



Mineralstoffbestimmungen im Vollblut – ist eine Hämatokrit-Korrektur der Werte sinnvoll?

Laboratorium für spektralanalytische
und biologische Untersuchungen
Dr. Bayer GmbH

Bopserwaldstraße 26
D-70184 Stuttgart
Telefon +49-(0)711-164 18-0
Telefax +49-(0)711-164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

Mineralstoffbestimmungen im Vollblut – ist eine Hämatokrit-Korrektur der Werte sinnvoll?

Vor über fünfzig Jahren haben wir begonnen, die Bestimmung von Mineralstoffen und Spurenelementen im Vollblut in die Routinediagnostik einzuführen und haben seither fast eine Million entsprechender Analysen durchgeführt. Damit steht uns sowohl in der Analytik als auch in der Bewertung ein enormer Erfahrungsschatz über die Bedeutung von Mineralstoff- und Spurenelementbefunden im Vollblut im Rahmen von Diagnostik, Prävention und Therapie verschiedenster Krankheiten und Erkrankungsrisiken zur Verfügung.

Vollblutwerte haben den unschätzbaren Vorteil, dass sie **als Gewebswerte** nicht nur das extrazelluläre Kompartiment erfassen, sondern auch das intrazelluläre Kompartiment, in dem die wesentlichen metabolischen Prozesse ablaufen. Mit diesen Werten wird daher ein Zugriff auf den Gesamtpool eines Mineralstoffs beziehungsweise Spurenelements im Blut möglich, der wertvolle Aussagen über Krankheiten und deren Verläufe sowie über Risiken und deren Prävention liefert. Im Gegensatz zu den von der Vollblutanalyse gelieferten Gewebsdaten sind andere Gewebe (Leber, Knochen, etc.) in aller Regel der Routinediagnostik nicht zugänglich.

Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrungen und Datenerhebungen haben sich Referenzwerte als Grundlage für die Interpretation etablieren lassen. Es hat sich dabei auch gezeigt, dass für die Befundinterpretation nicht nur Einzelwerte, sondern vor allem auch das Muster der relevanten Mineralstoffe und Spurenelemente von Bedeutung ist.

Vollblut als anerkanntes Untersuchungsmaterial

Vollblut ist ein anerkanntes Untersuchungsmaterial für Elementbestimmungen, was sich wie folgt belegen lässt:

1. Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen liegen zur Elementbestimmung im Vollblut vor, die sowohl die Untersuchungsmethodik wie auch die Relevanz bei verschiedenen Krankheitsbildern betreffen.
2. Das Institut für Standardisierung und Dokumentation in der Medizin (INSTAND e. V.) führt seit Jahrzehnten im Auftrag der Bundesärztekammer die externe Qualitätskontrolle deutscher Laboratorien in Form von Ringversuchen durch. Seit Jahren werden auch Ringversuche für toxische und essentielle (Zink, Selen, usw.) Elemente im Vollblut angeboten, was die Relevanz dieser Vollblutuntersuchungen belegt. Damit ist auch eine unabhängige Kontrolle der Richtigkeit von Elementbestimmung im Vollblut gegeben.
3. Die beim Umweltbundesamt angesiedelte Kommission Human-Biomonitoring empfiehlt für die Ermittlung einer Schwermetallbelastung bezüglich Blei, Cadmium und Quecksilber ausdrücklich die Bestimmung im Vollblut (bei Cadmium und Quecksilber auch Harn), nicht jedoch im Serum. Diese Empfehlungen sind im Bundesgesundheitsblatt publiziert (Bundesgesundheitsblatt 39, 236–241, 1996; dto. 41, 218–226, 1998; dto. 42, 522–532, 1999; dto. 48, 1308–1312, 2005).

Die Verteilung der einzelnen Elemente

Betrachtet man die in *Abbildung 1* dargestellte Verteilung der einzelnen Elemente zwischen dem intrazellulären und dem extrazellulären Kompartiment, so ist zu erkennen, dass die Elemente Kalium, Magnesium, Eisen, Zink und Selen überwiegend in den Blutzellen vorkommen. Diese zellulären Anteile werden bei der alleinigen Messung des Blutserums (beziehungsweise Plasmas) nicht mit in die Messung einbezogen.

