-metabolisieren-Speicher hin,1)  
Units: Mikrogramm [0,80]  
Menge Folsäure im Blut: Normal 5-20 ng/ml -> 14 -56 Mikrogramm
- (08) Folsäure in der Leber= INTEG (IF THEN ELSE(Speicher hin>10, 10, Speicher hin)-Speicher rueck, Leber Vorrat)  
Units: Mikrogramm [0,8000]  
Grösster Speicher von Folsäure; Werte von 2500-5000 Mikrogramm sind normal
- (09) **HWZb= 0.75**  
Units: Day [0.5,1]  
Halbwertszeiten der Folsäure im Blut
- (10) **HWZI= 30**  
Units: Day [10,60]  
Halbwertszeit der Freisetzung von der Leber ins Blut
- (11) **HWZs= 6**  
Units: Day [5,7]  
Halbwertszeit der Aufnahme vom Blut in die Leber muss vergleichbar sein mit der Halbwertszeit von Folsäure im Blut, da noch metabolisiert und abgebaut wird
- (12) INITIAL TIME = 0  
Units: Day  
The initial time for the simulation.
- (13) k elim=  $\ln(2)/\text{HWZb}$   
Units: 1/Day [0,?]
- (14) **k res= 7.2**  
Units: 1/Day [5,10]  
Reaktionsgeschwindikeits-Konstante der Resorption (max. Plasmaspiegel in 2 Std. d.h. kres=0.3 1/Std. -> k= 7.2 1/Tag; Ist kres=0, dann fehlen die IF (kres mit Simulation abgeschätzt)
- (15) **ka= 2**  
Units: 1/Day [0,?]  
Verweilzeit im Dünndarm 7-9 Stunden = 0.34-0.26 Tage -> k ist ungefähr  $0.6/0.3 = 2$
- (16) kh=  $\ln(2)/\text{HWZs}$   
Units: 1/Day [0,?]
- (17) km= 1  
Units: 1/Day [0,3]

- Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für den Grundumsatz, der ist so gewählt, dass bei einer Zufuhr von 100-400 Mikrogramm pro Tag etwa der Normwert von 10 ng/ml erreicht und gehalten werden kann (Grundumsatz)
- (18)  $kr = \ln(2)/HWZI$   
Units: 1/Day [0,?]
- (19) **kz = 400**  
Units: Mikrogramm/Day [100,1000]  
Tägliche Zufuhr
- (20) **Leber Kapazität = 3000**  
Units: Mikrogramm [1000,6000]  
Durchschnittliche Kapazität 2.5-5 mg entspr. 2500-5000 Mikrogramm; Mittelwert 3000 Mikrogramm
- (21) **Leber Vorrat = 2000**  
Units: Mikrogramm [10,4000]  
1000 Mikrogramm = 1 mg; Normal in der Leber ca. 2 mg; zu wählender Anfangswert
- (22) **metabolisieren = km \* Folsäure im Blut**  
Units: Mikrogramm/Day [0,?]
- (23) **resorbieren = k res \* Verdauungstrakt**  
Units: Mikrogramm/Day [0,?]
- (24) **SAVEPER = TIME STEP**  
Units: Day [0,?]  
The frequency with which output is stored.
- (25) **Speicher hin = kh \* Folsäure im Blut \* Leber Kapazität / Folsäure in der Leber**  
Units: Mikrogramm/Day [0,?]  
Aufnahmegeschwindigkeit vom Blut in die Leber; je mehr die Leber gefüllt ist, desto langsamer nimmt sie auf
- (26) **Speicher rueck = kr \* Folsäure in der Leber \* Zielwert / Folsäure im Blut**  
Units: Mikrogramm/Day [0,?]  
Freisetzungsgeschwindigkeit aus dem Speicher ins Blut; je kleiner die Menge Folsäure im Vergleich zum Normwert im Blut ist, desto rascher wird von der Leber abgegeben
- (27) **TIME STEP = 0.1**  
Units: Day [0,?]  
The time step for the simulation.
- (28) **Verdauungstrakt = INTEG (zuführen-ausscheiden-resorbieren, 0)**  
Units: Mikrogramm [0,?]  
Menge im Verdauungstrakt
- (29) **Zielwert = 15**  
Units: Mikrogramm [15,60]  
5-20 ng/ml; Normwert ca. 10 ng/ml -> 15-60 Mikrogramm auf 3000 ml Blut; durch Homöostase wird dieser Wert eingestellt. Der Zielwert ist die untere Grenze des Normwerts (genügende Menge)
- (30) **zuführen = kz**  
Units: Mikrogramm/Day [0,?]

