



Diagnostik einer Unter- und Übersorgung mit Spurenelementen

Dr. Corinna Weber

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Einführung

- zum Teil große Unterschiede in der Spurenelement-Analyse zwischen verschiedenen Laboren, selbst bei vergleichbaren Methoden
 - Qualitätsnachweise
 - externe Ringversuche?

- Tests z.T. für Gewebe und Deckhaare nicht validiert
- Referenzwerte meist auf Basis der HF-Population

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Welche Tiere sollten untersucht werden?

- klinischer Verdacht auf Mangel oder Überversorgung von Spurenelementen:
 - Verdachtstiere untersuchen
- routinemäßige Überprüfung der Spurenelement-Versorgung:
 - klinisch unauffällige Tiere

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Welche Tiere sollten untersucht werden?

- Diagnostik auf Herdenebene:
 - Beprobung einer angemessenen Anzahl von Tieren
 - Bildung vergleichbarer Kuhgruppen
 - gleiches Laktations- und Gestationsstadium
- Beurteilung von Einzelproben vs. Stichprobenmittel
- „Poolproben“

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Blutproben

- je nach Parameter:
 - Serum
 - Heparin-Plasma
 - (EDTA-Plasma)
 - Vollblut: EDTA oder Heparin
- Hämolyse vermeiden!
- Spurenelemente sind relativ stabil
 - gekühlt 3-4 Tage
 - gefroren (- 20 °C) mindestens 3 Monate

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Leberbiopsie

- mind. 1 g Lebergewebe
 - 1 Probe von 4 cm Länge und Durchmesser 2-3 mm
 - Blutkontamination vermeiden

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Deckhaar

- mind. 0,5 g Haare
- ca. 2 gehäufte Esslöffel voll
- Deckhaar!
- keine Verschmutzung
- keine gewaschenen Haare
- keine Speichelkontamination
- sauberes Röhrchen / Umschlag
- Je nach Labor z.T. keine Einzelparameter möglich
- Profile von > 30 Elementen

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Selen

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Diagnostik

- die Selenkonzentration der meisten tierischen Gewebe bietet gutes Abbild der Versorgung

- geeignete Indikatoren:
 - Serum / Plasma
 - Vollblut
 - Leber
 - Milch
 - Deckhaar

- Indirekt: Glutathionperoxidase-Aktivität

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Serum und Plasma

- Selenkonzentration im Serum und Plasma korreliert stark mit der oralen und parenteralen Aufnahme von Selen
- schnelle Reaktion auf Veränderungen in der Selenaufnahme
- veränderte Supplementierung im Serum innerhalb weniger Tage bemerkbar
- Wiedergabe des gegenwärtigen Selenstatus

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Vollblut

- Selenkonzentration im Vollblut korreliert gut mit der Selenaufnahme
- Veränderungen der Blutkonzentration nach Selenaufnahme langsamer als im Serum

- ca. 75% des Vollblut-Selens aus Erythrozyten
- Selen ist im Vollblut ca. 2,5 – 3 x höher als im Serum
 - abhängig von Präanalytik können Serumwerte im Verhältnis erhöht sein

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Vollblut

- Selen wird nur während Erythropoese in die Erythrozyten eingebaut
 - daher Verlauf der Selenkonzentration abhängig von Lebenszeit der Erythrozyten (90 bis 120 Tage)
- Besser als **Langzeitmarker** zum Nachweis einer **chronischen Selenintoxikation** geeignet
 - Bei Selenübersorgung über 3 Monate:
 - kontinuierlicher Anstieg der Vollbluts-Selenkonzentration
 - Serumkonzentration bilden Plateau nach 1 Monat

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Leber

- es gibt kein typisches Speicherorgan für Selen
- Leber und Niere weisen im Vergleich zu anderen Organen eine höhere Selenkonzentration auf
- zeitnahe Reflektion des Selenstatus durch die Leber-Selenkonzentration
 - offensichtlich zeitlich paralleler Verlauf von Leber- und Serum-Konzentrationen
- bei Jungtieren im Verhältnis höhere Leberkonzentrationen

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Haar

- Marker für ausgeprägten Mangel bzw. chronische Intoxikation
- Langzeitversorgungsstatus!
- Anstieg nach experimenteller Überversorgung erst nach Versuchsdauer von mehr als 2 Monaten

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Milch

- Selenangereichertes Futter in anorganischer oder organischer Form führt zu einer Erhöhung der Milchselenkonzentration
- Transports von Selen aus Futter in die Milch hängt signifikant von der Selenquelle ab
 - organische > anorganische Quellen
- hohe Vollblutkonzentrationen sind mit hohen Milchkonzentrationen assoziiert

