



Folsäure

Testparameter	Folsäure (Serum oder Heparin-Plasma) Folsäure (Erythrozyten)
Material	<u>Serum</u> oder <u>Heparin-Plasma</u> , 1 mL, lichtgeschützt <u>EDTA-Blut</u> oder <u>Heparin-Blut</u> , 2,7 mL (Blutbildröhrchen), lichtgeschützt

Referenzbereich		[ng/mL]
	Erwachsene	3,1 - 19,9
	Laut WHO ist bereits bei Konzentrationen unter 4 ng/mL von einem Folsäuremangel auszugehen.	
	Mädchen	
	< 1 Jahr	6,2 - 23,0
	1 - 3 Jahre	1,7 - 16,0
	3 - 6 Jahre	2,7 - 14,0
	6 - 9 Jahre	2,4 - 13,0
	9 - 12 Jahre	1,0 - 10,0
	12 - 18 Jahre	1,2 - 7,1
	Jungen	
	< 1 Jahr	7,1 - 23,0
	1 - 3 Jahre	2,5 - 15,0
	3 - 6 Jahre	0,5 - 13,0
	6 - 9 Jahre	2,3 - 12,0
	9 - 12 Jahre	1,5 - 11,0
	12 - 18 Jahre	1,2 - 8,8
	Erythrozyten	140 - 836

Methode	<u>ILMA</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Endokrinologie / RIA-Labor</u>

Indikationen **Serum:** Verdacht auf Folsäuremangel bei makrozytärer Anämie, Malabsorption (chronische entzündliche Darmerkrankungen), Langzeitmedikation mit Phenytoin, Phenobarbital, Daraprim, oralen Kontrazeptiva, Sulfonamiden, Schwangerschaft, allgemeiner Unterernährung (Alkoholabusus), Langzeithämodialyse, Jejunumresektion, Leberschädigung, Psoriasis.

Erythrozyten: Verdacht auf intrazellulären Folatmangel bei primärer Vitamin B12-Defizienz. Ausmaß eines manifesten Folatmangels.

Erhöhte Werte Medikationeninduziert (Metformin, Phenformin), Vitamin B12-Mangel.

Erniedrigte Werte Malabsorptionssyndrome (Sprue, Zöliakie, Morbus Crohn), Schwangerschaft, chronischer Alkoholismus, infantiler Hyperthyreoidismus, Leberparenchymschaden, Myelofibrose, hämolytische, sideroblastische Anämien, Medikamente (Aminosalicylsäure, Antikonvulsiva, Phenacetin, Folsäure, Antagonisten (Methotrexat), orale Kontrazeptiva). Erkrankungen mit starker Zellproliferation.



Folsäure

Pathophysiologie

Der Mensch ist auf die Zufuhr der essenziellen metabolisch aktiven Folate mit der Nahrung (grüne Pflanzen, Leber) und deren Absorption im Dünndarm angewiesen. In der Nahrung liegen diese als Polyglutamate vor, die im Bürstensaum von Duodenum und Jejunum durch die Folsäurekonjugase in absorptionsfähige Monoglutamate hydrolysiert und dann über den Tetrahydrofolsäure-Rezeptor in die Zellen aufgenommen und dort wieder in Form von Polyglutamaten gespeichert werden. Metabolisch aktive Folate werden durch Addition von Wasserstoffatomen in den Positionen 5, 6, 7, 8 gebildet (5, 6, 7, 8-Tetrahydrofolsäure, siehe Abbildung 1). Durch die Bindung von Monocarbonaten (C1) in Position N₅ und/oder N₁₀ kommt es zu Methyl-, Methylen-, Methenyl-, Formyl- und Formiminoderivaten. Durch Anlagerung bis zu 7 Glutaminsäuren an das Glutamylende entstehen Polyglutamate. Die wesentlichen metabolisch aktiven Folate sind N₅-Methyltetrahydrofolsäure, N₁₀-Formyltetrahydrofolsäure und die Tetrahydrofolsäure (THF).



