

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Wissenschaftszentrum für Ernährung, Landnutzung und Umwelt

Lehrstuhl für Analytische Lebensmittelchemie

Verzehrsstudie zur Folsäureanreicherung bei Rohwurst

Claudia Wysekal

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Haushalts- und Ernährungswissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Th. Hofmann
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Rychlik
2. apl. Prof. Dr. H. Eichinger (i.R.)
3. Prof. Dr. M. J. Seewald (Hochschule Anhalt)

Die Dissertation wurde am 13.02.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt am 29.06.2012 angenommen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die einen Beitrag zum Gelingen der Arbeit geleistet und mich in dieser Zeit begleitet haben.

Bei Herrn Prof. Michael Rychlik bedanke ich mich herzlich für die Bereitschaft, als erster Prüfer tätig zu werden.

Herrn Prof. Markus Seewald danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen sowie für die freundschaftliche Zusammenarbeit während unseres langjährigen gemeinsamen Wirkens und während der Erstellung der Arbeit.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an Herrn Prof. Hans Eichinger für die Betreuung dieser Arbeit, für sein Interesse und sein in mich gesetztes Vertrauen richten. Vielen Dank für die anregenden Diskussionen und die wegweisende Unterstützung, die entscheidend zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Herrn Prof. Thomas Hofmann danke ich für die Übernahme der Prüfungskommissionsleitung.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei meinen Eltern, Freunden und Kollegen für ihren Beistand, die vielen motivierenden Worte und auch für praktische Hilfestellungen. Ein Dankeschön gebührt auch meinem Freund, der mich jederzeit unterstützte und meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte.

Außerdem danke ich allen Probanden für den regelmäßigen Verzehr der Wurst und die Bereitschaft, sich wiederholend Blut abnehmen zu lassen sowie Herrn Prof. Gerd Meißner für die Realisierung der Blutabnahmen. Mein Dank gilt auch den Studierenden und Kollegen, die während der Studiendurchführung mitwirkten und damit für einen reibungslosen Ablauf sorgten.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
1.1	FOLATE	6
1.1.1	CHEMIE, VORKOMMEN, RESORPTION, STOFFWECHSEL UND FUNKTION	6
1.1.2	GESUNDHEITLICHE BEDEUTUNG VON FOLSÄURE UND FOLATEN	10
1.1.3	ZUFUHREMPFEHLUNGEN UND FOLATVERSORGUNG	16
1.1.4	ANREICHERUNG VON LEBENSMITTELN.....	18
1.2	FOLSÄUREANREICHERUNG IN FLEISCHWAREN	24
2	PROBLEMSTELLUNG	29
3	MATERIAL UND METHODEN.....	32
3.1	CHEMISCH-PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN DER „FOLSAMI“	32
3.1.1	REIFUNGSVERLAUF	32
3.1.2	NÄHRWERTE.....	33
3.1.3	SENSORIK.....	33
3.2	METHODIK DER VERZEHRSSTUDIE	35
3.2.1	KONZEPT DER STUDIE.....	35
3.2.2	KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	36
3.2.3	PROBENMATERIAL FÜR DIE VERSUCHS- UND KONTROLLGRUPPEN	39
3.2.4	PROBANDEN.....	40
3.2.5	DURCHFÜHRUNG.....	41
3.2.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	43
3.2.7	QUALITÄTSSICHERUNG UND QUALITÄTSKONTROLLE	48
3.3	RECHTLICHE ASPEKTE	50
4	ERGEBNISSE	51
4.1	TECHNOLOGISCHE UND CHEMISCH-PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN DER FOLSÄUREANGEREICHERTEN ROHWURST („FOLSAMI“)	51
4.1.1	REIFUNGSVERLAUF	51

4.1.2	NÄHRWERTE.....	52
4.1.3	SENSORIK.....	53
4.2	PHYSIOLOGISCHE MERKMALE UND ERHEBUNGEN ZUR VERZEHRSTUDIE.....	56
4.2.1	PROBANDENSTRUKTUR.....	57
4.2.2	VERTEILUNG DER DATEN.....	64
4.2.2.1	SERUMFOLATWERTE	66
4.2.2.2	SERUMHOMOCYSTEINWERTE.....	68
4.2.2.3	ERNÄHRUNGSPROTOKOLLE	69
4.2.2.4	KLEINES BLUTBILD UND BLUTGLUKOSESPIEGEL	72
4.2.3	VERÄNDERUNGEN DER FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATIONEN	74
4.2.3.1	FOLATKONZENTRATION IM SERUM MIT UND OHNE „FOLSAMI“-SUPPLEMENTATION	75
4.2.3.2	HOMOCYSTEINKONZENTRATION IM SERUM MIT UND OHNE „FOLSAMI“- SUPPLEMENTATION	78
4.2.3.3	ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATIONEN	81
4.2.4	EINFLÜSSE AUF DIE VERÄNDERUNGEN DER FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATION IM SERUM.....	90
4.2.4.1	EINFLUSS DES ALTERS UND DES GESCHLECHTS AUF DIE FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATION.....	90
4.2.4.2	EINFLUSS DES BODY MASS INDEX AUF DIE FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATION.....	117
4.2.4.3	EINFLUSS DES RAUCHENS AUF DIE FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATION	125
4.2.4.4	EINFLUSS DER SERUMAUSGANGSWERTE AUF DEN VERLAUF DER SERUMSPIEGEL.....	130
4.2.5	FOLAT- UND HOMOCYSTEINKONZENTRATION UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER ERNÄHRUNG UND DES ALKOHOLKONSUMS	142
4.2.5.1	BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER ERNÄHRUNG UND DEN SERUMKONZENTRATIONEN VON FOLAT UND HOMOCYSTEIN	142
4.2.5.2	BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER ALIMENTÄREN FOLATAUFNAHME UND WEITEREN ERNÄHRUNGSFAKTOREN.....	149
4.2.5.3	BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DEM ALKOHOLKONSUM UND DEN SERUMKONZENTRATIONEN VON FOLAT UND HOMOCYSTEIN	150
4.2.5.4	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ERNÄHRUNG	154
4.2.6	KLEINES BLUTBILD UND BLUTGLUKOSESPIEGEL IM STUDIENVERLAUF	157
4.2.6.1	BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DEN WERTEN DES KLEINEN BLUTBILDES, DER BLUTGLUKOSEKONZENTRATION UND DEN SERUMKONZENTRATIONEN VON FOLAT UND HOMOCYSTEIN.....	157

INHALTSVERZEICHNIS

4.2.6.2	EINFLÜSSE AUF DAS KLEINE BLUTBILD UND DEN BLUTGLUKOSESPIEGEL	164
5	DISKUSSION	170
5.1	ENTWICKLUNG UND SENSORISCHE EIGENSCHAFTEN DER ANGEREICHERTEN ROHWURST.....	170
5.2	DISKUSSION DER VERZEHRSTUDIE	171
5.2.1	ERNÄHRUNG DER PROBANDEN	172
5.2.2	AUSGANGSWERTE FÜR FOLAT UND HOMOCYSTEIN IM SERUM	175
5.2.3	REAKTIONEN DER SERUMKONZENTRATIONEN VON FOLAT UND HOMOCYSTEIN WÄHREND VERSCHIEDENER SUPPLEMENTATIONS- UND PLACEBOPHASEN	182
5.2.4	VERLAUF DER SERUMWERTE NACH EINFLUSSFAKTOREN	188
6	ZUSAMMENFASSUNG	199
7	SUMMARY	204
	LITERATURVERZEICHNIS	209
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	229
	TABELLENVERZEICHNIS.....	232
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	239
	ANHANG	243

1 EINLEITUNG

Folsäure übernimmt im Stoffwechsel wichtige Aufgaben, ein Mangel kann zu gravierenden gesundheitlichen Folgen führen. Im Vordergrund steht bei Folsäuremangel die Möglichkeit von Missbildungen des Kindes während der Schwangerschaft, insbesondere das Auftreten von Neuralrohrdefekten. Auch wurde über Zusammenhänge zwischen einem Folsäuremangel und malignen Erkrankungen sowie Depressionen und Demenzzuständen im Alter berichtet. Dem Einfluss der Folsäure im Hinblick auf den Homocysteinstoffwechsel und den damit verbundenen Herz-Kreislaufkrankungen wird inzwischen weniger Bedeutung beigemessen.

Während in anderen Ländern wie den USA, Kanada oder Ungarn Grundnahrungsmittel per Gesetz mit Folsäure und daraus resultierend positiven Erfolgen in Bezug auf die Inzidenz von Missbildungen angereichert werden, ist eine gesetzlich geregelte Anreicherung in Deutschland bisher nicht vorgesehen. Somit erscheint es durchaus sinnvoll, Lebensmittel auf freiwilliger Basis anzureichern und damit einen Beitrag zu einer höheren Folataufnahme zu leisten.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurde die „Folsami“ entwickelt, eine folsäureangereicherte Salami, welche neben ernährungsphysiologischen Vorteilen auch einige technologische Verbesserungen aufweist.

1.1 Folate

1.1.1 Chemie, Vorkommen, Resorption, Stoffwechsel und Funktion

Folate zählen zu den wasserlöslichen B-Vitaminen. Die. Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen wird heute klar zwischen Folsäure und Folaten unterschieden, wobei der Begriff Folat alle folatwirksamen Verbindungen in der Nahrung umfasst (Koletzko und Pietrzik 2004a, Bässler et al. 2002).

Der Begriff der Folate leitet sich von dem lateinischen Wort „folium“ für Blatt ab, da es erstmals aus den Blättern des Spinats isoliert wurde. Die Vitaminwirkung ergibt sich aus verschiedenen Folatverbindungen. Folate bestehen aus einem Pteridinring und para-Aminobenzoesäure. Am Carboxylende der para-Aminobenzoesäure sind bis zu acht Glutaminsäurereste gebunden (Abb. 1). Man spricht von Pteroylpolyglutamat. Unterschiede zwischen den Folaten bestehen im Hydrierungsgrad des Pteridinrings und in der Bindung verschiedener C1-Einheiten an N-5 und N-10. Im Gegensatz dazu enthält die Folsäure nur einen Glutaminsäurerest und zählt somit zu den Monoglutamaten. Folsäure kommt hauptsächlich als synthetisch hergestellte Substanz in Nahrungsergänzungs- oder Arzneimitteln sowie in angereicherten Lebensmitteln vor (Koletzko und Pietzik 2004a, Bässler et al. 2002).

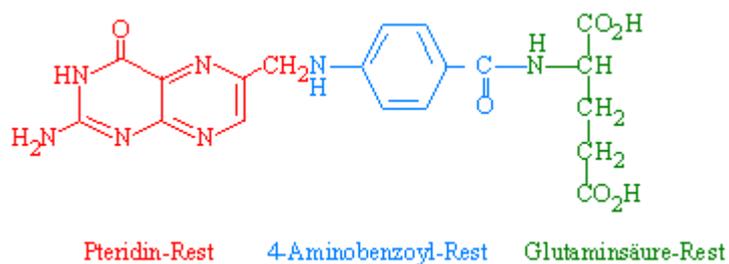


Abbildung 1: Grundstruktur der Folate

Folate sind sowohl in tierischen als auch in pflanzlichen Lebensmitteln zu finden. Einen hohen natürlichen Folatgehalt weisen Spinat, Salat, Grünkohl, Getreide (Weizenkeime und Weizenkleie) sowie Leber auf (Tab. 1) (Biesalski et al. 1999). Die Folate können aus tierischen Lebensmitteln besser resorbiert werden als aus pflanzlichen (Bässler et al. 2002, Biesalski et al. 1999). Die Monoglutamate sind dabei fast vollständig resorbierbar, die Bioverfügbarkeit der Polyglutamate wird mit 20 - 50 % angegeben (Koletzko und Pietzik 2004a, Bässler et al. 2002). Aus Studien zur Bioverfügbarkeit geht hervor, dass es sich negativ auf die Bioverfügbarkeit auswirkt, wenn Weizenmehl mit Bestandteilen der Kleie (Vollkornmehl) verzehrt wird. Die Folate aus Spinat und weißem Weizenmehl sind hingegen gut verfügbar. Zudem zeigen die Studien, dass auch die einzelnen Monoglutamatformen der Vitamere Unterschiede in der Bioverfügbarkeit aufweisen (Rychlik 2009). Die Verfügbarkeit von Folaten aus einer Mischkost kann von Lebensmittelinhaltsstoffen beeinflusst werden,

wie z. B. von Enzyminhibitoren, die die Abspaltung der Glutaminsäure verhindern (Schulz und Schmidt 2006).

Im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Folaten in der Nahrung ist die Bioverfügbarkeit synthetischer Folsäure etwa doppelt so groß (Stanger et al. 2003). Um der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der folatwirksamen Verbindungen Rechnung zu tragen, wurde der Begriff „Folat-Äquivalent“ eingeführt. Demnach wird 1 µg Folat-äquivalent gleichgesetzt mit 1 µg Nahrungsfolat, was 0,5 µg synthetischer Folsäure als Pteroylmonoglutaminsäure (PTA) entspricht (Koletzko und Pietrzik 2004a, DACH-Referenzwerte 2000).

Tabelle 1: Folatgehalte ausgewählter Lebensmittel

Lebensmittel		Folatgehalt (µg Folatäquivalent/100 g)
Fleisch und Eier	Rinderleber	108
	Schweineleber	108
	Hühnereidotter	127
Getreide, Getreideprodukte	Hafermehl	21
	Roggenvollkornmehl	40
	Weizenvollkornmehl	43
	Weizenkeime	271
	Weizenkleie	159
Gemüse, Salat, Nüsse	Broccoliröschen	103
	Endivie	116
	Grünkohl	47
	Rosenkohl	60
	Rote Beete	74
	Spargel	59
	Spinat	134
	Wirsing	66
	Erdnüsse, geröstet	40
	Walnüsse	55

In der Nahrung kommen fast ausschließlich Polyglutamatverbindungen vor. Da Polyglutamate nicht resorbierbar sind, werden sie in der Bürstensaummembran des Duodenums und des oberen Jejunums mit Hilfe des Enzyms γ -Glutamylcarboxypeptidase zu den resorbierbaren Monoglutamatverbindungen hydrolysiert. Die Resorption

erfolgt sowohl aktiv über Glukose und Natrium-Ionen als auch durch passive Diffusion (Stover 2004, Wright et al. 2007, Ill 2001, Bässler et al. 2002).

Nach der Resorption werden die Folate zur Leber transportiert. Hier erfolgen die Umwandlung in die methylierte Form sowie die Reduzierung zum biologisch verwertbaren Tetrahydrofolat. Der Weitertransport zu den Körperzellen erfolgt hauptsächlich über 5-Methyltetrahydrofolat (THF) gebunden an Albumin, α -Makroglobulin und Transferrin. Im Gewebe erfolgt die Umwandlung von Tetrahydrofolat in Polyglutamate durch Demethylierung (Bässler et al. 2002, Biesalski et al. 1999, Koletzko und Pietrzik 2004a).

Die Methyl-Tetrahydrofolsäure wird von der Leber in die Galle abgegeben und über den enterohepatischen Kreislauf zum großen Teil wieder rückresorbiert. Somit ist die Leber wesentlich an der Folathomöostase beteiligt (Wright et al. 2007, Biesalski et al. 1999). Der menschliche Organismus verfügt über ca. 5 bis 10 mg Gesamtfolat, wobei die Leber als Hauptspeicherorgan dient und die Versorgung der anderen Organe reguliert (Bässler et al. 2002).

Tetrahydrofolsäure und ihre Derivate dienen als bedeutende Coenzyme in einer Vielzahl von Stoffwechselreaktionen. Sie fungieren als Akzeptor und Überträger von Hydroxymethyl- und Formylgruppen, indem C1-Reste an Tetrahydrofolat gebunden und auf weitere Akzeptoren übertragen werden (Biesalki et al. 1999). Auf diese Weise dient Folsäure als Coenzym bei der Umwandlung von Serin zu Glycin, zur Methylierung von Homocystein zu Methionin mit Hilfe von Vitamin B₁₂, ist beteiligt am Tryptophan- und Histidinstoffwechsel sowie an der Purin- und Pyrimidinbiosynthese im Nukleinstoffwechsel, was sehr bedeutungsvoll ist für die DNA- und RNA-Synthese sowie für die Zellteilung und Zellneubildung (Stover 2004, Bässler et al. 2002).

Besondere Beachtung gilt der Folsäure im Zusammenhang mit dem Homocysteinspiegel. Bei Homocystein handelt es sich um eine schwefelhaltige Aminosäure. Homocystein wird unter Wirkung von 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure wieder zu Methionin remethyliert oder zu Cystein transsulfuriert. Während bei dem Umwandlungsschritt von Homocystein in Methionin das Enzym Methioninsynthetase

einschließlich des Cofaktors Vitamin B₁₂ mitwirkt (Koletzko und Pietrzik 2004a), wird beim Abbau des Homocysteins zu Cystathionin Vitamin B₆ benötigt. Cystathionin wird im Anschluss weiter zu Cystein abgebaut (Tönz 2002). Voraussetzung für den optimalen Metabolismus des Homocysteins ist neben einer adäquaten Versorgung mit Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ ein ausreichender Folsäure Spiegel im Blut. Insbesondere in dem Umwandlungsschritt von Homocystein in Methionin soll dann auch die präventivmedizinische Bedeutung der Folsäure liegen (Koletzko und Pietrzik 2004a).

Derzeit existieren verschiedene Definitionen für eine Hyperhomocysteinämie. Nach der American Heart Association besteht eine moderate Hyperhomocysteinämie bei einer Plasmakonzentration von 16 - 30 µmol/l, eine mittlere Hyperhomocysteinämie liegt vor bei 31 - 100 µmol/l, und von einer schweren Hyperhomocysteinämie geht man ab Werten von > 100 µmol/l aus (Malinow et al. 1999). Bei Personen mit prä-maturen kardiovaskulären Erkrankungen in der persönlichen bzw. familiären Anamnese gilt bereits eine Plasmakonzentration von über 10 µmol/l als kritisch (Bässler et al. 2002). Die D-A-CH-Liga Homocystein sieht Handlungsbedarf ab einem Homocysteinspiegel von 12 µmol/l bzw. bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren ab 10 µmol/l (Stanger et al. 2003).

Als Indikator für die Folsäureversorgung kann der Homocysteinspiegel herangezogen werden. Durch die tägliche Aufnahme von 50 - 100 µg Folsäure (als Supplement) können hämatologische Mangelsymptome vermieden werden, aber erst bei einer täglichen, regelmäßigen Aufnahme von 400 µg Folsäureäquivalenten kann eine maximale Senkung der Homocysteinkonzentration erreicht werden. Bei einer Aufnahme von mehr als 400 µg ist die Effektivitätssteigerung bezüglich der Senkung des Homocysteinspiegels nur noch unwesentlich (Weißborn et al. 2005, Stanger 2004).

1.1.2 Gesundheitliche Bedeutung von Folsäure und Folaten

Die Bedeutung der Folsäure auf die menschliche Gesundheit wurde schon sehr früh erkannt. Welche genauen Wirkungen die Folsäure bzw. Folate im Organismus aufweisen, ist erst in den letzten Jahren intensiver erforscht worden, so war und ist die

Verbindung Gegenstand vielfältiger Untersuchungen. Einige Wirkungsweisen der Folsäure gelten inzwischen als sicher anerkannt, wie die Bedeutung in der Embryonalentwicklung oder der Einfluss auf den Homocysteinspiegel, andere Zusammenhänge sind bis heute nicht eindeutig geklärt, wie die Rolle bei der Demenzentwicklung oder der Karzinogenese.

Zur Beurteilung des Folatstatus wird heute die Folatkonzentration im Serum bzw. in den Erythrocyten bestimmt. Sinkt die Folatkonzentration im Serum unter 3,5 ng/ml und in den Erythrocyten unter 250 ng/ml, geht man von einem Folatmangel aus. Unter Folatmangel sinken zunächst die Folatausscheidungen im Urin. Nach 3 bis 4 Wochen kommt es dann auch zu einem Abfall der Folatkonzentration im Serum und in den Erythrocyten. Nach 4 bis 5 Monaten sind eine mikrozytäre Anämie, polymorphkernige Leukopenie und Thrombopenie nachweisbar. Ein Folatmangel äußert sich zudem u.a. in Schleimhautveränderungen im Bereich der Mundhöhle, gastrointestinalen Störungen, Wachstumsstörungen, Herabsetzung der Bildung von Antikörpern, Störung der Fortpflanzung oder dem Auftreten von Missbildungen (Bässler et al. 2002).

In der Schwangerschaft kommt es zu einer erheblich beschleunigten Zellvermehrung durch das Wachstum der Gebärmutter, die Entwicklung der Plazenta und des Brustgewebes, der Zunahme des Blutvolumens und des Wachstum des Feten. Aufgrund des bedeutenden Einflusses der Folsäure auf Zellteilungs- und Zelldifferenzierungsprozesse kann es bei einem Mangel des Vitamins zu Defekten der DNA-Synthese, verringertem Zellwachstum und eingeschränkter Zellreplikation mit schwerwiegenden Folgen kommen. So können unter Folatmangel Aborte, congenitale Fehlbildungen wie insbesondere Neuralrohrdefekte und andere Entwicklungsstörungen sowie eine Schwächung des fetalen Wachstums auftreten (Biesalski et al. 1999).

Besonders gut erforscht ist der Zusammenhang zwischen einem Mangel an Folaten und Neuralrohrdefekten. Aus dem Neuralrohr, welches ca. am 21. Tag nach der Konzeption innerhalb von 7 Tagen angelegt wird, entwickeln sich später Gehirn und Rückenmark. Kommt es zu einem fehlenden oder unzureichenden Verschluss des Neuralrohrs, können schwerwiegende Entwicklungsstörungen der Wirbelsäule, des

Rückenmarks und des Gehirns auftreten (Koletzko und von Kries 1995, Bässler et al. 2002). Zu diesen Störungen zählen Anencephalie, Encephalocoele und Spina bifida. Bei den Anencephalien handelt es sich um das partielle Fehlen des Schädeldachs, der bedeckenden Haut und des Gehirns. Die Encephalocoele bezeichnen congenitale Fehlbildungen, die durch den Austritt von Gehirn oder Hirnhäuten geprägt sind, welche durch einen Defekt im knöchernen Schädel hervorgerufen werden. Die Spina bifida charakterisiert eine Gruppe von Verschlusskrankheitsdefekten des Spinalkanals, die mit einer Herniation bzw. einen Austritt des Rückenmarks und/oder der Hirnhäute einhergehen (Abb. 2). Während geborene Kinder mit Anencephalie nicht lebensfähig sind, gehen Encephalocoele, sofern sie nicht zum Tode führen, mit lebenslangen geistigen und körperlichen Behinderungen einher. Bei der Spina bifida ist die Überlebenschance durch frühzeitige Operationen inzwischen höher, allerdings kommt es durch neurologische Beeinträchtigungen dennoch häufig zu Behinderungen, wie Lähmungen und Sensibilitätsstörungen in den Beinen, Fehlstellungen der Füße sowie Funktionsstörungen des harnableitenden Systems (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Koletzko und Pietrzik 2004a).



Abbildung 2: Spina bifida bei einem Neugeborenen

(Holl/Nimmervoll, Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz)

Man geht davon aus, dass ca. 250.000 Schwangerschaften pro Jahr weltweit von Neuralrohrdefekten betroffen sind (Wald 2004). 470 - 800 Kinder pro Jahr werden in Deutschland lebend mit Neuralrohrdefekten geboren, wobei zusätzlich ca. 500 Schwangere aufgrund des pränatalen Erkennens der Entwicklungsstörung die Schwangerschaft vorzeitig beenden (Bässler et al. 2002). Das an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg angesiedelte

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, welches deutschlandweit als einziges Bundesland flächendeckend populationsbezogene Fehlbildungen erfasst, konnte in den letzten 11 Jahren keinen signifikanten Abfall der Prävalenz für Neuralrohrdefekte verzeichnen. Im Jahr 2009 wurden pro 10.000 Geborene 8,7 Kinder mit Neuralrohrdefekten zur Welt gebracht (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2010).

Obwohl der Zusammenhang zwischen einem Folsäuremangel und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten als gesichert gilt, ist die genaue Ursache für den präventiven Effekt bisher nicht vollständig geklärt. Neben Fehlleistungen bei der Zellbildung und -teilung vermutet man weiterhin, dass die fruchtschädigende Wirkung von dem zytotoxisch und neurotoxisch wirkenden Homocystein ausgeht (Stover 2004, Tönz 2002, Bässler et al. 2002).

Weiterhin legen zahlreiche Studien nahe, dass mit einer ausreichenden Folsäurezufuhr vor und in der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko für das Auftreten von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten (van Rooij et al. 2003, Shaw et al. 1995, Hayes et al. 1996, Tolarova und Harris 1995), angeborenen Herzfehlern (Moyers und Bailey 2001, Shaw et al. 1994, Botto et al 1996), angeborenen Fehlbildungen der Harnwege (Li et al. 1995, Li et al. 2003), akuter lymphoblastischer Leukämie (Thompson et al. 2001) und Trisomie 21 (Moyers and Bailey 2001, James et al. 1999) reduziert werden kann.

Herz-Kreislaufkrankungen zählen in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2010). Zu den gefäßschädigenden Einflüssen, die zu arteriosklerotischen Veränderungen führen können, zählen Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Übergewicht, mangelnde Bewegung, Stress und insbesondere das Cholesterin. Auch die Hyperhomocysteinämie gilt als eigenständiger Risikofaktor, der zu arteriosklerotischen Erkrankungen führen kann (Stampfer et al. 1992, Selhub et al. 1995, Boushey et al. 1995, Graham et al. 1997).

In zahlreichen großen Studien wurde das erhöhte Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei Personen mit Hyperhomocysteinämie untersucht. Die Physicians' Health Study beispielsweise führte 7 % der im Laufe von 5 Jahren an der Probandengruppe

aufgetretenen Herzinfarkte auf einen erhöhten Homocysteinspiegel zurück (Stampfer et al. 1992). Ein direkter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel und Carotis-Stenosierung ging aus der Framingham Heart Study hervor (Selhub et al. 1995). Eine Metaanalyse, die die Daten aus 38 epidemiologischen Studien beinhaltet, ergab, dass etwa 10 % des Bevölkerungsrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen auf einen erhöhten Homocysteinspiegel zurückzuführen sind. So ging eine Erhöhung des Homocysteinspiegels um 5 $\mu\text{mol/l}$ einher mit einer Risikosteigerung um 60 % bei Männern und um 80 % bei Frauen. Vergleichbar sind diese Werte mit einer risikosteigernden Wirkung einer Erhöhung der Cholesterinkonzentration um 0,5 mmol/l (Boushey et al. 1995).

Bisher ist der Mechanismus der gefäßschädigenden Einflüsse hoher Homocysteinkonzentrationen nicht geklärt. Die Ursache besteht möglicherweise in der Bildung von sogenannten Schaumzellen, die bedingt durch das Homocystein zu einer Modifizierung des LDLs führen. Zudem wird diskutiert, dass das Homocystein vermutlich zu einer Endothelzelledesquamation, zur Steigerung von Blutgerinnungsprozessen sowie zur Verminderung der Fibrinolyse führt (Frank und Hagen 2000, Pietrzik et al. 1995). Erhöhte Homocysteinwerte können zum einen auf Enzymdefekte und zum anderen auf einen Mangel an Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folaten zurückgeführt werden (Rimm et al. 1998, Schnyder et al. 2002, Wald et al. 2002).

Inwiefern Folsäure zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen dient, kann abschließend nicht geklärt werden. Studien, die dazu angelegt wurden, führen nicht zu der Erkenntnis, dass Folsäure zur Senkung des Wiederholungsrisikos beiträgt. Allerdings wurden diese Studien, insbesondere die großen Interventionsstudien VISP (Toole et al. 2004), NORVIT (Bønna et al. 2006) und HOPE-2 (Lonn et al. 2006) hinsichtlich der mangelnden statistischen Power stark kritisiert. Insbesondere trifft dies auf die Länder zu, in denen eine verpflichtende Folsäureanreicherung stattfindet (Krawinkel et al. 2006a). Die Vermutung, dass die Supplementation mit Folsäure über die Reduktion des Homocysteinspiegels die Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduziert, konnte in einer aktuellen Meta-Analyse mit 37.485 Teilnehmern und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nicht bestätigt werden (Clarke et al. 2010). Zwar fallen laut dieser Meta-Analyse die Homocysteinspiegel durch eine Supplementation mit Folsäure im Mittel um 25 %,

doch hat dies im Vergleich zu Placebo-Gruppen keinen Effekt auf die Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Da Folsäure eine große Bedeutung für die DNA-Methylierung und die DNA-Strangstabilität hat, wird diskutiert, dass sie über die Reparatur von DNA-Strangbrüchen vor Krebserkrankungen schützen kann (Stover 2004, Bässler et al. 2002, Choi und Mason 2002). In einer Reihe von Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Folatstatus und dem Risiko für kolorektale Karzinome und Adenome beobachtet (Eichholzer et al. 2001, Giovannucci et al. 1998, Zhu et al. 2003, Duthie 2010, Giovannucci 2002). Möglicherweise kann ein niedriger Folat Spiegel auch zur Entstehung von Brustkrebs beitragen (Zhang et al. 1999, Shrubsole et al. 2001, Ericson et al. 2007, Maruti et al. 2009). Weiterhin wurde auch ein Zusammenhang zwischen Pankreaskrebs und geringen Serum-Folatkonzentrationen festgestellt (Stolzenberg-Solomon et al. 1999, Gong et al. 2009).

Rossi et al. (2006) beobachteten über einen Zeitraum von 20 Jahren eine erhöhte Mortalität durch Prostatakrebs bei niedrigen Folat Spiegel. Auch wurde das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, von Pelucchi et al. (2005) in Zusammenhang mit geringen Folat Spiegel gebracht. Eine hohe Folsäureaufnahme wurde ebenfalls mit einem geringeren Risiko für Blasen- und Kehlkopfkrebs verbunden (Schabath et al. 2005, Almadori et al. 2006).

Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel und dem Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen im Alter, wie der Altersdemenz oder depressiven Störungen. Verantwortlich für die cerebralen Durchblutungsstörungen könnte ein erhöhter Homocysteinspiegel sein, der bei Patienten mit vaskulärer Demenz häufig beobachtet wird. So war beispielsweise in der Framingham Studie ein erhöhter Homocysteinspiegel ($> 14 \mu\text{mol/l}$) mit einem 2-fach erhöhten Alzheimerisiko verbunden. Das Demenzrisiko war signifikant um 40 % erhöht bei einem Anstieg der Homocysteinkonzentration um $5 \mu\text{mol/l}$, das Alzheimer-Risiko erhöhte sich um 80 % (Seshadri et al. 2002). Ein Mangel an den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure könnte somit mögliche Risikofaktoren darstellen (Seshadri et al.

2002, Alpert und Fava 1997, Fava et al. 1997, Morris et al. 2007, Ramos et al. 2005, Ravaglia et al. 2003, Ravaglia et al. 2005a, Durga et al. 2007a, de Lau et al. 2007). Demgegenüber konnte in einer Studie von Kamphius et al. (2008) ein derartiger Zusammenhang nicht belegt werden.

Weiterhin wurden signifikante Zusammenhänge zwischen einem niedrigen Serum-Folatgehalt und dem Auftreten melancholischer Depressionen gefunden, wobei die Patienten mit dem niedrigen Folatgehalt auch schlechter auf das Antidepressivum ansprachen. Möglicherweise liegt die Entstehung der depressiven Zustände in der Störung des Einkohlenstofftransfers begründet (Alpert und Fava 1997, Fava et al. 1997).

In mehreren Studien wurden Zusammenhänge zwischen Folatmangel und weiteren Erkrankungen beobachtet. So scheint ein Folsäuremangel mit einer einhergehenden Hyperhomocysteinämie das Risiko für osteoporotische Knochenbrüche zu erhöhen (van Meurs et al. 2004, Ravaglia et al. 2005b). Seit Einführung der obligatorischen Mehlanreicherung mit Folsäure in manchen Ländern wurden bei Frauen Verbesserungen in der Hämoglobinkonzentration und damit verbunden eine verminderte Anämieprävalenz beobachtet (Ganji und Kafai 2009). Kombinierte Gaben aus Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ führten zu einer Risikosenkung in Bezug auf die altersbedingte Makuladegeneration (Christen et al. 2009). Schließlich sollen Folsäuregaben von 800 µg täglich altersbedingte Hörverluste aufhalten können (Durga et al. 2007b).

1.1.3 Zufuhrempfehlungen und Folatversorgung

Als tägliche Zufuhrempfehlungen gelten die DACH-Referenzwerte (Tab. 2). Demnach sollten gesunde Erwachsene täglich 400 µg und Schwangere 600 µg Nahrungsfolat aufnehmen. Legt man einen hohen Homocysteinspiegel als frühen Indikator für eine inadäquate Folatversorgung zugrunde, so ist bei gesunden Erwachsenen eine angemessene Absenkung erst durch die tägliche Aufnahme von rund 400 µg Folatäquivalenten/Tag zu erwarten (DACH-Referenzwerte 2000).

Tabelle 2: Zufuhrempfehlungen für Folsäure (Nahrungsfolat) (nach DACH-Referenzwerten 2000)

Personengruppe	Alter	Folsäure (Nahrungsfolat) µg Äquivalent/Tag
Säuglinge	0 bis unter 4 Monate	60
	4 bis unter 12 Monate	80
Kinder	1 bis unter 4 Jahre	200
	4 bis unter 7 Jahre	300
	7 bis unter 10 Jahre	300
	10 bis unter 13 Jahre	400
	13 bis unter 15 Jahre	400
Jugendliche und Erwachsene	15 bis unter 19 Jahre	400
	19 bis unter 25 Jahre	400
	25 bis unter 51 Jahre	400
	51 bis unter 65 Jahre	400
	65 Jahre und älter	400
Schwangere		600
Stillende		600

Die empfohlenen Werte für die Folatzufuhr werden von einem Großteil der deutschen Bevölkerung nicht erreicht. Nach Angaben des Ernährungsberichtes 2004 nahmen Frauen durchschnittlich nur 215 µg und Männer nur 213 µg Nahrungsfolat auf. Dies entspricht lediglich rund 50 % der Aufnahmeempfehlung (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2004a). Auch bei Kindern und Jugendlichen werden die empfohlenen Zufuhrmengen deutlich unterschritten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2008, Brönstrup 2007). Daten aus dem Ernährungssurvey 1998 sagen aus, dass nur 10 % der Frauen und 16 % der Männer die Zufuhrempfehlungen für Folate erreichten (Brönstrup 2007). Aus dem Ergebnisbericht der Nationalen Verzehrsstudie II geht hervor, dass bei Frauen die mittlere tägliche Folat-Äquivalent-Aufnahme bei nur 252 µg/Tag und bei Männern bei 283 µg/Tag liegt. Demnach nehmen Frauen im Mittel nur 63 % und Männer 71 % der empfohlenen Zufuhrmengen auf, wobei lediglich 14 % der Frauen und 21 % der Männer die Empfehlungen erfüllen (Max Rubner Institut und Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2008).

Als Ursache dafür kommen zum einen ungünstige Ernährungsgewohnheiten, wie ein zu geringer Obst- und Gemüseverzehr, in Betracht, aber auch die Folatverluste von 30 - 90 % bei Lagerung und Zubereitung der Lebensmittel müssen berücksichtigt werden (Bässler et al. 2002, BfR 2006, Schauder und Ollenschläger 2006). Ein Folatmangel kann auch aus einem erhöhten Alkoholkonsum resultieren. Auch führen eine Reihe von Erkrankungen zur Verstärkung von Mangelzuständen, z. B. bei chronischer Hämodialyse oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Bässler et al. 2002).

In der Schwangerschaft steigt der Bedarf an Folaten deutlich an, was eine ausreichende Versorgung noch schwieriger macht. Auch unter einer sehr ausgewogenen Ernährung ist es kaum zu schaffen, den erhöhten Bedarf zu decken (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Bässler et al. 2002). Deshalb empfehlen die DACH-Fachgesellschaften zusätzlich zu einer ausgewogenen Ernährung 400 µg/Tag synthetische Folsäure als Supplement aufzunehmen. Die Aufnahme in Form von Supplementen sollte mindestens 4 Wochen vor Beginn bis zum Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft erfolgen (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt). Allerdings ist die Umsetzung dieser Empfehlung bisher als unzureichend zu bezeichnen. Erschwerend kommt hier hinzu, dass viele Frauen zum Zeitpunkt des Neuralrohrverschlusses noch gar nicht wissen, dass sie schwanger sind (Koletzko und Pietrzik 2004b). Aber auch bei gezielter Planung einer Schwangerschaft werden laut verschiedener Untersuchungen die Empfehlungen nicht ausreichend befolgt (Rösch et al. 1999). Ist in einer Schwangerschaft bereits ein Neuralrohrdefekt aufgetreten, so wird empfohlen, schon bei der Planung einer weiteren Schwangerschaft zur Vermeidung von Defekten rund 4 mg Folsäure täglich in Form von Supplementen einzunehmen (Brönstrup 2007, CDC 1991).

1.1.4 Anreicherung von Lebensmitteln

Aufgrund der unzureichenden Versorgung mit Folaten haben manche Länder vor einigen Jahren damit begonnen, Grundnahrungsmittel mittels gesetzlicher Maßnahmen anzureichern. In einigen Ländern existiert bereits eine amtliche Verpflichtung zur

Anreicherung des Backmehls, andere Länder setzen immer noch auf eine freiwillige Anreicherung über die Hersteller.

Seit 1998 sind die Hersteller von Mehlen, Broten, Brötchen, Stärkemehlen, Maisgrütze, Maismehlen, Reis- und Nudelprodukten in den USA dazu verpflichtet, die Produkte mit Folsäure anzureichern, wobei durch die Anreicherung 10 % des Tagesbedarfs an Folaten durch eine Portion des Lebensmittels gedeckt werden soll. Frühstückscerealien dürfen mit 400 µg Folsäure pro Portion angereichert werden. Durch diese Maßnahme konnte eine tägliche Steigerung der Folatzufuhr von über 200 µg erreicht werden (Quinlivan und Gregory 2003), was ein Absinken des Auftretens von Neuralrohrdefekten um 19 bis 23 % zur Folge hatte (Honein et al. 2001, Mathews et al. 2002). In weiteren Studien konnte seit Anreicherungsbeginn ein Rückgang der Spina bifida von 31 % beobachtet werden (Williams et al. 2002). Insgesamt stieg in der amerikanischen Bevölkerung durch die obligatorische Anreicherung der Folatspiegel an und der Homocysteinspiegel sank (Jacques et al. 1999b). Im Jahr des Anreicherungsbeginns (1998) sank die Zahl der tödlichen Herzinfarkte und Schlaganfälle um ca. 25.000 Fälle (3,4 %) im Vergleich zum Jahr davor (Oakley 2002).

In Kanada, wo die gleichen Anreicherungsbestimmungen wie in den USA gelten, ist seit Anreicherungsbeginn ein Rückgang der offenen Neuralrohrdefekte um 54 % feststellbar (Persad et al. 2002, Ray et al. 2002).

Eine neue Studie zur Evaluierung der Anreicherungspraxis in den USA und Kanada kommt zu dem Schluss, dass die verpflichtende Anreicherung von Mehl mit Folsäure eine der bedeutendsten öffentlichen Gesundheitsinterventionen zur Reduktion von Neuralrohrdefekten darstellt (Berry et al. 2010).

In Ungarn werden seit 1998 160 µg Folsäure, 0,8 µg Vitamin B₁₂ und 880 µg Vitamin B₆ pro 100 g zu Mehl, welches der Brotherstellung dient, zugesetzt. Damit wird bei einem Verzehr von 200 g Brot pro Tag die Folsäurezufuhr um ca. 200 µg erhöht. Auch in Chile erfolgt seit dem Jahr 2000 eine Anreicherung des Weizenmehls mit 220 µg Folsäure pro 100 g. Bei einem Verzehr von 200 g Brot am Tag werden auf diesem Weg etwa 360 µg Folsäure aufgenommen (Koletzko und Piertrzik 2004b).

Obwohl hier über die Höhe der zugesetzten Menge und einer möglichen Maskierung eines Vitamin B₁₂-Mangels diskutiert wird (Wright et al. 2001), konnte bereits nach 6 Monaten der Anreicherung auf breiter Basis eine Erhöhung des Folsäurepiegels und eine Senkung des Homocysteinspiegels erreicht werden (Hirsch et al. 2002).

In einigen Ländern, wie Australien und Großbritannien, erfolgt die Anreicherung von Mehlen auf freiwilliger Basis. Auch in der romanischen Schweiz wird das Brotmehl von einem Großmüllereibetrieb freiwillig mit 300 µg Folsäure pro 100 g angereichert. Hier existiert auch eine Arbeitsgruppe der Eidgenössischen Ernährungskommission der Schweiz, die „Folsäure-Prophylaxe“, die sich für eine Anreicherung eines Grundnahrungsmittels als eine effektivste Form der Prophylaxe ausspricht. In diesem Rahmen wird empfohlen, pro kg Mehl 3 mg Folsäure und 10 µg Vitamin B₁₂ zuzusetzen. So soll unter Berücksichtigung von Verlusten eine tägliche Zufuhr von 275 µg Folsäure und 1 µg Vitamin B₁₂ gewährleistet werden, wenn 140 g Mehl pro Tag konsumiert werden (Baerlocher et al. 2002).

Eine generelle Anreicherung des (Back)mehles per Gesetz wie in anderen Ländern ist in Deutschland aufgrund der Befürchtung der Überschreitung des „tolerable upper intake levels“ nicht zu erwarten. Dennoch gibt es einige Lebensmittel, die auf freiwilliger Basis durch die Hersteller angereichert werden. Dazu gehören z. B. Frühstückscerealien, Säfte, Getränkpulver, Tee, einige Brotsorten bzw. Brotbackmischungen, verschiedene Süßigkeiten, Milchprodukte und Salz (Burger et al. 2004). Seit 2009 wird durch die Handelskette LIDL ein angereichertes Mehl angeboten (Presseportal: Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit 2009). Die zugesetzten Mengen an Folsäure schwanken in den einzelnen angereicherten Lebensmitteln, da keine rechtlich verbindlichen Regelungen existieren (Burger et al. 2004). Insofern ist die Folsäurezufuhr über angereicherte Lebensmittel in der deutschen Bevölkerung nur schwer kalkulierbar. Einzig durch die Nährwertkennzeichnungsverordnung wird festgelegt, dass mindestens 15 % der angegebenen Tagesdosis in 100 g bzw. 100 ml enthalten sein müssen, sofern bei der Kennzeichnung eines Lebensmittels gezielt auf Folsäure hingewiesen wird. Die Tagesdosis beträgt laut Empfehlung der Europäischen Union 200 µg Folsäure pro Tag (Nährwertkennzeichnungsverordnung 1994). Dabei darf aber das Dreifache der empfohlenen Tagesdosis nicht überschritten werden (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt). Allerdings unterscheiden sich die regional

oder traditionell bedingten Verzehrsmuster der angereicherten Lebensmittel in der Bevölkerung. Eine flächendeckende und zielgruppengerechte Verbesserung der Folatezufuhr in Deutschland ist daher unter den gegebenen Voraussetzungen nicht zu erwarten. Eine Anreicherung von bestimmten Grundnahrungsmitteln könnte aber die Situation grundlegend verbessern (Koletzko und Pietrzik 2004b, Tönz 2002).

Im Zusammenhang mit der Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure wird immer wieder das Problem der Überdosierung angesprochen. So wurden bei einer täglichen Aufnahme von 15 mg/Tag Folsäure über einen Zeitraum von einem Monat Effekte wie Schlafstörungen, Reizbarkeit, Depressionen oder gastrointestinale Symptome beobachtet (Schauder und Ollenschläger 2006). Bei einer täglichen Aufnahme von 10 mg über 5 Jahre wurden hingegen keine Nebenwirkungen festgestellt (Stanger et al. 2003).

Dennoch könnte bei einer hochdosierten Gabe von Folsäure die Gefahr der Maskierung eines Vitamin B₁₂-Mangels, der mit einer megaloblastischen Anämie und irreversiblen neurologischen Störungen einhergeht, bestehen. Sollte gleichzeitig ein Vitamin B₁₂- und Folatmangel bestehen, können ab einer Einnahme von 5 mg Folsäure die identischen hämatologischen Symptome verbessert werden, aber die neurologischen Symptome eines Vitamin B₁₂-Mangels dadurch nicht verhindert werden (Weißborn et al. 2005, IOM 2000, SCF 2000). Die Gefahr der Maskierung eines Vitamin B₁₂-Mangels ist jedoch eher bei älteren Personen (> 60 Jahre) mit chronischer atrophischer Gastritis zu erwarten. Um dieser Problematik gerecht zu werden, hat das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) einen „tolerable upper intake level“ von 1 mg synthetischer Folsäure/Tag festgelegt. Diese Aufnahmemenge gilt auch bei lebenslanger Zufuhr als sicher (Stanger et al. 2003, Schauder und Ollenschläger 2006). Festgelegt durch das Scientific Committee on Food der Europäischen Kommission (SFC, seit Mai 2003 European Food Safety Authority EFSA), existiert für Europa ebenfalls ein Upper Safe Level of Intake von 1 mg synthetischer Folsäure pro Tag (SFC 2000). Für die Zufuhr von Nahrungsfolat gelten keine Begrenzungen (DACH-Referenzwerte 2000). Auch nach der britischen Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM 2003) gilt die tägliche Zufuhr von 1,50 mg Gesamtfolat aus Supplementen und Nahrung als sicher. Zudem geht man davon aus, dass auch

bei der Risikogruppe der älteren Personen der Nutzen einer Anreicherung größer wäre als das Risiko der Maskierung eines Vitamin B₁₂-Mangels (Tucker et al. 1996a). Zur Absicherung des Risikos wäre als zusätzliche Option die gleichzeitige Anreicherung von Folsäure und Vitamin B₁₂ denkbar.

Zur Diskussion steht auch ein Zusammenhang zwischen Folsäureanreicherung und Epilepsie. So können überhöhte Folsäuregaben von täglich mehr als 1 mg zur Abschwächung der Wirkung von Antiepileptika führen (Bässler et al. 2002). Allerdings kann man heute davon ausgehen, dass von zusätzlichen Folatgaben unter Berücksichtigung der festgelegten Sicherheitslevel keine Gefahr ausgeht (Reynolds und Silleneder 2002).

Die früher vermuteten Zusammenhänge zwischen Folatanreicherung und dem Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften konnten in Studien nicht belegt werden; auch die perikonzeptionelle Gabe von Folsäure führt nicht zu einer Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften (Ericson et al. 2001, Czeizel und Dudas 1992, Li et al. 2003, FDA 2003).

Den bisher diskutierten Hinweisen auf die Reduktion des Risikos verschiedener Krebserkrankungen durch optimale Folatzufuhr steht die Möglichkeit einer Risikoerhöhung von Krebserkrankungen durch Anreicherungsmaßnahmen gegenüber. Wissenschaftlich fundierte Hinweise auf Erhöhung eines Risikos von Krebserkrankungen bei hohen Folataufnahmen sind aber derzeit nicht bekannt (Krawinkel et al. 2006b). Studien an Ratten und Mäusen mit unphysiologisch hohen Dosen an Folsäure ergaben eine Förderung der Entstehung und Progression eines kolorektalen Karzinoms bei bereits bestehenden mikroskopischen Neoplasmen (Krawinkel et al. 2006b). In einer Humanstudie beschreiben Cole et al. (2007) bei Patienten, die 1 mg Folsäure pro Tag einnahmen und kurz davor kolorektale Adenome hatten, eine Tendenz zu einem höheren Risiko für das Entstehen von drei oder mehr Adenomen und von nicht-kolorektalen Karzinomen. Signifikant war dieses Ergebnis allerdings nicht und trat auch nur bei jenen Patienten auf, die genetische Vorbedingungen für kolorektale Adenome hatten. Mason et al. (2007) berichten über einen zeitlichen Zusammenhang der obligatorischen Anreicherung von Mehl mit Folsäure in den USA sowie in Kanada mit der Anzahl diagnostizierter Darmkrebsfälle. Zu bedenken ist dabei aller-

dings, dass sich die Krebsdiagnostik in den letzten Jahren massiv verbessert und intensiviert hat, so dass die Ergebnisse der Studie wohl eher auf die diagnostischen Fortschritte zurückzuführen sind. Berücksichtigt man ferner, dass die Entwicklung von Darmkrebs sehr lange dauert, bis er diagnostiziert werden kann, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass bereits nach wenigen Jahren der Supplementation ein potentieller Anstieg der Darmkrebsrate messbar ist. Eine schwedische Humanstudie kam zu dem Schluss, dass möglicherweise nur die Höhe und der Zeitpunkt der Intervention die karzinogene Wirkung ausmacht (Krawinkel et al. 2006b, Kim 2006). Jüngste Veröffentlichungen zur EPIC-Studie lassen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Folsäurespiegel und dem Risiko für kolorektale Karzinome erkennen (Eussen et al. 2010).

2009 wurden von Figueiredo et al. eine Studie veröffentlicht, wonach die regelmäßige Aufnahme von 1 mg Folsäure das Risiko für Prostatakrebs erhöht. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den bereits oben erwähnten Beobachtungen, aus denen hervorgeht, dass Männer, welche gut mit Folsäure versorgt sind, ein deutlich niedrigeres Risiko für Prostatakrebs haben (Pelucchi et al. 2005). Möglicherweise beruht das widersprüchliche Ergebnis darauf, dass es kein Vorscreening durch rektale Untersuchung für bereits bei Versuchsbeginn vorhandene Prostatavergrößerungen gab, zudem ist die geringe Zahl von Prostatakarzinomen in den Untersuchungsgruppen keine solide Basis zur Berechnung des Risikoanstiegs, wie die Autoren selbst einräumen (Pietrzik 2009).

Auch aus der aktuellen Meta-Analyse von Clarke et al. (2010) geht hervor, dass eine Supplementation mit Folsäure in Dosen bis zu 40 mg pro Tag, also etwa dem 10fachen der empfohlenen täglichen Aufnahme, nicht zu einer Erhöhung der Krebsinzidenz führt. Allerdings ergab diese Meta-Analyse auch keinen Hinweis auf eine Reduktion des Auftretens von Krebserkrankungen durch eine Folatsupplementation.

Nach bisheriger Datenlage kann also eine Folsäure-Supplementation nur bei einem vorliegenden Mangel vor der Entstehung bestimmter Krebsarten schützen. Aufgrund dessen empfiehlt der Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit (2007) eine ausreichende Folsäureversorgung, um frühzeitig der Entstehung von Krebszellen vorzubeugen.

1.2 Folsäureanreicherung in Fleischwaren

Der Verzehr von Fleisch und Wurstwaren in Deutschland lag im Jahr 2009 pro Kopf bei 60,5 kg, rund die Hälfte davon, nämlich 30,4 kg oder 83 g täglich, waren Verarbeitungsprodukte wie Schinken, Würste, Pasteten und andere Fleischerzeugnisse. Davon entfielen wiederum rund 34 g auf Brühwurst (Wiener, Bockwurst, Jagdwurst u. a.) sowie 15 g auf Rohwurst, hier im Wesentlichen auf Salami (Statistisches Bundesamt 2010, Deutscher Fleischerverband Geschäftsbericht 2010).

In Anbetracht dieser Größenverhältnisse schien es sinnvoll, die Möglichkeiten einer Folsäureanreicherung in Fleischerzeugnissen zu untersuchen. Dabei sollten sowohl die technologischen als auch die ernährungsphysiologischen Effekte einer genaueren Prüfung unterzogen werden.

Nachdem bei Brüh- und Kochwürsten jeweils mit höheren Temperaturen und Zerkleinerungsgraden gearbeitet wird, wurden die Untersuchungen auf die Herstellung von Rohwurst begrenzt. Nach verschiedenen handwerklich orientierten Versuchschargen mit unterschiedlichen Folat-Anreicherungsstufen wurde eine naturgereifte Salami entwickelt, welche den geschützten Namen „Folsami“ erhielt.

Die in zwei Verzehrstudien ermittelten physiologischen Parameter sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Zum besseren Verständnis der Thematik soll aber auch kurz auf die Untersuchungen zur Produktentwicklung eingegangen werden.

Der Name „Folsami“ leitet sich aus der Kombination der Begriffe „Folsäure“ und „Salami“ ab. Es handelt sich dabei um eine Salami, die mit synthetischer Folsäure angereichert ist. Die Rohwurst enthält im Endprodukt ca. 800 µg Folsäure pro 100 g Wurst. Bei einem Wurstverzehr von rund 50 g pro Tag kann damit der Tagesbedarf an Folsäure gedeckt werden. Nachdem der o. g. tägliche Verzehr an Rohwurst alle Alters- und Aktivitätsstufen umfasst, wäre durch eine supplementierte Rohwurst gerade in den mittleren Altersstufen ein durchaus spürbarer Beitrag zur Verbesserung der Folsäurezufuhr zu erwarten.

Zu den ernährungsphysiologischen Vorteilen kommen bei der „Folsami“ auch technologische Vorteile bei Herstellung, Lagerung und Vertrieb. So kommt es durch die Zugabe der Folsäure zu einer signifikanten Beschleunigung des Reifungsprozesses, welcher gleichzeitig wesentlich stabiler und sicherer abläuft als unter den herkömmlichen Bedingungen (Abb. 3). Ein Auftreten von Fehlfabrikaten kann praktisch ausgeschlossen werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Folsäure als Wachstumsfaktor sehr positiv auf das Wachstum der für die Rohwurstreifung unabdingbaren Mikroorganismen (Mikrokokken, Lactobazillen) auswirkt. Das Wachstum und die Vermehrung der positiven Mikroorganismen werden durch die Folsäurezugabe deutlich erhöht mit der Folge, dass die Fermentationsprozesse wesentlich schneller und stabiler ablaufen als bei der herkömmlichen Rohwurstherstellung. Auch werden negative Mikroorganismen durch einen Verdrängungseffekt bis zur Bedeutungslosigkeit reduziert. Natürlich vorkommende Schwankungen in der Rohwurstmasse können somit wesentlich besser ausgeglichen werden. Die gezielte Beigabe von Folsäure zum Brät führt dadurch zu einer erheblichen Verbesserung des Qualitätsstandards.

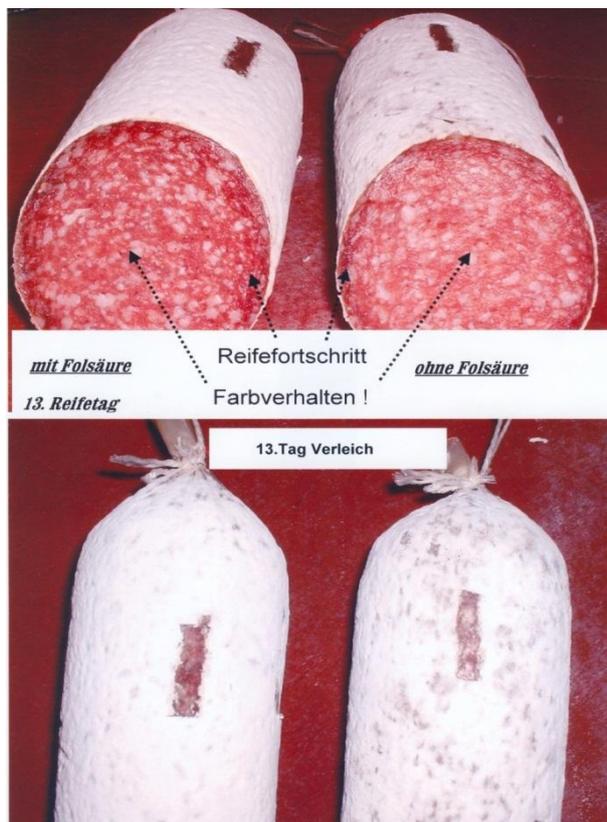


Abbildung 3: Dokumentation des Reifefortschritts bei Einsatz der Folsäure

Die Zugabe von Starterkulturen kann verringert oder es kann komplett darauf verzichtet werden. Werden 20 % der herkömmlichen Menge an Starterkulturen (laut Herstellerangaben) zusammen mit der Folsäure eingesetzt, so entspricht die Reifegeschwindigkeit einer 100%igen Zugabe von Starterkulturen. Bei einer natürlich ablaufenden Reifung, in der keine Starterkulturen zum Einsatz kommen, erfolgen die Fermentationsprozesse je nach Ausgangsmaterial und natürlicher Mikroorganismenflora durch die Zugabe der Folsäure wesentlich schneller. Daher kann man weitgehend auf teure und hoch technisierte Reiferäume verzichten, wie sie inzwischen bei der Rohwurstherstellung üblich sind.

Der Einsatz der Folsäure bei der Rohwurstherstellung kann somit zu einer deutlichen Verringerung von Fehlfabrikaten und Verlusten und darüber hinaus auch zu einer Verringerung der Energie- und Lagerhaltungskosten beitragen. Der positive Effekt auf die Qualität des Produktes verbessert auch die Fähigkeit zur Langzeitlagerung und vereinfacht damit die Herstellung von lange gereiften Premiumprodukten. Die Qualität des Produktes beinhaltet zudem deutlich verbesserte sensorische Eigenschaften speziell im Hinblick auf die Bildung eines anspruchsvollen und typischen Rohwurstaromas. Ferner kommt es zu einer schnelleren und gleichmäßigen Farbbildung und -haltung sowie zum schnelleren Erreichen der Schnittfestigkeit.

Die Entwicklungsarbeiten zur „Folsami“ begannen im Jahre 2001. Ausgangspunkt war die Überlegung, dass bei einer allgemeinen Unterversorgung mit Folaten insbesondere jene Bevölkerungsgruppen besser erreicht werden müssen, die weniger Interesse an einer gesunden und damit folatreichen Ernährung zeigen. Insgesamt ist diese Ernährungsweise geprägt von einer ungenügenden Aufnahme von Obst, Gemüse und Vollkornprodukten bei oft gleichzeitiger energetischer Überversorgung (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2008, Max Rubner Institut und Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2008). Durch eine Anreicherung von „gesunden“ Lebensmitteln wäre diese breite Zielgruppe nicht erreichbar, dagegen stößt hier eine Rohwurst wohl auf eine wesentlich höhere Akzeptanz.

Fleisch und Wurst liefern aber auch dem Organismus wichtige Proteine und Mikronährstoffe wie Eisen, Zink oder Vitamin B₁₂, ihr Konsum ist aber häufig auch mit einer

hohen Fettaufnahme vergesellschaftet. Aus diesem Grund empfiehlt die DGE, den Konsum von Fleisch und Fleischprodukten auf 300 bis 600 g/Woche einzuschränken (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2004b). Im Gegensatz dazu steht der tatsächliche Konsum mit rund 60 kg/Jahr. Eine Abnahme des Wurstkonsums kann im Laufe der vergangenen Jahre nicht festgestellt werden, es werden gleichbleibend hohe Mengen dieser Produkte gekauft und somit vermutlich auch verzehrt.

Die Ernährungskultur in der Bevölkerung scheint relativ gefestigt zu sein. Dies lässt sich auch am Beispiel des Obst- und Gemüsekonsums erkennen, wobei aus der Nationalen Verzehrsstudie II hervorgeht, dass die wünschenswerten Verzehrsmengen von 400 g Gemüse und 250 g Obst am Tag deutlich unterschritten werden (Max Rubner Institut und Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2008). Die Anreicherung von Wurst mit Folsäure scheint im Endeffekt wesentlich erfolversprechender als die jahrelange Propagierung von bestens abgesicherten wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Als Ausgangsrezeptur wurde das herkömmliche Rezept der Partner-Fleischerei (Gerold Hinkeldey, Querfurt) für Salami verwendet. Neben der üblichen Menge an Starterkultur wurden 20 mg Folsäure/kg Wurstbrät eingesetzt. Schon bei der ersten Produktionscharge war die Reifebeschleunigung feststellbar und damit der Grundstein für die weitere technologische Entwicklung gelegt. Die technologischen Vorteile des Folsäurezusatzes bezüglich der Reifebeschleunigung entsprachen einer Neuentwicklung und veranlassten, das Verfahren am 10.12.2003 über die ESA Patentverwertungsagentur Sachsen-Anhalt GmbH (Magdeburg) und die Hochschule Anhalt zum europäischen und internationalen Patent mit der Bezeichnung „Verfahren zur Herstellung von Rohwurst mit beschleunigtem Reifeprozess“ anzumelden. Unter der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 2004/066755 wurde das Patent am 12.08.2004 international bekannt gemacht.

Der Herstellungsprozess der „Folsami“ entspricht im Wesentlichen den Produktionsschritten herkömmlicher Salami, sie wird auf Basis bekannter Rezepturen und Leitsätze für die Rohwurstherstellung produziert. Entsprechend der europäischen Patentschrift werden zur Herstellung der „Folsami“ 4 bis 25 mg/kg Rohwurstmasse (be-

vorzugt 10 mg/kg Rohwurstmasse) synthetische Folsäure im Arbeitsschritt der Gewürzzugabe (mit oder ohne Starterkultur oder reduzierter Menge an Starterkultur) nach der Zerkleinerung von Magerfleisch im Kutter hinzugefügt. Dabei ist darauf zu achten, dass sich die Gewürze mit der Folsäure gleichmäßig verteilen. Es folgt die Zugabe und Zerkleinerung von Speck sowie die Vermengung mit Nitritpökelsalz, wobei das Wurstbrät nach ca. 20 Minuten eine entsprechende Bindung entwickelt. Im Anschluss erfolgt die Abfüllung in Naturwursthüllen und eine 24-stündige Lagerung bei ca. 16°C und ca. 90 % Luftfeuchte. Nach dieser Zeit erfolgt eine Änderung des Temperatur- und Luftfeuchteregimes auf ca. 23°C und ca. 73 % Luftfeuchte. Bei diesen Reifungsbedingungen vermehren sich die Mikroorganismen und die Milchsäureproduktion kommt in Gang. Gleichzeitig werden spezifische natürliche Aromastoffe gebildet und es kommt zur Umrötung. Nach ca. 2 ½ Wochen ist die Wurst verzehrsfähig.

Der Folsäuregehalt der auf diese Weise produzierten Rohwurst reduziert sich im Verlauf der Reifung, da die milchsäureproduzierenden Mikroorganismen das Vitamin verstoffwechseln. Beim Einsatz von 20 mg synthetischer Folsäure pro kg Rohwurstmasse findet eine Reduktion der Folsäure um circa 60 % statt. Im verzehrsfähigen Endprodukt sind ca. 8 mg Folsäure je kg „Folsami“ enthalten, also 800 µg Folsäure/100 g Wurst.

Die Technologie der Folsäureanreicherung wurde für weitere Rohwurstprodukte adaptiert und dabei eine Reihe von Produktions- und Qualitätskriterien geprüft. Im Einzelnen wurden die Folsäurekonzentration, Konzentration an Starterkulturen, Herstellungstechnologie (mit/ohne Starterkulturen), Einsatz unterschiedlicher Kaliber, Verwendung verschiedener Würzungen, Variationen im Fettgehalt, der Einsatz verschiedener Fleischsorten (Schwein, Rind, Schaf) sowie die Entwicklung einer streichfähigen Variante variiert und untersucht. Bei den durchgeführten Probeproduktionen kam es nie zu Ausschussprodukten oder Fehlchargen. Als Qualitätsparameter wurden im Endprodukt jeweils der subjektive Reifegrad, der pH-Wert-Verlauf, die Farbgebung und das Farthaltevermögen ermittelt. Dabei war es möglich, die bei der „Folsami“ festgestellten positiven Wirkungen auch für andere Rohwurstprodukte wie Cervelatwurst, streichfähige Rohwurst, Minisalami, Knackwurst (frische Mettwurst), Schlackwurst, fettreduzierte Varianten oder Rinds- und Lammsalami abzusichern.

2 PROBLEMSTELLUNG

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen zu den human-physiologischen Auswirkungen des Verzehrs von angereicherter Rohwurst. Auf die Entwicklung und Technologie der verwendeten angereicherten Rohwurst wird nur insoweit eingegangen, als dies zum besseren Verständnis der Gesamtproblematik notwendig ist.

Zur Beurteilung der physiologischen Reaktionen und der entsprechenden ernährungsphysiologischen und klinischen Parameter wurden 2 Untersuchungsreihen mit verschiedenen Probanden durchgeführt. Jeder Teilnehmer an der Studie hatte nach der Erhebung der Eingangsdaten und der Basiswerte 5 mal wöchentlich eine vorgegebene Menge an „Folsami“ über einen bestimmten Zeitraum zu verzehren.

Vor, während und nach der Verzehrperiode wurden von den Probanden die Ernährungsgewohnheiten, allgemeine somatische und gesundheitsrelevante Merkmale sowie klinische Parameter mit einem Bezug zur Resorption und zum Stoffwechsel von Folsäure erfasst. Die Blutentnahmen erfolgten an vorgegebenen Terminen durch approbiertes Personal. Alle Teilnehmer an der Studie wurden mehrfach schriftlich und mündlich über sämtliche Aspekte der Untersuchungen und die Behandlung der Daten aufgeklärt.

Trotz einer ausführlichen Planungs- und Informationsarbeit sind derartige Untersuchungen von vielfältigen Abweichungen gekennzeichnet. So musste bereits bei der Auswahl des Personenkreises mit stärkeren Schwankungen in Bezug auf Alter, Geschlecht oder Ernährungsgewohnheiten gerechnet werden. Auch konnten die während der Studie vorgegebenen Termine nicht ohne weiteres von jedem Teilnehmer eingehalten werden. Durch Erkrankungen während der Untersuchungsperiode war es einzelnen Teilnehmern nicht möglich, bis zum vorgegebenen Ende an der Untersuchung erfolgreich teilzunehmen. Auch während der Studie konnten technische oder personelle Engpässe auftreten oder einzelne Teilnehmer zeitweise an der Stu-

dienteilnahme verhindern. Diese Umstände werden relativ unbedeutend, wenn eine entsprechend hohe Anzahl an vollständigen Datensätzen für eine bestimmte Gruppe zur Auswertung zur Verfügung steht. Sie gewinnen allerdings sehr schnell an Bedeutung, je mehr sich die Zahl auswertbarer Datensätze in einzelnen Untergruppen reduziert. Derartige Abweichungen von einem idealen Verteilungsmuster müssen bei der Auswertung besonders berücksichtigt werden. Dabei muss abgewogen werden, ob bestimmte Signifikanzgrenzen im Rahmen von Varianzanalysen oder Zeitreihenvergleichen als konkretes Ergebnis oder nur als Hinweise auf bestimmte Zusammenhänge verstanden werden können. Die bei der Planung in idealer Weise angepeilte gleichmäßige Verteilung hat sich auch im vorliegenden Material nicht konsequent einhalten lassen. Allerdings muss positiv vermerkt werden, dass die für die Folsäurewirkung besonders wichtige Probandengruppe der jungen Frauen in beiden Versuchsserien sehr stark repräsentiert war. Dagegen war die Gruppe der älteren Männer am Gesamtmaterial und im Verhältnis zum Anteil an der Gesamtpopulation deutlich unterrepräsentiert. Neben diesen evidenten Aspekten sind aber auch eine Reihe von schwer einschätzbaren Faktoren zu berücksichtigen: Wurden die vorgegebenen Mengen an „Folsami“ auch in vollem Umfang verzehrt? Gab es nicht berichtete Ernährungsumstellungen, beispielsweise im Fall einer früheren routinemäßigen Folsäureeinnahme?

Das experimentelle Design entsprach einer Blindstudie mit zufälliger Verteilung innerhalb von Geschlecht und Altersklassen. Die Zuordnung zur Test- oder Kontrollgruppe, respektive Verum- oder Placebogruppe, wurde erst bei der Auswertung aufgedeckt, so dass weder die Probanden noch das Betreuungspersonal noch das Personal bei der Datenerhebung die Zuordnung kannte.

Mit der Studie sollten grundsätzlich folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie wirkt sich ein regelmäßiger Verzehr von folsäureangereicherter Rohwurst auf den Serum-Folatspiegel aus?
2. Welchen Einfluss hat der Verzehr einer üblichen Portion „Folsami“ auf den Serum-Homocysteinspiegel?

-
3. Wie lange hält die Wirkung einer regelmäßigen Folsäuresupplementierung an?
 4. Von welchen direkten Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter, BMI, Rauchen, Ausgangsspiegel) wird die Dynamik der Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein bestimmt?
 5. Lassen sich aus den Ernährungsprotokollangaben der Probanden Wechselwirkungen in Bezug auf die Absorption und Metabolisierung von supplementierter Folsäure ableiten?
 6. Wie ist die Qualität der „Folsami“, insbesondere die Folsäurekonzentration zu bewerten?

3 MATERIAL UND METHODEN

Eingangs wird kurz vorgestellt, wie die technologischen, ernährungsphysiologischen und sensorischen Eigenschaften der „Folsami“ entwickelt und ermittelt wurden. Sodann wird die Entwicklung und Durchführung der Blindstudien einschließlich Erfassung der somatischen Daten und Verzehrsgewohnheiten dargestellt. In einem weiteren Abschnitt wird auf die Messung der humanphysiologischen Parameter eingegangen. Schließlich werden die Auswertungsverfahren und die verwendeten Programme vorgestellt.

3.1 Chemisch-physikalische Eigenschaften der „Folsami“

Zur Charakterisierung der angereicherten Rohwurstvarianten wurden Untersuchungen zum Reifeverlauf, zu den Nährwerten und zur Sensorik durchgeführt. In einer ersten Serie (März 2009) wurden Unterschiede der pH-Wert-Entwicklung bei unterschiedlichem Folsäurezusatz und verschiedenen Rohmaterialien getestet. In einer zweiten Serie (August 2009) wurde ohne und mit verschiedenen Zusätzen an Starterkulturen und unterschiedlichen Folsäurekonzentrationen gearbeitet. Die dabei entwickelte Standardrezeptur ist im Anhang 1 beschrieben.

3.1.1 Reifungsverlauf

Mikrobiologisch sind die ersten Reifetage ausschlaggebend für den gesamten Reifungsprozess und damit für die technologische und sensorische Qualität der Wurst. Der pH-Wert sollte relativ schnell von durchschnittlich 5,6 auf 5,0 bis 5,3 abgesenkt werden. pH-Werte unter 5,5 bewirken die Gerinnung des Fleischeiweißes, führen zu einer Verfestigung der Rohwurstmasse und bewirken mit zunehmender Trocknung die Schnittfestigkeit. Ein späterer pH-Wert-Anstieg ist bei einem a_w -Wert von unter 0,86 geschmacklich durchaus erwünscht. Herkömmlicherweise wird die pH-Wert-Entwicklung über die Art und Zusammensetzung des Rohmaterials, Zuckerzusatz, Art und Menge der Starterkulturen sowie die Temperaturführung gesteuert (Keim 1999).

Der pH-Wert wurde in den verschiedenen folsäureangereicherten Wurstvarianten jeweils am Tag der Produktion und dann täglich bis zur Einstellung einer pH-Konstanz gemessen, was etwa einer Reifezeit von 14 Tagen entsprach. Die Messung erfolgte mittels einer Einstichelektrode mit einem Einhandgerät (Einhand-pH/Temperatur-Meßgerät testo 205, Testo AG, D-79853 Lenzkirch) in den Reifungsräumen. Es wurden jeweils Mehrfachmessungen durchgeführt, welche dann direkt über das PASW-Programm ausgewertet wurden.

3.1.2 Nährwerte

Die entwickelten Rohwurst-Varianten wurden jeweils auf den Energie-, Wasser-, Fett- und Eiweißgehalt untersucht.

Der physikalische Energiegehalt wurde durch Kalorimetrie mit dem IKA-Kalorimetersystem C 4000 A (IKA® Werke GmbH & Co. KG, D-79219 Staufen) adiabatisch bestimmt. Vorweg wurde das Kalorimetersystem durch Verbrennen einer Bezugssubstanz (Benzoessäure) kalibriert (Janke & Kunkel GmbH & Co. KG 1994).

Die Gehalte an Wasser, Rohfett und Roheiweiß wurden mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIR) ermittelt. Mit dieser kostengünstigen Analysenmethode können die Ergebnisse schnell und ohne größere Probenaufbereitung ermittelt werden. Die Genauigkeit des Verfahrens liegt im Bereich der Referenzanalytik mittels nass-chemischer Methoden. Zum Einsatz kam das NIR-Spektrometer DA 7200 (Perten Instruments AB, Huddinge, Schweden). Zur Messung wurde die jeweilige „Folsami“-Variante in 2 x 2 mm kleine Würfel geschnitten. Es wurden Mehrfachbestimmungen durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt.

3.1.3 Sensorik

Wichtige sensorische Eigenschaften der entwickelten folsäureangereicherten Salamivarianten sind das Aussehen, der Geruch, der Geschmack und die Textur. Senso-

rische Tests sind zur Feststellung spezieller Qualitätsstufen oder der Verbraucherakzeptanz unentbehrlich. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kam es vor allem auf die Feststellung von geschmacklichen Unterschieden zwischen folsäureangereicherter Wurst und herkömmlicher Wurst an. Ferner sollten potentielle Unterschiede zwischen einzelnen „Folsami“-Varianten geprüft werden.

Es wurden sowohl Diskriminierungsprüfungen (Unterschiedsprüfungen) als auch deskriptive Prüfformen angewandt:

- Die paarweise Vergleichsprüfung auf Bevorzugung wurde bei Prüfproben angewandt, welche sich nur gering bis kaum voneinander unterscheiden. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Signifikanztabellen für zweiseitige paarweise Vergleichsprüfungen (Buchecker 2008).
- Die Charakterisierung von Merkmalseigenschaften wie Aussehen/Farbe, Aussehen/Form, Geruch, Geschmack und Textur erfolgte durch eine einfach deskriptive/beschreibende Prüfung (Liptay-Reuter und Ptach 1998, Busch-Stockfisch 2010).
- Die Prüfung der speziellen Qualitätsstandards wurde entsprechend der Qualitätsprüfungsnormen der Deutsche Landwirtschaftsgesellschaft e.V. (DLG) nach einem 6-Punkte-Schema durchgeführt.
- Bei den Rangordnungsprüfungen mussten die Prüfer jeweils 3 Proben nach Beliebtheit sortieren.
- Bei den Duo-Trio-Tests wurden jeweils ein Probenpaar und eine Kontrollprobe, welche mit einer Probe des Probenpaars identisch war, miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte über Signifikanztabellen für binominal verteilte Werte zur Duo-Trio-Prüfung auf Unterschiede (Liptay-Reuter und Ptach 1998, Busch-Stockfisch 2010).
- Beim merkmalsbezogenen Paarvergleich (2-AFC-Test = 2-Alternative-Forced-Choice-Test) wurden jeweils 2 Proben in einem spezifischen Attribut direkt miteinander verglichen.

Für die verschiedenen Testreihen konnten bis zu 88 Testpersonen akquiriert werden. Alle sensorischen Untersuchungen wurden in speziellen Prüflaboren mit Einzelprüfplätzen in Form von Sensorikkabinen durchgeführt (Buchecker 2008). Die relativ aufwändigen sensorischen Prüfungen und deren statistische Interpretation werden

im Ergebnisteil nur knapp und insoweit behandelt, als es zum Verständnis der gesamten Untersuchungsmaterie notwendig erscheint.

3.2 Methodik der Verzehrstudie

Der wesentliche Aspekt einer Folsäure-Anreicherung von Lebensmitteln ist deren positiver Einfluss auf den Folatstatus der Konsumenten. Nachdem es sich also bei der Folsäure um einen „gesunden Stoff“ und bei der Rohwurst um ein beliebtes Nahrungsmittel handelte, war die Akquirierung von Probanden nicht sehr schwierig. Damit waren auch die generellen physiologischen Effekte abzusichern. Hierzu war vorgegeben, dass sowohl die Konzentration an Folsäure in der „Folsami“ als auch die täglich einzunehmende Menge in einem mittleren Bereich liegen sollten. Dann sollten auch Alter, Geschlecht und Körperform (BMI) berücksichtigt werden. Die weiter zu erwartende Varianz der Werte sollte nach Möglichkeit weiteren Einflüssen wie Verzehrsgewohnheiten oder dem Rauchen zuzuordnen sein.

3.2.1 Konzept der Studie

Die Studie wurde als prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde Untersuchung konzipiert und durchgeführt. Mit einem derartigen Studiendesign wurden das Risiko einer Verzerrung und Verfälschung deutlich verringert sowie bewussten oder unbewussten Einflüssen auf das Studienergebnis vorgebeugt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über insgesamt 12 Wochen, in denen 6 Wochen lang von den Probanden sowohl die „Folsami“ (Versuchsgruppe) als auch eine nicht angereicherte Vergleichswurst (Kontrollgruppe) verzehrt wurden. Nach der 6. Studienwoche erfolgte eine 6-wöchige „Washout-Phase“, in der die Test- bzw. Vergleichsprodukte nicht mehr verzehrt wurden. Während dieser 12-wöchigen Studie wurde allen Probanden 4 Mal Blut abgenommen (Abb. 4).

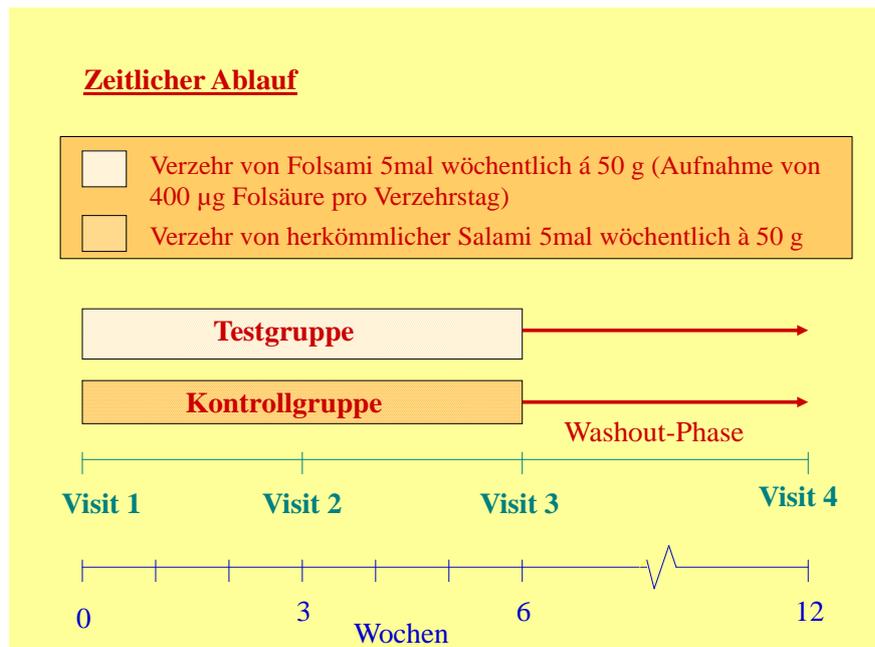


Abbildung 4: Ablaufschema der klinischen Studie

Nach diesem Schema wurde eine erste klinische Studie von Juni bis September 2006 und eine zweite von Januar bis April 2008 durchgeführt. Da in der Konzeption und praktischen Durchführung der Studien kein Unterschied bestand, werden nachfolgend die Studien zusammengefasst betrachtet.