## 8.5 Interpretation

Die Simulation zeigt als Modell das komplexe Verhalten der Folsäure im Körper. Viele kinetische Daten sind nicht verfügbar und müssen abgeschätzt werden. Trotzdem kann die Simulation die verfügbaren pharmakokinetischen Fakten gut nachbilden.

Die Systemdynamik zeigt bei diesem Beispiel ihre grossen Möglichkeiten.

## 9 Literatur

- <sup>1</sup> Roe Daphne A., Lucy Wills (1888-1964), A Biographical Sketch, The Journal of Nutrition, Downloaded from [jn.nutrition.org](http://jn.nutrition.org), on January 20, 2008
- <sup>2</sup> Zoch Hans-Georg, Folsäure, UWSF – Z Umweltchem Ökotox 16 (1),2004, S. 67 – 68
- <sup>3</sup> Editiones ROCHE, Vitamin-Compendium, F.Hoffmann-LaRoche & Co. AG, Basel, 1980, S.165-170
- <sup>4</sup> Office of Dietary Supplements • National Institutes of Health, Dietary Supplement Fact Sheet: Folate, <http://ods.od.nih.gov/factsheets/folate.asp>, 2008-01-22
- <sup>5</sup> U.S. Department of Health and Human Services, Folic Acid, <http://cerhr.niehs.nih.gov/common/folic-acid.html>, 2008-01-22
- <sup>6</sup> Silbernagl Stefan, Despopoulos Agamemnon, dtv-Atlas der Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983, S. 62-63
- <sup>7</sup> Jakubke Hans-Dieter, Jeschkeit Hans, Lexikon Biochemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1976, S.585
- <sup>8</sup> Rehner Gertrud, Daniel Hannelore, Biochemie der Ernährung, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg/Berlin, 2001, S. 244-246
- <sup>9</sup> Bundesamt für Gesundheit (BAG), Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten, <http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/03529/03531/index.html?lang=de>, 2008-01-21
- <sup>10</sup> Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba-Geigy AG, Basel, Achte Auflage, Band 1, 1977, S. 229
- <sup>11</sup> Hofstetter Dani, Bühr Viviane, Colombani Paolo, Folate ("Folsäure"), swiss forum for sport nutrition, Februar 2004
- <sup>12</sup> Kunsch Konrad, Kunsch Steffen, Der Mensch in Zahlen, area verlag GmbH, Erfstadt, 2005, S. 242
- <sup>13</sup> Kantonales Labor Zürich, Folsäure, <http://www.klzh.ch/aktuelles/detail.cfm?id=32&archiv=set>, 2008-01-20
- <sup>14</sup> Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba-Geigy AG, Basel, Achte Auflage, Band 1, 1977, S. 237
- <sup>15</sup> Schwedt Georg, Taschenatlas der Lebensmittelchemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, S. 74
- <sup>16</sup> Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux ALP, Milch und Milchprodukte : Rohmilch und Milcherhitzung, [http://www.db-alp.admin.ch/de/ueberuns/faq\\_detail.php?id=83](http://www.db-alp.admin.ch/de/ueberuns/faq_detail.php?id=83), 2008-01-21
- <sup>17</sup> Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba-Geigy AG, Basel, Achte Auflage, Band 1, 1977, S. 238
- <sup>18</sup> Folsäure, Römpp Online, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2008-01-21
- <sup>19</sup> Zaeslin C., Vitamine in der Medizin, Editiones <Roche>, Basel, 1981, S.85
- <sup>20</sup> Acidum folicum Hänseler 5 mg, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2008-01-20
- <sup>21</sup> Andreafol®, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2008-01-20
- <sup>22</sup> Folvite®, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2008-01-20
- <sup>23</sup> Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba-Geigy AG, Basel, Achte Auflage, Band 1, 1977, S. 170
- <sup>24</sup> Silbernagl Stefan, Despopoulos Agamemnon, dtv-Atlas der Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983, S. 62
- <sup>25</sup> Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 37ff, S.50ff, S.57ff
- <sup>26</sup> Vensim ® PLE, Simulationssoftware, Ventana Systems Inc., <http://www.vensim.com/download.html>, 2007-12-12