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Glutathionperoxidase (GPX)

- GPX-Aktivität des Vollblutes korreliert sehr gut mit Vollblut-Selenkonzentration
- indirekte Beurteilung einer **mittelfristigen Selen-Unterversorgung**
- Plateau bei steigender Selenversorgung
 - Nachweis einer exzessiven Selenversorgung durch GPX nicht möglich
- Bestimmung in Vollblut (EDTA oder Heparin), Bezug der Aktivität auf Hämoglobin-Konzentration oder Hämatokrit

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Kupfer

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Diagnostik

- Kupfer akkumuliert in der Leber, während Blutspiegel durch Homöostase innerhalb eines engen Bereiches gehalten werden

- geeignete Indikatoren:
 - Serum / Plasma
 - Vollblut
 - Leber
 - Deckhaar

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Serum und Plasma

- Kupfer liegt im Serum bzw. Plasma überwiegend in Form von Coeruloplasmin vor; geringer Teil gebunden an Albumin, Transferrin oder Aminosäuren
- Kupfer-Konzentration im Plasma ist höher als im Serum, da während des Gerinnungsprozesses Coeruloplasmin sequestriert wird → Plasmakonzentration ist ca. 20% höher
- Zyklusstatus, Infektionen, Stress und Genetik haben einen signifikanten Einfluss auf die Serum- bzw. Plasma-Kupferkonzentration
- niedrige Kupferkonzentrationen deuten in der Regel auf einen starken Kupfermangel und entleerte Leberkupferspeicher hin
- nicht geeignet zum Nachweis einer chronischen Kupferübersversorgung

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Vollblut

- Vollblut: freies und proteingebundenes Kupfer + Erythrozyten-inkorporiertes Kupfer
- Kupfer wird während Erythropoese in die Erythrozyten eingebaut
 - Verlauf der Kupferkonzentration abhängig von Lebenszeit der Erythrozyten (90 bis 120 Tage)
- Langzeitmarker

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Leber

- „Goldstandard“
- Leber ist Kupferspeicherorgan
 - spiegelt vorausgegangene Kupfersupplementierung wieder
- Diagnose einer (subklinischen) Unterversorgung
- Langzeitmarker zum Nachweis einer chronischen Kupferübersversorgung

- weniger geeignet für Nachweis eines funktionellen Kupfermangels
- hohe Kupferkonzentrationen gehen in der Regel mit erhöhten Leberenzymaktivitäten (γ -GT) einher

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Deckhaar

- langsame Veränderung der Haarkupferkonzentration während eines Kupfermangels
- Nachweis von kupferabhängigen Störungen
 - enge Korrelation zu klinischem Bild, da nur verzögerte Reaktion
 - Experimentelle Kupfer-Depletion:
 - zeitlich linearer Abfall der Haarkupferkonzentration im Vergleich zu exponentiellem Abfall der Plasmakupferkonzentration

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Coeruloplasmin

- Kupfertransportprotein
- Oxidaseaktivität; wichtige Funktion in Hämoglobin-Synthese und Eisenmetabolismus
- 75 bis 90 % des Plasmakupfers sind an Coeruloplasmin gebunden
- wird kontinuierlich von der Leber synthetisiert
- Halbwertszeit 3 bis 5 Tage

- Coeruloplasmin ist ein Akute-Phase-Protein und reagiert bei Entzündungen stärker als das totale Plasmakupfer

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Coeruloplasmin

- nach Verbrauch der Leberkupferreserven besteht eine enge Korrelation zwischen der Coeruloplasmin-Aktivität und der Leberkupferkonzentration, was durch eine rapide Abnahme der Aktivität des Enzyms gekennzeichnet ist
- hohe Korrelation zwischen der Coeruloplasmin-Aktivität und der Kupferkonzentration im Serum und im Plasma
- aber: weniger robust und wiederholbar als Serum- bzw. Plasmakupfer

- ggf. Verhältnis Coeruloplasmin-Aktivität / Plasmakupfer

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Eisen

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Serum / Plasma

- Serum- bzw. Plasma-Eisenkonzentrationen spiegeln den Transportpool des Eisens wieder
- Serumwerte liegen ggr. höher als Plasmawerte
- niedrige Eisenkonzentrationen auch durch akute und chronische Entzündungen
 - Transferrin ist ein negatives Akute-Phasen-Protein
- erhöhte Eisenkonzentrationen nach Hämolyisen