3.2.2 Klinische Untersuchungen

Die Blutproben wurden sofort nach der Entnahme mit dem verschlüsselten Studien-code des jeweiligen Probanden gekennzeichnet, zentrifugiert, gekühlt und in Kühlboxen in das Untersuchungslabor gebracht. Die Zentrifugation der Blutproben erfolgte bei 3.000 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten. Dies geschah zur Verhinderung einer unkontrollierten Freisetzung von Homocystein aus den Erythrocyten während der Lagerung. Nach dem Zentrifugieren bleibt bei Temperaturen unter 4°C der Homocysteinspiegel über mehrere Tage stabil (Stanger 2004).

In jeder Probe wurden die Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein bestimmt. Dazu wurden der Glucosespiegel (mmol/l) und die folgenden Merkmale untersucht (kleines Blutbild):

- Leukozyten (Gpt/l)

- Erythrocyten (Tpt/l)
- Hämoglobin (g/dl)
- Hämatokrit (%)
- MCV (mean corpuscular/cell volume, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen) (fl)
- MCH (mean corpuscular/cellular hemoglobin, mittleres korpuskuläres Hämoglobin) (pg)
- MCHC (mean corpuscular/cellular hemoglobin concentration, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) (g/dl) und
- Thrombocyten (Gpt/l)

Die Entnahme der Blutproben erfolgte durch approbiertes Personal aus der Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH.

Durch die zeitliche Platzierung der Blutabnahme sollte der Status der Serumspiegel vor, während und unmittelbar nach der 6-wöchigen Einnahme sowie nach einer weiteren 6-wöchigen Abklingperiode ermittelt werden.

Die Untersuchungen der Blutproben nahm das Medizinisch-Diagnostische Labor Halle vor, welches nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert ist. Folat und Homocystein wurden aus Serum bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte in Serum-Röhrchen mit Trenngel. Der Blutglukosewert sowie die Daten des kleinen Blutbildes wurden aus EDTA-Blut gewonnen.

Folat (ng/ml) wurde mittels kompetitiven Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) am ROCHE MODULAR ANALYTICS E170 (F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basel, Schweiz) bestimmt. Genutzt wurde Folate-III-Reagenz. Folat im Serum konkurriert dabei mit zugesetztem biotinyliertem Folat um die Bindungsstellen an mit Ruthenium-Komplex markierten Folat-Bindungsproteinen. Der Test misst im Bereich zwischen 0,640 ng/ml bis 20 ng/ml. Proben mit Folatkonzentrationen über dem Messbereich wurden manuell mit Elecsys Diluent Universal im Verhältnis 1:2 verdünnt. Die Präzision des Tests liegt zwischen 2,0 und 16,0 % des Gesamt-VK. Homocystein ($\mu\text{mol/l}$) als Gesamt-L-Homocystein wurde im Serum mittels Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMVA) mit dem Abbott Architect i2000SR

(Abbott Deutschland, D-65205 Wiesbaden) und Architect Homocysteine bestimmt. Dabei wird Homocystein aus der Probe durch Dithiothreitol zu freiem Homocystein reduziert. Dieses wird durch die Reaktion des rekombinanten Enzyms S-Adenosyl-Homocystein-Hydrolase bei Adenosinüberschuss zu S-Adenosyl-Homocystein umgewandelt und konkurriert mit dem akridiniummarkierten S-Adenosyl-Cystein um den partikelgebundenen monoklonalen Antikörper. Im Anschluss erfolgen ein Waschschriff und die magnetische Separierung. Dann werden die Pre-Triggerlösungen und die Triggerlösung zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Die Chemilumineszenzreaktion wird ausgelöst und in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen. Der Messbereich liegt zwischen 1,00 µmol/l und 50,00 µmol/l. Die Präzision liegt bei ≤ 10 % Gesamt-VK.

Das kleine Blutbild wurde mit dem COULTER LH 780 Hämatologie-Systeme bestimmt (Beckman Coulter, Inc., Brea CA 92821-6232, USA). Der automatische Blutkörperchenzählautomat funktioniert nach dem Prinzip der Impedanzmessung. Messbereiche und Präzision sind in Tab. 3 angegeben.

Tabelle 3: Messbereiche und Grenzwerte der Parameter des kleinen Blutbildes

Parameter	Messbereich	Grenzwert
Leukozyten	0,00 bis 900,00 x 10 ³ Zellen/µl	≤ 1,7 % VK (bei 9 bis 11 x 10 ³ Zellen/µl)
Erythrocyten	0,00 bis 20,00 x 10 ⁶ Zellen/µl	≤ 0,8 % VK (bei 4,5 bis 5,5 x 10 ⁶ Zellen/µl)
Hämoglobin	0,0 bis 99,9 g/dl	≤ 0,8 % VK (bei 14 bis 16 g/dl)
MCV		≤ 0,8 % VK (bei 80 bis 90 fl)
Thrombocyten	0 bis 5000 x 10 ³ Zellen/µl	≤ 3,3 % VK (bei 280 bis 320 x 10 ⁶ Zellen/µl) ≤ 6,6 % VK (bei 90 bis 110 x 10 ³ Zellen/µl) ≤ 14 % VK (bei 10,0 bis 15,0 x 10 ³ Zellen/µl)

Die Blutglukose wurde mit dem enzymatischen In-vitro-Test GLU Gluco-quant Glucose/HK von ROCHE (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) bestimmt. Durch Zugabe der Reagenzien wird Glukose durch ATP und Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. Diese wird unter Anwesenheit von NADP durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Glukonat-6-Phosphat oxidiert. Dabei entsteht NADPH, welches photometrisch gemessen wird. Der Messbereich des Tests liegt zwischen 2 und 750 mg/dl (0,11 – 41,6 mmol/l). Die Präzision liegt ≤ 1,9 % Gesamt-VK im Humanserum.

Körpergröße (cm) und Körpergewicht (kg) der Probanden wurden zur Bestimmung des BMIs zu Beginn der Studie erhoben. Gleichzeitig hatten die Probanden einen Fragebogen auszufüllen, in welchem sie Auskunft über ihre Ernährungsgewohnheiten, Medikamenteneinnahme, Alkoholkonsum und weitere potentielle Einflussfaktoren auf die Folataufnahme gaben. Explizit wurde auch nach einer bisherigen Folatprophylaxe und nach dem Verzehr von folsäureangereicherten Lebensmitteln gefragt.

In der ersten Studienwoche musste über 7 Tage ein Ernährungsprotokoll geführt werden (Anhang 2). Dabei war so genau wie möglich der tägliche Verzehr an Speisen und Getränken zu dokumentieren. Aufgrund dieser Angaben konnten bestimmte Relationen und Interaktionen mit anderen Einflüssen in Bezug auf die Serumwerte geprüft werden. Ferner konnten über eine Verrechnung der Folatgehalte der konsumierten Nahrungsmittel auch Aussagen zur aktuellen Folsäureaufnahme aus der üblichen Ernährung getroffen werden.

In einem Verzehrprotokoll (Anhang 3) mussten die Probanden den Konsum der zuge teilten „Folsami“ bzw. der Placebowurst (Versuchs- und Kontrollproben) mit Datum dokumentieren. Auf diese Weise sollte ein regelmäßiger Verzehr der Wurstproben gefördert und gleichzeitig ein Aufschluss über die individuellen Verzehrsgewohnheiten der Probanden gewonnen werden.

3.2.3 Probenmaterial für die Versuchs- und Kontrollgruppen

Als Probenmaterial diente eine fettreduzierte „Folsami“ aus Schweinefleisch, die mit 20 mg Folsäure pro kg Brät angereichert war. Dazu wurden rund 20 % der üblichen Menge an Starterkulturen beigegeben. Nach erfolgter Reifung lag im verzehrsfertigen Endprodukt die Folsäurekonzentration noch bei 8 mg/kg. Das Kontrollmaterial (Placebo) bestand aus einer fettreduzierten Salami, welche mit 100 % Starterkultur gefertigt wurde und keine Folsäure-Zusätze enthielt. Test- und Vergleichsprodukt unterschieden sich nicht im Aussehen, so dass von den Probanden die Würste nicht zu unterscheiden waren.

Sowohl das Test- als auch das Kontrollprodukt wurden jeweils in 250 g-Portionen eingeschweißt und mit einer identischen Etikettierung versehen. Nur anhand der jeweils markierten Transportbox wurde dann die Probenzuteilung an die Probanden durchgeführt. Jede Packung enthielt 5 Minisalamis á 50 g und reichte für eine Studienwoche.

Die Produktion der Würste wurde auf die Ausgabetermine abgestimmt, so dass die gleiche Folsäuremenge im Testprodukt über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet werden konnte.

Über die ersten 6 Studienwochen sollten jeweils an 5 Tagen pro Woche die Würste á 50 g verzehrt werden, maximal eine Wurst pro Tag. Je nach Randomisierung nahm die Testgruppe die „Folsami“ und die Vergleichsgruppe die nicht-angereicherte Wurst auf. Die Probanden der Testgruppe nahmen pro Portion und Tag rund 400 µg Folsäure auf und konnten allein damit ihren empfohlenen Tagesbedarf an Folsäure decken.

Der aktuelle jährliche Pro-Kopf-Verbrauch von Wurst und sonstigen Fleischerzeugnissen (Deutscher Fleischerverband 2009) liegt in Deutschland bei 30,4 kg. Dies entspricht einer durchschnittlichen Aufnahmemenge von rund 83 g pro Tag. Die gewählte Verzehrseinheit von 50 g „Folsami“ an 5 Tagen entspricht damit reichlich der Hälfte des gängigen Verbrauchs pro Tag.

3.2.4 Probanden

Zielgruppe der Studie waren erwachsene männliche und weibliche Personen. Die Studienpopulation setzte sich aus Studierenden und Personen aus dem Seniorenkolleg sowie Mitarbeitern der Hochschule Anhalt zusammen, womit eine breite Altersbasis gegeben war. Vor Studienbeginn wurden alle Interessenten mit Hilfe eines Vortrages über die Ziele, den zeitlichen Ablauf sowie die Studienpflichten und -rechte aufgeklärt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Interessenten durften keine Ausschlusskriterien besitzen, mussten die Einwilligungserklärung un-

terschreiben und den Probandenfragebogen ausfüllen. Ausschlusskriterien waren schwere chronische Erkrankungen, wie Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen, oder Unverträglichkeiten gegenüber den zu testenden Produkten. Probanden konnten jederzeit die Studie abbrechen, z. B. bei Erkrankungen, Unfällen oder dem Auftreten von nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen.

Die Probanden wurden gebeten, ihren gewohnten Ernährungs- und Lebensstil während der Studie beizubehalten und nicht zu verändern. Gleiches galt für den Verzehr von funktionellen Lebensmitteln sowie die Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln.

Die Probanden wurden zu Beginn der Studie randomisiert, d. h. die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe erfolgte durch das Ziehen eines Loses durch den Probanden selbst. Die Lose enthielten jeweils nur eine einmal vergebene dreistellige Nummer, welche dann unmittelbar in den Prüfbogen übernommen wurde. Probanden und Mitarbeiter der Studie wussten nicht, wer welcher Versuchsgruppe zugeordnet war, womit die Voraussetzung für eine doppelblinde Studie gegeben war.

3.2.5 Durchführung

Alle Probanden hatten 6 feste Termine mit vorgegebenen Aktivitäten wahrzunehmen (Tab. 4).

Tabelle 4: Termingebundene Anweisungen an und Aufgaben für die Probanden

Zeitpunkt	Tätigkeit
Start der Studie	Verblindung und Randomisierung 1. Blutabnahme Ausgabe der Verzehrprotokolle Ausgabe der Ernährungsprotokolle Erfassung von Körpergröße und -gewicht Wurstausgabe: 2 Abpackungen á 5 Würste
2. Studienwoche	Rücklauf der Ernährungsprotokolle Wurstausgabe: 2 Abpackungen á 5 Würste
3. Studienwoche	2. Blutabnahme
4. Studienwoche	Wurstausgabe: 2 Abpackungen á 5 Würste
6. Studienwoche	3. Blutabnahme Rücklauf der Verzehrprotokolle
12. Studienwoche	4. Blutabnahme

Alle Besuchstermine der Probanden wurden immer am gleichen Wochentag in der Zeit zwischen 11.00 und 14.00 Uhr angesetzt. In der ersten Studienwoche erfolgte die erste Blutabnahme, bevor der Verzehr der angereicherten Salami bzw. der Placebowurst begann. In der dritten Studienwoche fand neben der zweiten Blutabnahme auch ein kurzes Gespräch mit den Probanden über ihr Befinden und Veränderungen oder Probleme seit Studienbeginn statt. Die entsprechenden Aufzeichnungen wurden in die jeweiligen Prüfbögen übernommen.

Sechs Wochen nach Beginn der Studie erfolgte die dritte Blutabnahme. Auch hierbei wurde mit den Probanden über ihr Wohlbefinden gesprochen und alle Angaben entsprechend dokumentiert. Zu diesem Zeitpunkt endete der Verzehr der Versuchswurst. Eine letzte Untersuchung schloss sich in der 12. Studienwoche an. Hierbei wurde ein letztes Mal Blut von den Probanden gewonnen und sich nach deren Wohlbefinden erkundigt. Mit diesem Termin war die Studie für die Probanden abgeschlossen.

3.2.6 Statistische Auswertung

Unmittelbar nach Erhalt der verschiedenen Untersuchungsergebnisse aus den Prüflabors wurden die Daten aus den Originalunterlagen in eine Microsoft Excel Datenbank eingegeben und mehrfach abgespeichert. Dabei erfolgte eine statistische und visuelle Plausibilitätskontrolle, um auffällige Ergebnisse oder Proben nochmals überprüfen zu können. Die im Prüflabor eingestellten Rückstellproben wurden mindestens ein Jahr tiefgefroren aufbewahrt.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erfolgte mit dem Nährwertberechnungsprogramm PRODI Version 5.3 (Firma Nutri-Science GmbH, D-77756 Hausach). Dazu wurden die von den Probanden aufgeführten Lebensmittel, Verzehrsmengen und -zustände in das Programm eingegeben. Bei fehlenden Mengenangaben oder Verzehrzuständen wurden diese durch programminterne Mengeneinheiten von PRODI ergänzt. Ausgewertet wurden die Ernährungsprotokolle nach der aufgenommenen Energiemenge, nach den Hauptnährstoffen Fette, Kohlenhydrate und Proteine sowie nach der Aufnahme an Alkohol und Folat. Die vom Programm für die einzelnen Nährstoffe errechneten Werte wurden unmittelbar in die Microsoft Excel Datei übernommen.

Sowohl die Daten der klinischen Untersuchung als auch die Ergebnisse der Ernährungsprotokolle wurden anschließend mit dem Statistikprogramm PASW (Predictive Analytics Software) Version 18 (IBM - SPSS Statistics, New York) statistisch ausgewertet.

Für die statistische Auswertung wurden zunächst alle Datensätze einer einfachen, deskriptiven Datenanalyse unterzogen. Für jede Variable wurden das arithmetische Mittel sowie der Median bestimmt und miteinander verglichen, eine gute Übereinstimmung des arithmetischen Mittels mit dem Median spricht für eine akzeptable Normalverteilung der Werte. Ebenfalls wurde die Standardabweichung berechnet und die Schiefe der Verteilung geprüft. Die Schiefe misst die Abweichung der Verteilung von der Symmetrie. Symmetrische und damit Normalverteilungen weisen eine Schiefe von 0 auf, ein positiver Wert bedeutet eine Rechtsschiefe oder Linkssteile,

ein negativer Wert weist auf linksschiefe bzw. rechtssteile Verteilung hin (Precht et al. 2005, S. 123). Ebenfalls wurde die Kurtosis (Exzess) berechnet. Sie gibt die Wölbung einer Verteilung an. Die Kurtosis der Normalverteilung ist 0. Werte unter oder über Null bedeuten, dass die Verteilung „flacher“ oder „steiler“ als die Normalverteilung ist (Precht et al. 2005, S. 123).

Um die charakteristischen Merkmale der Beobachtungswerte grafisch anschaulich darzustellen, wurde für jede Variable ein Box-Plot ausgegeben. Dieser gibt neben dem Median, dem ersten und dritten Quartil, dem kleinsten und größten Wert auch solche Einzelwerte einer Stichprobe an, die offensichtlich nicht zur Stichprobe gehörig erscheinen und qua definitionem als Ausreißer oder Extremwerte bezeichnet werden. Ausreißer und Extremwerte können z. B. durch Übertragungsfehler, durch analytische Fehler oder auch durch die Verwechslung von Daten entstehen (Precht et al. 2005, Bühl 2008). Sofern derartige Werte nicht durch Doppelproben oder Nachrechnen verifiziert werden können, sollten sie bei der weiteren statistischen Untersuchung ausgeschlossen werden. Hierbei ist größte Sorgfalt geboten, da „unphysiologisch“ hohe oder niedrige Werte manchmal durchaus der Realität entsprechen können und ihre Elimination unter Umständen einen interessanten Informationsverlust bedeuten würde. Bei der Festlegung der verwendeten Datensätze oder Auswertungsmatrizen wurden im Zweifelsfall die wesentlichen statistischen Parameter mit und ohne Korrektur auf Ausreißer gerechnet. Dies war äußerst selten, wogegen relativ häufig der Ausfall bestimmter Daten verzeichnet werden musste und das Programm dann ungleiche Klassenfrequenzen automatisch berücksichtigte. Auch hierbei wurde regelmäßig zur besseren Absicherung die Berechnung mit unkorrigierten Daten wiederholt.

Zur Bewertung der Verteilung der jeweiligen Stichproben wurde der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov eingesetzt, zusätzlich wurde mittels der Lilliefors-Korrektur das Signifikanzniveau geprüft. Ein signifikanter Wert bedeutet in beiden Fällen eine signifikante Abweichung von der Normalität. Zudem wurden von allen Datensätzen Histogramme zur Darstellung der Verteilung generiert und bei der Prüfung auf Normalverteilung berücksichtigt (Precht und Kraft, 1993, S. 211 ff). Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, ausgewiesen durch einen Kolmogorov-Smirnov-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$, besagt

aber nur, dass die vorliegende Stichprobe nicht normal verteilt ist, ohne dass die Verteilung der Grundgesamtheit bekannt wäre (Wisemann 2004). Die Normalverteilung ist zwar eine wichtige Voraussetzung für parametrische Rechenverfahren, eine ungünstig verteilte Stichprobe kann aber sehr wohl aus einer perfekt normal verteilten Grundgesamtheit stammen. Da aber selbst bei einer ungünstigeren Verteilung die parametrischen Rechenverfahren hinsichtlich der statistischen Aussagekraft erhebliche Vorteile bieten, wurden sie fast ausschließlich angewendet und gegebenenfalls mit nicht parametrischen Schätzwerten (Median, Mode, Perzentile, Chi-Quadratstest) verglichen.

Zur Prüfung verschiedener Zusammenhänge und Einflussgrößen wurden die Regressions- und Korrelationskoeffizienten berechnet. Zumeist wurde bei bivariaten Korrelationen in PASW 18 der Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson berechnet. Hier wurden zur visuellen Einschätzung der Beziehungen der Variablen zueinander dann auch zweidimensionale Streudiagramme erstellt. Der Korrelationskoeffizient (r) ist eine Messzahl zur Bestimmung der Stärke des Zusammenhangs zwischen 2 oder mehreren (multipler R) Variablen. Die Korrelationskoeffizienten können maximal Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen, je nachdem, ob die Korrelation positiv oder negativ ist, also die Regressionskurve im zweidimensionalen Feld ansteigt oder abfällt. Ein Wert von 0 besagt, dass zwischen den Variablen keinerlei Zusammenhang besteht, ein Wert von 1 bedeutet eine totale Abhängigkeit, wobei die Veränderung der abhängigen Variablen ausschließlich von der Veränderung der unabhängigen Variablen bestimmt wird.

Die Beziehungen wurden vor allem zwischen und innerhalb der Homocystein- und Folatkonzentrationen im Serum zu den unterschiedlichen Untersuchungsterminen berechnet. Zudem wurden die aus den Ernährungsprotokollen errechneten Haupternährungskomponenten und die ermittelten BMIs bezüglich ihres Einflusses auf die Homocystein- und Folatkonzentrationen anhand von Korrelationskoeffizienten geprüft. Zur Berechnung von Korrelationskoeffizienten bedarf es keinerlei Normalverteilung, diese wird erst wieder bei der Berechnung der Signifikanz interessant (Wiseman 2010). Zur Interpretation der errechneten Korrelationskoeffizienten wird ein relativ einfaches Muster verwendet (Tab. 5).

Tabelle 5: Interpretation der Korrelationskoeffizienten

Wert (Korrelationskoeffizient)	Interpretation
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

Des Weiteren wurden alle Daten durch ein- und mehrfaktorielle univariate Varianzanalysen auf mögliche und rechnerisch abgrenzbare Varianzursachen hin untersucht. Ähnlich wie bei der Korrelationsberechnung wird auch hier der Einfluss von einer oder mehreren unabhängigen Variablen auf die Veränderungen von abhängigen Variablen durch die Ermittlung und Zuordnung der Varianzanteile statistisch berechnet. Eine akzeptable Verteilung vorausgesetzt, lassen sich mit der Varianzanalyse mehrere Einflüsse gleichzeitig und deren Interaktionen in Bezug auf die Gesamtvarianz eines Merkmals berechnen. Die statistische Sicherheit (Mächtigkeit, Power) ist dabei relativ hoch und wesentliche Ergebnisse können auch bei relativ kleinen Untergruppen noch ganz gut abgesichert werden.

Die Gesamttabelle (Mastertable) für die Varianzanalysen wurde in PASW aus den verschiedenen Untertabellen (Maße und Angaben zur Person, Analyseergebnisse, Ernährungsprotokollauswertungen) zusammengestellt. Sie umfasste beide Versuchsgruppen (Kontroll- und Testgruppe), beide Altersgruppen (≤ 45 Jahre, > 45 Jahre), beide Geschlechter (männlich, weiblich), drei BMI-Gruppen ($< 18,5$ kg/m², $18,5 - 25$ kg/m², > 25 kg/m²), Raucher und Nichtraucher sowie alle 4 Untersuchungstermine. Die unabhängigen Variablen sind in entsprechenden Spalten kodiert angegeben.

Mit einem ersten einfaktoriellen Modell (einfaktorielle ANOVA) wurde geprüft, ob es generell gerichtete Unterschiede zwischen den Serummittelwerten der Placebo- und der Folsäuregruppe gab und ob diese signifikant waren.

Durch die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse (Allgemeines lineares Modell, univariat) ergaben sich dann wesentlich differenziertere Darstellungsmöglichkeiten.

So wurden sowohl für die Folat- als auch für die Homocysteinkonzentration im Serum alle bedeutenden Einflussfaktoren in das Modell aufgenommen und in einem Rechnungsgang analysiert. Die Zahl der Freiheitsgrade reduzierte sich im Falle der zwei- bzw. dreistufigen Faktoren nur unwesentlich, gleichzeitig bestand aber die Möglichkeit zu einer deutlichen Reduktion der Restvarianz. Die Hauptfaktoren betrafen die Behandlungsgruppe (2), die Altersgruppe (2), das Geschlecht (2), die BMI-Gruppe (3), die Untersuchungstermine (4) und das Rauchverhalten (2). Dabei wurden die direkten Effekte der Einflussfaktoren ebenso wie ihre einfachen oder mehrfachen Interaktionen geprüft.

Mit multivariaten Varianzanalysen wurden speziell die wechselseitigen Beziehungen oder Abhängigkeiten zwischen den Terminen getestet. Sowohl für die Folat- als auch für die Homocysteinwerte wurden zu den Terminen 1 bis 4 alle unabhängigen Faktoren (Geschlecht, Behandlungsgruppe, Altersgruppe, Rauchverhalten und BMI-Gruppe) gleichzeitig berechnet. Getestet wurde auch hier auf direkte Effekte sowie auf einfache und mehrfache Interaktionen. Viele Bereiche wurden mehrfach und mit verschiedenen Ansätzen berechnet, um nach Möglichkeit das Vorkommen von falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen (Fehler Typ I = ein Unterschied existiert nur in der Stichprobe bzw. Fehler Typ II = man findet den Unterschied nicht, obwohl er existiert) auszuschließen. Zur Beschreibung der Dynamik des Serumspiegels infolge der Supplementation wurde zwischen den einzelnen Terminen während der Studie der T-Test mit verbundenen Stichproben angewendet. Der T-Test mit verbundenen Stichproben bezieht sich auf die Mittelwertvergleiche von Messungen, die an demselben Probanden durchgeführt wurden.

Die aus den Ernährungsprotokollen mit dem Nährwertprogramm PRODI errechneten Basiswerte (Energie, Folat, Kohlenhydrate, Fett, Eiweiß, Alkohol; jeweils absolut und in % der gesamten Verzehrsmenge) wurden ebenfalls über die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse statistisch ausgewertet. Im Vordergrund stand hier die Frage, ob sich die beiden Versuchsgruppen (Kontroll- und Testgruppe) möglicherweise in ihrem Ernährungsverhalten unterscheiden. Derartige Unterschiede könnten sich auf die Aufnahme und Verwertung der mit der „Folsami“ aufgenommenen Fol-

säure auswirken und damit die Aussagekraft der statistischen Parameter oder der gesamte Studie relativieren.

Bei den statistischen Berechnungsverfahren wurde die allgemein gültige Bedeutung der Irrtumswahrscheinlichkeiten verwendet (Tab. 6).

Tabelle 6: Irrtumswahrscheinlichkeiten (p)

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$p > 0,05$	nicht signifikant	ns
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$p \leq 0,001$	höchst signifikant	***

3.2.7 Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle

Für klinische Studien mit Arznei- oder Heilmitteln gelten präzise Qualitätsstandards, für Untersuchungen mit Lebensmitteln sind die hohen GCP-Standards (Good Clinical Practice) zwar nicht vorgeschrieben, wurden aber bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Studie wo immer zutreffend übernommen. Zudem darf angenommen werden, dass von einer relativ geringen Anreicherung eines etablierten Lebensmittels mit einem wasserlöslichen Vitamin kein messbares Gefährdungspotential ausgeht.

In Anlehnung an allgemein verfügbare Formulare und Dokumente zur Qualität klinischer Studien wurden die eigenen Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Studie entworfen. Prozesse und Abläufe wurden meist nach eingehender Erprobung präzise festgelegt, Verantwortlichkeiten wurden geplant ebenso wie die zeitliche Verfügbarkeit der benötigten technischen und räumlichen Ressourcen. Zur Erhebung der geplanten Messgrößen und Kennzahlen waren die entsprechenden Formulare und Dokumente zu entwickeln, zu testen und zu optimieren.

Die Vorbereitungsphase diente vor allem der Erstellung eines Prüfplans, welcher eine detaillierte Projektbeschreibung enthielt. Gegenstand dieser Projektbeschreibung war:

- die wissenschaftliche Basis,
- der ernährungsphysiologische Hintergrund,
- das Ziel der Studie,
- das Prüflebensmittel,
- die Probandenrekrutierung,
- der Umgang mit den Probanden,
- die Versuchsdurchführung im Detail,
- der zeitliche Studienablauf,
- die verschiedenen Kontrollpunkte,
- die Datenerfassung und Datensicherung,
- die mathematisch-statistische Auswertung.

Für die klinischen Bereiche war ein qualifizierter Arzt mit wissenschaftlicher Ausbildung zuständig. Die Analytik wurde einem akkreditierten Labor übertragen, welches auf die geforderten Analysen spezialisiert war. Durch mehrfache Einsendung von identischen Proben konnte die Reproduzierbarkeit der Analytik bestätigt werden.

Ein wesentlicher Qualitätsaspekt aller Humanstudien ist die wahrheitsgemäße und vollständige Aufklärung der Probanden. Dies erfolgte in Form von Vorträgen vor potentiellen Studienteilnehmern mit umfassenden Informationen über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie der Erläuterung und Aushändigung des Prüfplans. Eine schriftliche und persönlich unterschriebene Einwilligungserklärung war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Jeder Proband hatte auch jederzeit die Möglichkeit, den Arzt und weitere Mitarbeiter der Studie zu konsultieren.

Die Daten der Probanden wurden bei oder unmittelbar nach der Erhebung in elektronischer Form in einem mittels Passwort geschützten Computer gespeichert. Papierdokumente wurden sicher verschlossen aufbewahrt. Ein Zugang Unbefugter zu den sensiblen Probandendaten war ausgeschlossen.

Durch eine einfache Codierung aller Probandenunterlagen war es möglich, die Probanden der Test- oder der Kontrollgruppe eindeutig zuzuordnen. Die Zuordnung der Daten erfolgte jedoch erst nach dem Abschluss der gesamten Studie. Für den Prü-

fungsleiter war das Ergebnis der Studie mit keinerlei Vor- oder Nachteilen verbunden, er war somit unabhängig und neutral.

3.3 Rechtliche Aspekte

Das Patent „Verfahren zur Herstellung von Rohwurst mit beschleunigtem Reifeprozess“ hat das Potential einer erheblichen Verbesserung der Produktionssicherheit und Ökonomie für bestimmte Rohwurstarten. Inwieweit der gesundheitliche Zusatznutzen das Produkt für Kunden attraktiver macht, ist schwer vorherzusagen. Durch die vorliegende Studie kann sicher keine Aussage zur Langzeitwirkung getroffen werden. Für die Vermarktung interessant wäre allemal die Anerkennung sogenannter „Health-Claims“, wie sie in der Verordnung EG Nr. 1924/2006 angesprochen sind. Die Bewertung von Health Claims durch die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) war aber während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit noch nicht abgeschlossen.

4 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse beziehen sich einmal auf die Eigenschaften des entwickelten Produkts „Folsami“, und hier speziell auf die technologischen und sensorischen Aspekte. Der Schwerpunkt der mathematisch-statistischen Auswertung liegt jedoch bei der Verzehrstudie mit ihren unterschiedlichen somatischen, physiologischen und verhaltenensorientierten Bereichen.

4.1 Technologische und chemisch-physikalische Eigenschaften der folsäureangereicherten Rohwurst („Folsami“)

Eine wichtige Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Studie war ein homogenes und in Bezug auf seine Folsäure-Konzentration gut standardisiertes Produkt. Die hierzu erhobenen Daten wurden einer einfachen Auswertung unterzogen und dienen im Wesentlichen der Charakterisierung des verzehrfähigen Ausgangsmaterials.

4.1.1 Reifungsverlauf

Zur Charakterisierung des Reifungsverlaufs wurde der pH-Wert vom Produktionstag an bis zur Einstellung eines relativ konstanten pH-Wertes bestimmt. Untersucht wurden dabei verschiedene Ausgangsmaterialien sowie unterschiedliche Mengen an Starterkulturen und Folsäurezusätzen. Die Abbildung 5 gibt einen Überblick über die pH-Wert-Entwicklung im Laufe der Reifung bei verschiedenen Wurstvarianten. Der durchschnittliche pH-Wert liegt zu Beginn der Reifung am Herstellungstag bei rund 5,7. Der pH-Wert fällt dann bei allen Herstellungsvarianten bis zum 12. Tag der Reifung auf einen relativ konstanten Wert in Höhe von 4,93. Die Nachmessungen am 17. und 18. Reifungstag lagen im Bereich zwischen 4,91 und 4,89.

Deutliche Unterschiede im Reifungsverlauf ergeben sich zwischen den einzelnen Brätvarianten, wobei der pH-Wert der Rinds-„Folsami“ mit 20 mg Folsäure je kg Rohwurstmasse besonders schnell fällt. Der pH-Wert-Abfall gestaltet sich umso langsamer, je weniger Folsäure dem Wurstbrät zugegeben wurde.

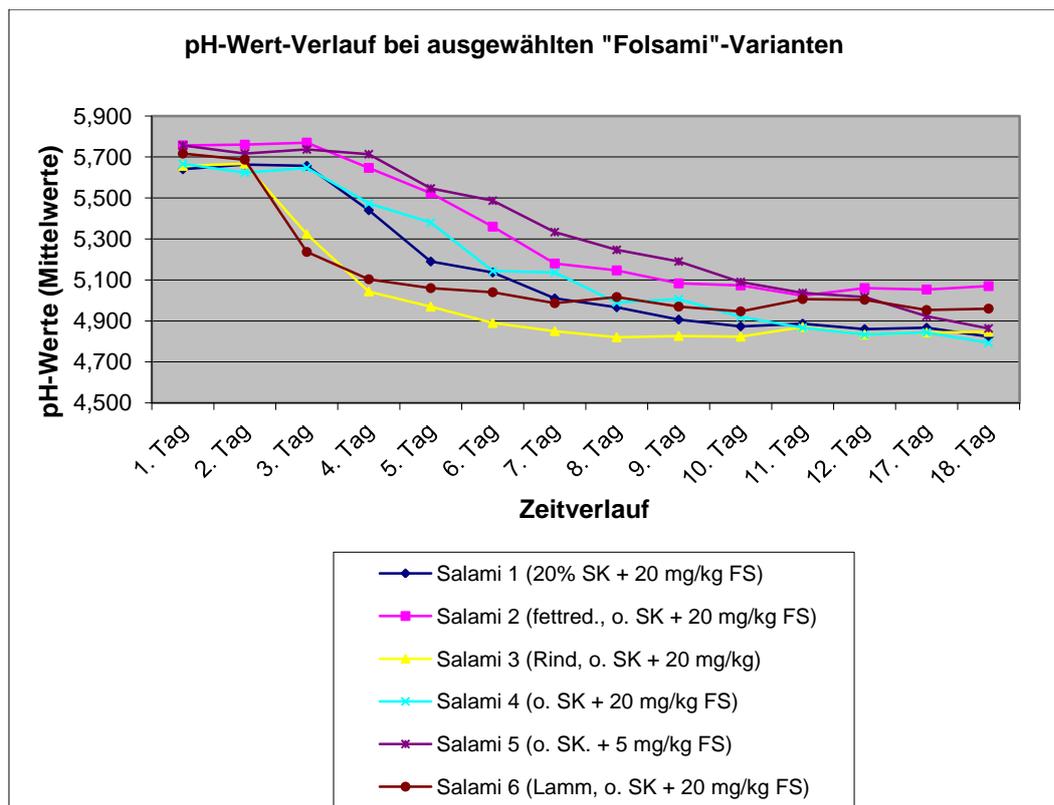


Abbildung 5: Verlauf der pH-Werte (Mittelwerte) bei verschiedenen „Folsami“-Varianten

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Varianten erwiesen sich nach multivariaten Varianzanalysen bis auf die Messung am zweiten Reifetag als statistisch signifikant. Zum Ende der Reifungszeit nähern sich die Werte wieder an, d. h. die verschiedenen Wurstvarianten zeigen ab dem 11. Reifetag wieder sehr ähnliche pH-Werte.

4.1.2 Nährwerte

Die Brennwerte der einzelnen „Folsami“-Varianten weisen rezepturbedingt deutliche Unterschiede auf. Die fettreduzierte „Folsami“ hat einen Brennwert von rund 1.506 kJ (360 kcal) pro 100 g und liegt damit deutlich niedriger als die normale „Folsami“ mit einem Wert von 1.992 kJ (476 kcal) pro 100 g.

Die prozentualen Gehalte an Wasser, Rohfett und Rohproteinen (NIR-Analytik) jeder Variante unterschieden sich ebenfalls meist signifikant (Abb. 6).

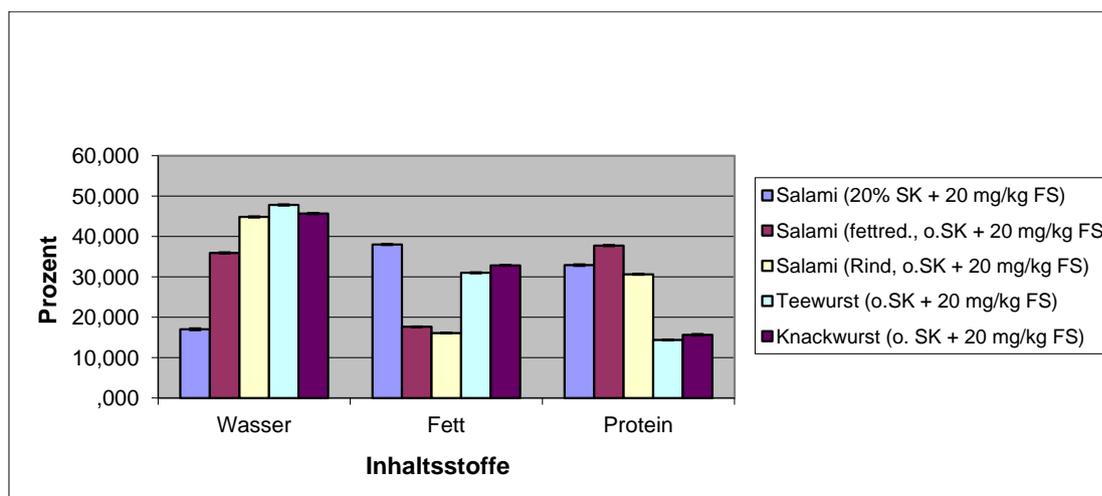


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Wasser-, Rohfett- und Roheiweißgehalte verschiedener „Folsami“-Varianten (NIR-Analytik)

Die fettreduzierte „Folsami“ aus Schwein- und Rindfleisch weist mit 17,6 % respektive 16,1 % die geringsten Anteile an Fett auf, den höchsten Fettgehalt hat mit 38,0 % die „Folsami“ aus purem Schweinefleisch.

4.1.3 Sensorik

Die Paarweise Vergleichsprüfung auf Bevorzugung der „Folsami“ gegen die herkömmliche Salami ergab keinen signifikanten Unterschied. Auch die Paarweise Vergleichsprüfung auf Bevorzugung der Probenpaare „Folsami“ mit 20 % Starterkultur + 20 mg/kg Folsäure und Rinds-„Folsami“ ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Proben.

Bei der Einfach beschreibenden Prüfung wird die „Folsami“ von den 16 Prüfern größtenteils als salami-typisch bewertet. Untypische oder negative Beschreibungen traten nur vereinzelt auf. Die Beurteilungen der „Folsami“ ergaben anhand von Einfach- und Mehrfachnennungen sehr positive Eigenschaften, die unter Folsäurebeigabe hergestellte Wurst wird als bissfest, würzig, aromatisch und ausgewogen/abgerundet im Geruch, als würzig und leicht säuerlich im Geschmack bewertet, mit gleichmäßiger Form und gleichmäßiger roter Farbe (Abb. 7).

Mehrfachnennungen der einfach beschreibenden Prüfung

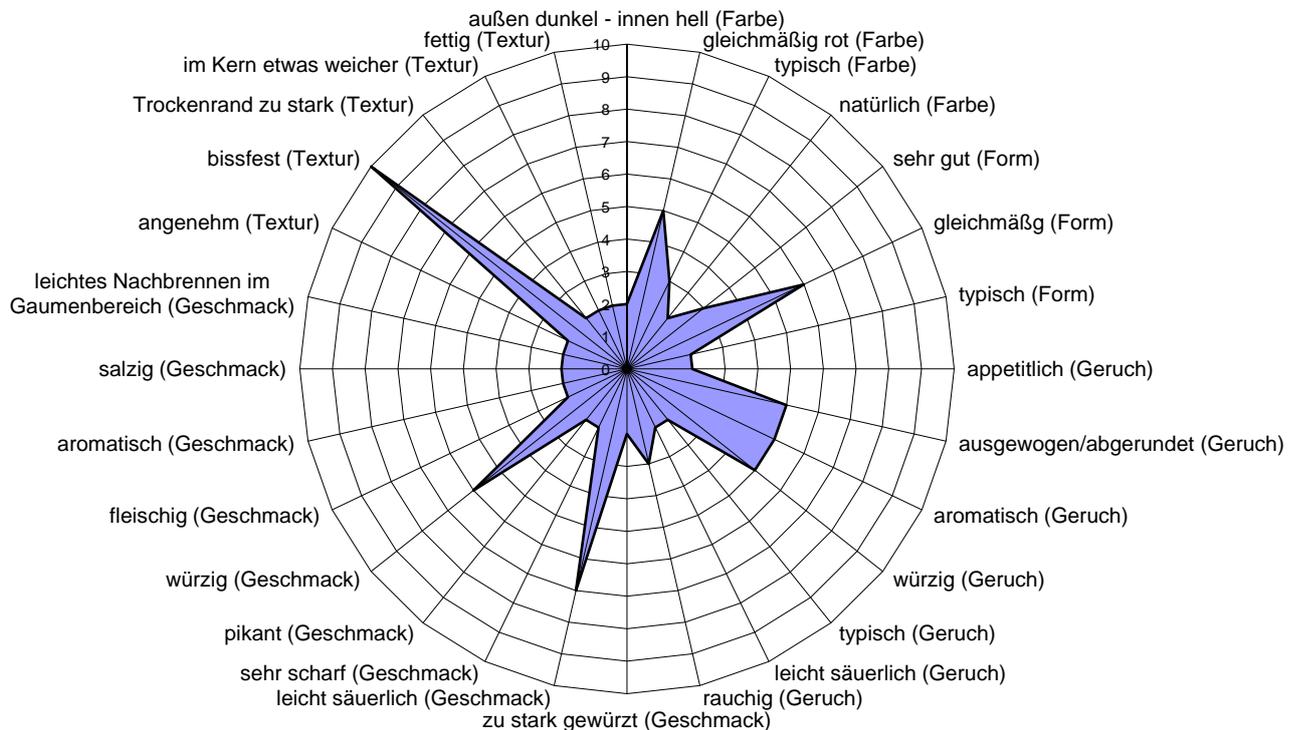


Abbildung 7: Einfach beschreibende Prüfung der „Folsami“ (20 mg Folsäure und 20 % Starterkulturen x kg⁻¹) mit Mehrfachnennungen

Auch im Rahmen der bewertenden Prüfung nach dem DLG-Schema durch mehr als 12 geschulte Prüfer bekam die „Folsami“ sehr gute Noten, welche mit einer Qualitätszahl von 4,5 bei 5 möglichen Punkten zu einer Auszeichnung geführt hätten.

In einer Rangordnungsprüfung wurde die „Folsami“ mit 20 % Starterkulturen und 20 mg/kg Folsäure gegenüber der „Folsami“ mit 10 mg/kg und 5 mg/kg Folsäure deutlich bevorzugt ($p < 0,01$).

Auch beim Vergleich der Varianten „Folsami“ mit 20 % Starterkultur + 20 mg/kg Folsäure zur fettreduzierten Variante ergeben sich in der Paarweisen Vergleichsprüfung auf Bevorzugung keine signifikanten Unterschiede.

Bei der sensorischen Duo-Trio-Prüfung mit den Varianten „Folsami“ mit 20 % Starterkultur + 20 mg/kg Folsäure und „Folsami“ mit 10 mg/kg Folsäure konnten 54 der 77 teilnehmenden Testpersonen die mit der Kontrollprobe identische Probe erken-

nen. Damit liegt ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Proben vor. Im Übrigen hatten die unter 30-jährigen Prüfpersonen den Unterschied mit einer statistischen Sicherheit von 95 % erkannt, während die über 30-jährigen Prüfer den Unterschied nicht feststellen konnten.

Die Varianten „Folsami“ mit 20 % Starterkultur + 20 mg/kg Folsäure und „Folsami“ mit 10 mg/kg Folsäure wurden auch mittels Merkmalsbezogenem Paartest in Bezug auf Salzigkeit, Säure und Würze verglichen. Der größte Teil der Prüfpersonen schätzte die beiden Wurstsorten als „weder schwach noch stark salzig“ bzw. als „stark salzig“ ein. Die „Folsami“ mit 20 % Starterkultur + 20 mg/kg Folsäure wird von 39 % der Prüfer als „weder stark noch schwach salzig“ und von 33,8 % als „stark salzig“ eingestuft, während die „Folsami“ mit 10 mg/kg Folsäure von 29,9 % der Tester als „weder stark noch schwach salzig“ und von 36,4 % als „stark salzig“ beurteilt wird (Abb. 8).

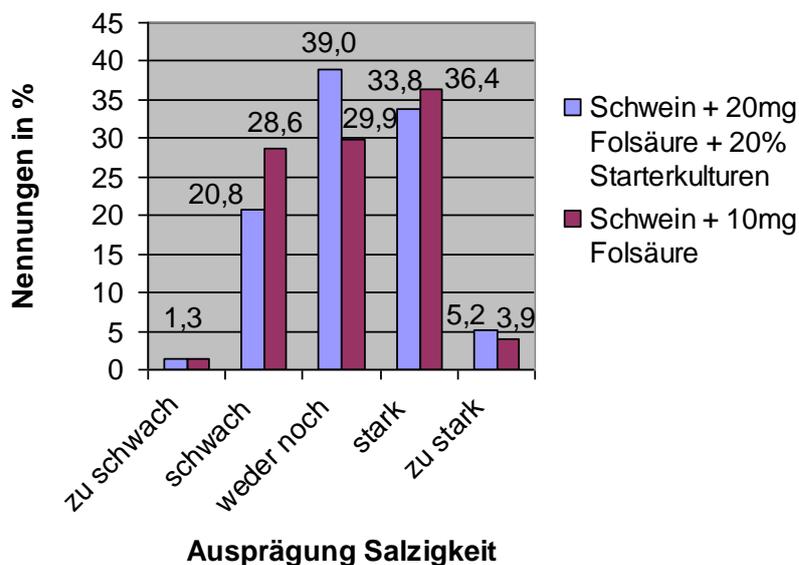


Abbildung 8: Sensorische Bewertung der Salzigkeit der „Folsami“

Ähnliches gilt für die Bewertung der Säure und der Würze. Die Mehrheit der Testpersonen, jeweils 44,2 %, beschreibt beide Wurstsorten als „weder zu schwach noch zu stark sauer“, während bei der Würze der Variante mit 20 mg Folsäure und 20 % Starterkulturen eine geringe, nicht signifikante Überlegenheit attestiert wird (Abb. 9).

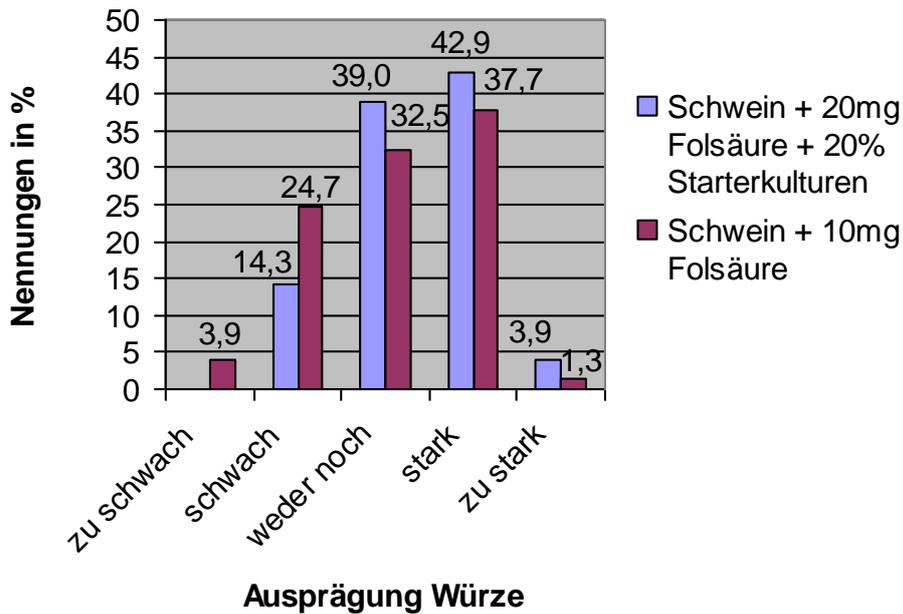


Abbildung 9: Sensorische Bewertung der Würze der „Folsami“

4.2 Physiologische Merkmale und Erhebungen zur Verzehrsstudie

Dass der Verzehr eines mit Folsäure angereicherten Lebensmittels beim Konsumenten zu Veränderungen bei der Folat- und Homocysteinkonzentration im Blut führt, war bekannt. Unbekannt waren dagegen das Ausmaß der Konzentrationsänderungen und die entsprechenden zeitlichen Abläufe beim Konsum einer auf Fleisch basierten Applikationsform. Ebenso wenig bekannt waren hier die Zusammenhänge zwischen den physiologischen Reaktionen und wichtigen somatischen Merkmalsbereichen und Verhaltensformen.

Im Folgenden werden einfache Kennwerte zur Charakterisierung der an der Verzehrsstudie teilnehmenden Probanden vorgestellt. Sodann wird auf die Verteilung der ermittelten Daten eingegangen. Vor Verrechnung des Datenmaterials erfolgte eine Prüfung auf Ausreißer und Extremwerte, welche meist aber keine oder nur unwesentliche Änderungen der Datensätze zur Folge hatte. Danach werden die Daten der Blutuntersuchungen sowie die Ergebnisse der Ernährungsprotokolle über die Mittelwerte und die Standardabweichungen zu allen Untersuchungsterminen in der Test- und Kontrollgruppe dargestellt. Anschließend erfolgt eine Übersicht zu den

Folat- und Homocysteinserumdaten im Verlauf der Studie. Es werden dann die korrelativen Beziehungen zwischen den untersuchten Merkmalen und Erhebungsdaten in der Kontroll- und Testgruppe und im gesamten Probandengut berechnet. Nach den einfachen Korrelationsmatrizen werden die Ergebnisse der varianzanalytischen Untersuchungen behandelt. Je nach Verteilung der Probanden und des Datenmaterials werden gezielt die Bedingungen für einzelne Untergruppen und deren Einflussfaktoren (Termin, Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, Ausgangswert) dargestellt. Schließlich werden die Serumwerte und die Haupteffekte der Ernährungsprotokolle berechnet sowie die Beziehungen zum kleinen Blutbild und zur Blutglukose verdeutlicht.

4.2.1 Probandenstruktur

Insgesamt konnten 166 Probanden in die beiden Serien der Verzehrsstudie eingeschlossen werden. Diese setzten sich aus Studenten, inklusive Studenten des Seniorenkollegs, und aus Mitarbeitern der Hochschule Anhalt zusammen. In die erste Studie wurden insgesamt 53 Personen eingeschlossen, wobei die Zahl männlicher und weiblicher Probanden etwa gleich groß war. Die zweite Studie schloss 113 Probanden ein. Hierbei war der Anteil an weiblichen Probanden mehr als doppelt so hoch als der an männlichen Probanden. Nach erfolgter Randomisierung entfielen 89 Probanden auf die Testgruppe (Salami mit Folsäureanreicherung) und 77 Probanden auf die Kontrollgruppe (Salami ohne Folsäureanreicherung), das Verhältnis zwischen Test- und Kontrollgruppe ist relativ ausgeglichen (Tab. 7).

Tabelle 7: Zusammensetzung der Probanden

	Anzahl männliche Probanden	Anzahl weibliche Probanden	Summe über die Anzahl der Probanden
Probanden Studie 1	27	26	53
- Testgruppe	17	12	29
- Kontrollgruppe	10	14	24
Probanden Studie 2	34	79	113
- Testgruppe	19	41	60
- Kontrollgruppe	15	38	53
Testgruppe gesamt	36	53	89
Kontrollgruppe gesamt	25	52	77
Probanden gesamt	61	105	166

Soweit nicht anders vermerkt, wird bei den weiteren Auswertungen das Material sämtlicher Untergruppen gemeinsam verrechnet.

Anhand der Alterspyramide (Abb. 10) ist ersichtlich, dass insbesondere junge Personen zwischen 19 und 35 Jahren in der Studie sehr stark vertreten waren, während die Altersstufen ab 35 Jahren wesentlich weniger repräsentiert wurden. Das Durchschnittsalter der Erhebung liegt bei 30,4 Jahren mit einer Spannweite von 17 bis 77 Jahren. Die Altersstruktur besagt auch, dass die Gruppe der Personen bis 45 Jahre mit insgesamt 134 Probanden sehr gut repräsentiert war (Abb. 11). Dagegen befinden sich in der Gruppe ab 45 Jahren nur noch insgesamt 30 Probanden. Die größte Teilnehmerzahl ergibt sich sowohl für die Test- ($n = 41$) als auch für die Kontrollgruppe ($n = 45$) für die Untergruppe der Frauen bis 45 Jahre. Männer bis 45 Jahre sind in der Kontroll-Gruppe mit maximal $n = 19$ und in der Testgruppe mit maximal $n = 29$ vertreten. Am schwächsten belegt ist die Gruppe der Männer über 45 Jahre sowohl in der Kontrollgruppe ($n = 6$) als auch in der Testgruppe ($n = 6$). Vergleichsweise wenig repräsentiert sind auch die Frauen über 45 Jahre in der Kontrollgruppe mit maximal $n = 6$ und in der Testgruppe mit $n = 12$. Die wichtigste Gruppe in Bezug auf den Folatstatus, nämlich die der jüngeren Frauen im gebärfähigen Alter, ist somit am besten repräsentiert.

Sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe fehlt jeweils das Geburtsdatum eines Probanden, so dass zur Beschreibung der Altersstruktur nur 164 Probanden

herangezogen werden können. Das Durchschnittsalter der Testgruppe liegt bei 31,4 Jahren, das der Kontrollgruppe bei 29,3 Jahren.

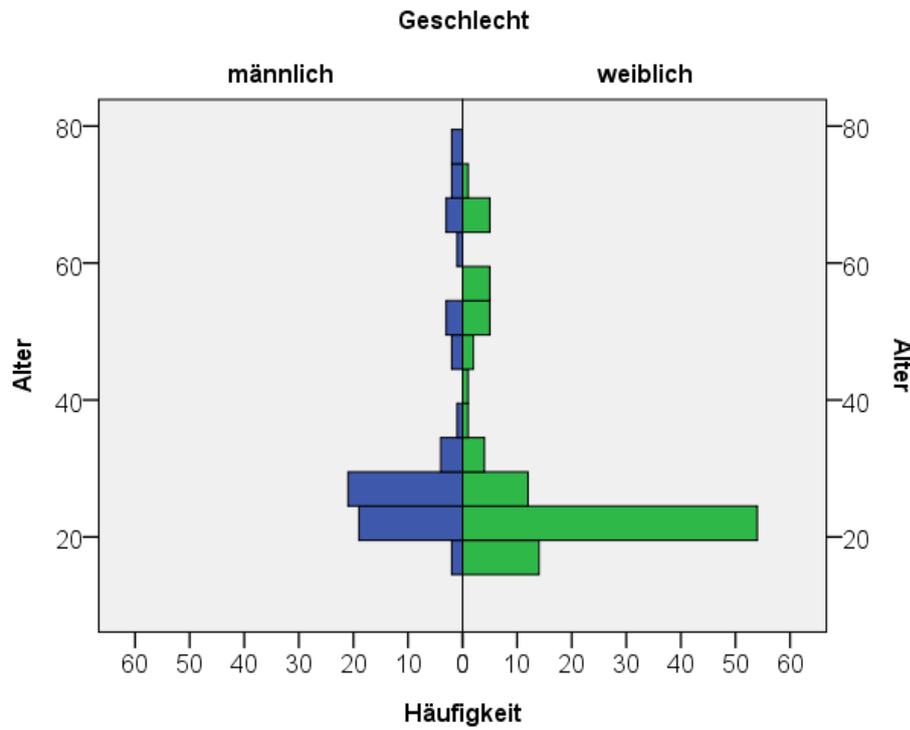


Abbildung 10: Alterspyramide der Probanden (Alter in Jahre)

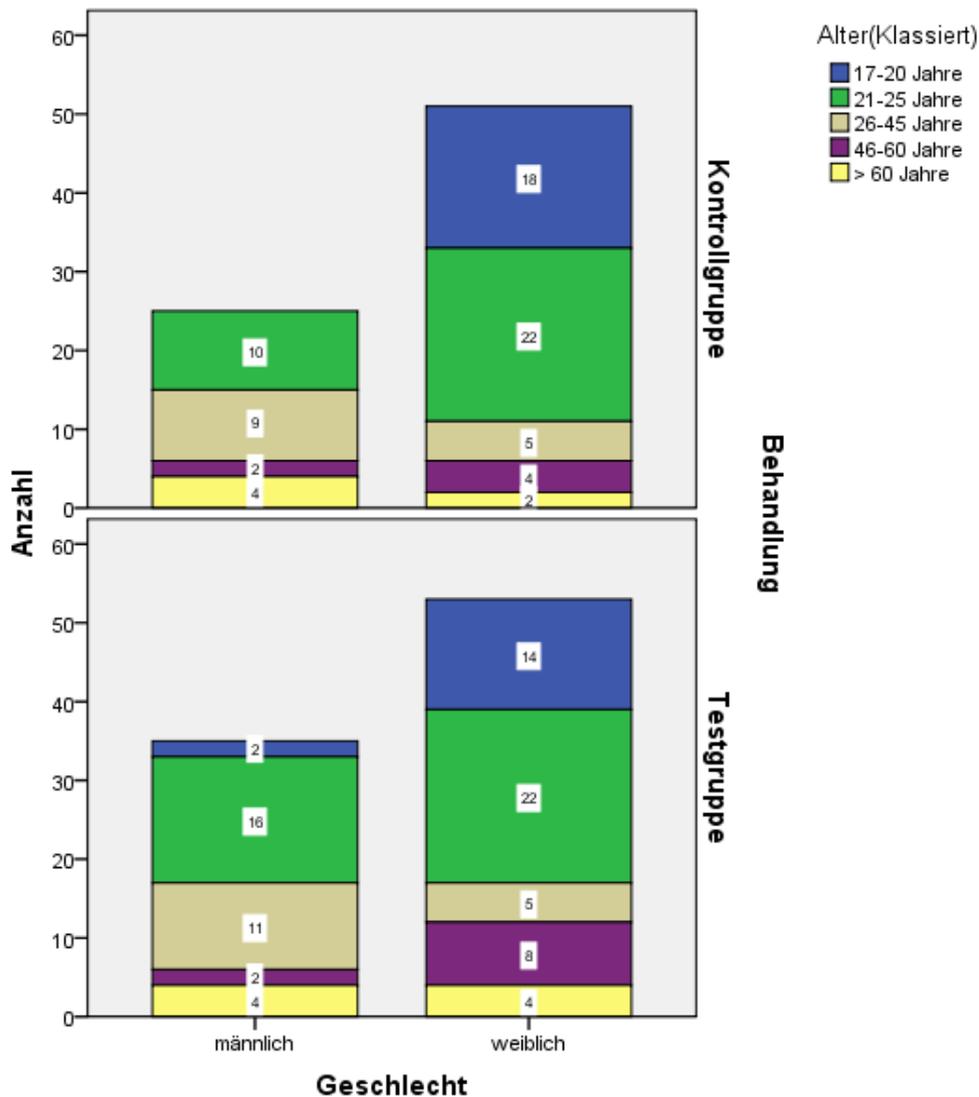


Abbildung 11: Altersstruktur der Probanden in der Kontroll- und der Testgruppe

Aus der Erhebung von Körpergröße und Körpergewicht der Probanden wurde der Body-Mass-Index (BMI) ermittelt. Hierzu konnten die Daten von 159 Probanden herangezogen werden. Deutlich wird (Abb. 12), dass sich der größte Teil der Probanden ($n = 99$) im Normalbereich, also mit einem BMI zwischen $18,5$ und 25 kg/m^2 befindet. Ein deutlicher Anteil ($n = 55$) liegt jedoch im Bereich des Übergewichts ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). Fünf Teilnehmer weisen einen BMI von unter $18,5 \text{ kg/m}^2$ auf. Durchschnittlich liegt der BMI bei $24,01 \text{ kg/m}^2$, wobei für die Kontrollgruppe ein BMI von $23,53 \text{ kg/m}^2$ und für die Testgruppe ein BMI von $24,40 \text{ kg/m}^2$ errechnet wurde und damit auch die BMI-Werte zwischen Kontroll- und Testgruppe in vergleichbarer Größe vorliegen. Dementsprechend liegt beim BMI kein signifikanter Unterschied zwischen der Test- und der Kontrollgruppe vor. Dagegen gab es einen schwach sig-

nifikanten Unterschied im BMI zwischen den Geschlechtern ($p = 0,039$, ANOVA). Männer haben in dieser Untersuchung einen geringfügig höheren BMI als Frauen (Tab. 8).

Tabelle 8: Verteilung des BMI auf Geschlecht und Alter

	BMI (kg/m ²)	n
Männer	24,85	59
<= 45 Jahre	23,82	47
> 45 Jahre	28,90	12
Frauen	23,51	100
<= 45 Jahre	22,42	83
> 45 Jahre	28,86	17

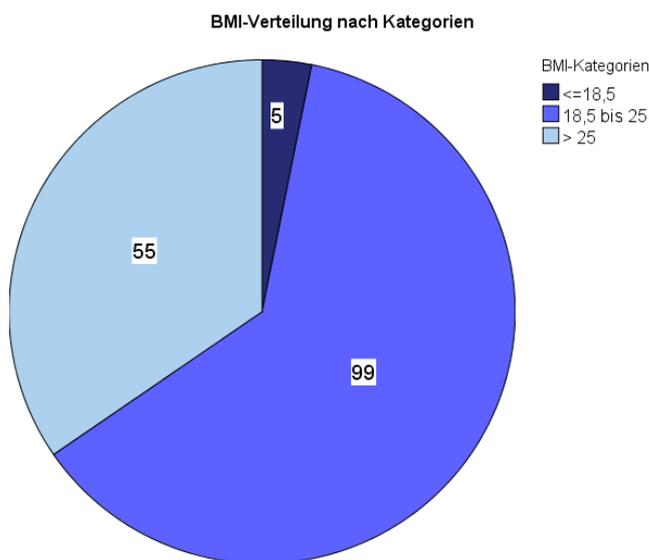


Abbildung 12: Verteilung aller Probanden nach BMI-Kategorien (unter-, normal- und übergewichtig)

Wie bei der allgemeinen Bevölkerung nimmt auch im vorliegenden Probandenkreis mit zunehmendem Alter der BMI zu (Abb. 13). Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,56^{**}$ ist diese Beziehung hoch signifikant.

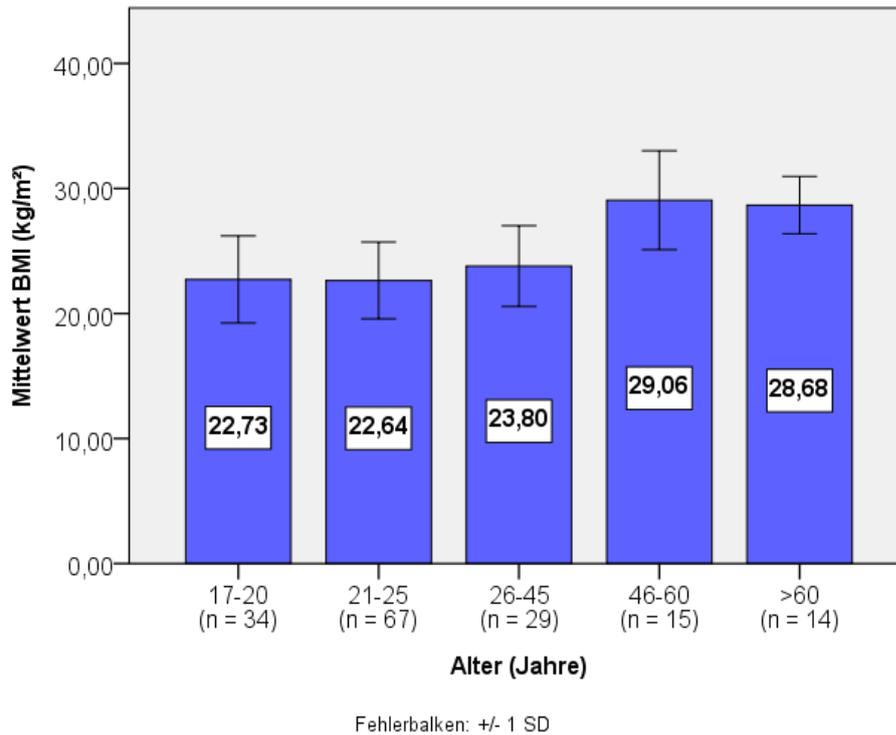


Abbildung 13: BMI nach Altersstufen im gesamten Probandengut

In den Probandenfragebögen wurde auch nach der regelmäßigen Aufnahme von folsäureangereicherten Lebensmitteln gefragt. Genannt wurden hier Multivitaminsäfte, Cerealien, Salz, Becel, Gummibärchen sowie Iso-Getränke, die bewusst als mit Folsäure angereichert wahrgenommen und verzehrt werden. Insgesamt nahmen 44,6 % der Probanden folsäureangereicherte Lebensmittel zu sich, von denen wiederum 85 % nur ein einziges angereichertes Produkt und 15 % mehrere angereicherte Produkte gleichzeitig verzehrten. 27 Probanden bevorzugten Multivitaminsäfte, 19 verzehren regelmäßig angereicherte Cerealien und weitere 16 verwenden auch angereichertes Salz (Tab. 9). Multivitaminsäfte und Cerealien werden auch gerne in Kombination verzehrt.

Tabelle 9: Häufigkeiten zur Aufnahme folsäureangereicherter Lebensmittel

folsäureangereichertes Lebensmittel	Testgruppe	Kontrollgruppe
Multivitaminsaft	12	15
Cerealien	6	13
Multivitaminsaft + Cerealien	1	7
Salz	6	10
Salz + Becel-Margarine	1	1
Salz + Gummibären	0	1
Iso-Getränke	1	0
Summe	27	47

Bei dieser Auswertung stellte sich heraus, dass die Kontrollgruppe eindeutig häufiger von den folsäureangereicherten Lebensmitteln Gebrauch macht als die Testgruppe. Während die Probanden der Testgruppe nur zu rund 30 % angereicherte Lebensmittel zu sich nahmen, lag der Prozentsatz in der Kontrollgruppe mit 61 % rund doppelt so hoch. Von den Probanden wurden Markennamen der angereicherten Produkte sowie die Häufigkeit des Verzehrs nicht durchgängig benannt, so dass nicht nachvollzogen werden kann, wie hoch nun tatsächlich die zusätzliche Folataufnahme durch die funktionellen Lebensmittel war. Weiterhin kann nicht nachgeprüft werden, ob die von den Probanden als „folsäureangereichert“ bezeichneten Lebensmittel auch tatsächlich eine nennenswerte Folsäurezufuhr zur Folge hatten. Bei der Interpretation der Werte sollte diese Tatsachen aber berücksichtigt werden.

Die Zahl der Raucher lag innerhalb der Testgruppe bei 17 und innerhalb der Kontrollgruppe bei 12. Eine Probandin der Testgruppe war schwanger. Die Zahl der familiären Fehlgeburten betrug 5 in der Testgruppe und 3 in der Kontrollgruppe, 3 Probandinnen der Testgruppe waren von Fehlgeburten betroffen. Von familiären oder individuellen Neuralrohrdefekten wurde nicht berichtet. An Herz-Kreislauf-Erkrankungen unterschiedlicher Genese litten 9 Personen in der Testgruppe und 6 Personen in der Kontrollgruppe. Familiär waren derartige Erkrankungen bei 18 Probanden der Test- und bei 25 Probanden der Kontrollgruppe vertreten. Eine genauere Spezifikation der Herz-Kreislauf-Erkrankungen lag nicht vor.

In der zweiten Versuchsserie konnte ermittelt werden, wie die Probanden ihr eigenes Ernährungsverhalten einschätzten. Insgesamt 80 % der Testgruppenpersonen und

85 % der Kontrollgruppenpersonen bezeichneten ihre Ernährungsweise als gesund und abwechslungsreich, die restlichen 15 - 20 % bezeichneten ihre Ernährung als einseitig oder nicht so gesund.

4.2.2 Verteilung der Daten

Alle Probanden hatten sich an vier Terminen einer Blutabnahme zu unterziehen sowie in der ersten Woche der Studie ein begleitendes Ernährungsprotokoll zu führen. Nicht von allen Untersuchungsteilnehmern konnten lückenlose Datensätze gewonnen werden. Dies lag im Wesentlichen an vereinzelt Ausfällen bei den verschiedenen Blutentnahmetermeninen sowie an unvollständigen Protokollrückläufen. Durch die Elimination von Ausreißern reduzierte sich bei einzelnen Variablen die Zahl der Wiederholungen nochmals etwas. Somit erklären sich die in der Ergebnisdarstellung zu beobachtenden kleineren Schwankungen bei den n-Zahlen.

Grundsätzlich verbessert der Ausschluss von Ausreißern in der Kontroll- wie in der Testgruppe die Verteilungen. Die Mittelwerte und Mediane weisen dadurch eine wesentlich bessere Vergleichbarkeit auf und die Schiefe sowie die Kurtosis wurden für die einzelnen Merkmale deutlich verbessert. Dies wird auch am Beispiel der Folataufnahme über die Nahrung (errechnet aus den Ernährungsprotokollen) deutlich (Tab. 10). Auch in den Histogrammen lässt sich die Verbesserung der Verteilung ohne weiteres nachvollziehen (Abb. 14 und 15). Die theoretische Normalverteilungskurve wurde der besseren Vergleichbarkeit in die Abbildungen integriert.

Tabelle 10: Daten der alimentären Folataufnahme vor und nach der Datenbereinigung

Variable	Gült. n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD	Schiefe	Kurtosis
Folat (µg/d) vor Datenbereinigung	164	180,84	169,96	58,11	608,53	83,91	1,703	5,742
Folat (µg/d) nach Datenbereinigung (Elimination von 3 Ausreißern)	161	174,05	168,64	58,11	373,44	67,67	0,453	-0,242

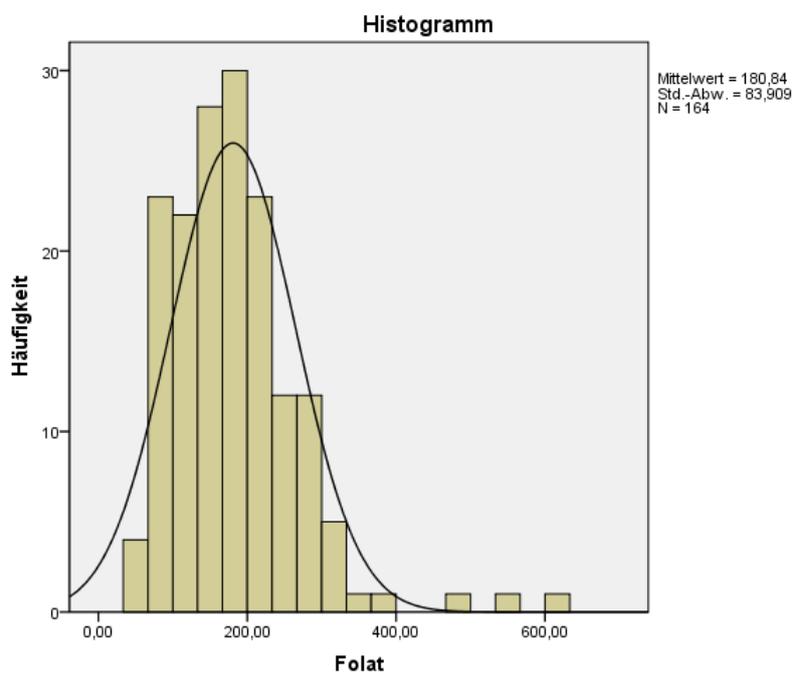


Abbildung 14: Verteilung der alimentären Folataufnahme (µg/Tag) im gesamten Probandengut, unkorrigiert

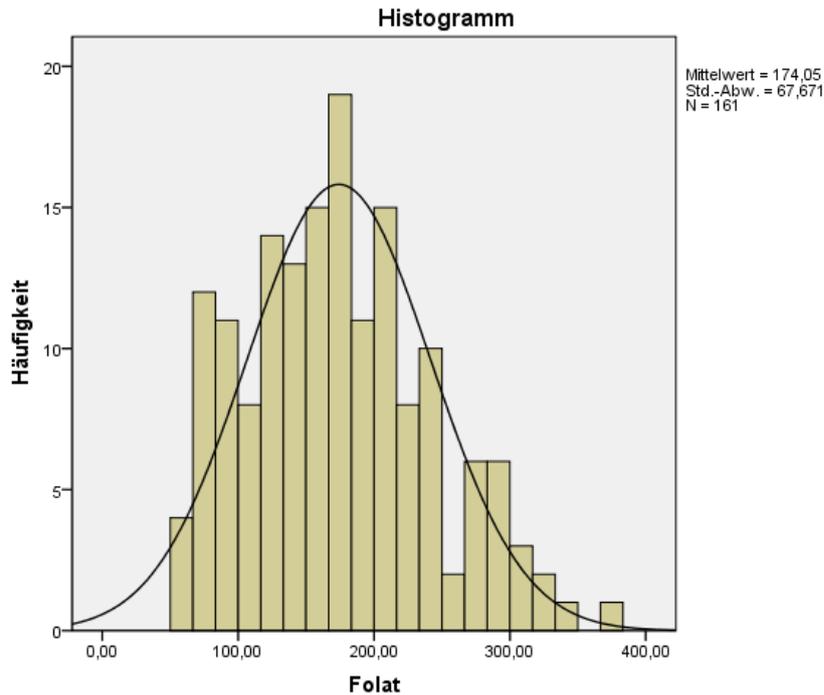


Abbildung 15: Verteilung der alimentären Folataufnahme ($\mu\text{g}/\text{Tag}$) im gesamten Probandengut, nach Elimination von 3 Ausreißern

4.2.2.1 Serumfolatwerte

Zu jeweils vier Blutabnahmetermenen wurde bei allen Probanden der Serumfolatgehalt ermittelt (Tab. 11). Zu Beginn der Studie, also beim ersten Termin, wurden die Ausgangswerte festgestellt. Durchschnittlich lagen diese Werte über sämtliche Probanden hinweg bei 11,15 ng/ml im Mittel und die Einzelwerte im Bereich der bekannten Referenzwerte zwischen 3,1 bis 17,5 ng/ml. Ein einziger Wert lag mit 1,0 ng/ml jenseits dieser Marken. Bei den folgenden Terminen (T2 = 11,20 ng/ml, T3 = 12,50 ng/ml, T4 = 7,5 ng/ml) konnten für den Probanden wieder normale Werte ermittelt werden. Weder in der Test- noch in der Kontrollgruppe lagen also zu Beginn der Studie klinisch bedenkliche Werte vor und die Teilnehmer an der Studie entsprachen weitgehend dem normalen Bevölkerungsquerschnitt.

Auch im weiteren Verlauf der Studie, also zu den Terminen 2, 3 und 4 lagen die Einzelwerte mit zwei Ausnahmen nicht unter den Referenzwerten. Zum 3. Termin fiel eine Probandin der Kontrollgruppe auf, deren Wert von 2,8 ng/ml grenzwertig war. Ihre Serumfolatgehalte lagen aber zu den anderen Terminen (T1 = 10,10 ng/ml,

T2 = 7,8 ng/ml, T4 = 6,7 ng/ml) wieder im Referenzbereich. Ein weiterer Proband der Kontrollgruppe unterschritt zum 4. Termin mit 2,9 ng/ml ebenfalls den unteren Referenzbereich. Dieser Proband wies durchgehend sehr geringe Serumfolatkonzentrationen auf (T1 = 8,2 ng/ml, T2 = 4,1 ng/ml, T3 = 3,9 ng/ml).

Die mittleren Ausgangswerte der Testgruppe entsprechen mit 11,19 ng/ml fast genau denen der Kontrollgruppe mit 11,11 ng/ml, damit ist eine gut vergleichbare Ausgangssituation gewährleistet und die Kontrollgruppe ist ohne Einschränkungen als Vergleichsgruppe geeignet.

Tabelle 11: Folatkonzentrationen (ng/ml) im Serum von Kontroll- und Testgruppe

Termin	Folat (ng/ml)					
	Gült. n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
Kontrollgruppe						
Ausgangswert	74	11,11	10,85	3,50	21,80	4,49
Untersuchungstermin 2	70	7,97	7,55	3,50	16,40	2,92
Untersuchungstermin 3	71	7,44	7,10	2,70	15,20	2,74
Untersuchungstermin 4	75	9,39	8,50	2,90	18,70	3,53
Testgruppe						
Ausgangswert	89	11,19	10,90	1,00	19,80	4,58
Untersuchungstermin 2	76	14,12	14,00	8,00	20,00	3,10
Untersuchungstermin 3	75	38,01	17,80	10,20	116,60	31,11
Untersuchungstermin 4	83	10,61	10,60	4,40	17,30	3,11

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)

Die Streuungen, ausgedrückt als Standardabweichungen, der Folatkonzentrationen lagen in der Kontrollgruppe zu Beginn der Studie bei rund 40 %, reduzierten sich dann aber im weiteren Verlauf auf rund 33 % oder ein Drittel. Bei der Testgruppe verursachte die „Folsami“-Gabe keine wesentliche Änderung der Streuung, und auch nach Beendigung der zusätzlichen Aufnahme ebenso wie nach der Abklingzeit blieb die Streuung (betrachtet als relative Standardabweichung) relativ konstant.

4.2.2.2 Serumhomocysteinwerte

Der Ausgangswert der Serum-Homocysteinspiegel lag im Mittel bei 11,24 $\mu\text{mol/l}$ über alle Probanden. Dieser Wert lag also gut innerhalb der Referenzwerte, für welche 4,7 bis 14 $\mu\text{mol/l}$ angegeben werden (Medizinisch-diagnostisches Labor Halle). Bei dieser ersten Messung lagen 28 Probanden über diesen Referenzwerten, davon waren 18 Männer und 10 Frauen. Die Testgruppe weist mit 17 Probanden mehr Referenzwertüberschreitungen auf als die Kontrollgruppe mit 11 Probanden (Tab. 12).

Im Verlauf der Untersuchung lagen die Mittelwerte zu allen Messzeitpunkten im Referenzbereich. In der Kontrollgruppe lagen zum Termin zwei nur noch 3 Probanden, zum Termin drei 6 Probanden und zum Termin vier 7 Probanden über dem Referenzwert. In der Testgruppe lagen zum Termin zwei ebenfalls 3 Probanden, zu Termin drei 1 Proband und zum Termin vier wiederum 3 Probanden über den Referenzwerten. Bei fast allen Probanden mit erhöhten Ausgangswerten traten auch im Verlauf der weiteren Messungen immer wieder deutlich erhöhte Werte auf.

Tabelle 12: Homocysteinwerte im Serum von Kontroll- und Testgruppe

Termin	Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)					
	Gült. n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
Kontrollgruppe						
Ausgangswert	73	11,04	10,63	5,17	22,76	3,32
Untersuchungstermin 2	72	10,22	10,22	5,81	16,60	2,35
Untersuchungstermin 3	74	10,06	9,63	6,71	16,58	2,40
Untersuchungstermin 4	74	10,20	10,00	4,93	16,93	2,60
Testgruppe						
Ausgangswert	85	11,41	11,09	5,94	17,74	2,85
Untersuchungstermin 2	85	9,45	9,14	4,33	14,30	2,06
Untersuchungstermin 3	84	9,20	8,86	5,20	14,13	2,04
Untersuchungstermin 4	83	9,88	9,99	5,00	14,93	2,12

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

Auch hier lagen die Ausgangswerte der Kontrollgruppe (11,04 µmol/l) und der Testgruppe (11,41 µmol/l) relativ eng beisammen, so dass eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gewährleistet ist.

Die Streuung der Werte (Standardabweichung) lag bei der Kontrollgruppe mit rund 25 % (relative Standardabweichung) etwas höher als bei der Testgruppe mit rund 20 %, hierin spiegelt sich bereits der höhere Anteil der Grenzwertüberschreitungen in der Kontrollgruppe.