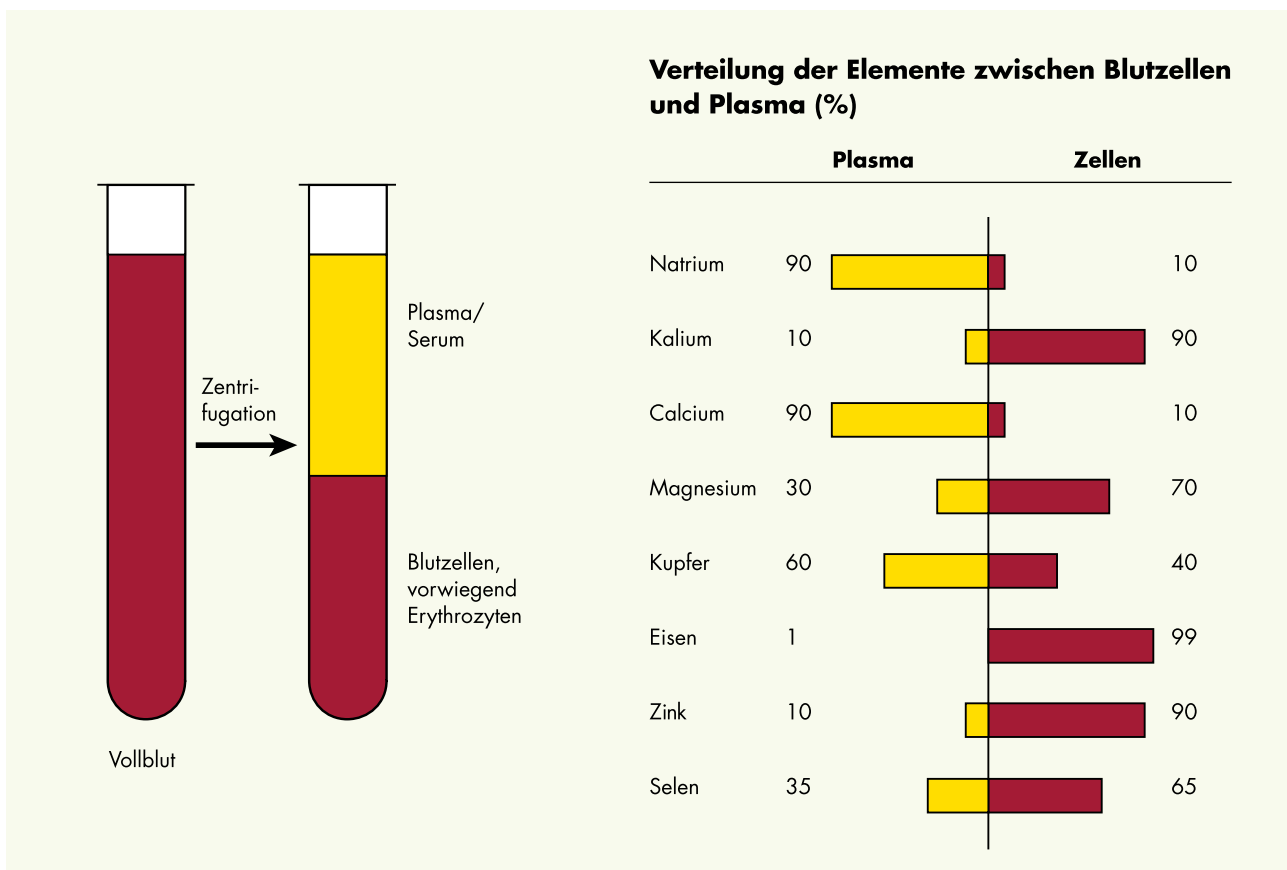


Abbildung 1: Verteilung der Elemente zwischen Blutzellen und Plasma

Der Einfluss des Hämatokrits auf die Vollblutwerte

Aus Abbildung 1 ergibt sich auch, dass sehr starke Veränderungen im Verhältnis der intra- und extrazellulären Blutkompartimente, wie man sie bei einer schwergradigen Anämie auf der einen Seite oder z. B. bei einer Polycythaemia vera oder Polyglobulie auf der anderen Seite beobachten kann, die Vollblutwerte beeinflussen können. Diese Verhältnisse sind bei der Interpretation der Befunde zu berücksichtigen.

