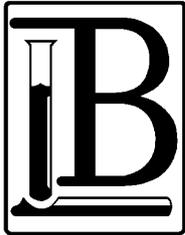


LABORATORIUM FÜR SPEKTRALANALYTISCHE
UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
DR. BAYER GMBH

Bopserwaldstraße 26 • D-70184 Stuttgart • Telefon 0711/16418-0 • Telefax 0711/16418-18



SPURENELEMENT- UND VITAMINREPORT

MINERALSTOFFBESTIMMUNG IM VOLLBLUT - DIAGNOSTISCHE RELEVANZ

EINFÜHRUNG

Die wesentlichen biochemischen Funktionsleistungen zahlreicher Mengen- und Spurenelemente spielen sich überwiegend auf zellulärer Ebene ab, wobei Bestimmungen der Elementkonzentrationen im Serum nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf zelluläre Kompartimente zulassen. Diese Überlegungen haben uns bereits vor vierzig Jahren dazu veranlaßt, Bestimmungen der Mineralstoffe und Spurenelemente im Vollblut durchzuführen.

In neuerer Zeit hat sich auch im klinischen Bereich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, daß neben der Serumanalyse auch die Mineralstoffkonzentrationen der Blutzellen erfaßt werden müssen (Schmitt et al., 1991):

"... Veränderungen der Spurenelementkonzentrationen im Plasma und Urin, den derzeit für diagnostische Zwecke verwendeten Proben, sind nicht unbedingt gültige Parameter zur Darstellung des aktuellen Spurenelementhaushaltes. Eine Vielzahl homöostatischer Mechanismen steuern den Austausch zwischen intra- und extrazellulären Kompartimenten. Blutzellen, die größtenteils aus dem sehr stoffwechselaktiven Knochenmark stammen, sind wahrscheinlich geeignetere Parameter, um die aktuelle Stoffwechsellage eines Spurenelementes aufzuzeigen..."

Am Beispiel der Elemente Kalium, Magnesium, Zink und Blei werden diese Überlegungen im folgenden weiter diskutiert.

KALIUM

Der extrazelluläre Kaliumanteil ist mit ca. 80 mmol gegenüber dem zellulären von 3000 – 4000 mmol außerordentlich gering und Rückschlüsse von Serumkaliumwerten auf das Gesamtkörperkalium sind nicht unproblematisch. Eine Bewertung des Serumkaliums erfordert des weiteren eine Kenntnis des Säure-Basen-Haushaltes. Die Indikationsstellung einer Kaliumtherapie allein aufgrund eines verminderten Serumkaliumwertes wurde in Zweifel gezogen (Gessler, 1979). Untersuchungen erythrozytärer Kaliumkonzentrationen zeigten interessanterweise Zusammenhänge zwischen erniedrigten Kaliumkonzentrationen im Erythrozyten und toxischen Digoxinwirkungen (Pedersen et al., 1983).

Bei Störungen der Kaliumverteilung zwischen Intra- und Extrazellulärraum, wie z. B. bei Insulinmangel mit Hyperglykämie, metabolischer Azidose, schwerer körperlicher Arbeit und bei hyperkatabolen Zuständen mit Gewebsverlust kann es trotz normalem oder sogar vermindertem

Kaliumbestand zu einer Erhöhung der Kaliumkonzentrationen im Serum kommen (Wieland, 1992).

MAGNESIUM

Der Gesamtbestand des menschlichen Organismus beträgt zwischen 27 und 38 g Magnesium, wovon 95 % auf den Intrazellulärraum und nur 5 % auf den Extrazellulärraum entfallen. In den Blutbestandteilen enthalten die Erythrozyten ca. 70 % des Magnesiums, was bereits Holzki (1979) zu der Aussage veranlaßt hat:

"... Vollblutuntersuchungen sind deshalb aussagekräftiger, zumal die Erythrozyten dreimal so viel Magnesium enthalten wie das Serum ..."

Zudem ist das Volumen des Extrazellulärraumes durch den leicht veränderlichen Hydratationszustand Schwankungen unterworfen und es kann durch unterschiedlichste äußere Einflüsse zu erheblichen intra- und extrazellulären Verschiebungen von Magnesium kommen. Nach Holtmeier (1995) ist das Serummagnesium ein kritisch zu bewertender Parameter:

"Magnesiummangel ist weit verbreitet, aber schwierig nachweisbar. In ca. 50 % der Fälle besteht ein zellulärer Mangel, der im Blutserum nicht nachzuweisen ist."