4.2.2.3 Ernährungsprotokolle

Aus den Ernährungsprotokollen wurden über das Nährwertberechnungsprogramm PRODI die Energieaufnahme und dazu die mengenmäßige und prozentuale Aufnahme der Hauptnährstoffe, der Alkoholkonsum und die Folataufnahme berechnet (Tab. 13). Die Energieaufnahme lag im Mittel aller Probanden bei 7.822 kJ (1.869 kcal) pro Tag. Der Anteil der Hauptnährstoffe an der Tagesenergie belief sich im Mittel auf 36,7 % Fett, 45,3 % Kohlenhydrate, 15,3 % Eiweiß und 2,2 % Alkohol, wobei Kontroll- und Testgruppe vergleichbare Werte aufweisen.

Tabelle 13: Energie-, Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett-, Alkohol- und Folataufnahme mit der Nahrung in Kontroll- und Testgruppe

Variable	Gült. n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
Kontrollgruppe						
Energie (kcal)	74	1.847	1856	666	2949	488
(kJ)		7.730	7769	2785	12341	2042
Kohlenhydrate (g)	72	199,6	192,2	58,5	341,0	56,0
Kohlenhydrate (%)	76	45,2	45,5	32,2	58,6	5,9
Proteine (g)	74	68,3	66,1	33,9	110,0	19,8
Proteine (%)	75	15,2	14,9	10,5	21,5	2,7
Fett (g)	75	75,0	74,7	32,5	130,5	21,8
Fett (%)	75	37,1	36,8	27,9	48,8	4,8

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 70

Fortsetzung der Tabelle 13: Energie-, Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett-, Alkohol- und Folataufnahme mit der Nahrung in Kontroll- und Testgruppe

Variable	Gült. n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
Kontrollgruppe						
Alkohol (g)	72	5,4	1,9	0,0	24,6	7,1
Alkohol (%)	73	2,1	0,7	0,0	9,2	2,8
Folat (µg)	75	173,8	170,2	60,6	327,6	63,6
Folat/1.000 kcal (µg)	74	96,1	95,0	34,8	15,5	33,8
Testgruppe						
Energie (kcal)	86	1.888	1826	921	3085	523
(kJ)		7.902	7644	3856	12912	2188
Kohlenhydrate (g)	88	212,3	196	95,5	414,1	71,6
Kohlenhydrate (%)	86	45,4	46,1	28,6	59,4	6,6
Proteine (g)	87	70,9	70,8	33,4	128,8	19,4
Proteine (%)	86	15,3	15,1	10,6	21,2	2,4
Fett (g)	86	74,7	73,5	32,0	140,0	20,7
Fett (%)	87	36,3	36,4	25,2	48,3	5,1
Alkohol (g)	82	6,4	3,7	0,0	30,5	7,3
Alkohol (%)	83	2,3	1,5	0,0	10,3	2,5
Folat (µg)	86	174,3	166,6	58,1	373,4	71,4
Folat/1.000 kcal (µg)	84	93,7	95,6	37,6	208,5	35,1

Beim Energiewert, den Hauptnährstoffen und der Folataufnahme pro 1.000 kcal liegen das arithmetische Mittel und der Median sehr gut beisammen und lassen in der vorliegenden Stichprobe auf eine Normalverteilung schließen. Beim Alkohol scheinen die Werte deutlich in die Extreme zu gehen, da sehr viele Probanden überhaupt keinen Alkohol konsumierten, während sich andere wohl regelmäßig ganz erhebliche Mengen zuführten. Bei der absoluten Folataufnahme wiederum liegt die Streuung im Bereich von mehr als 30 % und damit deutlich über den Werten der Hauptnährstoffe, die Mittelwerte und die Varianzen sind sich aber bei der Test- und der Kontrollgruppe sehr ähnlich.

Bei beiden Geschlechtern und beiden Altersklassen wird ein Großteil der Nahrungsenergie in Form von Kohlenhydraten aufgenommen, bei der Jugend etwas mehr und bei den Älteren etwas weniger. Eine kleine Interaktion besteht zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Veränderungen mit dem Alter: Während bei den Junioren die weiblichen Probanden einen höheren Wert aufweisen, zeigen in der höheren Altersklasse die weiblichen Probanden einen deutlich niedrigeren Wert. Die Proteinwerte liegen bei allen Gruppen relativ eng beisammen. Auch bei der Fettaufnahme gibt es bei den jüngeren Teilnehmern keinerlei Unterschied zwischen weiblich und männlich, im Gegensatz zu den älteren Männern legen aber die Seniorinnen im Alter um rund 7 % bei der Fettaufnahme zu. Der Alkoholkonsum liegt bei den männlichen Probanden um rund ein Drittel höher als bei den weiblichen Teilnehmern, beide Gruppen legen im Alter noch zu, wobei der Unterschied zwischen den Geschlechtern etwa gleich bleibt (Abb. 16).

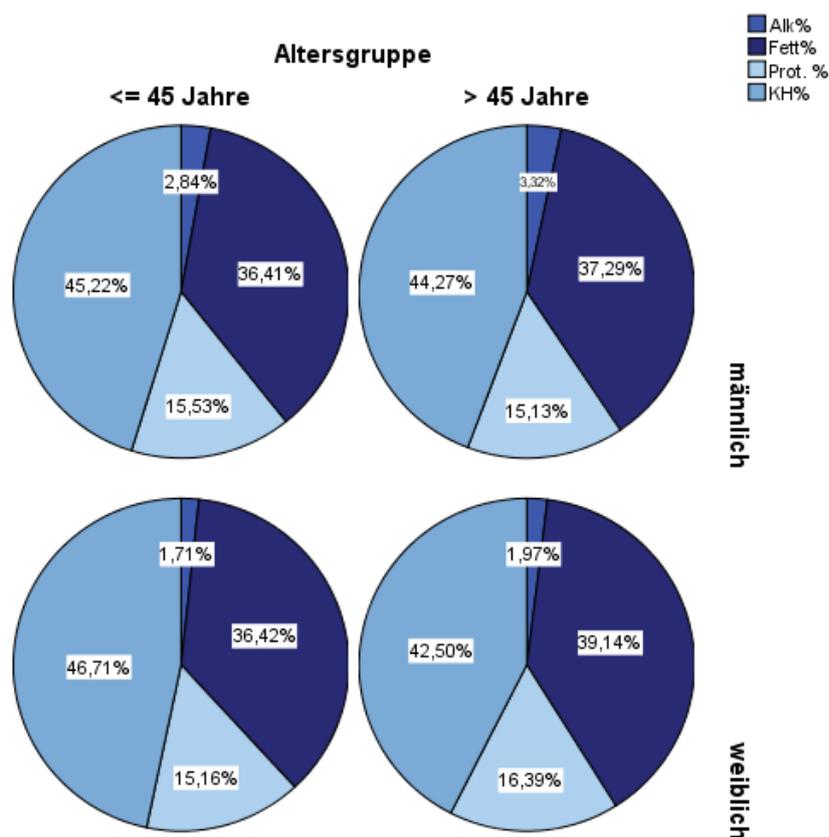


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Hauptnährstoffe und Alkohol nach Alter und Geschlecht im gesamten Probandengut

4.2.2.4 Kleines Blutbild und Blutglukosespiegel

Zu allen 4 Messzeitpunkten wurden neben dem Folat- und Homocysteinspiegel auch das kleine Blutbild und der Blutglukosespiegel ermittelt. Das kleine Blutbild umfasst Messungen zur Anzahl der Leukozyten, Erythrocyten, Thrombocyten, dem Hämoglobin, Hämatokrit, dem mittleren Volumen eines einzelnen Erythrozyten (mean cell volume, MCV), dem mittleren Hämoglobin-Gehalt eines einzelnen Erythrozyten (mean corpuscular haemoglobin, MCH) und der durchschnittlichen Hämoglobin-Konzentration eines einzelnen Erythrozyten (mean corpuscular haemoglobin concentration, MCHC).

Die Mittelwerte der einzelnen Messtermine liegen dabei sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe zu allen Zeiten im Referenzbereich (Medizinisch diagnostisches Labor Halle) (Tab. 14). Allerdings traten bei einzelnen Probanden Über- und Unterschreitungen der Referenzwerte auf. Bei den Probanden, welche im gesamten Studienverlauf erniedrigte Folatwerte hatten (n = 4), wiesen 2 Probanden zum Termin 3 auch geringe Überschreitungen der Referenzwerte für das MCV, MCH und die MCHC auf. Zumindest beim MCV und MCH wäre dies typisch für einen Folsäuremangel. Die verbleibenden 2 Probanden weisen keinen Folsäuremangel auf, so dass hier andere Ursachen wie Eisenmangel für die Abweichungen im Blutbild ausschlaggebend sein dürften.

Tabelle 14: Ergebnisse der Untersuchungen des kleinen Blutbildes in der Kontroll- und Testgruppe

Blutbilddaten (Referenzwert)		Kontrollgruppe				Testgruppe			
		Ausgangswert	Termin 2	Termin 3	Termin 4	Ausgangswert	Termin 2	Termin 3	Termin 4
Leukozyten (Gpt/l) (3,8 – 11,0)	Mittelwert	7,67	7,69	7,35	7,33	8,60	8,05	7,94	7,98
	SD	1,85	1,58	1,63	1,50	2,07	1,83	1,72	1,83
	n	75	73	76	75	88	86	84	85

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 73

Fortsetzung der Tabelle 14: Ergebnisse der Untersuchungen des kleinen Blutbildes in der Kontroll- und Testgruppe

Blutbilddaten (Referenzwert)		Kontrollgruppe				Testgruppe			
		Ausgangswert	Termin 2	Termin 3	Termin 4	Ausgangswert	Termin 2	Termin 3	Termin 4
Erythrocyten (Tpt/l) (3,7 – 5,3)	Mittelwert	4,66	4,67	4,74	4,61	4,70	4,71	4,08	4,70
	SD	0,39	0,41	0,46	0,43	0,42	0,40	0,44	0,40
	n	75	73	76	75	88	86	84	85
Hämoglobin (g/dl) (14,0 – 18,0)	Mittelwert	14,24	14,21	14,19	14,11	14,28	14,31	14,29	14,18
	SD	1,24	1,31	1,36	1,37	1,24	1,31	1,36	1,37
	n	88	85	76	75	88	85	84	85
Hämatokrit (%) (40 – 52)	Mittelwert	40,84	41,10	40,50	40,72	41,05	41,32	40,69	40,72
	SD	3,37	3,61	3,55	3,83	3,89	3,81	4,27	3,83
	n	88	86	84	75	88	86	84	85
MCV (fl) (80 – 96)	Mittelwert	87,65	88,06	85,48	88,39	87,34	87,59	85,06	87,64
	SD	4,26	4,29	5,46	3,96	4,57	4,56	5,29	4,62
	n	75	73	76	75	88	86	84	85
MCH (pg) (27 – 34)	Mittelwert	30,59	30,45	30,08	30,63	30,46	30,26	29,85	30,26
	SD	1,66	1,70	1,67	1,61	1,57	1,83	1,70	1,90
	n	75	72	75	74	87	86	83	85
MCHC (g/dl) (32 – 36)	Mittelwert	34,87	34,58	35,16	34,64	34,76	34,52	35,00	34,53
	SD	0,64	0,70	1,43	0,65	0,63	0,79	1,33	0,58
	n	75	73	76	75	88	86	82	84
Thrombocyten (Gpt/l) (150 – 350)	Mittelwert	264,79	261,45	266,54	266,19	256,11	249,15	250,14	260,58
	SD	54,64	52,20	54,50	55,08	55,54	54,80	52,51	58,91
	n	75	73	76	75	88	86	83	85

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

Die durchschnittlichen Blutglukosespiegel liegen innerhalb der üblichen Grenzwerte von 4,15 bis 6,10 mmol/l (Tab. 15). Mit Werten zwischen 4,76 und 5,13 mmol/l in der

Kontrollgruppe und 4,82 und 5,15 mmol/l in der Testgruppe sind beide Gruppen auch miteinander gut vergleichbar. Die vorhandenen Schwankungen können teilweise damit begründet sein, dass Blutglukosewerte stark von der vorangegangenen Nahrungsaufnahme abhängig sind und diese in den vorliegenden Untersuchungen nicht immer vollständig kontrolliert werden konnte.

Tabelle 15: Blutglukosewerte der Kontroll- und Testgruppe

Termin	Blutglukose (mmol/l)					
	Gült. n	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
Kontrollgruppe						
Ausgangswert	75	5,05	5,02	2,14	7,25	0,90
Untersuchungstermin 2	73	5,13	5,00	3,63	7,36	0,78
Untersuchungstermin 3	74	4,76	4,68	2,90	7,52	0,85
Untersuchungstermin 4	74	5,03	5,20	3,20	8,02	0,88
Testgruppe						
Ausgangswert	87	4,89	4,84	2,36	8,09	0,89
Untersuchungstermin 2	84	4,98	4,99	3,40	7,62	0,83
Untersuchungstermin 3	82	4,82	4,69	3,66	6,65	0,66
Untersuchungstermin 4	84	5,15	5,11	3,56	7,92	0,87

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

4.2.3 Veränderungen der Folat- und Homocysteinkonzentrationen

Die Unterschiede in den Serumspiegeln zwischen den beiden Behandlungsgruppen (angereicherte Salami vs. Placebo) werden durch Varianzanalysen statistisch berechnet. Das zeitliche Verhalten der Folat- und Homocysteinwerte im Verlauf der Studie lässt sich gut über die Berechnung der Korrelationen und Regressionen charakterisieren. Dabei können entsprechende Reaktionen in der Test- und der Kontrollgruppe miteinander verglichen werden. Eine akzeptable Normalverteilung vorausgesetzt, lassen sich auch die Signifikanzen miteinander vergleichen und eventuelle Unterschiede mit definierten statistischen Sicherheiten belegen.

4.2.3.1 Folatkonzentration im Serum mit und ohne „Folsami“-Supplementation

Die Ergebnisse der Auswertung der Folatkonzentration in Abhängigkeit zur „Folsami“-Supplementation ergeben ein deutliches und einheitliches Bild (Abb. 17). Die Varianz ist bis auf den 3. Termin (nach 6 Wochen Verzehr) sehr gering. Der Folatspiegel steigt nach externer Folsäurezufuhr durch die „Folsami“ auf mehr als das Dreifache an. Sobald aber die Zufuhr eingestellt wird, reduzieren sich Mittelwert und Varianz sehr schnell wieder und erreichen bereits nach 6 Wochen annähernd die Werte des Ausgangsniveaus. Die Kontrollgruppe erhielt eine gleiche Menge an Salsami zum Verzehr, welche nicht mit Folsäure angereichert war. Zum Vergleich ist der Verlauf der Mittelwerte für die Kontrollgruppe dargestellt.

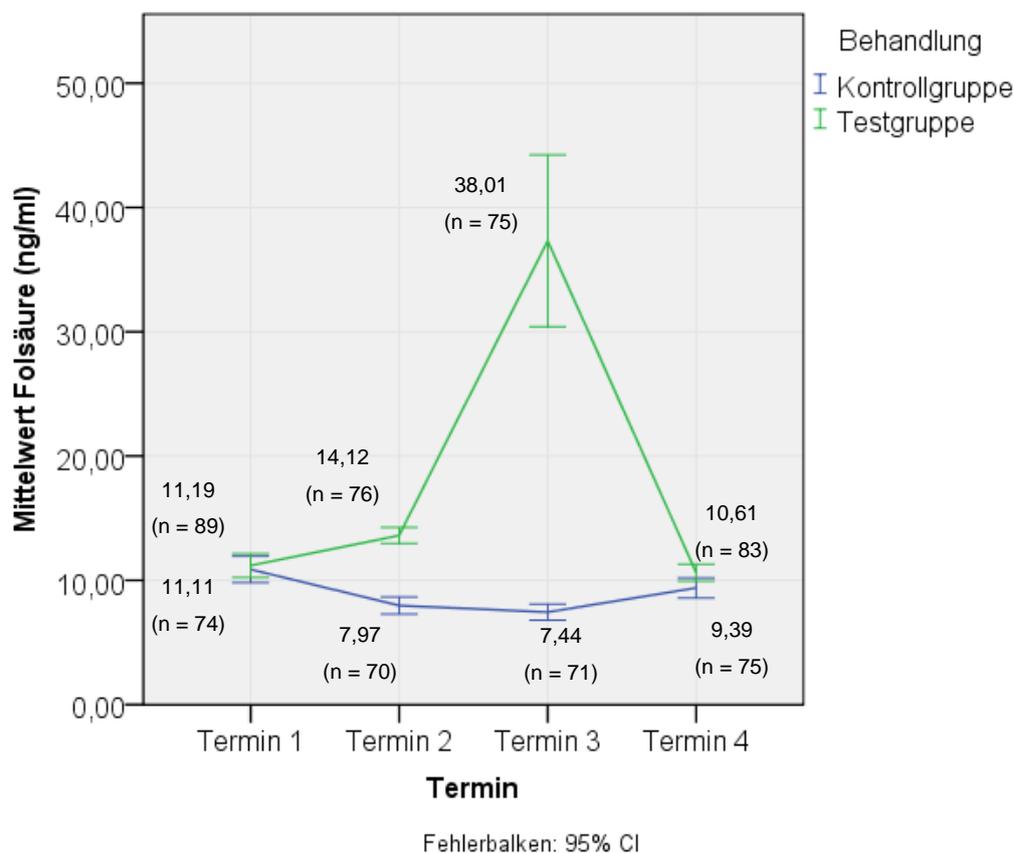
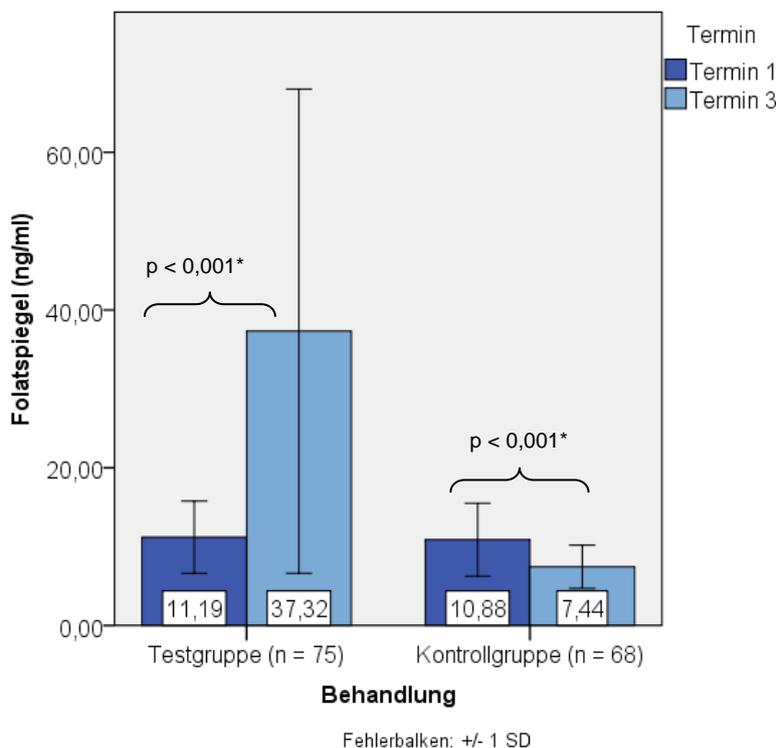


Abbildung 17: Folatspiegel der Test- und Kontrollgruppe zum Beginn (Termin 1), nach 3 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 2), nach 6 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 3) und nach weiteren 6 Wochen ohne Supplementation (Termin 4)

Bis auf die Differenz zwischen dem Ausgangswert (Termin 1) und dem Wert 6 Wochen nach Beendigung des Verzehrs (Termin 4) weist der T-Test mit verbundenen Stichproben alle Unterschiede im Folatspiegel der Testgruppe zwischen den einzelnen Terminen als hoch signifikant ($p < 0,001$) aus.

Der Unterschied zwischen dem Ausgangsspiegel an Folat und dem Spiegel nach 6 Wochen Verzehr der angereicherten Wurst in der Testgruppe wird in Abb. 18 noch einmal dargestellt. Nach der 6-wöchigen Supplementation sind die Spitzenwerte im Serum erreicht. Im Vergleich zu den Werten der Testgruppe sind auch die Daten der Kontrollgruppe dargestellt.



*T-Test bei verbundenen Stichproben

Abbildung 18: Vergleich des Serumfolatspiegels zwischen den Terminen 1 (Ausgangswert) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation oder Placebo) in der Test- und der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe hatten sich zum 3. Untersuchungstermin, also nach 6 Wochen Dauer des Placebo-Wurstkonsums, signifikant niedrigere Werte als zu Beginn der Studie eingestellt. Eine spezielle Begründung kann hierfür nicht gegeben werden. Die Folsäureanreicherung mittels „Folsami“ führt nach 6 Wochen zu einem enorm

erhöhten Folat Spiegel im Serum, wogegen ohne Supplementierung im gleichen Zeitraum sogar ein Absinken der Werte beobachtet werden kann. Allerdings ist der Anstieg nicht von Dauer. Bereits 6 Wochen nach dem Einstellen der Supplementation werden auch in der Testgruppe die Ausgangswerte fast wieder erreicht. Zwischen der Test- und der Kontrollgruppe gab es 6 Wochen nach Beendigung der „Folsami“-Supplementation keine wesentlichen Unterschiede mehr, die kurzfristige Anreicherung brachte keine deutliche Vorratswirkung mit sich.

Mit einer einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) lassen sich die Serumwerte zwischen der Kontroll- und der Testgruppe abgrenzen. Eine pauschale Betrachtung zeigt einen sehr starken Einfluss der Salami-Anreicherung quer über die gesamte Applikationszeit. Die Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppen sind bei zusammengefasster Betrachtung aller Termine mit $p < 0,001$ hoch signifikant.

Bei der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse erweisen sich die Einflussfaktoren Behandlungsgruppe (Kontroll- oder Testgruppe) und Untersuchungstermin als hoch signifikant verschieden ($p < 0,001$) (Anhang 4, Tab. 78). So liegen die Folatwerte in der Testgruppe (17,94 ng/ml) insgesamt deutlich höher als in der Kontrollgruppe (8,95 ng/ml). Folglich unterscheidet sich die Testgruppe von der Kontrollgruppe hoch signifikant. Verständlicher Weise ist der Untersuchungstermin ein hoch signifikanter Faktor, da hier die „Folsami“-Supplementation zu deutlich gestiegenen Werten führt.

Die Interaktion zwischen Versuchsgruppe und Termin ist hoch signifikant, da durch die „Folsami“-Supplementation die Testgruppe ein grundsätzlich anderes Muster einhält als die Kontrollgruppe (Anhang 4, Tab. 78).

Die varianzanalytisch geschätzten Mittelwerte der Serumfolatgehalte unterscheiden sich kaum von den bereits angesprochenen arithmetischen Mittelwerten. In der Ergebnisdarstellung werden die arithmetischen Mittelwerte angegeben.

Die verschiedenen Untersuchungstermine wurden sodann in Bezug auf die Hauptfaktoren (Behandlung, Altersgruppe, Geschlecht, BMI, Rauchen) multivariat varianz-

analytisch ausgewertet (Anhang 4, Tab. 79). Bezüglich des Faktors Behandlung ergaben sich zum ersten Untersuchungstermin für die Folsäurewerte keinerlei Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen (Kontroll- und Testgruppe). Folglich ist im Gesamtmaterial der Folsäurestatus relativ ausgeglichen und die Verteilung auf die beiden Gruppen erbrachte keinerlei Unterschiede und damit eine gute Vergleichbarkeit. Dagegen sind zu den Terminen 2, 3 und 4 als Folge der Folsäure-Supplementierung die Folatkonzentrationen der Testgruppe von denen der Kontrollgruppe hoch signifikant ($p < 0,001$) voneinander verschieden. Die Supplementierung führte bei der Testgruppe zu einem deutlichen Anstieg der Werte, wogegen bei der Kontrollgruppe mit Placebo-Wurstverzehr keine größeren Veränderungen auftraten. Dieses Ergebnis wurde auch mittels einer einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) bestätigt (Tab. 16).

Tabelle 16: Vergleich der Folatspiegel zwischen Test- und Kontrollgruppe zu 4 Terminen

Termin	Folatspiegel				p (Multivariate Varianzanalyse)	p (ANOVA)
	Testgruppe (n=59)		Kontrollgruppe (n=61)			
	ng/ml	SD	ng/ml	SD		
Ausgangswert	11,39	4,33	10,62	4,34	0,163	0,915
Untersuchungstermin 2	14,12	3,16	7,81	2,74	< 0,001	< 0,001
Untersuchungstermin 3	38,03	29,95	7,18	2,38	< 0,001	< 0,001
Untersuchungstermin 4	10,77	3,11	8,48	2,77	< 0,001	0,022

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)

4.2.3.2 Homocysteinkonzentration im Serum mit und ohne „Folsami“-Supplementation

Die Darstellung der Homocysteinmittlwerte (einschließlich der 95 % Konfidenzintervalle) in der Testgruppe macht deutlich, dass sich der Homocysteinspiegel nach einer Supplementation via „Folsami“ reduziert, wobei die Varianzen relativ groß sind (Abb. 19). Der tiefste Wert wird nach 6 Wochen Verzehr der angereicherten Rohwurst (Termin 3) erreicht, also dem Zeitpunkt mit der längsten Supplementationsdauer. Im Vergleich zum Ausgangswert verringert sich der Homocysteinspiegel nach 6 Wochen um 19,4 %. Bis zum Termin 4, also 6 Wochen

nach Ende der Supplementation, steigt der mittlere Homocysteinspiegel wieder an, ohne aber die Ausgangswerte wieder zu erreichen. Zu diesem Zeitpunkt ist der Homocysteinspiegel im Vergleich zum mittleren Ausgangswert immer noch um 13,4 % reduziert. Zum Vergleich sind auch die Mittelwerte für die Kontrollgruppe graphisch dargestellt.

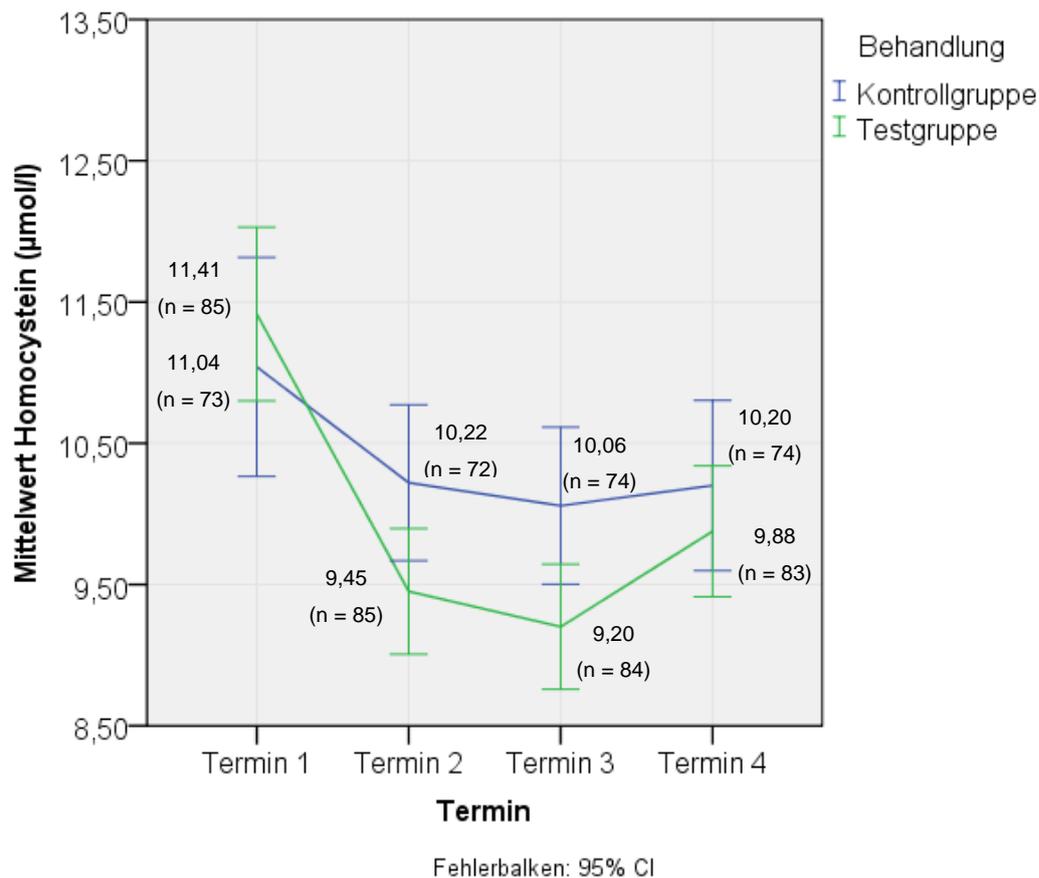


Abbildung 19: Homocysteinspiegel der Test- und Kontrollgruppe zum Beginn (Termin 1), nach 3 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 2), nach 6 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 3) und nach weiteren 6 Wochen ohne Supplementation (Termin 4)

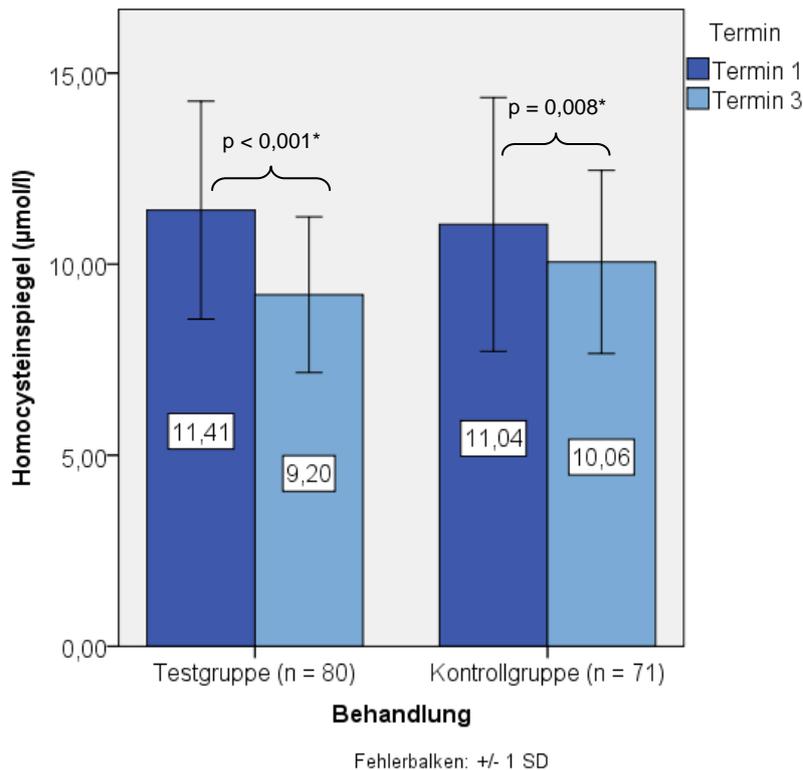
Die Berechnung des T-Tests bei verbundenen Stichproben macht deutlich, dass in der folsäuresupplementierten Testgruppe alle zwischen den Terminen ermittelten Unterschiede signifikant sind (Tab. 17). Bei diesem Rechenmodus werden die Differenzen zwischen den Terminen nur paarweise verrechnet und nur die jeweiligen Abfälle oder Anstiege des einzelnen Probanden berücksichtigt.

Tabelle 17: Vergleiche des Homocysteinspiegels zu unterschiedlichen Untersuchungsterminen bei Folsäure-Supplementierung durch „Folsami“ in der Testgruppe

Vergleichspaare	p (T-Test bei verbundenen Stichproben)	n	Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)		
			Termin	Mittelwert	SD
Paar Termin 1-2	< 0,001	82	1	11,29	2,80
			2	9,38	2,05
Paar Termin 1-3	< 0,001	80	1	11,38	2,84
			3	9,00	1,87
Paar Termin 1-4	< 0,001	80	1	11,35	2,87
			4	9,78	2,07
Paar Termin 2-3	0,009	81	2	9,45	2,10
			3	9,10	1,99
Paar Termin 2-4	0,010	79	2	9,30	1,96
			4	9,77	2,09
Paar Termin 3-4	< 0,001	79	3	9,08	1,95
			4	9,84	2,14

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Der Unterschied zwischen dem Homocysteinausgangsspiegel und dem Spiegel nach 6-wöchigem Verzehr einer angereicherten Wurst wird auch graphisch belegt (Abb. 20). Nach der 6-wöchigen Folsäure-Supplementation sind die Tiefstwerte der Homocysteinkonzentration im Serum erreicht. Die Unterschiede sind bei Anwendungen des gepaarten T-Tests bei verbundenen Stichproben hoch signifikant. Im Vergleich zu den Werten der Testgruppe sind auch die Daten der Kontrollgruppe dargestellt. Es liegen in der 6. Studienwoche auch in der Kontrollgruppe geringere Homocysteinwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten vor, diese Unterschiede sind signifikant. Eine konkrete Ursache für diese Schwankung während der Verzehrstudie kann nicht genannt werden.



*T-Test bei verbundenen Stichproben

Abbildung 20: Vergleich der Serumhomocysteinspiegel zwischen den Terminen 1 (Ausgangswert) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation oder Placebo) in der Test- und der Kontrollgruppe

4.2.3.3 Zusammenhänge zwischen Folat- und Homocysteinkonzentrationen

a) Kontrollgruppe

Als Normalfall und Vergleichsmaßstab werden zunächst für die Kontrollgruppe die Beziehungen zwischen den vier verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb der Folat- und der Homocysteinwerte sowie zwischen den beiden Merkmalen über sämtliche Untersuchungszeitpunkte hinweg berechnet (Tab. 18).

Tabelle 18: Beziehungen (r) zwischen Folat (Fs)- und Homocysteinwerten (Hc) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe

		Fs1	Fs2	Fs3	Fs4	Hc1	Hc2	Hc3	Hc4
Fs1	Korrelation nach Pearson	1	,30*	,48**	,52**	-,24*	-,40**	-,36**	-,33**
	n	74	68	68	72	70	69	71	71
Fs2	Korrelation nach Pearson	,30*	1	,64**	,47**	-,32**	-,46**	-,47**	-,35**
	n	68	70	68	68	66	66	67	67
Fs3	Korrelation nach Pearson	,48**	,64**	1	,68**	-,30*	-,44**	-,44**	-,43**
	n	68	68	71	70	67	66	68	68
Fs4	Korrelation nach Pearson	,52**	,47**	,68**	1	-,20	-,39**	-,39**	-,39**
	n	72	68	70	75	71	70	72	73
Hc1	Korrelation nach Pearson	-,24*	-,32**	-,30*	-,20	1	,71**	,57**	,66**
	n	70	66	67	71	73	70	71	71
Hc2	Korrelation nach Pearson	-,40**	-,46**	-,44**	-,39**	,71**	1	,66**	,70**
	n	69	66	66	70	70	72	72	70
Hc3	Korrelation nach Pearson	-,36**	-,47**	-,44**	-,39**	,57**	,66**	1	,65**
	n	71	67	68	72	71	72	74	71
Hc4	Korrelation nach Pearson	-,33**	-,35**	-,43**	-,39**	,66**	,70**	,65**	1
	n	71	67	68	73	71	70	71	74

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

In der Kontrollgruppe gab es keinerlei zusätzliche Zufuhr an Folaten, es bestand also zwischen den einzelnen Messzeitpunkten weder bei den Folat- noch bei den Homocysteinwerten ein triftiger Grund zu einer gerichteten Veränderung der Werte. Die Beziehungen zwischen den Folatwerten und den Homocysteinwerten sind über alle Messzeitpunkte negativ, d. h. eine hohe Folatkonzentration geht einher mit einer niedrigeren Homocysteinkonzentration. Die Korrelationskoeffizienten bewegen sich im Bereich zwischen $r = -0,24^*$ bis $-0,46^{**}$, die Beziehungen sind also nicht sonderlich straff, und es muss neben der Folsäureversorgung auch noch eine ganze Reihe weiterer Einflüsse auf die Homocysteinkonzentration geben, wie beispielsweise der Lebensstil (Rauchen, körperliche Aktivität), die Ernährung (Aufnahme an Vitamin B₆ und B₁₂, Kaffeekonsum), das Alter, die hormonelle Situation oder die Einnahme von Medikamenten.

Die Korrelationskoeffizienten der Folatwerte liegen zwischen den verschiedenen Blutentnahmen mit maximal $r = 0,68^{**}$ in einem mittleren Bereich. Die Beziehung

zwischen den Werten beim ersten und beim zweiten Untersuchungszeitpunkt sind signifikant, die Beziehungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten 2 und 3 sowie 3 und 4 sind hoch signifikant positiv korreliert.

Anhand eines einfachen Streudiagramms (Abb. 21) wird der relativ lockere Zusammenhang der Folatwerte zwischen dem 3. (nach 6 Wochen) und 4. Untersuchungstermin (nach 12 Wochen) leicht erkennbar.

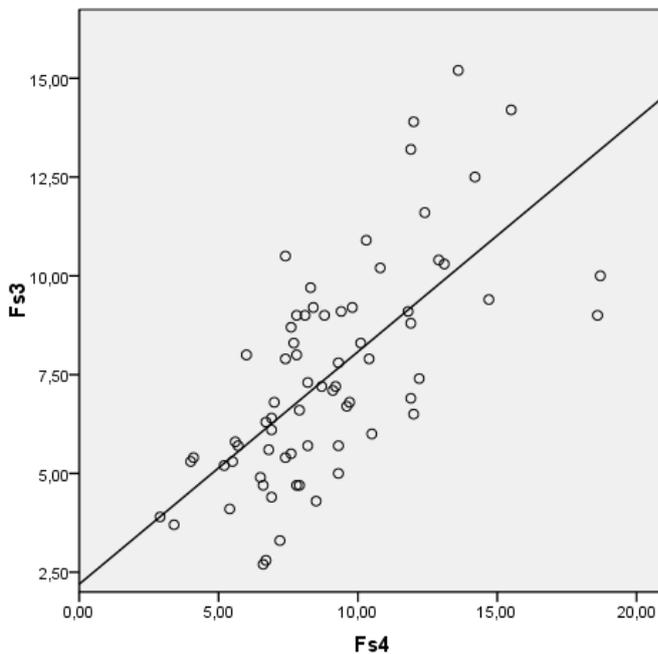


Abbildung 21: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,68^{}$) zwischen den Folatkonzentrationen des 3. (nach 6 Wochen Placebo) und des 4. (6 Wochen nach Placeboende) Untersuchungstermins in der Kontrollgruppe ($n = 70$)**

Die Korrelationskoeffizienten für die Homocysteinwerte des 4 Untersuchungstermins sind ausnahmslos hoch signifikant und positiv, sie liegen aber mit maximal $r = 0,71^{**}$ wie bei den Folsäurewerten nur in einem mittleren Bereich. Jedenfalls haben die Probanden der Kontrollgruppe gleichbleibend hohe oder niedrige Homocysteinspiegel, allerdings mit einer recht deutlichen Schwankungsbreite. Auch hier gibt das Streudiagramm (Abb. 22) den lockeren Zusammenhang zwischen den Homocysteinwerten des ersten (Ausgangswert) und des zweiten Untersuchungszeitpunkts (nach 3 Wochen) wider.

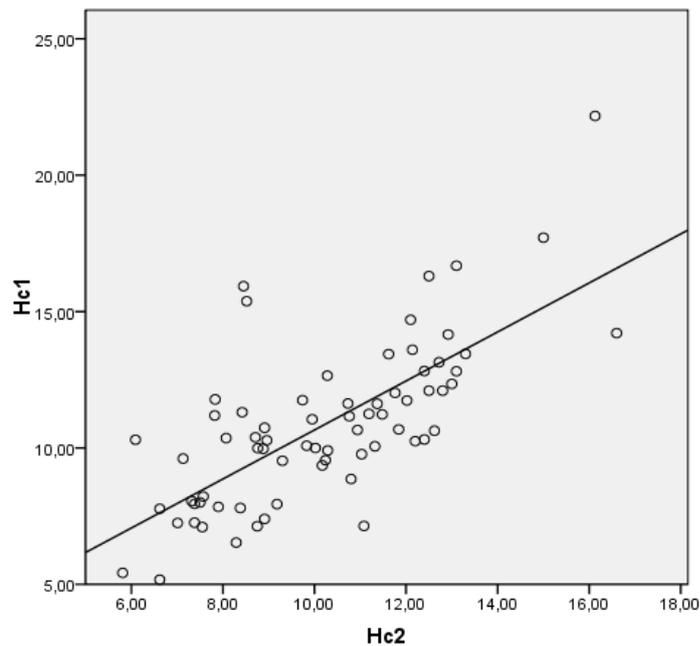


Abbildung 22: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,71^{}$) zwischen den Homocysteinkonzentrationen des 1. (Ausgangswert) und des 2. Untersuchungstermins (nach 3 Wochen Placebo) in der Kontrollgruppe ($n = 70$)**

b) Testgruppe

Bei der Testgruppe erfolgte über 6 Wochen hinweg eine gezielte Folsäuresupplementierung durch wöchentlich 5 Portionen à 50 g mit 400 µg Folsäure angereicherter „Folsami“. Die zwischen den Ausgangswerten und den verschiedenen Terminen nach Einnahme der „Folsami“-Portionen errechneten Korrelationskoeffizienten zeigen erhebliche Unterschiede (Tab. 19).

Tabelle 19: Beziehungen (r) zwischen Folat (Fs)- und Homocysteinwerten (Hc) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Testgruppe

		Fs1	Fs2	Fs3	Fs4	Hc1	Hc2	Hc3	Hc4
Fs1	Korrelation nach Pearson	1	,24*	,39**	,55**	-,25*	-,18	-,15	-,36**
	n	89	76	75	83	85	85	84	83
Fs2	Korrelation nach Pearson	,24*	1	,03	,34**	-,15	-,35**	-,41**	-,47**
	n	76	76	64	71	73	75	72	70
Fs3	Korrelation nach Pearson	,39**	,03	1	,21	,04	-,09	-,12	-,16
	n	75	64	75	71	73	72	74	70
Fs4	Korrelation nach Pearson	,55**	,34**	,21	1	-,07	-,06	-,15	-,33**
	n	83	71	71	83	79	79	80	81
Hc1	Korrelation nach Pearson	-,25*	-,15	,04	-,07	1	,64**	,60**	,56**
	n	85	73	73	79	85	82	80	80
Hc2	Korrelation nach Pearson	-,18	-,35**	-,09	-,06	,64**	1	,84**	,71**
	n	85	75	72	79	82	85	81	79
Hc3	Korrelation nach Pearson	-,15	-,41**	-,12	-,15	,60**	,84**	1	,73**
	n	84	72	74	80	80	81	84	79
Hc4	Korrelation nach Pearson	-,36**	-,47**	-,16	-,33**	,56**	,71**	,73**	1
	n	83	70	70	81	80	79	79	83

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die Beziehungen zwischen den Folat- und den Homocysteinwerten sind auch in der Testgruppe über alle Messzeitpunkte negativ, d. h. eine höhere Folatkonzentration geht einher mit einer niedrigeren Homocysteinkonzentration. Die Beziehungen sind aber deutlich schwächer als in der Kontrollgruppe ausgeprägt und nur in den wenigsten Fällen signifikant.

Innerhalb der Folatwerte konnten über die verschiedenen Messzeitpunkte hinweg kaum signifikante Zusammenhänge errechnet werden. Die Korrelationskoeffizienten der Folatwerte zu den einzelnen Untersuchungsterminen sind zwar durchweg positiv, aber mit $r = 0,03$ bis $r = 0,24^*$ ohne größere Bedeutung. Konkret erfolgt also die Entwicklung der Folsäurekonzentration im Zuge einer Supplementation relativ unabhängig von den vorangegangenen Größenordnungen. Hier ist das Ausgangsniveau der Folatkonzentration offensichtlich nicht ausschlaggebend für die Entwicklung der Folatkonzentration im weiteren Verlauf einer Supplementation.

Die Korrelationskoeffizienten für die Homocysteinwerte zwischen den 4 Messzeitpunkten sind ausnahmslos hoch signifikant positiv korreliert und liegen im Bereich zwischen $r = 0,64^{**}$ und $r = 0,84^{**}$. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist hier eine deutlich bessere Konstanz in Bezug auf die Höhe der Korrelationskoeffizienten festzustellen. In einem Streudiagramm (Abb. 23) wird die Verteilung der Werte für Homocystein für den 2. (nach 3 Wochen „Folsami“-Verzehr) und den 3. Untersuchungstermin (nach 6 Wochen „Folsami“-Verzehr) grafisch dargestellt.

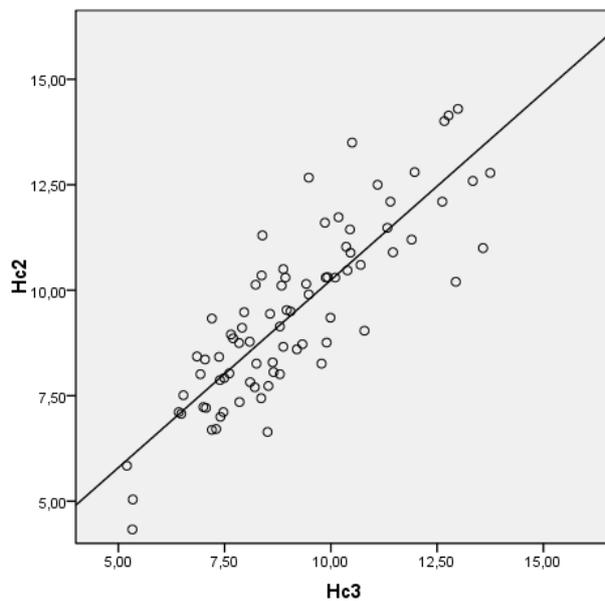


Abbildung 23: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,84^{}$) zwischen den Homocysteinkonzentrationen zum 2. (nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und zum 3. Untersuchungstermin (nach 6 Wochen Folsäuresupplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe ($n = 81$)**

Die relativ niedrigen Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Konzentrationen und Untersuchungszeitpunkten können auch ein Hinweis darauf sein, dass die Probanden auf die Supplementation von Folsäure sehr individuell reagieren und daraus zwar gleichgerichtete, aber sehr unterschiedliche Konzentrationsänderungen resultieren. Daher wurden von jedem Probanden der Testgruppe die Konzentrationsdifferenzen zwischen den einzelnen Blutentnahmetermenen individuell berechnet, beispielsweise von der Konzentration zum 2. Termin (nach 3 Wochen Supplementation) die Ausgangskonzentration abgezogen ($\Delta T2 - T1$). Dadurch wird der individuelle Anstieg, oder nach Beendigung der Supplementation, auch der individuelle Abfall der Blutkonzentration an Folat charakterisiert. Im Falle der Homocysteinkonzentration ist

der Verlauf meist gegensinnig, mit steigender Folatkonzentration nimmt die Homocysteinkonzentration ab und vice versa. Mit der Berechnung der Konzentrationsänderungen wird gleichzeitig auch die Dynamik der Stoffwechselreaktionen besser erfasst (Tab 20).

Tabelle 20: Beziehungen zwischen dem individuellen Anstieg oder Abfall (Δ) der Konzentrationen für Folat und Homocystein im Serum von Probanden der Testgruppe (mit Folsäure-Supplementation über „Folsami“)

		Fs	Fs	Fs	Fs	Fs	Hc	Hc	Hc	Hc	Hc
		Δ T2-T1	Δ T3-T2	Δ T4-T3	Δ T3-T1	Δ T4-T1	Δ T2-T1	Δ T3-T2	Δ T4-T3	Δ T3-T1	Δ T4-T1
Fs	Korrelation ¹	1	-,39**	,33*	-,24	,66**	-,24*	-,28*	,29*	-,37**	-,14
	n	76	64	60	64	71	72	72	67	69	68
Fs	Korrelation ¹	-,39**	1	-,99**	,99**	-,25	-,004	-,04	-,02	-,05	-,17
	n	64	64	60	64	60	62	63	58	62	59
Fs	Korrelation ¹	,33*	-,99**	1	-,99**	,29*	,10	,01	-,004	,12	,19
	n	60	60	71	71	71	67	68	68	68	68
Fs	Korrelation ¹	-,24	,99**	-,99**	1	-,17	-,14	-,02	,04	-,16	-,21
	n	64	64	71	75	71	71	72	69	72	69
Fs	Korrelation ¹	,66**	-,25	,29*	-,17	1	-,13	-,20	,12	-,21	-,12
	n	71	60	71	71	83	76	77	78	76	78
Hc	Korrelation ¹	-,24*	-,004	,10	-,14	-,13	1	-,17	-,12	,88**	,78**
	n	72	62	67	71	76	82	78	74	78	77
Hc	Korrelation ¹	-,28*	-,04	,01	-,02	-,20	-,17	1	-,35**	,31**	,09
	n	72	63	68	72	77	78	81	76	78	74
Hc	Korrelation ¹	,29*	-,02	-,004	,04	,12	-,12	-,35**	1	-,26*	,38**
	n	67	58	68	69	78	74	76	79	76	76
Hc	Korrelation ¹	-,37**	-,05	,12	-,16	-,21	,88**	,31**	-,26*	1	,80**
	n	69	62	68	72	76	78	78	76	80	76
Hc	Korrelation ¹	-,14	-,17	,19	-,21	-,12	,78**	,09	,38**	,80**	1
	n	68	59	68	69	78	77	74	76	76	80

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

¹ nach Pearson

Bei der Folatkonzentration gibt es einen sehr engen Zusammenhang zwischen dem Anstieg im Serum bis zum 3. Termin und dem Abfall dann zur 12. Studienwoche (Δ T3 - T1 zu Δ T4 - T3, $r = -0,99^{**}$) (Abb. 24). Der durch die Supplementation hervorgerufene Anstieg der Folatkonzentration ist somit nahezu ausschließlich auch für das Ausmaß des Abfalls nach Ende der Zufuhr zuständig.

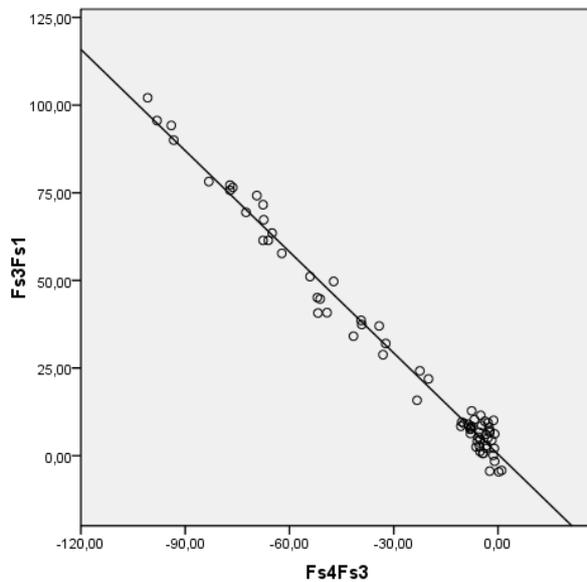


Abbildung 24: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,99^{**}$) zwischen dem Folatanstieg zwischen den Untersuchungsterminen 1 (Ausgangswert) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation) sowie dem Folatabfall zwischen den Untersuchungsterminen 3 (nach 6 Wochen Supplementation) und 4 (6 Wochen nach Supplementationsende) ($n = 71$)

Die Korrelationskoeffizienten für die Differenzen der Homocysteinspiegel zu den verschiedenen Terminen fallen ebenfalls wesentlich deutlicher aus als bei der Verrechnung der absoluten Werte ($r = 0,38^{**}$ bis $0,88^{**}$). Personen, welche auf die Supplementation mit einem starken Abfall der Homocysteinkonzentration reagieren, weisen auch einen wesentlich stärkeren Anstieg des Homocysteinspiegels auf, sobald keine angereicherte Wurst mehr verzehrt wird.

Die anhand der individuellen Differenzen berechneten Korrelationen bestätigen die Annahme, dass das Ausmaß eines Anstieges oder Abfalls sehr von der Person abhängig ist. Welche Rolle hier genetische oder umweltbedingte Faktoren spielen, kann anhand des Materials nicht weiter differenziert werden. Jedenfalls sprechen die errechneten Parameter durchaus für eine stärkere genetische Komponente.

c) Gemeinsame Betrachtung

Bei sämtlichen Probanden wurde die Anfangswerte (T1) bestimmt, so dass hier im Gesamtmaterial ein weitgehend unbeeinflusster Zusammenhang zwischen Folatkonzentration und Homocysteinkonzentration im Serum berechnet werden kann. Das Ergebnis ist eine relativ niedrige, aber signifikante, negative Korrelation zwischen den Folat- und den Homocysteinwerten ($r = -0,24^{**}$). Teilt man die Homocysteinausgangswerte aller Probanden der Größe nach in drei Gruppen, so wird mit steigendem Homocysteinspiegel ein fallender Folatspiegel deutlich erkennbar (Abb. 25). Die relativ hohe Streuung der Werte ermöglicht jedoch keine statistische Absicherung.

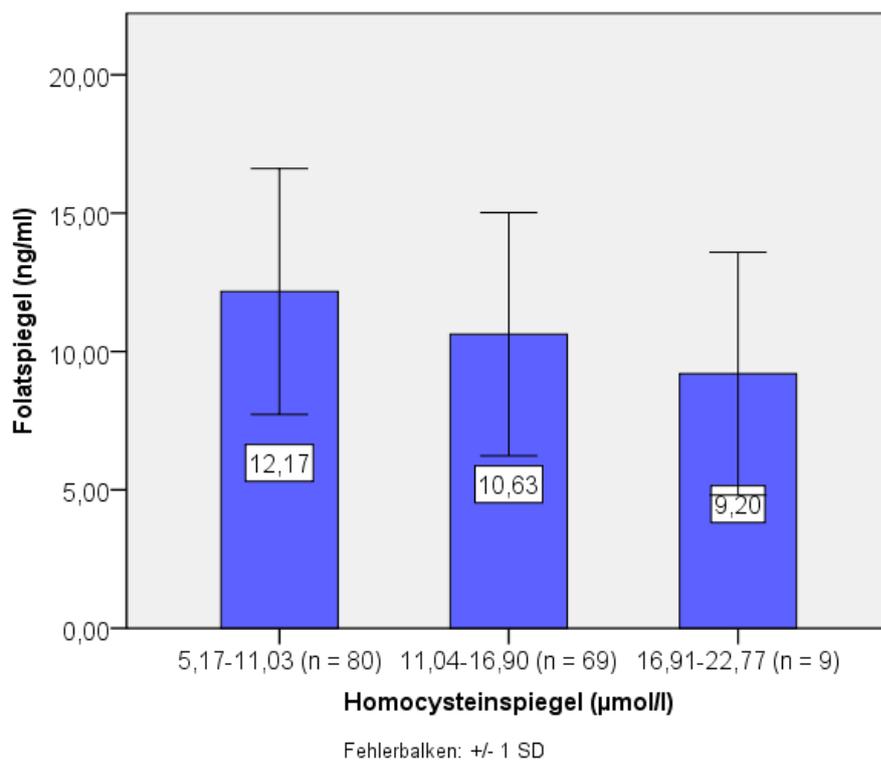


Abbildung 25: Homocysteinkonzentrationen im Serum eingeteilt nach 3 Gruppen mit fallenden Folatkonzentrationen im gesamten Probandengut zum Untersuchungstermin 1 (Ausgangswerte)

4.2.4 Einflüsse auf die Veränderungen der Folat- und Homocysteinkonzentration im Serum

Nachdem die grundsätzliche Wirkung einer Folsäure-Supplementation über eine angereicherte Rohwurst sowohl innerhalb der Testgruppe als auch im Verhältnis zu einer Placebo-Gruppe nachgewiesen wurde, kann anhand der registrierten Daten der Einfluss weiterer Faktoren berechnet werden. Dies erfolgt vorzugsweise mittels mehrfaktorieller univariater sowie multivariater Varianzanalyse, welche gleichzeitig mehrere Einflüsse wie Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen oder Ausgangswerte zu berechnen erlaubt und dabei auch noch mögliche Interaktionen, beispielsweise zwischen Alter und Geschlecht, schätzt.

4.2.4.1 Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Folat- und Homocysteinkonzentration

Bei der Reaktion auf eine Folsäure-Supplementation stellen sich im Rahmen der Varianzanalysen hoch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern ein. Die Daten sind bei den Männern deutlich weniger korreliert, bei den Frauen ist die Reaktion mehr gerichtet und insgesamt einheitlicher. Grundsätzlich sind aber die Verläufe bei Frauen und Männern gleichsinnig und insofern auch vergleichbar. Dazu kommt, dass insbesondere die Untergruppe der älteren Herren sehr schwach besetzt ist und eine breitere Absicherung nicht gegeben ist. Zur Charakterisierung des Einflusses von Geschlecht und Alter auf die Entwicklung der Serumspiegel wurden die Testgruppe varianzanalytisch ausgewertet und Korrelationen berechnet. Zur besseren Absicherung der Altersabhängigkeit wurden die Probanden anhand ihres Alters in 5 Untergruppen eingeteilt und teilweise damit weitergerechnet.

a) Folatspiegel

Die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse (Anhang 4, Tab. 78) aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) macht einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen beiden Geschlechtern deutlich. Frauen weisen mit 14,92 ng/ml signifikant höhere Folatwerte auf als Männer mit 11,18 ng/ml.

Auch in der multivariaten Varianzanalyse (Anhang 4, Tab. 79) übt das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf den Folatspiegel aus. So weisen zu allen Terminen die Frauen einen durchgängig höheren Folatspiegel auf als die Männer (Tab. 21). Signifikant sind die Unterschiede zum Ausgangstermin und nach 6 Studienwochen.

Tabelle 21: Geschlechtsbedingte Unterschiede der Folatspiegel (Mittelwerte) zu 4 Terminen im gesamten Probandengut

Termin	Folatspiegel			
	Männer (n = 44)		Frauen (n = 76)	
	ng/ml	SD	ng/ml	SD
Ausgangswert	9,53	4,37	11,85	4,10
Untersuchungstermin 2	10,57	4,08	11,10	4,46
Untersuchungstermin 3	17,12	21,16	25,37	28,23
Untersuchungstermin 4	9,07	3,68	9,91	2,77

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)

Hier werden allerdings sowohl die Testgruppe als auch die Kontrollgruppe gemeinsam verrechnet, was dann letztlich zu einer gewaltigen zusätzlichen Varianz der Mittelwerte beiträgt.

In der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse, die alle Probanden (Test- und Kontrollgruppe) über den gesamten Zeitraum einschließt, übt das Alter einen signifikanten Einfluss ($p = 0,025$) aus (Anhang 4, Tab. 78). In der multivariaten Varianzanalyse (Anhang 4, Tab. 79), in der ebenfalls alle Probanden zu den einzelnen Untersuchungsterminen berücksichtigt sind, wird deutlich, dass zum ersten Termin (Ausgangswert) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,007$) im Alter vorliegt. Bei den bis zu 45-Jährigen beträgt der Serumfolatmittelwert 11,32 ng/ml und bei den über 45-Jährigen 7,48 ng/ml. Die älteren Probanden haben somit von vornherein einen niedrigeren Ausgangsserumfolatspiegel als die Jüngeren. Im weiteren Verlauf der Studie sind allerdings dann die altersabhängigen Unterschiede im Folatspiegel nicht mehr signifikant.

Die Einflussfaktoren Geschlecht und Alter auf die Veränderungen der Folatserumkonzentrationen werden deutlicher, wenn die Testgruppe varianzanalytisch allein betrachtet wird.

Die Männer der Testgruppe mit Folsäure-Supplementation (n = 35) weisen mit einem Wert von 13,74 ng/ml signifikant (p = 0,003, ANOVA) geringere Folatspiegel auf als Frauen der Testgruppe (n = 54) mit einem Wert von 20,40 ng/ml. Dabei wurden allerdings sämtliche Werte vor, während und nach der Supplementation zusammengefasst.

Auch bei Betrachtung der einzelnen Untersuchungstermine weisen die Frauen stets höhere Folatwerte auf als die Männer (Tab. 22). Ein signifikanter Unterschied besteht aber nur zum 3. Untersuchungstermin.

Tabelle 22: Vergleich der Folatspiegel zwischen Männern und Frauen zu 4 Terminen in der Testgruppe

Termin	Folatspiegel				p*
	Männer (n=23)		Frauen (n=37)		
	ng/ml	SD	ng/ml	SD	
Ausgangswert	10,32	4,54	12,23	4,16	0,100
Untersuchungstermin 2	13,17	3,42	14,72	2,83	0,062
Untersuchungstermin 3	26,60	25,95	44,55	30,32	0,022
Untersuchungstermin 4	10,03	3,79	11,35	2,59	0,016

* Multivariate Varianzanalyse

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletionsende)

Die Unterschiede im Folatspiegel zwischen den bis zu und über 45-Jährigen der Testgruppe sind zu den einzelnen Untersuchungsterminen nicht signifikant.

Unter Zugrundelegung des vollständigen Datensatzes der Testgruppe lässt sich erkennen, dass zwischen der Folatkonzentration und dem Lebensalter bei Frauen eine negative Beziehung besteht, sich also der Folatgehalt im Serum mit steigendem Lebensalter verringert (Abb. 26, Tab. 23). Der Korrelationskoeffizient ist mit $r = -0,34^*$ nicht sonderlich hoch, aber signifikant. Für Männer ist die Beziehung wesentlich weniger straff und statistisch nicht abgesichert.

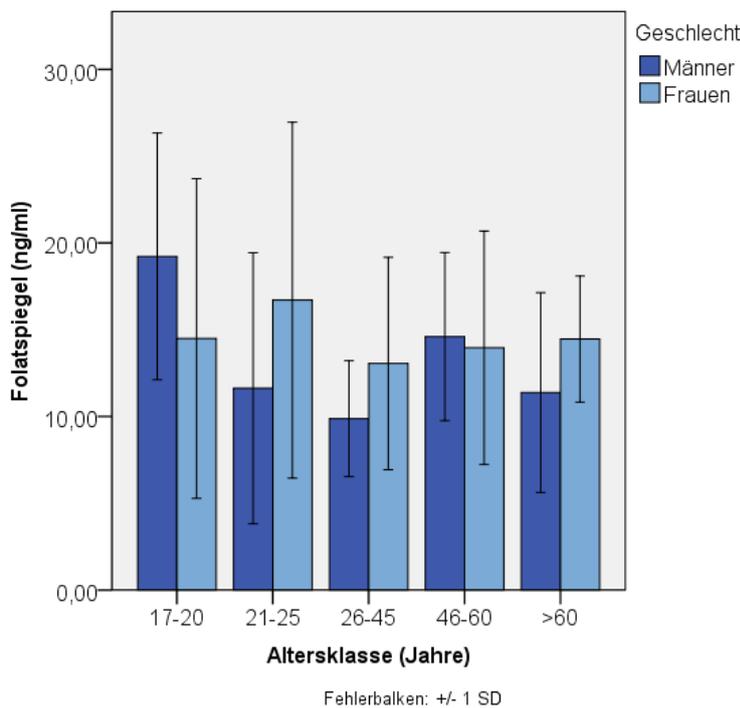
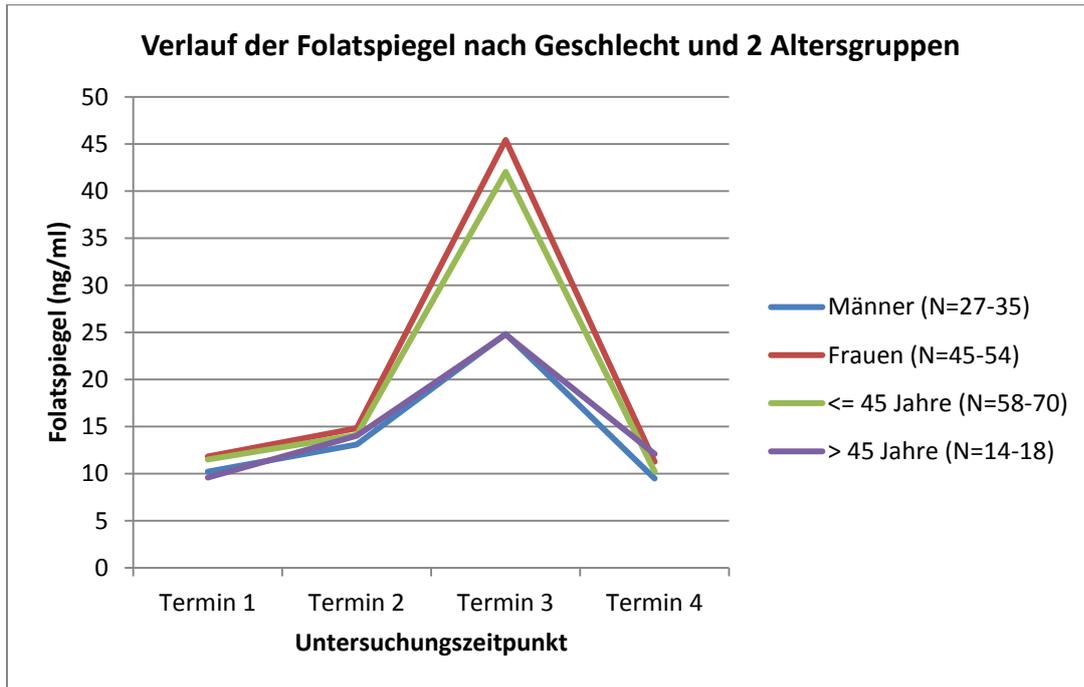


Abbildung 26: Folatepiegel nach Altersklassen in der Testgruppe (alle Untersuchungstermine)

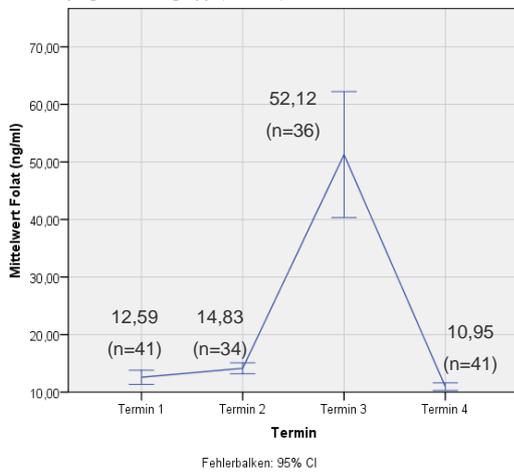
Tabelle 23: Folatepiegel nach Altersklassen in der Testgruppe (alle Untersuchungstermine)

Altersgruppe (Jahre)	Folatepiegel					
	Frauen			Männer		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n
17 - 20	21,28	10,44	14	19,23	7,11	2
21 - 25	23,92	9,90	22	14,40	8,70	16
26 - 45	16,35	6,41	5	11,11	3,66	11
46 - 60	14,49	7,74	8	15,93	5,48	2
> 60	15,91	2,79	4	14,52	6,03	4

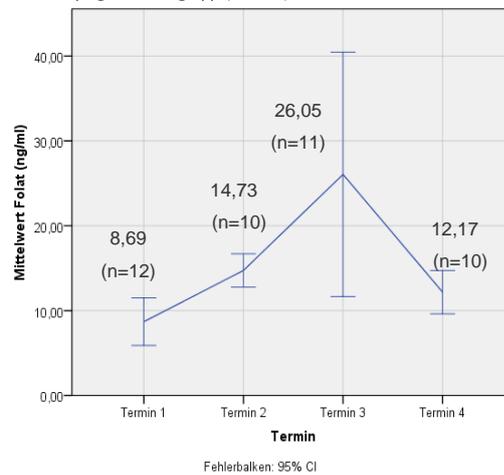
Bei Betrachtung der Folatekonzentrationen der verschiedenen Untergruppen (Abb. 27) zu den 4 Untersuchungsterminen wird deutlich, dass sich der in 4.2.3.1 gezeigte Verlauf der Folatewerte insbesondere in der Untergruppe der in der vorliegenden Studie besonders gut repräsentierten Frauen bis 45 Jahre widerspiegelt. Alle anderen Untergruppen zeigen zwar einen ähnlichen Trend, sind aber weit weniger gut statistisch abgesichert. Insbesondere sind die Varianzen der Probanden über 45 Jahre deutlich größer als bei den bis zu 45-Jährigen, was teilweise auch auf die deutlich niedrigere Stichprobengröße zurückgeführt werden muss.

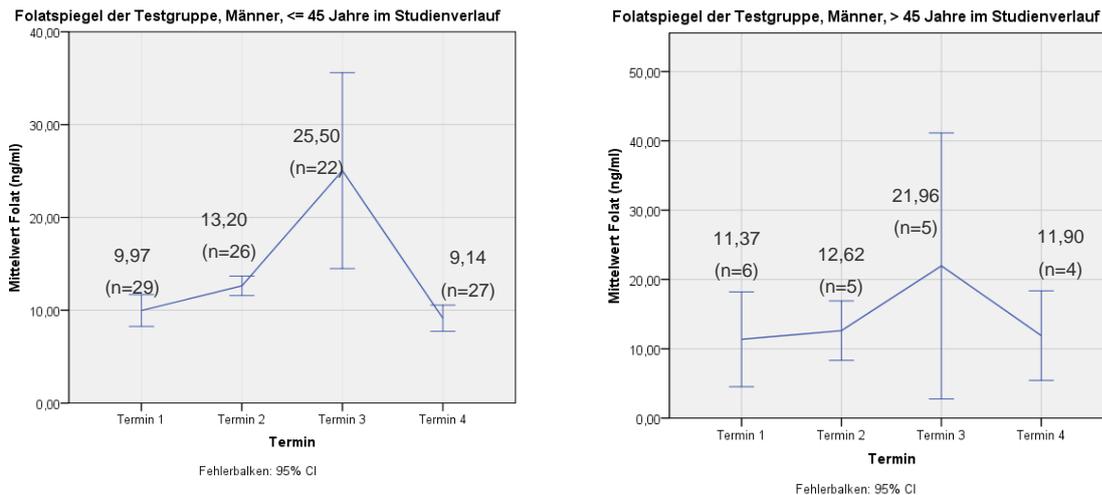


Folatspiegel der Testgruppe, Frauen, ≤ 45 Jahre im Studienverlauf



Folatspiegel der Testgruppe, Frauen, > 45 Jahre im Studienverlauf





(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation)

Abbildung 27: Folatspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen vor, während und nach der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ in der Testgruppe

In der Gruppe der Frauen bis 45 Jahre sind alle Differenzen zwischen den einzelnen Terminen signifikant oder hoch signifikant. Bei den Frauen über 45 Jahre ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Terminen 1 und 2, 1 und 3 sowie 1 und 4. Bis auf die Differenz zwischen dem Termin 1 und 4 sind auch alle anderen Unterschiede zwischen den einzelnen Terminen bei den Männern bis 45 Jahre signifikant oder hoch signifikant, während sich bei den älteren Herren aufgrund der geringen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede ergeben. Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte mit dem T-Test mit verbundenen Stichproben (Tab. 24 und 25).

Tabelle 24: Unterschiede im Folsäurespiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der bis zu 45-Jährigen (Testgruppe)

Vergleichspaare	Folat (ng/ml)							
	Männer (<= 45 Jahre)				Frauen (<= 45 Jahre)			
	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD
Paar Termin 1-2	<0,001 (26)	1	9,86	4,22	0,006 (34)	1	12,57	3,86
		2	13,20	3,12		2	14,83	3,05
Paar Termin 1-3	0,010 (22)	1	10,69	4,89	<0,001 (36)	1	12,82	3,90
		3	25,50	26,10		3	52,15	32,87
Paar Termin 1-4	0,438 (27)	1	9,72	4,44	0,005 (41)	1	12,59	3,89
		4	9,14	3,67		4	10,95	2,13
Paar Termin 2-3	0,041 (20)	2	13,43	3,33	<0,001 (29)	2	14,48	2,90
		3	26,73	27,11		3	48,46	31,08
Paar Termin 2-4	<0,001 (24)	2	13,06	3,21	<0,001 (34)	2	14,83	3,05
		4	9,22	3,45		4	10,83	2,23
Paar Termin 3-4	0,009 (21)	3	25,87	26,68	0,000 (36)	3	32,87	5,48
		4	9,62	3,88		4	1,98	0,33

*T-Test mit verbundenen Stichproben

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Tabelle 25: Unterschiede im Folsäurespiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der über 45-Jährigen (Testgruppe)

Vergleichspaare	Folat (ng/ml)							
	Männer (> 45 Jahre)				Frauen (> 45 Jahre)			
	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD
Paar Termin 1-2	0,485 (5)	1	9,68	5,63	0,002 (10)	1	8,72	4,15
		2	12,62	3,45		2	14,73	2,74
Paar Termin 1-3	0,077 (5)	1	9,68	5,63	0,015 (11)	1	8,06	4,03
		3	21,96	15,45		3	26,05	21,43
Paar Termin 1-4	0,577 (4)	1	10,48	6,17	0,013 (10)	1	9,43	4,49
		4	11,90	4,06		4	12,17	3,57
Paar Termin 2-3	0,302 (5)	2	12,62	3,45	0,109 (9)	2	15,02	2,74
		3	21,96	15,45		3	28,64	22,98
Paar Termin 2-4	0,882 (4)	2	12,40	3,94	0,077 (8)	2	15,21	2,83
		4	11,90	4,06		4	12,55	3,64
Paar Termin 3-4	0,185 (4)	3	23,70	17,27	0,059 (9)	3	28,37	23,23
		4	11,90	4,06		4	12,03	3,76

*T-Test mit verbundenen Stichproben

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Die Untergruppe der älteren Frauen (über 45 Jahre) weist niedrigere Ausgangswerte auf als die jüngeren Probandinnen (bis 45 Jahre) und die älteren Herren (ab 45 Jahre). Bei den Männern aber weisen die Älteren einen höheren Anfangsfolatspiegel auf als die Jüngeren (Abb. 28). Mittels der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) konnte nachgewiesen werden, dass die Unterschiede zwischen den jüngeren und älteren Frauen mit $p = 0,039$ und zwischen den Männern und Frauen in der Gruppe der bis 45-Jährigen mit $p = 0,001$ signifikant ist.

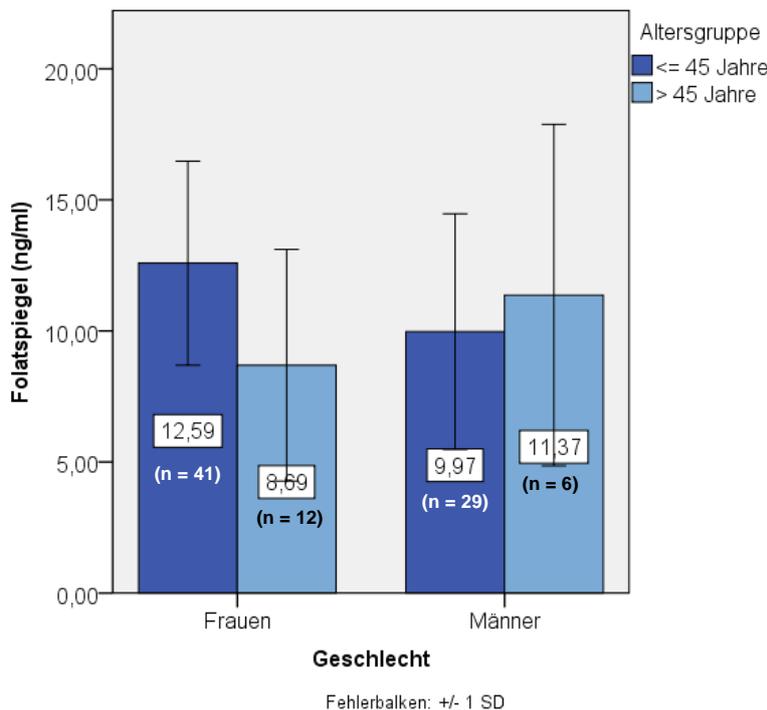


Abbildung 28: Ausgangsfolatspiegel nach Geschlecht und Altersgruppen in der Testgruppe

Der Mittelwert der Frauen über 45 Jahre zum Termin 3 (nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami) beträgt nur 26,05 ng/ml und ist damit nur halb so hoch als bei den jüngeren Frauen (52,12 ng/ml). Bei den älteren Männern werden durchschnittlich nur 21,96 ng/ml erreicht. Sie liegen damit noch rund 16 % unter den Werten der gleichaltrigen Frauen. Die jüngeren Männer (bis 45 Jahre) erreichen mit 25,50 ng/ml nur Werte ähnlich den älteren Probandinnen und Probanden (Abb. 29). Allerdings zeigt dieser Termin sowohl bei den älteren Damen als auch bei den älteren Herren die größten Schwankungsbreiten und kann daher nur mit Einschränkung interpretiert werden. Die einfaktorielle univariate Varianzanalyse

(ANOVA) weist zwischen den Geschlechtern innerhalb der Altersgruppe der bis 45-Jährigen einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) und bei den Frauen einen signifikanten Unterschied ($p = 0,017$) zwischen den bis und den über 45-Jährigen aus.

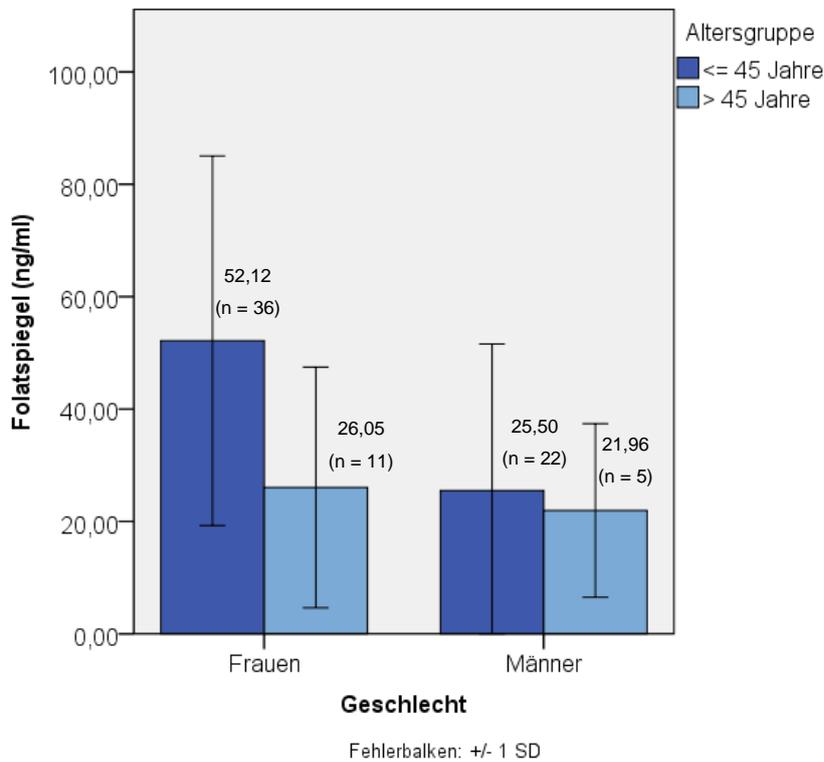


Abbildung 29: Folatspiegel verschiedener Altersgruppen und in Abhängigkeit zum Geschlecht nach 6-wöchiger Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 3) in der Testgruppe

Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,36^*$ wird deutlich, je älter die Frauen sind, desto weniger steigt der Folatspiegel zwischen dem Ausgangswert und dem Serumwert nach 6 Wochen Folsäuresupplementation durch angereicherte Salami an (Abb. 30, Tab. 26). Bei den Männern besteht diese Korrelation nicht.