Es hat nun immer wieder Versuche gegeben, aus den Vollblutmesswerten durch Rechenoperationen und Normierungen Surrogatwerte abzuleiten und diesen eine prädiktive Bedeutung beizumessen. Hierzu gehört beispielsweise auch der in jüngerer Zeit verschiedentlich propagierte Versuch einer Normierung von Vollblutwerten auf den Hämatokrit. Diese Vorgehensweise wollen wir im Folgenden näher beleuchten.

Wichtige Einflussfaktoren auf den Hämatokrit-Wert

Der Hämatokrit ist das Maß des Verhältnisses des Volumens der Blutzellen zum Gesamtvolumen der Blutprobe. Der Hämatokrit wird in den gängigen Lehrbüchern heute als eine Verhältniszahl angegeben. So bedeutet der Wert 0,44, dass 44% der Blutprobe aus zellulären Bestandteilen bestehen. Gängig ist heute aber auch immer noch die Angabe in Prozent. Die früher dominierende und noch immer als Referenzmethode geltende Mikrohämatokrit-Bestimmung durch Zentrifugation wurde inzwischen abgelöst durch die Hämatokrit-Bestimmung mittels automatisierter Hämatologie-Analyser. Dabei ergibt sich der Hämatokrit als Produkt aus Erythrozytenzahl (RBC) und mittlerem Zellvolumen (MCV). Der so festgestellte Hämatokrit-Wert ist also eine reine Rechengröße. Für gängige Hämatologiegeräte wird für den Hämatokrit eine Präzision von 2% angegeben.

Welche Einschränkungen und Probleme ergeben sich nun, wenn die gemessenen Vollblutwerte einer Korrektur über den Hämatokrit-Wert unterzogen werden?

1. Der Hämatokrit-Wert ist per se mit einer Messgenauigkeit von zirka 2 % behaftet, so dass die an sich sehr präzise Messung von Mineralstoffen und Spurenelementen durch die Umrechnung mit einer zusätzlichen Messgenauigkeit behaftet ist.
2. Die Probenalterung führt zu einer gravierenden Veränderung Hämatokrit-korrigierter Messwerte. Der Hämatokrit-Wert hat das prinzipielle Problem, dass sich die Werte mit dem Alter der Blutprobe verändern. Ursache ist ein Aufquellen der Erythrozyten mit dem Probenalter. Bereits nach zwei Tagen kann der Hämatokrit einer Blutprobe bis zu 10 % höher sein als nach sofortiger Bestimmung. Solche vom Probenalter abhängigen Hämatokrit-Veränderungen nehmen naturgemäß auch Einfluss auf das Ergebnis so genannter Hämatokrit-korrigierter Mineralstoffkonzentrationen.

Dies wird nachfolgend an einem Rechenbeispiel verdeutlicht, das sich auf eine mit 7,35 im Normalbereich liegende Zink-Konzentration bei einem Hämatokrit von 42 bezieht. Die Hämatokritkorrektur führt mit fortschreitendem Probenalter zu dem Ergebnis, dass die rechnerisch ermittelten Hämatokrit-korrigierten Zinkkonzentrationen immer weiter abfallen und so quasi ein Zink-Defizit vorgetäuscht wird.

	Zinkkonzentration im Vollblut (mg/l)	Hämatokrit - Ht (%)	Ht-korrigierte Zinkkonzentration
Tag der Blutentnahme	7,35	42,0	7,35
nach 1 Tag	7,35	43,0	7,24
nach 2 Tagen	7,35	45,0	7,02
nach 3 Tagen	7,35	46,5	6,86
nach 4 Tagen	7,35	47,9	6,70