Zudem gibt es im Gegensatz zum Kaliummangel im EKG bei Magnesiummangel keine sicheren Veränderungen, die diagnostisch weiterhelfen könnten. Da Magnesium in den Erythrozyten erheblich höher konzentriert ist als im Serum, kann bereits eine geringgradige Hämolyse die Serummagnesiumwerte verfälschen.

Ein normaler Serummagnesiumwert schließt daher einen Magnesiummangel nicht aus.

Magnesium in Vollblut und Erythrozyten

Ising und Havestadt (1982) konnten zeigen, daß Erythrozytenmagnesium als Modell für intrazelluläres Magnesium dienen kann. In weiteren Arbeiten von Ising (Ising et al., 1981) konnte nachgewiesen werden, daß ein Zusammenhang zwischen der täglichen Magnesiumzufuhr und dem Erythrozytenmagnesium besteht, während zwischen der Magnesiumzufuhr und der Magnesiumkonzentration im Serum keine entsprechenden Zusammenhänge bestehen.

In einer eigenen Untersuchung (Bayer, 1986) an 27 geriatrischen Patienten in einem Alter zwischen 67 und 80 Jahren haben wir die Magnesium-Konzentrationen im Vollblut und im Serum bestimmt und aus diesen Werten die Magnesiumkonzentration des Erythrozyten berechnet. In Korrelationsanalysen wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den Magnesiumkonzentrationen im Serum, Vollblut und Erythrozyten untersucht.

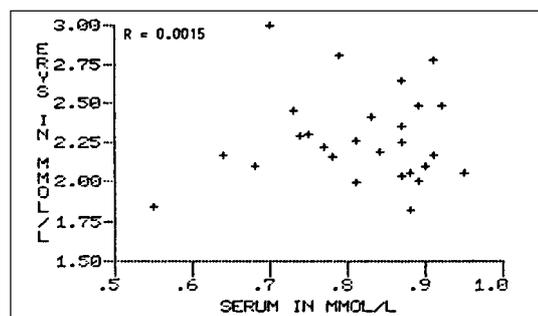


Abb. 1: Korrelation zwischen Serum-Mg und Erythrozyten-Mg bei 27 geriatrischen Patienten

In Abbildung 1 sind die Beziehungen zwischen Serum- und Erythrozytenmagnesium dargestellt und es ist erkennbar, daß bei dem hier untersuchten Patientengut keinerlei Zusammenhänge zwischen dem Serum- und dem Erythrozytenmagnesium bestehen. Es ist also nicht möglich, aus einem Serummagnesiumwert auf die Konzentration von Magnesium in den Erythrozyten rückzuschließen.

Wie Abbildung 2 zeigt, liegen die Verhältnisse bei der Untersuchung der Vollblut- und Erythrozytenkonzentrationen anders. Es ergibt sich hier eine hoch signifikante Korrelation. Da in der Routinediagnostik einer Separation von Erythrozyten der vergleichsweise hohe Aufwand entgegensteht, ist nach unserer Erfahrung die Untersuchung von Vollblut geeignet, wertvolle Hinweise zur Abschätzung erythrozytärer Magnesiumkonzentrationen bzw. der Magnesiumhomöostase des Organismus zu geben.

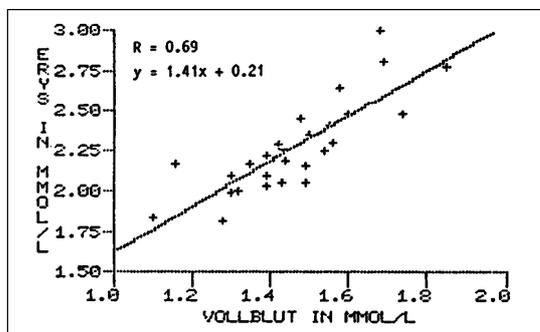


Abb. 2: Korrelation zwischen Vollblut-Mg und Erythrozyten-Mg bei 27 geriatrischen Patienten

Zellulärer Magnesiummangel bei Hypertonikern

Veränderungen im Magnesiumstoffwechsel können eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Arteriosklerose spielen und ein blutdrucksenkender Effekt von Magnesiumgaben wurde in verschiedenen Studien beschrieben. Bei einer Untersuchung der Magnesiumkonzentrationen im Plasma und in den Lymphozyten (als Parameter für zelluläres Magnesium) bei normotensiven und unbehandelten Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten sich hinsichtlich der Plasmakonzentrationen keine Unterschiede zur Vergleichsgruppe, während die hypertensiven Patienten deutliche zelluläre Defizite aufwiesen und die Magnesiumkonzentrationen in den Lymphozyten betragen im Durchschnitt nur 60 % der Vergleichsgruppe (Kisters et al., 1996). Korrelationen zwischen Plasma- und zellulärer Magnesiumkonzentration wurden auch in dieser Studie nicht gefunden.