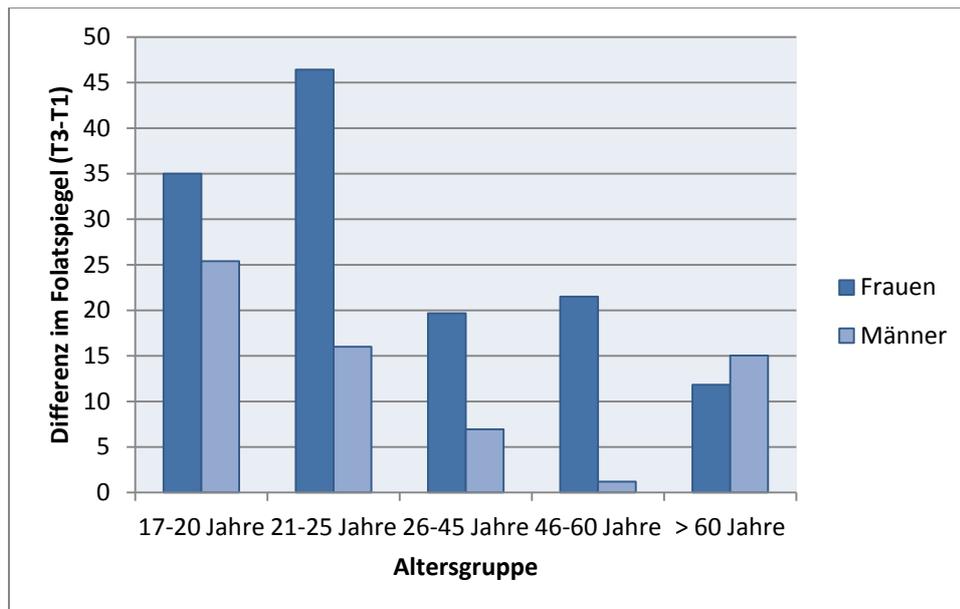


Abbildung 30: Differenz im Folatspiegel zwischen dem Ausgangswert (Untersuchungstermin 1) und nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 3) in der Testgruppe

Tabelle 26: Differenz im Folatspiegel zwischen dem Ausgangswert (Untersuchungstermin 1) und nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 3) in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	ΔTermin3-Termin1 (Folatspiegel)					
	Frauen			Männer		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n
17 - 20	35,00	31,53	13	25,40	21,64	2
21 - 25	46,43	33,37	19	16,01	28,73	15
26 - 45	19,68	21,53	4	6,94	5,91	5
46 - 60	21,51	24,54	7	1,20	/	1
> 60	11,83	8,89	4	15,05	11,32	4

Bei der Differenz aber zwischen dem Ausgangswert (Termin 1) und dem Serumspiegel nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami (Termin 2) verhält es sich genau umgekehrt. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,30^*$ steigt der Folatspiegel mit zunehmendem Alter der Frauen an. Bei den Männern existiert diese Beziehung nicht (Abb. 31, Tab. 27).

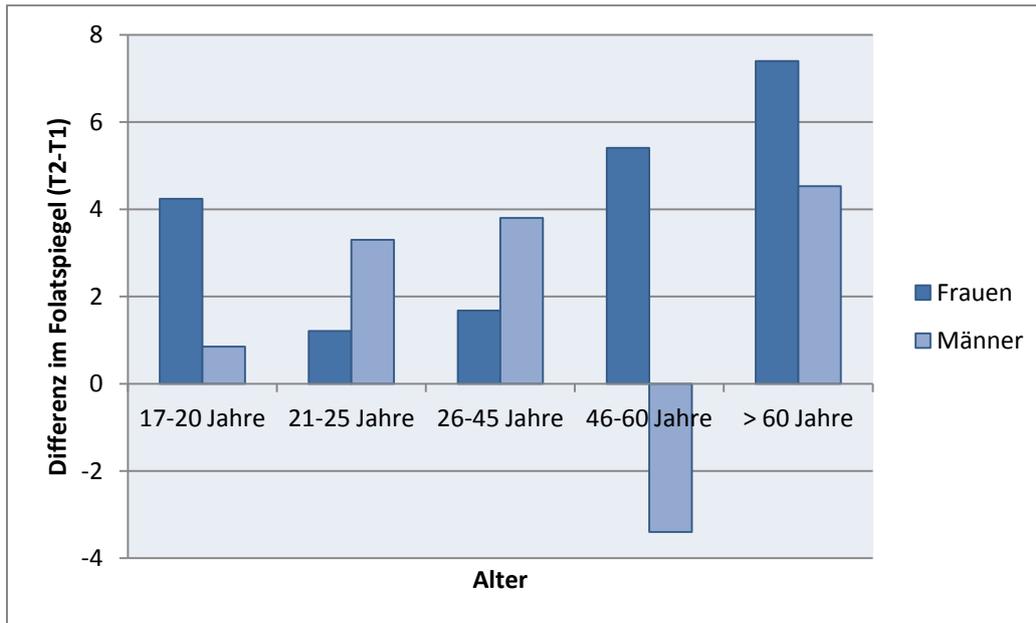


Abbildung 31: Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 2) nach Altersklassen in der Testgruppe

Tabelle 27: Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 2) nach Altersklassen in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	ΔTermin2-Termin1 (Folatspiegel)					
	Frauen			Männer		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n
17-20	4,24	4,34	11	0,85	6,01	2
21-25	1,21	4,57	18	3,36	4,00	14
26-45	1,68	3,62	5	3,80	4,20	10
46-60	5,41	5,20	7	-3,40	/	10
> 60	7,40	0,92	3	4,53	8,99	4

Im weiteren Verlauf der Studie fallen wiederum die Frauen auf, wobei der Anstieg des Folatspiegels zwischen der 3. und 6. Studienwoche mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,36^*$ umso geringer ausfällt, je älter sie sind. Bei den jüngeren Probandinnen bis 25 Jahre steigt der Folatspiegel in den letzten 3 von 6 Wochen weiter sehr stark an, ab einem Alter von 26 Jahren ist der Anstieg weniger stark ausgeprägt. Bei den Männern bestehen diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen (Abb. 32, Tab. 28).

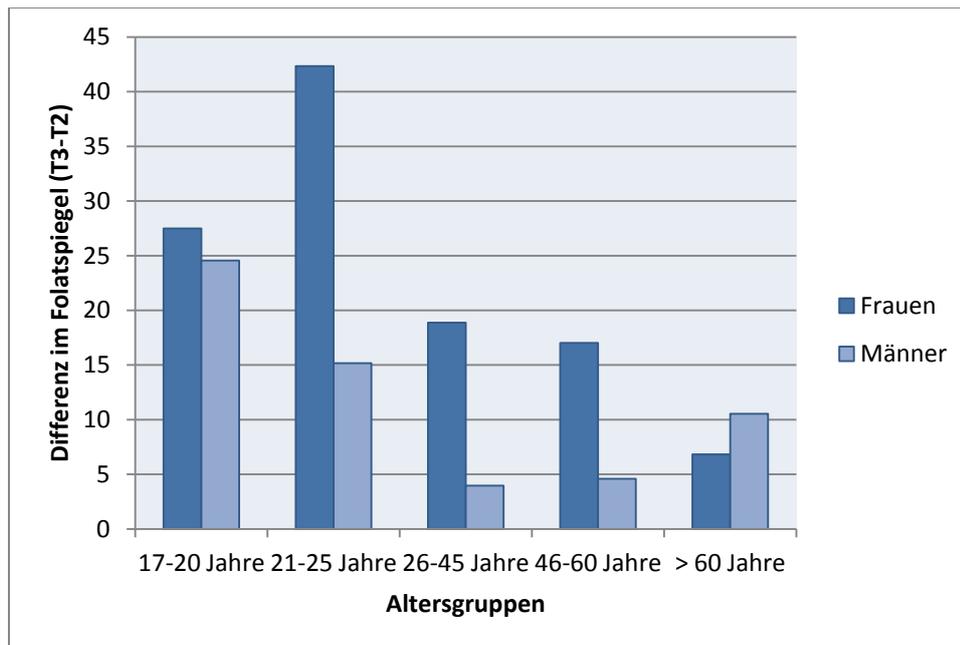


Abbildung 32: Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 2 (nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 3 (nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe

Tabelle 28: Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 2 (nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 3 (nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	ΔTermin3-Termin2 (Folatspiegel)					
	Frauen			Männer		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n
17 - 20	27,49	29,73	10	24,55	27,65	2
21 - 25	42,35	33,33	15	15,17	31,82	13
26 - 45	18,88	24,54	4	3,96	8,42	5
46 - 60	17,02	27,38	6	4,60	/	1
> 60	6,83	8,73	3	10,53	20,16	4

In den 6 Wochen nach Beendigung der Aufnahme der folsäureangereicherten Wurst fallen die Folatspiegel bei allen Probanden wieder ab. Mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,27^*$ fällt dieser Abfall umso weniger stark aus, je älter die Probanden sind. Bei den jüngeren Probanden fällt der Folatspiegel somit sehr deutlich, bei den älteren Probanden weniger deutlich aus. Während bei den weiblichen Probanden dieser Zusammenhang mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,36^*$ deutlich vorhanden ist, kann man bei Betrachtung der Werte der Männer keine signifikante Korrelation ausmachen (Abb. 33, Tab. 29).

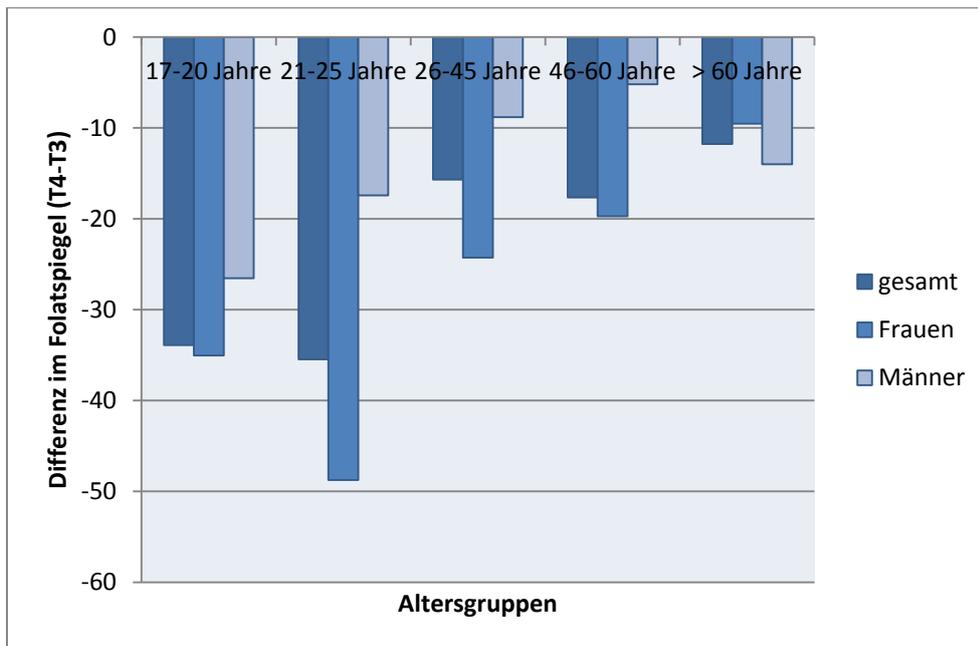


Abbildung 33: Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Suppletationsende) in der Testgruppe

Tabelle 29: Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Suppletationsende) in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	Δ Termin4 - Termin3 (Folatspiegel)								
	Testgruppe, gesamt			Frauen			Männer		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n
17 - 20	-33,91	31,78	15	-35,05	32,59	13	-26,55	35,71	2
21 - 25	-35,46	35,21	33	-48,75	33,98	19	-17,42	29,04	14
26 - 45	-15,69	16,94	9	-24,28	22,17	4	-8,82	8,52	5
46 - 60	-17,66	24,74	7	-19,73	26,42	6	-5,20	/	1
> 60	-11,77	12,65	6	-9,53	11,42	3	-14,0	15,97	3

Die älteren Probandinnen und Probanden unterscheiden sich von den jüngeren Probandinnen und Probanden auch darin, dass die Folatwerte 6 Wochen nach Einstellung der „Folsami“-Aufnahme über den Ausgangswerten liegen, wobei der Unterschied zwischen den Altersklassen der bis und der über 45-Jährigen aber statistisch nicht signifikant ist. Signifikant ($p = 0,011$) ist der Unterschied im Folatspiegel hingegen zwischen den Männern und den Frauen in der Altersgruppe der bis zu 45-Jährigen. Aus den Korrelationsberechnungen der Frauen wird mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,35^*$ deutlich, dass bei den Frauen der Folatspiegel

mit steigendem Alter mindestens bis zu 6 Wochen nach der Supplementation länger höher bleibt. Frauen bis 45 Jahre liegen dabei durchschnittlich unter den Ausgangswerten, während die über 45-Jährigen auch 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation deutlich über den Ausgangswerten liegen. In der Abb. 34, Tab. 30 ist dieser Sachverhalt noch einmal dargestellt sowie zum Vergleich die Differenzen in der Gesamtgruppe und bei den Männern, wobei hier keine signifikanten Korrelationen vorliegen.

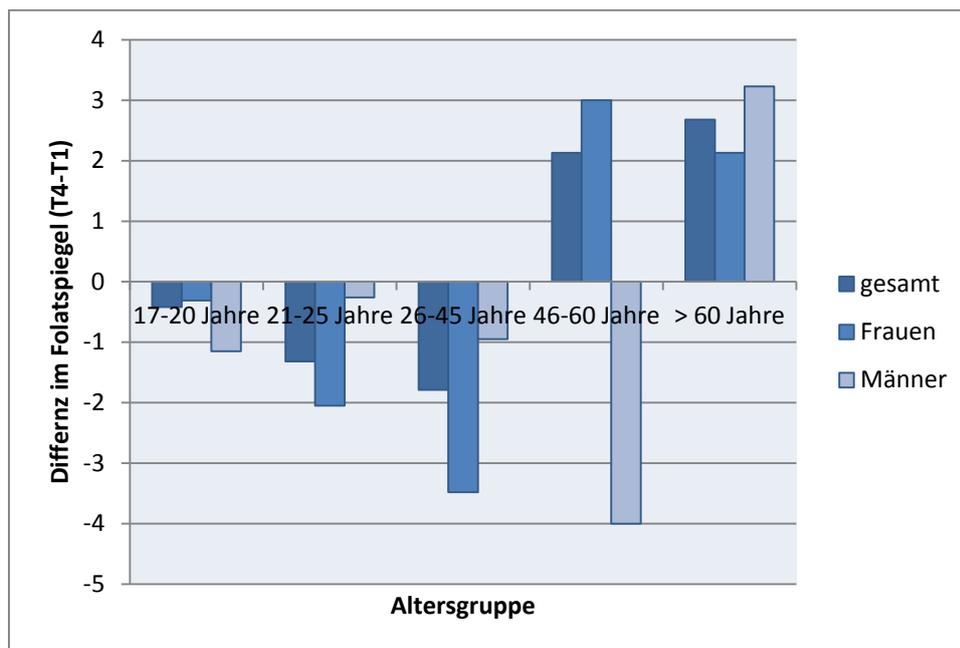
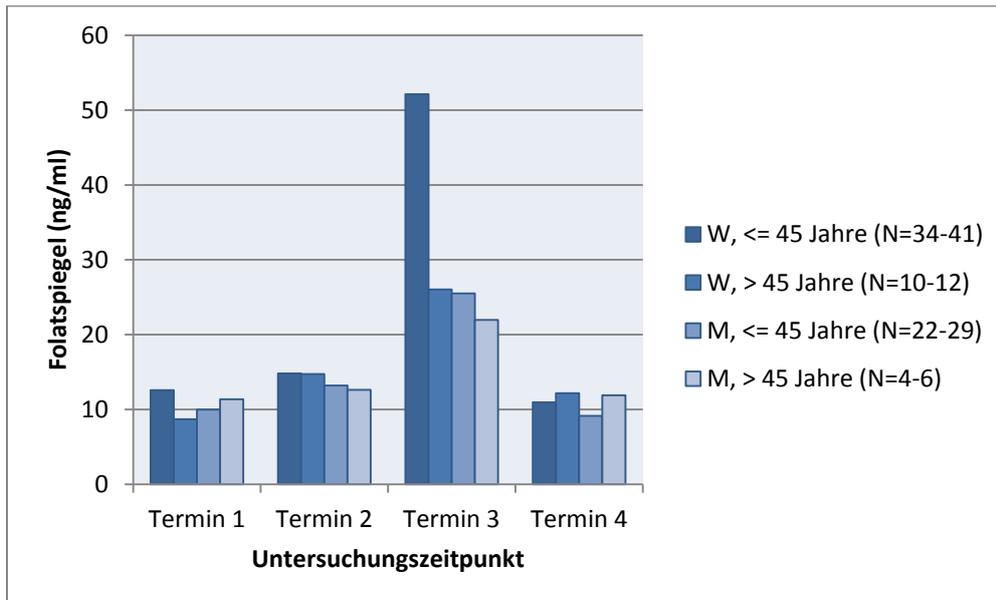


Abbildung 34: Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe

Tabelle 30: Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	ΔTermin4 - Termin1 (Folatspiegel)								
	Testgruppe, gesamt			Frauen			Männer		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n	Ng/ml	SD	n
17 - 20	-0,42	5,55	16	-0,31	4,49	14	-1,15	14,07	2
21 - 25	-1,32	2,65	37	-2,05	2,55	22	-0,26	2,51	15
26 - 45	-1,79	3,40	15	-3,48	3,47	5	-0,95	3,20	10
46 - 60	2,13	3,70	8	3,00	2,97	7	-4,00	/	1
> 60	2,68	2,88	6	2,13	2,87	3	3,23	3,41	3

Zusammenfassend sind in der Abb. 35 die Verläufe der Serumfolatspiegel über die 4 Messzeitpunkte in den 2 verschiedenen Altersklassen bei den Frauen und den Männern dargestellt. Die genauen Werte der einzelnen Folatspiegel, die Belegung der Untergruppen sowie die Berechnung der signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Terminen sowie die Aufgliederung dessen in 5 Altersstufen befinden sich im Anhang 4 (Tab. 80 und 81).

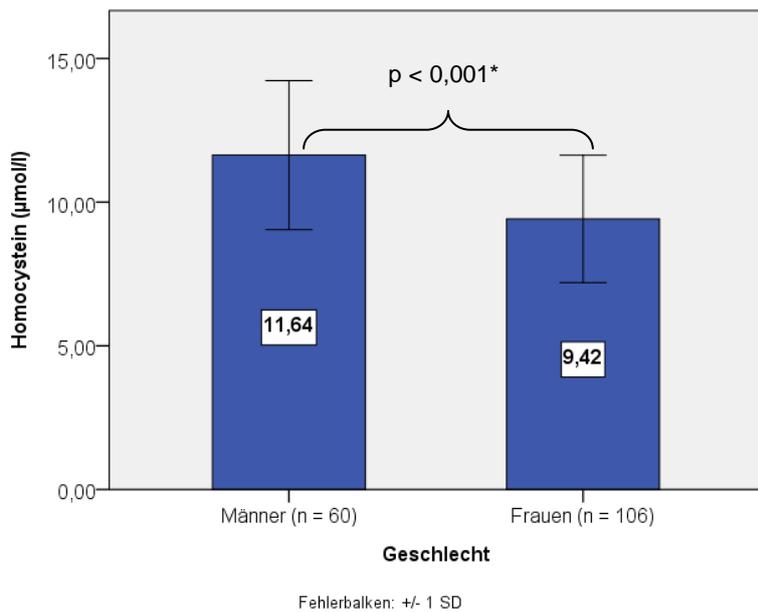


(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende, W = weibliche Probanden, M = männliche Probanden)

Abbildung 35: Vergleich des Folatspiegels im Studienverlauf nach Altersgruppen und Geschlecht in der Testgruppe

b) Homocysteinspiegel

Im Rahmen der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (Anhang 5, Tab. 82) aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) stellt sich im Homocysteinspiegel zwischen beiden Geschlechtern ein hoch signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied ein (Abb. 36). Die Homocysteinwerte der Frauen ($9,42 \mu\text{mol/l}$) liegen erheblich niedriger als die der Männer ($11,64 \mu\text{mol/l}$). Hierbei wurde vom Rechenmodell der Varianzanteil der einzelnen Termine bereits berücksichtigt, die hoch signifikanten Unterschiede sind hier ausschließlich auf die Geschlechtsunterschiede zurückzuführen.



*ANOVA, mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse

Abbildung 36: Homocysteinspiegel (gesamtes Probandengut) nach Geschlecht (alle Untersuchungstermine)

In der multivariaten Varianzanalyse (Anhang 5, Tab. 83) aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) unterscheiden sich die Männer von den Frauen bei allen Terminen signifikant, wobei Männer stets höhere Werte aufweisen als Frauen (Tab. 31).

Tabelle 31: Vergleich der Homocysteinspiegel (Mittelwerte) zwischen Männern und Frauen zu 4 Terminen im gesamten Probandengut

Termin	Homocysteinspiegel				p*
	Männer (n = 42)		Frauen (n = 93)		
	µmol/l	SD	µmol/l	SD	
Ausgangswert	12,36	3,12	10,37	2,66	< 0,001
Untersuchungstermin 2	10,87	1,97	9,11	1,99	< 0,001
Untersuchungstermin 3	10,84	2,27	8,81	1,82	< 0,001
Untersuchungstermin 4	11,54	2,02	9,13	1,99	< 0,001

* Multivariate Varianzanalyse

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

Der unterschiedliche Homocysteinwert zwischen den verschiedenen Altersklassen ist in der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (Anhang 5, Tab. 82) mit allen Probanden (Test- und Kontrollgruppe) gut abgesichert (p = 0,001). Probanden bis 45

Jahre weisen mit $10,02 \mu\text{mol/l}$ niedrigere Homocysteinspiegel auf als Probanden über 45 Jahre mit $11,08 \mu\text{mol/l}$. Diesen Zusammenhang bestätigen auch die Korrelationsberechnungen. Eine Einteilung der Teilnehmer in 5 Altersstufen weist auf einen steigenden Homocysteinspiegel mit zunehmendem Alter hin (Abb. 37 und Tab. 32). Diese Korrelation gilt für das gesamte Probandenkollektiv und ist mit $r = 0,24^{**}$ zwar schwach ausgeprägt, aber signifikant abgesichert. Bei getrennter Betrachtung der beiden Geschlechter ergibt sich für die Männer mit $r = 0,25^*$ auch nur eine geringe, aber signifikant positive Korrelation, wogegen das Alter für den Homocysteinspiegel bei weiblichen Probanden wohl keine wesentliche Rolle spielt ($r = 0,15$).

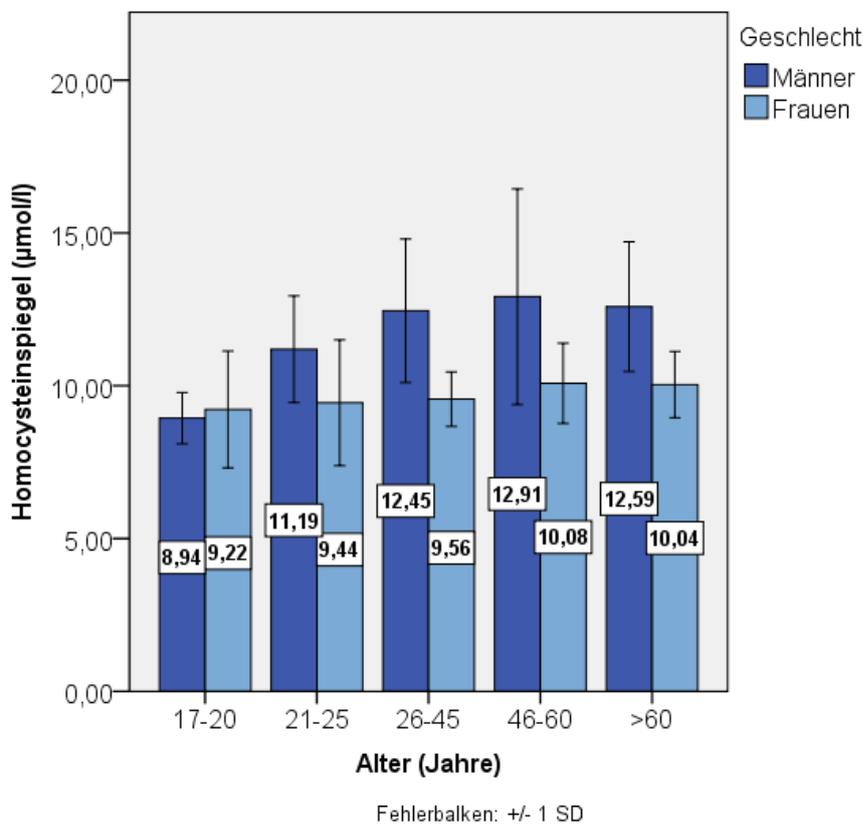


Abbildung 37: Homocysteinspiegel nach Altersgruppen im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)

Tabelle 32: Homocysteinspiegel nach Altersgruppen im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst) mit Belegung der Untergruppen

Altersgruppe (Jahre)	Homocysteinspiegel								
	gesamt			Männer			Frauen		
	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	N	µmol/l	SD	n
17 - 20	9,21	1,86	34	8,94	0,84	2	9,22	1,91	32
21 - 25	10,09	2,11	70	11,19	1,75	26	9,44	2,06	44
26 - 45	11,49	2,40	30	12,45	2,35	20	9,56	0,89	10
46 - 60	10,79	2,31	16	12,91	3,53	4	10,08	1,31	12
> 60	11,49	2,14	14	12,59	2,11	8	10,04	1,08	6

Weiterhin liegen signifikante Unterschiede des Homocysteinspiegels zum Termin 2 ($p = 0,029$) und 4 ($p = 0,001$) hinsichtlich der Alterskategorie vor (multivariate Varianzanalyse aller Probanden, Anhang 5, Tab. 83). Probanden bis 45 Jahre weisen zu den Terminen 2 und 4 signifikant niedrigere Werte auf als Probanden über 45 Jahre (Tab. 33).

Tabelle 33: Vergleich der Homocysteinspiegel (Mittelwerte) zwischen 2 Altersgruppen zu 4 Terminen im gesamten Probandengut

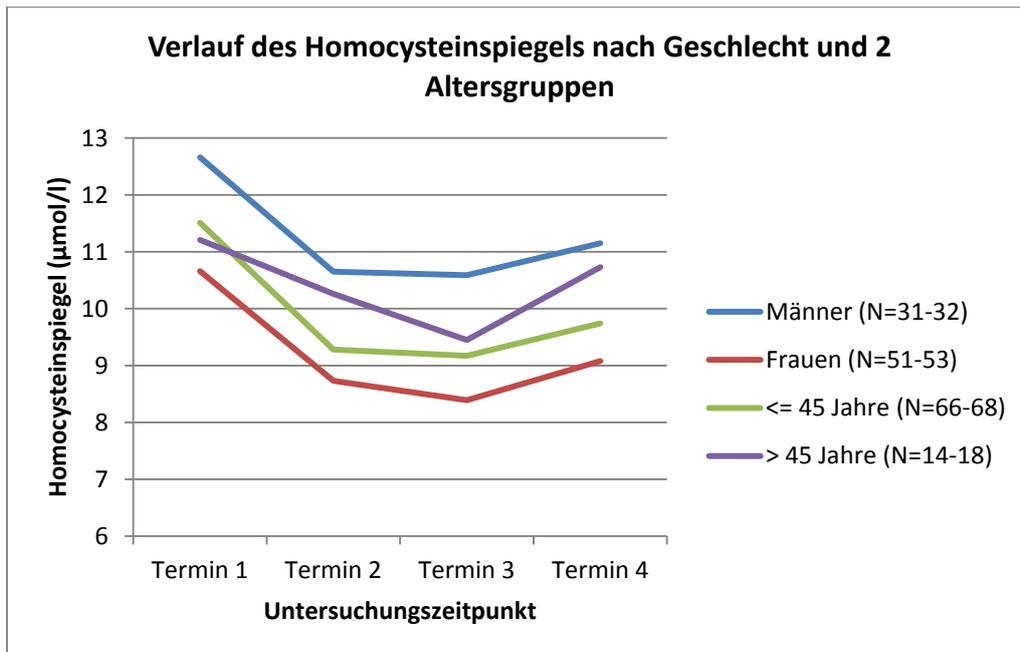
Termin	Homocysteinspiegel			
	<= 45 Jahre (n = 115)		> 45 Jahre (n = 20)	
	µmol/l	SD	µmol/l	SD
Ausgangswert	10,87	2,90	11,71	3,20
Untersuchungstermin 2	9,48	2,09	10,69	2,17
Untersuchungstermin 3	9,31	2,11	10,22	2,47
Untersuchungstermin 4	9,62	2,28	11,39	1,64

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo,
 Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)

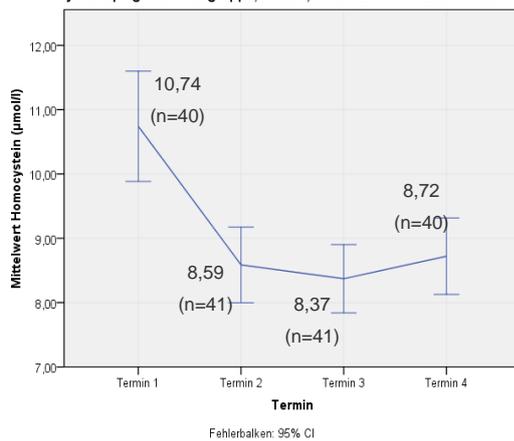
Zur genaueren Beschreibung der Einflussfaktoren Geschlecht und Alter auf die Homocysteinspiegelkonzentration im Verlauf der Studie wird die Testgruppe allein analysiert.

Bei Betrachtung des Verlaufs des Homocysteinspiegels in den einzelnen Untergruppen (Abb. 38) ist erkennbar, dass alle Untergruppen dem allgemeinen Trend (4.2.3.2) folgen. So sinkt der Homocysteinspiegel im Verlauf der ersten 6 Studienwochen, in denen die angereicherte Wurst verzehrt wird, und steigt 6 Wochen nach Beendigung

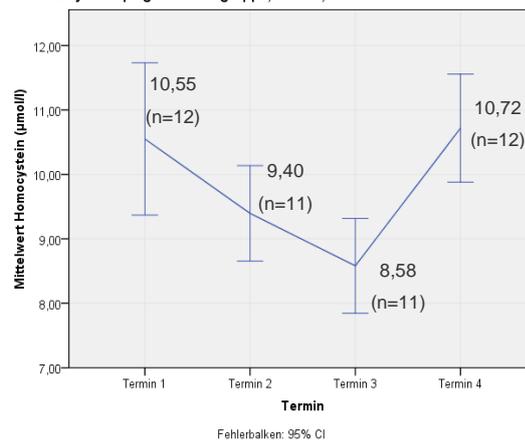
des Verzehrs wieder an. Bei den Männern über 45 Jahre sinkt der Homocysteinspiegel auch nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami noch weiter ab, allerdings ist die Fallzahl hier sehr klein und die Varianz sehr groß, so dass die Ergebnisse eher kritisch zu betrachten sind.

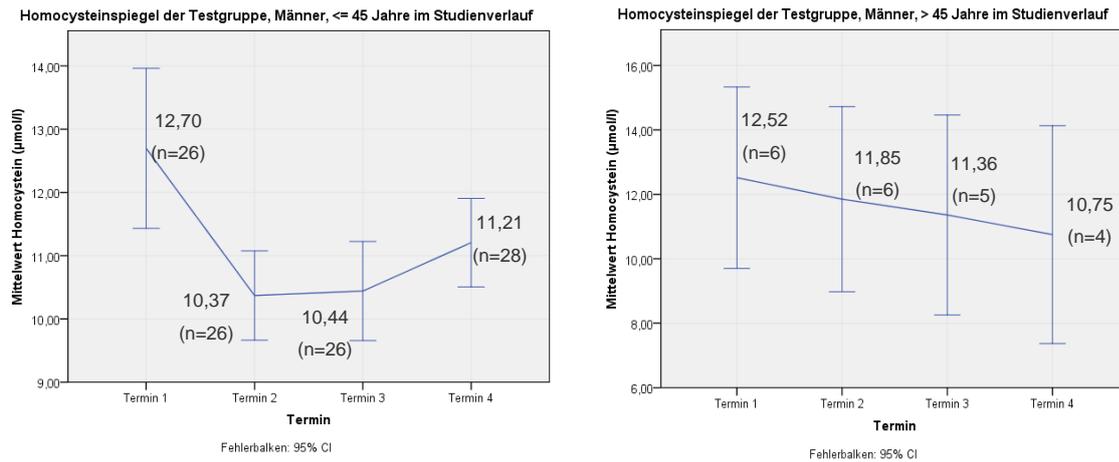


Homocysteinspiegel der Testgruppe, Frauen, <= 45 Jahre im Studienverlauf



Homocysteinspiegel der Testgruppe, Frauen, > 45 Jahre im Studienverlauf





(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation sende)

Abbildung 38: Homocysteinspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen vor, während und nach der Supplementation mit Folsäure durch „Folsami“ (Testgruppe)

Während zwischen den Altersgruppen (<= 45 Jahre, > 45 Jahre) kein signifikanter Unterschied in der Testgruppe vorliegt, weisen die Männer der Testgruppe (n = 35) mit einem Wert von 11,34 µmol/l signifikant (p < 0,001) höhere Homocysteinspiegel auf als die Frauen der Testgruppe (n = 54) mit einem Wert von 9,28 µmol/l bei Betrachtung der Mittelwerte über alle 4 Termine. Auch zu allen einzelnen Terminen weisen die Männer signifikant höhere Homocysteinserumwerte auf als die Frauen (Tab. 34).

Tabelle 34: Vergleich der Homocysteinspiegel zwischen Männern und Frauen zu 4 Terminen in der Testgruppe

Termin	Homocysteinspiegel				p*
	Männer (n = 25)		Frauen (n = 49)		
	µmol/l	SD	µmol/l	SD	
Ausgangswert	12,54	3,01	10,54	2,55	0,004
Untersuchungstermin 2	10,57	1,94	8,56	1,66	< 0,001
Untersuchungstermin 3	10,14	1,92	8,24	1,38	< 0,001
Untersuchungstermin 4	11,16	1,80	8,94	1,82	< 0,001

* Multivariate Varianzanalyse

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation sende)

In der Gruppe der Frauen und Männer bis 45 Jahre sind bis auf die Unterschiede zwischen den Terminen 2 und 3 sowie 2 und 4 und bei den Männern zwischen dem Termin 3 und 4 alle Differenzen zwischen den einzelnen Terminen signifikant oder hoch signifikant. Bei den Frauen über 45 Jahre ergeben sich außer bei den Differenzen zwischen Termin 1 und 2 sowie 1 und 4 ebenfalls durchweg signifikante Unterschiede. Aufgrund der geringen Fallzahlen ergibt sich bei den Männern über 45 Jahre nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Terminen 2 und 3. Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte mit dem T-Test mit verbundenen Stichproben (Tab. 35 und 36).

Tabelle 35: Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der bis zu 45-Jährigen in der Testgruppe

Vergleichspaare	Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)							
	Männer (≤ 45 Jahre)				Frauen (≤ 45 Jahre)			
	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD
Paar Termin 1-2	< 0,001 (24)	1	12,43	3,08	< 0,001 (40)	1	10,74	2,68
		2	10,34	1,81		2	8,48	1,76
Paar Termin 1-3	< 0,001 (23)	1	12,70	3,08	< 0,001 (40)	1	10,74	2,68
		3	10,10	1,78		3	8,24	1,46
Paar Termin 1-4	0,004 (25)	1	12,83	3,12	< 0,001 (40)	1	10,74	2,68
		4	11,04	1,76		4	8,72	1,86
Paar Termin 2-3	0,526 (24)	2	10,48	1,76	0,192 (41)	2	8,59	1,86
		3	10,29	1,86		3	8,37	1,68
Paar Termin 2-4	0,126 (25)	2	10,46	1,72	0,213 (40)	2	8,48	1,76
		4	11,12	1,79		4	8,72	1,86
Paar Termin 3-4	0,055 (26)	3	10,44	1,94	0,007 (40)	3	8,24	1,46
		4	11,23	1,86		4	8,72	1,86

* T-Test mit verbundenen Stichproben

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Tabelle 36: Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der über 45-Jährigen in der Testgruppe

Vergleichspaare	Homocystein (µmol/l)							
	Männer (> 45 Jahre)				Frauen (> 45 Jahre)			
	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD	p* (n)	Termin	Mittelwert	SD
Paar Termin 1-2	0,346 (6)	1	12,52	2,69	0,109 (11)	1	10,34	1,79
		2	11,85	2,74		2	9,40	1,10
Paar Termin 1-3	0,060 (5)	1	13,16	2,44	0,002 (11)	1	10,38	1,85
		3	11,36	2,50		3	8,58	1,09
Paar Termin 1-4	0,283 (4)	1	11,27	2,23	0,542 (10)	1	10,35	1,99
		4	10,75	2,12		4	10,72	1,17
Paar Termin 2-3	0,010 (5)	2	12,46	2,57	0,013 (10)	2	9,21	0,96
		3	11,36	2,50		3	8,36	0,84
Paar Termin 2-4	0,989 (4)	2	10,74	2,75	0,008 (9)	2	9,36	1,16
		4	10,75	2,12		4	10,51	1,03
Paar Termin 3-4	0,370 (3)	3	10,45	3,07	0,002 (9)	3	8,69	1,19
		4	11,61	1,54		4	10,55	1,10

* T-Test mit verbundenen Stichproben

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Es ist noch einmal ersichtlich, dass Männer mit höheren Homocysteinausgangswerten starten und zum Termin 2 und 3 auch nicht so geringe Werte erreichen wie die Frauen, wobei die Werte der älteren Männer weniger abfallen als die der jüngeren Männer. Auch die Werte der älteren Frauen fallen bis zum Termin 3 weniger stark als die der jüngeren Frauen. Frauen bis 45 Jahre können ihren Homocysteinspiegel durch einen 6-wöchigen Verzehr der angereicherten Wurst um rund 22 % verringern. Die gleichaltrigen Männer reduzieren ihren Homocysteinspiegel um rund 18 %. In dieser Größenordnung liegen auch die Frauen über 45 Jahre. Bei den Männern über 45 Jahre ist nur eine Reduktion um 9 % nachweisbar. In der Abb. 39 sind die Homocysteinspiegel der Untergruppen nach 6 Wochen Supplementation dargestellt. Der signifikante Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde bereits verdeutlicht. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen innerhalb der Geschlechter sind nicht signifikant.

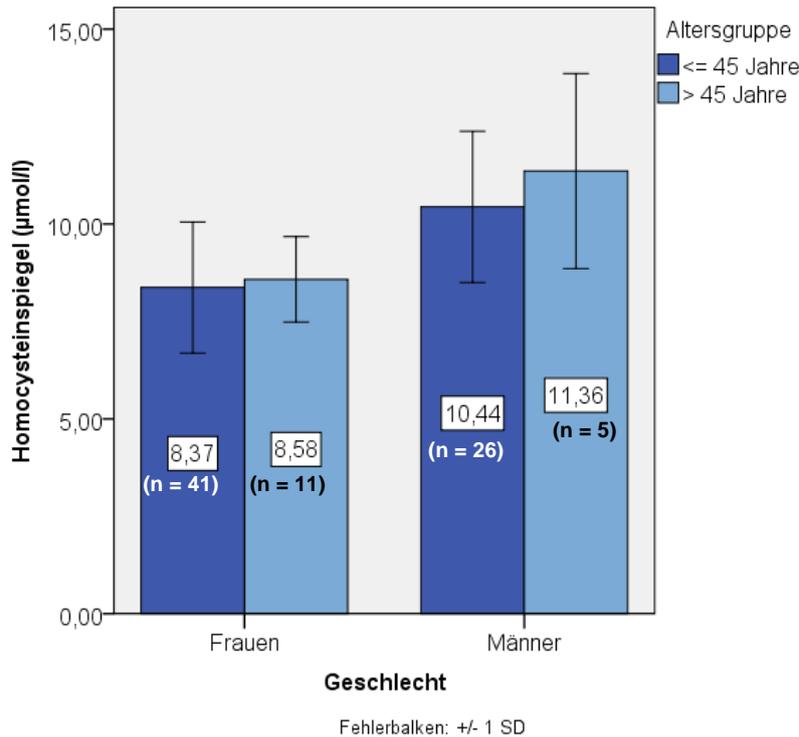


Abbildung 39: Homocysteinspiegel nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation (Untersuchungstermin 3) durch „Folsami“ nach Geschlecht und Altersgruppen in der Testgruppe

Bereits nach 3 Wochen des Verzehrs angereicherter Wurst wird eine Altersabhängigkeit im Abfall des Homocysteinspiegels deutlich. So besteht eine schwache, aber signifikante Korrelation von $r = 0,24^*$ zwischen der Differenz des Homocysteinspiegels (Termin1 zu Termin 2) und dem Alter. Je jünger die Probanden sind, desto stärker fällt der Abfall des Homocysteinspiegels in den ersten 3 Wochen der Supplementation aus (Abb. 40).

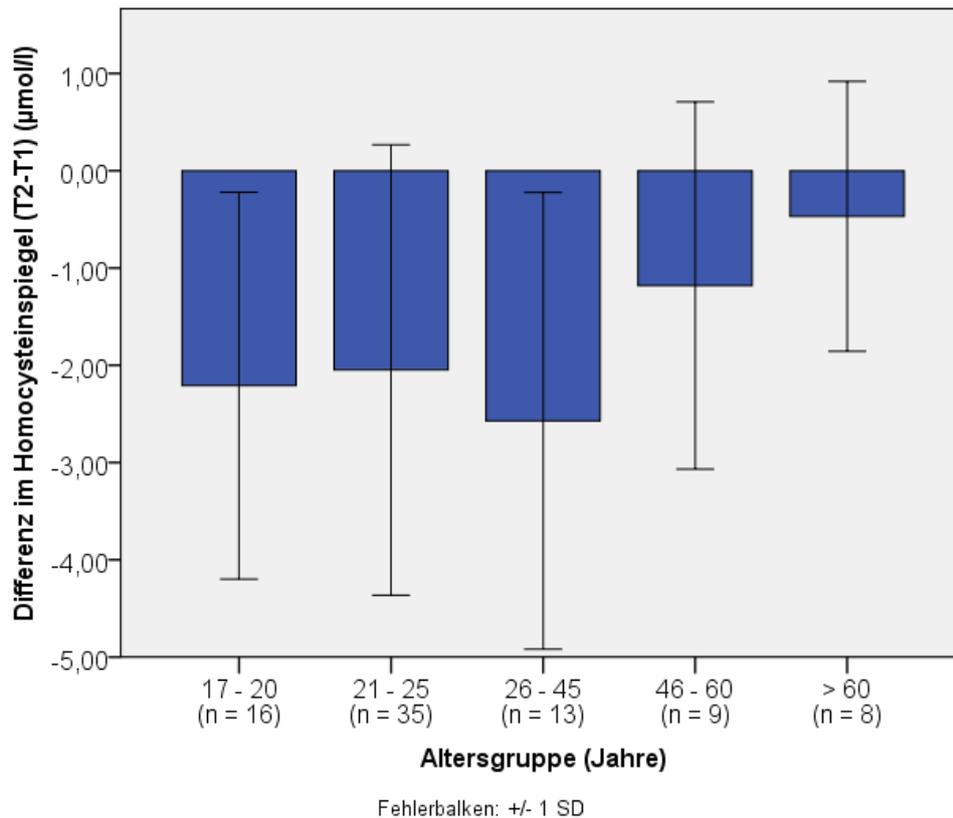


Abbildung 40: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen dem Ausgangswert (Untersuchungstermin 1) und nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 2) in der Testgruppe

Dieser Alterszusammenhang wird auch bei näherer Betrachtung der Differenz des Homocysteinspiegels zwischen dem Termin 3 und 4 deutlich. Ebenso, wie der Abfall des Homocysteinwertes während der Supplementation bei den Jüngeren stärker ausfällt, kommt es 6 Wochen nach dem Absetzen zu einem geringeren Anstieg, je jünger die Probanden sind. Bei den älteren Probanden verläuft der Anstieg des Homocysteinspiegels wesentlich deutlicher (Abb. 41, Tab. 37). In der gesamten Testgruppe liegt der Korrelationskoeffizient für diesen Zusammenhang bei $r = 0,23^*$, für die Frauen hingegen bei $r = 0,47^{**}$, und für die Männer resultiert aus den Ergebnissen keine signifikante Beziehung.

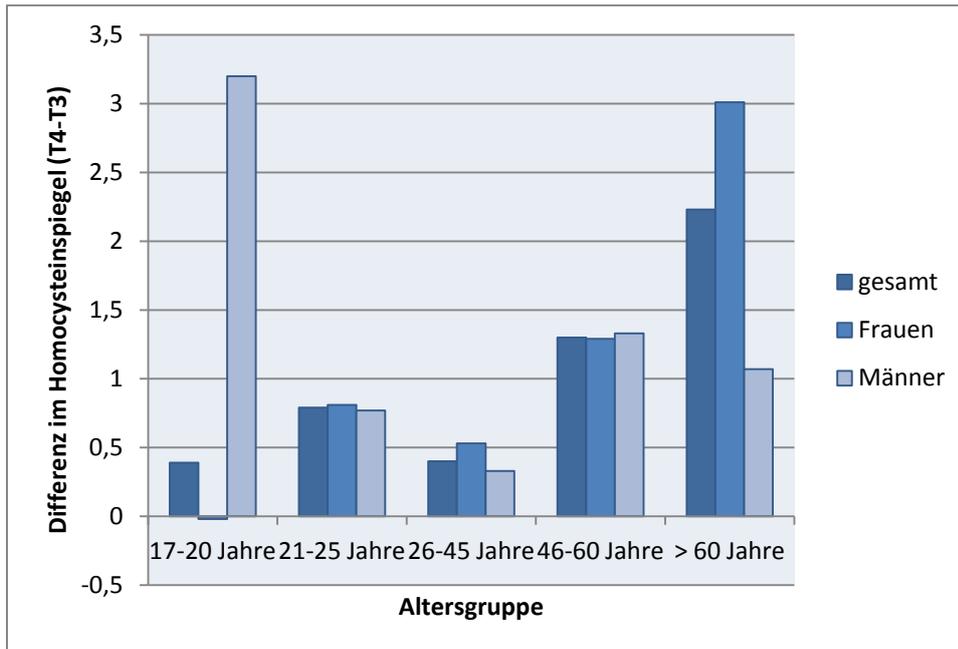


Abbildung 41: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen dem Termin 3 (6 Wochen nach Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Termin 4 (6 Wochen nach Supplementationsende) in der Testgruppe

Tabelle 37: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen dem Termin 3 (6 Wochen nach Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Termin 4 (6 Wochen nach Supplementationsende) in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	Δ Termin4 - Termin3 (Homocysteinspiegel)								
	Testgruppe, gesamt			Frauen			Männer		
	$\mu\text{mol/l}$	SD	n	$\mu\text{mol/l}$	SD	n	$\mu\text{mol/l}$	SD	n
17 - 20	0,39	1,44	16	-0,02	1,00	14	3,20	0,33	2
21 - 25	0,79	1,59	35	0,81	1,14	21	0,77	2,14	14
26 - 45	0,40	1,40	15	0,53	0,52	5	0,33	1,70	10
46 - 60	1,30	1,00	7	1,29	1,10	6	1,33	/	1
> 60	2,23	1,71	5	3,01	0,75	3	1,07	2,45	2

Erkennbar ist auch, dass die Frauen über 45 Jahre 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation wieder ihren Ausgangswert erreicht haben, was sonst für keine andere Untergruppe feststellbar ist. Die anderen Untergruppen liegen deutlich unter ihren Ausgangswerten. Frauen bis 45 Jahre haben auch 6 Wochen nach Beendigung des Verzehrs der angereicherten Wurst noch einen um fast 19 % reduzierten Homocysteinspiegel. Bei den jungen Männern beläuft sich die Reduktion noch um rund 12 %. Die Homocysteinspiegel der Männer über 45 Jahre reduzieren sich auch nach Einstellung der Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami weiter

und erreichen 6 Wochen nach Beendigung des Verzehrs der angereicherten Wurst eine Reduktion um 14 % verglichen mit dem Ausgangswert.

Auch wird mit einem hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,30^{**}$ deutlich, dass sich mit zunehmendem Alter die Homocysteinspiegel im Verlauf der Studie zwischen Ausgangs- und Endtermin unterscheiden. Mit zunehmendem Lebensalter wird die Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert kleiner. Je jünger die Probanden sind, desto mehr liegen die Endwerte unter den Ausgangswerten. Der Abb. 42 (Tab. 38), in der die Probanden in 5 Altersklassen unterteilt sind, ist bei den über 60-Jährigen eine Zunahme des Homocysteinspiegels in der 12. Studienwoche im Vergleich zum Ausgangswert zu entnehmen. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang mit einem hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,42^{**}$ wiederum bei den Frauen, während bei den Männern diese Beziehung nicht signifikant ist.

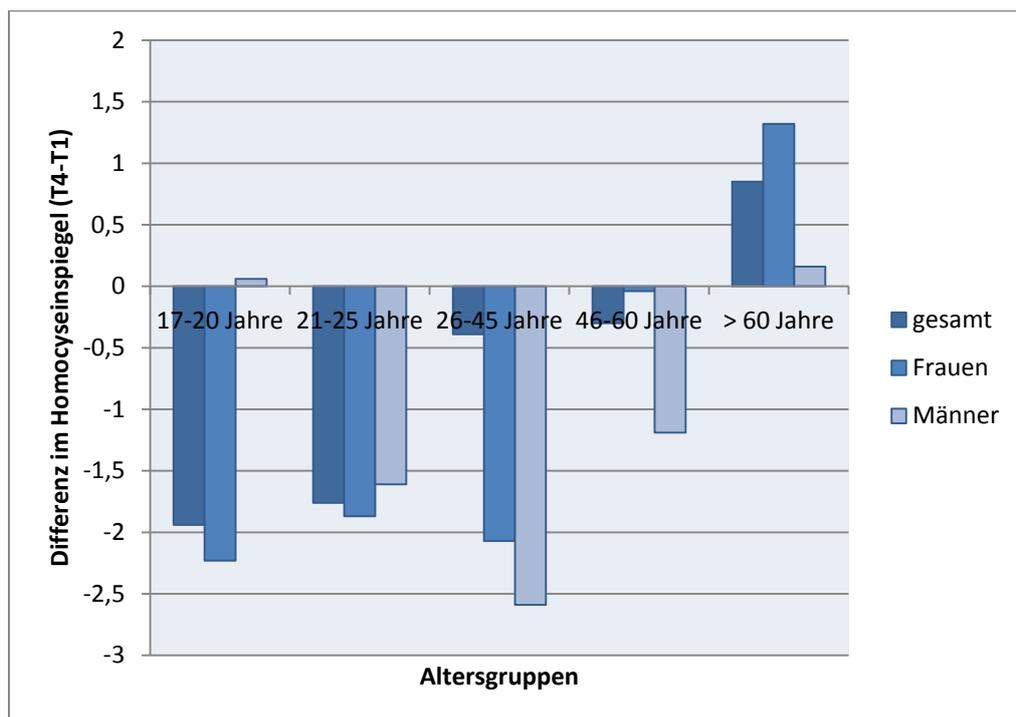
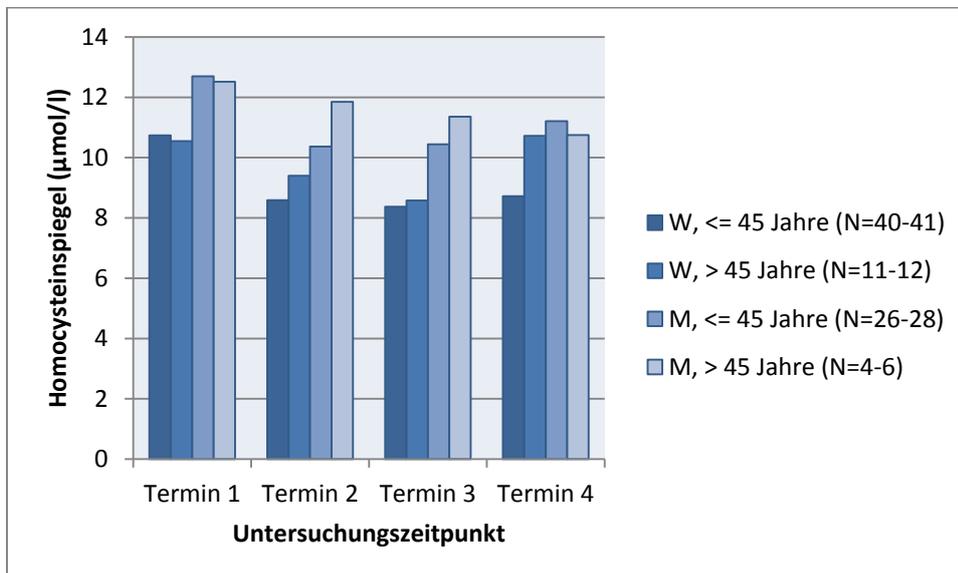


Abbildung 42: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe

Tabelle 38: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe

Altersgruppe (Jahre)	Δ Termin4 - Termin1 (Homocysteinspiegel)								
	Testgruppe, gesamt			Frauen			Männer		
	$\mu\text{mol/l}$	SD	n	$\mu\text{mol/l}$	SD	n	$\mu\text{mol/l}$	SD	n
17 - 20	-1,94	2,24	16	-2,23	2,15	14	0,06	2,43	2
21 - 25	-1,76	2,52	36	-1,87	2,38	21	-1,61	2,78	15
26 - 45	-2,39	2,51	13	-2,07	1,32	5	-2,59	3,12	8
46 - 60	-0,30	1,51	9	-0,04	1,65	7	-1,19	0,06	2
> 60	0,85	1,70	5	1,32	2,23	3	0,16	0,26	2

Zusammenfassend sind in der Abb. 43 die Verläufe der Homocysteinspiegel über die 4 Messzeitpunkte in den 2 Altersklassen bei den Frauen und den Männern dargestellt. Die genauen Werte der einzelnen Homocysteinspiegel, die Belegung der Untergruppen sowie die Berechnung der signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Terminen sowie die Aufgliederung dessen in 5 Altersgruppen befinden sich im Anhang 5 (Tab. 84 und 85).



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende, W = weibliche Probanden, M = männliche Probanden)

Abbildung 43: Vergleich des Homocysteinspiegels im Studienverlauf nach Altersgruppen und Geschlecht in der Testgruppe

4.2.4.2 Einfluss des Body Mass Index auf die Folat- und Homocysteinkonzentration

Der Body Mass Index (BMI) gehört zu den geläufigsten Beurteilungsgrößen der Ernährungswissenschaft und lässt Rückschlüsse über die Ausgewogenheit zwischen energetischer Zufuhr und körperlicher Aktivität zu. Der Einfluss des BMI wurde varianzanalytisch sowohl im gesamten Probandengut als auch in der Testgruppe allein ermittelt.

Im gesamten Probandengut waren nur 5 Probanden mit einem BMI unter 18,5 kg/m² vertreten, die alle in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. Somit können zur Betrachtung des Einflusses des BMIs in der Testgruppe nur die beiden BMI-Gruppen 18,5 bis 25 kg/m² sowie größer als 25 kg/m² herangezogen werden. Da bekannt ist, dass in der Testgruppe mit steigendem Lebensalter auch der BMI ansteigt ($r = 0,58^{**}$), wurden ebenfalls Berechnungen bezüglich des BMIs innerhalb der bis und über 45-Jährigen durchgeführt.

a) Folatspiegel

In der vorliegenden Studie wirkt sich der BMI im Rahmen der multivariaten Varianzanalyse (Anhang 4, Tab. 79) aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) nur zum Termin 4 signifikant ($p = 0,009$) auf die Folatkonzentration im Serum aus. Hier ist es die Gruppe mit dem mittleren BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m², welche signifikant niedrigere Folatspiegel aufweist (Tab. 39).

Tabelle 39: Folatspiegel nach BMI-Gruppen 6 Wochen nach Supplementations- und Placeboende (Untersuchungstermin 4) im gesamten Probandengut

BMI (kg/m ²)	Folatspiegel (ng/ml)	SD	n
≤ 18,5	10,23	1,88	4
18,5 - 25	9,09	2,93	80
> 25	10,67	3,48	36

Betrachtet man den BMI als Einflussfaktor auf den Folatspiegel ausschließlich in der Testgruppe, so wird deutlich, dass die Probanden mit einem BMI unter 25 kg/m² mit

11,44 ng/ml einen höheren Ausgangsspiegel aufweisen als Probanden mit höheren BMI, die durchschnittlich einen Ausgangswert von 10,69 ng/ml haben. Der Unterschied ist auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,023$ (einfaktorielle univariate Varianzanalyse) statistisch signifikant. Ein signifikanter Korrelationskoeffizient liegt hingegen bei diesem Zusammenhang nicht vor. Die über 45-Jährigen Probanden mit einem BMI über 25 kg/m² starten mit 9,94 ng/ml mit einem geringeren Ausgangswert als die bis 45-Jährigen mit 11,35 ng/ml, allerdings ist dieser Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant. Bei Aufteilung der Probanden in 2 Altersgruppen unterscheiden sich die Folatwerte zwischen den Probanden mit einem BMI von 18,5 bis 25 kg/m² und über 25 kg/m² innerhalb der einzelnen Altersgruppen nicht signifikant voneinander (Tab. 40). Somit scheint ein hoher BMI allein nicht grundsätzlich zu geringeren Folatspiegeln zu führen.

Tabelle 40: Folatkonzentrationen zu den einzelnen Untersuchungsterminen unterteilt nach Alters- und BMI-Gruppen in der Testgruppe

Gruppenbeschreibung	Folatspiegel											
	Ausgangswert			Termin 2			Termin 3			Termin 4		
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n
alle Altersgruppen, BMI = 18,5 - 25 kg/m ²	11,44	4,49	53	14,10	3,11	46	41,74	30,45	46	10,24	2,75	52
alle Altersgruppen, BMI > 25 kg/m ²	10,69	4,69	34	14,05	3,23	28	32,67	32,21	28	11,23	3,55	29
<= 45 Jahre, BMI = 18,5 – 25 kg/m ²	11,63	4,47	51	14,09	3,17	44	41,52	30,31	44	10,30	2,72	50
<= 45 Jahre, BMI > 25 kg/m ²	11,35	4,02	18	14,10	3,33	15	43,67	41,39	14	10,24	3,46	17
> 45 Jahre, BMI = 18,5 – 25 kg/m ²	6,70	1,70	2	14,25	1,77	2	46,55	46,60	2	8,85	4,31	2
> 45 Jahre, BMI > 25 kg/m ²	9,94	5,38	16	13,99	3,25	13	21,66	13,44	14	12,63	3,32	12

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation)

Weiterhin ist erkennbar, dass der Folatgehalt im Serum nach 6 Wochen Supplementation umso geringer ist, je höher der BMI liegt ($r = -0,24^*$). Bei Probanden mit einem BMI kleiner 25 kg/m² steigt der Folatspiegel in den letzten 3 Wochen der Supplemen-

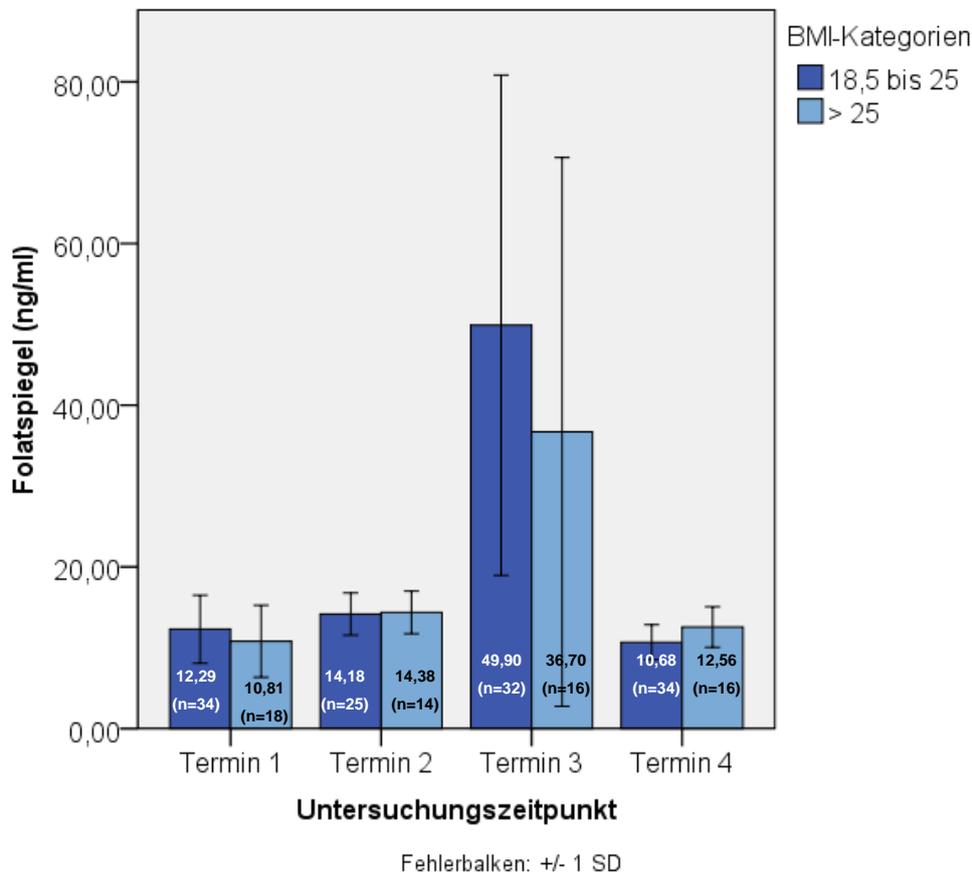
tation um durchschnittlich 25,45 ng/ml, während sich der Anstieg bei Probanden mit einem BMI über 25 kg/m² im Mittel auf 17,86 ng/ml beläuft. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden BMI-Gruppen zum Termin 3 sowie in der Differenz der Folatwerte zwischen der 3. und 6. Studienwoche und den BMI-Gruppen ist allerdings nicht nachweisbar. Obwohl der Folatspiegel nach 6 Wochen Supplementation bei den Jüngeren rund doppelt so hoch ist als bei den Älteren in der Gruppe mit einem BMI über 25 kg/m², ist dieser Unterschied aufgrund der hohen Varianz in den Folatwerten zu diesem Termin nicht signifikant ($p = 0,068$, ANOVA).

Bei Betrachtung der Frauen allein ist ebenfalls erkennbar, dass der Ausgangswert im Folatspiegel umso geringer ist, je höher der BMI liegt. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,28^*$ ist dieser Zusammenhang statistisch signifikant. Die gleiche Beziehung besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,33^*$ für den Termin nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami. Je höher der BMI ist, desto geringer ist der Folatgehalt im Serum in der 6. Studienwoche. Entsprechend dazu fällt der Anstieg des Folatspiegels zwischen Termin 1 (Ausgangstermin) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation) ($r = -0,30^*$) sowie Termin 2 (nach 3 Wochen Supplementation) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation) ($r = -0,34^*$) bei Frauen mit einem höheren BMI geringer aus. Die Folatspiegel zum Termin 3 unterscheiden sich zwischen den beiden BMI-Gruppen nicht signifikant.

Bei Betrachtung des Endtermins, 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation, innerhalb der Untergruppe der Frauen, gestaltet sich das Verhältnis mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,30^*$ genau umgekehrt. Am Ende der Untersuchung weisen Probandinnen mit einem BMI von über 25 kg/m² einen höheren Folatspiegel auf als Probanden mit einem BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² (Abb. 44). Der Abfall des Folatspiegels zwischen der letzten Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami und 6 Wochen nach der Folsäure-Supplementation fällt umso geringer aus, je höher der BMI ist ($r = 0,31^*$). Diese Beziehung ist auch für die gesamte Testgruppe zwar schwach, aber signifikant korreliert ($r = 0,24^*$). Beim Vergleich der Unterschiede in den Folatspiegeln der Frauen zwischen den beiden BMI-Gruppen innerhalb der einzelnen Termine mittels einfaktorieller univariater Varianzanalyse (ANOVA) erge-

ben sich dabei keine Signifikanzen. Die Unterschiede sind somit statistisch nicht abgesichert. Bei den Männern der Testgruppe sind diese Korrelationen nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der Frauen wurde der BMI nicht in Relation zum Alter gesetzt, da die Untergruppenbelegung zu schwach war und keine signifikanten Werte zu erwarten waren.



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation)

Abbildung 44: Folatspiegel der Frauen in Abhängigkeit vom BMI in der Testgruppe

b) Homocysteinspiegel

Die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse (Anhang 5, Tab. 82) aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) weist keinen signifikanten Unterschied des Homocysteinspiegels bezüglich der BMI-Gruppen (< 18,5 kg/m², 18,5 - 25 kg/m², > 25 kg/m²) aus. Fasst man die Normalgewichtigen (18,5 - 25 kg/m²) mit den Unter-

gewichtigen ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) in einer Gruppe zusammen ($n = 104$), so unterscheidet diese sich von den Übergewichtigen ($> 25 \text{ kg/m}^2$, $n = 55$) mit $p = 0,047$ in der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse signifikant. Zwischen dem BMI und dem Gesamthomocysteinspiegel besteht zudem eine schwache, aber dennoch signifikante Korrelation ($r = 0,23^{**}$) (Abb. 45). Deutlich wird dabei, dass mit steigendem BMI auch der Homocysteinspiegel steigt. Eine ergänzende einfaktorielle univariate Varianzanalyse (ANOVA) zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der BMI-Gruppe von $18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$ und der BMI-Gruppe von $> 25 \text{ kg/m}^2$ auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,006$.

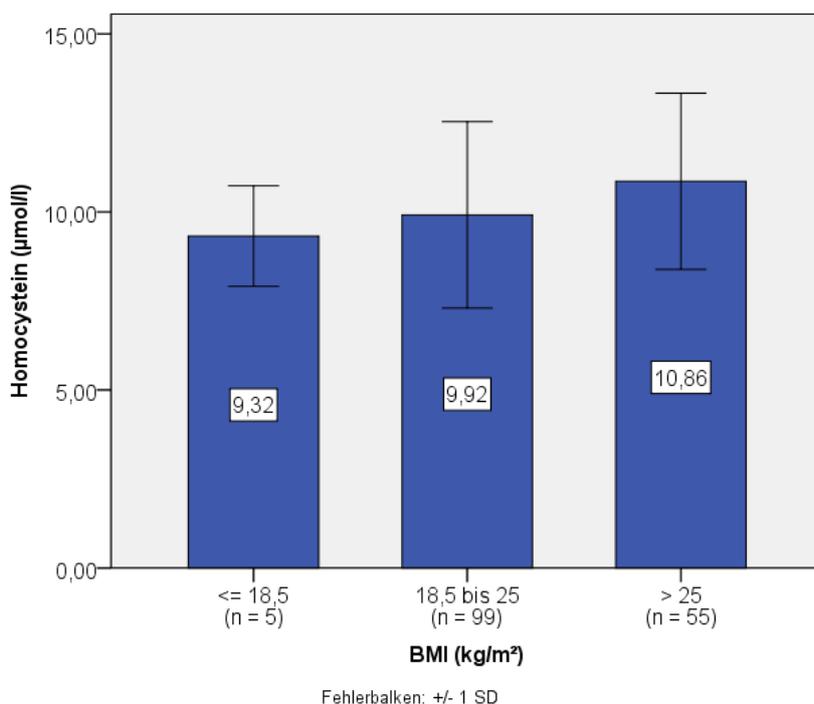


Abbildung 45: Homocysteinspiegel nach BMI-Kategorien im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)

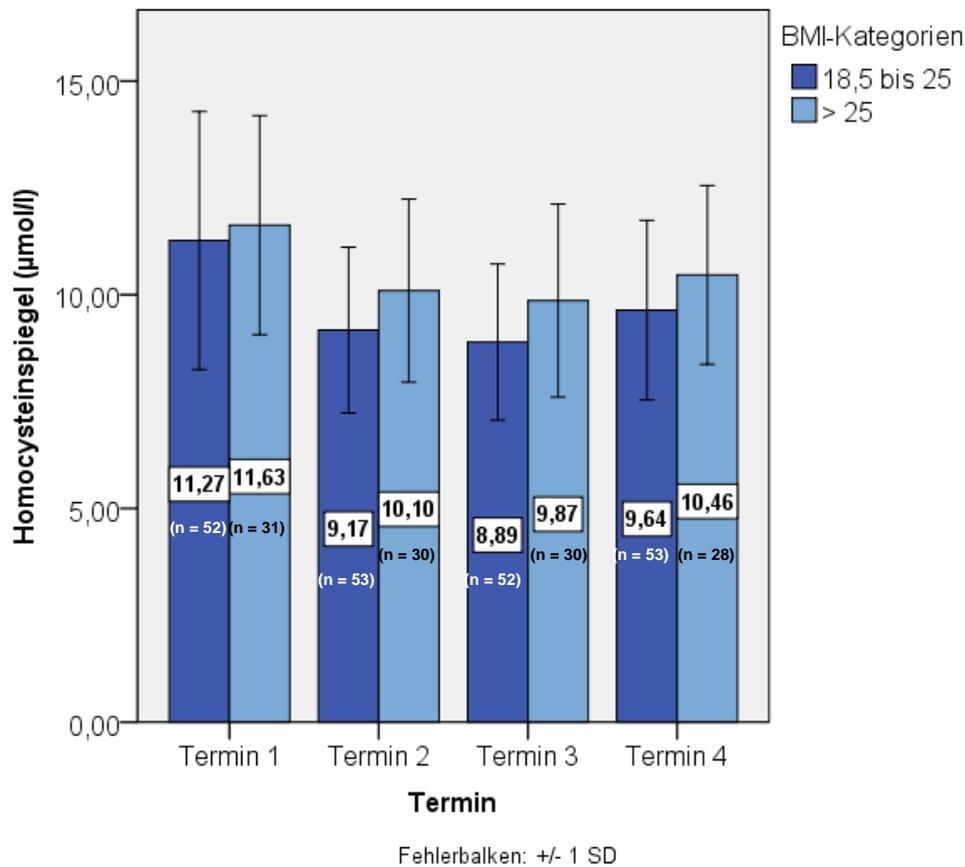
Aus der multivariaten Varianzanalyse (Anhang 5, Tab. 83) aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) geht hervor, dass der BMI bei der Reaktion auf die Folsäure-Supplementation keinen speziellen Einfluss auszuüben scheint, alle geprüften Konstellationen waren nicht signifikant.

Detaillierte Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des BMI auf die Homocysteinwerte ergeben sich bei alleiniger Betrachtung der Testgruppe.

Der Homocysteinspiegel, betrachtet als Mittelwert über alle 4 Messzeitpunkte, ist in der Testgruppe umso höher, je größer der BMI ist ($r = 0,21^*$). Während die Gruppe der Probanden mit einem BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² einen mittleren Homocysteinspiegel von 9,75 µmol/l aufweist, liegt der gemittelte Homocysteinspiegel bei den Personen mit einem BMI über 25 kg/m² bei 10,72 µmol/l. Eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem Ausgangshomocysteinwert besteht hingegen im gesamten Probandengut nicht.

Im Studienverlauf ist der Homocysteinspiegel sowohl nach 3 als auch nach 6 Wochen des Verzehrs der angereicherten Wurst umso höher, je größer der BMI ist. Dies belegen die signifikanten Korrelationskoeffizienten $r = 0,25^*$ für den Termin 2 (nach 3 Wochen Supplementation) sowie $r = 0,25^*$ für den Termin 3 (nach 6 Wochen Supplementation). Der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Homocysteinspiegel zum Termin 3 wird besonders bei den bis zu 45-Jährigen ($r = 0,34^{**}$) deutlich, bei den über 45-Jährigen ist der Zusammenhang dagegen nicht signifikant. Je jünger die Probanden sind, desto stärker wird somit der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Homocysteinspiegel nach 3 Wochen der Supplementation. Bei jüngeren Probanden liegt der Homocysteinspiegel umso höher, je größer der BMI ist. Dies lässt sich für ältere Probanden nicht behaupten. Im Verlauf des Homocysteinspiegels ist nach Supplementation eher der BMI als das Alter ausschlaggebend. Weiterhin fällt der Homocysteinspiegel in den ersten 3 Wochen der Supplementation umso weniger, je höher der BMI ist ($r = 0,25^*$). Hierbei hat das Alter keinen Einfluss.

Die Gruppe mit einem BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² weist zu den Terminen 2 und 3 einen geringeren Homocysteinspiegel auf als die Gruppe, deren BMI über 25 kg/m² liegt (Abb. 46). Die einfaktorielle univariate Varianzanalyse (ANOVA) weist einen statistisch signifikanten Unterschied der beiden BMI-Gruppen zum Termin 2 ($p = 0,048$) und zum Termin 3 ($p = 0,037$) nach. Zwischen den jüngeren Probanden, die einen BMI über 25 kg/m² aufweisen, und den älteren der gleichen BMI-Kategorie besteht kein signifikanter Unterschied zu den Terminen 2 und 3, somit ist bei Betrachtung des Homocysteinspiegels im Zusammenhang mit dem BMI nicht das Alter ausschlaggebend (Tab. 41).



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Abbildung 46: Homocysteinspiegel in Abhängigkeit vom BMI in der Testgruppe

Tabelle 41: Homocysteinspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen unterteilt nach Alters- und BMI-Gruppen in der Testgruppe

Gruppenbeschreibung	Homocysteinspiegel											
	Ausgangswert			Termin 2			Termin 3			Termin 4		
	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n
alle Altersgruppen, BMI = 18,5 – 25 kg/m ²	11,27	3,02	52	9,17	1,94	53	8,89	1,83	52	9,64	2,10	53
alle Altersgruppen, BMI > 25 kg/m ²	11,63	2,56	31	10,10	2,14	30	9,87	2,26	30	10,46	2,09	28
<= 45 Jahre, BMI = 18,5 – 25 kg/m ²	11,37	3,02	50	9,18	1,96	51	8,91	1,86	50	9,64	2,14	51

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 124

Fortsetzung der Tabelle 41: Homocysteinspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen unterteilt nach Alters- und BMI-Gruppen in der Testgruppe

Gruppenbeschreibung	Homocysteinspiegel											
	Ausgangswert			Termin 2			Termin 3			Termin 4		
	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n
<= 45 Jahre, BMI > 25 kg/m ²	11,74	2,99	15	9,78	2,14	15	10,12	2,37	16	10,14	2,46	16
> 45 Jahre, BMI = 18,5 – 25 kg/m ²	8,67	1,94	2	9,10	1,98	2	8,55	0,47	2	9,69	0,25	2
> 45 Jahre, BMI > 25 kg/m ²	11,52	2,18	16	10,42	2,17	15	9,58	2,17	14	10,90	1,46	12

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Bei den Frauen ist zudem der Unterschied zwischen Anfangs- und Endwert des Homocysteinspiegels umso geringer, je höher der BMI ist. Frauen, mit einem BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² haben 6 Wochen nach Beendigung der Supplementations geringere Homocysteinspiegel im Vergleich zu ihren Ausgangswerten als Frauen mit einem BMI über 25 kg/m² (Tab. 42).

Tabelle 42: Ausgangs- (Untersuchungstermin 1) und Endwerte (Untersuchungstermin 4) im Homocysteinspiegel der Frauen in der Testgruppe

BMI kg/m ²	Differenz des Homocysteinspiegels zwischen Untersuchungstermin 1 und 4			Homocysteinspiegel, Untersuchungstermin 1			Homocysteinspiegel, Untersuchungstermin 4		
	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n
18,5 - 25	-1,74	2,14	34	10,55	2,68	34	8,81	1,77	34
> 25	-0,81	2,35	15	10,74	2,90	17	9,83	2,16	15

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

4.2.4.3 Einfluss des Rauchens auf die Folat- und Homocysteinkonzentration

a) Folatspiegel

Die multivariate Varianzanalyse aller Probanden (Test- und Kontrollgruppe) ergibt signifikante Unterschiede zwischen rauchenden und nichtrauchenden Probanden (Anhang 4, Tab. 79). Die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestehen bereits im Ausgangsmaterial und zeigen sich dann nochmals am Ende der Studie (Termin 1 [$p = 0,036$] und Termin 4 [$p = 0,006$] respektive). Raucher weisen dabei deutlich niedrigere Folatspiegel auf als Nichtraucher (Tab. 43).

Tabelle 43: Folatspiegel von Rauchern und Nichtrauchern zu 4 Terminen im gesamten Probandengut

Termin	Folatspiegel			
	Raucher (n = 26)		Nichtraucher (n = 94)	
	ng/ml	SD	ng/ml	SD
Ausgangstermin	10,18	4,17	11,22	4,37
Untersuchungstermin 2	10,97	4,42	10,89	4,31
Untersuchungstermin 3	21,88	28,14	22,47	25,63
Untersuchungstermin 4	8,65	2,75	9,87	3,21

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)

Auch hier ist davon auszugehen, dass die erhebliche Varianz durch die Zusammenführung der Test- und der Kontrollgruppe eine Signifikanz der Werte zu den Terminen nach einer 3- und 6-wöchigen „Folsami“-Supplementation verhindert.

Allerdings waren in der Testgruppe nur 17 Raucher vertreten. Diese unterscheiden sich in der multivariaten Varianzanalyse dann im Verlauf der Studie bezüglich des Folatspiegels zu keinem Termin von den Nichtrauchern.

b) Homocysteinspiegel

Aus der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse, in der alle Probanden über den gesamten Untersuchungszeitraum einbezogen waren, geht hervor, dass signifikante

Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Homocysteinspiegel existieren (Anhang 5, Tab. 82). Raucher weisen mit einem Wert von $10,84 \mu\text{mol/l}$ einen deutlich höheren Homocysteinspiegel auf als Nichtraucher mit einem Wert von $10,06 \mu\text{mol/l}$.

Dieser Unterschied kommt auch in der multivariaten Auswertung zum Tragen, wobei sich die Raucher von den Nichtrauchern auch nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation (Termin 2, $p = 0,043$) und auch noch nach dem Ende der Studie (Termin 4, $p = 0,010$) signifikant voneinander unterscheiden (Anhang 5, Tab. 83). Insgesamt haben in dieser Studie die Raucher höhere Homocysteinwerte als die Nichtraucher (Tab. 44).