3. Eine solche Umrechnung mit dem Ziel für die zellulär konzentrierten Elemente die erythrozytären Konzentrationen abzuschätzen, wäre rechnerisch nur dann zulässig, wenn Elemente zu 100 % in einem (z. B. Zellen) und zu 0 % im anderen (Serum) Kompartiment vorliegen würden. Dies ist aber näherungsweise nur für das Eisen der Fall. Eine korrekte Berechnung erythrozytärer Konzentrationen setzt vielmehr eine Messung von Vollblut- und Plasma-Konzentrationen und eine Umrechnung über den Hämatokrit (mit allen seinen Fehlerquellen) voraus. Dazu wurde von Paschen (Paschen, K.: Die Bestimmung von Magnesium in Erythrozyten – Methodik und klinische Bedeutung in Diagnostik und Therapiekontrolle. Magnesiumbulletin 1, 53–55, 1979) folgende Formel angegeben:

$$\text{Konz}_{\text{Ery}} = \frac{(\text{V} - \text{P}) \times 100}{\text{Ht}} + \text{P}$$

V = Konzentration im Vollblut

P = Konzentration im Plasma (oder Serum)

Konz_{Ery} = erythrozytäre Konzentration

Der richtig gemessene Gewebswert (Vollblut) wird schon durch das Einrechnen eines normalen Hämatokritwertes nur für den Extremfall einer vollkommen einseitigen Elementverteilung (100 % in einem Kompartiment) sinnvolle Werte für die erythrozytären Konzentrationen liefern, bei pathologischem Hämatokrit und veränderlichen Bindungen in den Kompartimenten werden die errechneten Werte zu nur schwer interpretierbaren Zahlenwerten.

4. Die unterschiedlichen Verteilungen von Elementen im Intra- und Extrazellulärraum, ihre individuellen und vor allem pathophysiologischen Einflussgrößen werden jedoch durch eine solch einfache Rechenoperation mit einem vom Hämatokrit abgeleiteten Faktor nicht ausreichend berücksichtigt. Der Einfluss der Plasma-Konzentrationen wird vollkommen vernachlässigt.
5. Eine von uns durchgeführte umfangreiche Literaturrecherche hat keine Publikationen der anerkannten wissenschaftlichen Literatur ergeben, die sich auf Hämatokrit-korrigierte Vollblutwerte beziehen, hierfür Normalbereiche definieren oder die klinische Relevanz belegen.

Zeigen Hämatokrit-korrigierte Vollblutwerte eine bessere Korrelation zu den erythrozytären Elementkonzentrationen?

Der Vorteil der Mineralstoff-Bestimmung im Vollblut als Gewebswert liegt nicht zuletzt in der Erfassung der Elementkonzentrationen in den Blutzellen, da hier die überwiegenden Anteile von Elementen wie Kalium, Magnesium, Eisen, Zink und Selen vorliegen. Ein Problem können sehr starke Abweichungen im Verhältnis der intra- und extrazellulären Volumenanteile, wie bei schweren Anämien oder Polyglobulien sein. Eine sehr wichtige Frage ist daher, in wie weit die Vollblutkonzentrationen die Verhältnisse in den Blutzellen widerspiegeln und ob eine Hämatokrit-Korrektur diesbezüglich eine Verbesserung erbringt.

Wir sind dieser Frage am Beispiel des Mengenelementes Magnesium und der Spurenelemente Zink und Selen nachgegangen und haben bei 80 Blutproben

- a.) die Vollblutkonzentrationen gemessen,
- b.) nach aufwendiger Separation der Erythrozyten die Konzentrationen direkt in den Erythrozyten bestimmt und
- c.) aus den Vollblutwerten und dem Hämatokrit „Hämatokrit-korrigierte Vollblutwerte“ berechnet.