In einer weitergehenden Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe wurden bei normotensiven gesunden Probanden und Patienten mit grenzwertiger Hypertonie Magnesiumkonzentrationen in Plasma und Erythrozyten untersucht (Abb. 3). Während in beiden Gruppen praktisch identische Plasmakonzentrationen nachzuweisen waren, lag das Erythrozytenmagnesium in der Patientengruppe mit $1,56 \pm 0,08$ mmol/l signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die Magnesiumkonzentrationen im Erythrozyten von $1,79 \pm 0,16$ mmol/l aufwies (Kisters et al., 1997).

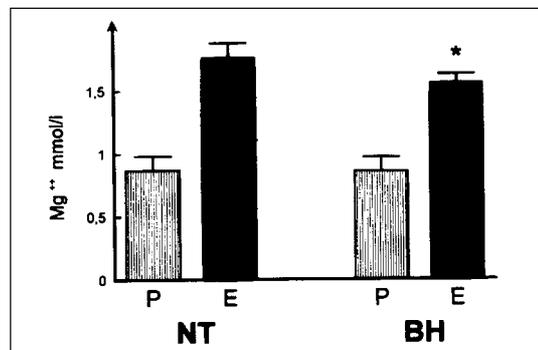


Abb. 3: Plasma(P)- und Erythrozyten (E)-Mg bei 25 Kontrollpersonen (NT) und 15 Patienten mit grenzwertiger Hypertonie (BH) * = $p < 0,05$

Nach oraler Magnesiumgabe stieg die Magnesiumkonzentration in den Erythrozyten in der Hypertoniegruppe an und systolische und diastolische Blutdruckwerte normalisierten sich unter der Supplementierung.

Erst die Bestimmung erythrozytärer Magnesiumkonzentrationen führte hier zur Aufdeckung des Magnesiumdefizits bei den Hypertoniepatienten und zur Einleitung einer adäquaten Magnesiumsubstitution.

Neuere Untersuchungen zum Calcium bei Patienten mit essentieller Hypertonie ergaben interessanterweise erhöhte zelluläre Calciumkonzentrationen (gemessen in den Lymphozyten), was auf die Bedeutung des Calcium/Magnesium-Antagonismus bei diesen Patienten hinweist (Kisters et al., 1998 a). Auch hier zeigten die Plasmawerte keine Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Zelluläre Magnesiumdefizite bei Alkoholikern

Bei Alkoholikern mit Steatose, Alkoholikern mit Leberzirrhose und bei Kontrollpersonen wurden Magnesiumkonzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten bestimmt. Die Plasmamagnesiumkonzentrationen in der Kontrollgruppe und bei den Patienten mit Steatose waren praktisch identisch, während die Magnesiumkonzentrationen im Plasma in der Gruppe der Leberzirrhotiker statistisch signifikant niedriger lagen, doch lagen auch in dieser Gruppe nahezu sämtliche Werte im Referenzbereich.

Die erythrozytären Magnesiumkonzentrationen bei den Alkoholikern waren jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgeprägt und statistisch hoch signifikant vermindert ($1,31 \pm 0,23$ versus $1,86 \pm 0,14$ mmol/l).

Diese Daten zeigen, daß erythrozytäre Magnesiumspiegel zur Beurteilung des Magnesiumstatus bei alkoholtoxischen Leberschäden besser geeignet sind als Plasmamagnesiumspiegel, die selbst bei schweren Leberzirrhosen noch im Normalbereich liegen können (Kisters et al., 1998 b).

Vor dem Hintergrund der hier vorgestellten Daten ist die häufig von Praktikern gemachte Beobachtung nicht weiter verwunderlich, nach der bei Patienten mit Symptomen eines Magnesiummangels bei der alleinigen Untersuchung des Serums bzw. Plasmas sehr häufig ein Magnesiumdefizit nicht verifiziert werden kann.