Tabelle 44: Homocysteinspiegel von Nichtrauchern und Rauchern zu 4 Terminen im gesamten Probandengut

Termin	Homocysteinspiegel			
	Raucher (n = 23)		Nichtraucher (n = 112)	
	$\mu\text{mol/l}$	SD	$\mu\text{mol/l}$	SD
Ausgangswert	11,89	2,88	10,81	2,94
Untersuchungstermin 2	10,23	2,31	9,54	2,09
Untersuchungstermin 3	9,92	1,43	9,35	2,29
Untersuchungstermin 4	10,60	2,13	9,73	2,29

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

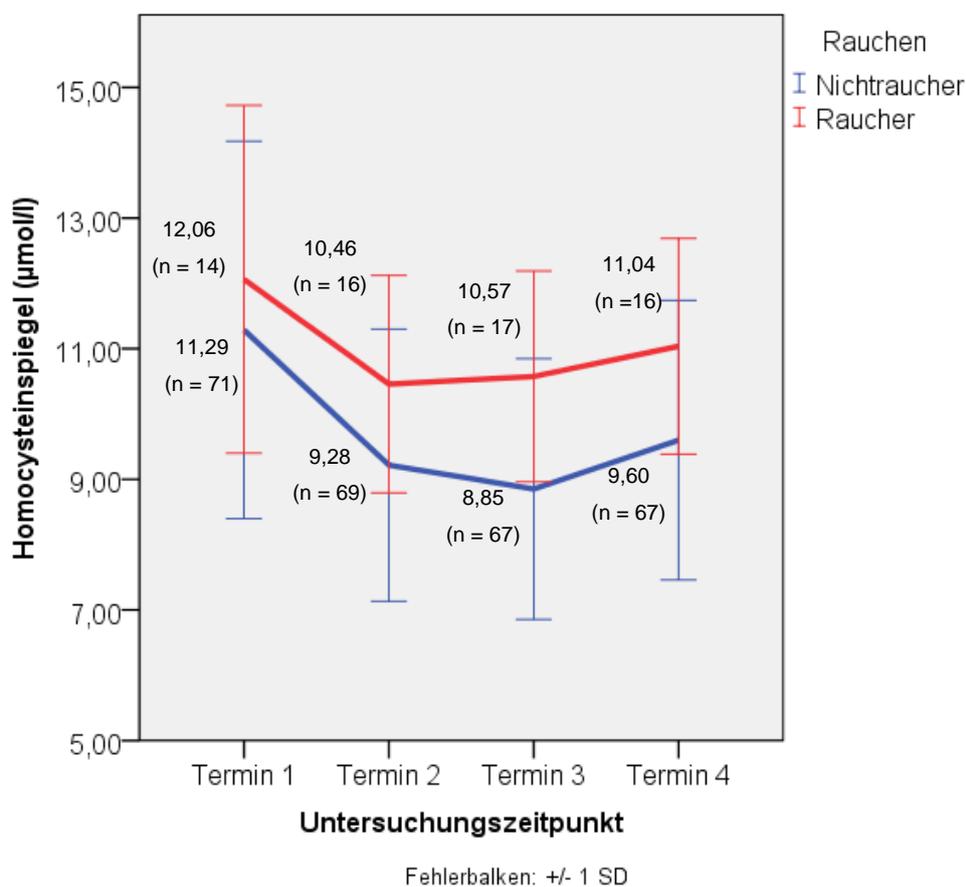
Der Einfluss des Rauchens im Verlauf der Studie wird bei alleiniger Betrachtung der Testgruppe deutlich.

Im Ausgangswert unterscheiden sich Raucher von Nichtrauchern nicht im Homocysteinspiegel, aber im weiteren Verlauf der Studie signifikant. Raucher weisen immer höhere Werte auf als Nichtraucher (Tab. 45, Abb. 47). Es fällt auf, dass der Homocysteinspiegel bei den Rauchern bereits noch während der Phase der Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami wieder ansteigt.

Tabelle 45: Homocysteinspiegel in Abhängigkeit des Rauchverhaltens im Studienverlauf in der Testgruppe

Termin	Homocysteinspiegel						p (ANOVA)
	Raucher			Nichtraucher			
	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	
Ausgangswert	12,06	2,66	14	11,29	2,89	71	0,355
Untersuchungstermin 2	10,46	1,66	16	9,22	2,08	69	0,029
Untersuchungstermin 3	10,57	1,61	17	8,85	2,00	67	0,001
Untersuchungstermin 4	11,04	1,65	16	9,60	2,14	67	0,014

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Abbildung 47: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit des Rauchverhaltens in der Testgruppe

Während in der Gruppe der Nichtraucher der Abfall des Homocysteinspiegels zwischen allen Terminen signifikant ist, fällt bei den Rauchern der Homocysteinspiegel

nur zwischen Termin 1 und 2 bzw. 1 und 3 signifikant ab. Zwischen Termin 2 und 3 fällt der Homocysteinspiegel nicht mehr signifikant ab. Das Gegenteil ist der Fall, er steigt an. Dieser Anstieg ist nicht signifikant. Der Wiederanstieg zwischen Termin 3 und 4 ist ebenfalls nicht signifikant, ebenso wie der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert. Damit verläuft die Kurve der Raucher flacher als bei den Nichtrauchern, die am Ende der Studie auch noch signifikant unter ihren Ausgangswerten liegen (Tab. 46).

Tabelle 46: Differenzen im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen innerhalb der Untergruppen Raucher/Nichtraucher in der Testgruppe

	p (T-Test mit verbundenen Stichproben)	
	Raucher (n)	Nichtraucher (n)
Δ Termin 1/2	0,005 (14)	< 0,001 (68)
Δ Termin 1/3	0,004 (14)	< 0,001 (66)
Δ Termin 1/4	0,134 (14)	< 0,001 (66)
Δ Termin 2/3	0,764 (16)	0,004 (65)
Δ Termin 2/4	0,360 (15)	0,012 (64)
Δ Termin 3/4	0,148 (16)	< 0,001 (63)

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami können die Nichtraucher ihre Homocysteinspiegel um 18,3 % senken, die Raucher nur um 13,3 %. Da bei den Rauchern bereits in den letzten 3 Wochen der Testphase der Homocysteinspiegel wieder ansteigt, liegt die Homocysteinreduktion nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation nur bei 12,4 %. Im Vergleich dazu erfolgt eine Reduktion des Homocysteinspiegels bei den Nichtrauchern um 21,6 %.

Nichtrauchende Männer unterscheiden sich nicht signifikant von rauchenden Männern. Bei den Frauen liegen hingegen signifikante Unterschiede zum Termin 2 ($p = 0,026$, ANOVA) und 3 ($p < 0,001$, ANOVA) im Homocysteinspiegel vor. Rauchende Frauen weisen höhere Werte auf als Nichtraucherinnen (Tab. 47).

Tabelle 47: Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen rauchenden und nichtrauchenden Männern und Frauen

Termin	Homocysteinspiegel (µmol/l)											
	Männer						Frauen					
	Raucher			Nichtraucher			Raucherinnen			Nichtraucherinnen		
	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n
Ausgangswert	12,63	3,03	7	12,67	3,07	25	11,50	2,34	7	10,53	2,51	46
Untersuchungs-termin 2	10,93	1,70	8	10,55	2,12	24	9,98	1,59	8	8,51	1,69	45
Untersuchungs-termin 3	10,88	1,62	9	10,47	2,19	22	10,23	1,65	8	8,06	1,32	45
Untersuchungs-termin 4	11,55	1,75	9	10,99	1,86	23	10,38	1,36	7	8,87	1,92	44

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletionsende)

Übergewichtige Raucher (BMI > 25 kg/m²) unterscheiden sich von übergewichtigen Nichtrauchern im Homocysteinspiegel zum Termin 3 signifikant (p = 0,046, ANOVA). Die Raucher haben auch in dieser Untergruppe einen höheren Homocysteinspiegel (11,11 µmol/l, n = 9) als die Nichtraucher (9,33 µmol/l, n = 21). Bei den Normalgewichtigen (BMI = 18,5 - 25 kg/m²) sind die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern größer. Hier unterscheiden sich die Homocysteinspiegel im Termin 3 (p = 0,070) und 4 (p = 0,013) sowie im Folsäurespiegel im Termin 1 (p = 0,004), 2 (p = 0,002) und 4 (p = 0,025). Raucher haben dabei höhere Homocysteinwerte und niedrigere Folsäurewerte (Tab. 48).

Tabelle 48: Unterschiede im Folat- und Homocysteinspiegel zwischen Rauchern und Nichtrauchern bei Probanden mit Normalgewicht (BMI = 18,5 - 25 kg/m²) in der Testgruppe

Termin	Folatspiegel							Homocysteinspiegel						
	Raucher			Nichtraucher			p	Raucher			Nichtraucher			p
	ng/ml	SD	n	ng/ml	SD	n		µmol/l	SD	n	µmol/l	SD	n	
Ausgangswert	7,31	3,23	8	12,18	4,31	45	0,004	11,70	3,31	7	11,20	3,01	45	n.s.
Termin2	11,09	2,15	8	14,73	2,92	38	0,002	10,02	1,44	8	9,02	1,99	45	n.s.
Termin3	23,69	27,7 6	7	44,98	30,0 9	39	n.s.	9,97	1,08	8	8,70	1,88	44	0,070
Termin4	8,26	2,20	8	10,60	2,70	44	0,025	11,31	1,56	8	9,34	2,06	45	0,013

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletionsende)

Unterschiede im Rauchverhalten zwischen den bis zu und über 45-Jährigen konnten nicht berechnet werden, da es in dieser Studie keine rauchenden über 45-jährigen Probanden in der Testgruppe gab.

4.2.4.4 Einfluss der Serumausgangswerte auf den Verlauf der Serumspiegel

Das Maß des Anstiegs bzw. des Abfalls der Serumspiegel in der Testgruppe wurde unter Berücksichtigung der Ausgangsserumwerte von Folat und Homocystein betrachtet. Dazu wurden sowohl der Folat- als auch der Homocysteinausgangswert in Terzile unterteilt. Der Folatspiegel betrug zur ersten Untersuchung 1 bis 19,83 ng/ml und der Homocysteinspiegel 5,94 bis 17,75 $\mu\text{mol/l}$. Die Differenz der Werte wurde jeweils gedrittelt und entsprechend verrechnet. Auf diese Weise entstanden jeweils 3 Gruppen mit niedrigen, mittleren und hohen Ausgangswerten (Tab. 49).

Tabelle 49: Gruppeneinteilung nach Ausgangswerten der Testgruppe im Folat- und Homocysteinspiegel

Gruppe	Folatspiegel, Ausgangswert (ng/ml)	Mittelwert (ng/ml)	SD	n	Homocysteinspiegel, Ausgangswert ($\mu\text{mol/l}$)	Mittelwert ($\mu\text{mol/l}$)	SD	n
Gruppe 1 (niedriger Ausgangswert)	1,00 - 7,27	5,43	1,47	24	5,94 - 9,87	8,47	1,00	30
Gruppe 2 (mittlerer Ausgangswert)	7,28 - 13,55	10,83	1,70	36	9,88 - 13,81	11,71	1,01	36
Gruppe 3 (hoher Ausgangswert)	13,56 - 19,83	16,4	1,95	29	13,82 - 17,75	15,52	1,39	19

a) Folatspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte

Die Folatspiegel zu Studienbeginn unterscheiden sich innerhalb der 3 Gruppen sehr deutlich voneinander. Die Gruppe mit dem niedrigsten Ausgangsspiegel weist nur einen Folatserumgehalt von 5,43 ng/ml auf. In der mittleren Gruppe ist dieser Wert mit 10,83 ng/ml rund doppelt so hoch und in der Gruppe mit dem höchsten Ausgangswert ist der Folatspiegel mit 16,40 ng/ml dreimal so hoch wie in der niedrigsten Gruppe. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit $p < 0,001$ signifikant (einfaktorielle univariate Varianzanalyse).

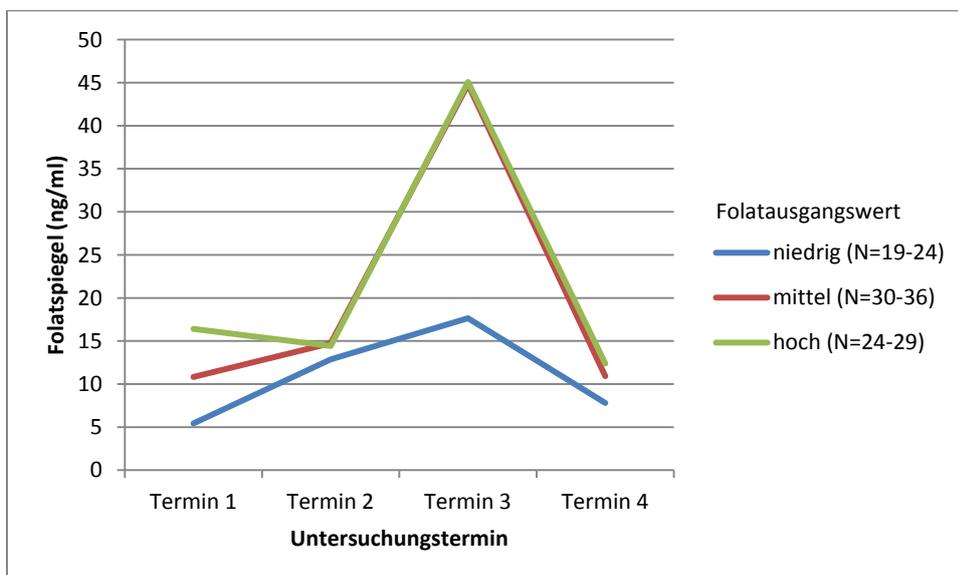
Die Probanden sind relativ gleichmäßig auf die 3 Gruppen verteilt. Wie Tab. 50 zeigt, sind in der Gruppe 1 die wenigsten Frauen und meisten Probanden über 45 Jahre abgebildet. Der Großteil der Frauen befindet sich in den Gruppen, die einen mittleren bzw. hohen Folatausgangswert aufweisen. Die Männer verteilen sich auf die 3 Gruppen relativ gleichmäßig. Die bis 45-Jährigen sind am wenigsten in der Gruppe mit dem geringsten Folatausgangswert vertreten, während die über 45-Jährigen in dieser Gruppe den größten Anteil ausmachen.

Tabelle 50: Verteilung der Probanden nach Geschlecht und Alter in den Gruppen der Ausgangsfolatspiegel in der Testgruppe

Gruppe	Anzahl Männer	Anzahl Frauen	Anzahl, <= 45 Jahre	Anzahl, > 45 Jahre
Gruppe 1, niedriger Ausgangsfolatspiegel (1 - 7,27 ng/ml)	13	11	15	9
Gruppe 2, mittlerer Ausgangsfolatspiegel (7,28 - 13,55 ng/ml)	13	23	33	3
Gruppe 3, hoher Ausgangsfolatspiegel (13,56 - 19,83 ng/ml)	9	20	22	6

Verfolgt man den Verlauf (Abb. 48, Tab. 51) der Folatspiegel innerhalb der 3 Gruppen, so wird deutlich, dass alle 3 Gruppen nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami ähnliche Werte zwischen 12,87 und 14,73 ng/ml erreichen. Die kleinen Unterschiede zwischen den Gruppen sind auch nicht statistisch signifikant. Erkennbar wird die signifikante Korrelation ($r = -0,77^{**}$) zwischen dem Ausgangswert und dem Anstieg zwischen Termin 1 und 2. Je geringer der Ausgangswert im Folatspiegel ist, desto größer der Anstieg in den ersten 3 Wochen der Supplementation. In der Gruppe mit dem höchsten Ausgangswert fällt dieser sogar noch ab. Im weiteren Verlauf der Supplementation steigen die Folatspiegel umso mehr, je höher die Ausgangswerte waren ($r = 0,38^{**}$). Während die Gruppen mit dem mittleren und dem höchsten Ausgangswert ähnliche Werte um rund 45 ng/ml erreichen, ist ein signifikanter Unterschied von mindestens $p = 0,002$ (einfaktorielle univariate Varianzanalyse, Gruppe 1 gegen Gruppe 2) zur Gruppe mit den niedrigsten Werten sehr deutlich. Hier werden im Durchschnitt nur 17,5 ng/ml nach weiteren 3 Wochen der Folsäure-Supplementation erreicht. Dementsprechend fällt auch die

Korrelation zwischen dem Ausgangstermin und dem Anstieg der Folatspiegel bis zum Termin 3 mit $r = 0,25^*$ signifikant aus. Je höher der Ausgangswert ist, desto größer auch der Anstieg im Serumspiegel in 6 Wochen Verzehr der folsäureangereicherten Wurst. 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation fallen die Werte wieder ab. Der Abfall ist umso größer, je höher die Ausgangswerte ($r = -0,34^{**}$) und die Werte zum Termin 3 ($r = -0,995^{**}$) waren. Die Gruppe mit dem geringsten Folatausgangsspiegel weist 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation mit 7,8 ng/ml auch die geringsten Werte auf, liegt aber signifikant ($p = 0,001$, T-Test mit verbundenen Stichproben) über ihren Ausgangswerten. Die mittlere Gruppe erreicht mit 10,92 ng/ml fast genau ihren Ausgangswert, während die Gruppe mit den höchsten Werten 3,86 ng/ml signifikant ($p < 0,001$, T-Test mit verbundenen Stichproben) unter den Ausgangswerten liegt, aber immer noch mit 12,38 ng/ml den höchsten Wert innerhalb der 3 Gruppen aufweist. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p < 0,001$, ANOVA), 2 und 3 ($p = 0,036$, ANOVA) sowie 1 und 3 ($p < 0,001$, ANOVA) zum Termin 4 sind signifikant.



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation)

Abbildung 48: Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe

Tabelle 51: Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe

Folatspiegel		Gruppe 1 (niedriger Folatausgangswert, 1,00 – 7,27 ng/ml)	Gruppe 2 (mittlerer Folatausgangswert, 7,28 – 13,55 ng/ml)	Gruppe 3 (hoher Folatausgangswert, 13,56 – 19,83 ng/ml)
Termin 1	Mittelwert (ng/ml)	5,43	10,83	16,40
	SD	1,47	1,70	1,95
	n	24	36	29
Termin 2	Mittelwert (ng/ml)	12,87	14,73	14,42
	SD	2,39	3,68	2,60
	n	21	26	23
Termin 3	Mittelwert (ng/ml)	17,65	44,78	45,08
	SD	15,53	33,77	30,78
	n	20	32	26
Termin 4	Mittelwert (ng/ml)	7,82	10,92	12,37
	SD	2,46	2,74	2,53
	n	21	35	27

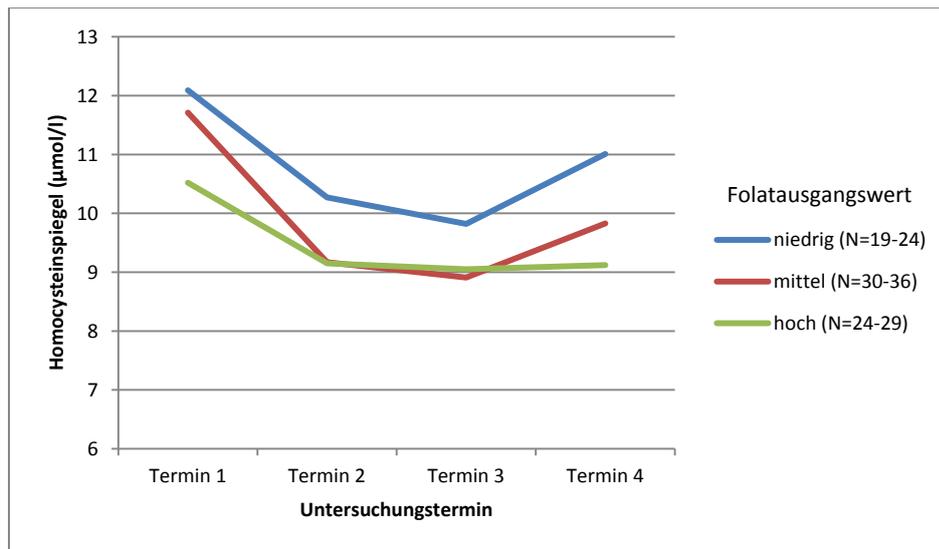
Beim Vergleich der Folatspiegel innerhalb der Gruppen zwischen den einzelnen Terminen mittels T-Test mit verbundenen Stichproben wird deutlich, dass sämtliche Unterschiede signifikant sind, außer dem Unterschied zwischen Termin 2 und 3 in der Gruppe der niedrigen Folatausgangsspiegel.

Betrachtet man die Unterschiede innerhalb der 3 Gruppen mittels multivariater Varianzanalyse, so fallen in der Gruppe mit den niedrigsten Ausgangswerten weder Unterschiede im Geschlecht, Alter noch BMI auf zu den einzelnen Terminen bzw. Differenzen des Folatspiegels zwischen den Terminen. In der Gruppe mit den mittleren Ausgangswerten gibt es signifikante Unterschiede im Geschlecht nach 6 Wochen Supplementation ($p = 0,018$), was auch die große Varianz insbesondere zum Termin 3 erklärt. Männer erreichen hier lediglich 22,29 ng/ml, während bei Frauen der Folatspiegel auf 56,03 ng/ml ansteigt. Damit verbunden sind auch geschlechtsabhängige signifikante Unterschiede in den Differenzen zum Termin 3. Zudem ergibt sich ein signifikanter Altersunterschied ($p = 0,044$) in der Differenz zwischen Termin 1 und 4. Probanden bis 45 Jahre liegen 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation 0,28 ng/ml unter den Ausgangswerten, Probanden über 45 Jahre liegen 3,63 ng/ml über den Ausgangswerten. In der Gruppe mit den höchsten Ausgangsfolatspiegeln ist ebenfalls der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert mit $p = 0,048$ signifikant altersabhängig. Hier liegen die bis zu 45-Jährigen

deutlicher unter ihren Ausgangswerten als die über 45-Jährigen. Die Unterschiede im Geschlecht und Alter entsprechen im Wesentlichen den oben genannten Ergebnissen.

b) Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangsspiegel

Bei Betrachtung des Homocysteinspiegels nach den Gruppen des Ausgangsfolatspiegels (Abb. 49, Tab. 52) wird erkennbar, dass die Gruppe mit dem niedrigsten Folatausgangsspiegel mit 12,09 $\mu\text{mol/l}$ auch den höchsten Homocysteinspiegel aufweist. Die Gruppe mit dem höchsten Folatausgangsspiegel weist mit 10,53 $\mu\text{mol/l}$ die geringsten Homocysteinspiegel auf. Die mittlere Gruppe des Folatausgangsspiegels erreicht ebenfalls mit 11,71 $\mu\text{mol/l}$ mittlere Werte im Homocysteinspiegel. Allerdings sind diese Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen den Gruppen zum ersten Termin nicht signifikant. Signifikant sind erst die Unterschiede zum Termin 4, also nach Beendigung der Supplementation. Hier unterscheiden sich die Gruppen 1 und 2 ($p = 0,040$, ANOVA) sowie 1 und 3 ($p = 0,002$, ANOVA). Gruppe 1, mit den niedrigsten Folatausgangswerten, weist mit 11,01 $\mu\text{mol/l}$ auch zum Termin 4 den höchsten Homocysteinwert auf, die Gruppe 3 mit 9,12 $\mu\text{mol/l}$ den geringsten und die Gruppe 2 liegt mit 9,83 $\mu\text{mol/l}$ weiterhin im Mittelfeld. Die Unterschiede zwischen den Gruppen im Termin 2 und 3 sind nicht signifikant.



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Abbildung 49: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe

Tabelle 52: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe

Homocysteinspiegel		Gruppe 1 (niedriger Folatausgangswert, 1,00 – 7,27 ng/ml)	Gruppe 2 (mittlerer Folatausgangswert, 7,28 – 13,55 ng/ml)	Gruppe 3 (hoher Folatausgangswert, 13,56 – 19,83 ng/ml)
Termin 1	Mittelwert (µmol/l)	12,09	11,71	10,53
	SD	2,76	3,02	2,56
	n	21	36	28
Termin 2	Mittelwert (µmol/l)	10,27	9,17	9,15
	SD	1,90	1,87	2,29
	n	22	35	28
Termin 3	Mittelwert (µmol/l)	9,82	8,91	9,05
	SD	2,05	1,83	2,25
	n	23	35	26
Termin 4	Mittelwert (µmol/l)	11,01	9,83	9,12
	SD	1,87	2,07	2,07
	n	20	35	28

Nur in der Gruppe mit dem höchsten Folatausgangsspiegel fällt der Homocysteinspiegel signifikant ($r = -0,66^{**}$) mit steigenden Folatwerten innerhalb der ersten 3 Wochen der Supplementation. Alle anderen Differenzen im Folat- und Homocysteinspiegel zwischen dem Termin 2 und 3, 3 und 4, 1 und 4 sowie 3 und 1 sind zwar in allen Gruppen negativ korreliert, allerdings auf keinem signifikanten Niveau.

Beim Vergleich der Homocysteinspiegel nach der Eingruppierung der Folatausgangswerte zwischen den einzelnen Terminen wird deutlich, welche Unterschiede signifikant sind (Tab. 53).

Tabelle 53: Differenzen im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen innerhalb der Gruppen unterschiedlicher Folatausgangsspiegel in der Testgruppe

	p (T-Test mit verbundenen Stichproben)		
	niedrige Folatausgangswerte (1,00 - 7,27 ng/ml, n = 19 - 21)	mittlere Folatausgangswerte (7,28 - 13,55 ng/ml, n = 34 - 35)	hohe Folatausgangswerte (13,56 - 19,83 ng/ml, n = 25 - 27)
Δ Termin 1/2	0,003	< 0,001	< 0,001
Δ Termin 2/3	0,012	0,121	0,836
Δ Termin 1/3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Δ Termin 3/4	< 0,001	0,001	0,799

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementation)

Während in der Gruppe mit den niedrigen Ausgangswerten alle Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen den Terminen signifikant sind, können in der Gruppe mit den höchsten Folatausgangswerten nur in Bezug zum Termin 1 signifikante Unterschiede ermittelt werden, d. h. die Werte zwischen Termin 1 und 2 sowie zwischen Termin 1 und 3 sinken signifikant. Das gilt auch für die Gruppe mit den mittleren Folatausgangswerten. In den Gruppen mit den niedrigen und mittleren Folatausgangsspiegeln kommt es 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation zu einem signifikanten Anstieg im Homocysteinspiegel. Bei der Gruppe mit den höchsten Folat-ausgangsspiegeln ist der Anstieg im Homocysteinspiegel nicht signifikant.

c) Homocysteinspiegel in Abhängigkeit des Homocysteinausgangswertes

Die Homocysteinspiegel zu Studienbeginn unterscheiden sich innerhalb der 3 Gruppen ebenfalls sehr deutlich voneinander. Die Gruppe mit dem niedrigsten Ausgangsspiegel weist einen Homocysteinserumgehalt von 8,47 µmol/l auf. In der mittleren Gruppe erreichen die Probanden einen Homocysteinausgangswert von 11,71 µmol/l und in der Gruppe mit dem höchsten Ausgangsspiegel liegen die Werte bei durch-

schnittlich 15,52 µmol/l. Damit überschreitet diese Gruppe die Referenzwerte (4,7 bis 14 µmol/l). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit $p < 0,001$ signifikant (einfaktorielle univariate Varianzanalyse).

In Gruppe 1 und 2 sind die Probanden relativ gleichmäßig verteilt, die geringste Anzahl der Probanden befindet sich in Gruppe 3. Wie Tab. 54 zeigt, verteilen sich die Frauen insbesondere auf die ersten beiden Gruppen, während die Männer gleichmäßig verteilt sind. Auch die bis zu 45-Jährigen belegen die Gruppe 3 am wenigsten, was auch für die über 45-Jährigen gilt. Von den über 45-Jährigen sind nur halb so viele Probanden in der Gruppe mit den niedrigsten Ausgangsspiegeln im Vergleich zur Gruppe mit den mittleren Homocysteinausgangswerten vertreten.

Tabelle 54: Verteilung der Probanden nach Geschlecht und Alter in den Gruppen der Ausgangshomocysteinspiegel in der Testgruppe

Gruppe	Anzahl Männer	Anzahl Frauen	Anzahl ≤ 45 Jahre	Anzahl > 45 Jahre
Gruppe 1, niedrige Homocysteinausgangsspiegel (5,94 – 9,87 µmol/l)	9	21	24	5
Gruppe 2, mittlere Homocysteinausgangsspiegel (9,88 – 13,81 µmol/l)	10	26	26	10
Gruppe 3, hohe Homocysteinausgangsspiegel (13,82 – 17,75 µmol/l)	12	6	16	3

Verfolgt man den Verlauf (Abb. 50, Tab. 55) der Homocysteinspiegel innerhalb der 3 Gruppen, so wird deutlich, dass alle 3 Gruppen nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami ihren Homocysteinspiegel senken können. Er fällt umso mehr, je höher der Ausgangsspiegel ist ($r = -0,69^{**}$). Die Gruppe mit dem höchsten Homocysteinausgangsspiegel kann den Serumgehalt um 3,95 µmol/l senken, bei der Gruppe mit dem mittleren Homocysteinspiegel beläuft sich die Reduktion auf 2,29 µmol/l, und in der Gruppe, die ohnehin schon einen geringen Homocysteinspiegel aufweist, erfolgt eine Reduktion um 0,31 µmol/l.

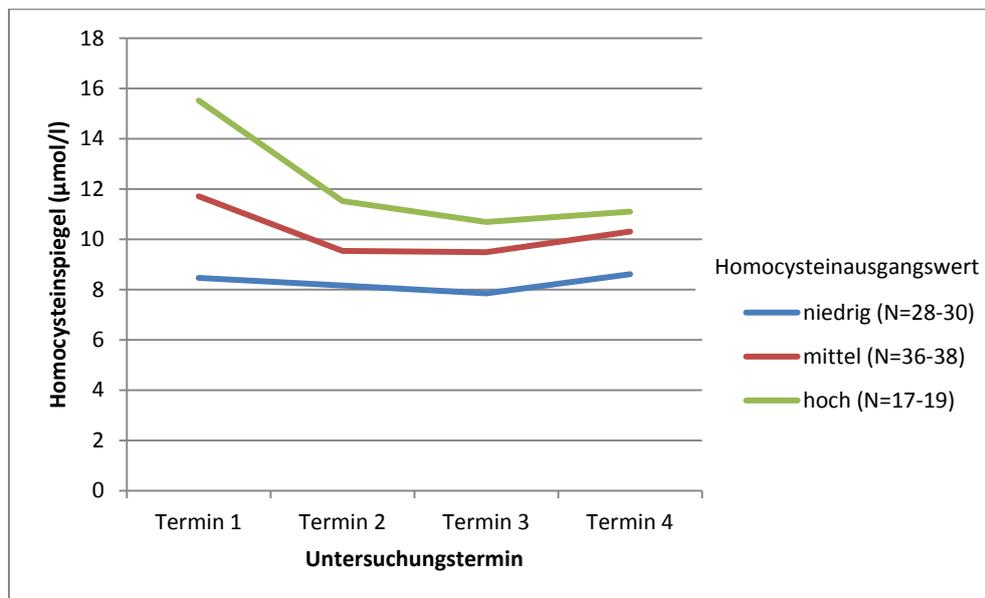
Zum Termin 2 unterscheiden sich die Homocysteinwerte innerhalb der 3 Gruppen ebenfalls signifikant ($p < 0,001$, ANOVA). Im weiteren Verlauf nehmen die Homocysteinspiegel weiter ab, allerdings nicht in dem Maße wie in den ersten 3 Wo-

chen der Supplementation. So beträgt die Reduktion in der Gruppe mit den höchsten Ausgangswerten bis zur 6. Studienwoche 0,81 $\mu\text{mol/l}$, in der Gruppe mit dem mittleren Ausgangsspiegel nur noch 0,16 $\mu\text{mol/l}$ und in der Gruppe mit dem niedrigsten Homocysteinausgangsspiegel 0,28 $\mu\text{mol/l}$. Dabei fallen die Werte umso mehr, je höher der gemessene Homocysteinspiegel zum Termin 2 war ($r = -0,37^{**}$). Ebenso fällt der Homocysteinspiegel zwischen Anfangsspiegel und nach 6 Wochen der Supplementation umso stärker, je höher der Ausgangsspiegel war ($r = -0,76^{**}$). Auch nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander ($p < 0,001$, ANOVA).

Nach dem Absetzen der Supplementation steigt der Homocysteinspiegel in allen Gruppen wieder an. Der Wiederanstieg zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zum Ausgangstermin, allerdings steigt er umso stärker, je geringer der Spiegel zum Termin 3 war ($r = -0,25^*$). Die Anstiege belaufen sich in der Gruppe mit den höchsten Ausgangswerten um 0,64 $\mu\text{mol/l}$, in der mittleren Gruppe auf 0,81 $\mu\text{mol/l}$ und in der niedrigsten Gruppe auf 0,77 $\mu\text{mol/l}$. Somit ist die Größenordnung der Anstiege in den 3 Gruppen nach Beendigung der Supplementation miteinander vergleichbar. Die Gruppe mit dem niedrigsten Ausgangsspiegel erreicht 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation wieder ihren Ausgangswert bzw. liegt mit 8,61 $\mu\text{mol/l}$ sogar etwas darüber. Die Gruppe mit dem mittleren Homocysteinausgangsspiegel hat zum Termin 4 um 1,61 $\mu\text{mol/l}$ reduzierte Werte im Vergleich zum Ausgangstermin, und die Gruppe mit dem höchsten Ausgangsspiegel profitiert auch nach dem Absetzen der Supplementation noch von einer Reduktion um 4,48 $\mu\text{mol/l}$. Die Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endterminen sind in der Gruppe 2 ($p = 0,002$) und Gruppe 3 ($p < 0,001$) signifikant (T-Test mit verbundenen Stichproben).

Auch wenn sich die Serumspiegel zum 4. Termin annähern, unterscheiden sie sich signifikant ($p < 0,001$, ANOVA). Damit bleibt die Gruppe mit dem höchsten Ausgangshomocysteinspiegel über den gesamten Zeitraum der Studie durchgängig über alle Termine die Gruppe mit den höchsten Spiegeln, und die Gruppe mit den geringsten Ausgangsspiegeln weist auch über den gesamten Studienverlauf die geringsten Werte auf. Während sich in der Gruppe mit den geringsten Ausgangsspiegeln nur die Termine 1 und 3 ($p = 0,20$) sowie 3 und 4 ($p = 0,11$) laut T-Test mit verbundenen Stichproben signifikant voneinander unterscheiden, sind in der Gruppe mit

den höchsten Ausgangsspiegeln bis auf den Serumanstieg zwischen Termin 3 und 4 alle anderen Terminvergleiche signifikant ($p = 0,010$ bis $p < 0,001$). Auch in der mittleren Homocysteinausgangsgruppe sind bis auf den geringen Abfall zwischen Termin 2 und 3 alle anderen Unterschiede im Serumspiegel zwischen den Terminen signifikant ($p = 0,003$ bis $p < 0,001$).



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Abbildung 50: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Homocysteinausgangswerte in der Testgruppe

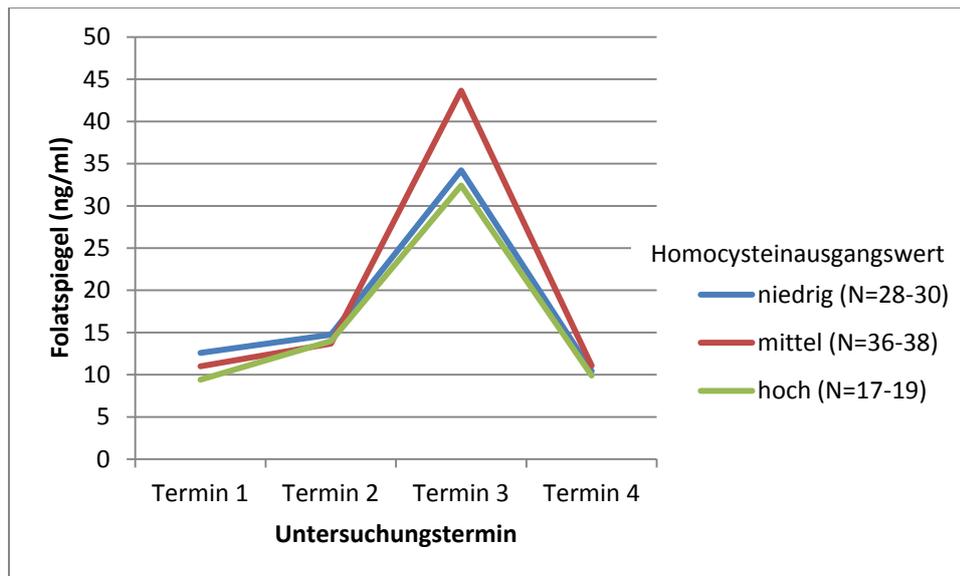
Tabelle 55: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Homocysteinausgangswerte in der Testgruppe

Homocysteinspiegel		Gruppe 1 (niedriger Homocysteinausgangswert, 5,94 – 9,87 µmol/l)	Gruppe 2 (mittlerer Homocysteinausgangswert, 9,88 – 13,81 µmol/l)	Gruppe 3 (hoher Homocysteinausgangswert, 13,82 – 17,75 µmol/l)
Termin 1	Mittelwert (µmol/l)	8,47	11,71	15,52
	SD	1,00	1,01	1,39
	n	30	36	19
Termin 2	Mittelwert (µmol/l)	8,16	9,54	11,52
	SD	1,52	1,63	2,08
	n	30	38	17
Termin 3	Mittelwert (µmol/l)	7,85	9,49	10,69
	SD	1,13	2,10	1,78
	n	28	38	18
Termin 4	Mittelwert (µmol/l)	8,61	10,31	11,10
	SD	1,71	2,07	1,85
	n	29	37	17

Betrachtet man die Unterschiede innerhalb der 3 Gruppen nach Geschlecht und Alter mittels multivariater Varianzanalyse, so spiegeln sich im Wesentlichen die oben genannten Einflüsse wider, d. h. Männer weisen auch bei der Einteilung nach den Homocysteinausgangswerten immer höhere Werte auf als die Frauen, und in der Gruppe der über 45-Jährigen sind die Serumwerte teilweise signifikant höher als bei den bis zu 45-Jährigen.

d) Folatspiegel in Abhängigkeit des Homocysteinausgangswertes

Bei Betrachtung des Folatspiegels nach den Gruppen des Ausgangshomocysteinspiegels (Abb. 51, Tab. 56) wird erkennbar, dass die Gruppe mit dem niedrigsten Homocysteinausgangsspiegel mit 12,58 ng/ml auch die höchsten Folatspiegel zu Studienbeginn aufweist bzw. die Gruppe mit den höchsten Ausgangswerten im Homocysteinspiegel mit 9,41 ng/ml auch die geringsten Folatspiegel hat. Die Unterschiede zwischen den Gruppen im Folatspiegel zum Termin 1 sind allerdings nicht signifikant. Die Gruppe mit den höchsten Homocysteinausgangswerten, die auch zum Termin 3 die höchsten Homocysteinwerte aufweist, hat zu diesem 3. Termin zwar auch die geringsten Folatspiegel, allerdings unterscheiden sich die Gruppen zum Termin 3 in den Folatspiegeln nicht signifikant, was vermutlich an der hohen Varianz liegt. Dies gilt auch für die Termine 2 und 4. Auch die Korrelationsberechnungen für die Differenzen im Folat- und Homocysteinspiegel zwischen den Terminen ergeben keine signifikanten Werte. Der Folatspiegel steigt somit nicht in dem Maße an, wie der Homocysteinspiegel fällt.



(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

Abbildung 51: Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit zum Homocysteinausgangswert in der Testgruppe

Tabelle 56: Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit zum Homocysteinausgangswert in der Testgruppe

Folatspiegel		Gruppe 1 (niedriger Homocysteinausgangswert, 5,94 – 9,87 µmol/l)	Gruppe 2 (mittlerer Homocysteinausgangswert, 9,88 – 13,81 µmol/l)	Gruppe 3 (hoher Homocysteinausgangswert, 13,82 – 17,75 µmol/l)
Termin 1	Mittelwert (ng/ml)	12,58	10,99	9,41
	SD	4,62	4,68	3,72
	N	30	36	19
Termin 2	Mittelwert (ng/ml)	14,75	13,68	14,00
	SD	2,75	3,21	4,40
	N	30	38	17
Termin 3	Mittelwert (ng/ml)	34,22	43,66	32,42
	SD	6,21	33,48	33,80
	N	28	38	18
Termin 4	Mittelwert (ng/ml)	10,42	11,07	9,91
	SD	2,79	3,46	2,78
	n	29	37	17

Eine Übersicht über die einzelnen Serumspiegel zu den Terminen sowie die Differenzen und die Gruppenbelegungen befindet sich im Anhang 6 (Tab. 86 - 95).

4.2.5 Folat- und Homocysteinkonzentration unter Berücksichtigung der Ernährung und des Alkoholkonsums

In der ersten Studienwoche führten die Probanden ein Ernährungsprotokoll, welches mit PRODI ausgewertet wurde. Es werden nun die Korrelationskoeffizienten zwischen den PRODI-Ergebnissen (absolute und prozentuale Aufnahme an Energie, Fetten, Kohlenhydraten, Eiweiß, Folaten und Alkohol) und den Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein berechnet.

4.2.5.1 Beziehungen zwischen der Ernährung und den Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein

Zur Berechnung der Beziehungen zwischen den Serumspiegeln und den Ernährungsfaktoren wurden die Ausgangswerte der beiden Behandlungsgruppen zusammengefasst. Es wurden also die zum Termin 1 ermittelten Folat- und Homocysteinausgangswerte mit den Ernährungsfaktoren des Ernährungsprotokolls, d. h. mit der Energieaufnahme, der absoluten und prozentualen Aufnahme der Hauptnährstoffe, der alimentären Folataufnahme und dem BMI in Beziehung gesetzt (Tab. 57).

Tabelle 57: Beziehungen (r) zwischen den Folat- (Fs1) und Homocysteinausgangswerten (Hc1) zu den Ernährungskomponenten sowie dem BMI

		Fs1	Hc1
Fs1	Korrelation nach Pearson	1	-,24**
	n	163	155
Hc1	Korrelation nach Pearson	-,24**	1
	n	155	158
Energie (kcal)	Korrelation nach Pearson	-,18*	,24**
	n	157	153
Kohlenhydrate (g)	Korrelation nach Pearson	-,09	,23**
	n	157	153
Kohlenhydrate (%)	Korrelation nach Pearson	,04	,06
	n	159	155

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 143

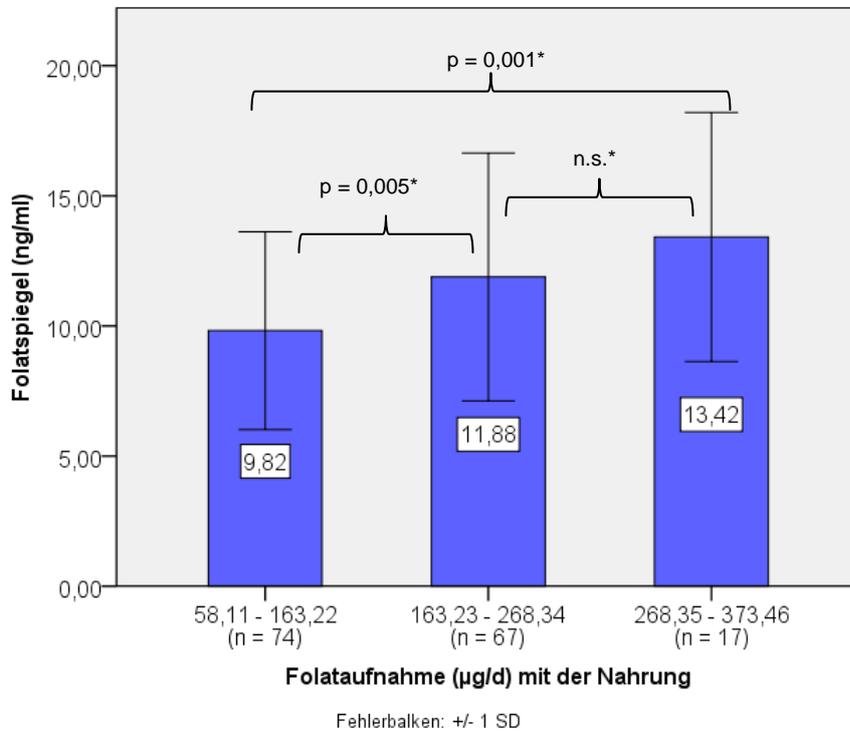
Fortsetzung der Tabelle 57: Beziehungen (r) zwischen den Folat- (Fs1) und Homocysteinausgangswerten (Hc1) zu den Ernährungskomponenten sowie dem BMI

		Fs1	Hc1
Proteine (g)	Korrelation nach Pearson	-,09	,11
	n	158	153
Proteine (%)	Korrelation nach Pearson	,08	-,08
	n	158	153
Fett (g)	Korrelation nach Pearson	-,19*	,17*
	n	158	153
Fett (%)	Korrelation nach Pearson	-,17*	-,12
	n	159	155
Alkohol (g)	Korrelation nach Pearson	,01	,04
	n	151	148
Alkohol (%)	Korrelation nach Pearson	,05	-,04
	n	153	149
Folat	Korrelation nach Pearson	,31**	-,03
	n	158	153
Folat/1.000 kcal	Korrelation nach Pearson	,42**	-,20*
	n	155	151
BMI (kg/m ²)	Korrelation nach Pearson	,06	,10
	n	156	151

Die Folatkonzentration im Serum ist schwach negativ korreliert mit der Energieaufnahme sowie der absoluten und prozentualen Fettaufnahme. Je höher Energie- und Fettaufnahme sind, desto geringer ist der Folatgehalt im Blut. Die Korrelationskoeffizienten liegen bei $r = -0,18^*$ für die Energieaufnahme und $r = -0,19^*$ für die absolute sowie $r = -0,17^*$ für die prozentuale Fettaufnahme.

Hoch signifikant positiv korreliert ($r = 0,31^{**}$) ist die Folatserumkonzentration mit der alimentär aufgenommenen Folatmenge sowie mit der aufgenommenen Folatmenge pro 1.000 kcal Energieaufnahme ($r = 0,42^{**}$), d. h. je höher die Folatzufuhr über die Nahrung, desto höher ist der Serumfolatspiegel (Abb. 52). Allerdings ist diese Beziehung nicht sonderlich stramm. Etwas deutlicher wird die Situation, wenn man die Probanden entsprechend ihrer Ausgangsfolatwerte in 3 Gruppen einteilt und dann die Gruppen mittels einer einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) miteinander vergleicht. Dabei ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der geringsten und der höchsten Folataufnahme in Bezug auf den Ausgangsfolatspiegel

im Serum. Auch der Unterschied zwischen den Gruppen mit der geringsten und der mit einer mittleren Folataufnahme mit der Nahrung ist noch signifikant.



*ANOVA

Abbildung 52: Folatspiegel (Ausgangswert) nach gruppierten Folataufnahmemengen mit der Nahrung im gesamten Probandengut

Die nach PRODI berechneten Aufnahmemengen sind sicher mit einer erheblichen Streubreite versehen, wogegen die gemessenen Blutwerte innerhalb enger Grenzen liegen. Die anhand dieser Zahlenreihen errechneten Zusammenhänge können insofern nicht über ein bestimmtes statistisches Mittelmaß hinausgehen.

Die Zusammenhänge zwischen dem Folatspiegel und den aufgenommenen absoluten Mengen an Kohlenhydraten und Proteinen sowie mit dem BMI sind nur gering und statistisch nicht abgesichert, liegen aber allesamt im negativen Bereich, wogegen sich positive Korrelationen zwischen Folatspiegel und den prozentualen Aufnahmemengen an Kohlenhydraten und Proteinen errechnen lassen, insgesamt sind die Zusammenhänge aber sehr niedrig und nicht signifikant.

Der Homocysteinspiegel (Ausgangswert) ist positiv korreliert mit der Energieaufnahme (Abb. 53) sowie der absoluten Kohlenhydrat- und Fettaufnahme. Somit würde die Homocysteinkonzentration im Blut mit der aufgenommenen Energie-, Kohlenhydrat- und Fettmenge ansteigen. Andererseits sind die Korrelationskoeffizienten von $r = 0,24^{**}$ für die Energieaufnahme, $r = 0,23^{**}$ für die Kohlenhydrataufnahme und $r = 0,17^*$ für die Fettaufnahme als nur schwach einzustufen, obwohl sie das Signifikanzniveau erreichen.

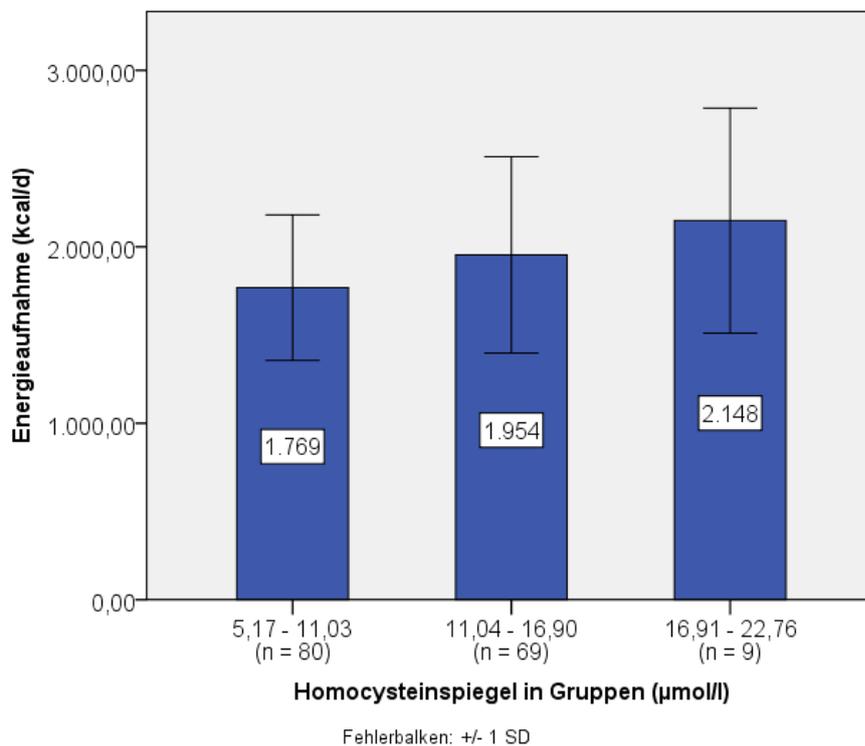


Abbildung 53: Ausgangshomocysteinspiegel in Abhängigkeit zur Energieaufnahme im gesamten Probandengut

Relativ schwach positiv korreliert ist der Ausgangshomocysteinspiegel mit der absolut aufgenommenen Menge an Eiweiß, Alkohol, mit der prozentualen Kohlenhydrataufnahme und mit dem BMI. Mit dem Homocysteinspiegel negativ korreliert sind die prozentualen Aufnahmemengen von Proteinen und Fetten sowie die absolute alimentäre Folataufnahme. Diese Korrelationskoeffizienten sind allesamt relativ niedrig und erreichen in keinem Fall das Signifikanzniveau.

Der Homocysteinspiegel erhöht sich, wenn sich der Anteil an Folat pro 1.000 kcal Energieaufnahme reduziert, der entsprechende Korrelationskoeffizient ist mit $r = -0,2^*$ aber nicht besonders hoch und nur schwach signifikant. Unterteilt man dagegen die Probanden in 3 Gruppen mit unterschiedlichem Ausgangshomocysteinspiegel, so lässt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,005$) zwischen der Gruppe mit den mittleren und den höchsten Homocysteinspiegeln sowie zwischen der Gruppe mit den geringsten und den höchsten Homocysteinspiegeln ($p = 0,008$) mittels einfaktorieller univariater Varianzanalyse feststellen (Tab. 58).

Tabelle 58: Ausgangshomocysteinspiegel in Abhängigkeit der alimentären Folataufnahme pro 1.000 kcal Energiezufuhr im gesamten Probandengut

Ausgangshomocysteinspiegel ($\mu\text{mol/l}$)	alimentäre Folataufnahme/1.000 kcal (μg)	SD	n	p^* (1)/(2)	p^* (1)/(3)	p^* (2)/(3)
(1) 5,94 - 9,87	98,64	30,34	51	0,820	0,008	0,005
(2) 9,88 - 13,81	100,01	34,42	79			
(3) 13,82 - 17,75	78,02	34,83	28			

* einfaktorielle univariate Varianzanalyse

Die ungünstige Konstellation, nämlich ein geringer Folat- und ein hoher Homocysteinspiegel, geht also mit einer hohen Aufnahme von Energie, Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten einher, während ein niedriger Homocystein- und ein hoher Folatspiegel mit einer höheren Aufnahme von Nahrungsfolat und einem höheren Anteil von Proteinen an der Gesamtenergiezufuhr verbunden ist. Somit wirkt sich eine hohe Energieaufnahme negativ auf den Folatspiegel im Blut aus und führt zu einem Sinken der Serumspiegel für Folat. Parallel dazu steigen die Homocysteinwerte im Serum. Eine hohe Aufnahme an Nahrungsfolat sowie ein höherer Anteil an Proteinen an der Gesamtenergieaufnahme führen zu steigenden Folatspiegeln, womit wiederum eine Senkung des Homocysteinspiegels verbunden ist.

Die individuelle Reaktion auf die Supplementation mit Folsäure und deren Absetzen lässt sich am besten mit der Bildung der individuellen Anstiege oder Abfälle erfassen. Insbesondere lässt sich so feststellen, welche Personen nur schwach und welche sehr deutlich auf eine Folsäure-Supplementation reagieren. Mit steigenden Differenzen der Folatspiegel zwischen den Terminen 2 und 3 sowie 1 und 3 ergeben sich

signifikante negative Korrelationen mit der Energie- ($r = -0,31^*$ bzw. $r = -0,30^{**}$), der absoluten Kohlenhydrat- ($r = -0,34^{**}$ bzw. $r = -0,32^{**}$) und der absoluten Proteinaufnahme ($r = -0,34^{**}$ bzw. $r = -0,38^{**}$). Nach Beendigung der Supplementation sind die Differenzen im Folsäurespiegel zwischen Termin 3 und 4 signifikant positiv korreliert mit der Energie- ($r = 0,30^*$), der absoluten Kohlenhydrat- ($r = 0,33^{**}$) und der absoluten Proteinaufnahme ($r = 0,36^{**}$). Daraus folgt, dass eine Ernährungsweise mit geringer Energie-, Kohlenhydrat- und Proteinaufnahme zu einem stärkeren Anstieg im Serumfolsäurespiegel führt, aber dann auch ein stärkerer Abfall nach Beendigung der Supplementation daraus resultiert. Die Beziehungen der Differenzen im Folsäurespiegel sind weder hinsichtlich der absoluten noch prozentualen Fettaufnahme signifikant. Dies gilt auch für die prozentuale Aufnahme an Proteinen. Bezüglich der prozentualen Kohlenhydrataufnahme ergibt sich eine schwache, negative Korrelation ($r = -0,28^*$) mit der Differenz des Folsäurespiegels zwischen Termin 2 und 4. Alle weiter berechneten Beziehungen ergaben nur sehr niedrige Koeffizienten und diese lagen dann auch meist unter der Signifikanzgrenze (Tab. 59).

Tabelle 59: Beziehungen (r) zwischen dem individuellen Anstieg oder Abfall (Δ) der Konzentrationen für Folat im Serum von Probanden der Testgruppe (mit Folsäure-Supplementation über „Folsami“) und den Ernährungskomponenten

		Energie	KH	KH	Prot.	Prot.	Fett	Fett	Folat	Folat/ 1.000 kcal	BMI
		(kcal)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)			
Fs	Korrelation ¹	,12	,17	,12	,11	,03	,07	,05	-,22	-,31 ^{**}	,09
ΔT2-T1	n	74	75	73	74	73	74	74	73	72	74
Fs	Korrelation ¹	-,30 ^{**}	-,32 ^{**}	-,05	-,38 ^{**}	-,10	-,21	-,05	-,04	,23	-,22
ΔT3-T1	n	72	74	73	73	72	72	73	73	71	74
Fs	Korrelation ¹	,16	,08	-,04	,07	-,02	,20	,09	-,12	-,18	,22 [*]
ΔT4-T1	n	80	82	80	81	80	80	81	80	78	81
Fs	Korrelation ¹	-,31 ⁺	-,34 ^{**}	-,14	-,34 ^{**}	-,05	-,19	-,03	,04	,29 [*]	-,21
ΔT3-T2	n	62	63	62	62	61	62	62	62	61	63
Fs	Korrelation ¹	,01	-,15	-,28 ⁺	,00	-,05	,19	,13	,20	,20	,23
ΔT4-T2	n	69	70	68	69	68	69	69	68	67	69
Fs	Korrelation ¹	,30 ⁺	,33 ^{**}	,08	,36 ^{**}	,07	,21	,05	-,02	-,28 ⁺	,24 [*]
ΔT4-T3	n	68	70	69	69	68	68	69	69	67	70

¹ nach Pearson

Der Abfall oder Anstieg der Homocysteinspiegel im Verlauf der Studie war meist nur schwach mit den hauptsächlichen Ernährungsfaktoren korreliert (Tab. 60). So ist der

Rückgang der Homocysteinkonzentration nach 3- bzw. 6-wöchiger Folsäure-Supplementation negativ korreliert mit der absoluten ($r = -0,24^*$ bzw. $r = -0,24^*$) sowie prozentualen ($r = -0,33^{**}$ bzw. $r = -0,26^*$) Kohlenhydrataufnahme. Der Homocysteinspiegel sinkt somit umso deutlicher, je geringer die absolute und prozentuale Kohlenhydrataufnahme ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die größeren Differenzen meist auf einer erhöhten Ausgangssituation bei den Homocysteinwerten basieren. Andererseits können mit dieser Korrelation maximal 10 % der untersuchten Varianz erklärt werden, der Kohlenhydratanteil in der Ernährung ist daher kein deutlicher Einflussfaktor auf das Verhalten der Homocysteinwerte. Auch die Ergebnisse der Beziehungen der Energie- und Proteinaufnahme zur Homocysteinreaktion weisen in diese Richtung, die Korrelationen sind nur schwach und nicht signifikant. Ähnliches gilt auch für die absolute Fettaufnahme und den Homocysteinspiegel.

Zwischen der prozentualen Fettaufnahme und der Differenz im Ausgangs- und Endhomocysteinspiegel (Termin 1 und 4) ergibt sich eine schwache positive Korrelation ($r = 0,25^*$). Die Differenz zwischen Termin 1 und 2 ist zudem mit dem BMI positiv korreliert ($r = 0,25^*$), d. h. der Homocysteinspiegel fällt in den ersten 3 Wochen der Supplementation umso stärker, je höher der BMI ist. Insgesamt scheinen Personen mit höherem BMI und höherem Fettanteil in der Ernährung deutlicher auf eine Folsäure-Supplementation zu reagieren als Probanden mit einem niedrigeren BMI und einem höheren Kohlenhydrat- und Eiweißanteil in ihrer Ernährung.

Tabelle 60: Beziehungen (r) zwischen dem individuellen Anstieg oder Abfall (Δ) der Konzentrationen für Homocystein im Serum von Probanden der Testgruppe (mit Folsäure-Supplementation über „Folsami“) und den Ernährungskomponenten

		Energie (kcal)	KH (g)	KH (%)	Prot. (g)	Prot. (%)	Fett (g)	Fett (%)	Folat	Folat/ 1.000 kcal	BMI
Hc	Korrelation ¹	-,10	-,24 [*]	-,33 ^{**}	-,01	,09	,02	,21	,17	,22	,25 [*]
Δ T2-T1	n	79	81	80	80	79	79	81	79	77	80
Hc	Korrelation ¹	-,19	-,24 [*]	-,26 [*]	-,06	,05	-,02	,14	,16	,22	,15
Δ T3-T1	n	77	79	78	78	77	77	79	77	75	78
Hc	Korrelation ¹	-,06	-,17	-,21	-,04	,06	,03	,25 [*]	,16	,20	,15
Δ T4-T1	n	77	79	78	78	77	77	78	77	75	78
Hc	Korrelation ¹	,03	,02	,11	-,04	-,05	-,02	-,12	-,03	-,05	-,13
Δ T3-T2	n	78	80	78	79	78	78	80	78	76	79
Hc	Korrelation ¹	,07	,04	-,02	-,02	,00	,13	,11	-,04	-,07	-,07
Δ T4-T2	n	76	78	76	77	76	76	78	76	74	77
Hc	Korrelation ¹	,02	,02	-,08	-,03	,02	,10	,18	-,04	-,04	-,02
Δ T4-T3	n	76	78	76	77	76	76	78	76	74	77

¹ nach Pearson

4.2.5.2 Beziehungen zwischen der alimentären Folataufnahme und weiteren Ernährungsfaktoren

Die alimentäre Folataufnahme (nach Ernährungsprotokoll und PRODI) wurde mit anderen Ernährungskomponenten, also der aufgenommenen Energiemenge, der Fett-, Protein- und Kohlenhydrataufnahme in Beziehung gesetzt. Mit steigender Energie-, Fett- und Kohlenhydrataufnahme sinkt die Folsäureaufnahme pro 1.000 kcal aufgenommener Energie und bestätigt damit die allgemein bekannte Tatsache, dass die über den Bedarf hinaus aufgenommene Energie vornehmlich aus leeren Kalorien besteht. Umgekehrt ist die relative Folataufnahme umso höher, je größer der Proteinanteil an der Gesamtenergieaufnahme ist (Tab. 61).

Tabelle 61: Signifikante Korrelationen in Bezug auf die relative Folataufnahme aus der Nahrung im gesamten Probandengut

Folataufnahme µg/1.000 kcal	Energieaufnahme			Fettaufnahme			Kohlenhydrataufnahme			Anteil an Proteinen an der Energiezufuhr		
	(kJ) (kcal)	SD	n	(g)	SD	n	(g)	SD	n	(%)	SD	n
34,84 - 92,74	8.328 1.989	525	75	79,8	22,1	74	215,3	67,9	73	14,5	2,4	75
92,75 - 150,47	7.427 1.774	469	74	70,9	19,1	74	197,2	60,4	74	16,0	2,4	73
150,48 - 208,53	6.686 1.597	412	9	61,7	18,2	9	178,7	49,6	9	16,3	2,0	8
Korrelationskoeffizient r (n)	-0,28** (158)			-0,28** (157)			-0,21** (156)			0,34** (156)		

4.2.5.3 Beziehungen zwischen dem Alkoholkonsum und den Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Alkoholkonsum und den Serumspiegeln für Folat und Homocystein wurden die Ausgangswerte der beiden Behandlungsgruppen zusammengefasst. Speziell für die Testgruppe wurden auch die Daten für den Anstieg oder Abfall der Serumwerte mit dem Alkoholkonsum korreliert. Es sei aber darauf hingewiesen, dass die Daten zum Alkoholkonsum unter den Probanden sehr weit auseinander gehen, wobei ca. 16 % der Probanden gar keinen Alkohol konsumiert haben.

Die Zusammenhänge mit dem Folatspiegel und der absolut sowie prozentual aufgenommenen Menge an Alkohol sind positiv korreliert (Tab. 62), allerdings auf einem sehr geringen Niveau und statistisch nicht abgesichert. Der Korrelationskoeffizient verändert sich zudem nicht wesentlich, wenn man alle Probanden, die keinen Alkohol getrunken haben, aus den Korrelationsberechnungen eliminiert. Für die absolute Alkoholaufnahme liegt der Korrelationskoeffizient dann bei $r = 0,05$, und für die relative Alkoholaufnahme an der gesamten Energie liegt der Korrelationskoeffizient dann bei $r = 0,02$, von der Höhe her kann man diese Ergebnisse vernachlässigen. Ähnlich verhält es sich mit dem Alkoholkonsum und dem Homocysteinspiegel. Im Ausgangsmaterial ergaben sich für die absolute und relative Alkoholaufnahme im Ver-

hältnis zum Ausgangshomocysteinspiegel keine signifikanten Beziehungen mit Korrelationskoeffizienten im Bereich von $r = 0,04$ bis $r = -0,04$ (Tab. 62). Auch wenn nur die Probanden, welche Alkohol konsumiert haben, zur Berechnung herangezogen werden, ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge (absolute Alkoholaufnahme: $r = 0,02$, prozentuale Alkoholaufnahme: $r = -0,05$).

Tabelle 62: Beziehungen (r) zwischen Folat- und Homocysteinausgangswerten und Alkoholkonsum im gesamten Probandengut

		Folatspiegel (Ausgangswert)	Homocystein- spiegel (Ausgangswert)	Alkohol- aufnahme (g)	Alkohol- aufnahme (%)
Folatspiegel (Ausgangswert)	Korrelation nach Pearson	1	-,24**	,01	,05
	n	163	155	151	153
Homocysteinspiegel (Ausgangswert)	Korrelation nach Pearson	-,24**	1	,04	-,04
	n	155	158	148	149
Alkoholaufnahme (g)	Korrelation nach Pearson	,01	,04	1	,96**
	n	151	148	154	153
Alkoholaufnahme (%)	Korrelation nach Pearson	,05	-,04	,96**	1
	n	153	149	153	156

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Des Weiteren wurde geprüft, ob nicht doch zwischen dem Alkoholkonsum und den individuellen Reaktionen auf die Supplementation, ausgedrückt in Differenzen, welche einen Anstieg oder Abstieg der Serumkonzentrationen quantitativ beschreiben, ein Zusammenhang besteht (Tab. 63). Die Differenzen im Folatspiegel zwischen den einzelnen Terminen sind mit dem absoluten Alkoholkonsum alle negativ korreliert. Für den Anstieg der Folatkonzentration als Folge der Supplementation würde dies bedeuten, dass dieser umso stärker ausfällt, je weniger Alkohol konsumiert wird. Diese Aussage ist allerdings sehr schwach abgesichert, da die Korrelationskoeffizienten in keinem Fall die Signifikanzschwelle überschreiten.

Tabelle 63: Beziehungen (r) zwischen den Differenzen im Folatspiegel (Fs) und dem Alkoholkonsum in der Testgruppe

		Fs ΔT2-T1	Fs ΔT3-T1	Fs ΔT4-T1	Fs ΔT3-T2	Fs ΔT4-T2	Fs ΔT4-T3	Alk. (g)	Alk. (%)
Fs	Korrelation ¹	1	-,24	,66**	-,39**	-,62**	,33*	-,11	-,19
ΔT2-T1	n	76	64	71	64	71	60	69	70
Fs	Korrelation ¹	-,24	1	-,17	,99**	,15	-,99**	-,04	,05
ΔT3-T1	n	64	75	71	64	60	71	69	70
Fs	Korrelation ¹	,66**	-,17	1	-,25	,18	,29*	-,21	-,24*
ΔT4-T1	n	71	71	83	60	71	71	76	77
Fs	Korrelation ¹	-,39**	,99**	-,25	1	,24	-,99**	-,00	,10
ΔT3-T2	n	64	64	60	64	60	60	58	59
Fs	Korrelation ¹	-,62**	,15	,18	,24	1	-,12	-,10	,01
ΔT4-T2	n	71	60	71	60	71	60	64	65
Fs	Korrelation ¹	,33*	-,99**	,29*	-,99**	-,12	1	-,04	-,12
ΔT4-T3	n	60	71	71	60	60	71	65	66
Alk. (g)	Korrelation ¹	-,11	-,04	-,21	-,00	-,10	-,04	1	,96**
	n	69	69	76	58	64	65	82	81
Alk. (%)	Korrelation ¹	-,19	,05	-,24*	,10	,01	-,12	,96**	1
	n	70	70	77	59	65	66	81	83

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

¹ nach Pearson

Die prozentualen Alkoholaufnahme ist schwach und negativ korreliert mit der Differenz der Folatkonzentration zwischen dem Ausgangs- und Endwert ($r = -0,24^*$). Je größer also die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert des Folatspiegels ist, desto geringer ist die prozentuale Alkoholaufnahme. Je höher die prozentuale Alkoholaufnahme ausfiel, umso niedriger war der Folatspiegel am Ende der Studie im Vergleich zum Ausgangswert. Probanden mit geringer Alkoholzufuhr konnten auch 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation noch von einem höheren Folatspiegel profitieren im Vergleich zu denjenigen mit erhöhtem Alkoholkonsum, welche nach dem Absetzen der Supplementation sehr schnell auf ein niedrigeres Niveau abfielen (Tab. 64).

Tabelle 64: Alkoholaufnahme und Veränderung des Folatspiegels zwischen Anfang (Untersuchungstermin 1) und Ende der Supplementation (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe

Alkoholaufnahme (%)	Folatspiegel Δ Termin 4-Termin 1 (Mittelwerte)	n	SD
0,00 – 1,00	0,08	36	3,62
1,01 – 3,00	0,16	18	3,80
3,01 – 6,00	-1,70	16	3,96
6,01 – 9,00	-2,20	6	2,76
9,01 – 10,27	-6,90	1	/

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationseende)

Die Beziehungen der Differenzen im Homocysteinspiegel zwischen den einzelnen Terminen und der Alkoholaufnahme ergeben keine gerichtete Entwicklung (Tab. 65). Es treten sowohl positive als auch negative Korrelationskoeffizienten auf in Bezug auf die absolute und relative Alkoholaufnahme. Damit erweist sich im untersuchten Probandenmaterial der Einfluss des Alkoholkonsums auf die Entwicklung des Homocysteinspiegels bei Folsäure-Supplementation nur als gering und statistisch nicht abgesichert.

Tabelle 65: Beziehungen (r) zwischen den Differenzen im Homocysteinspiegel (Hc) und dem Alkoholkonsum in der Testgruppe

		Hc Δ T2-T1	Hc Δ T3-T1	Hc Δ T4-T1	Hc Δ T3-T2	Hc Δ T4-T2	Hc Δ T4-T3	Alk. (g)	Alk. (%)
Hc	Korrelation ¹	1	,88**	,78**	-,17	-,23*	-,12	,03	,010
ΔT2-T1	n	82	78	77	78	77	74	76	77
Hc	Korrelation ¹	,88**	1	,80**	,31**	-,05	-,26*	-,02	,06
ΔT3-T1	n	78	80	76	78	74	76	74	75
Hc	Korrelation ¹	,78**	,80**	1	,09	,43**	,38**	-,01	,10
ΔT4-T1	n	77	76	80	74	77	76	74	75
Hc	Korrelation ¹	-,17	,31**	,09	1	,39**	-,35**	-,04	-,04
ΔT3-T2	n	78	78	74	81	76	76	74	75
Hc	Korrelation ¹	-,23*	-,05	,4**	,39**	1	,73**	-,02	,04
ΔT4-T2	n	77	74	77	76	79	76	72	73
Hc	Korrelation ¹	-,12	-,26*	,38**	-,35**	,73**	1	,01	,07
ΔT4-T3	n	74	76	76	76	76	79	72	73

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 154

Fortsetzung der Tabelle 65: Beziehungen (r) zwischen den Differenzen im Homocysteinspiegel (Hc) und dem Alkoholkonsum in der Testgruppe

		Hc	Hc	Hc	Hc	Hc	Hc		
		$\Delta T2-T1$	$\Delta T3-T1$	$\Delta T4-T1$	$\Delta T3-T2$	$\Delta T4-T2$	$\Delta T4-T3$	Alk. (g)	Alk. (%)
Alk. (g)	Korrelation ¹	,03	-,02	-,01	-,04	-,02	,01	1	,96**
	n	76	74	74	74	72	72	82	81
Alk. (%)	Korrelation ¹	,10	,06	,010	-,04	,04	,07	,96**	1
	n	77	75	75	75	73	73	81	83

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

¹ nach Pearson

(Untersuchungstermin 1 = Ausgangswert, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementationsende)

4.2.5.4 Einflussfaktoren auf die Ernährung

Mit den Faktoren Energieaufnahme, absolute und relative Aufnahme der Hauptnährstoffe inklusive Alkohol sowie der Folataufnahme über die Nahrung aus der Erhebung des Ernährungsprotokolls wurde eine multivariate Varianzanalyse durchgeführt, wobei insbesondere die Haupteffekte (Behandlung, Geschlecht, Alter, BMI, Rauchen) betrachtet wurden. Die Daten der Berechnung einschließlich der Untergruppenbelegung befinden sich im Anhang 7.

Die Varianzanalyse erbrachte beim Vergleich der Kontroll- gegen die Testgruppe keine signifikanten Unterschiede in der Ernährung. Somit sind Test- und Kontrollgruppe voll miteinander vergleichbar.

Signifikante Unterschiede wurden hingegen deutlich bezüglich des Geschlechts, des Alters und des BMIs. Hoch signifikant ($p < 0,001$) sind die Unterschiede im Geschlecht bei der Aufnahme an Energie sowie der absoluten Aufnahme an Fetten, Kohlenhydraten, Eiweißen und Alkohol. Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) liegt auch in der prozentualen Alkoholaufnahme zwischen Männern und Frauen vor. Männer nehmen mit durchschnittlich 9.430 kJ (2.253 kcal) pro Tag rund 25 % mehr Energie auf als Frauen mit 6.956 kJ (1.662 kcal). Damit verbunden ist eine höhere Aufnahme der Hauptnährstoffe bei den Männern (Abb. 54). Sie nehmen 23 bis 25 % mehr Fette, Kohlenhydrate und Eiweiße sowie doppelt so viel Alkohol als Frauen mit der täglichen Nahrung auf. Bis auf die Alkoholaufnahme ist die prozentuale Aufnah-

me der energieliefernden Stoffe an der Tagesenergie zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verschieden. Männer nehmen im Mittel rund 2,9 % der täglichen Energie aus Alkohol auf, Frauen dagegen nur 1,7 %. Ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) besteht zudem in der Folataufnahme pro 1.000 kcal Energiezufuhr zwischen den Geschlechtern. So nehmen Frauen mit 103,47 μg ca. 23 % mehr Folat pro 1.000 kcal aufgenommener Energie auf als Männer mit 79,18 μg .

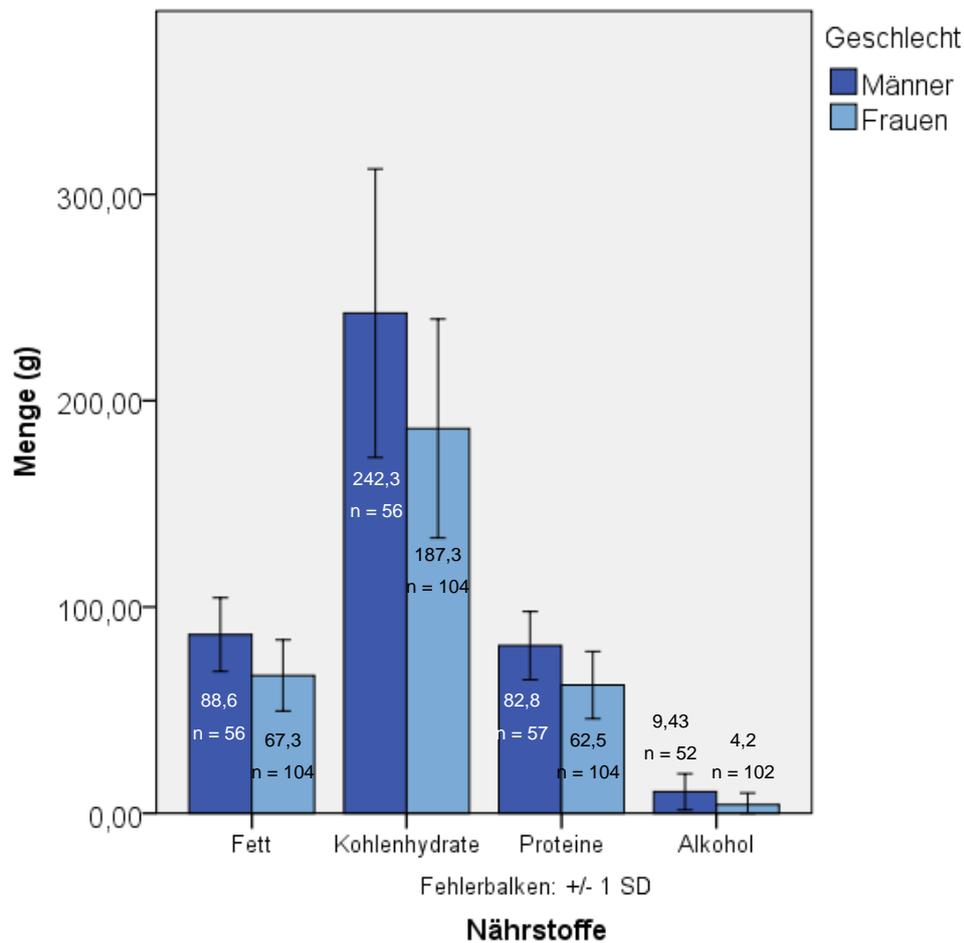


Abbildung 54: Absolute Nährstoffaufnahme von Männern und Frauen im gesamten Probandengut

Die absoluten Folataufnahmen mit der Nahrung steigen signifikant ($p = 0,040$) mit zunehmendem Alter kontinuierlich an (Abb. 55). Die Gruppe der ältesten Probanden (über 60 Jahre) nimmt mit 222,00 μg pro Tag rund 28 % mehr Folat mit der Nahrung auf als die jüngste Probandengruppe (17 bis 20 Jahre) mit durchschnittlich 159,30 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Diese Beziehung wird auch noch einmal durch einen hoch signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,30^{**}$ bestätigt. Betrachtet man die

Folataufnahme nicht absolut, sondern in Relation zur Energieaufnahme, so resultiert daraus ein signifikanter Einfluss von $r = 0,19^*$. Je älter die Probanden sind, desto höher ist auch die Folataufnahme mit der Nahrung pro 1.000 kcal aufgenommener Energie. Die über 45-Jährigen unterscheiden sich von den bis 45-Jährigen darin aber nicht signifikant. Während die jüngeren Probanden durchschnittlich nur 91,24 µg Folat mit 1.000 kcal Energie zuführen, sind es bei den älteren Probanden 110,98 µg.

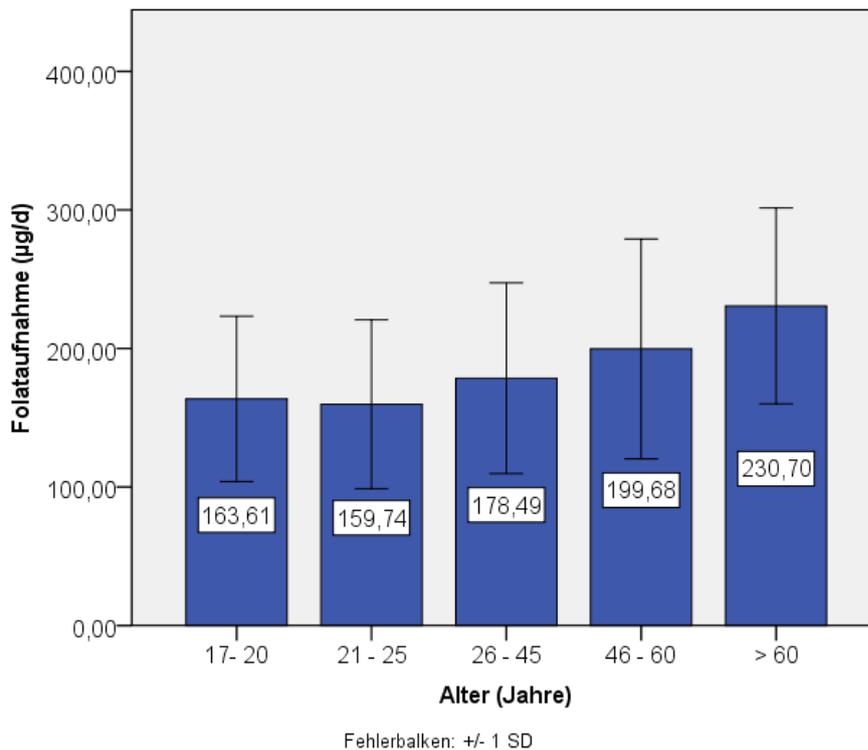


Abbildung 55: Tägliche Folataufnahme mit der Nahrung verschiedener Altersgruppen im gesamten Probandengut

Bei der genaueren Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem BMI und der Folataufnahme über die Ernährung resultiert zwar aus der multivariaten Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied, allerdings geht aus Korrelationsberechnungen ($r = 0,21^{**}$) hervor, dass die absolute Folataufnahme über die Nahrung umso höher liegt, je größer der BMI ist. Die Beziehung der Folataufnahme in Relation zur Energiezufuhr und dem BMI ist hingegen nicht signifikant. Probanden mit einem höheren BMI nehmen somit nicht mehr Folat pro 1.000 kcal Energieaufnahme auf als Probanden mit einem geringeren BMI.