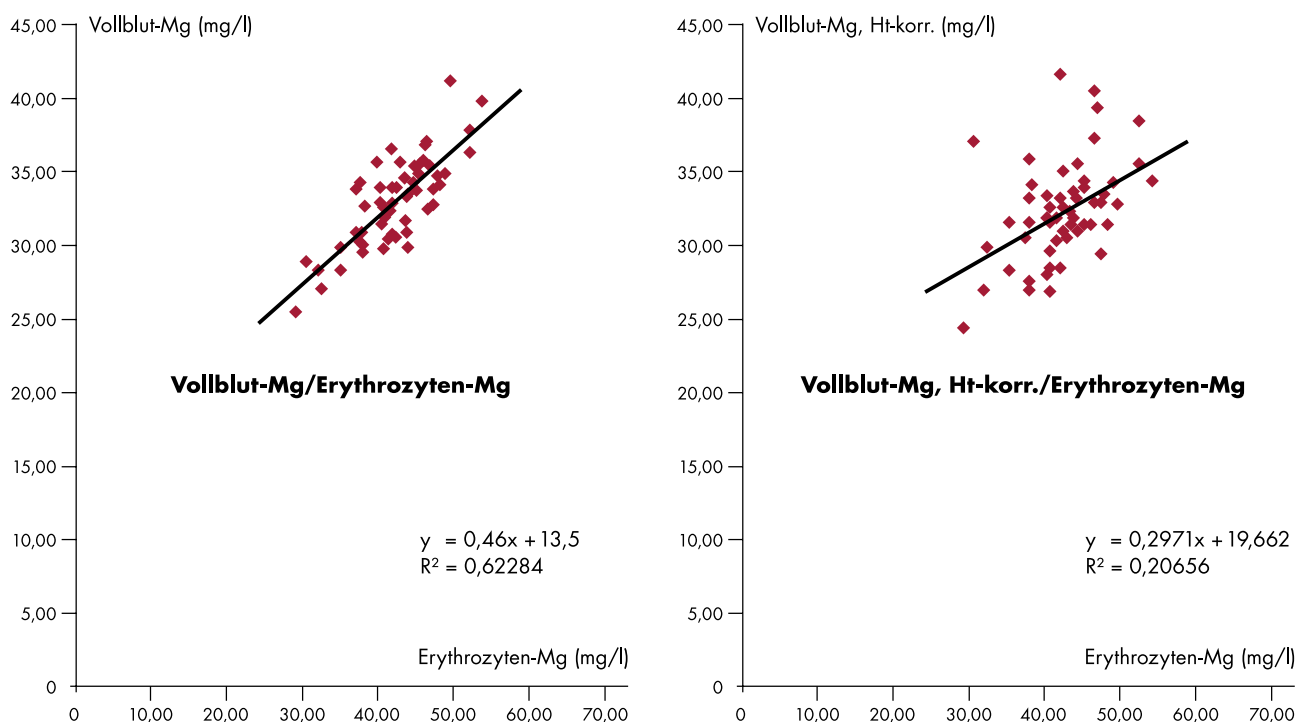


Abbildung 2

Für das Magnesium ergibt sich eine mit $R^2 = 0,62$ (linke Graphik) gute Korrelation zwischen den Vollblutwerten und den **gemessenen** erythrozytären Konzentrationen. Eine Hämatokrit-Korrektur verschlechtert diese Korrelation ($R^2 = 0,20$, rechte Graphik). Durch die Hämatokrit-Korrektur können einerseits mögliche Einflüsse der Schwankungen im Verhältnis der intra- und extrazellulären Volumenanteile, die sich im Hämatokrit widerspiegeln, berücksichtigt werden. Andererseits entstehen durch die Messungenauigkeit des Hämatokrit-Wertes, Probenalter und weitere Faktoren (siehe oben) offensichtlich so große Abweichungen und Störungen, dass die Hämatokrit-korrigierten Werte letztendlich die Verhältnisse in den Blutzellen für das Magnesium schlechter wiedergeben.