ZINK

Auch Zink ist ein praktisch ausschließlich zellulär konzentriertes Element und nur 2 % des Gesamtzinks finden sich extrazellulär. Im Blut liegt Zink zu 90 % in den zellulären Blutbestandteilen vor. Bereits eine geringgradige Hämolyse kann daher zu einer deutlichen Verfälschung der Serum-Plasmawerte führen. Bei 1 % Hämolyse ist mit einer Erhöhung dieser Werte um ca. 15 % zu rechnen.

Nach Untersuchungen von Anke (1991) kommt es im Tierversuch unter den Bedingungen eines experimentellen Zinkmangels bei einer Absenkung des Zinks im Knochen um etwa 30 % zum Exitus infolge einer totalen Appetitlosigkeit der Tiere, während der Zinkspiegel im Serum unter diesen Bedingungen nur um 10 % abgesunken war.

Bereits 1970 bezweifelten Husain et al., ob der Serumzinkspiegel alleine als ausreichendes, objektives Kriterium zur Beurteilung des Zinkstatus herangezogen werden kann und auch Galle (1980) empfahl die zusätzliche Bestimmung des Zinkgehalts im Erythrozyten

Vollblutzink korreliert mit Erythrozytenzink

In eigenen Untersuchungen haben wir bei 90 Patienten die Zinkkonzentrationen in Serum, Vollblut und Erythrozyten bestimmt.

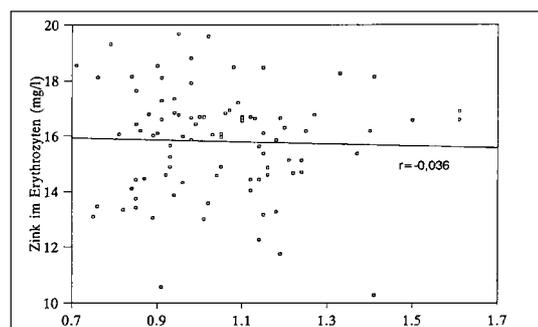


Abb. 4: Korrelation zwischen den Zinkkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten bei 90 Patienten

Trägt man die Zinkkonzentrationen im Serum und in den Erythrozyten gegeneinander auf, so wird offensichtlich, daß hier keinerlei statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Aus einer Zinkbestimmung im Serum kann daher keine Aussage über die Zinkkonzentration des Erythrozyten getroffen werden.

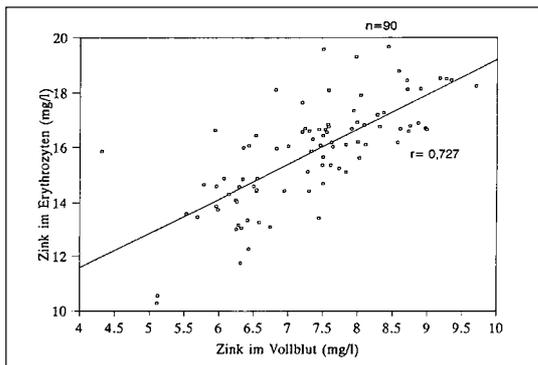


Abb. 5: Korrelation zwischen den Zinkkonzentrationen im Vollblut und in den Erythrozyten bei 90 Patienten

Hingegen ergeben sich hoch signifikante Beziehungen zwischen den Zinkkonzentrationen im Vollblut und in den Erythrozyten, so daß die Zinkbestimmung im Vollblut ein Parameter zur Abschätzung erythrozytärer Zinkkonzentrationen sein kann.

BLEI

95 % des im Blut enthaltenen Bleis sind an die Erythrozytenmembran gebunden und die Bestimmung dieses Elements im Serum hat daher keinen diagnostischen Stellenwert. Ihre Durchführung ist vielmehr als unsinnig zu betrachten.

Die Konzentration von Blei im Vollblut ist zur Abschätzung einer Bleibelastung am besten geeignet und stellt einen diagnostisch sehr empfindlichen und genauen Untersuchungsparameter dar (Kommission Human-Biomonitoring des Bundesumweltamtes, 1996).

Die Bleikonzentration im Blut gilt derzeit als bester Indikator zur Beurteilung der individuellen Belastung. Sie reflektiert hauptsächlich die aktuelle Exposition in den letzten 3 bis 5 Wochen und steht in einem, allerdings nicht genau definierten Zusammenhang mit der Freisetzung aus tiefen Kompartimenten. Korrelationen zur Gesamtkörperlast sind nur begrenzt möglich. Dosis-Wirkungsbeziehungen sind jedoch für die Bleikonzentration im Vollblut bekannt.