Signifikant ($p = 0,026$) unterscheiden sich die BMI-Gruppen in der absoluten Kohlenhydrataufnahme. Probanden mit einem BMI kleiner $18,5 \text{ kg/m}^2$ nehmen $171,3 \text{ g}$ Kohlenhydrate auf, Personen mit einem BMI von $18,5$ bis 25 kg/m^2 nehmen $214,6 \text{ g}$ auf, Personen mit höheren BMI führen sich mit der Nahrung $194,4 \text{ g}$ Kohlenhydrate pro Tag zu. Die Korrelationsberechnungen dazu sind allerdings nicht signifikant.

Raucher unterscheiden sich im Ernährungsverhalten nicht signifikant von Nichtrauchern.

4.2.6 Kleines Blutbild und Blutglukosespiegel im Studienverlauf

Die einzelnen Merkmale des kleinen Blutbildes wurden mit den jeweiligen Serumwerten für Folat und Homocystein korreliert, aufgrund der relativ geringen Varianz der Daten des kleinen Blutbildes halten sich aber die errechneten Beziehungen in engen Grenzen. Deutlich höhere Abhängigkeiten ergeben sich, wenn man zu den supplementationsbedingten Differenzen der Serumkonzentrationen für Folat und Homocystein die Daten des kleinen Blutbildes in Beziehung setzt.

4.2.6.1 Beziehungen zwischen den Werten des kleinen Blutbildes, der Blutglukosekonzentration und den Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein

Die Beziehungen zwischen den Daten des kleinen Blutbildes und den Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein sind durchweg gering. Zu den 4 Untersuchungsterminen waren sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe einige negative Korrelationen beim Hämatokritwert schwach signifikant (Kontrollgruppe: $r = -0,24^*$, Testgruppe: $r = -0,27^*$). In der Testgruppe sind speziell beim Termin 3 einige Korrelationskoeffizienten signifikant und verknüpfen einen höheren Folatspiegel mit einer höheren Anzahl an Leukozyten ($r = 0,25^*$), mit einer höheren mittleren korpuskulären Hämoglobin-Konzentration (MCHC, $r = 0,46^{**}$) sowie mit einem geringeren mittleren Zellvolumen (MCV, $r = -0,35^{**}$). Bei der letzten Blutabnahme am En-

de der Studie findet sich in der Testgruppe eine schwache Korrelation zwischen der Erythrocytenzahl und dem Folatspiegel ($r = -0,26^*$).

Es treten eindeutig mehr, wenn auch schwache Korrelationen in der Testgruppe auf. Besonders deutlich wird dies im Beispiel des Wertes für die MCHC (Tab. 66 und 67). Zwischen dem Folatspiegel und der Anzahl an Thrombocyten bestehen offensichtlich keinerlei Zusammenhänge. Die Blutglukosewerte sind ebenfalls nur sehr schwach und allgemein nicht signifikant mit den Folatwerten korreliert.

Tabelle 66: Beziehungen (r) zwischen den Folatwerten und den mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentrationen (MCHC) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe

		Fs1	Fs2	Fs3	Fs4	MCHC1	MCHC2	MCHC3	MCHC4
Fs1	Korrelation nach Pearson	1	,30*	,48**	,52**	,14	,10	,36**	,09
	n	74	68	68	72	72	70	73	72
Fs2	Korrelation nach Pearson	,30*	1	,64**	,47**	,04	,19	,03	,11
	n	68	70	68	68	68	67	69	68
Fs3	Korrelation nach Pearson	,48**	,64**	1	,68**	-,05	,06	,02	,06
	n	68	68	71	70	69	67	70	69
Fs4	Korrelation nach Pearson	,52**	,47**	,68**	1	-,16	,16	,12	,12
	n	72	68	70	75	73	72	74	74
MCHC1	Korrelation nach Pearson	,14	,04	-,05	-,16	1	,50**	,71**	,55**
	n	72	68	69	73	75	73	75	74
MCHC2	Korrelation nach Pearson	,10	,19	,06	,16	,50**	1	,63**	,50**
	n	70	67	67	72	73	73	73	73
MCHC3	Korrelation nach Pearson	,36**	,03	,02	,12	,71**	,63**	1	,51**
	n	73	69	70	74	75	73	76	75
MCHC4	Korrelation nach Pearson	,09	,11	,06	,12	,55**	,50**	,51**	1
	n	72	68	69	74	74	73	75	75

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

(Fs1 = Folatspiegel zu Termin 1, Fs2 = Folatspiegel zu Termin 2, Fs3 = Folatspiegel zu Termin 3, Fs4 = Folatspiegel zu Termin 4, MCHC1 = MCHC zu Termin 1, MCHC2 = MCHC zu Termin 2, MCHC3 = MCHC zu Termin 3, MCHC4 = MCHC zu Termin 4)

Tabelle 67: Beziehungen (r) zwischen den Folatwerten und den mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentrationen (MCHC) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Testgruppe

		Fs1	Fs2	Fs3	Fs4	MCHC1	MCHC2	MCHC3	MCHC4
Fs1	Korrelation nach Pearson	1	,24*	,39**	,55**	,43**	,22*	,53**	,26*
	n	89	76	75	83	88	86	82	84
Fs2	Korrelation nach Pearson	,24*	1	,03	,34**	-,06	,06	-,19	-,16
	n	76	76	64	71	76	76	71	71
Fs3	Korrelation nach Pearson	,39**	,03	1	,21	,32**	,08	,46**	,11
	n	75	64	75	71	74	72	73	71
Fs4	Korrelation nach Pearson	,55**	,34**	,21	1	,15	,45**	,37**	,20
	n	83	71	71	83	82	80	78	82
MCHC1	Korrelation nach Pearson	,43**	-,06	,32**	,15	1	,36**	,69**	,66**
	n	88	76	74	82	88	86	81	83
MCHC2	Korrelation nach Pearson	,22*	,06	,08	,45**	,36**	1	,53**	,56**
	n	86	76	72	80	86	86	79	81
MCHC3	Korrelation nach Pearson	,53**	-,19	,46**	,37**	,69**	,53**	1	,67**
	n	82	71	73	78	81	79	82	78
MCHC4	Korrelation nach Pearson	,26*	-,16	,11	,20	,66**	,56**	,67**	1
	n	84	71	71	82	83	81	78	84

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

(Fs1 = Folatspiegel zu Termin 1, Fs2 = Folatspiegel zu Termin 2, Fs3 = Folatspiegel zu Termin 3, Fs4 = Folatspiegel zu Termin 4, MCHC1 = MCHC zu Termin 1, MCHC2 = MCHC zu Termin 2, MCHC3 = MCHC zu Termin 3, MCHC4 = MCHC zu Termin 4)

Zur besseren Beurteilung der Dynamik der Reaktionen wurden die Differenzen im Folatspiegel zwischen den einzelnen Terminen mit den Blutbildparametern in der Testgruppe korreliert. Hier ist der Anstieg des Folatspiegels in den 6 Wochen der Supplementation ($\Delta T3 - T1$) positiv mit der Anzahl der Leukozyten zu den Terminen 2 bis 4 (T2: $r = 0,32^{**}$, T3: $r = 0,25^*$, T4: $r = 0,30^{**}$) korreliert. Der Abfall des Folatspiegels ($\Delta T4 - T3$) in den 6 Wochen ohne Supplementation ist mit den Leukozyten negativ korreliert (T2: $r = -0,34^{**}$, T3: $r = -0,25^*$, T4: $r = -0,30^*$). Demnach wächst die Anzahl der Leukozyten mit der Folsäure-Supplementation und fällt genauso nach dem Ende der Supplementation dann wieder ab. Der Abfall der Folatspiegel ($\Delta T4 - T3$) ist positiv mit dem Hämatokrit zu den Terminen 2 bis 4 (T2: $r = 0,25^*$, T3: $r = 0,28^*$, T4: $r = 0,24^*$) korreliert, der Anstieg des Folatspiegels zwischen Termin 1 und Termin 3 ist negativ mit dem Hämatokrit zum Termin 3 ($r = -0,26^*$) korreliert. Der Hämatokrit fällt mit steigender Folsäure-Supplementation und steigt ohne Supplementation an. Das gilt auch für das mittlere Zellvolumen (MCV).

Es ist zum Termin 3 positiv mit dem Abfall des Folatspiegels ($\Delta T4 - T3$) korreliert ($r = 0,34^{**}$), während der Anstieg des Folatspiegels ($\Delta T3 - T1$) negativ mit dem MCV zum Termin 3 korreliert ist ($r = -0,30^{**}$). Mit höheren Folatspiegeln ist ein niedriges mittleres Zellvolumen assoziiert. Der Zusammenhang zwischen Folatanstieg und -abfall ist auch in Bezug auf die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) signifikant. Je stärker der Anstieg des Folatspiegels zwischen Termin 1 und 2 sowie Termin 2 und 3, desto größer die MCHC zu Termin 3 ($\Delta T3 - T1$: $r = 0,40^{**}$, $\Delta T3 - T2$: $r = 0,52^{**}$). Ferner ist die MCHC zum Termin 3 umso größer, je stärker die Folatkonzentration zwischen Termin 3 und Termin 4 abfällt ($r = -0,45^{**}$).

Die Berechnungen der Korrelationen zwischen den Differenzen im Folatspiegel zwischen den Terminen 1 und 3 bzw. 3 und 4 sowie den Differenzen in den Blutbilddaten zwischen diesen Terminen ergaben signifikante Beziehungen bezüglich des MCV, des MCH und der Thrombocyten. Die Differenzen zwischen Termin 1 und 3 bzw. Termin 3 und 4 sind mit den Differenzen im Folatspiegel negativ korreliert für das MCV ($r = -0,48^{**}$ bzw. $r = -0,53^{**}$), MCH ($r = -0,30^{**}$ bzw. $r = -0,37^{**}$) und die Thrombocytenkonzentration ($r = -0,35^{**}$ bzw. $r = -0,25^*$). Je größer der Anstieg des Folatspiegels in den 6 Wochen der Supplementation, desto geringer sind die Differenzen im MCV, MCH und den Thrombocytenwerten. Die Differenz des MCHC zwischen Termin 1 und 3 steigt mit zunehmender Differenz im Folatspiegel zwischen Termin 1 und 3 ($r = 0,34^{**}$). Allerdings ist der Abfall des Folatspiegels zwischen Termin 3 und 4 negativ korreliert mit der Differenz im MCHC zwischen diesen Terminen ($r = -0,44^{**}$). Die festgestellten Differenzen im Blutbild lassen sich aber nur schwer zuordnen, da sie häufig nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Folsäure-Supplementation stehen und die Ergebnisse nicht eindeutig orientiert sind.

Die Korrelationsberechnungen zwischen dem Homocysteinspiegel zu den 4 Untersuchungsterminen und den Daten des kleinen Blutbildes zeigen größere Zusammenhänge als mit den Folsäuredaten, wobei auch hier mehr signifikante und höhere Korrelationen in der Testgruppe zu beobachten sind als in der Kontrollgruppe. Sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe treten bereits in der Ausgangssituation zu Termin 1 signifikante Beziehungen auf. So ist der Homocysteinspiegel positiv korreliert mit der Erythrocytenzahl (Kontrollgruppe: $r = 0,26^*$, Testgruppe: $r = 0,41^{**}$), dem Hämoglobin (Kontrollgruppe: $r = 0,24^*$, Testgruppe: $r = 0,39^{**}$) und dem Hämatokrit (Kontrollgruppe: $r = 0,27^*$, Testgruppe: $r = 0,42^{**}$). Alle Korrelationen sind eher als

schwach zu bezeichnen, allerdings sind alle Werte in der Testgruppe höher korreliert, was möglicherweise auf den geringfügig höheren, aber nicht signifikanten (4.2.2.4 Kleines Blutbild und Blutglukosespiegel) Ausgangswerten im Erythrocyten-, Hämoglobin- und Hämatokritspiegel in der Testgruppe beruht. Im weiteren Studienverlauf sind die Korrelationen zwischen dem Homocysteinspiegel und den Werten für das Hämoglobin und das Hämatokrit auch zu den Untersuchungsterminen 2, 3 und 4 sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe signifikant positiv. Die Korrelationskoeffizienten liegen in der Testgruppe jeweils höher als in der Kontrollgruppe, wie im Beispiel des Hämoglobins in den Tabellen 68 und 69 deutlich wird. Dieser Unterschied ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass bereits die Ausgangswerte in der Testgruppe höher korreliert waren. Die Korrelationskoeffizienten steigen bezüglich des Hämoglobin- und Hämatokritwertes bis zum Termin 3 an und fallen im Untersuchungstermin 4 wieder ab. Da dies aber sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe zu sehen ist, scheint diese Entwicklung nicht auf der Supplementation zu beruhen.

Tabelle 68: Beziehungen (r) zwischen den Homocysteinwerten und den Hämoglobinwerten zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe

		Hc1	Hc2	Hc3	Hc4	Hämo1	Hämo2	Hämo3	Hämo4
Hc1	Korrelation nach Pearson	1	,71**	,57**	,66**	,24*	,13	,14	,16
	n	73	70	71	71	71	69	72	71
Hc2	Korrelation nach Pearson	,71**	1	,66**	,70**	,31*	,27*	,28*	,27*
	n	70	72	72	70	70	69	71	70
Hc3	Korrelation nach Pearson	,57**	,66**	1	,65**	,40**	,32**	,36**	,36**
	n	71	72	74	71	72	70	73	72
Hc4	Korrelation nach Pearson	,66**	,70**	,65**	1	,32**	,33**	,28*	,35**
	n	71	70	71	74	72	71	73	73
Hämo1	Korrelation nach Pearson	,24*	,31*	,40**	,32**	1	,87**	,86**	,80**
	n	71	70	72	72	75	73	75	74
Hämo2	Korrelation nach Pearson	,13	,27*	,32**	,33**	,87**	1	,90**	,76**
	n	69	69	70	71	73	73	73	73

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 162

Fortsetzung der Tabelle 68: Beziehungen (r) zwischen den Homocysteinwerten und den Hämoglobinwerten zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe

		Hc1	Hc2	Hc3	Hc4	Hämo1	Hämo2	Hämo3	Hämo4
Hämo3	Korrelation nach Pearson	,14	,28*	,36**	,28*	,86**	,90**	1	,78**
	n	72	71	73	73	75	73	76	75
Hämo4	Korrelation nach Pearson	,16	,27*	,36**	,35**	,80**	,76**	,78**	1
	n	71	70	72	73	74	73	75	75

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

(Hc1 = Homocysteinspiegel zu Termin 1, Hc2 = Homocysteinspiegel zu Termin 2, Hc3 = Homocysteinspiegel zu Termin 3, Hc4 = Homocysteinspiegel zu Termin 4, Hämo1 = Hämoglobin zu Termin 1, Hämo2 = Hämoglobin zu Termin 2, Hämo3 = Hämoglobin zu Termin 3, Hämo4 = Hämoglobin zu Termin 4)

Tabelle 69: Beziehungen (r) zwischen den Homocysteinwerten und den Hämoglobinwerten zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Testgruppe

		Hc1	Hc2	Hc3	Hc4	Hämo1	Hämo2	Hämo3	Hämo4
Hc1	Korrelation nach Pearson	1	,64**	,60**	,56**	,39**	,36**	,34**	,29**
	N	85	82	80	80	84	82	80	81
Hc2	Korrelation nach Pearson	,64**	1	,84**	,71**	,53**	,48**	,54**	,44**
	n	82	85	81	79	84	83	80	81
Hc3	Korrelation nach Pearson	,60**	,84**	1	,73**	,54**	,47**	,55**	,42**
	n	80	81	84	79	83	80	83	81
Hc4	Korrelation nach Pearson	,56**	,71**	,73**	1	,39**	,30**	,39**	,33**
	n	80	79	79	83	82	79	79	83
Hämo1	Korrelation nach Pearson	,39**	,53**	,54**	,39**	1	,85**	,91**	,87**
	n	84	84	83	82	88	85	83	84
Hämo2	Korrelation nach Pearson	,36**	,48**	,47**	,30**	,85**	1	,87**	,83**
	n	82	83	80	79	85	85	80	81
Hämo3	Korrelation nach Pearson	,34**	,54**	,55**	,39**	,91**	,87**	1	,85**
	n	80	80	83	79	83	80	84	81
Hämo4	Korrelation nach Pearson	,29**	,44**	,42**	,33**	,87**	,83**	,85**	1
	n	81	81	81	83	84	81	81	85

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

(Hc1 = Homocysteinspiegel zu Termin 1, Hc2 = Homocysteinspiegel zu Termin 2, Hc3 = Homocysteinspiegel zu Termin 3, Hc4 = Homocysteinspiegel zu Termin 4, Hämo1 = Hämoglobin zu Termin 1, Hämo2 = Hämoglobin zu Termin 2, Hämo3 = Hämoglobin zu Termin 3, Hämo4 = Hämoglobin zu Termin 4)

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe sind die Korrelationskoeffizienten der Testgruppe zwischen dem Homocysteinspiegel und der Erythrocytenzahl zu allen Terminen signifikant. Zum Termin 3 wird ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,46^{**}$ erreicht (Abb. 56). Allerdings sind auch hier die Ausgangswerte in der Testgruppe ($r = 0,41^{**}$)

bereits höher korreliert als in der Kontrollgruppe ($r = 0,26^*$), so dass diese Beobachtung wohl eher nicht auf die Folsäure-Supplementation zurückzuführen ist.

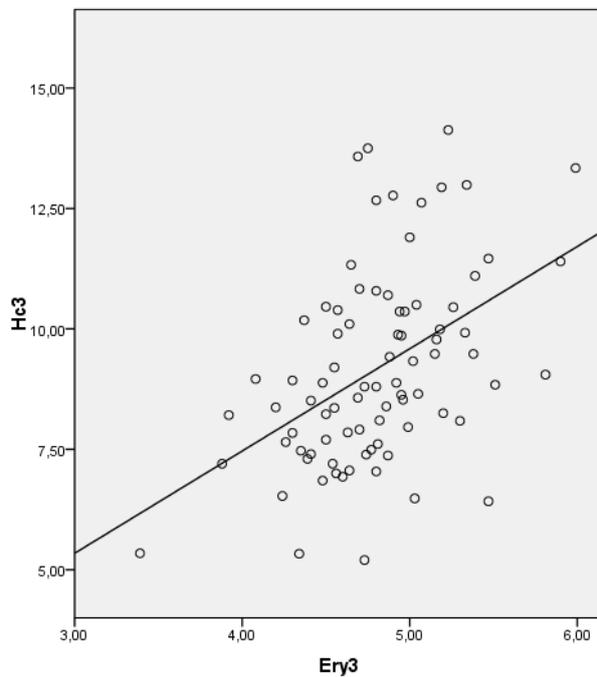


Abbildung 56: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,46^{}$) zwischen der Homocysteinkonzentration und der Erythrocytenkonzentration zum 3. Untersuchungstermin (6 Wochen nach Folsäuresupplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe ($n = 83$)**

Während in der Kontrollgruppe keinerlei Korrelationen auftreten zwischen dem Homocysteinspiegel und der Anzahl an Leukozyten, dem MCV und dem MCH, sind vereinzelte sehr schwache Korrelationen in der Testgruppe erkennbar, aber ohne jegliches Muster. Die Anzahl der Thrombocyten ist zu den Untersuchungsterminen 1, 3 und 4 in der Kontrollgruppe schwach negativ korreliert (T1: $r = -0,27^{**}$, T3: $r = -0,33^{**}$, T4: $r = -0,31^{**}$), in der Testgruppe dagegen nur zum Termin 2 ($r = -0,29^{**}$). Somit hat die Folsäure-Supplementation über die Veränderung im Homocysteinspiegel vermutlich keinen Einfluss auf die Thrombocytenzahl. Keinerlei signifikante Korrelationen waren festzustellen zwischen dem Homocysteinspiegel und der MCHC sowie dem Blutglukosespiegel.

Auch die Differenzen im Homocysteinspiegel zu den einzelnen Terminen wurden mit den Blutbildparametern korreliert. Die Anzahl der Leukozyten steigt mit fallenden Homocysteinspiegeln zwischen Termin 2 und 3 ($r = 0,24^*$). Die Leukozytenzahl fällt

mit steigendem Homocysteinspiegel zwischen Termin 3 und 4 ($r = -0,34^{**}$). Je mehr der Homocysteinspiegel zwischen Termin 1 und 2 abfällt, desto mehr steigt das MCH ($r = 0,25^*$) und die MCHC ($r = 0,26^*$) zum Termin 2 an. Mit fallenden Homocysteinspiegeln zwischen Termin 2 und 3 steigt auch die Thrombocytenzahl zum Termin 3 ($r = 0,35^{**}$). Der Abfall bzw. Anstieg im Homocysteinspiegel und die Anzahl der Erythrocyten sowie die Werte des Hämoglobins, Hämatokrits und des MCV zeigen keine gerichteten Verläufe.

Bei den Berechnungen der Korrelationen zwischen den Differenzen im Homocysteinspiegel zwischen den Terminen 1 und 3 sowie 3 und 4 ergeben sich signifikante positive Beziehungen bezüglich der Erythrocyten ($r = 0,25^*$ bzw. $r = 0,35^{**}$) und des Hämoglobins ($r = 0,31^{**}$ bzw. $r = 0,30^{**}$). Je größer die Differenz im Homocysteinspiegel, desto größer ist sie auch beim Hämoglobin und den Erythrocyten. Je mehr der Homocysteinspiegel abfällt, desto mehr fallen auch die Hämoglobinkonzentration und die Zahl der Erythrocyten.

4.2.6.2 Einflüsse auf das kleine Blutbild und den Blutglukosespiegel

Mit einer einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) wurde geprüft, ob es generell signifikante Unterschiede in den Werten des kleinen Blutbildes zwischen der Kontroll- und der Testgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum (Termin 1 bis 4) gibt (Tab. 70). Signifikant sind die Unterschiede hinsichtlich der Leukozytenzahl ($p < 0,001$) und der Thrombocytenzahl ($p = 0,013$). Die Anzahl der Leukozyten liegt in der Testgruppe (8,15 Gpt/l) 8,5 % über den Werten der Kontrollgruppe (7,51 Gpt/l). Die Anzahl der Thrombocyten liegt hingegen in der Testgruppe (254,02 Gpt/l) 4,1 % unter der Anzahl der Thrombocyten in der Kontrollgruppe (264,77 Gpt/l).

Tabelle 70: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Daten des kleinen Blutbildes in der Test- und Kontrollgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum

		n	Mittelwert	SD	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze		
Leukozyten (Gpt/l)	Kontrollgruppe	299	7,51	1,65	,09523	7,32	7,69	3,50	12,90
	Testgruppe	343	8,15	1,88	,10152	7,94	8,34	2,70	16,00
	Gesamt	642	7,85	1,80	,07113	7,71	7,99	2,70	16,00
Erythrocyten (Tpt/l)	Kontrollgruppe	299	4,67	,42	,02438	4,62	4,72	3,57	6,00
	Testgruppe	343	4,73	,41	,02238	4,68	4,77	3,31	6,02
	Gesamt	642	4,70	,42	,01651	4,67	4,73	3,31	6,02
Hämoglobin (g/dl)	Kontrollgruppe	299	14,19	1,32	,07607	14,04	14,34	10,80	19,10
	Testgruppe	342	14,27	1,39	,07491	14,12	14,41	10,30	18,52
	Gesamt	641	14,23	1,35	,05343	14,12	14,33	10,30	19,10
Hämatokrit (%)	Kontrollgruppe	299	40,79	3,58	,20722	40,38	41,19	32,10	54,20
	Testgruppe	343	41,03	3,89	,21007	40,62	41,45	25,90	52,00
	Gesamt	642	40,92	3,75	,14799	40,63	41,21	25,90	54,20
MCV (fl)	Kontrollgruppe	299	87,38	4,66	,26926	86,85	87,91	73,90	99,40
	Testgruppe	343	86,92	4,86	,26249	86,40	87,44	70,70	96,10
	Gesamt	642	87,14	4,77	,18821	86,77	87,51	70,70	99,40
MCH (pg)	Kontrollgruppe	296	30,44	1,66	,09673	30,25	30,63	24,00	35,60
	Testgruppe	341	30,21	1,76	,09530	30,02	30,40	23,30	33,70
	Gesamt	637	30,32	1,72	,06808	30,18	30,45	23,30	35,60
MCHC (g/dl)	Kontrollgruppe	299	34,82	,94	,05449	34,71	34,92	32,40	38,96
	Testgruppe	340	34,70	,90	,04858	34,61	34,80	32,20	37,67
	Gesamt	639	34,75	,92	,03635	34,68	34,83	32,20	38,96
Thrombocyten (Gpt/l)	Kontrollgruppe	299	264,77	53,89	3,11673	258,64	270,90	137,00	413,00
	Testgruppe	342	254,02	55,45	2,99853	248,13	259,92	120,00	429,00
	Gesamt	641	259,04	54,95	2,17042	254,77	263,30	120,00	429,00

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 166

Fortsetzung der Tabelle 70: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Daten des kleinen Blutbildes in der Test- und Kontrollgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum

		n	Mittelwert	SD	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
						Obergrenze	Untergrenze		
Glukose	Kontrollgruppe	296	5,06	,87	,05057	4,96	5,16	2,14	8,02
	Testgruppe	337	4,96	,83	,04502	4,87	5,05	2,36	8,09
	Gesamt	633	5,01	,85	,03370	4,94	5,07	2,14	8,09

Auch aus der multivariaten Varianzanalyse wird noch einmal deutlich, dass sich die Leukozyten- ($p < 0,001$) und Thrombozytenzahl ($p = 0,006$) zwischen Test- und Kontrollgruppe unterscheiden. Während sich die Leukozyten auch im Termin ($p = 0,018$) signifikant unterscheiden, trifft dies auf die Thrombozytenzahl nicht zu. Die Leukozytenzahl fällt bis zum Termin 3 ab und steigt im Termin 4 wieder leicht an bei Betrachtung aller Probanden (Tab. 71). Auch das MCV unterscheidet sich zwischen der Test- (86,91 fl) und der Kontrollgruppe (87,59 fl) signifikant ($p = 0,001$), was ebenso für den Termin gilt ($p < 0,001$). Bis zum Termin 2 kommt es zu einem leichten Anstieg des MCV, im 3. Termin fällt es ab und steigt im Termin 4 über das Ausgangsniveau an (Tab. 72). Somit verhält sich das MCV nicht gleichgerichtet zur Folsäurekonzentration im Serum. Damit sind diese Beobachtungen aber sehr wahrscheinlich nicht auf die Folsäure-Supplementation in der Testgruppe zurückzuführen und insofern in engeren Grenzen nicht vom Folsäurestatus abhängig.

Tabelle 71: Leukozytenzahl in Abhängigkeit der Untersuchungstermine im gesamten Probandengut

Untersuchungstermin	Leukozyten (Gpt/l)		
	Mittelwert	SD	n
Ausgangswert	8,16	2,05	156
Untersuchungstermin 2	7,85	1,73	152
Untersuchungstermin 3	7,61	1,69	153
Untersuchungstermin 4	7,68	1,74	153

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

Tabelle 72: MCV in Abhängigkeit der Untersuchungstermine im gesamten Probandengut

Untersuchungstermin	MCV (fl)		
	Mittelwert	SD	n
Ausgangswert	87,56	4,47	156
Untersuchungstermin 2	87,88	4,45	152
Untersuchungstermin 3	85,37	5,36	153
Untersuchungstermin 4	88,07	4,35	153

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)

Bis auf die Werte der MCHC treten bei allen anderen erhobenen Daten des Blutbildes geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede auf (Tab. 73). Signifikant unterscheiden sich die Leukozytenzahl, die Erythrocytenzahl, das MCV, das MCH und die Thrombocytenzahl in der Altersgruppe (Tab. 74), die Leukozyten, das MCV, das MCH und die Thrombozytenzahl im BMI (Tab. 75) sowie die Erythrocytenzahl, das MCV, das MCH und die MCHC im Rauchverhalten (Tab. 76).

Tabelle 73: Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit des Geschlechts im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)

	Männer			Frauen			p*
	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	n	
Leukozyten (Gpt/l)	7,34	1,73	225	8,10	1,81	389	< 0,001
Erythrocyten (Tpt/l)	4,97	0,38	225	4,55	0,36	389	< 0,001
Hämoglobin (g/dl)	15,33	1,08	225	13,62	1,10	388	< 0,001
Hämatokrit (%)	44,05	3,03	225	39,19	2,69	389	< 0,001
MCV (fl)	88,67	4,43	225	86,38	4,79	389	< 0,001
MCH (pg)	30,89	1,59	225	30,02	1,74	384	< 0,001
MCHC (g/dl)	34,83	0,96	225	34,70	0,90	386	n.s.
Thrombocyten (Gpt/l)	238,64	47,18	225	269,30	55,21	389	< 0,001

* multivariate Varianzanalyse

Tabelle 74: Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit der Altersgruppe im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)

	<= 45 Jahre			> 45 Jahre			p*
	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	
Leukozyten (Gpt/l)	7,91	1,91	505	7,44	1,26	109	< 0,001
Erythrocyten (Tpt/l)	4,73	0,41	505	4,59	0,43	109	< 0,001
MCV (fl)	86,51	4,69	505	90,49	3,78	109	< 0,001
MCH (pg)	30,11	1,70	500	31,43	1,48	109	< 0,001
Thrombocyten (Gpt/l)	263,24	54,52	505	234,10	47,22	109	< 0,001

* multivariate Varianzanalyse

Tabelle 75: Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit vom BMI im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)

	<= 18,5 kg/m ²			18,5 – 25 kg/m ²			>25 kg/m ²			p*
	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	
Leukozyten (Gpt/l)	6,79	1,07	20	7,64	1,73	386	8,27	1,94	208	<0,001
MCV (fl)	83,97	4,76	20	86,73	4,43	386	88,45	5,12	208	0,005
MCH (pg)	28,99	2,01	20	30,19	1,56	383	30,76	1,88	206	0,003
Thrombocyten (Gpt/l)	246,55	56,24	20	257,46	51,48	386	260,29	59,42	208	<0,001

* multivariate Varianzanalyse

Tabelle 76: Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit vom Rauchverhalten im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)

	Raucher			Nichtraucher			p*
	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	
Erythrocyten (Tpt/l)	4,67	0,44	115	4,71	0,42	499	0,004
MCV (fl)	88,79	4,39	115	86,86	4,81	499	< 0,001
MCH (pg)	30,69	1,54	114	30,26	1,77	495	< 0,001
MCHC (g/dl)	34,54	0,85	115	34,78	0,93	496	0,001

* multivariate Varianzanalyse

Zur Beurteilung weiterer Effekte wurden die Blutbildparameter zu den einzelnen 4 Terminen einer einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse unterzogen. Dabei wurde deutlich, dass sich nur die Leukozytenwerte zwischen Test- und Kontrollgruppe zu

den Terminen 1 ($p = 0,003$), 3 ($p = 0,028$) und 4 ($p = 0,017$) signifikant unterscheiden (Tab. 77). Die Testgruppe weist zu allen Terminen höhere Werte auf als die Kontrollgruppe, wobei die Werte der Testgruppe bis zum Termin 3 abfallen und zum Termin 4 wieder ansteigen. Da sich aber auch schon die Ausgangswerte zwischen Test- und Kontrollgruppe unterscheiden, sind die Verläufe nicht miteinander vergleichbar. Die Leukozytenanzahl der Testgruppe liegt zum Termin 3 trotz fallender Spiegel noch über den Ausgangswerten der Kontrollgruppe.

Tabelle 77: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Anzahl an Leukozyten zu den einzelnen Untersuchungsterminen in der Kontroll- und Testgruppe

		n	Mittelwert	SD	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze		
Leukozyten (Gpt/l) Ausgangswert	Kontrollgruppe	75	7,67	1,85	,21373	7,24	8,10	3,50	12,90
	Testgruppe	88	8,60	2,07	,22040	8,16	9,04	2,70	16,00
	Gesamt	163	8,17	2,02	,15813	7,86	8,48	2,70	16,00
Leukozyten (Gpt/l) Termin 2	Kontrollgruppe	73	7,69	1,58	,18504	7,32	8,06	4,40	11,90
	Testgruppe	86	8,05	1,83	,19719	7,66	8,44	4,90	13,70
	Gesamt	159	7,88	1,72	,13670	7,61	8,15	4,40	13,70
Leukozyten (Gpt/l) Termin 3	Kontrollgruppe	76	7,35	1,63	,18655	6,98	7,72	4,18	10,70
	Testgruppe	84	7,94	1,72	,18789	7,57	8,31	4,70	13,00
	Gesamt	160	7,66	1,70	,13424	7,39	7,92	4,18	13,00
Leukozyten (Gpt/l) Termin 4	Kontrollgruppe	75	7,33	1,50	,17375	6,98	7,67	4,90	12,00
	Testgruppe	85	7,98	1,83	,19870	7,58	8,37	4,70	13,00
	Gesamt	160	7,67	1,71	,13536	7,40	7,94	4,70	13,00

(Untersuchungstermin 2 = 3 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 3 = 6 Wochen nach Supplementation oder Placebo, Untersuchungstermin 4 = 6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)

Alle anderen Werte des kleinen Blutbildes zeigen zwischen Test- und Kontrollgruppe zu den einzelnen Terminen keine Unterschiede und die Ausgangswerte zum Termin 1 unterscheiden sich kaum zwischen den beiden Gruppen.

5 DISKUSSION

Die Folatversorgung in Deutschland wird allgemein als verbesserungswürdig bezeichnet. Den gesundheitsbewussten Verbrauchern ist diese Situation bekannt und man versucht, ihr durch eine zusätzliche Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder folatreichen Nahrungsmitteln Rechnung zu tragen. Die große Mehrheit ernährt sich aber in dieser Hinsicht weitgehend unbewusst und misst bestimmten Versorgungslücken keine besondere Bedeutung bei. Diese Verbrauchergruppe wird durch einen relativ hohen Fleisch- und Wurstkonsum charakterisiert. Es liegt also nahe, eine auch im öffentlichen Interesse kritisch zu betrachtende Versorgungslücke durch die Supplementierung eines allgemein gut akzeptierten Nahrungsmittels zu schließen. Dazu wurde die „Folsami“ entwickelt, eine mit Folsäure angereicherte Dauerwurst. Anschließend wurden in einer klinischen Studie die Effekte einer moderaten regelmäßigen Einnahme der folsäureangereicherten Wurst in Bezug auf die Serumwerte für Folate sowie weitere Blutparameter einschließlich Homocystein untersucht. Die gefundenen Ergebnisse lassen sich überwiegend gut darstellen, andererseits lässt die vorhandene Restvarianz immer noch einigen Interpretationsspielraum.

5.1 Entwicklung und sensorische Eigenschaften der angereicherten Rohwurst

Aus den technologischen Ergebnissen geht hervor, dass qualitativ hochwertige Produkte durch den Folsäurezusatz entstehen. Die Rohwürste reifen zügiger und sicherer, finanzielle Einsparungen sind möglich. Die vorgenommenen deskriptiven Prüfungen und Bewertungen nach dem DLG-Schema haben ergeben, dass die mit 400 µg Folsäure/50g angereicherte „Folsami“ rohwursttypische Eigenschaften aufweist und als qualitativ hochwertige Salami zu bezeichnen ist. Zudem ergab sich bei den paarweisen Vergleichsprüfungen, dass keine signifikanten sensorischen Unterschiede zwischen der Salami mit Folsäureanreicherung und der Salami ohne Folsäureanreicherung bestehen. Die Wurst mit Folsäure wird also genau so gern verzehrt wie eine ohne Folsäure. Dabei ist zu beachten, dass die Wurstproben von unterschiedlichen Fleisch- und Wurstbetrieben zur Verfügung gestellt wurden. Bei einer relativ engen Streubreite ergibt sich eine Tendenz, wonach die

folsäureangereicherten Wurstvarianten unabhängig vom Hersteller als vorteilhafter in den verschiedenen sensorischen Analysen bewertet wurden. Bei der ergänzenden Rangordnungsprüfung wurde die Variante „Salami mit 20 % Starterkultur + 20 mg/kg Folsäure“ leicht besser bewertet im Vergleich zu anderen Varianten mit niedrigeren Folsäuregehalten.

Aus den technologischen und sensorischen Ergebnissen ist hier zu folgern, dass zum einen die „Folsami“ rohwursttypische, qualitativ hochwertige Eigenschaften aufweist und dass es zum anderen kaum Unterschiede zwischen verschiedenen „Folsami“-Varianten gibt. Die angereicherte Wurst wurde im Vergleich zur nicht angereicherten Wurst meist etwas bevorzugt, zumindest aber als gleichwertig eingestuft. Damit ist vom Verbraucher eine hohe Akzeptanz der angereicherten Salami zu erwarten. Für die vorliegende klinische Untersuchung wurde schließlich die Variante mit 20 % Starterkultur und 20 mg/kg Folsäure gewählt.

5.2 Diskussion der Verzehrsstudie

Mit der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, wie sich die Folataufnahme durch den regelmäßigen Verzehr einer mit Folsäure angereicherten Wurst („Folsami“) verbessern lässt. Gleichzeitig sollten die Auswirkungen einer über eine Wurst erfolgten Folsäuresupplementation auf den Homocysteinspiegel und weitere Veränderungen im Zusammenhang mit der Ernährung, mit dem Alter, dem Geschlecht, der anatomischen Kondition (BMI) und dem Rauchverhalten untersucht werden.

Die Auswahl der an der Studie teilnehmenden Personen erforderte mehrfach Kompromisse. Grundsätzlich lässt sich die Teilnahme an einer ernährungsphysiologisch orientierten klinischen Studie schon als Zeichen eines gehobenen Ernährungsbewusstseins bewerten. Handelt es sich dann auch noch um Studenten mit einschlägigen Kenntnissen in Ernährungsphysiologie, fällt es schwer, die Ergebnisse der Studie im Hinblick auf die breite Bevölkerung ohne weiteres zu verallgemeinern. Von einem beachtlichen Teil der Teilnehmer wurde vor Beginn der Studie Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Lebensmittel konsumiert. Wie sich im Verlauf der Auswertung auch herausstellt, sind einige der Ergebnisse wahrscheinlich diesem

Tatbestand zuzuschreiben. Andererseits ist ein hoher Anteil an engagierten und zuverlässigen Probanden ausschlaggebend für die wissenschaftliche Qualität der erhobenen Daten. Insofern bestehen an der grundsätzlichen Zuverlässigkeit der Studie keine Zweifel, Verallgemeinerungen sollten aber nur mit Einschränkungen gemacht werden.

Die 166 an der Studie teilnehmenden Probanden verteilten sich auf Test- und Kontrollgruppe gleichmäßig. Test- und Kontrollgruppe waren vergleichbar in der Verteilung des Geschlechts, des Alters, den Ausgangswerten des Folat- und Homocysteinserumspiegels, der Ernährung, dem Rauchverhalten, dem BMI sowie in den Ausgangswerten des kleinen Blutbildes. Es lagen in diesen Merkmalen keine signifikanten Unterschiede vor. Somit war die Kontrollgruppe als Vergleichsbasis absolut geeignet.

Die Anzahl der Probanden reichte aus, um auch in Untergruppen statistisch signifikant abgesicherte Ergebnisse zu erhalten. Mit 86 Personen waren die Frauen mit einem Alter von weniger als 45 Jahren die Gruppe, die am besten repräsentiert war. Dies sind auch die wesentlichen Adressaten der Studie, also Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen über 45 Jahre und Männer bis 45 Jahre lieferten ebenfalls statistisch verlässliche Werte. Einzig die Gruppe der Männer über 45 Jahre war relativ schwach besetzt und muss bei der Interpretation der Werte besonders berücksichtigt werden.

5.2.1 Ernährung der Probanden

Ein einwöchiges Ernährungsprotokoll, welches die Probanden zu Beginn der Studie selbst führten und welches im Anschluss mit dem Nährwertberechnungsprogramm PRODI ausgewertet wurde, sollte einen Aufschluss über die individuelle Ernährungsweise geben. Insgesamt zeigen diese Daten für die Ernährung der Probanden keine ungewöhnlichen Dimensionen. Die Energie- und damit verbunden auch die absolute Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißaufnahme liegt rund 25 % unter den Werten, die im DGE-Ernährungsbericht 2004 für das Alter ab 19 Jahren angegeben werden. Insgesamt entsprechen die erhobenen Daten aber den allgemein akzeptierten Größenordnungen, die Differenzen müssen teilweise der etwas ungenauen Führung der

Ernährungsprotokolle zugeschrieben werden. Die prozentuale Verteilung der Hauptnährstoffe deckt sich aber mit den gängigen Literaturangaben (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2004a).

Die einwöchige Datenerhebung basierte im Wesentlichen auf Schätzungen der Zufuhrgrößen, insofern darf man an die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit keine allzu hohen Anforderungen stellen. Die dadurch bedingte Streuung trug im Wesentlichen auch dazu bei, dass zwischen Probanden mit unterschiedlichem BMI oder zwischen Rauchern und Nichtrauchern keine signifikanten Unterschiede in der Ernährungsweise berechnet werden konnten.

Hinsichtlich der alimentären Folataufnahme ergeben sich insgesamt Durchschnittswerte um 174,05 µg pro Tag, welche noch unter den allgemeinen Literaturangaben liegen, beispielsweise wird im DGE-Ernährungsbericht 2004 für Personen ab 19 Jahren eine Folataufnahme von 233,13 µg pro Tag ausgewiesen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2004a). Die reportierten Folataufnahmen der Probanden weichen deutlich von der empfohlenen Zufuhrmenge von 400 µg pro Tag ab. Keiner der Probanden nimmt täglich die wünschenswerten 400 µg mit der Nahrung auf. Insbesondere die Frauen, von welchen sich ein Großteil im gebärfähigen Alter befindet, nehmen täglich durchschnittlich lediglich 169,12 µg auf. Männer kommen im Durchschnitt mit 182,56 µg zu etwas höheren Werten als die Frauen. Dies ist allerdings in erster Linie die Folge der relativ engen Kopplung an die Energieaufnahme, welche bei Männern ebenfalls höher liegt. Männer verdanken also wohl in erster Linie ihre bessere Folatversorgung der größeren Verzehrsmenge. Frauen nehmen allerdings signifikant mehr Folsäure pro 1.000 kcal zugeführter Energie auf als Männer. Die Ernährungsweise der Frauen scheint somit insgesamt vitaminreicher zu sein, wie dies auch von anderer Stelle bestätigt wird (Bartsch 2008). Dabei verzehren Frauen deutlich mehr Obst, Gemüse und Salat als Männer, was die höhere Aufnahme an Folat pro Energieeinheit erklärt.

Probanden über 45 Jahre nehmen ebenfalls mehr Folat auf als die bis 45-Jährigen. Auch bei Hatzis et al. (2006) und Planells et al. (2003) steigt der Konsum von Folaten bzw. folatreichen Lebensmitteln mit dem Alter. Ältere scheinen damit eher zu einer

„gesünderen“ oder traditionellen Ernährung mit einem höheren Anteil an frisch zubereiteten Speisen geneigt zu sein als Jüngere (Scali et al. 2001). Weiterhin spiegeln die älteren Probanden dieser Studie, welche im Wesentlichen vom Seniorenkolleg der Hochschule Anhalt kamen, nicht unbedingt die „Normalbevölkerung“ in dieser Altersklasse wieder. Bei diesem Personenkreis handelt es sich um Senioren mit einem großen Interesse am Thema Gesundheit und Ernährung, was auch in der freiwilligen Teilnahme an der Studie zum Ausdruck kommt.

Bei der Auswertung der Ernährungsprotokolle konnte die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und der Verzehr von weiteren angereicherten Lebensmitteln nicht berücksichtigt werden, da die Dokumentation durch die Probanden im Ernährungsprotokoll nicht mit der hierfür notwendigen Präzision erfolgte. Zwar gaben die Probanden in den Probandenfragebögen an, teilweise auf folsäureangereicherte Produkte zurückzugreifen, es war aber nicht mehr nachvollziehbar, um welche Produkte es sich handelte und wann diese dann verzehrt wurden. Somit können die Mengen an zusätzlich aufgenommener Folsäure nicht einmal geschätzt werden und die tatsächliche Folataufnahme kann im Einzelfall durchaus deutlich nach oben abweichen.

Bei der Studie wurden durch die Probanden der Testgruppe 6 Wochen lang pro Woche jeweils 5 mal 50 g Wurst mit je 400 µg Folsäure aufgenommen, was einer zusätzlichen täglichen Zufuhr an Folsäure von 285,71 µg entspricht. Bei Verrechnung dieser Menge mit der im Ernährungsprotokoll ermittelten alimentär aufgenommenen Menge an Folaten von durchschnittlich 174,05 µg pro Tag wurde die Aufnahme auf durchschnittlich 459,76 µg erhöht und damit die Empfehlungen von 400 µg Folaten täglich gut erreicht. Das wäre zwar immer noch unterhalb der Empfehlungen bei Kinderwunsch oder im Falle einer Schwangerschaft (600 µg pro Tag), aber eine deutliche Verbesserung der Versorgungssituation insgesamt. Mit über 400 µg pro Tag würde sich auch der Homocysteinspiegel maximal senken lassen (Hickling et al. 2005, Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 1998, Ward et al. 1997).

Der Body Mass-Index (BMI) liegt sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen rund 8 bis 10 % unter den Angaben der nationalen Verzehrsstudie und rund 4 bis 6 % unter den Durchschnittswerten, die auf der Basis des Mikrozensus beruhen und für die Gesamtbevölkerung gelten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2008). Die-

se Abweichung wird in erster Linie durch die Altersstruktur der Studie verursacht, da das Alter mit dem BMI korreliert ist und an der vorliegenden Studie überproportional viele junge Menschen teilgenommen haben. Der Anteil Übergewichtiger (BMI über 25 kg/m²) liegt mit rund 35 % deutlich unter den Literaturangaben, welche für Männer einen Anteil von 58 bis 68 % und für Frauen einen Anteil von 42 bis 50 % ausweisen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2008). Aber auch in der vorliegenden Studie weisen die Männer einen um rund 5 % höheren BMI auf als Frauen, was den Daten der nationalen Verzehrsstudie und denen des Mikrozensus entspricht.

5.2.2 Ausgangswerte für Folat und Homocystein im Serum

Der zu Beginn der Studie ermittelte Folatserumspiegel lag über alle Probanden im Mittel bei 11,15 ng/ml, der Homocysteinspiegel bei 11,24 µmol/l. Damit lag der Mittelwert sowohl im Folat- als auch im Homocysteinspiegel im Bereich der Referenzwerte. Ein inadäquater Folatspiegel wird ab einem Wert unter 3,0 ng/ml definiert (Weißborn et al. 2005, Hickling et al. 2005, Hatzis 2006, Jacques et al. 1999b). Zu Beginn der Studie lag nur eine Person mit einem Wert von 1,0 ng/ml unter dieser Grenze. Im weiteren Verlauf der Studie hatten in der Kontrollgruppe weitere 2 Personen einen Folatspiegel unter dem Referenzwert. Serumfolatgehalte von 3,0 bis 5,9 ng/ml werden als geringfügiger Mangel betrachtet (Ihara et al. 2009). Zu Beginn der Studie lagen 26 Probanden in diesem Bereich, während 139 Probanden mit mehr als 6 ng/ml als gut oder normal versorgt galten. Die Probanden dieser Studie waren also deutlich besser versorgt als in den meisten anderen Untersuchungen (Hatzis et al. 2006, Ihara et al. 2009).

Bei einem Folatmangel sind die DNA-Synthese und die Zellteilung gestört, was sich negativ auf die Erythropoese auswirken kann. Bei einer gestörten Erythropoese verringert sich die Zahl der Erythrocyten, diese enthalten zudem mehr Hämoglobin (MCH) und sind deutlich größer (MCV). In der Folge kommt es zu einer hyperchromen, makrozytären Anämie mit erhöhtem MCH und MCV. In schweren Fällen der Anämie kann es auch zur Leukopenie und Thrombopenie kommen (Hoffbrand et al. 2003). Die Ausgangswerte des kleinen Blutbildes in der vorliegenden Studie deuten nicht auf eine Anämie aufgrund von Folatmangel hin. Es treten

zwar vereinzelt Über- und Unterschreitungen der Blutbilddaten auf, welche aber nicht von einem Folatmangel begleitet werden und daher auf andere Ursachen zurückgeführt werden müssen. Denkbar wäre hier ein Eisenmangel, der bei jungen Frauen öfters auftritt. So wurden in der vorliegenden Studie in der ersten Untersuchung doppelt so viele Frauen (14 Probandinnen) mit einer Unterschreitung der Erythrocytenzahl festgestellt als Männer.

Die Folatausgangswerte unterscheiden sich signifikant nach Geschlecht und Alter. Die Frauen dieser Studie haben einen 20 % höheren Folatspiegel als Männer, wie dies auch aus anderen Untersuchung berichtet wurde (Lin et al. 2002, Hatzis et al., 2006). Dieser Unterschied ist vermutlich mit der höheren Folataufnahme pro Energieeinheit bei den Frauen verknüpft. Die über 45-jährigen Probanden liegen 24 % unter den Werten der jüngeren Probanden. Anhand der Auswertung des Ernährungsprotokolls wäre zu erwarten gewesen, dass Ältere einen höheren Folatspiegel aufweisen als Jüngere, da ihre alimentäre Folataufnahme höher liegt. Hier scheinen weitere (Ernährungs-)Faktoren einen Einfluss auszuüben, die im Rahmen der Studie nicht erfasst werden konnten. Hatzis et al. (2006) fanden beispielsweise positive Korrelationen zwischen dem Folatspiegel und der Aufnahme an einfach ungesättigten Fettsäuren, Ballaststoffen, Calcium, Magnesium und verschiedenen Vitaminen, wie Vitamin A, E, C, B₁ und B₆. Der Konsum von Kaffee reduzierte bei Hatzis et al. (2006) die Folatspiegel. In der vorliegenden Studie wurden die Ernährungsprotokolle nicht nach Lebensmittelgruppen, wie z. B. Kaffee untersucht, so dass diesbezüglich keine Rückschlüsse möglich sind. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang auch die Bioverfügbarkeit der Folate aus der gewählten Ernährung, womit sich ein Teil der Diskrepanz zwischen dem alimentär aufgenommenen Folat und dem Serumspiegel erklären ließe. Auch eine reduzierte Resorptionsfähigkeit mit zunehmendem Alter wäre möglich (Küpper 2008, Burghardt 2007).

Die Unterscheidung der Probanden in Raucher und Nichtraucher in dieser Studie war im Gegensatz zu anderen Bereichen schon bei der Erfassung klar und eindeutig. Ebenso deutlich kann schon anhand der Eingangsuntersuchungen festgestellt werden, dass die Raucher einen signifikant geringeren Folatspiegel aufweisen als die Nichtraucher. Dies liegt im Trend von früheren Untersuchungen (Hatzis et al. 2006, Planells et al. 2003). Die Differenz im Ausgangsfolatspiegel liegt zwischen Rauchern

und Nichtrauchern bei 1,04 ng/ml und entspricht damit ziemlich genau den Beobachtungen von Hatzis et al. (2006) mit rund 0,88 ng/ml. Eine mögliche Ursache für die geringeren Folatwerte der Raucher ist wahrscheinlich der geringere Verzehr von Obst- und Gemüse und damit eine reduzierte Folataufnahme (Subar et al. 1990, Marangon et al. 1998).

Nachdem die Folsäureaufnahme sich stark an der aufgenommenen Verzehrsmenge orientiert, könnte man bei den übergewichtigen Personen auch höhere Folatspiegel vermuten. Dies kann aber anhand der vorliegenden Ausgangsdaten nicht bestätigt werden, die unterschiedlichen BMI-Werte hatten keinen direkten Effekt auf die Serumfolatkonzentration. Abgesehen vom relativ geringen Anteil an übergewichtigen Personen an dieser Studie dürfte auch die Nahrungsmittelauswahl eine große Rolle spielen, welche bei übergewichtigen Personen meist weniger vitaminorientiert ausfällt.

Homocystein gilt ab einem Wert von 14 $\mu\text{mol/l}$ (Medizinisch-Diagnostisches Labor Halle) als erhöht. In der vorliegenden Studie hatten demnach rund 17 % der Probanden erhöhte Werte. Andere Quellen gehen bereits ab einem Wert von 13 $\mu\text{mol/l}$ oder 12 $\mu\text{mol/l}$ von einem erhöhten Homocysteinspiegel aus (Hickling et al. 2005, Ihara et al. 2009, Jacques et al. 1999a). Demnach hätten 23 % oder sogar 34 % aller Probanden einen erhöhten Homocysteinspiegel. Laut Stanger et al. (2003) sind in der gesunden Allgemeinbevölkerung 5 – 10 % von einem Homocysteinspiegel über 12 $\mu\text{mol/l}$ betroffen. Die Daten der vorliegenden Studie liegen deutlich darüber. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte darin bestehen, dass es durchaus Schwankungen zwischen den verschiedenen Analysemethoden und auch zwischen verschiedenen Labors gibt und dass in diesem Fall grundsätzlich ein Trend zu höheren Werten besteht. Auch genetische Dispositionen können mit einem erhöhten Homocysteinspiegel einhergehen, wie dies bei Trägern der MTHFR (5-,10-Methyltetrahydrofolatreduktase)-Mutation der Fall ist (Hertfelder 2004). Derartige Dispositionen konnten allerdings nicht im Rahmen der vorliegenden Studie überprüft werden.

Bereits im Ausgangshomocysteinspiegel unterscheiden sich die Männer und Frauen signifikant. Frauen weisen mit 10,37 $\mu\text{mol/l}$ einen um 16 % geringeren Homocysteinspiegel auf als Männer mit 12,36 $\mu\text{mol/l}$. Dieser Unterschied deckt sich gut mit den Ergebnissen anderer Studien wie der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“, in der bei Männern 19 % höhere Homocysteinwerte als bei Frauen festgestellt wurden (Jacques et al. 1999a, Lin et al. 2002, Brattstrom et al. 1994). Ursächlich für den Geschlechtsunterschied könnte bereits der um 20 % deutlich höhere Folatspiegel bei den Frauen sein. Kreatinin und Homocystein reflektieren auch die größere Muskelmasse bei Männern, woraus ebenfalls höhere Homocysteinspiegel resultieren können (Stanger 2004, Brattstrom et al. 1994, Dierkes et al. 2001). Auch der Hormonhaushalt kann hier eine Rolle spielen, denn höhere Östrogenspiegel werden mit geringeren Homocysteinspiegeln assoziiert, und zwar unabhängig von der Ernährung oder der Muskelmasse (Lin et al. 2002, Morris et al. 2000, Dierkes et al. 2001). Für einen hormonellen Einfluss spricht auch die Tatsache, dass die Homocysteinspiegel nach der Pubertät deutlich ansteigen und von da an bei Männern höher liegen als bei Frauen (Stanger 2004), wobei sich nach der Menopause die Differenz im Homocysteinspiegel zwischen Männern und Frauen wieder deutlich reduziert (Stanger et al. 2003, Refsum et al. 2006).

Das Alter, das Rauchen und der BMI hatten zum Beginn der Studie keinen signifikanten Einfluss auf den Homocysteinspiegel. In anderen Studien sorgt das Alter aber sehr wohl für signifikante Unterschiede, welche vor allem auf die abnehmende Nierenfunktion (glomäruläre Filtrationsrate) mit zunehmendem Alter zurückgeführt werden (Jacques et al. 1999a, Stanger 2004, Tucker et al. 1996b, Brattstrom et al. 1994, Refsum et al. 2006). Zu beachten ist dabei allerdings, dass die meisten vorliegenden Studien deutlich ältere Probanden betrachtet haben. In einer vom Alter her vergleichbaren Studie an gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren, ähnlich der vorliegenden Studie, konnte ebenfalls keine signifikante Altersabhängigkeit im Homocysteinspiegel beobachtet werden (Lussier-Cacan et al. 1996). Es ist zu vermuten, dass eine Altersabhängigkeit erst in einem höheren Lebensalter zum Tragen kommt. Fasst man nun aber die Daten der vorliegenden Studie über sämtliche Untersuchungstermine zusammen, so lässt sich auch hier der etwas niedrigere Homocysteinspiegel der jüngeren Probanden im Vergleich zu den höheren Werten der Senioren signifikant absichern.

Ähnlich verhält es sich mit dem Unterschied im Homocysteinspiegel zwischen Rauchern und Nichtrauchern. In verschiedenen Studien (Ganji und Kafai, 2003, Jacques et al. 2001) wurden bei Rauchern höhere Werte beobachtet als bei Nichtrauchern. Während sich beim vorliegenden Probandenmaterial die Homocysteinausgangswerte nicht signifikant unterscheiden, führt die Zusammenlegung sämtlicher Werte für alle 4 Untersuchungstermine zu um 0,78 $\mu\text{mol/l}$ (7,2 %) signifikant höheren Werten bei Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern.

Der durchschnittliche Ausgangsfolatspiegel liegt mit 11,15 ng/ml bei der vorliegenden Studie deutlich höher als bei anderen Studien, deren Ausgangswerte von 4,3 ng/ml bis 7,8 ng/ml reichen (Hickling et al. 2005, Hatzis et al. 2006, Wald et al. 2001, Tapola et al. 2004, Lin et al. 2002, Toole et al. 2004). Der wesentliche Grund für diese Differenz dürfte die erst zu den Mittagsstunden (11.00 Uhr bis 14.00 Uhr) erfolgte Blutentnahme sein, also zu einer Zeit, zu der die meisten Probanden bereits etwas gegessen hatten. In fast allen anderen Studien wurde das Blut von nüchternen Probanden in den Morgenstunden genommen (Hickling et al. 2005, Hatzis et al. 2006, Wald et al. 2001, Tapola et al. 2004, Lin et al. 2002, Toole et al. 2004). Eine Nüchternblutentnahme war im vorliegenden Fall aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Speziell die Probanden der Testgruppe hatten wahrscheinlich zu diesem Zeitpunkt auch schon angereicherte Lebensmittel verzehrt, welche den Folatspiegel im Serum kurzfristig ansteigen lassen. So geht aus anderen Untersuchungen hervor (Kelly et al. 1997, Prinz-Langenohl et al. 1999), dass bis zu 6 Stunden nach Aufnahme eines angereicherten Lebensmittels die Folatspiegel deutlich ansteigen können. Neben der Matrix des Lebensmittels und der Bioverfügbarkeit spielen dabei wiederum das Geschlecht, das Alter, der Gesundheitsstatus, das Resorptionsvermögen, die intestinale Mikroflora, der Stress und weitere Umstände eine Rolle (Pietrzik et al. 1990).

Anhand der Ernährungsprotokolle wurde eine unzureichende alimentäre Aufnahme an Folat errechnet, welche eigentlich zu sehr niedrigen Folatspiegeln führen müsste. Das Gegenteil war der Fall und auch hier dürfte der Zeitpunkt der Blutentnahme ausschlaggebend für diese Diskrepanz sein. Auch die nicht immer mit der notwendigen

Sorgfalt durchgeführte Dokumentation der aufgenommenen Lebensmittel könnte zu den widersprüchlichen Ergebnissen beitragen. Zudem könnte auch die Aufnahme nicht dokumentierter Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherter Lebensmittel den Durchschnittsserumspiegel deutlich ansteigen lassen.

Überlegungen, dass der Folatspiegel einem zirkadianem Rhythmus unterliegt, konnten bisher in Studien nicht bestätigt werden (Ahn et al. 2005, Lavie und Lavie 2004). Dagegen gibt es Hinweise darauf, dass der Homocysteinspiegel unabhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus oder der Ernährung ein nächtliches Hoch und in der Mitte des Tages einen Tiefpunkt erreicht, wobei eine Differenz zwischen Hoch- und Tiefpunkt von durchschnittlich 3,14 $\mu\text{mol/l}$ beobachtet wurde (Lavie und Lavie 2004, Bremner et al. 2000). Demnach wäre der Homocysteinspiegel von durchschnittlich 11,24 $\mu\text{mol/l}$ noch etwas höher gewesen, wenn die Blutabnahme in den Morgenstunden erfolgt wäre. Andere Studien präsentieren oftmals ein deutlich älteres Probandengut mit den dabei üblichen höheren Werten, so dass die Serumspiegel nicht ganz vergleichbar sind. Insgesamt liegen die Ausgangshomocysteinwerte aber noch in Bereichen anderer Studien, in denen Homocysteinspiegel vor Anreicherungsversuchen zwischen 8,8 und 13,4 $\mu\text{mol/l}$ gemessen wurden (Hickling et al. 2005, Wald et al. 2001, Tapola et al. 2004, Lin et al. 2002).

Die Folat- und Homocysteinspiegel korrelieren sowohl hinsichtlich der Ausgangswerte ($r = -0,24^{**}$) als auch über die gesamte Studie ($r = -0,20^{**}$) hinweg signifikant negativ. Dieser Zusammenhang war zu erwarten, und obwohl hoch signifikant ist die Güte der Beziehung nicht sonderlich hoch, und die Tatsache, dass ein hoher Folatspiegel mit niedrigeren Homocysteinkonzentrationen verbunden ist, erklärt nur einen bescheidenen Anteil der Gesamtvarianz der Werte. Obwohl also die Korrelationen als schwach zu bezeichnen sind, decken sie sich mit anderen Studien, in denen Korrelationen in ähnlicher Größenordnung ($r = -0,23^{**}$ bis $r = -0,43^{**}$) berechnet wurden (Hickling et al. 2005, Ihara et al. 2009, Alfthan et al. 2003, Brönstrup et al. 1998). Ein Teil der Varianz der Messwerte kann also nicht mit einer einmaligen Messung erfasst werden, und es gibt wohl noch eine Reihe anderer Gründe wie Lebensstil, Ernährung, analytisch bedingte Abweichungen u. a. (siehe 5.2.3 Reaktionen der Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein während verschiedener Supplementations- und Placebophasen und 5.2.4 Verlauf der Serumwerte nach Einflussfak-

toren), warum die Werte für die Homocystein- und Folsäurekonzentration zwischen den einzelnen Messreihen nicht höher korreliert sind.

Sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe liegen die Korrelationskoeffizienten für die Homocysteinwerte zwischen den 4 Untersuchungsterminen mit maximal $r = 0,71^{**}$ in der Kontrollgruppe und $r = 0,84^{**}$ in der Testgruppe nur in einem mittleren Bereich, sind aber ausnahmslos hoch signifikant.

Ähnliches gilt für die Folsäurewerte. In der Kontrollgruppe liegen die Korrelationskoeffizienten mit maximal $r = 0,68^{**}$ in einem mittleren Bereich, sind aber durchweg mittel bis hoch abgesichert. Relativ niedrige Korrelationskoeffizienten kennzeichnen die Beziehungen in der Testgruppe zwischen den verschiedenen Terminen ($r = 0,03$ bis $r = 0,39^{**}$). Hier folgen die Reaktionen auf die Folsäure-Supplementation keiner einheitlichen Richtung, niedrige oder hohe Ausgangswerte können zu durchaus ähnlichen Reaktionen auf die Supplementation führen. Auch nach der Auswaschphase gibt es kaum eine größere Übereinstimmung mit den vorangegangenen Werten. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe wesentlich niedrigeren Korrelationen deuten darauf hin, dass die Reaktion auf eine Supplementation sehr individuell erfolgt und neben einer Reihe von Umwelt- und Ernährungsfaktoren auch eine stärkere genetische Disposition angenommen werden muss.

Die Studie zeigt auch, dass der Ausgangshomocysteinspiegel umso höher ist, je mehr Energie, Fett und Kohlenhydrate aufgenommen werden. Diese Beziehungen sind signifikant. Gleichzeitig führt die höhere Aufnahme an Energie und Fett zu einem niedrigeren Folatspiegel, der Korrelationskoeffizient zwischen Energieaufnahme und dem Folatspiegel ist aber mit $r = -0,18^*$ nur schwach ausgeprägt. Dieses Ergebnis stützt nicht gerade die Aussagen von Ihara et al. (2009), die mit $r = 0,50^{**}$ eine positive und deutlich strammere Korrelation ermittelt haben. Die Lebensmittelauswahl der Probanden der vorliegenden Studie scheint also eher ungünstig und insbesondere von leeren Energieträgern geprägt gewesen zu sein. Vermutlich sind mit der gewählten Ernährung nicht nur weniger Folat, sondern generell weniger Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente aufgenommen worden. Die geringe Folataufnahme hat dann wiederum einen höheren Homocysteinspiegel zur Folge.

Je höher die durch PRODI aus den Verzehrswerten errechneten Folataufnahmen aus der Nahrung sind, desto höher sind auch die Folatspiegel zur Eingangsuntersuchung. Der dafür berechnete Korrelationskoeffizient von $r = 0,31^{**}$ ist mit anderen Studien durchaus vergleichbar. Bei Ihara et al. (2009) liegt beispielsweise eine Beziehung von $r = 0,40^{**}$ vor. Signifikant negativ korreliert ($r = -0,20^{**}$) sind hingegen der Ausgangshomocysteinspiegel und die Folataufnahme pro 1.000 kcal aufgenommener Energie. Je höher also die Nährstoffdichte, die sich vermutlich nicht nur in einer höheren Folataufnahme pro 1.000 kcal, sondern auch in anderen Vitaminen (B_6 , B_{12}) ausdrückt, umso stärker wird der Homocysteinspiegel gesenkt. Dieser Zusammenhang ist allerdings nur als Trend einzustufen, wenn auch hoch signifikant.

Ebenfalls als Trend einzustufen ist der positive Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Homocysteinspiegel sowie der negative Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Folatspiegel. Diese Beziehungen sind aber alle nicht signifikant, auch in anderen Untersuchungen werden ähnliche Einflüsse vermutet, aber nicht eindeutig identifiziert (Hatzis et al. 2006). Auch die Verrechnung des BMIs mit den Serumkonzentrationen erbrachte keine signifikanten Aussagen und lässt nur einen schwachen Trend vermuten, bei dem der BMI mit dem Homocysteinspiegel in positiver und mit dem Folatspiegel in negativer Beziehung steht.

5.2.3 Reaktionen der Serumkonzentrationen von Folat und Homocystein während verschiedener Supplementations- und Placebophasen

Nachdem die Untersuchungen als Doppelblindstudie ausgelegt waren, ist das unterschiedliche Verhalten der beiden Gruppen, Testgruppe mit „Folsami“, Kontrollgruppe mit Placebo-Salami, von besonderem Interesse. Bereits nach 3 Wochen der Folsäure-Supplementation über die „Folsami“ steigen die Folatspiegel im Serum der Testgruppe auf das Doppelte der Werte der Kontrollgruppe, die Homocysteinspiegel der Testgruppe liegen bereits um 8,4 % tiefer als die der Kontrollgruppe. Nach 6-wöchiger Supplementation erhöhen sich nochmals die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Während der Folatspiegel in der Kontrollgruppe bei 7,44 ng/ml stagniert, sind in der Testgruppe die Serumspiegel mit 38,01 ng/ml im Durchschnitt

mehr als 5-mal so hoch. Der Homocysteinspiegel der Testgruppe liegt dabei 11,3 % unter den Werten der Kontrollgruppe. Die Unterschiede nach 3 und 6 Wochen sind damit sowohl im Folat- als auch im Homocysteinspiegel hoch signifikant.

Auch noch 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation weisen die Folatspiegel noch signifikante Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe auf. Die Werte der Kontrollgruppe liegen im Mittel um 2,29 ng/ml niedriger als die der Testgruppe. Im Homocysteinspiegel ist dagegen der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der 12. Studienwoche und damit 6 Wochen nach dem Absetzen der Supplementation nicht mehr signifikant.

Ebenso interessant wie der Vergleich der beiden Gruppen ist die zeitliche Entwicklung in der Testgruppe in Abhängigkeit zur Supplementation und dann wieder nach einer Auswaschphase. So erhöhten sich durch den „Folsami“-Verzehr die durchschnittlichen Serumwerte für Folat von 11,19 ng/ml auf 38,01 ng/ml. Der Homocysteinspiegel wurde wiederum von 11,41 $\mu\text{mol/l}$ auf 9,20 $\mu\text{mol/l}$ abgesenkt. Dies entspricht einer prozentualen Absenkung des Homocysteinspiegels um 19,4 % innerhalb von 6 Wochen Supplementation. Die über die „Folsami“ zugeführte Folsäure findet sich also zu einem erheblichen Teil im Serum wieder. Wie bei anderen folsäureangereicherten Lebensmitteln wird durch die folsäureangereicherte Salami der Folatspiegel signifikant erhöht und im gleichen Zug der Homocysteinspiegel signifikant reduziert. Das Medium Wurst kann also als geeignete Matrix für Supplementationzwecke mit entsprechender Bioverfügbarkeit der Folsäure bezeichnet werden. Bisherige Anreicherungsversuche konzentrierten sich insbesondere auf Produkte auf Getreidebasis, wie Frühstücksflocken (Riddell et al. 2000, Schorah et al. 1998, Holmes und Gates 2003, Malinow et al. 1998), oder Mineralwasser (Tapola et al. 2004). Ergebnisse von anderen Suppletionsstudien mit Folsäure über Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Nahrungsmittel kommen bei vergleichbaren Mengen (200 bis 600 $\mu\text{g/Tag}$) auf ähnliche Reaktionen bei Serumfolat- und Homocysteingehalten wie die vorliegende Studie (Tapola et al. 2004, Wald et al. 2001, Riddell et al. 2000, Brouwer et al. 1999, Brönstrup et al. 1998).

Die Rolle des Homocysteinspiegels bei der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird zunehmend kontrovers diskutiert. Positive Effekte scheinen sich bei einer Senkung des Homocysteinspiegels um 3 bis 5 $\mu\text{mol/l}$ einzustellen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde durch den regelmäßigen Verzehr der „Folsami“ über 6 Wochen eine Reduzierung des Homocysteinspiegels in der Testgruppe um 2,21 $\mu\text{mol/l}$ erreicht. Allerdings relativiert eine aktuelle Meta-Analyse (Clarke et al. 2010) die bisherigen Annahmen zur Rolle des Homocysteinspiegels bei der Risikosenkung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ganz erheblich. Demnach kann eine Reduktion von Herzinfarkten und weiteren Kreislauferkrankungen durch die Reduktion des Homocysteinspiegels über eine Folsäuresupplementierung nicht bestätigt werden. Allerdings lag der Beobachtungszeitraum der Meta-Analyse durchschnittlich nur bei 5 Jahren, eine Extrapolation auf längere Zeiträume wird aber von den Autoren für möglich gehalten. Auf jeden Fall lässt sich mit der angereicherten Rohwurst aber die Gruppe der Frauen im gebärfähigen Alter erreichen, bei der unwidersprochen eine deutliche Verbesserung der Versorgungslage mit Folaten angebracht erscheint. So zeigen die Ergebnisse aus den USA und Kanada ein signifikantes Absinken der Rate an Neuralrohrdefekten seit dem Beginn der obligatorischen Anreicherung von Getreideprodukten mit Folsäure (Honein et al. 2001, Mathews et al. 2002, Williams et al. 2002, Persad et al. 2002, Ray et al. 2002, Berry et al. 2010).

Auffällig ist, dass auch in der Kontrollgruppe die Homocysteinwerte während des Verzehrs der Placebowurst signifikant ($p = 0,008$) abfallen. Möglicherweise wurde mit der Teilnahme an der Studie ein besonderes Interesse am Thema „gesunder Lebensstil“ und „gesunde Ernährung“ geweckt, so dass bewusst oder unbewusst eine andere Lebensmittelauswahl getroffen wurde. Eine während der Studie erfolgte Ernährungsumstellung kann aber nicht nachgeprüft werden, da nur in der ersten Studienwoche ein Ernährungsprotokoll geführt wurde. Der Abfall der Homocysteinspiegel in der Kontrollgruppe deckt sich allerdings nicht mit einem zu erwartenden Anstieg der Folatspiegel. Eher das Gegenteil ist der Fall, denn der Folatspiegel fällt in der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie leicht ab. Diese Entkoppelung des Homocysteinabfalls vom Folatspiegel legt die Vermutung nahe, dass andere und offensichtlich mindestens ebenso potente Faktoren für die Regulation des Homocysteinspiegels ausschlaggebend sind. Dazu zählt speziell die körperliche Aktivität, welche mit einem niedrigen Homocysteinspiegel assoziiert ist. Eine regelmäßi-

ge körperliche Bewegung, moderater Alkoholkonsum sowie eine adäquate Zufuhr von Vitamin B₁₂ neben der Folsäure ist eine optimale Voraussetzung für niedrige Homocysteinspiegel (Refsum et al. 2006, de Bree et al. 2001). Die negative Beziehung zwischen Homocystein und körperlicher Bewegung kann zusätzliche Aspekte berühren, denn Personen, die Sport treiben, bemühen sich generell auch um einen gesünderen Lebensstil und um eine sinnvolle Ernährung (de Bree et al. 2001). Zu den bekannten Einflüssen auf den Homocysteinspiegel zählen auch das Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Kaffee, hoher Blutdruck, ungünstige Blutfettspiegel, hohe Kreatininwerte und der MTHFR-Polymorphismus. Dabei ist der Homocysteinspiegel umso höher, je mehr Faktoren bei einer Person gemeinsam auftreten (Refsum et al. 2006, de Bree et al. 2001, Rasmussen et al. 2000, Nygård et al. 1997, Jacque et al. 2001). Auch zahlreiche Medikamente können den Homocysteinspiegel beeinflussen, dazu zählen Lipidsenker, Hormone, Antifolate oder Antiepileptika (Stanger 2004).

Man kann davon ausgehen, dass sich während der Studie mehrere derartige Einflüsse auf den Homocysteinspiegel ausgewirkt haben. Diese Faktoren können in ihrer Wirkung additiv sein oder sich auch gegenseitig kompensieren. Jedenfalls wird dabei die Varianz gesteigert und eine konkrete Aussage erschwert. Solche Faktoren wurden im Detail untersucht (Strandhagen et al. 2003), so reduzierte sich der Homocysteinspiegel z. B. nach 3-wöchiger Kaffeeabstinenz um 1,04 µmol/l. Im Vergleich zu Nicht-Kaffee-Trinkenden stellten wiederum Verhoef et al. (2002) eine Erhöhung des Homocysteinspiegels nach 14-tägigem Kaffeekonsum um 1,5 µmol/l fest. Guttormsen et al. (1994) beobachteten in ihren Untersuchungen, dass der Homocysteinspiegel nach einer proteinreichen Mahlzeit, die einen hohen Anteil an Methionin enthielt, sich erhöhte und diese Erhöhung auch nach 12 bis 20 Stunden nach der Mahlzeit noch messbar war. Eine methioninreiche Mahlzeit vor der ersten Blutentnahme kann für die vorliegende Studie generell nicht ausgeschlossen werden. Da ein Großteil der Probanden ihre Mahlzeiten in der Mensa einnehmen, könnte sich ein derartiger Einfluss bemerkbar gemacht haben. Damit wären auch die mitunter höheren Werte, die zu Beginn der Studie gemessen wurden, zu erklären. Ubbink et al. (1992) stellten hingegen fest, dass der Homocysteinspiegel nach der Aufnahme eines zwar proteinreichen, aber relativ methioninarmen Frühstücks leicht abfiel (um

0,72 $\mu\text{mol/l}$) und ca. 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme den niedrigsten Stand erreichte.

Die Blutabnahme erfolgte in der Zeit zwischen 11.00 Uhr und 14.00 Uhr. Damit ist denkbar, dass einige Probanden zum Zeitpunkt der Blutabnahme noch nicht gefrühstückt hatten, wogegen andere schon das Mittagessen abgeschlossen hatten. Die sich somit ergebenden Schwankungen des Homocysteinspiegels könnten auch den Abfall des Homocysteinspiegels in der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie erklären. Der Rückgang des Homocysteinspiegels in der Testgruppe mit der Folsäuresupplementierung war aber wesentlich deutlicher als der mehr oder weniger zufällig bedingte Rückgang in der Kontrollgruppe. Die Differenz der Werte zwischen der 1. und 6. Studienwoche beträgt in der Testgruppe 2,21 $\mu\text{mol/l}$, in der Kontrollgruppe dagegen nur 0,98 $\mu\text{mol/l}$. Auch der Anteil der Probanden, die mit ihren Messwerten über dem Referenzwert von 14 $\mu\text{mol/l}$ liegen, reduziert sich in der Testgruppe wesentlich deutlicher. So befindet sich in der Testgruppe nach 6 Wochen der Supplementation nur noch 1 Proband über dem Referenzwert, während es zum Studienbeginn noch 17 Probanden waren. In der Kontrollgruppe liegen dagegen in der 6. Studienwoche noch 8 Probanden eindeutig über den Referenzwerten, während es zum Studienbeginn 11 Probanden waren. Auch 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation gibt es in der Testgruppe im Vergleich zur Ausgangssituation 14 Probanden weniger, welche eine Referenzwertüberschreitung aufweisen. In der Kontrollgruppe sind es dagegen nur 4 Probanden weniger. Damit liegen am Ende der Studie noch 3 Personen aus der Testgruppe und 7 Personen aus der Kontrollgruppe über dem Referenzwert.

In der Testgruppe werden nach 6 Wochen der Supplementation durchschnittliche Folatwerte von 38,01 ng/ml erreicht. Für normale Werte wird eine Spanne zwischen 3 und 17,5 ng/ml angegeben, die mit der „Folsami“-Supplementierung erreichten Werte liegen also deutlich über den Referenzwerten. Damit stellt sich die Frage, welche Auswirkungen derart hohe Werte haben können. Kelly et al. (1997), Troen et al. (2006), Wright et al. 2007, Sweeney et al. (2007) sowie Sweeney et al. (2009) beschreiben, dass eine stark erhöhte Aufnahme von synthetischer Folsäure zu nicht-metabolisierter Folsäure im Blut führt, da die Enzymkapazitäten im Darm und in der Leber begrenzt sind. Verantwortlich für die Metabolisierung der Folsäure ist das En-

zym Dihydrofolatreduktase, welches hauptsächlich in der Leber vorkommt. Noch sind die Fakten zu diesem Enzym lückenhaft, allerdings kann angenommen werden, dass die Aktivität des Enzyms individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. Damit lässt sich auch erklären, warum speziell die nicht-metabolisierte Folsäure bei verschiedenen Probanden in ziemlich unterschiedlichen Konzentrationen gemessen wurde (Smith et al. 2008). Noch ist weitgehend unklar, welche Auswirkungen die nicht-metabolisierte Folsäure im Körper hat (Brouwer et al. 1999). Beobachtet wurden unter anderem inverse Beziehungen zwischen nicht-metabolisierter Folsäure und natürlichen Killerzellen, einem Bestandteil des unspezifischen Immunsystems (Ueland und Hustad 2008, Troen et al. 2006), welches auch eine Rolle bei der Zerstörung von Tumorzellen spielen kann.