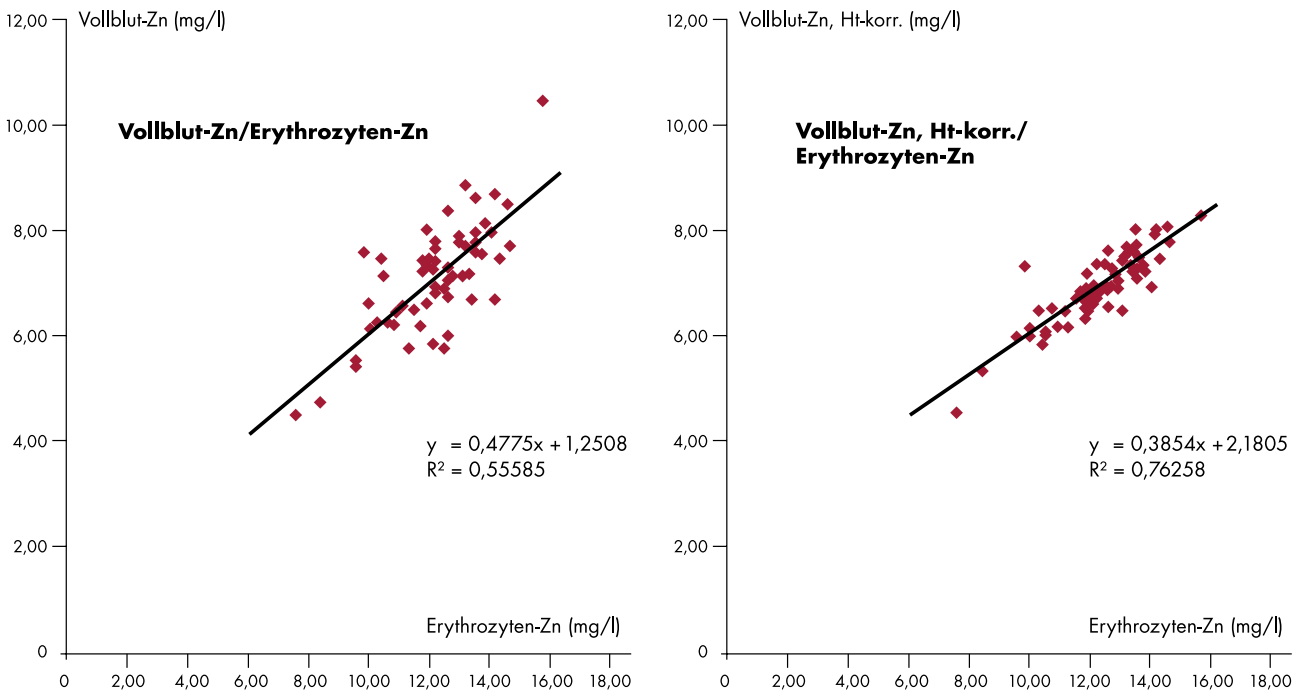


Abbildung 3

Hinsichtlich Zink ergibt sich für die Hämatokrit-korrigierten Werte eine leicht bessere Korrelation zu den zellulären Verhältnissen ($R^2 = 0,76$ für Ht-korrigierte Werte gegenüber $R^2 = 0,56$ für Vollblutwerte).