THF wirken als Koenzyme und als Donatoren sowie Akzeptoren von C1-Körpern im Aminosäuren- und Nukleotid-Stoffwechsel. Ein Mangel an Folat führt schließlich zu einer Beeinträchtigung der DNA- und RNA-Synthese. Daher werden bei Folatmangel in erster Linie schnell proliferierende Zellen und Gewebe (hämatopoetisches, lymphatisches Gewebe, Haarfollikel) betroffen. Für die DNA-Synthese muss Folsäure intrazellulär als Polyglutamat vorliegen. Nur polyglutamyliertes Folat kann sich an der Purinsynthese und an der Umwandlung von Desoxyuridylat in Thymidylat durch Übertragung von C1-Einheiten beteiligen. Polyglutamiertes Methylen-THF kann eine Methylengruppe zur Umwandlung von Desoxyuridylat in Thymidylat übertragen, es kann auch zu Formyl-THF oxidiert werden, das für die Purinsynthese von Bedeutung ist. Die Umwandlung von Tetrahydrofolat in die polyglutamierte Form setzt die Anwesenheit von Vitamin B₁₂ (Cobalamin) voraus. Cobalamin überträgt eine Methylgruppe von Methyl-Tetrahydrofolat auf Homocystein, wobei dieses zu Methionin umgeformt wird. Hierdurch wird die Plasma-Konzentration des für die Endothelzellen schädlichen Homocysteins gesenkt. Gleichzeitig wird THF demethyliert, das nun in dieser reduzierten Form durch die Folypolyglutamatsynthase in die Polyglutamatform umgewandelt werden kann. Ein Folsäure und / oder Vitamin B-Mangel beeinträchtigen gleichermaßen die DNA-Synthese, DNA-Reparatur und -Replikation. Zwei Theorien versuchen die verminderte DNA-Synthese zu erklären: (1) Bei einer Cobalamindefizienz kann Methyl-THF nicht demethyliert werden, das für die Polyglutaminierung notwendige THF₁ (Methyl-trapping-Hypothese). (2) Die Formiat-Starvation Hypothese geht davon aus, dass der Methionin-Mangel das eigentliche Problem darstelle. Methionin kann eine der metabolischen Veränderungen korrigieren. Methionin verstärkt die Bildung von Formyl-THF entweder direkt oder nach Umwandlung in S-Adenosyl-Methionin.

Die Folat- und Cobalamin-Defizienz verursachen eine megaloblastäre Anämie, die auf einem Missverhältnis von DNA- und Hämoglobinsynthese beruht. Bei Cobalamin- oder Folatmangel ist die Hämoglobinsynthese nicht gestört. Die DNA-Synthese und damit die Mitose im Knochenmark ist jedoch gehemmt, sodass es trotz normaler Hämoglobinsynthese zu einer Anämie



Folsäure

kommt. Dieses Missverhältnis führt zu einer stärkeren Füllung der wenigen reifen Erythrozyten mit Hämoglobin. Es resultiert eine makrozytäre Anämie.

Die Panzytopenie beruht darauf, dass hämopoetische Zellen absterben, bevor sie ihr Reifestadium erreichen. Dieser Pathomechanismus, am auffallendsten in der erythroiden Zelllinie, wird als ineffektive Hämatopoese bezeichnet. Durch die Anämie wird die Erythropoetin-Produktion stimuliert, die wiederum den Anteil der erythrozytoiden Zellen erhöht, die auf der Entwicklungsstufe der CFU-E (colony forming unit erythroid) und der Proerythroblasten stehen. Die meisten dieser CFU-E- und Proerythroblasten-Vorstufen erreichen nie das Retikulozytenstadium, da sie vorher der Apoptose anheimfallen. Die Apoptose bei der megaloblastären Anämie beruht auf der Unfähigkeit der hämatopoetischen Zellen, die Integrität ihrer DNA wegen einer verminderten Replikationsrate und unzureichender Reparaturprozesse aufrecht zu erhalten. In zytogenetischen Studien konnten vermehrt Strangbrüche der DNA bei Patienten mit megaloblastärer Anämie nachgewiesen werden. Da diese gestörte DNA-Synthese und die DNA-Reparatur dem Zelltod der hämatopoetischen Zellen bei der megaloblastären Anämie vorausgeht, kann angenommen werden, dass ein veränderter Zellzyklus mit einer Verlangsamung der S-Phase vorliegt.

Gemessen werden kann die Folsäure im EDTA-Plasma und in den Erythrozyten. Ihr Absinken unter den angegebenen Referenzbereich zeigt einen latenten (nur Plasmafolsäure erniedrigt) bzw. einen manifesten (intraerythrozytäre und Plasmafolsäure erniedrigt) Folsäuremangel an. Die Verminderung der intraerythrozytären Folsäure bei gleichzeitig normaler Plasmafolsäure weist auf einen Vitamin B12-Mangel hin, durch welchen die physiologische Folsäureaufnahme in die Erythrozyten gehemmt wird, ohne dass ein eigentlicher Folsäuremangel bestünde. In diesem Fall, sowie wegen großenteils gleicher Indikationsstellungen, ist es in der Regel sinnvoll, die Bestimmung der Folsäure und des Vitamin B12 im Plasma simultan durchzuführen.

H.-P. Seelig