Grundsätzlich ist bei der vorliegenden Studie das Folatniveau relativ hoch; dies gilt sowohl für die Ausgangswerte der Folatkonzentration als auch für die Reaktionen auf die Supplementation über die angereicherte Rohwurst. Untersuchungen von Kelly et al. (1997) belegen, dass es enorme Unterschiede zwischen den nüchtern und den postprandial gewonnenen Konzentrationen von Folat im Serum gibt. Je nach Bioverfügbarkeit der Folsäure aus den verzehrten angereicherten Lebensmitteln wurden dabei postprandial Werte bis zu 75 ng/ml gemessen. In anderen Anreicherungsuntersuchungen an nüchternen Probanden lagen die Werte entschieden niedriger, es wurden dabei etwa 13 bis 17 ng/ml nach 4 bis 24 Wochen Supplementation mit 200 bis 600 µg Folsäure/Tag gemessen (Schorah et al. 1998, Riddell et al. 2000). In den oben genannten Studien von Schorah et al. (1998) und Riddell et al. (2000) ist allerdings nicht nachvollziehbar, wie dort das Durchschnittsalter und die Verteilung der Geschlechter aussahen. Somit könnte auch eine unterschiedliche Verteilung der Probanden in Bezug auf Geschlecht, Alter, Verzehrsgewohnheiten und Lebensstil für einen Teil der Unterschiede im Folatspiegel ausschlaggebend gewesen sein.

Der Einfluss der Supplementation auf die Parameter des kleinen Blutbildes scheint eher gering zu sein. Die Mittelwerte aller Daten liegen im Bereich der Referenzwerte, klinisch bedenkliche Werte speziell im Hinblick auf Anämien lagen nicht vor. Ein größerer Einfluss der Supplementation auf die Blutparameter war somit auch nicht zu erwarten. Die ermittelten schwachen Korrelationen zwischen den Folat- sowie

Homocysteinspiegeln und den Daten des kleinen Blutbildes zeigen bei der Testgruppe zwar etwas höhere Werte als bei der Kontrollgruppe, dies dürfte aber aufgrund des niedrigen Gesamtniveaus eher zufallsbedingt sein. Dagegen entsprechen die Beziehungen zwischen den verschiedenen Werten des Blutbilds wie Hämatokritwert und Zahl der Erythrocyten oder Hämoglobinwert und Erythrozytenzahl voll den physiologischen Gegebenheiten und sind auch in der vorliegenden Studie deutlich und hoch signifikant miteinander korreliert.

Einige Auffälligkeiten ergeben sich im Bereich der Thrombocyten- und der Leukozytenzahl sowie beim mittleren Zellvolumen (MCV) zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Allerdings sind hier bereits die Ausgangswerte zum Teil bereits signifikant voneinander verschieden gewesen, so dass eine Zuordnung der Unterschiede zur Supplementierung nur sehr eingeschränkt erfolgen kann. Zudem besteht ein gewisser Widerspruch darin, dass mit steigendem Folatspiegel auch die Leukozytenzahlen ansteigen. Bei der Diskussion um erhöhte Spiegel an nicht-metabolisierter Folsäure im Blut wurde dagegen ein ungünstiger Einfluss auf die Bildung natürlicher Killerzellen, welche wiederum aus Leukozyten hervorgehen, ins Spiel gebracht (Ueland und Hustad 2008, Troen et al. 2006). Das mittlere Zellvolumen (MCV) ist in der Testgruppe kleiner als in der Kontrollgruppe und verändert sich signifikant im Verlauf der Studie. Das Volumen der Erythrocyten ist nach 6 Wochen zusätzlicher Folatzufuhr am kleinsten. Da bei Folsäuremangel das MCV aufgrund reduzierter Erythrocytenzahlen ansteigt, darf im vorliegenden Fall von einer ausreichend hohen Zahl an Erythrocyten ausgegangen werden. Dabei gibt es auch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen der Test- und der Kontrollgruppe und auch nicht mehr zwischen den Terminen.

5.2.4 Verlauf der Serumwerte nach Einflussfaktoren

Die Verläufe der Serumspiegel in der mit Folsäure supplementierten Testgruppe wurden auch unter Berücksichtigung verschiedener Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus und dem Niveau der Ausgangswerte ausgewertet. Wie sich bereits bei der genaueren Betrachtung der Mittelwerte und vor allem der Varianz abzeichnet, scheint es mehrere Reaktionstypen in Bezug auf eine Supplementierung

mit Folsäure zu geben. Nachdem im vorliegenden Probandenmaterial die Gruppe der Frauen im gebärfähigen Alter am stärksten repräsentiert ist, lassen sich für diese Gruppe auch kleinere Differenzen oder schwächere Einflüsse statistisch gut absichern.

Einen deutlichen Einfluss auf die Folatkonzentration im Blut übt das Geschlecht aus (Lussier-Cacan et al. 1996, Lin et al. 2002, Hatzis et al. 2006). Auch im vorliegenden Datenmaterial ist der Einfluss des Geschlechts signifikant. Frauen weisen im Durchschnitt der gesamten Studie mit rund 20,40 ng/ml um ein Drittel höhere Werte auf als die Männer mit 13,74 ng/ml. Im Homocysteinspiegel liegen die Durchschnittswerte der Frauen 18 % unter denen der Männer, was etwa dem Unterschied im Ausgangspiegel entspricht. Zu allen Terminen weisen also die Frauen höhere Folat- und geringere Homocysteinwerte auf als die Männer. Dies stützt die Annahme, dass sich die Frauen auch während der gesamten Studie mehr Folat pro 1.000 kcal Energieaufnahme mit der normalen Nahrung zugeführt haben. Mit höheren Folatspiegeln korrespondieren geringere Homocysteinwerte. Auch hier kann mit geschlechtsgekoppelten Eigenschaften wie „höhere Muskelmasse“ und „unterschiedliche Hormonkonstellation“ ein Teil der Varianz erklärt werden.

Der homocysteinsenkende Effekt einer Folsäure-Supplementation nimmt aber bei beiden Geschlechtern ähnliche Größenordnungen an, wie bereits in anderen Studien vermerkt wurde (den Heijer et al. 1998). Innerhalb der 6-wöchigen Supplementation fällt der Homocysteinspiegel bei Männern um 2,45 $\mu\text{mol/l}$ und bei den Frauen um 2,34 $\mu\text{mol/l}$, die Homocysteinsenkung ist damit fast identisch.

Der Anstieg der Folatkonzentration während der 6-wöchigen Supplementation ist sehr deutlich vom Geschlecht abhängig. Er beträgt bei den Männern 14,34 ng/ml und liegt bei den Frauen mit 33,59 ng/ml um mehr als das Doppelte so hoch. Derart deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern als Reaktion auf eine Folsäure-Supplementation wurden bisher nicht beschrieben. Eventuell spielt hier wieder der Zeitpunkt der Blutabnahme eine Rolle. Durch die anzunehmende unterschiedliche Nahrungsaufnahme vor der Blutabnahme sind die Bedingungen nicht standardisiert. Möglicherweise aßen Frauen zum Frühstück oder zum Mittagessen am Blutabnah-

metag bevorzugt folatreiche Lebensmittel einschließlich der angereicherten Salami, womit die kurzfristig erhöhten Werte erklärbar wären. Aber auch andere, bisher nicht näher untersuchte Faktoren wie die Genetik oder epigenetische Aspekte mit letztendlich unterschiedlichen Resorptionsraten oder Stoffwechselwegen könnten an den Unterschieden zwischen den Geschlechtern beteiligt sein.

Das Alter scheint dagegen keinen besonderen Einfluss auf die Entwicklung des Folatspiegels durch die Supplementation zu haben. Bei der Betrachtung der Serumwerte über alle 4 Termine in der Testgruppe treten zwischen den bis zu und den über 45-Jährigen insgesamt keine signifikanten Unterschiede auf. Im Folatspiegel liegen aber signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersstufen zum Ausgangstermin ($p = 0,007$) im gesamten Probandengut vor. Der Homocysteinspiegel unterscheidet sich zwischen den beiden Altersklassen zu den Terminen 2 ($p = 0,029$) und 4 ($p = 0,001$) (gesamtes Probandengut). Die bis 45-Jährigen zeichnen sich durch höhere Folat- und niedrigere Homocysteinwerte aus im Vergleich zu den über 45-Jährigen. Dieser Trend zeichnet sich bereits in den Ausgangswerten ab.

Der Abfall des Folatspiegels nach Beendigung der Supplementation ist umso geringer, je älter die Probanden sind. Die Reaktion der Folatspiegel erfolgt im Laufe der Studie bei den über 45-Jährigen wesentlich weniger ausgeprägt als bei den Jüngeren. Die Älteren liegen zum Ende der Studie mit ihren Folatspiegeln über den Ausgangswerten, was wiederum für eine nachhaltigere Wirkung der Supplementation bei den Älteren spricht. Die Interaktionen mit dem Geschlecht sind teils signifikant, im Grunde jedoch ohne besondere Bedeutung.

Bei der Auswertung der Homocysteinspiegel ergeben sich deutliche Altersunterschiede, welche sich weitgehend unabhängig vom Geschlecht erweisen. Die Werte bei den Probanden über 45 Jahre fallen während der Supplementation im Mittel wesentlich weniger ab als die der jüngeren Probanden. Der Wiederanstieg der Homocysteinwerte ist nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch angereicherte Salami bei den Älteren im Durchschnitt wesentlich stärker ausgeprägt als bei den Jüngeren. Wie oben dargestellt liegen schließlich die über 60-Jährigen am Ende der Studie bei den Folatwerten deutlich über ihren Ausgangswerten. Während der geringere Abfall des Folsäurespiegels nach Beendigung der Supplementation bei

den Älteren für eine gewisse Nachhaltigkeit spricht, ist dies beim Homocysteinspiegel sicher nicht der Fall. Insgesamt scheinen Personen über 45 Jahre weniger auf die Supplementation anzusprechen als die bis 45-Jährigen, signifikant ist dies allerdings nur beim Homocysteinspiegel. Bei den über 45-Jährigen scheinen also andere Faktoren stärker auf den Homocysteinspiegel zu wirken als die Folsäure, was insbesondere zum letzten Termin deutlich wird. Neben anderen Ernährungs- und Lebensstilfaktoren können auch altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel dafür verantwortlich gemacht werden.

Die Unterschiede in der Reaktion auf die Supplementation werden bei einer gemeinsamen Betrachtung von Alter und Geschlecht noch deutlicher. Die höchsten Folatwerte werden nach 6 Wochen Supplementation bei Frauen bis 45 Jahren erreicht. Männer im selben Alter erreichen nur rund die Hälfte der Werte der jungen Frauen, allerdings reduzieren sich die Spitzenwerte dann auch bei Frauen im Alter von über 45 Jahren ganz erheblich. Am wenigsten scheinen jedoch die Herren über 45 Jahre auf die angereicherte Wurst zu reagieren, bei ihnen ist dagegen die Varianz ganz besonders groß.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich im Homocysteinspiegel ab. Es sind wiederum die jungen Frauen, die in der 6. Studienwoche die geringsten Homocysteinspiegel aufweisen, gefolgt von den älteren Frauen über 45 Jahre. Auch im Rahmen der Supplementation weisen Männer höhere Homocysteinwerte auf als die Frauen, wobei die jungen Männer geringere Spiegel zeigen als die Männer über 45 Jahre.

Frauen im gebärfähigen Alter sprechen also auf die Supplementation sehr stark an, es scheint also möglich zu sein, dass ihr Stoffwechsel darauf ausgerichtet ist, ein höheres Angebot an Folat besser zu nutzen. Da die Speicher für Folate im Körper begrenzt sind, müssten die Folate ohne ausgeschieden zu werden hauptsächlich im Blut zirkulieren. Diese Theorie kann dadurch gestützt werden, dass der Anstieg in den letzten 3 Wochen der Supplementation besonders hoch ist. In den ersten 3 Wochen wurden die Folate somit möglicherweise genutzt, um die Speicher in der Leber aufzufüllen, so dass sich zur 2. Blutabnahme nach 3 Wochen die Folatwerte noch nicht deutlich von den anderen Untergruppen unterscheiden.

Der höhere Folatspiegel wirkt sich auch auf den Homocysteinspiegel aus. Dieser fällt in der Gruppe der gebärfähigen Frauen besonders stark ab. Dies wäre von Vorteil im Falle einer Schwangerschaft, da erhöhte Homocysteinspiegel während der Schwangerschaft nachweislich an einer höheren Abortneigung sowie an einer Störung der Plazentafunktion beteiligt sind (Schmidt 2006).

Bei der Gruppe der Frauen kommt es, im Gegensatz zu den Männern, häufiger zu signifikanten Korrelationen zwischen dem Folatspiegel und weiteren Faktoren. Bei Frauen fällt mit zunehmendem Lebensalter der Folatspiegel signifikant ab, berechnet als Mittelwert über alle Termine. Der Folatspiegel steigt zwischen dem Ausgangswert und 6 Wochen nach Supplementation sowie zwischen der 3. und 6. Studienwoche zudem umso weniger an, je älter die Frauen sind. Der Anstieg zwischen dem Folatspiegel beim Ausgangstermin und dem Termin 3 Wochen nach Supplementation verhält sich allerdings proportional zum Alter. Auch der Abfall des Folatspiegels nach Beendigung der Folsäure-Supplementation fällt bei den Frauen umso geringer aus, je älter sie sind. Die Folatwerte der über 45-jährigen Frauen liegen zum Ende der Studie, also 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation, immer noch über ihren Ausgangswerten, was hier für einen nachhaltigen Effekt der Supplementation im Alter spricht. Alle genannten Beziehungen sind bei den Männern nicht signifikant. Frauen reagieren somit möglicherweise sensibler auf beeinflussende Faktoren. Ein direkter Vergleich zwischen den Geschlechtern ist allerdings bei den höheren Altersklassen infolge einer sehr schwachen Gruppenbelegung bei den älteren Herren nicht mehr zulässig.

Der Einfluss des BMIs konnte nur an zwei BMI-Gruppen (18,5 bis 25 kg/m² und > 25 kg/m²) geprüft werden, da in der Testgruppe keine Probanden mit einem BMI kleiner als 18,5 kg/m² vorhanden waren. Probanden der Testgruppe mit einem BMI über 25 kg/m² weisen signifikant geringere Ausgangsfolatspiegel auf als Probanden mit niedrigerem BMI, was im ersten Moment für eine höhere Aufnahme von leeren Energieträgern mit geringerer Nährstoffdichte spricht. Allerdings ist der BMI mit dem Alter korreliert, wobei nach Alterskorrektur die Beziehungen dann nicht mehr signifikant sind, ein höherer BMI ist somit nicht grundsätzlich für einen geringeren Folatspiegel verantwortlich. Alle anderen Beziehungen zwischen BMI und dem

Folatspiegel zu den verschiedenen Zeiten sind meist nicht sehr ausgeprägt und nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Mittelwerte über alle 4 Termine liegt der Homocysteinspiegel bei übergewichtigen Probanden höher als bei den Probanden mit moderatem BMI. Signifikant werden die Unterschiede nach 3 und 6 Wochen der Supplementation, wobei diese Unterschiede unabhängig vom Alter auftreten. Auch wenn der BMI zu keinen Unterschieden der Homocysteinspiegel zum Beginn der Studie führt, liegt zumindest ein Einfluss des BMIs auf die Werte im Verlauf der Supplementation und anschließend vor. Zumindest scheint die Regulation des Homocysteinspiegels bei Übergewichtigen etwas anders zu verlaufen als bei Normalgewichtigen.

Der Folatspiegel ist bei der Gruppe der Übergewichtigen zwar auch etwas niedriger, aber nicht signifikant. Ein Absenken des Homocysteinspiegels erfolgt umso weniger deutlich, je älter die Probanden sind und je höher der BMI ist. Wahrscheinlich erhöht ein hoher BMI im Alter zusätzlich den Homocysteinspiegel. Die Aussagen in der Literatur zum Zusammenhang zwischen BMI und Homocysteinspiegel sind nicht einheitlich. In einigen Studien wurde ein Zusammenhang, ähnlich der vorliegenden Studie, gefunden (Rasmussen et al. 2000, Jacque et al. 2001), in anderen nicht (Lussier-Cacan et al. 1996, Stolzenberg-Solomon et al. 1999).

Während sich Raucher und Nichtraucher bereits in den Ausgangsfolatwerten signifikant unterscheiden, gibt es beim Homocysteinspiegel zu diesem Zeitpunkt noch keinen signifikanten Unterschied. Umgekehrt scheint das Rauchen keinen wesentlichen Einfluss auf das Verhalten des Folatspiegels während der Supplementation und danach auszuüben. Der Homocysteinspiegel hingegen wird während der 6-wöchigen Supplementation bei Rauchern bei weitem nicht so weit abgesenkt (um 1,49 $\mu\text{mol/l}$) wie bei Nichtrauchern (um 2,44 $\mu\text{mol/l}$). Die Daten lassen den Schluss zu, dass bei Rauchern die maximale Senkung des Homocysteinspiegels bereits nach 3 Wochen der Supplementation erreicht ist, da der Wert zwischen der 3. und 6. Studienwoche trotz fortgesetzter Supplementation sogar wieder leicht ansteigt. Die maximale Absenkung pegelt sich auf einem immer noch relativ hohen Niveau ein (10,46 $\mu\text{mol/l}$ nach 3 Wochen, 10,57 $\mu\text{mol/l}$ nach 6 Wochen Supplementation). Bei Nichtrauchern

werden die Werte auch in den letzten 3 Studienwochen noch deutlich abgesenkt. Der homocysteinsenkende Effekt einer Folsäure-Supplementation ist also bei den Nichtrauchern wesentlich stärker ausgeprägt; so liegen auch 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation die Homocysteinspiegel um 1,69 $\mu\text{mol/l}$ niedriger im Vergleich zu den Ausgangswerten, bei den Rauchern liegt der Unterschied zum Ausgangswert bei lediglich 1,02 $\mu\text{mol/l}$. Nichtraucher profitieren damit mehr von einer Supplementation als Raucher. Da das Rauchen häufig mit einem ungesünderen Lebensstil vergesellschaftet ist, können hier sehr unterschiedliche Ursachen eine Rolle spielen.

Die rauchenden Männer der Studie unterscheiden sich im Homocysteinspiegel nicht von den nichtrauchenden Männern. Bei den Frauen hingegen haben die Raucherinnen nach 3 und 6 Wochen der Folsäure-Supplementation immer noch signifikant höhere Homocysteinspiegel als die Nichtraucherinnen. Rauchen wirkt sich bei den Frauen also deutlich ungünstiger auf den Homocysteinspiegel aus als bei Männern. Es gibt zwischen normalgewichtigen Rauchern und normalgewichtigen Nichtrauchern zu einigen Terminen sowohl im Folat- als auch im Homocysteinspiegel signifikante Unterschiede, dagegen existieren kaum noch Unterschiede zwischen übergewichtigen Rauchern und übergewichtigen Nichtrauchern. Da Übergewichtige von vornherein zu einem höheren Homocysteinspiegel tendieren, scheint das Rauchen dann keinen zusätzlichen Effekt zu haben. Eine weitere Detaillierung musste unterbleiben, da die Bildung zusätzlicher und noch kleinerer Untergruppen im Bereich von BMI, Rauchverhalten und Alter zu so kleinen Belegungen geführt hätte, dass damit keine signifikanten Ergebnisse mehr möglich gewesen wären.

Die Probanden ließen sich entsprechend ihrer Folatausgangswerte sehr gut in 3 Gruppen unterteilen, wobei die Gruppe mit dem höchsten Folatspiegel die geringsten Homocysteinspiegel aufweist und die Gruppe mit den niedrigsten Folatspiegeln die höchsten Homocysteinwerte hat. Anhand der 3 Gruppen kann gezeigt werden, dass der Ausgangsfolatspiegel einen sehr deutlichen Einfluss auf den Anstieg bzw. Abfall der Serumwerte in den 6 Wochen der Supplementation hat. Je geringer die Folatausgangswerte sind, desto geringer sind Anstieg und Abfall während und nach der Supplementation. Personen, die einen geringen Folatspiegel zu Beginn und im Verlauf der Studie aufweisen, können jedoch länger von der Supplementation profitieren. Bei ihnen liegen die Folatwerte am Ende der Studie noch signifikant über den

Ausgangswerten. Hierzu können eine Reihe von Faktoren herangezogen werden, welche zwischen Genetik, persönlichem Verhalten sowie der gewählten Umwelt angesiedelt sind. Möglicherweise verhält sich auch die Konzentration der Folate im Blut wie die vieler anderer Inhaltsstoffe und ist innerhalb von gewissen Grenzen festgelegt. Damit könnte ein zusätzliches Angebot an Folaten nur in sehr begrenztem Umfang zu einer Erhöhung der Serumspiegel beitragen.

Je geringer die Folatausgangsspiegel sind, desto höher sind die Homocysteinwerte, was dann auch für den gesamten Verlauf der Studie gilt. Allerdings sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zu den einzelnen Terminen mit Ausnahme des letzten Termins nicht signifikant. Die stärkste Reduktion des Homocysteinspiegels wird bereits nach den ersten 3 Wochen der Folsäure-Supplementation erreicht, die in den folgenden 3 Wochen erfolgende Reduktion hält sich dagegen in engen Grenzen. Obwohl die Gruppe mit den höchsten Eingangsfolatserumwerten am Ende der Studie im Folatspiegel signifikant unter ihren Ausgangswerten liegt, ist der Anstieg des Homocysteinspiegels nach Beendigung der Folsäure-Supplementation fast zu vernachlässigen. Personen, die zu Beginn der Studien mit Folaten gut versorgt waren, weisen von vornherein auch geringere Homocysteinspiegel auf, welche durch eine weitere Folsäure-Supplementation noch weiter reduziert werden können. Personen, welche weniger gut mit Folaten versorgt waren, konnten innerhalb der 6 Wochen Folsäure-Supplementation ihren Homocysteinspiegel im Vergleich zum Ausgangswert stärker reduzieren. Bei den besser Versorgten fällt die Reduktion des Homocysteinspiegels schwächer aus, da offensichtlich eine Grenze für jede weitere Senkung erreicht war. Während also Personen mit geringeren Folatspiegeln stärker mit einem Abfall des Homocysteinspiegels reagieren, hält die Senkung des Homocysteinspiegels bei den besser Versorgten auch nach Beendigung der Supplementation länger an.

Betrachtet man die Serumspiegel nach den Ausgangswerten des Homocysteinspiegels, so wird ein ähnlicher Verlauf des Homocysteinspiegels entsprechend der Einteilung nach den Ausgangsfolatspiegeln deutlich. Je höher der Ausgangshomocysteinspiegel ist, desto stärker der Abfall im Verlauf der Supplementation. Hierbei unterscheiden sich die Gruppen auch signifikant voneinander. Perso-

nen, die zu Beginn einen hohen Homocysteinspiegel aufweisen, profitieren nachhaltiger von der Anreicherungsmaßnahme als die Personen, die zu Beginn deutlich geringere Homocysteinwerte aufweisen. Eine Gruppierung nach den Ausgangswerten der Homocysteinkonzentrationen verursacht dagegen keine eindeutigen Reaktionen im Folatspiegel, vorhandene Differenzen waren zwischen den 3 Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Es bleibt festzuhalten, dass die größten homocysteinsenkenden Effekte der Folsäure-Supplementation besonders bei solchen Probanden zu beobachten sind, welche relativ hohe Ausgangskonzentrationen beim Serumhomocystein und relativ geringe Ausgangswerte bei der Folatkonzentration haben. Ähnliches wird auch aus anderen Studien berichtet (den Heijer et al. 1998, Brönstrup et al. 1998, Schorah et al. 1998, Brouwer et al. 1999, Wald et al. 2001, Tapola 2004).

Grundsätzlich fällt auf, dass bei allen betrachteten Untergruppen, unabhängig vom Ausgangswert, Geschlecht oder Alter die Folatspiegel nach 3 Wochen der Supplementation sehr ähnliche Werte erreichen. Sie liegen zwischen 13 und 15 ng/ml. Erst in den folgenden 3 Wochen der Supplementation werden die unterschiedlichen Reaktionsmuster deutlich. Die Werte liegen dann zwischen 17 und 50 ng/ml und werden von Geschlecht, Alter und Ausgangswert beeinflusst. Es scheint so, als würde der menschliche Organismus zunächst, also zumindest in den ersten 3 Wochen einer Supplementation, eine generelle Speicherung vornehmen und beispielsweise Folsäure in der Leber einlagern. Erst wenn Folate über einen längeren Zeitraum von wenigstens 6 Wochen permanent in höheren Konzentrationen zugeführt werden, kommt es zu individuellen Reaktionsmustern. Für das Ansprechen auf eine Supplementation von besonderer Bedeutung ist also der Ausgangswert, welcher wiederum auch vom Alter und Geschlecht beeinflusst werden kann. Er ist bei den Frauen bis 45 Jahre signifikant höher als bei den Frauen über 45 Jahre und auch noch deutlich höher als bei den Männern.

Die Zusammenhänge zwischen Folat- und Homocysteinkonzentration im Blut lassen sich anhand der vorhandenen Zahlen nur sehr vorsichtig interpretieren. Jedenfalls sinkt der Homocysteinspiegel vom Beginn der Studie bis zum Ende der 6-wöchigen Supplementation in der Gruppe mit den niedrigen Folatausgangswerten um

1,43 $\mu\text{mol/l}$ mehr als in der Gruppe mit den höchsten Folatausgangswerten. Es besteht also Grund zur Annahme, dass in der Gruppe mit den niedrigen Ausgangswerten und dem wenig ausgeprägten Anstieg im Folatspiegel möglicherweise eine größere Menge Folat zum Homocysteinabbau beiträgt, so dass dann auch im Blut keine höheren Konzentrationen mehr nachweisbar sind. Ebenfalls kann die Ausscheidung von Folaten im Urin und in den Fäzes recht unterschiedliche Dimensionen annehmen und es ist nicht auszuschließen, dass einzelne Probanden sehr individuell mit einem Überschuss an aufgenommenen Folaten umgehen. So wurden im Urin (Keagy et al. 1988) und den Fäzes höchst unterschiedliche Konzentrationen gemessen, die beobachtete Abweichung der Werte im Blut könnte dazu komplementär erfolgen. Der Verbrauch von Folat im Gesamtstoffwechsel kann wohl die verschiedensten Ursachen haben und es kommen viele Faktoren mit genetischem, ethologischem und anderem Hintergrund für die aufgezeigten Unterschiede in Frage.

Frauen im gebärfähigen Alter sind zwar schon in den Ausgangswerten mit Folat besser versorgt als andere Untergruppen und reagieren auch sehr stark auf die Supplementation mit einem Anstieg der Serumspiegel. Für die Prophylaxe-Empfehlungen zur Folatversorgung sollte man aber auch die weiblichen Probanden berücksichtigen, welche nur sehr schwach auf die Folsäure-Supplementation reagieren. In diesen Fällen wäre eine deutliche Anhebung der empfohlenen Zufuhr angebracht. Für eine individuelle Empfehlung fehlen aber noch die wesentlichen Parameter, insbesondere auch Kenntnisse zum genetischen Hintergrund.

Beim Folatspiegel kommt es in den ersten 3 Wochen der Supplementation nur zu einem mäßigen Anstieg, nach weiteren 3 Wochen aber zu einem starken Anstieg, und, unabhängig von der Untergruppenbildung, ist der Abfall im Homocysteinspiegel in den ersten 3 Wochen stärker ausgeprägt als in den weiteren 3 Wochen der Supplementation. Innerhalb der letzten 3 Studienwochen wird offensichtlich ein Folatspiegel erreicht, der eine maximale Senkung des Homocysteinspiegels ermöglicht. Eine maximale Senkung des Homocysteinspiegels wird bei einer täglichen Aufnahme von 400 μg Folat angenommen (Homocysteine lowering trialists' collaboration 1998, Ward et al. 1997). Diese Folataufnahmemenge wurde im vorliegenden Fall

problemlos durch die angereicherte Rohwurst und die tägliche Zufuhr mit der herkömmlichen Ernährung erreicht.

Bei einigen Untergruppen verändert sich der Homocysteinspiegel nach den ersten 3 Wochen der Supplementation kaum noch, wogegen hier der Folatspiegel allgemein nochmals kräftig ansteigt. Dieser Anstieg konnte von anderen Autoren nicht beobachtet werden. Schorah et al. (1998) untersuchten einen Zeitraum von 24 Wochen, in dem die Probanden täglich zusätzlich 200 µg Folsäure mit Frühstückscerealien aufnahmen. Hier erreichten die Probanden bereits nach 4 Wochen der Supplementation ein Plateau von rund 13 ng/ml, welches sich bis zur 24. Studienwoche nicht mehr wesentlich veränderte. Auch bei Riddell et al. (2000) erreichten die Probanden durch eine Aufnahme von täglich 600 µg Folsäure nach 6 Wochen rund 15 ng/ml im Folatspiegel und nach weiteren 6 Wochen rund 17 ng/ml. Hier liegen die Werte allerdings deutlich niedriger, da die Untersuchungen der Konzentrationen ausnahmslos am nüchternen Probanden erfolgten.

Die Probanden haben die Supplementation durch die angereicherte Rohwurst oder auch den Verzehr der Placebo-Wurst in einem Protokoll dokumentiert und damit eine sehr hohe Compliance erreicht. Allerdings haben auch einige Probanden angegeben, dass es ihnen schwergefallen sei, über 6 Wochen die vorgegebene Menge an Wurst zu konsumieren. Dies betraf aber die Testgruppe mit der angereicherten „Folsami“ ebenso wie die Kontrollgruppe mit der Placebo-Wurst in gleichem Maße und sollte deshalb keinen Einfluss auf die berechneten Parameter haben.

Letztlich hat die Verzehrsstudie gezeigt, dass der Konsum einer mit Folsäure angereicherten Salami den Folatspiegel im Serum deutlich und hoch signifikant anhebt und den Homocysteinspiegel signifikant senkt. Je nach Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus und Ausgangsspiegel können aber diese Reaktionen recht unterschiedlich ausfallen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Versorgung der Bevölkerung mit Folaten wird allgemein als mangelhaft bezeichnet. Die Unterversorgung betrifft besonders diejenigen Bevölkerungsteile, welche sich durch einen höheren Anteil an Fleisch und Wurst in der Ernährung auszeichnen. Es lag daher nahe, ein von dieser Bevölkerungsgruppe allgemein akzeptiertes Nahrungsmittel mit höheren Mengen an Folsäure anzureichern.

Dazu wurde eine Salami mit hoher Folsäurekonzentration entwickelt, welche technologisch und geschmacklich den gehobenen Qualitätsstandards dieser Kategorie entspricht („Folsami“, Pat. Nr. EP 1 601 257 B1).

Anschließend wurden in einer klinischen Studie mit 166 Probanden die Auswirkungen einer wöchentlichen Einnahme von 5 Portionen „Folsami“ à 50 g über 6 Wochen hinweg und während einer weiteren 6-wöchigen Auswaschphase untersucht. Die Studienteilnehmer hatten ein 7-tägiges Ernährungsprotokoll zu führen sowie genaue Angaben zu ihren Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zu machen. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung machte hierbei die Gruppe der jüngeren Frauen einen deutlich höheren Anteil aus, während die Senioren beiderlei Geschlechts unterrepräsentiert waren. Die Studie steht damit für eine relativ junge Bevölkerungsschicht. Die Studie war als Doppelblind-Versuch angelegt, wobei eine Hälfte der Teilnehmer ein Placebo bekam, in diesem Fall also eine Salami ohne zusätzlichen Folsäuregehalt. Alle Teilnehmer wurden vollständig und genau informiert und hatten ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

Die Probanden wurden zufällig auf 2 Gruppen (Testgruppe mit Folsäure-Supplementation n = 89, Kontrollgruppe ohne Folsäure-Supplementation n = 77) verteilt. Davon waren 61 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 33,3 Jahren und 105 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 28,7 Jahren, 134 Probanden waren bis zu 45 Jahre alt, meist Studenten, 32 waren über 45 Jahre alt (2 Geburtsdaten fehlten), 29 waren Raucher, 137 waren Nichtraucher.

An 4 Untersuchungsterminen wurde von jedem Studienteilnehmer eine Blutprobe gezogen und darin die Folat- und Homocysteinkonzentration bestimmt. Ebenso wurden die Daten zum kleinen Blutbild erfasst und spezielle Auskünfte zum bisherigen individuellen Verlauf der Studie eingeholt.

Die 1. Untersuchung fand als Eingangsuntersuchung statt. Hierbei erfolgte auch die zufällige Verteilung der Probanden auf die Test- und die Placebogruppe. Die 2. Untersuchung erfolgte 3 Wochen, die 3. Untersuchung dann 6 Wochen nach Beginn der Einnahme von folsäureangereicherter Rohwurst oder einer Placebowurst. Die 4. Untersuchung wurde schließlich 6 Wochen nach der Beendigung der Verzehrperiode durchgeführt.

Die mathematisch-statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von PASW Statistics (Predictive Analytics Software) Version 18 (IBM – SPSS Statistics, New York), für die Auswertung der Ernährungsprotokolle wurde das Programm PRODI, Version 5.3 (Firma Nutri-Science GmbH, D-77756 Hausach) verwendet.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die Folsäureanreicherung der Rohwurst erbrachte mehrere technologische Vorteile bei der Reifung, Farbhaltung und Haltbarkeit, wodurch die Kosten der Folsäure-Supplementation weitgehend kompensiert werden. Die sensorische Qualität der angereicherten Rohwurst entspricht hohen Ansprüchen.
2. Die Eingangsuntersuchungen ergaben für die Folat- und Homocysteinkonzentrationen im Serum eine sehr gleichmäßige Verteilung und eine gute Übereinstimmung mit anerkannten Grenzwerten und den Untersuchungsergebnissen früherer Studien.
3. Je besser die Probanden zum Studienbeginn mit Folat versorgt waren, desto geringer war auch ihr Ausgangshomocysteinspiegel.
4. Frauen wiesen zum Beginn der Studie eine um rund 20 % höhere Folatkonzentration im Blut auf als Männer. Dafür wiesen die Männer um rund 18 % signifikant höhere und damit ungünstigere Homocysteinkonzentrationen auf als Frauen.

5. Die Eingangswerte zum kleinen Blutbild lagen zu 99 % im Normalbereich. Durch die Folsäure-Supplementation ergaben sich nur geringfügige Veränderungen.
6. Bei der Testgruppe mit folsäuresupplementierter Salami erhöhte sich die Folatkonzentration im Blut bereits nach 3 Wochen um 26 %, nach 6 Wochen um 239 %. Die Homocysteinkonzentration sank im Gegenzug während der ersten 3 Wochen um 17 % und nach 6 Wochen um weitere 2 %. Die Werte der Testgruppe unterschieden sich nach 3 und 6 Wochen Folsäuresupplementation jeweils hoch signifikant von den Werten der Kontrollgruppe.
7. 6 Wochen nach Beendigung der Supplementation hatten sich die Folat- und Homocysteinkonzentrationen wieder auf die Ausgangswerte zu bewegt. Die Folsäurekonzentrationen der Testgruppe lagen aber noch signifikant über denen der Kontrollgruppe, wogegen die Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe in den Homocysteinkonzentrationen nicht mehr signifikant waren.
8. Die Beziehungen zwischen Folat- und Homocysteinkonzentrationen waren zu allen Messzeitpunkten erwartungsgemäß negativ. Allerdings gestalteten sich diese Beziehungen nur locker und die Korrelationskoeffizienten waren entsprechend niedrig ($r < -0,46$).
9. Der Beitrag der normalen Ernährung zur Folataufnahme lag bei 174,05 µg/Tag (errechnet nach PRODI, ohne Zufuhr der folsäureangereicherten Salami). Damit werden von einem überwiegend jugendlichen Probandenkreis die Zufuhrempfehlungen von 400 µg/Tag deutlich unterschritten.
10. Die Aufnahme einer Menge von wöchentlich 250 g mit Folsäure angereicherter Dauerwurst („Folsami“) verbessert die tägliche Folataufnahme um durchschnittlich 285,71 µg und ist in der Lage, den Folatspiegel signifikant von 11,19 ng/ml auf 38,01 ng/ml zu erhöhen, gleichzeitig wird der Homocysteinspiegel von 11,41 µmol/l auf 9,20 µmol/l reduziert.
11. Der Anstieg der Folatkonzentration während der 6-wöchigen Supplementation ist deutlich vom Geschlecht abhängig. Er beträgt bei den Männern 14,34 ng/ml und liegt bei den Frauen mit 33,59 ng/ml um mehr als das Dop-

pelte so hoch. Derart deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern als Reaktion auf eine Folsäure-Supplementation wurden bisher noch nicht beschrieben. Der Abfall der Homocysteinkonzentration während der 6-wöchigen Supplementation ist hingegen nicht vom Geschlecht abhängig.

12. Das Alter hatte bei dem mit 30,4 Jahren durchschnittlich relativ jungen Probandengut bei den Eingangsuntersuchungen keinen wesentlichen Einfluss auf die Homocysteinkonzentrationen. Werden sämtliche Termine beider Gruppen gemeinsam verrechnet, wird auch der Einfluss des Alters signifikant. Jüngere Probanden hatten demnach niedrigere Homocysteinwerte als die Älteren. Bei den Folatkonzentrationen hingegen gibt es zu Beginn der Studie einen signifikanten Einfluss des Alters, der sich aber im weiteren Verlauf der Studie verliert. Ältere Probanden starteten mit geringeren Folatkonzentrationen.
13. Bei den Folatkonzentrationen gibt es einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Alter. Während die jüngeren Frauen auf die Supplementation mit höchstem Anstieg reagierten, ist bei den älteren Frauen der Anstieg nur noch gering. Ähnlich unterscheiden sich die Werte der jungen Männer von denen der älteren Herren.
14. Zum Studienbeginn lagen die Folatkonzentrationen der Raucher signifikant unter den Werten der Nichtraucher. Die Homocysteinwerte der Raucher waren zum Beginn zwar nicht signifikant höher als die der Nichtraucher, bei der gemeinsamen Verrechnung sämtlicher Daten zu allen Terminen ergeben sich für die Raucher signifikant erhöhte Homocysteinwerte.
15. Der homocysteinsenkende Effekt einer 6-wöchigen Folsäure-Supplementation ist bei Nichtrauchern stärker ausgeprägt als bei Rauchern.
16. Die Reaktion auf die Folsäure-Supplementation, gemessen als Differenz zwischen dem Ausgangslevel und der Konzentration nach 6-wöchiger Supplementation, weist eine sehr große individuelle Streuung auf und ist im Wesentlichen vom Ausgangsniveau des jeweiligen Probanden abhängig.
17. Ein hoher Ausgangswert der Serumfolatkonzentration führt zu einem stärkeren Anstieg während der „Folsami“-Supplementation, aber auch zu einem stärkeren Abfall nach Beendigung der Supplementation.

18. Bei Personen mit relativ geringen Ausgangsfolatspiegeln kommt es in der Folge der Supplementation zu einem deutlich stärkeren Abfall des Homocysteinspiegels.
19. Die wünschenswerte Absenkung des Homocysteinspiegels hält bei den von vornherein besser mit Folaten versorgten Probanden nach Beendigung der Supplementation deutlich länger an.
20. Je höher und damit ungünstiger der Ausgangshomocysteinspiegel ist, desto stärker fällt er im Verlauf der Folsäure-Supplementation ab. Gruppen mit unterschiedlichem Ausgangshomocysteinspiegel unterscheiden sich hierbei signifikant voneinander.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die regelmäßige Aufnahme einer mit Folsäure angereicherten Salami über die Dauer von wenigstens 3 Wochen hinweg die Folatkonzentration im Blut signifikant anhebt und im gleichen Zeitraum den Homocysteinlevel signifikant senkt. Nach 6 Wochen der Supplementation erhöhen sich die Folatkonzentrationen im Serum nochmals deutlich, während die bereits abgesenkten Homocysteinkonzentrationen kaum noch weiter sinken. 6 Wochen nach Ende der Supplementation nähern sich die Konzentrationen meist wieder ihren Ausgangswerten. Eine nachhaltige Depotwirkung kann also nicht festgestellt werden und eine Supplementation sollte daher kontinuierlich erfolgen. Die Einbindung einer mit Folsäure angereicherten Rohwurst in eine normale Diät kann zur kontinuierlichen Versorgung mit Folaten einen sehr guten Beitrag leisten.

7 SUMMARY

In general, the uptake of folates by the German population is considered to be well below nutritional recommendations. This is particularly true for the parts of the population preferring meat and sausage products; they have been shown to have pronounced deficits in their folate supplies. Therefore, it would seem highly useful to supplement a well-accepted type of food with higher amounts of folic acid. In this context, a summer-sausage with a high folate concentration was developed: this representing a high quality product of a salami form (Folsami[®], Pat. Nr. EP 1 601 257 B1).

Subsequently, this folate-supplemented salami was tested in a prospective clinical trial. Specifically, the study included 166 healthy individuals, which consumed five 50g portions of Folsami per week, for 6 weeks. An additional 6-week washout period was employed, too. All participants had to both, journal their nutrition intake behaviors over 7 days, and document their general eating and living habits. It should be noted, that compared to the general German population, this study group had an overrepresentation of younger females, whereas the group of both, older females and males, was underrepresented. It should be noted that the chosen reason for this unequal distribution was due to the high participation of students: yet, these younger females could also face issues of low folate supplementation during subsequent pregnancies. In the employed double blind experimental design, one-half of the participants received a placebo. It should be noted that subjects could not distinguish between a folic-supplemented sausage and the non-supplemented placebo sausage. Prior to enrolment, all participants were clearly informed about all steps and risks of the study and a written consent of all participants was obtained.

Individuals were randomly allocated to one of the two study groups (test group with folate-supplementation $n = 89$, control group without supplementation $n = 77$). The participating 61 men had an average age of 33 years; the 105 women had an average age of 28.7 years; 134 participants were under 45 years of age; 32 individuals

were older than 45 years; and 29 participants were tobacco smokers, whereas the remaining 137 were not.

From each participant, at four time points, blood samples were drawn and subsequently both, the folate and homocysteine concentrations were assessed. Additionally, from these blood samples, various standardized blood parameters were monitored. Furthermore, questionnaires were utilized to track the relative perceptions of this subject pool relative to the study design, implementation and compliance.

A subject's first study session was also their introductory investigation. It was also during these sessions that individuals were assigned into the test groups (folate-supplemented salami) and the control group (not supplemented salami, placebo). The second study session was 3 weeks later, the 3rd session 6 weeks after the beginning of the salami intake. Finally, the final or fourth study session took place 6 weeks after the end of dietary supplementation and/or the placebo period (washout).

Statistical analyses were performed using PASW Statistics (Predictive Analytics Software) Version 18 (IBM – SPSS Statistics, New York). For the transformations and evaluations of the nutritional uptake protocols, the PRODI program, version 5.3, was used (PRODI, v 5.3, Firma Nutri-Science GmbH, D-77756 Hausach).

The following results were obtained:

1. The supplementation of folate gave the summer sausage several advantages in respect to shorter ripening periods, better color stability and longer shelf lives. It was considered that the costs for the folate supplementation were widely compensated by better technological results. Further, the sensorial quality of the supplemented salami corresponded with the highest standards in this category of meat products.
2. The folate and homocysteine concentrations at the first study session elicited a normal distribution and confirmed already established data.
3. In cases of identified higher folate levels at the beginning of the study, these were well associated with lower homocysteine levels.

4. At the beginning of the study (initial session), women were found to elicit 20 % higher blood folate concentrations compared to men. Thus, as expected, men then elicited 18 % higher homocysteine concentrations than women (which are considered as less favorable).
5. All clinical blood parameters were well within 99 % of the established normal ranges. Importantly, folate supplementation did not cause any significant change in the standardized blood parameters.
6. The dietary ingestion of folate-supplemented salami increased the folate concentrations in the blood even after 3 weeks by 26 %, and subsequently at the 6 week time point levels were elevated by 239 %. As expected at these same time points, the homocysteine concentrations dropped accordingly: at 3-weeks by 17 % and at the 6-week time point by a total of 19 %. These plasma concentrations for the supplementation group significantly differed at both the 3 and 6 weeks' time points from the control (placebo) group.
7. At the end of the washout, (i.e., 6 weeks after the end of the supplementation) the folate as well as the homocysteine concentrations trended back to their initial values. Yet, at this time point the folate concentrations within the supplementation group were still significantly higher as compared to those within the placebo group. No significant differences were found between groups for their homocysteine levels.
8. The relative correlations between folate and homocysteine concentrations were at all dates found to be negative. The measured and calculated variation was rather high and the coefficients of correlation subsequently rather low ($r < -0,46$). This likely was due to high degrees of individual variations in innate blood levels and an individual's relative response to supplementation.
9. For all participating individuals, a normal nutrition diet of folate was calculated to be 174.05 μg per day (calculated according to the PRODI program, without supplementation of the enriched sausage). This is less than half of the recommended daily supplementation of 400 μg per day.
10. The ingestion of a weekly 250 g of a folate-supplemented sausage (Folsami) resulted in an additional folate uptake of 285.71 μg : i.e., an increase of the folate blood levels from 11.19 ng/ml to 38.01ng/ml., while at the same time a reduction in homocysteine levels from 11.41 $\mu\text{mol/l}$ to 9.20 $\mu\text{mol/l}$ was observed.

11. The increases within folate blood levels after supplementation was found to be highly dependent on gender: i.e., males over 6 week ingestion phase, elicited an increase of 14.34 ng/ml, whereas during this same time period women had an increase of 33.59 ng/ml (a two fold increase). Such pronounced differences in the reaction of a folate supplementation have not been previously been reported. In contrary, because of the smaller decreases in the homocysteine concentrations during the 6 week of supplementation, this was found to be independent of gender.
12. For our study groups, the average age was 30.4 years, as such the participants were generally young, yet, age per se had no significant influence on the relative homocysteine concentrations (it was noted that the younger participants trended to elicit somewhat lower homocysteine levels. In contrast, initially there were significant differences between younger and older participants in their relative folate blood concentrations, which then normalized by the end of the study. It was noted that the older participants started with lower folate blood concentrations than their younger counterparts.
13. A dependency was identified for the folate concentrations relative to age: Young women elicited the greatest responses to supplementation with the highest increases in the folate blood concentrations; whereas elderly females show only minor increases after supplementation. Also in males, folate supplementation resulted in much higher concentration in those younger.
14. Smokers initially elicited significant lower folate concentrations than the non-smokers; the homocysteine concentrations of smokers were initially slightly, but not significant elevated compared to non-smokers. Yet, when data from 4 sample series were pooled this revealed significant higher homocysteine levels for smokers (i.e., ANOVA including all data).
15. The folate supplementation over a 6-week period induced a more pronounced homocysteine level lowering effect in non-smokers than in smokers.
16. Overall, the individualized reactions to a folate supplementation, calculated as the difference between starting level and final concentration after 6 weeks of supplementation, showed large variations and were thus considered strongly dependent on a given persons inherent.

17. A relatively high inherent level of serum folates seems to foster subsequent stronger increases of the serum folate concentrations associated with supplementation; and greater decreases post-supplementation.
18. Individuals with relatively low inherent serum folate levels, subsequently after supplementation elicited greater decreases of their homocysteine serum levels.
19. Positively rated decreases of an individual's serum homocysteine level were more sustained in those subjects with higher inherent folate levels relative to those with lower inherent levels.
20. In individuals whose inherent homocysteine levels were higher (or more unfavorable), they elicited the greatest response to a folate supplementation. In other words, the supplementation responses were highly individualized relative to one's inherent serum homocystein.

Overall the results of this study indicate that the regular consumption of folate-enriched salami should induce significant increases in ones serum folate levels and significant decreases of the serum homocysteine levels; already after 3 weeks. Note that, after the full 6 weeks of Folsami supplementation, the serum folate concentrations were again found to be significantly increased; whereas the already lowered serum homocysteine levels did not decrease appreciable further. Subsequently, 6 weeks post-supplementation, the concentrations of both serum folate and of serum homocysteine returned near to the levels they were at the beginning of the trial. In other words, a sustained response was not observed, hence effective folate supplementation need to be provided on a continuous basis.

Finally, the potentially beneficial incorporation of a folate into readily available food sources as summer sausage could be utilized as a mean to significantly ameliorate folate deficiencies.

Literaturverzeichnis

Ahn, E.; Kapur, B.; Koren, G. (2005): Study on circadian variation in folate pharmacokinetics. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology* Vol 12 (1) Winter 2005

Alfthan, G.; Laurinen, M.S.; Valsta, L.M.; Pastinen, T.; Aro, A. (2003): Folate intake, plasma folate and homocysteine status in a random Finnish population. *European Journal of Clinical Nutrition* 57, 81-88

Almandori, G.; Bussu, F.; Navarra, P.; Galli, J.; Paduletti, G.; Giardina, B.; Maurizi, M. (2006): Pilot Phase IIA Study for Evaluation of the Efficiency of Folic Acid in the Treatment of Laryngeal Leucoplakia. *Cancer*, 107, 328-36

Alpert, J.E.; Fava, M.F. (1997): Nutrition and depression: The role of folate. *Nutrition Reviews* 55, 145-149

Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit (2007): Stellungnahme zur Fragestellung „Kann Folsäure Darmkrebs verursachen?“. URL: http://www.ak-folsaeure.de/bauteile/texte/Stellungnahme_Folsaeure_und_Darmkrebs.pdf (25.03.2010)

Baerlocher, K.; Eichholzer, M.; Lüthy, J.; Moser, U.; Tönz, O. (Bundesamt für Gesundheit Schweiz) (2002): Folsäure: Expertenbericht der Eidgenössischen Ernährungskommission zur Prophylaxe von Neuralrohrdefekten, Bern

Bässler, K.-H.; Golly, I.; Loew, D.; Pietrzik, K. (2002): Vitamin-Lexikon. Urban & Fischer, München, Jena, 2002

Bartsch, S. (2008): Essstile von Männern und Frauen – Der Genderaspekt in der Gesundheitsprävention und -beratung. *Ernährungs-Umschau* 11/08, 672-680

Berry, R.J.; Bailey, L.; Mulinare, J.; Bower, C. (2010): Folic Acid Working Group: Fortification of flour with folic acid. *Food & Nutrition Bulletin*, (1 Suppl): S22-35

BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung (Hg.) (2006): Jod, Folsäure und Schwangerschaft. Merkblatt für Ärzte. Berlin

Biesalski, H.K.; Fürst, P.; Kasper, H.; Kluthe, R.; Pöler, W.; Puchstein, C.; Stähelin, H.B. (1999): Ernährungsmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Bønna, K.H.; Njølstad, I.; Ueland, P.M.; Schirmer, H.; Tverdal, A.; Steigen, T.; Wang, H.; Nordehaug, J.E.; Arensen, E.; Rasmussen, K., NORVIT Trial Investigators (2006): Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 354 (15), 1578-1588

Botto, L.D.; Khoury, M.J.; Mulinare, J. (1996): Periconceptional use of vitamins and the prevention of conotruncal heart defects: evidence from a population-based case-control study. *Pediatrics*, 98, 911-917

Boushey, C.J.; Beresford, S.A.A.; Omenn, G.S.; Motulsky, A.G. (1995): A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *The Journal of the American Medical Association* 274, 1049-1056

Brattstrom, L.; Lindgren, A.; Israelsson, B.; Andersson, A.; Hultberg, B. (1994): Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middleaged and elderly subjects. *Journal of Internal Medicine*. 236, 633-641

Bremner, W.F.; Holmes, E.W.; Kanabrocki, E.L.; Hermida, R.; Ayala, D.; Garbincius, J.; Third, J.L.H.C.; Ryan, M.D.; Johnson, M.; Foley, S.; Shirazi, P.; Nemchausky, B.A.; Scheving, L.E. (2000): Circadian Rhythm of Serum Total Homocysteine in Men. *The American Journal of Cardiology* Vol. 86 November 15

Brönstrup, A. (2007): Folat und Folsäure. Herausforderungen für die Praxis. *Ernährungs-Umschau* Heft 9, 538-544

Brönstrup, A.; Hages, M.; Prinz-Langenohl, R.; Pietrzik, K. (1998): Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B₁₂ on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 68, 1104-1110

Brouwer, I.A.; van Dusseldorp, M.; Thomas, C.M.G.; Duran, M.; Hautvast, J.G.A.J.; Eskes, T.K.A.B.; Steegers-Theunissen, R.P.M. (1999): Low dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentration: a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 69, 99-104

Buchecker, K. (2008): Fragen & Antworten. Sensorik. Behr's Verlag Hamburg

Bühl, A. (2008): SPSS 16. Einführung in die moderne Datenanalyse. Pearson Studium, München

Burger, M.; Weißenborn, A.; Klemm, C.; Przyrembel, H.; Mensink, G. (2004): Möglichkeiten zur Verbesserung der Folatversorgung – Eine Mehlanreicherung auch für Deutschland? *Ernährungs-Umschau* 51, Heft 8, 318-324

Burghardt, W. (2007): Ernährung des alten Menschen. *Ernährungs-Umschau* Heft 12, 744-747

Busch-Stockfisch, M. (2010): Praxishandbuch Sensorik in der Produktenwicklung und Qualitätssicherung. Behr's Verlag

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (1991): Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects – 1983-1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 40, 513-516.

Choi, S.W.; Mason, J.B. (2002): Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *Journal of Nutrition* 132, 2413S-2418S

Christen, W.G.; Glynn, R.J.; Chew, E.Y.; Albert, C.M.; Manson, J. (2009): Folic Acid, Pyridoxine, and Cyanocobalamin Combination Treatment and Age-Related Macular Degeneration in Women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Archives of Internal Medicine* 23, 169 (4), 335-341

Clarke, R.; Halsey, J.; Lewington, S.; Lonn, E.; Armitage, J.; Manson, J.E.; Bønna, K.H.; Spence, D.; Nygård, O.; Jamison, R.; Gaziano, J.M.; Guarino, P.; Bennett, D.; Mir, F.; Peto, R.; Collins, R. (2010): Effects of Lowering Homocysteine Levels with B Vitamins on Cardiovascular Disease, Cancer, and Cause-Specific Mortality: Metaanalysis of 8 randomized trials involving 37.485 individuals. *Archives of Internal Medicine* 170 (18), 1622-1630

Cole, B.C.; Baron, J.A.; Sandler, R.S.; Haile, R.W.; Ahnen, D.J.; Bresalier, R.S.; McKeown-Eyssen, G.; Summers, R.W.; Rothstein, R.I.; Burke, C.A.; Snover, D.C.; Church, T.R.; Allen, J.I.; Robertson, D.J.; Beck, G.J.; Bond, J.H.; Byers, T.; Mandel, J.S.; Mott, L.A.; Pearson, L.H.; Barry, E.L.; Rees, J.R.; Marcon, N.; Sailbil, F.; Ueland, P.M.; Greenberg, E.R.; for the Polyp Prevention Study Group (2007): Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas. A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 297, 2351-2359

Czeizel, A.E.; Dudas, I. (1992): Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England Journal of Medicine* 327, 1832-1835

DACH (Hg): Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE); Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGD); Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SVE) (2000): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt a.M., Umschau/Braus

De Bree, A.; Verschuren, W.M.M.; Blom, H.J.; Kromhout, D. (2001): Lifestyle Factors and Plasma Homocysteine Concentrations in a General Population Sample. *American Journal of Epidemiology* 154,150-154

De Lau, L.M.L.; Refsum, H.; Smith A.D.; Johnston, C.; Breteler, M.M.B. (2007): Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 86 (3); 728-734

Den Heijer, M.; Brouwer, I.A.; Bos, G.M.J.; Blom, H.J.; van der Put, N.M.J.; Spaans, A.P.; Rosendaal, F.R.; Thomas, C.M.G.; Haak, H.L.; Wijermans, P.W.; Gerrits, W.B.J. (1998): Vitamin Supplements Reduces Blood Homocysteine Levels: A Controlled Trial in Patients with venous Thrombosis and Healthy Volunteers. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 18, 356-361

Derndorfer, E. (2008): Lebensmittelsensorik. Facultas Verlags- und Buchhandels-AG, Wien

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) (2008): Ernährungsbericht 2008, Bonn

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) (2004a): Ernährungsbericht 2004, Bonn

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) (2004b): DGE-Ernährungskreis - Lebensmittelmengen, URL: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=415> (06.03.2010)

Deutscher Fleischerverband Geschäftsbericht (2010): Verzehr von Fleischerzeugnissen, URL: http://www.fleischerhandwerk.de/upload/pdf/GB2010_Verzehr_Fleischerzeugnisse.pdf (22.02.2011)

Dierkes, J.; Jeckel, A.; Ambrosch, A.; Westphal, S.; Luley, C.; Boeing, H. (2001): Factors explaining the difference of total homocysteine between men and women in the European Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam study. *Metabolism* 50, 640-645

Durga, J.; Boxtel, M.P.J.; Schouten, E.; Kok, F.J.; Jolles, J.; Katan, M.B.; Verhoef, P. (2007a): Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial. *The Lancet* 369 (9557), 208-216

Durga, J.; Verhoef, P.; Anteunis, L.J.C.; Kok, F.J. (2007b): Effects of Folic Acid Supplementation on Hearing in Older Adults. A randomized, controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, Vol 146, Number 1

Duthie, S.J. (2010): Folate and Cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, SSIEM and Springer

Eichholzer, M.; Lüthby, J.; Moser, U.; Fowler, B. (2001): Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: The epidemiological evidence. *Swiss Medical Weekly* 131, 539-549

Ericson, U.; Sonestedt, E.; Gullberg, B.; Olsson, H.; Wirfält, E. (2007): High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. *American Journal of Clinical Nutrition* 86, 434-443

Ericson, A.; Kallen, B.; Aberg, A. (2001): Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple birth in Sweden. *Twin Research and Human Genetics* 4, 63-66

Eussen, S.J.; Vollset, S.E.; Igland, J.; Meyer, K.; Fredriksen, A.; Ueland, P.M.; Jenab, M.; Slimani, N.; Boffetta, P.; Overvad, K.; Tjønneland, A.; Olsen, A.; Clavel-Chapelon, F.; Boutron-Ruault, M.C.; Morois, S.; Weikert, C.; Pischon, T.; Linseisen, J.; Kaaks, R.; Trichopoulou, A.; Zilis, D.; Katsoulis, M.; Palli, D.; Berriño, F.; Vineis, P.; Tumino, R.; Panico, S.; Peeters, P.H.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; van Duijnhoven, F.J.; Gram, I.T.; Skeie, G.; Lund, E.; González, C.A.; Martínez, C.; Dorronsoro, M.; Ardanaz, E.; Navarro, C.; Rodriguez, L.; Van Gulpen, B.; Palmqvist, R.; Manjer, J.; Ericson, U.; Bingham, S.; Khaw, K.T.; Norat, T.; Riboli, E. (2010): Plasma folate, related genetic variants, and colorectal cancer risk in EPIC. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 19(5), 1328-1340

EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) (2003): Safe upper levels for vitamins and minerals. URL: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/vitmin2003.pdf> (30.07.2011)

Fava, M.; Borus, J.S.; Alpert, J.E.; Nierenber, A.A.; Rosenbaum, J.F.; Bottiglieri, T. (1997): Folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in major depressive disorders. *The American Journal of Psychiatry* 154, 426-428

FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2003): Study: no link between folic acid and twins. *FDA Consumer* 37, 8

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg: Folsäure – Lehrmaterial für den Unterricht. Ausführliche Informationen für den Unterricht. URL: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/images/stories/ErlaeuterungenFolsaeure.pdf> (12.09.2009)

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg. 2010: Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2009

Figueiredo, J.C.; Grau, M.V.; Haile, R.W.; Sandler, R.S.; Summers, R.W.; Bresalier, R.S.; Burke, C.A.; McKeown-Eyssen, G.E.; Baron, J.A. (2009): Folic Acid and Risk of Prostate Cancer: Results From a Randomized Clinical Trial. *The Journal of National Cancer Institut*, 101, 432-435

Frank, A.; Hagen, M. (2000): Die Bedeutung der Folsäure bei der Prävention von Arteriosklerose und Neuralrohrdefekten. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 25, 147-150

Ganji, V.; Kafai, M.R. (2009): Hemoglobin and hematocrit values are higher and prevalence of anemia is lower in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period in US adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 89, 363-371

Ganji, V.; Kafai, M.R. (2003): Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Clinical Nutrition* 77, 826-833

Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2010). URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/i/6844478/326/D/-/14138420 (23.02.2010)

Giovannucci, E. (2002): Epidemiologic Studies of Folate and Colorectal Neoplasia: a Review. *The Journal of Nutrition* 132, 2350S-2355S

Giovannucci, E.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Hunter, D.J.; Fuchs, C.; Rosner, B.A.; Speizer, F.E.; Willett, W.C. (1998): Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurse's Health Study. *Archives of Internal Medicine* 129, 517-524

Gong, Z.; Holly, E.A.; Bracci, P.M. (2009): Intake of folate, vitamins B₆, B₁₂ and methionine and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 20(8), 1317-1325

Graham, I.M.; Daly, L.E.; Refsum, H.M.; Robinson, K. et al. (1997): Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *The Journal of the American Medical* 277, 1775-1781

Guttormsen, A.B.; Schneede, J.; Fiskerstrand, T.; Ueland, P.M.; Refsum, M. (1994): Plasma Concentrations of Homocysteine and Other Aminothiols Compounds Are Related to Food Intake in Healthy Human Subjects. *Journal of Nutrition* 124, 1934-1941

Hatzis, C.M.; Bertisias, G.K.; Linardakis, M.; Scott, J.M.; Kafatos, A.G. (2006): Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in healthy adult population in Crete, Greece: a cross-sectional study. *Nutrition Journal* 5,5

Hayes, C.; Werler, M.M.; Willett, W.C.; Mitchell, A.A. (1996): Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *American Journal of Epidemiology* 143, 1229-1234

Hertfelder, H.J.; Gnida, C.; Pötzsch, B.; Hanfland, P. (2004): MTHFR-Polymorphism C677T – Sinn und Unsinn der Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*. Jg. 101. Heft 46, A3101-A3105

Hickling, S.; Hung, J.; Knuiman, M.; Jamrozik, K.; McQuillan, B.; Beilby, J.; Thompson, P. (2005): Impact of voluntary folate fortification on plasma homocysteine and serum folate in Australia from 1995 to 2001: a population based cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59, 371-376

Hirsch, S.; De la Maza, P.; Barrera, G.; Gattas, V.; Petermann, M.; Bunout, D. (2002): The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B₁₂ deficiency in elderly people. *Journal of Nutrition* 132, 289-291

Hoffbrand, A.V.; Pettit, J.E.; Moss, P.A.H.; Hoelzer, D. (2003): Grundkurs Hämatologie, Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien

Holmes, T.; Gates, G.E. (2003): The effect of fortified breakfast cereal on plasma homocyst(e)ine concentrations in healthy older men already consuming a folate fortified diet. *Nutrition Research* 23, 435-449

Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration (1998): Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *British Medical Journal* Vol. 316, 894-898

Honein, M.A.; Paulozzi, L.J.; Methews, T.J.; Erickson, J.D.; Wong, L.Y.C. (2001): Impact of Folic Acid Fortification of the US Food Supply on the Occurrence of Neural Tube Defects. *The Journal of the American Medical Association*, Vol. 285, No. 23, 2981-2986

Ihara, H.; Watanabe, T.; Aoko, Y.; Nagamura, Y.; Totani, M.; Hashizume, N. (2009): Dietary folate intake and serum folate status in Japanese women of childbearing age. *Journal of Analytical Bio-Science* Vol. 32, No. 2

III, J.F.G. (2001): Case study: Folate Bioavailability. *Journal of Nutrition* 131, 1376S-1382S

IOM (Institute of Medicine) (2000): Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. *National Academy Press*, Washington D.C.

Jacques, P.F.; Rosenberg, I.H.; Rogers, G.; Selhub, J.; Bowman, B.A.; Gunter, E.W.; Wright, J.D.; Johnson, C.L. (1999a): Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Clinical Nutrition* 69, 482-9

Jacques, P.F.; Selhub, J.; Bostom, A.G.; Wilson, P.W.F.; Rosenberg, I.H. (1999b): The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *The New England Journal of Medicine* 340, 1449-1454

Jacques, P.F.; Bostom, A.G.; Wilson, P.W.F.; Rich, S.; Rosenberg, I.H.; Selhub, J. (2001): Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *American Journal of Clinical Nutrition* 73, 613-621

James, S.J.; Pogribna, M.; Pogribny, I.P. ; Melnyk, S.; Hine, R.J.; Gibson, J.B.; Yi, P.; Tafoya, D.L.; Swenson, D.H.; Wilson, V.L.; Gaylor, D.W. (1999): Abnormal

folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 495-501

Kamphuis, M.H.; Geerlings, M.I.; Grobbee, D.E.; Kromhout, D. (2008): Dietary intake of B6-9-12 vitamins, serum homocysteine levels and their association with depressive symptoms: the Zutphen Elderly Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 62, 939-945

Keagy, P.M.; Shane, B.; Oace, S.M. (1988): Folate bioavailability in humans: effect of wheat bran and beans. *The American Journal of Clinical Nutrition* 47, 80-8

Keim, H. (1999): Fachwissen Technologie. Modernes Fleischerhandwerk 2. Deutscher Fachverlag, Frankfurt am Main

Kelly, P.; McPartlin, J.; Goggins, M.; Weir, D.G.; Scott, J.M. (1997): Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *The American Journal of Clinical Nutrition* 65, 1790-1795

Kick, L.; Engelhardt, G. (Bayerisches Staatsministerium der Justiz und für Verbraucherschutz) (2007): Die Rolle des Vitamins Folsäure in der Ernährung. http://www.vis.bayern.de/ernaehrung/ernaehrung/ernaehrung_allgemein/folsaeure.htm (20.01.10)

Kim, Y.-I. (2006): Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 55, 1387-1389

Koletzko, B.; Pietrzik, K. für den Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit (2004a): Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. Teil 1: Folsäure und Gesundheit. *Ernährungs-Umschau* 51, Heft 7, 264-272

Koletzko, B.; Pietrzik, K. für den Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit (2004b): Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. Teil 2: Zufuhrempfehlung, Versorgungslage und Anreicherung von Lebensmitteln. *Ernährungs-Umschau* 51, Heft 8, 313-319

Koletzko, B.; von Kries, R. (1995): Prevention of neural tube defects by folic acid administration in early pregnancy. Joint recommendation of the German Society of Nutrition, Gynecology and Obstetrics, Human Genetics, Pediatrics, Society of Neuropediatrics. *Gynäkologische Geburtshilfliche Rundschau* 35, 2-5

Krawinkel, M.; Brönstrup, A.; Bechthold, A.; Biesalski, H.K.; Boeing, H.; Elmadfa, I.; Heseke, H.; Kroke, A.; Leschik-Bonnet, E.; Oberitter, H.; Stehle, P. (2006a): Strategien zur Verbesserung der Folatezufuhr in Deutschland – Nutzen und Risiken. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. Teil 1: Folateversorgung in Deutschland und Rolle von Folate in der Prävention verschiedener Erkrankungen bzw. Fehlbildungen, *Ernährungs-Umschau* 53 Heft 11, 424-429

Krawinkel, M.; Brönstrup, A.; Bechthold, A.; Biesalski, H.K.; Boeing, H.; Elmadfa, I.; Heseke, H.; Kroke, A.; Leschik-Bonnet, E.; Oberitter, H.; Stehle, P. (2006b): Strategien zur Verbesserung der Folatezufuhr in Deutschland – Nutzen und Risiken. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. Teil 2: Vermehrte Aufnahme folatreicher Lebensmittel versus Zufuhr synthetischer Folsäure aus Nahrungsergänzungsmitteln bzw. angereicherten Grundnahrungsmitteln, *Ernährungs-Umschau* 53 Heft 12, 468-473

Küpper, C. (2008): Ernährung älterer Menschen. Veränderungen im Alter und deren Auswirkungen auf Ernährungsverhalten und Nährstoffbedarf. *Ernährungs-Umschau* Heft 9, 548-558

Lavie, L.; Lavie, P. (2004): Daily rhythms in plasma levels of homocysteine. *Journal of Circadian Rhythms*, 2, 5

Li, D.K.; Daling, J.R.; Mueller, B.A.; Hichok, D.E.; Fantel, A.G.; Weiss, N.S. (1995): Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 6, 212-218

Li, Z.; Gindler, J.; Wang, H.; Berry, R.J.; Li, S.; Correa, A.; Zheng, J.C.; Erickson, J.D.; Wang, Y. (2003): Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple birth: a population-based cohort study. *The Lancet* 361, 380-384

Lin, J.S.; Shen, M.C.; Cheng, W.C.; Tsay, W.; Wang, Y.C.; Lin, B.B.; Hung, M.H. (2002): Age, sex and vitamin status affect plasma level of homocysteine, but hyperhomocysteinaemia is possibly not an important risk factor for venous thrombophilia in Taiwanese Chinese. *British Journal of Haematology* 117, 159-163

Liptay-Reuter, I.; Ptach, C. (1998): Sensorische Methoden und ihre statistische Auswertung. Verlag für Nahrung, Gesundheit, Vitalität, Dexheim

Lonn, E.; Yusuf, S.; Arnold, M.J.; Sheridan, P.; Pogue, J.; Micks, M.; McQueen, M.J.; Probstfield, J.; Fodor, G.; Held, C.; Genest, J. (2006): Homocysteine

Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. The Heart Outcomes Prevention (HOPE) 2 Investigators. *The New England Journal of Medicine*; 354

Lussier-Cacan, S.; Xhignesse, M.; Pilot, A.; Selhub, J.; Davignon, J.; Genest, J. (1996): Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *The American Journal of Clinical Nutrition* 64, 587-593

Malinow, M.R.; Bostom, A.G.; Krauss, R.M. (1999): Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular disease. Statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 99, 178-182

Malinow, M.R.; Duell, P.B.; Hess, D.L.; Anderson, P.H.; Kruger, W.D.; Phillipson, B.E.; Gluckman, R.A.; Block, P.C.; Upson, B.M. (1998): Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by Breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 338, No.15, 1009-1015

Marangon, K.; Herbeth, B.; Lecomte, E.; Paul-Dauphin, A.; Grolier, P.; Chancerelle, Y.; Artur, Y.; Siest, G. (1998): Diet, antioxidant status and smoking habits in French men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 67, 231-239

Maruti, S.; Ulrich, C.M.; White, E. (2009): Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89, 624-633

Mason, J.B.; Dickstein, A.; Jacques, P.F.; Haggarty, P.; Selhub, J.; Dallal, G.; Rosenberg, I.H. (2007): A Temporal Association between Folic Acid Fortification and an Increase in Colorectal Cancer Rates May Be Illuminating Important Biological Principles: A Hypothesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 16(7),1325-1329

Mathews, T.J.; Honein, M.S.; Erickson, J.D. (2002): Spina bifida and anencephaly prevalence – United States, 1991-2001. *MMWR Recommendation and Reports* 51, 9-11

Max Rubner Institut und Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2008): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2, URL: http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf (21.01.2010)

Medizinisch-Diagnostisches Labor Halle, Befundberichte

Morris, M.S.; Jacques, P.F.; Selhub, J.; Rosenberg, I.H. (2000): Total homocysteine and Estrogen Status Indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 152, No. 2

Morris, M.S.; Jacques, P.F.; Rosenberg, I.H.; 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. *American Journal of Clinical Nutrition* 85, 193-200

Moyers, S.; Bailey, L.B. (2001): Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutrition Review* 59, 215-235

Nährwertkennzeichnungsverordnung (1994). URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/nkv/gesamt.pdf> (23.02.2010)

Neumann, R.; Molnár, P. (1991): Sensorische Lebensmitteluntersuchung – eine Einführung. Fachbuchverlag Leipzig

Nießén, M.; Thölking, S. (2007): Sensorische Prüfverfahren. Anpassung für mittelständische Betriebe. Behr's Verlag Hamburg.