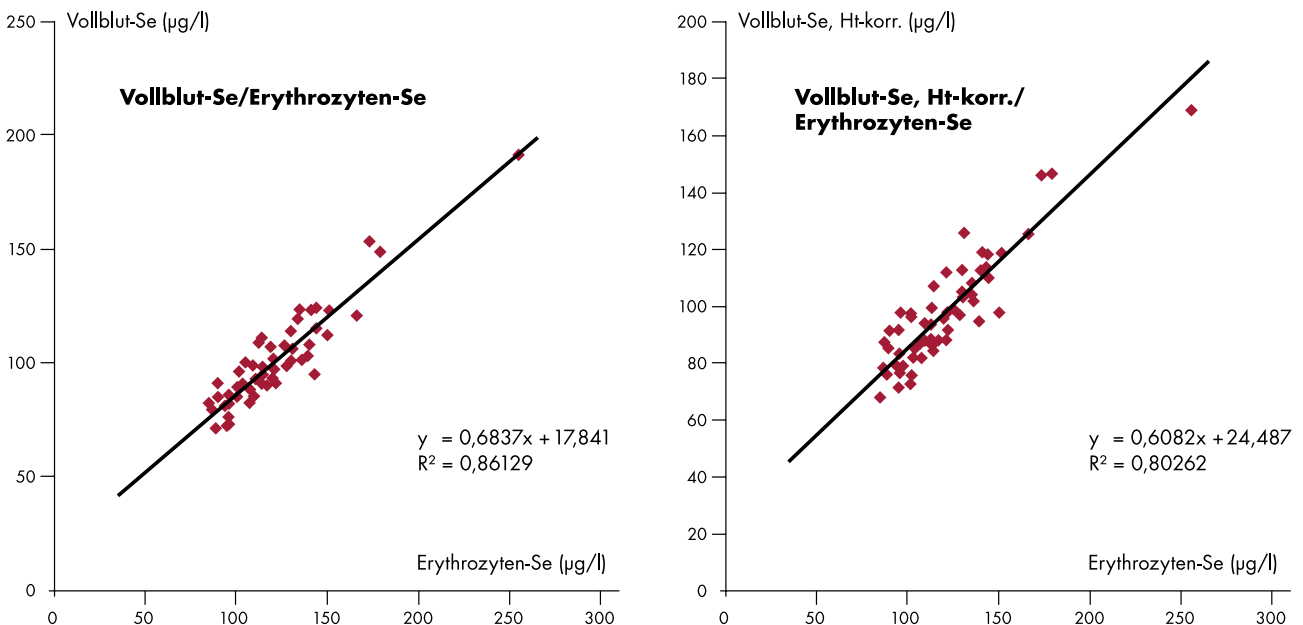


Abbildung 4

Beim Selen zeigen wiederum die Vollblutwerte eine etwas bessere Korrelation zu den Verhältnissen in den Blutzellen mit $R^2 = 0,86$ im Vergleich zu den Ht-korrigierten Werten mit $R^2 = 0,80$.

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass

- a.) Vollblutwerte für Mg, Zn, und Se in guter Korrelation zu den erythrozytären Konzentrationen stehen,
- b.) Hämatokrit-korrigierte Werte die Verhältnisse in den Blutzellen insgesamt nicht besser widerspiegeln als dies bei den Vollblutwerten der Fall ist und
- c.) für das zu ca. 70% in den Blutzellen und zu ca. 30% im Serum vorkommende Magnesium die gemessenen Vollblutwerte deutliche Vorteile zeigen.

Fazit

Der aus Erythrozytenzahl und mittlerem Zellvolumen errechnete Hämatokrit-Wert ist ein Parameter geringerer Präzision, wird durch das Probenalter stark verändert und unterliegt weiteren Einflussgrößen. Eine Hämatokrit-Korrektur gemessener Vollblutwerte gibt nach Messungen zu den Elementen Mg, Zn und Se die Verhältnisse in den Blutzellen insgesamt nicht besser wieder als die Vollblut-Messwerte, sondern bei Mg erheblich schlechter. Zwar wäre es wünschenswert, Einflüsse durch Veränderungen im Verhältnis der intra- und extrazellulären Volumenanteile zu kompensieren, doch dürften Umrechnungen über den Hämatokrit (eine wirklich simple Rechenoperation) dazu nicht zielführend sein. Vielmehr entstehen auf diesem Wege zusätzlich Ungenauigkeiten und schlecht beherrschbare Einflussgrößen (Probenalter), die die Wertigkeit der erhaltenen Rechenwerte in Frage stellen.

Zu den Hämatokrit-korrigierten Werten liegen weder in der anerkannten wissenschaftlichen Literatur etablierte Normalbereiche noch Studien zur klinischen Relevanz vor.

Wir möchten daher auf die Ermittlung derartiger Surrogat-Werte verzichten, die zu einer Verunsicherung unserer Einsender führen können. Eine simple Rechenoperation wie die Normierung auf den Hämatokrit kann eben nicht eine jahrzehntelange Erfahrung in der Interpretation normaler und pathologischer Vollblutwerte ersetzen. Selbstverständlich findet in diesen Interpretationen eine gegebenenfalls vorliegende ausgeprägte Anämie oder Polyglobulie Berücksichtigung.

Sollte darüber hinaus im Einzelfall tatsächlich der Bedarf an erythrozytären Werten bestehen, ist deren Bestimmung über eine Separation der Erythrozyten jederzeit möglich. Es handelt sich dann um echte intrazelluläre Messwerte, ähnlich wie Plasma- oder Serum-Werte dies für das extrazelluläre Kompartiment ermöglichen. Es muss jedoch nochmals betont werden, dass Vollblutwerte als Gewebswerte die Gesamtheit der intra- und extrazellulären Blutbestandteile wiedergeben und Vollblut ein anerkanntes Untersuchungsmaterial für Elementbestimmungen darstellt.

Seit 1958 Ihr Speziallabor
in der naturheilkundlichen
und präventivmedizinischen
Diagnostik

Mineralstoffe

Spurenelemente

Schwermetalle

Vitamine

Fettsäureprofil

Aminosäureprofil

Säure-Basen-Haushalt

kardiovaskuläre
Risikofaktoren

Hormone/
Neurotransmitter

Immundiagnostik

Nahrungsmittel-
unverträglichkeiten

Candida-/
Schimmelpilz-Serologie