FAZIT

Zur Erkennung von Defiziten bei Mineralstoffen und Spurenelementen ist die alleinige Bestimmung der Serumkonzentrationen häufig nicht ausreichend. Vor allem bei zellulär konzentrierten Elementen werden dabei Mangelsituationen häufig übersehen. So werden nach Literaturangaben beim Magnesium Defizite bei alleiniger Analyse der Serumkonzentrationen in ca. 50 % der Fälle nicht erkannt. Die Untersuchung von Blutzellen kann hier weiterhelfen und gibt wichtige zusätzliche diagnostische Informationen. Dabei sind Untersuchungen von Elementkonzentrationen in weißen Blutzellen, wie z. B. Lymphozyten zwar wissenschaftlich hoch interessant, aufgrund der aufwendigen Zellseparation jedoch für die Routinediagnostik nicht geeignet. Wie im Falle von Magnesium gezeigt wurde, ist auch das Erythrozytenmagnesium ein sehr guter Indikator für zelluläres Magnesium und diese Erythrozytenkonzentrationen können gut über die Vollblutanalyse abgeschätzt werden.

LITERATUR

1. Anke, M.: 1. Leipziger Zinksymposium, 22.06.1991, Diskussionsbeitrag
2. Bayer, W.: Die Bestimmung des Magnesiums und ihre diagnostische Bewertung. In: Magnesium: Nutritive, metabolische und therapeutische Aspekte (Hrsg: K. Schmidt und W. Bayer) Verlag für Medizin, Heidelberg, (1986) 39-51
3. Galle, K.: Ist die orale Zinktherapie sinnvoll und risikolos? Z.Hautkr. 55, 801-805 (1980)
4. Gessler, U.: Kaliummangel und Kaliumsubstitution. Münch.Med.Wschr. 121, 1103 (1979)
5. Holtmeier, H.J.: Das Magnesiummangelsyndrom beim Menschen. In: Magnesium und Calcium (Hrsg. Holtmeier, H.J.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, v. 3-32 (1995)
6. Holzki, J.: Spurenelemente in der Pädiatrie. In: Spurenelemente – Physiologie, Pathobiochemie, Therapie (Hrsg.: Frey, R.). F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart – New York (1979) 3-16
7. Husain, S.L.: Zinc and healing. Lancet 1361-1362 (1970)
8. Ising, H. und Havestadt: Lärmwirkungen bei suboptimaler Magnesiumzufuhr. Umweltmedizin 4 (1982) 70-73.
9. Ising, H. et al.: Magnesium und Lärmwirkungen. Magnesium-Bulletin 3, Heft 1 a (1981) 155-164
10. Kisters, K. et al.: Plasma magnesium and total intracellular magnesium ion content of lymphocytes in untreated normotensive and hypertensive patients. Trace elements and electrolytes 13, 163-166 (1996)
11. Kisters, K. et al.: Magnesium concentrations in plasma and erythrocytes in borderline hypertensive patients. Trace elements and electrolytes 14, 102-106 (1997)
12. Kisters, K. et al.: Increased intracellular calcium and decreased intracellular magnesium in lymphocytes as a cell model in the pathogenesis of essential hypertension: a possible calcium magnesium antagonism. Trace elements and electrolytes 15, 116-119 (1998 a)
13. Kisters, K. et al.: Plasma and intracellular magnesium status in alcoholism and essential hypertension. Magnesium Bulletin 20, 1-4 (1998 b)
14. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundheitsbl. 39, 236-241 (1996)
15. Pedersen, K.E. et al.: The diagnostic value of determination of intrerythrocytic sodium and potassium concentrations versus plasma digoxin concentrations in digoxin intoxication. Acta Med.Scand 213, 357-362 (1983)
16. Schmitt, Y.; A. Ott und J.D. Kruse-Jarres: Bestimmung der Konzentrationen von Zink, Kupfer und Chrom in korpuskulären Bestandteilen des Blutes bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. In: 6. Colloquium Atomspektrometrische Spurenanalytik (Hrsg.: B. Welz) Verlag Chemie, Weinheim, (1991) 821-828
17. Wieland, H.: Analyse und Beurteilung des Kaliumstatus. In: Kalium (Hrsg. Holtmeier, H.J.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 19-24 (1992)