Nygård, O.; Refsum, H.; Ueland, P.M.; Stensvold, I.; Nordrehaug, J.E.; Kvåle, G.; Vollset, S.E. (1997): Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 65, 136-143

Oakley, G.P. (2002): Delaying folic acid fortification of flour. *British Medical Journal* 324, 1348-1349

Pelucchi, C.; Galeone, C.; Talmini, R.; Negri, E.; Parnipel, M.; Franceschi, S.; Montella, M.; La Vecchia, C. (2005): Dietary Folate and Risk of Prostate Cancer in Italy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14(4), 944-948

Persad, V.L.; van den Hof, M.C.; Dubé, J.M.; Zimmer, P. (2002): Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Canadian Medical Association Journal* 167, 241-245

Pietrzik, K. (2009): Ungereimtheiten zu Folsäure und Krebs. Ärzte-Zeitung online. URL: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/prostatakrebs/article/542312/ungereimtheiten-folsaeure-krebs.html> (26.03.2010)

Pietrzik, K.; Hages, M.; Remer, T. (1990): Methodological Aspects in Vitamin Bioavailability Testing. *Journal of Micronutrient Analysis* 7, 207-222

Pietrzik, K.; Prinz-Langenohl, R.; Dierkes, J. (1995): Die Beeinflussung des Homocysteinspiegels durch nutritive Gaben der Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure. *Vitaminspur* 10, 150-154

Planells, E.; Sánchez, C.; Montellano, M.A.; Mataix, J.; Llopis, J. (2003): Vitamins B₆ and B₁₂ and folate status in an adult Mediterranean population. *European Journal of Clinical Nutrition* 57, 777-785

Precht, M.; Kraft, R. (1993): Bio-Statistik 2. Oldenbourg-Verlag GmbH, München, Wien

Precht, M.; Kraft, R.; Bachmeier, M. (2005): Angewandte Statistik. Oldenbourg Verlag GmbH, München, Wien

Presseportal: Arbeitskreis Folsäure und Gesundheit (2009). URL: http://www.presseportal.de/pm/54375/1501399/arbeitskreis_folsaeure_gesundheit (23.02.2010)

Prinz-Langenohl, R.; Bronstrup, A.; Thorand, B.; Hages, B.; Pietrzik, K. (1999): Availability of food folate in humans. *Journal of Nutrition* 129, 913-916

Quinlivan, E.P.; Gregory, J.F. 3rd (2003): Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *American Journal of Clinical Nutrition* 77, 221-225

Ramos, M.I.; Allen, L.H.; Mungas, D.M.; Jagust, W.J.; Haan, M.N.; Green, R.; Miller, J.W. (2005): Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *American Journal of Clinical Nutrition* 82 (6), 1346-1352

Rasmussen, L.B.; Ovesen, L.; Bülow, I.; Knudsen, N.; Laurberg, P.; Perrild, H. (2000): Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *American Journal of Clinical Nutrition* 72, 1156-1163

Ravaglia, G.; Forti, P.; Maioli, F.; Martelli, M.; Servadei, L.; Brunetti, N.; Porcellini, E.; Licastro, F. (2005a): Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer Disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 82 (3), 636-643

Ravaglia, G.; Forti, P.; Maioli, F.; Servadei, L.; Martelli, M.; Brunetti, N.; Bastaglia, L.; Cucinotta, D.; Mariani, E. (2005b): Folate, But not Homocysteine, Predicts the Risk of Fracture in Elderly Persons. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* Vol. 60A, No. 11, 1458-1462

Ravaglia, G.; Forti, P.; Maioli, F.; Muscari, A.; Sachetti, L.; Arnone, G.; Nativio, V.; Talerico, T.; Mariani, E. (2003): Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *American Journal of Clinical Nutrition* 77, 668-673

Ray, J.G.; Meier, C.; Vermeulen, M.J.; Boss, S.; Wyatt, P.R.; Cole, D.E.C. (2002): Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *The Lancet*, Vol. 360. December 21/28, 2047-2048

Refsum, H.; Nurk, E.; Smith, A.D.; Ueland, P.M.; Gjesdal, C.G.; Bjelland, I.; Tverdal, A.; Tell, G.S.; Nygård, O.; Vollset, S.E. (2006): The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease. *Journal of Nutrition* 136, 1731S-1740S

Reynolds, E.; Silleneider, M. (2002): Fortification of flour with folic acid. *British Medical Journal*, 918

Riddell, L.J.; Chisholm, A.; Williams, S.; Mann, J.I. (2000): Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition* 71, 1448-1454

Rimm, E.B.; Willett, W.C.; Hu, F.B.; Sampson, L.; Colditz, G.A.; Manson, J.E.; Hennekens, C.; Stampfer, M.J. (1998): Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *The Journal of the American Medical Association* 279, 359-364

Rösch, C.; Lehmann, R.; Kötz, K.; Steinbicker, V. (1999): Folsäure und Schwangerschaft. *Ernährungs-Umschau* 46, 10-12

Rossi, E.; Hung, J.; Beilby, J.P.; Knuiaman, M.W.; Divitini, M.L.; Bartholomew, H. (2006): Folate Levels and Cancer Morbidity and Mortality: Prospective Cohort Study from Busselton, Western Australia. *Annals of Epidemiology* 16 (3), 206-212

Rychlik, M. (2009): Analytik von Folaten – neue Methoden und aktuelle Folgerungen. *Ernährungs-Umschau* Heft 5, 270-273

Scali, J.; Richard, A.; Gerber, M. (2001): Diet profiles in a population sample from Mediterranean southern France. *Public Health Nutrition*: 4(2), 173-182

SCF (Scientific Committee on Food) (2000): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate. Scientific Committee on Food SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final. URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf

Schabath, M.B.; Spitz, M.R.; Lerner, S.P.; Pillow, P.C.; Hernandez, L.M.; Delclos, G.L.; Grossamn, H.B.; Wu, X. (2005): Case-Control Analysis of Dietary Folate and Risk of Bladder Cancer. *Nutrition and Cancer*, Volume 53, Issue 2, 144-151

Schauder, P.; Ollenschläger, G. (2006): Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie. Urban & Fischer, München, Jena

Schmidt, M. (2006): Die Bedeutung von Homocystein für den Frauenarzt. *Frauenarzt*: 47, Nr. 10, 942-945

Schnyder, G.; Roffi, M.; Flammer, Y.; Pin, R.; Hess, O.M. (2002): Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 288, 973-979

Schorah, C.J.; Devitt, H.; Lucock, M.; Dowell, A.C. (1998): The responsiveness of plasma homocysteine to small increase in dietary folic acid: a primary care study. *European Journal of Clinical Nutrition* 52, 407-411

Schulz, C.; Schmidt, M. (2006): Kinetische Profile von Folsäure im Vergleich: Depotformulierung führt zu konstanteren Serumspiegeln. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*. 102. Jahrgang, Heft 10

Selhub, J.; Jacques, P.F.; Bostom, A.G.; D'Agostino, R.B.; Wilson, P.W.F.; Belanger, A.J., O'Leary, D.H.; Wolf, P.A.; Schaefer, E.J.; Rosenberg, I.C.H. (1995): Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 332, 286-291

Seshadri, S.; Beiser, A.; Selhub, J.; Jacques, P.F.; Rosenberg, I.C.H.; D'Agostino, R.B.; Wilson, P.W.F.; Wolf, P.A. (2002): Plasma homocysteine as a

risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 346, 476-483

Shaw, G.M.; Lammer, E.J.; Wassermann, C.R.; O'Malley, C.D.; Tolarove, M.M. (1995): Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid pericoanceptionally. *The Lancet* 346, 393-396

Shaw, G.M.; Wassermann, C.R.; O'Malley, C.D. (1994): Maternal periconceptual vitamin use and reduced risk of conotruncal and limb defects in California. *Teratology* 49, 372

Shrubsole, M.J.; Jin, F.; Dai, Q.; Shu, X.O.; Potter, J.D.; Herbert, J.R.; Gao, Y.T.; Zheng, W. (2001): Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk: Results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Research* 61, 7136-7141

Smith, A.D.; Kim, Y.I.; Refsum, H. (2008): Is folic acid good for everyone? *The American Journal of Clinical Nutrition* 87:517-33

Stampfer, M.J.; Malinow, M.R.; Willett, W.C.; Newcomer, L.M.; Upson, B.; Ullmann, D.; Tishler, P.V.; Hennekens, C.H. (1992): A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *The Journal of American Medical Association* 268, 877-881

Stanger, O. (2004): Homocystein: Grundlagen, Klinik, Therapie, Prävention. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, München, Bern

Stanger, O.; Herrmann, W.; Pietrzik, K.; Fowler, B.; Geisel, J.; Dierkes, J.; Weger, M. für die D.A.CH.-Liga Homocystein e.V. (2003): Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardivaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *Journal für Kardiologie* (10) 5, 190-196

Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2010): Statistisches Jahrbuch 2010. Für die Bundesrepublik Deutschland mit „Internationalen Übersichten“, Wiesbaden

Stolzenberg-Solomon, R.Z.; Albanes, D.; Nieto, F.J.; Hartmann, T.J.; Tangrea, J.A.; Rautalahti, M.; Selhub, J.; Virtamo, J.; Taylor, P.R. (1999): Pancreatic cancer risk and nutrition related methyl-group availability indicators in male smokers. *The Journal of the National Cancer Institute* 91, 535-541

Stover, P.J. (2004): Physiology of Folate and Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrition Reviews*. 62, 6

Strandhagen, E.; Landaas, S.; Thelle, D.S. (2003): Folic acid supplement decreases the homocysteine increasing effect of filtered coffee. A randomised placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition* 57, 1411-1417

Subar, A.F.; Harlan, L.C.; Mattson, M.E. (1990): Food and nutrient intake differences between smokers and non-smokers in the USA. *American Journal of Public Health* 80, 1323-1329

Sweeney, M.R.; McPartlin, J.; Scott, J. (2007): Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolized folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 7, 41

Sweeney, M.R.; Staines, A.; Daly, L.; Traynor, A.; Daly, S.; Bailey, S.W.; Alverson, P.B.; Ayling, J.E.; Scott, J.M. (2009): Persistent circulation unmetabolized folic acid in a setting of liberal voluntary folic acid fortification. Implications for further mandatory fortification? *BMC Public Health*, 9, 295

Tapola, N.S.; Karvonen, H.M.; Niskanen, L.K.; Sarkkinen, E.S. (2004): Mineral water fortified with folic acid, vitamin B₆, B₁₂, D and calcium improves folate status and decreases plasma homocysteine concentration in men and women. *European Journal of Clinical Nutrition* 58, 376-385

Thompson, J.R.; Fitz Gerald, P.; Willoughby, M.L.N.; Armstrong, B.K. (2001): Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *The Lancet* 358, 1935-1940

Tönz, O. (2002): Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäureprophylaxe. *Schweizerisches Medizinisches Forum* (13), 303-310

Tolarova, M.; Harris, J. (1995): Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 51, 71-78

Toole, J.F.; Malinow, M.R.; Chambless, L.E.; Spence, J.D.; Pettigrew, L.C.; Howard, V.J.; Sies, E.G.; Wang, C.H., Stampfer, M. (2004): Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 291 (5), 565-575

Troen, A.M.; Mitchell, B.; Sorensen, B.; Wener, M.H.; Johnston, A.; Wood, B.; Selhub, J.; McTiernan, A.; Yasui, Y; Oral, E.; Potter, J.D.; Ulrich, C.M. (2006): Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women. *Journal of Nutrition* 136, 189-194

Tucker, K.L.; Mahnken, B.; Wilson, P.W.F.; Jaques, P.; Selhub, J. (1996a): Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risk for the elderly population. *The Journal of the American Medical Association* 276, 1879-1185

Tucker, K.L.; Selhub, J.; Wilson, P.W.F.; Rosenberg, I.H. (1996b): Dietary Intake Pattern Relates to Plasma Folate and Homocysteine Concentrations in the Framingham Heart Study. *Journal of Nutrition* 126, 3025-3031

Ubbink, J.B.; Vermaak, W.J.H.; van der Merwe, A.; Becker, P.J. (1992): The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clinica Chimica Acta* 207, 119-128

Ueland, P.M.; Hustad, S. (2008): Homocysteine and Folate Status in an Era of Folic Acid Fortification: Balancing Benefits, Risks, and B-vitamins. *Clinical Chemistry* 54:5, 779-781

Van Meurs, J.B.J.; Dhonukshe-Rutten, R.A.M.; Pluijm, S.M.F.; van der Klift, M.; de Jonge, R.; Lindemann, J.; de Groot, L.C.P.G.M.; Hofmann, A.; Witteman, J.C.M.; van Leeuwen, J.P.T.M.; Breteler, M.M.B.; Lips, P.; Pols, H.A.P.; Uitterlinden, A.G. (2004): Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *The New England Journal of Medicine* 350, 2033-2041

Van Rooij, I.A.L.M.; Vermeij-Keers, C.; Kluijtmans, L.A.J.; Ocké, M.C; Zielhuis, G.A; Goorhuis-Brouwer, S.M.; van der Biezen, J.; Kuijpers-Jagtman, A.; Steegers-Theunissen R.P.M. (2003): Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *American Journal of Epidemiology* 157, 583-591

Verhoef, P.; Pasman, W.J.; van Vliet, T.; Urgert, R.; Kaan, M.B. (2002): Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, 1244-1248

Wald, N. (2004): Folic acid and the Prevention of Neural Tube Defects. *The New England Journal of Medicine* (350) 2, 101-103

Wald, D.S.; Law, M.; Morris, J.K. (2002): Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *British Medical Journal* 325, 1202-1206

Wald, D.S.; Bishop, L.; Wald, N.J.; Law, M.; Hennessy, E.; Weir, D.; McPartlin, J.; Scott, J. (2001): Randomized Trial of Folic Acid Supplementation and Serum Homocysteine Levels. *Archives of Internal Medicine* 161, 695-700

Ward, M.; McNulty, H.; McPartlin, J.; Strain, J.J.; Weir, D.G., Scot, J.M. (1997): Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *QJM: An International Journal of Medicine* 90, 519-524

Weißborn, A.; Burger, M., Mensink, G.B.M.; Klemm, C.; Sichert-Hellert, W.; Kersting, M.; Przyrembel, H. für das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2005): Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Berlin

Williams, L.J.; Mai, C.T.; Edmonds, L.D.Shaw, G.M.; Kirby, R.S.; Hobbs, C.A.; Sever, L.E.; Miller, L.A.; Meaney, F.J.; Levitt, M. (2002): Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 66, 33-39

Wisemann, M. (2004): SPSS für Windows: Eine Einführung. Skriptum, Leibniz – Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München

Wiseman, M. (2010): SPSS Special Topics: Einige Grundbegriffe der Statistik, Maschinenskript, Leibniz-Rechenzentrum, München

Wright, A.J.A.; Dainty, J.R.; Finglas, P.M. (2007): Folic acid metabolism in human subjects revisited: potential implications for proposed mandatory folic acid fortification in the UK. *British Journal of Nutrition* 98, 667-675

Wright, A.J.A.; Finglas, P.M.; Southon, S. (2001): Proposed mandatory fortification of the UK diet with folic acid: have potential risks been underestimated. *Trends Food Science & Technology* 12, 313-321

Zhang, S.; Hunter, D.J.; Hankinson, S.E.; Giovannucci, E.L.; Rosner, B.A.; Colditz, G.A.; Speizer, F.E.; Willett, W.C. (1999): A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *The Journal of the American Medical Association* 281, 1632-1637

Zhu, U.; Manson, J.; Shi, Y.; Hu, Y.; Li, R.; Wahg, M.; Zhou, Y.; Jin, G.; Xie, Y.; Wu, G.; Xia, D.; Qian, Z.; Sohg, H.; Zhang, L.; Russell, R.; Xiao, S. (2003): The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chinese Medical Journal* 116, 15-19

Fotonachweis

Abb. 2 (Spina bifida bei einem Neugeborenen)

Holl/Nimmervoll Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz

http://www.welldone.at/welldone_deb/upload/1556_Spina%20Bifida%203.JBG.JPG

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Alk.	Alkohol
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMI	Body Mass Index
d	Tag
DACH (D-A-CH)	Deutschland, Österreich, Schweiz
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DIN	Deutsches Institut für Normung
dl	Deziliter
DLG	Deutsche Landwirtschafts-Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
EG	Europäische Gemeinschaft
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals
fl	Femtoliter
FS/Fs	Folsäure/Folat/Folatkonzentration
Fs1	Folatspiegel zum Untersuchungstermin 1 (Ausgangswert)
Fs2	Folatspiegel zum Untersuchungstermin 2 (3 Wochen nach Supplementation oder Placebo)
Fs3	Folatspiegel zum Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation oder Placebo)
Fs4	Folatspiegel zum Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Supplementations- oder Placeboende)
FNB	Food and Nutrition Board
g	Gramm
Gpt	Giga-Parts
HC/Hc	Homocystein/Homocysteinkonzentration
Hc1	Homocysteinspiegel zum Untersuchungstermin 1 (Ausgangswert)

Hc2	Homocysteinspiegel zum Untersuchungstermin 2 (3 Wochen nach Supplementation oder Placebo)
Hc3	Homocysteinspiegel zum Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation oder Placebo)
Hc4	Homocysteinspiegel zum Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Suppletions- oder Placeboende)
ISO	International Organization for Standardization
kg	Kilogramm
KH	Kohlenhydrate
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (mittleres korpuskuläres Hämoglobin)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration)
MCV	Mean Cell Volume (mittleres Erythrozyteneinzelvolumen)
m	Meter
mg	Milligramm
mmol	Millimol
ml	Milliliter
MwSt	Mehrwertsteuer
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NIR-Spektroskopie	Nahinfrarot-Spektroskopie
Nr.	Nummer
o.	ohne
p	pico
PASW	Predictive Analytics Software
Prot.	Proteine
PTA	Pteroylmonoglutaminsäure
r	Korrelationskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SCF	Scientific Committee on Food

SK	Starterkultur
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tera
T1	Untersuchungstermin 1 (Ausgangswert)
T2	Untersuchungstermin 2 (3 Wochen nach Supplementation oder Placebo)
T3	Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation oder Placebo)
T4	Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Ende Supplementation oder Placebo)
Tab.	Tabelle
VK	Variationskoeffizient (Standardabweichung dividiert durch Mittelwert x 100)
VO	Verordnung
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
2-AFC-Test	2-Alternative-Forced-Choice-Test

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Folatgehalte ausgewählter Lebensmittel	8
Tabelle 2:	Zufuhrempfehlungen für Folsäure (Nahrungsfolat) (nach DACH-Referenzwerten 2000)	17
Tabelle 3:	Messbereiche und Grenzwerte der Parameter des kleinen Blutbildes	38
Tabelle 4:	Termingebundene Anweisungen an und Aufgaben für die Probanden	42
Tabelle 5:	Interpretation der Korrelationskoeffizienten	46
Tabelle 6:	Irrtumswahrscheinlichkeiten (p)	48
Tabelle 7:	Zusammensetzung der Probanden	58
Tabelle 8:	Verteilung des BMI auf Geschlecht und Alter	61
Tabelle 9:	Häufigkeiten zur Aufnahme folsäureangereicherter Lebensmittel	63
Tabelle 10:	Daten der alimentären Folataufnahme vor und nach der Datenbereinigung	65
Tabelle 11:	Folatkonzentrationen (ng/ml) im Serum von Kontroll- und Testgruppe	67
Tabelle 12:	Homocysteinwerte im Serum von Kontroll- und Testgruppe	68
Tabelle 13:	Energie-, Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett-, Alkohol- und Folataufnahme mit der Nahrung in Kontroll- und Testgruppe	69
Tabelle 14:	Ergebnisse der Untersuchungen des kleinen Blutbildes in der Kontroll- und Testgruppe	72
Tabelle 15:	Blutglukosewerte der Kontroll- und Testgruppe	74
Tabelle 16:	Vergleich der Folatspiegel zwischen Test- und Kontrollgruppe zu 4 Terminen	78
Tabelle 17:	Vergleiche des Homocysteinspiegels zu unterschiedlichen Untersuchungsterminen bei Folsäure-Supplementierung durch „Folsami“ in der Testgruppe	80
Tabelle 18:	Beziehungen (r) zwischen Folat (Fs)- und Homocysteinwerten (Hc) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe	82
Tabelle 19:	Beziehungen (r) zwischen Folat (Fs)- und Homocysteinwerten (Hc) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Testgruppe	85
Tabelle 20:	Beziehungen zwischen dem individuellen Anstieg oder Abfall (Δ) der Konzentrationen für Folat und Homocystein im Serum von	

	Probanden der Testgruppe (mit Folsäure-Supplementation über „Folsami“)	87
Tabelle 21:	Geschlechtsbedingte Unterschiede der Folatspiegel (Mittelwerte) zu 4 Terminen im gesamten Probandengut.....	91
Tabelle 22:	Vergleich der Folatspiegel zwischen Männern und Frauen zu 4 Terminen in der Testgruppe	92
Tabelle 23:	Folatspiegel nach Altersklassen in der Testgruppe (alle Untersuchungstermine)	93
Tabelle 24:	Unterschiede im Folatspiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der bis zu 45-Jährigen (Testgruppe)	96
Tabelle 25:	Unterschiede im Folatspiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der über 45-Jährigen (Testgruppe).....	96
Tabelle 26:	Differenz im Folatspiegel zwischen dem Ausgangswert (Untersuchungstermin 1) und nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 3) in der Testgruppe	99
Tabelle 27:	Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 2) nach Altersklassen in der Testgruppe	100
Tabelle 28:	Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 2 (nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 3 (nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe	101
Tabelle 29:	Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Suppletionsende) in der Testgruppe	102
Tabelle 30:	Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe	103
Tabelle 31:	Vergleich der Homocysteinspiegel (Mittelwerte) zwischen Männern und Frauen zu 4 Terminen im gesamten Probandengut ...	105
Tabelle 32:	Homocysteinspiegel nach Altersgruppen im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst) mit Belegung der Untergruppen	107

Tabelle 33:	Vergleich der Homocysteinspiegel (Mittelwerte) zwischen 2 Altersgruppen zu 4 Terminen im gesamten Probandengut	107
Tabelle 34:	Vergleich der Homocysteinspiegel zwischen Männern und Frauen zu 4 Terminen in der Testgruppe	109
Tabelle 35:	Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der bis zu 45-Jährigen in der Testgruppe ..	110
Tabelle 36:	Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen in der Gruppe der über 45-Jährigen in der Testgruppe	111
Tabelle 37:	Differenz im Homocysteinspiegel zwischen dem Termin 3 (6 Wochen nach Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Termin 4 (6 Wochen nach Supplementationsende) in der Testgruppe	114
Tabelle 38:	Differenz im Homocysteinspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe	116
Tabelle 39:	Folatspiegel nach BMI-Gruppen 6 Wochen nach Supplementations- und Placeboende (Untersuchungstermin 4) im gesamten Probandengut	117
Tabelle 40:	Folatkonzentrationen zu den einzelnen Untersuchungsterminen unterteilt nach Alters- und BMI-Gruppen in der Testgruppe	118
Tabelle 41:	Homocysteinspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen unterteilt nach Alters- und BMI-Gruppen in der Testgruppe	123
Tabelle 42:	Ausgangs- (Untersuchungstermin 1) und Endwerte (Untersuchungstermin 4) im Homocysteinspiegel der Frauen in der Testgruppe	124
Tabelle 43:	Folatspiegel von Rauchern und Nichtrauchern zu 4 Terminen im gesamten Probandengut	125
Tabelle 44:	Homocysteinspiegel von Nichtrauchern und Rauchern zu 4 Terminen im gesamten Probandengut	126
Tabelle 45:	Homocysteinspiegel in Abhängigkeit des Rauchverhaltens im Studienverlauf in der Testgruppe	127
Tabelle 46:	Differenzen im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen innerhalb der Untergruppen Raucher/Nichtraucher in der Testgruppe	128
Tabelle 47:	Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen rauchenden und nichtrauchenden Männern und Frauen	129

Tabelle 48:	Unterschiede im Folat- und Homocysteinspiegel zwischen Rauchern und Nichtrauchern bei Probanden mit Normalgewicht (BMI = 18,5 - 25 kg/m ²) in der Testgruppe	129
Tabelle 49:	Gruppeneinteilung nach Ausgangswerten der Testgruppe im Folat- und Homocysteinspiegel	130
Tabelle 50:	Verteilung der Probanden nach Geschlecht und Alter in den Gruppen der Ausgangsfolatspiegel in der Testgruppe	131
Tabelle 51:	Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe	133
Tabelle 52:	Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe	135
Tabelle 53:	Differenzen im Homocysteinspiegel zwischen einzelnen Terminen innerhalb der Gruppen unterschiedlicher Folatausgangsspiegel in der Testgruppe	136
Tabelle 54:	Verteilung der Probanden nach Geschlecht und Alter in den Gruppen der Ausgangshomocysteinspiegel in der Testgruppe	137
Tabelle 55:	Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Homocysteinausgangswerte in der Testgruppe	139
Tabelle 56:	Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit zum Homocysteinausgangswert in der Testgruppe	141
Tabelle 57:	Beziehungen (r) zwischen den Folat- (Fs1) und Homocysteinausgangswerten (Hc1) zu den Ernährungskomponenten sowie dem BMI.....	142
Tabelle 58:	Ausgangshomocysteinspiegel in Abhängigkeit der alimentären Folataufnahme pro 1.000 kcal Energiezufuhr im gesamten Probandengut.....	146
Tabelle 59:	Beziehungen (r) zwischen dem individuellen Anstieg oder Abfall (Δ) der Konzentrationen für Folat im Serum von Probanden der Testgruppe (mit Folsäure-Supplementation über „Folsami“) und den Ernährungskomponenten	147
Tabelle 60:	Beziehungen (r) zwischen dem individuellen Anstieg oder Abfall (Δ) der Konzentrationen für Homocystein im Serum von Probanden der Testgruppe (mit Folsäure-Supplementation über „Folsami“) und den Ernährungskomponenten	149
Tabelle 61:	Signifikante Korrelationen in Bezug auf die relative Folataufnahme aus der Nahrung im gesamten Probandengut	150

Tabelle 62:	Beziehungen (r) zwischen Folat- und Homocysteinausgangswerten und Alkoholkonsum im gesamten Probandengut.....	151
Tabelle 63:	Beziehungen (r) zwischen den Differenzen im Folatspiegel (Fs) und dem Alkoholkonsum in der Testgruppe	152
Tabelle 64:	Alkoholaufnahme und Veränderung des Folatspiegels zwischen Anfang (Untersuchungstermin 1) und Ende der Supplementation (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe	153
Tabelle 65:	Beziehungen (r) zwischen den Differenzen im Homocysteinspiegel (Hc) und dem Alkoholkonsum in der Testgruppe	153
Tabelle 66:	Beziehungen (r) zwischen den Folatwerten und den mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentrationen (MCHC) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe	158
Tabelle 67:	Beziehungen (r) zwischen den Folatwerten und den mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentrationen (MCHC) zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Testgruppe	159
Tabelle 68:	Beziehungen (r) zwischen den Homocysteinwerten und den Hämoglobinwerten zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Kontrollgruppe	161
Tabelle 69:	Beziehungen (r) zwischen den Homocysteinwerten und den Hämoglobinwerten zu 4 Untersuchungsterminen (1, 2, 3, 4) in der Testgruppe	162
Tabelle 70:	Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Daten des kleinen Blutbildes in der Test- und Kontrollgruppe über den gesamten Untersuchungszeitraum	165
Tabelle 71:	Leukozytenzahl in Abhängigkeit der Untersuchungstermine im gesamten Probandengut	166
Tabelle 72:	MCV in Abhängigkeit der Untersuchungstermine im gesamten Probandengut.....	167
Tabelle 73:	Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit des Geschlechts im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)	167
Tabelle 74:	Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit der Altersgruppe im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)	168
Tabelle 75:	Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit vom BMI im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)	168

Tabelle 76:	Signifikante Unterschiede im kleinen Blutbild in Abhängigkeit vom Rauchverhalten im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)	168
Tabelle 77:	Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Anzahl an Leukozyten zu den einzelnen Untersuchungsterminen in der Kontroll- und Testgruppe	169
Tabelle 78:	Mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse der Folatwerte	250
Tabelle 79:	Multivariate Varianzanalyse der Folatwerte.....	250
Tabelle 80:	Folatspiegel nach Geschlecht und 5 Altersgruppen in der Testgruppe vor (Fs1), während (Fs2, Fs3) und nach (Fs4) der Supplementation	252
Tabelle 81:	Berechnung (T-Test mit verbundenen Stichproben) der Unterschiede im Folatspiegel zwischen den einzelnen Terminen innerhalb der Untergruppen (Geschlecht, 5 Altersgruppen) in der Testgruppe	253
Tabelle 82:	Mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse der Homocysteinwerte ...	254
Tabelle 83:	Multivariate Varianzanalyse der Homocysteinwerte	254
Tabelle 84:	Homocysteinspiegel nach Geschlecht und 5 Altersgruppen in der Testgruppe vor (Hc1), während (Hc2, Hc3) und nach (Hc4) der Supplementation	256
Tabelle 85:	Berechnung (T-Test mit verbundenen Stichproben) der Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen den einzelnen Terminen innerhalb der Untergruppen (Geschlecht, 5 Altersgruppen) in der Testgruppe.....	257
Tabelle 86:	Serumwerte der Testgruppe nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD).....	258
Tabelle 87:	Serumwerte der Testgruppe, Männer nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD).....	259
Tabelle 88:	Serumwerte der Testgruppe, Frauen nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD).....	260
Tabelle 89:	Serumwerte der Testgruppe, <= 45 Jahre nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD).....	261
Tabelle 90:	Serumwerte der Testgruppe, > 45 Jahre nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD).....	262
Tabelle 91:	Serumwerte der Testgruppe nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)	263

Tabelle 92:	Serumwerte der Testgruppe, Männer nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)	264
Tabelle 93:	Serumwerte der Testgruppe, Frauen nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)	265
Tabelle 94:	Serumwerte der Testgruppe, ≤ 45 Jahre nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)	266
Tabelle 95:	Serumwerte der Testgruppe, > 45 Jahre nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)	267

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grundstruktur der Folate	7
Abbildung 2: Spina bifida bei einem Neugeborenen	12
Abbildung 3: Dokumentation des Reifefortschritts bei Einsatz der Folsäure	25
Abbildung 4: Ablaufschema der klinischen Studie.....	36
Abbildung 5: Verlauf der pH-Werte (Mittelwerte) bei verschiedenen „Folsami“- Varianten	52
Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Wasser-, Rohfett- und Roheiweißgehalte verschiedener „Folsami“-Varianten (NIR- Analytik).....	53
Abbildung 7: Einfach beschreibende Prüfung der „Folsami“ (20 mg Folsäure und 20 % Starterkulturen x kg ⁻¹) mit Mehrfachnennungen	54
Abbildung 8: Sensorische Bewertung der Salzigkeit der „Folsami“	55
Abbildung 9: Sensorische Bewertung der Würze der „Folsami“	56
Abbildung 10: Alterspyramide der Probanden (Alter in Jahre)	59
Abbildung 11: Altersstruktur der Probanden in der Kontroll- und der Testgruppe	60
Abbildung 12: Verteilung aller Probanden nach BMI-Kategorien (unter-, normal- und übergewichtig)	61
Abbildung 13: BMI nach Altersstufen im gesamten Probandengut	62
Abbildung 14: Verteilung der alimentären Folataufnahme (µg/Tag) im gesamten Probandengut, unkorrigiert.....	65
Abbildung 15: Verteilung der alimentären Folataufnahme (µg/Tag) im gesamten Probandengut, nach Elimination von 3 Ausreißern	66
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Hauptnährstoffe und Alkohol nach Alter und Geschlecht im gesamten Probandengut	71
Abbildung 17: Folatspiegel der Test- und Kontrollgruppe zum Beginn (Termin 1), nach 3 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 2), nach 6 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 3) und nach weiteren 6 Wochen ohne Supplementation (Termin 4).....	75
Abbildung 18: Vergleich des Serumfolatspiegels zwischen den Terminen 1 (Ausgangswert) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation oder Placebo) in der Test- und der Kontrollgruppe.....	76
Abbildung 19: Homocysteinspiegel der Test- und Kontrollgruppe zum Beginn (Termin 1), nach 3 Wochen „Folsami“-Supplementation der Testgruppe (Termin 2), nach 6 Wochen „Folsami“-	

Supplementation der Testgruppe (Termin 3) und nach weiteren 6 Wochen ohne Supplementation (Termin 4)	79
Abbildung 20: Vergleich der Serumhomocysteinspiegel zwischen den Terminen 1 (Ausgangswert) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation oder Placebo) in der Test- und der Kontrollgruppe	81
Abbildung 21: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,68^{**}$) zwischen den Folatkonzentrationen des 3. (nach 6 Wochen Placebo) und des 4. (6 Wochen nach Placeboende) Untersuchungstermins in der Kontrollgruppe ($n = 70$)	83
Abbildung 22: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,71^{**}$) zwischen den Homocysteinkonzentrationen des 1. (Ausgangswert) und des 2. Untersuchungstermins (nach 3 Wochen Placebo) in der Kontrollgruppe ($n = 70$)	84
Abbildung 23: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,84^{**}$) zwischen den Homocysteinkonzentrationen zum 2. (nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und zum 3. Untersuchungstermin (nach 6 Wochen Folsäuresupplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe ($n = 81$)	86
Abbildung 24: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,99^{**}$) zwischen dem Folatanstieg zwischen den Untersuchungsterminen 1 (Ausgangswert) und 3 (nach 6 Wochen Supplementation) sowie dem Folatabfall zwischen den Untersuchungsterminen 3 (nach 6 Wochen Supplementation) und 4 (6 Wochen nach Supplementationsende) ($n = 71$)	88
Abbildung 25: Homocysteinkonzentrationen im Serum eingeteilt nach 3 Gruppen mit fallenden Folatkonzentrationen im gesamten Probandengut zum Untersuchungstermin 1 (Ausgangswerte)	89
Abbildung 26: Folatspiegel nach Altersklassen in der Testgruppe (alle Untersuchungstermine)	93
Abbildung 27: Folatspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen vor, während und nach der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ in der Testgruppe	95
Abbildung 28: Ausgangsfolatspiegel nach Geschlecht und Altersgruppen in der Testgruppe	97
Abbildung 29: Folatspiegel verschiedener Altersgruppen und in Abhängigkeit zum Geschlecht nach 6-wöchiger Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 3) in der Testgruppe	98
Abbildung 30: Differenz im Folatspiegel zwischen dem Ausgangswert (Untersuchungstermin 1) und nach 6 Wochen Folsäure-	

Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 3) in der Testgruppe	99
Abbildung 31: Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 2) nach Altersklassen in der Testgruppe	100
Abbildung 32: Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 2 (nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 3 (nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe	101
Abbildung 33: Differenz im Folatspiegel zwischen Untersuchungstermin 3 (6 Wochen nach Supplementation durch „Folsami“) und Untersuchungstermin 4 (6 Wochen nach Suppletionsende) in der Testgruppe	102
Abbildung 34: Differenz im Folatspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe	103
Abbildung 35: Vergleich des Folatspiegels im Studienverlauf nach Altersgruppen und Geschlecht in der Testgruppe	104
Abbildung 36: Homocysteinspiegel (gesamtes Probandengut) nach Geschlecht (alle Untersuchungstermine)	105
Abbildung 37: Homocysteinspiegel nach Altersgruppen im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)	106
Abbildung 38: Homocysteinspiegel zu den einzelnen Untersuchungsterminen vor, während und nach der Supplementation mit Folsäure durch „Folsami“ (Testgruppe)	109
Abbildung 39: Homocysteinspiegel nach 6 Wochen Folsäure-Supplementation (Untersuchungstermin 3) durch „Folsami“ nach Geschlecht und Altersgruppen in der Testgruppe	112
Abbildung 40: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen dem Ausgangswert (Untersuchungstermin 1) und nach 3 Wochen Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 2) in der Testgruppe	113
Abbildung 41: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen dem Termin 3 (6 Wochen nach Folsäure-Supplementation durch „Folsami“) und Termin 4 (6 Wochen nach Suppletionsende) in der Testgruppe	114

Abbildung 42: Differenz im Homocysteinspiegel zwischen Ausgangswerten (Untersuchungstermin 1) und 6 Wochen nach Beendigung der Folsäure-Supplementation durch „Folsami“ (Untersuchungstermin 4) in der Testgruppe	115
Abbildung 43: Vergleich des Homocysteinspiegels im Studienverlauf nach Altersgruppen und Geschlecht in der Testgruppe	116
Abbildung 44: Folatspiegel der Frauen in Abhängigkeit vom BMI in der Testgruppe	120
Abbildung 45: Homocysteinspiegel nach BMI-Kategorien im gesamten Probandengut (alle Untersuchungstermine zusammengefasst)	121
Abbildung 46: Homocysteinspiegel in Abhängigkeit vom BMI in der Testgruppe....	123
Abbildung 47: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit des Rauchverhaltens in der Testgruppe	127
Abbildung 48: Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe	132
Abbildung 49: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Folatausgangswerte in der Testgruppe	135
Abbildung 50: Verlauf der Homocysteinspiegel in Abhängigkeit der Homocysteinausgangswerte in der Testgruppe	139
Abbildung 51: Verlauf der Folatspiegel in Abhängigkeit zum Homocysteinausgangswert in der Testgruppe	141
Abbildung 52: Folatspiegel (Ausgangswert) nach gruppierten Folataufnahmemengen mit der Nahrung im gesamten Probandengut.....	144
Abbildung 53: Ausgangshomocysteinspiegel in Abhängigkeit zur Energieaufnahme im gesamten Probandengut	145
Abbildung 54: Absolute Nährstoffaufnahme von Männern und Frauen im gesamten Probandengut	155
Abbildung 55: Tägliche Folataufnahme mit der Nahrung verschiedener Altersgruppen im gesamten Probandengut	156
Abbildung 56: Grafische Darstellung des Zusammenhangs ($r = 0,46^{**}$) zwischen der Homocysteinkonzentration und der Erythrocytenkonzentration zum 3. Untersuchungstermin (6 Wochen nach Folsäuresupplementation durch „Folsami“) in der Testgruppe ($n = 83$).....	163

ANHANG**Verzeichnis der Anhänge**

Anhang 1:	Standardrezeptur der „Folsami“.....	244
Anhang 2:	Ernährungsprotokoll.....	245
Anhang 3:	Verzehrsprotokoll.....	249
Anhang 4:	Statistik zur Folatkonzentration.....	250
Anhang 5:	Statistik zur Homocysteinkonzentration.....	254
Anhang 6:	Folat- und Homocysteinkonzentrationen in Abhängigkeit zu den Serumausgangsspiegeln vor, während und nach der Supplementation mit Folsäure (Testgruppe).....	258
Anhang 7:	Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse der Ernährungsdaten.....	268

Anhang 1: Standardrezeptur der „Folsami“**Basiszutaten für „Folsami“ bezogen auf 100 kg Wurstprodukt**

Zutaten	Salami normal
Schweineschulter	80 kg
Rückenspeck	20 kg
„Rotblock-Salami“ Gewürzmischung von Raps	1.200 g
Nitritpökelsalz	2.800 g
Pfeffer	nach Angabe
Jabarot K 1/Fibrisol (ca. 1,5 g Glucose, ca. 0,5 g Ascorbinsäure)	200 g
Folsäure	2 g
Starterkultur	nach Angabe

Anhang 2: Ernährungsprotokoll**7 Tage Ernährungsprotokoll**

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Größe:cm

Gewicht:kg

Beruf:

Körperliche Tätigkeit:

Um ein möglichst exaktes Ergebnis zu erhalten, ist es notwendig, dass Sie Ihre Angaben in dem Fragebogen ausführlich und detailliert vermerken.

Beispiel:

Frühstück:

Roggenbrötchen	1 Stück
Kürbiskernbrot	1 Scheibe
Halbfettmargarine (40 %)	3 TL
Erdbeermarmelade	3 TL
Kochschinken	2 Scheiben
Kaffee	1 gr. Tasse (Pott)
Kondensmilch (7,5 %)	1 TL
Zucker	2 TL
Orangensaft	1 Glas

Kleines Küchen-Einmaleins

1 Messerspitze = z. B. die Menge Gewürz, Backpulver usw., die gut auf eine Messerspitze (Eßbesteck) passt, etwa 2-4 Prisen

1 Prise = soviel Salz, Pfeffer oder Paprika, wie zwischen Daumen und Zeigefinger passt.

Flüssigkeiten

1 ml	= 1 ccm (Kubikzentimeter)
1 cl	= 10 ccm
1 dl	= 100 ccm
1 Glas	= 200 ml
1 kleine Tasse	= 150 ml
1 große Tasse	= 250 ml
1 Eierbecher	= 25 ml
1 Schuß	= 1/2 Eierbecher; Angabe oft bei Essig, Miso, Wein oder Likör. Die Flasche kurz kippen, vorsichtshalber den Daumen auf die Öffnung halten.
1 Spritzer	= 3-4 Tropfen: Angabe oft bei Zitronensaft oder Sojasauce Bei der Verwendung von Aromaölen in der Küche: nur tropfenweise zugeben.

Hinweis!

Bitte beachten Sie, dass Sie den Zustand und die Speiseart Ihrer verzehrten Lebensmittel entsprechend der unten aufgeführten Angaben genau einordnen.

Zustand des verzehrten Lebensmittels

1 frisch	8 gekocht
2 tiefgefroren	9 gedünstet
3 getrocknet	10 gedämpft
4 eingeweckt	11 gebraten/frittiert
5 konserviert	12 gegrillt/getoastet
6 aufgetaut	13 gebacken/gebraten (Ofen)
7 erwärmt	14 gegart mit Mikrowelle

Speiseart

A = Fertiggericht

B = außer Haus

C = selbst zubereitet

Soviel Gramm (g) Lebensmittel entspricht	1 TL	1 EL	1 gehäuften EL
Wasser, Sahne Milch, Sojasauce	5	15	-
Mayonnaise, Quark, Creme fraiche	10	20	30
Öl	4-5	10	-
Margarine und Butter	8	18	25
Vollkornmehl, Mehl	4	10	15
Backpulver	4	8	10
Meersalz	4	10	15
Zucker	5	15	25
Weizenschrot, Semmelbrösel, geriebener Käse	3	6	10
Honig	7	15	25
Konfitüre	10	20	35

Formblatt für 24-Stunden Befragung

Datum:

Tag Nr. 1

Was verzehrt?	Verzehnte Menge	Zustand	Speise- art
---------------	-----------------	---------	----------------

Bitte
freilassen!

Frühstück:

Vormittags:

Mittags:

Nachmittags:

Abends:

Spätmahlzeit:

Anhang 3: Verzehrsprotokoll*Verzehrsprotokoll*

Name:.....Code:.....

Beachten Sie: In einer Woche muss an jeweils 5 Tagen eine Portion der Wurst verzehrt werden!

1. Woche:

Datum	Produkt verzehrt? ja/nein	Zu welcher Mahlzeit?/ Uhrzeit?	Einnahme von Nahrungs- ergänzungsmitteln mit Folsäure: ja/nein
07.01.08			
08.01.08			
09.01.08			
10.01.08			
11.01.08			
12.01.08			
13.01.08			

In den darauffolgenden 5 Wochen wurde das Verzehrsprotokoll genau wie in der ersten Woche geführt.

Anhang 4: Statistik zur Folatkonzentration**Tabelle 78: Mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse der Folatwerte**

Abhängige Variable:Folat

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	55333,046 ^a	12	4611,087	35,114	,000
Konstanter Term	11041,998	1	11041,998	84,085	,000
Behandlung	13482,528	1	13482,528	102,670	,000
Termin	15466,707	3	5155,569	39,260	,000
Geschlecht	2053,557	1	2053,557	15,638	,000
Altersgruppe	666,330	1	666,330	5,074	,025
BMI-Kategorie	107,220	2	53,610	,408	,665
Rauchen	755,142	1	755,142	5,750	,017
Termin * Behandlung	21572,668	3	7190,889	54,759	,000
Fehler	75114,735	572	131,319		
Gesamt	241732,120	585			
Korrigierte Gesamtvariation	130447,782	584			

a. R-Quadrat = ,424 (korrigiertes R-Quadrat = ,412)

Tabelle 79: Multivariate Varianzanalyse der Folatwerte

Quelle	Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	Fs1	371,867 ^a	6	61,978	3,760	,002
	Fs2	1223,540 ^b	6	203,923	23,199	,000
	Fs3	32196,122 ^c	6	5366,020	12,445	,000
	Fs4	305,731 ^d	6	50,955	6,601	,000
Konstanter Term	Fs1	1651,359	1	1651,359	100,184	,000
	Fs2	2310,216	1	2310,216	262,819	,000
	Fs3	5379,925	1	5379,925	12,477	,001
	Fs4	1668,646	1	1668,646	216,179	,000
Behandlung	Fs1	51,849	1	51,849	3,146	,079
	Fs2	1161,610	1	1161,610	132,149	,000
	Fs3	29215,708	1	29215,708	67,758	,000
	Fs4	169,415	1	169,415	21,948	,000

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 251

Fortsetzung der Tabelle 79: Multivariate Varianzanalyse der Folatwerte

Quelle	Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Altersgruppe	Fs1	159,735	1	159,735	9,691	,002
	Fs2	,268	1	,268	,030	,862
	Fs3	642,824	1	642,824	1,491	,225
	Fs4	3,036	1	3,036	,393	,532
Geschlecht	Fs1	126,698	1	126,698	7,686	,007
	Fs2	17,739	1	17,739	2,018	,158
	Fs3	2386,257	1	2386,257	5,534	,020
	Fs4	29,115	1	29,115	3,772	,055
BMI-Kategorie	Fs1	39,154	2	19,577	1,188	,309
	Fs2	6,416	2	3,208	,365	,695
	Fs3	25,121	2	12,561	,029	,971
	Fs4	76,390	2	38,195	4,948	,009
Rauchen	Fs1	74,628	1	74,628	4,527	,036
	Fs2	6,788	1	6,788	,772	,381
	Fs3	529,883	1	529,883	1,229	,270
	Fs4	61,671	1	61,671	7,990	,006
Fehler	Fs1	1862,602	113	16,483		
	Fs2	993,286	113	8,790		
	Fs3	48723,014	113	431,177		
	Fs4	872,228	113	7,719		
Gesamt	Fs1	16746,550	120			
	Fs2	16489,290	120			
	Fs3	140830,550	120			
	Fs4	12244,840	120			
Korrigierte Gesamtvariation	Fs1	2234,469	119			
	Fs2	2216,826	119			
	Fs3	80919,136	119			
	Fs4	1177,959	119			

a. R-Quadrat = ,166 (korrigiertes R-Quadrat = ,122)

b. R-Quadrat = ,552 (korrigiertes R-Quadrat = ,528)

c. R-Quadrat = ,398 (korrigiertes R-Quadrat = ,366)

d. R-Quadrat = ,260 (korrigiertes R-Quadrat = ,220)

Tabelle 80: Folatspiegel nach Geschlecht und 5 Altersgruppen in der Testgruppe vor (Fs1), während (Fs2, Fs3) und nach (Fs4) der Supplementation

Geschlecht	Alter (Jahre)		Fs1	Fs2	Fs3	Fs4
Männer	17 - 20	Mittelwert	12,9500	13,8000	38,3500	11,8000
		n	2	2	2	2
		Standardabweichung	6,71751	,70711	28,35498	7,35391
	21 - 25	Mittelwert	9,9375	13,1143	26,1333	9,1933
		n	16	14	15	15
		Standardabweichung	4,96318	3,22415	29,97236	3,91471
	26 - 45	Mittelwert	9,4818	13,1900	18,4400	8,5200
		n	11	10	5	10
		Standardabweichung	3,62927	3,44301	9,20723	2,21751
	46 - 60	Mittelwert	12,4000	10,2000	14,8000	9,6000
		n	1	1	1	1
		Standardabweichung	4,38406	.	.	.
	> 60	Mittelwert	8,7000	13,2250	23,7500	12,6667
		n	4	4	4	3
		Standardabweichung	5,98944	3,66549	17,23533	4,60036
Insgesamt	Mittelwert	10,2114	13,1032	24,8407	9,4935	
	n	35	31	27	31	
	Standardabweichung	4,81595	3,12074	24,26738	3,68284	
Frauen	17 - 20	Mittelwert	11,5857	14,9636	46,4462	11,2714
		n	14	11	13	14
		Standardabweichung	4,68448	2,60663	33,23165	2,47400
	21 - 25	Mittelwert	13,1818	14,8556	59,8737	11,1318
		n	22	18	19	22
		Standardabweichung	3,26943	3,34879	33,50736	1,98312
	26 - 45	Mittelwert	12,7600	14,4400	34,0000	9,2800
		n	5	5	4	5
		Standardabweichung	4,31022	3,47678	22,22806	1,00349
	46 - 60	Mittelwert	7,7125	13,7857	28,1000	11,2000
		n	8	7	7	7
		Standardabweichung	4,69268	2,34835	26,76453	3,67741
	> 60	Mittelwert	10,6500	16,9333	22,4750	14,4333
		n	4	3	4	3
		Standardabweichung	3,54072	2,62742	8,42036	2,43790
Insgesamt	Mittelwert	11,7038	14,8068	46,0426	11,1922	
	n	53	44	47	51	
	Standardabweichung	4,30013	2,95583	32,35223	2,48667	

Tabelle 81: Berechnung (T-Test mit verbundenen Stichproben) der Unterschiede im Folsäuregehalt zwischen den einzelnen Terminen innerhalb der Untergruppen (Geschlecht, 5 Altersgruppen) in der Testgruppe

Alters- gruppe (Jahre)	p * (n)											
	Paar T1/2		Paar T1/3		Paar T1/4		Paar T 2/3		Paar T2/4		Paar T3/4	
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
17-20	0,874 (2)	0,009 (11)	0,345 (2)	0,002 (13)	0,927 (2)	0,798 (14)	0,428 (2)	0,017 (10)	0,785 (2)	0,001 (11)	0,484 (2)	0,002 (13)
21-25	0,008 (14)	0,276 (18)	0,049 (15)	0,000 (19)	0,694 (15)	0,001 (22)	0,111 (13)	0,000 (15)	0,001 (13)	0,001 (18)	0,043 (14)	0,000 (19)
26-45	0,019 (10)	0,358 (5)	0,058 (5)	0,165 (4)	0,372 (10)	0,088 (5)	0,352 (5)	0,222 (4)	0,002 (9)	0,022 (5)	0,082 (5)	0,116 (4)
46-60	(n = 1) (7)	0,033 (7)	(n = 1) (7)	0,059 (7)	(n = 1) (7)	0,037 (7)	(n = 1) (6)	0,188 (6)	(n = 1) (6)	0,204 (6)	(n = 1) (6)	0,127 (6)
> 60	0,388 (4)	0,005 (3)	0,067 (N)	0,076 (4)	0,242 (3)	0,327 (3)	0,373 (4)	0,308 (3)	0,925 (3)	0,372 (2)	0,268 (3)	0,285 (3)

* T-Test mit verbundenen Stichproben

M = männliche Probanden

W = weibliche Probanden

T1 = Ausgangswert, T2 = 3 Wochen nach Supplementation, T3 = 6 Wochen nach Supplementation, T4 = 6 Wochen nach Supplementation

Anhang 5: Statistik zur Homocysteinkonzentration

Tabelle 82: Mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse der Homocysteinwerte

Abhängige Variable: Homocystein

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	1099,158 ^a	9	122,129	24,893	,000
Konstanter Term	11346,409	1	11346,409	2312,670	,000
Termin	237,701	3	79,234	16,150	,000
Behandlung	68,512	1	68,512	13,964	,000
Geschlecht	584,885	1	584,885	119,214	,000
Altersgruppe	57,157	1	57,157	11,650	,001
BMI-Kategorie	9,089	2	4,545	,926	,397
Rauchen	74,824	1	74,824	15,251	,000
Fehler	2904,467	592	4,906		
Gesamt	66649,781	602			
Korrigierte Gesamtvariation	4003,625	601			

a. R-Quadrat = ,275 (korrigiertes R-Quadrat = ,264)

Tabelle 83: Multivariate Varianzanalyse der Homocysteinwerte

Quelle	Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	Hc1	148,426 ^a	6	24,738	3,120	,007
	Hc2	152,434 ^b	6	25,406	7,067	,000
	Hc3	199,786 ^c	6	33,298	9,790	,000
	Hc4	239,575 ^d	6	39,929	11,164	,000
Konstanter Term	Hc1	3051,296	1	3051,296	384,781	,000
	Hc2	2357,364	1	2357,364	655,699	,000
	Hc3	2126,128	1	2126,128	625,097	,000
	Hc4	2743,805	1	2743,805	767,177	,000
Behandlung	Hc1	1,961	1	1,961	,247	,620
	Hc2	32,082	1	32,082	8,924	,003
	Hc3	61,664	1	61,664	18,130	,000
	Hc4	9,555	1	9,555	2,672	,105

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 255

Fortsetzung der Tabelle 83: Multivariate Varianzanalyse der Homocysteinwerte

Quelle	Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Geschlecht	Hc1	99,456	1	99,456	12,542	,001
	Hc2	82,678	1	82,678	22,997	,000
	Hc3	111,841	1	111,841	32,882	,000
	Hc4	152,405	1	152,405	42,613	,000
Altersgruppe	Hc1	8,027	1	8,027	1,012	,316
	Hc2	17,608	1	17,608	4,898	,029
	Hc3	3,611	1	3,611	1,062	,305
	Hc4	45,539	1	45,539	12,733	,001
BMI-Kategorie	Hc1	,267	2	,133	,017	,983
	Hc2	1,184	2	,592	,165	,848
	Hc3	7,547	2	3,774	1,109	,333
	Hc4	1,564	2	,782	,219	,804
Raucher	Hc1	21,949	1	21,949	2,768	,099
	Hc2	14,985	1	14,985	4,168	,043
	Hc3	7,970	1	7,970	2,343	,128
	Hc4	24,660	1	24,660	6,895	,010
Fehler	Hc1	1015,033	128	7,930		
	Hc2	460,185	128	3,595		
	Hc3	435,364	128	3,401		
	Hc4	457,791	128	3,576		
Gesamt	Hc1	17474,488	135			
	Hc2	13203,850	135			
	Hc3	12686,829	135			
	Hc4	13879,658	135			
Korrigierte Gesamtvariation	Hc1	1163,459	134			
	Hc2	612,618	134			
	Hc3	635,149	134			
	Hc4	697,366	134			

a. R-Quadrat = ,128 (korrigiertes R-Quadrat = ,087)

b. R-Quadrat = ,249 (korrigiertes R-Quadrat = ,214)

c. R-Quadrat = ,315 (korrigiertes R-Quadrat = ,282)

d. R-Quadrat = ,344 (korrigiertes R-Quadrat = ,313)

Tabelle 84: Homocysteinspiegel nach Geschlecht und 5 Altersgruppen in der Testgruppe vor (Hc1), während (Hc2, Hc3) und nach (Hc4) der Supplementation

Geschlecht	Alter(Klassiert)		Hc1	Hc2	Hc3	Hc4
Männer	17 - 20	Mittelwert	10,4250	7,5550	7,2850	10,4850
		N	2	2	2	2
		Standardabweichung	2,22739	1,22329	,12021	,20506
	21 - 25	Mittelwert	12,4387	10,4029	10,2914	11,0413
		N	15	14	14	16
		Standardabweichung	2,85748	1,65540	2,08036	1,90010
	26 - 45	Mittelwert	13,6300	10,8880	11,2810	11,6140
		N	9	10	10	10
		Standardabweichung	3,65043	1,51036	1,08424	1,84202
	46 - 60	Mittelwert	11,6050	10,1450	11,3300	10,4200
		N	2	2	1	2
		Standardabweichung	3,23148	1,88798	.	3,16784
	> 60	Mittelwert	12,9725	12,7025	11,3675	11,0800
		N	4	4	4	2
		Standardabweichung	2,77609	2,89743	2,88809	1,75362
Insgesamt	Mittelwert	12,6625	10,6478	10,5890	11,1491	
	N	32	32	31	32	
	Standardabweichung	3,01208	2,00275	2,02250	1,81524	
Frauen	17 - 20	Mittelwert	10,5321	8,4171	8,3193	8,3036
		N	14	14	14	14
		Standardabweichung	2,70446	1,57905	1,29075	1,87041
	21 - 25	Mittelwert	10,7995	8,7009	8,3791	8,9305
		N	21	22	22	21
		Standardabweichung	2,96242	2,16050	2,01243	2,01235
	26 - 45	Mittelwert	11,0820	8,5540	8,4800	9,0080
		N	5	5	5	5
		Standardabweichung	1,42750	1,38363	1,25754	1,05298
	46 - 60	Mittelwert	10,7700	9,3686	8,8929	10,6257
		N	8	7	7	7
		Standardabweichung	1,87956	1,18404	1,15201	1,29019
	> 60	Mittelwert	10,1100	9,4425	8,0350	10,9333
		N	4	4	4	3
		Standardabweichung	2,01513	1,11377	,84654	1,04083
Insgesamt	Mittelwert	10,6971	8,7573	8,4154	9,1202	
	N	52	52	52	50	
	Standardabweichung	2,49873	1,75241	1,56867	1,91099	

Tabelle 85: Berechnung (T-Test mit verbundenen Stichproben) der Unterschiede im Homocysteinspiegel zwischen den einzelnen Terminen innerhalb der Untergruppen (Geschlecht, 5 Altersgruppen) in der Testgruppe

Alters- gruppe (Jahre)	p * (n)											
	Paar T1/2		Paar T1/3		Paar T1/4		Paar T 2/3		Paar T2/4		Paar T3/4	
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	w
17-20	0,154 (2)	0,002 (14)	0,282 (2)	0,006 (14)	0,978 (2)	0,002 (14)	0,788 (2)	0,721 (14)	0,211 (2)	0,759 (14)	0,046 (2)	0,954 (14)
21-25	0,006 (14)	0,001 (21)	0,005 (13)	0,000 (21)	0,042 (15)	0,002 (21)	0,322 (13)	0,212 (22)	0,553 (14)	0,118 (21)	0,204 (14)	0,004 (21)
26-45	0,037 (8)	0,020 (5)	0,022 (8)	0,008 (5)	0,051 (8)	0,024 (5)	0,677 (9)	0,696 (5)	0,309 (9)	0,093 (5)	0,552 (10)	0,086 (5)
46-60	0,367 (2)	0,215 (7)	(n = 1)	0,035 (7)	0,024 (2)	0,949 (7)	(n = 1)	0,256 (6)	0,812 (2)	0,083 (6)	(n = 1)	0,035 (6)
> 60	0,771 (4)	0,357 (4)	0,158 (4)	0,063 (4)	0,556 (2)	0,412 (3)	0,000 (4)	0,006 (4)	0,909 (2)	0,060 (3)	0,650 (2)	0,020 (3)

* T-Test mit verbundenen Stichproben

M = männliche Probanden

W = weibliche Probanden

T1 = Ausgangswert, T2 = 3 Wochen nach Supplementation, T3 = 6 Wochen nach Supplementation, T4 = 6 Wochen nach Suppletionsende

Anhang 6: Folat- und Homocysteinkonzentrationen in Abhängigkeit zu den Serumausgangsspiegeln vor, während und nach der Supplementation mit Folsäure (Testgruppe)

Tabelle 86: Serumwerte der Testgruppe nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD)

	niedrige Ausgangsfolatwerte (1 - 7,27 ng/ml) n = 16-24	mittlere Ausgangsfolatwerte (7,28 - 13,55 ng/ml) n = 26-36	hohe Ausgangsfolatwerte (13,56 - 19,83 ng/ml) n = 22-29
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	5,43 (1,47)	10,83 (1,70)	16,40 (1,95)
Woche 3 (Termin 2)	12,87 (2,39)	14,73 (3,68)	14,42 (2,60)
Woche 6 (Termin 3)	17,65 (15,53)	44,78 (33,77)	45,08 (30,78)
Woche 12 (Termin 4)	7,82 (2,46)	10,92 (2,74)	12,37 (2,53)
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	12,09 (2,76)	11,71 (3,02)	10,53 (2,56)
Woche 3 (Termin 2)	10,27 (1,90)	9,17 (1,87)	9,15 (2,29)
Woche 6 (Termin 3)	9,82 (2,05)	8,91 (1,83)	9,05 (2,25)
Woche 12 (Termin 4)	11,01 (1,87)	9,83 (2,07)	9,12 (2,07)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	7,21 (2,36)	4,08 (3,87)	-1,77 (2,73)
Δ Woche 6-1	12,51 (15,03)	33,79 (33,08)	28,76 (30,82)
Δ Woche 12-1	2,40 (2,69)	0,05 (2,92)	-3,86 (3,15)
Δ Woche 6-3	5,45 (16,46)	24,83 (30,06)	31,34 (31,91)
Δ Woche 12-3	-4,96 (2,06)	-3,87 (3,65)	-2,00 (4,16)
Δ Woche 12-6	-10,18 (15,97)	-33,51 (33,96)	-33,89 (31,11)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-1,82 (2,38)	-2,46 (2,41)	-1,25 (1,41)
Δ Woche 6-1	-2,79 (2,03)	-2,87 (2,73)	-1,36 (1,26)
Δ Woche 12-1	-1,08 (2,28)	-1,95 (2,90)	-1,51 (1,72)
Δ Woche 6-3	-0,72 (1,21)	-0,34 (1,23)	-0,04 (0,92)
Δ Woche 12-3	0,81 (1,23)	0,63 (1,69)	0,01 (1,48)
Δ Woche 12-6	1,35 (1,27)	0,92 (1,49)	0,08 (1,51)

Tabelle 87: Serumwerte der Testgruppe, Männer nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD)

	niedrige Ausgangsfolatwerte (1 - 7,27 ng/ml) n = 8 - 13	mittlere Ausgangsfolatwerte (7,28 - 13,55 ng/ml) n = 10-13	hohe Ausgangsfolatwerte (13,56 - 19,83 ng/ml) n = 6-9
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	5,56 (1,69)	10,18 (1,37)	6,98 (2,20)
Woche 3 (Termin 2)	12,53 (2,66)	13,54 (3,80)	13,32 (2,87)
Woche 6 (Termin 3)	13,88 (1,53)	22,29 (19,91)	40,35 (35,17)
Woche 12 (Termin 4)	7,04 (2,34)	10,11 (3,27)	12,64 (3,73)
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	12,74 (3,27)	12,89 (3,11)	12,24 (2,88)
Woche 3 (Termin 2)	11,13 (1,82)	10,33 (1,93)	10,39 (2,46)
Woche 6 (Termin 3)	10,83 (2,13)	10,40 (1,84)	10,49 (2,40)
Woche 12 (Termin 4)	11,69 (1,08)	11,49 (1,54)	10,03 (1,86)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	6,08 (2,79)	3,38 (3,71)	-2,97 (2,91)
Δ Woche 6-1	8,76 (1,56)	11,85 (19,26)	23,73 (35,61)
Δ Woche 12-1	1,56 (2,74)	-0,12 (3,46)	-3,90 (4,32)
Δ Woche 6-3	1,60 (1,96)	8,48 (19,95)	30,74 (36,96)
Δ Woche 12-3	-5,16 (2,13)	-3,03 (3,45)	-0,68 (5,81)
Δ Woche 12-6	-6,99 (2,13)	-11,58 (19,64)	-30,94 (35,98)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-1,52 (2,44)	-2,43 (2,29)	-1,20 (1,45)
Δ Woche 6-1	-2,80 (2,37)	-2,79 (2,76)	-1,43 (1,27)
Δ Woche 12-1	-0,81 (2,44)	-1,70 (3,08)	-2,21 (2,44)
Δ Woche 6-3	-0,71 (1,50)	-0,12 (1,51)	-0,13 (0,85)
Δ Woche 12-3	0,90 (1,45)	1,10 (2,21)	-0,55 (2,17)
Δ Woche 12-6	1,37 (1,67)	1,09 (1,76)	-0,41 (2,32)

Tabelle 88: Serumwerte der Testgruppe, Frauen nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD)

	niedrige Ausgangsfolatwerte (1 - 7,27 ng/ml) n = 7-11	mittlere Ausgangsfolatwerte (7,28 - 13,55 ng/ml) n = 16-23	hohe Ausgangsfolatwerte (13,56 - 19,83 ng/ml) n = 15-20
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	5,27 (1,23)	11,20 (1,78)	16,14 (1,82)
Woche 3 (Termin 2)	13,32 (2,05)	15,48 (3,49)	14,86 (2,42)
Woche 6 (Termin 3)	21,04 (21,29)	56,03 (33,96)	47,19 (29,47)
Woche 12 (Termin 4)	8,86 (2,34)	11,34 (2,40)	12,29 (2,09)
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	11,50 (2,20)	11,04 (2,81)	9,72 (1,99)
Woche 3 (Termin 2)	9,24 (1,50)	8,57 (1,56)	8,66 (2,07)
Woche 6 (Termin 3)	8,1 (1,31)	8,13 (1,27)	8,52 (2,0)
Woche 12 (Termin 4)	10,18 (1,67)	8,97 (1,78)	8,69 (2,07)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	7,76 (1,63)	4,53 (4,00)	-1,27 (2,5)
Δ Woche 6-1	15,89 (20,57)	44,76 (33,8)	31,00 (29,27)
Δ Woche 12-1	3,52 (2,29)	0,13 (2,68)	-3,85 (2,77)
Δ Woche 6-3	9,30 (23,29)	35,04 (31,26)	31,61 (30,69)
Δ Woche 12-3	-4,63 (2,07)	-4,36 (3,76)	-2,47 (3,51)
Δ Woche 12-6	-13,36 (22,77)	-44,47 (34,62)	-35,04 (30,07)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-2,13 (2,41)	-2,47 (2,52)	-1,27 (1,44)
Δ Woche 6-1	-2,79 (1,83)	-2,91 (2,77)	-1,34 (1,29)
Δ Woche 12-1	-1,31 (2,25)	-2,07 (2,87)	-1,02 (1,15)
Δ Woche 6-3	-0,74 (0,86)	-0,44 (1,08)	-0,0032 (0,96)
Δ Woche 12-3	0,71 (0,98)	0,40 (1,37)	0,25 (1,07)
Δ Woche 12-6	1,33 (0,72)	0,84 (1,37)	0,27 (1,10)

Tabelle 89: Serumwerte der Testgruppe, \leq 45 Jahre nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD)

	niedrige Ausgangsfolatwerte (1 - 7,27 ng/ml) n = 8 - 15	mittlere Ausgangsfolatwerte (7,28 - 13,55 ng/ml) n = 27 - 33	hohe Ausgangsfolatwerte (13,56 - 19,83 ng/ml) n = 18 - 22
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	5,56 (1,64)	10,88 (1,68)	16,49 (1,84)
Woche 3 (Termin 2)	12,14 (2,06)	14,44 (3,73)	15,01 (2,30)
Woche 6 (Termin 3)	20,60 (21,40)	44,84 (34,56)	48,65 (32,34)
Woche 12 (Termin 4)	7,16 (2,11)	10,64 (2,60)	11,81 (2,19)
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	12,62 (2,84)	11,92 (3,03)	10,24 (2,73)
Woche 3 (Termin 2)	10,14 (1,70)	9,26 (1,93)	8,74 (2,19)
Woche 6 (Termin 3)	10,07 (2,04)	9,02 (1,86)	8,81 (2,23)
Woche 12 (Termin 4)	11,15 (2,06)	9,81 (2,16)	8,64 (1,79)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	6,37 (2,28)	3,75 (3,92)	-1,27 (2,48)
Δ Woche 6-1	15,52 (20,71)	33,77 (33,65)	32,12 (32,63)
Δ Woche 12-1	1,60 (2,46)	-0,28 (2,79)	-4,64 (2,94)
Δ Woche 6-3	10,06 (22,92)	24,57 (30,42)	33,67 (33,90)
Δ Woche 12-3	-4,98 (2,11)	-3,90 (3,79)	-3,22 (3,49)
Δ Woche 12-6	-13,65 (19,65)	-33,86 (34,59)	-38,48 (32,50)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-2,58 (2,49)	-2,58 (2,44)	-1,34 (1,37)
Δ Woche 6-1	-3,48 (2,16)	-2,98 (2,81)	-1,32 (1,28)
Δ Woche 12-1	-1,83 (2,24)	-2,19 (2,85)	-1,60 (1,80)
Δ Woche 6-3	-0,40 (1,41)	-0,31 (1,26)	0,07 (0,92)
Δ Woche 12-3	0,79 (1,31)	0,51 (1,71)	-0,04 (1,58)
Δ Woche 12-6	1,14 (1,36)	0,79 (1,46)	-0,07 (1,49)

Tabelle 90: Serumwerte der Testgruppe, > 45 Jahre nach gruppierten Ausgangsfolatwerten (SD)

	niedrige Ausgangsfolatwerte (1 - 7,27 ng/ml) n = 5 - 9	mittlere Ausgangsfolatwerte (7,28 - 13,55 ng/ml) n = 3	hohe Ausgangsfolatwerte (13,56 - 19,83 ng/ml) n = 3 - 6
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	5,21 (1,19)	10,27 (2,12)	15,80 (2,45)
Woche 3 (Termin 2)	14,06 (2,54)	17,47 (1,70)	11,38 (2,28)
Woche 6 (Termin 3)	14,38 (2,07)	44,27 (31,66)	33,55 (19,53)
Woche 12 (Termin 4)	9,47 (2,67)	13,90 (2,88)	14,16 (3,15)
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	11,39 (2,65)	9,43 (2,04)	11,82 (1,61)
Woche 3 (Termin 2)	10,51 (2,32)	8,27 (0,74)	10,92 (1,96)
Woche 6 (Termin 3)	9,43 (2,14)	7,68 (0,67)	10,81 (1,75)
Woche 12 (Termin 4)	10,60 (1,15)	10,07 (0,55)	11,16 (1,87)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	8,59 (1,90)	7,20 (0,69)	-3,88 (3,55)
Δ Woche 6-1	9,17 (1,53)	34,00 (33,78)	18,30 (18,41)
Δ Woche 12-1	4,40 (2,27)	3,63 (1,78)	-0,84 (2,52)
Δ Woche 6-3	0,84 (2,53)	26,80 (33,29)	27,40 (19,83)
Δ Woche 12-3	-4,88 (2,15)	-3,57 (2,35)	2,95 (3,83)
Δ Woche 12-6	-4,38 (2,33)	-30,37 (33,99)	-19,20 (16,24)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-0,69 (1,78)	-1,15 (1,75)	-0,90 (1,75)
Δ Woche 6-1	-1,96 (1,58)	-1,74 (1,48)	-1,48 (1,46)
Δ Woche 12-1	0,73 (1,14)	0,64 (2,44)	-0,66 (1,47)
Δ Woche 6-3	-1,26 (0,49)	-0,59 (0,95)	-0,55 (0,97)
Δ Woche 12-3	0,89 (1,04)	1,80 (0,80)	0,24 (1,38)
Δ Woche 12-6	1,95 (0,82)	2,39 (1,20)	0,82 (1,81)

Tabelle 91: Serumwerte der Testgruppe nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)

	niedrige Ausgangs- homocysteinwerte (5,94 - 9,87 µmol/l) n = 26 - 30	mittlere Ausgangs- homocysteinwerte (9,88 - 13,81 µmol/l) n = 32 - 40	hohe Ausgangs- homocysteinwerte (13,82 - 17,75 µmol/l) n = 15 - 19
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	8,47 (1,00)	11,71 (1,01)	15,52 (1,39)
Woche 3 (Termin 2)	8,16 (1,52)	9,54 (1,63)	11,52 (2,08)
Woche 6 (Termin 3)	7,85 (1,13)	9,49 (2,10)	10,69 (1,78)
Woche 12 (Termin 4)	8,61 (1,71)	10,31 (2,07)	11,10 (1,85)
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	12,58 (4,62)	10,99 (4,68)	9,41 (3,72)
Woche 3 (Termin 2)	14,75 (2,75)	13,68 (3,21)	14,00 (3,40)
Woche 6 (Termin 3)	34,22 (6,21)	43,66 (33,48)	32,42 (33,80)
Woche 12 (Termin 4)	10,42 (2,79)	11,07 (3,46)	9,91 (2,78)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-0,31 (1,34)	-2,29 (1,59)	-3,95 (2,35)
Δ Woche 6-1	-0,55 (1,18)	-2,65 (1,65)	-4,73 (2,24)
Δ Woche 12-1	0,17 (1,54)	-1,61 (1,81)	-4,48 (1,81)
Δ Woche 6-3	-0,28 (1,10)	-0,16 (1,15)	-0,81 (1,14)
Δ Woche 12-3	0,45 (1,41)	0,68 (1,64)	-0,04 (1,54)
Δ Woche 12-6	0,77 (1,50)	0,81 (1,47)	0,64 (1,73)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	2,80 (4,74)	2,48 (4,68)	4,64 (4,79)
Δ Woche 6-1	21,91 (24,16)	32,21 (32,18)	22,98 (32,55)
Δ Woche 12-1	-1,83 (4,06)	-0,23 (3,78)	0,34 (3,11)
Δ Woche 6-3	17,56 (25,34)	28,82 (29,95)	18,68 (34,28)
Δ Woche 12-3	-4,52 (3,09)	-2,54 (4,04)	-3,92 (3,39)
Δ Woche 12-6	-24,55 (26,54)	-33,86 (33,50)	-23,37 (33,28)

Tabelle 92: Serumwerte der Testgruppe, Männer nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)

	niedrige Ausgangs- homocysteinwerte (5,94 - 9,87 µmol/l) n = 6 - 9	mittlere Ausgangs- homocysteinwerte (9,88 - 13,81 µmol/l) n = 9 - 13	hohe Ausgangs- homocysteinwerte (13,82 - 17,75 µmol/l) n = 11 - 13
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	9,01 (0,57)	11,98 (0,72)	15,72 (1,52)
Woche 3 (Termin 2)	8,65 (1,19)	10,47 (1,59)	12,48 (1,10)
Woche 6 (Termin 3)	8,25 (0,98)	10,94 (2,1)	11,60 (1,04)
Woche 12 (Termin 4)	9,70 (1,35)	11,58 (1,84)	11,69 (1,62)
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	11,22 (5,59)	10,22 (5,25)	9,50 (4,00)
Woche 3 (Termin 2)	13,59 (2,38)	12,15 (2,99)	1,65 (3,66)
Woche 6 (Termin 3)	21,24 (16,52)	29,21 (21,90)	23,55 (30,91)
Woche 12 (Termin 4)	7,73 (2,95)	10,06 (4,49)	9,76 (2,98)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-0,36 (1,25)	-1,55 (1,98)	-3,20 (2,13)
Δ Woche 6-1	-0,67 (1,28)	-1,81 (2,24)	-3,98 (2,0)
Δ Woche 12-1	0,73 (1,55)	-0,69 (1,75)	-4,16 (1,85)
Δ Woche 6-3	-0,44 (1,35)	0,13 (1,60)	-0,76 (1,06)
Δ Woche 12-3	1,00 (1,65)	0,90 (2,43)	-0,23 (1,67)
Δ Woche 12-6	1,67 (1,43)	0,75 (2,18)	0,32 (1,93)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	3,44 (4,82)	2,11 (4,79)	4,23 (5,16)
Δ Woche 6-1	11,01 (13,48)	17,34 (20,37)	13,99 (29,52)
Δ Woche 12-1	-1,33 (5,67)	-0,16 (3,87)	0,0083 (3,17)
Δ Woche 6-3	7,79 (16,23)	21,87 (21,66)	9,56 (31,60)
Δ Woche 12-3	-5,43 (1,65)	-1,98 (4,70)	-3,62 (3,63)
Δ Woche 12-6	-14,10 (18,71)	-18,06 (20,70)	-14,12 (30,56)

Tabelle 93: Serumwerte der Testgruppe, Frauen nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)

	niedrige Ausgangs- homocysteinwerte (5,94 - 9,87 µmol/l) n = 18 - 21	mittlere Ausgangs- homocysteinwerte (9,88 - 13,81 µmol/l) n = 21 - 27	hohe Ausgangs- homocysteinwerte (13,82 - 17,75 µmol/l) n = 4 - 6
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	8,23 (1,06)	11,60 (1,09)	15,08 (1,06)
Woche 3 (Termin 2)	7,95 (1,62)	9,12 (1,49)	9,76 (2,37)
Woche 6 (Termin 3)	7,72 (1,17)	8,82 (1,71)	8,86 (1,55)
Woche 12 (Termin 4)	8,20 (1,67)	9,62 (1,88)	10,01 (1,89)
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	13,16 (4,16)	11,36 (4,44)	9,20 (3,36)
Woche 3 (Termin 2)	15,26 (2,81)	14,48 (3,09)	14,67 (2,98)
Woche 6 (Termin 3)	38,76 (27,75)	49,08 (35,79)	56,80 (32,62)
Woche 12 (Termin 4)	11,19 (2,27)	11,60 (2,75)	10,20 (2,56)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-0,28 (1,40)	-2,58 (1,34)	-5,33 (2,25)
Δ Woche 6-1	-0,51 (1,17)	-2,95 (1,30)	-6,22 (2,03)
Δ Woche 12-1	-0,04 (1,52)	-1,99 (1,73)	-5,07 (1,75)
Δ Woche 6-3	-0,23 (1,04)	-0,29 (0,91)	-0,90 (1,39)
Δ Woche 12-3	0,24 (1,29)	0,57 (1,07)	0,26 (1,40)
Δ Woche 12-6	0,47 (1,43)	0,84 (0,97)	1,16 (1,32)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	2,51 (4,81)	2,68 (4,72)	5,47 (4,26)
Δ Woche 6-1	25,73 (26,12)	37,78 (34,32)	47,70 (30,47)
Δ Woche 12-1	-1,97 (3,65)	-0,27 (3,82)	1,00 (3,15)
Δ Woche 6-3	21,58 (27,66)	31,52 (32,75)	43,75 (31,82)
Δ Woche 12-3	-4,22 (3,42)	-2,87 (3,71)	-4,47 (3,16)
Δ Woche 12-6	-27,69 (28,11)	-40,33 (35,91)	-46,50 (31,61)

Tabelle 94: Serumwerte der Testgruppe, \leq 45 Jahre nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)

	niedrige Homocystein- ausgangswerte (5,94 - 9,87 $\mu\text{mol/l}$) n = 21 - 24	mittlere Homocystein- ausgangswerte (9,88 - 13,81 $\mu\text{mol/l}$) n = 24 - 30	hohe Homocystein- ausgangswerte (13,82 - 17,75 $\mu\text{mol/l}$) n = 12 - 16
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	8,43 (0,99)	11,79 (1,02)	15,68 (1,39)
Woche 3 (Termin 2)	8,04 (1,60)	9,39 (1,54)	11,16 (2,04)
Woche 6 (Termin 3)	7,93 (1,19)	9,54 (2,23)	10,37 (1,77)
Woche 12 (Termin 4)	8,42 (1,75)	10,10 (2,19)	11,00 (1,87)
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	13,03 (4,02)	11,28 (4,56)	9,63 (3,65)
Woche 3 (Termin 2)	14,61 (2,77)	13,54 (3,27)	14,37 (3,56)
Woche 6 (Termin 3)	37,69 (27,69)	48,65 (35,56)	36,80 (36,73)
Woche 12 (Termin 4)	10,21 (2,63)	10,35 (3,18)	10,04 (2,92)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	-0,39 (1,24)	-2,62 (1,50)	-4,49 (2,18)
Δ Woche 6-1	-0,47 (1,08)	-2,85 (1,74)	-5,19 (2,12)
Δ Woche 12-1	0,03 (1,40)	-1,97 (1,83)	-4,68 (1,66)
Δ Woche 6-3	-0,11 (1,12)	0,0018 (1,17)	-0,78 (1,24)
Δ Woche 12-3	0,39 (1,44)	0,68 (1,73)	-0,12 (1,56)
Δ Woche 12-6	0,49 (1,38)	0,70 (1,49)	0,59 (1,78)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	1,95 (4,29)	2,01 (3,80)	4,80 (4,69)
Δ Woche 6-1	24,62 (25,79)	36,46 (34,60)	27,06 (35,40)
Δ Woche 12-1	-2,79 (3,52)	-0,93 (3,70)	0,41 (3,00)
Δ Woche 6-3	21,22 (27,20)	32,04 (31,31)	22,64 (37,54)
Δ Woche 12-3	-4,67 (3,15)	-3,25 (3,53)	-4,11 (3,51)
Δ Woche 12-6	-28,59 (27,87)	-37,69 (35,08)	-26,27 (35,28)

Tabelle 95: Serumwerte der Testgruppe, > 45 Jahre nach gruppierten Ausgangshomocysteinwerten (SD)

	niedrige Homocystein- ausgangswerte (5,94 - 9,87 µmol/l) n = 4 - 5	mittlere Homocystein- ausgangswerte (9,88 - 13,81 µmol/l) n = 8 - 10	hohe Homocystein- ausgangswerte (13,82 - 17,75 µmol/l) n = 1 - 3
Homocystein			
Woche 1 (Termin 1)	8,55 (1,22)	11,50 (1,00)	14,64 (1,25)
Woche 3 (Termin 2)	8,91 (0,96)	10,03 (1,91)	13,21 (1,50)
Woche 6 (Termin 3)	7,64 (0,90)	9,32 (1,69)	12,26 (0,80)
Woche 12 (Termin 4)	9,80 (0,97)	11,07 (1,37)	12,66 (N=1)
Folat			
Woche 1 (Termin 1)	9,34 (6,35)	10,11 (5,17)	8,23 (4,74)
Woche 3 (Termin 2)	15,33 (3,36)	14,11 (3,21)	12,07 (1,69)
Woche 6 (Termin 3)	19,60 (10,36)	30,37 (23,98)	14,90 (0,10)
Woche 12 (Termin 4)	10,35 (3,21)	13,78 (3,31)	8,85 (1,06)
Differenzen Homocystein			
Δ Woche 3-1	0,35 (1,76)	-1,32 (1,50)	-1,43 (1,31)
Δ Woche 6-1	-0,73 (1,81)	-2,07 (1,28)	-2,39 (1,03)
Δ Woche 12-1	1,24 (1,82)	-0,42 (1,22)	-1,23 (N=1)
Δ Woche 6-3	-1,30 (0,24)	-0,75 (0,94)	-0,95 (0,70)
Δ Woche 12-3	0,89 (1,45)	0,68 (1,31)	1,18 (N=1)
Δ Woche 12-6	2,57 (1,13)	1,23 (1,40)	1,33 (N=1)
Differenzen Folat			
Δ Woche 3-1	8,60 (2,13)	3,61 (6,89)	3,83 (6,28)
Δ Woche 6-1	12,88 (7,58)	20,87 (22,38)	6,67 (4,82)
Δ Woche 12-1	3,63 (3,09)	2,39 (2,97)	-0,25 (5,30)
Δ Woche 6-3	4,28 (8,44)	20,53 (26,44)	2,83 (1,59)
Δ Woche 12-3	-4,98 (2,45)	0,27 (5,07)	-2,50 (2,69)
Δ Woche 12-6	-9,25 (9,09)	-20,74 (25,20)	-6,00 (1,13)

Anhang 7: Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse der Ernährungsdaten

abhängige Variable		Energie kcal	KH g	KH %	Prot. g	Prot. %	Fett g	Fett %	Alk g	Alk %	Folat µg	Folat/ 1.000 kcal (µg)
unabhängige Variablen												
Behandlung	Testgruppe											
	Mittelwert	1888	212,3	43,4	70,9	15,3	74,7	36,3	6,4	2,3	174,3	93,7
	n	86	88	86	87	86	86	87	82	83	86	84
	SD	522	71,6	6,6	19,4	2,4	20,7	5,1	7,3	2,5	71,4	35,1
	Kontrollgruppe											
	Mittelwert	1847	199,6	45,2	68,3	15,2	75,0	37,1	5,4	2,1	173,8	96,2
	n	74	72	76	74	75	75	75	72	73	75	74
SD	487	56,0	5,9	19,8	2,6	21,8	4,75	7,1	2,75	63,6	33,2	
Signifikanz		0,827	0,478	0,441	0,464	0,390	0,479	0,255	0,879	0,694	0,989	0,965
Geschlecht	Männer											
	Mittelwert	2253	242,3	44,37	82,8	15,1	88,6	36,3	9,4	3,1	182,6	79,2
	N	56	56	58	57	59	57	58	52	53	59	56
	SD	454,9	70,7	7,02	18,3	2,7	19,8	5,4	8,7	2,8	72,9	28,4
	Frauen											
	Mittelwert	1662	187,3	45,8	62,5	15,4	67,3	36,9	4,2	1,8	169,1	103,5
	N	104	104	104	104	102	104	104	102	103	102	102
SD	401	53,0	5,8	16,4	2,4	17,9	4,7	5,6	2,4	64,3	34,1	
Signifikanz		0,000	0,000	0,413	0,000	0,859	0,000	0,571	0,000	0,001	0,356	0,000
Altersgruppe	<= 45 Jahre											
	Mittelwert	1859	208,3	46,0	68,8	15,2	73,6	36,3	5,6	2,1	164,9	91,2
	N	131	130	133	132	133	132	132	129	130	131	129
	SD	521	68,5	6,1	20,3	2,5	21,5	5,0	7,2	2,6	62,4	33,4
	> 45 Jahre											
	Mittelwert	1914	198,8	42,2	73,5	15,6	80,6	38,2	6,6	2,5	214,2	94,9
	N	29	30	29	29	28	29	30	25	26	30	158
SD	434	48,3	6,2	15,9	2,4	18,7	4,3	7,6	2,6	75,8	34,1	
Signifikanz		0,246	0,616	0,520	0,349	0,723	0,059	0,313	0,852	0,875	0,040	0,322

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 269

Fortsetzung der Tabelle: Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse der Ernährungsdaten

abhängige Variable		Energie kcal	KH g	KH %	Prot. g	Prot. %	Fett g	Fett %	Alk g	Alk %	Folat (µg)	Folat/ 1.000 kcal (µg)	
unabhängige Variablen													
BMI-Kategorie	< 18,5 kg/m²												
	Mittelwert	1541	171,3	44,3	51,7	14,7	67,3	39,8	2,4	1,2	130,3	87,8	
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	SD	656	78,3	5,8	15,2	3,4	31,3	4,3	2,6	1,7	78,6	37,0	
	18,5 - 25 kg/m²												
	Mittelwert	1891	214,6	46,5	69,9	15,1	73,4	36,0	5,8	2,2	171,6	93,0	
	N	97	97	98	98	98	97	98	94	96	98	96	
	SD	509	67,8	6,1	19,9	2,4	20,4	4,7	6,8	2,6	64,7	34,5	
	> 25 kg/m²												
	Mittelwert	1838	194,4	43,0	69,7	15,6	77,3	37,7	6,8	2,4	182,6	99,8	
N	53	54	54	53	53	54	54	50	50	53	52		
SD	470	56,8	6,2	18,6	2,6	21,3	5,4	8,4	2,8	71,7	32,8		
Signifikanz		0,098	0,026	0,053	0,359	0,330	0,660	0,103	0,828	0,743	0,545	0,486	
Rauchen	Nichtraucher												
	Mittelwert	1875	206,1	44,97	70,53	15,4	75,4	36,7	5,9	2,2	180,5	97,5	
	N	132	132	134	132	132	132	134	127	129	132	130	
	SD	501	62,7	6,28	19,7	2,5	21,2	4,64	7,0	2,6	68,6	33,2	
	Raucher												
	Mittelwert	1840	208,5	46,8	65,7	14,5	72,3	36,7	6,3	2,2	144,9	82,6	
	N	28	28	28	29	29	29	28	27	27	29	28	
SD	535,9	77,0	6,0	19,1	2,4	21,2	6,3	8,3	2,9	55,6	36,2		
Signifikanz		0,457	0,286	0,418	0,402	0,073	0,580	0,722	0,475	0,433	0,118	0,078	