- Kein sicheres Abbild für Eisenüberschuss

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Leber, Milz, Knochenmark

- Beurteilung des Körpereisenspeichers
 - totale Eisenkonzentration
 - umfasst neben Speicherformen Ferritin und Hämosiderin auch das Häm-gebundene Eisen (Hämoglobin, Myoglobin, Häm-haltige Enzyme)
 - Häm-Eisen macht ca. 60% des Lebereisens aus
 - zuverlässiger Indikator der Körperreserven
 - Speicherformen (nicht-Häm-Eisen): Ferritin und Hämosiderin
 - Säureextraktion von Häm-Eisen

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Ferritin

- Eisenspeicherform
- Bestimmung aus Serum
- hohe Korrelation zu Eisenreserven des Körpers
- dient der Beurteilung der Speicherpools

-
- Eisenversorgung hat keinen Effekt auf die Eisenkonzentration des Deckhaares

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Zink

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Diagnostik

- Sensitivität der Methoden zur Beurteilung des Zinkstatus relativ gering
 - pathologische Ausprägung eines Zinkmangels in der Regel lange vor Absinken der Zink-Konzentrationen
 - kein spezifisches Zinkspeicherorgan, sondern mehrere kleine, unterschiedlich schnell mobilisierbare Gewebepools

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Serum und Plasma

- geeignet zur Abklärung eines Zinkmangels
- bei erneuter Supplementation steigen die Konzentrationen erst sehr langsam an
 - ungeeignet zur Kontrolle einer Supplementation
- Alter, Laktationsstadium, Stress, Entzündungen, Nahrungskarenz haben Einfluss auf die Zinkkonzentration im Serum bzw. Plasma

- Verwendung „zinkfreier Blutgefäße“ nötig?

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Leber

- Leber bildet eine Zink-Unterversorgung nur zu einem geringen Teil ab
 - auch in der Leber Einfluss von Alter, Laktationsstadium und Entzündungen
- Zink-Konzentrationen im Lebergewebe reagieren wenig auf Supplementation
- nur bei exzessiver Überversorgung sind erhöhte Leberkonzentrationen nachweisbar

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Deckhaar

- Zinkmangel kann sich im Haar zeigen
- aber: individuelle Variationen in Haarzink-Konzentrationen
- Brauchbarkeit der Zink-Analyse im Deckhaar umstritten

Molybdän

Diagnostik

- Molybdänose geht meist mit Kupfermangel einher
 - Diagnostik des sekundären Kupfermangels
- kein Molybdänmangel unter Feldbedingungen
- sehr gute Übereinstimmung von Molybdänspiegel im Serum mit aufgenommenem Molybdän aus dem Futter
- hohe Molybdängehalte im Futter führen zur Akkumulation in der Leber
- Deckhaar spiegelt sowohl (experimentellen) Molybdänmangel als auch Molybdänose zuverlässig wieder

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Mangan

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Serum / Plasma / Vollblut

- Mangan-Konzentrationen im Vollblut ca. 4-mal höher als im Serum bzw. Plasma
- Blut- und Plasma-Manganwerte zwischen verschiedenen Laboren extrem variabel
- saisonaler Einfluss auf die Mangan-Konzentrationen, sowie Einfluss von Alter und Laktationsstadium
- Zusammenhang Mangan-Konzentration im Serum bzw. Plasma und Futtermangangehalt fraglich
 - Lediglich bei exzessiver Supplementation zeigte sich eine deutlich Anhebung der Blutspiegel

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Leber

- Leber stellt den wichtigsten mobilisierbaren Manganspeicher dar
- Leber-Konzentration reagiert kaum bei normalen Fütterungsbedingungen
- Bei exzessiver Mangangabe Akkumulation in Leber

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Zusammenfassung

- Spurenelement-Diagnostik ist ein nützliches Hilfsmittel, um mögliche limitierende Einflüsse zu identifizieren
- Wichtig: Möglichkeiten und Limits der Tests und des entsprechenden Probenmaterials zu kennen
- Referenzwerte sind meistens auf Basis der HF-Population erstellt worden → vorsichtige Interpretation bei anderen Rassen

LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Geeignetes Probenmaterial zur Spurenelementdiagnostik

| Spurenelement | Unterversorgung | Übersorgung |
|-----------------|------------------|------------------|
| Selen | Serum / Plasma | Serum / Plasma |
| | GPX | (Vollblut) |
| Kupfer | Leber | Leber |
| | Serum / Plasma | (Vollblut) |
| Eisen | Serum / Plasma | (Leber) |
| Zink | Serum / Plasma | (Leber) |
| Mangan | (Serum / Plasma) | (Serum / Plasma) |
| | | (Leber) |
| Molybdän | Serum / Plasma | (Leber) |
| | Deckhaar | Deckhaar |