

Intraerythrozytäre 2,3-DPG- und ATP-Konzentrationen beim tetanischen Syndrom

Von R. Fehlinger, L. Franke, W. Kitzrow und R. Uebelhack

Aus der Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. sc. med. H. A. F. Schulze) des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin

Zusammenfassung

Unbehandelte Tetaniepatienten zeigten im Vergleich zu Normalpersonen signifikant erhöhte 2,3-DPG-Konzentrationen und signifikant erniedrigte ATP-Konzentrationen im Erythrozyten. Magnesiumbehandelte Tetaniker hatten gegenüber unbehandelten Patienten signifikant höhere ATP-Konzentrationen. Die Befunde werden als weiterer Hinweis für das Vorliegen einer chronischen zellulären Hypoxydase und für die Wirksamkeit der Magnesiumbehandlung des tetanischen Syndroms gedeutet.

Summary

Untreated tetanic patients had in comparance to the controll group significant increased 2,3-DPG-concentrations and significant lowered ATP-concentrations in erythrocytes. The ATP-concentrations of Magnesium treated patients were higher then those of untreated patients. The results seemed to be another evidence for the existence of a cellular hypoxia and for the effectivity of Magnesium treatment in tetanic syndrome.

Résumé

Des personnes atteintes de tétanie non-traitées ont manifesté, par rapport à des personnes normales, des concentrations significativement élevées de 2,3 DPG et des concentrations significativement réduites d'ATP dans l'érythrocyte. Contrairement à des patients non-traités, des personnes atteintes de tétanie traités au Magnésium ont manifesté des concentrations significativement plus élevées d'ATP. Les résultats sont supposés d'être un indice de la présence d'hypoxydase cellulaire et de l'efficacité du traitement de la tétanie au Magnésium.

* * *

Das Leitsymptom des tetanischen Syndroms ist die neuromuskuläre Übererregbarkeit. Zahlreiche Befunde deuten darauf hin, daß neben den bekannten Veränderungen der Elektrolythomöostase auch Störungen im Energie- und Kohlenhydrathaushalt anzunehmen sind: So die Tendenz zur Abmagerung trotz hoher Kalorienzufuhr, zur Hyperventilation und Tachykardie sowohl bei körperlicher Belastung als auch im Ruhezustand [12, 17] sowie die Neigung zur Hypoglykämie [3], Hyperlaktatämie [17] und Blutalkalose [2, 17].

In der vorliegenden Arbeit wird über die Bestimmung von 2,3-DPG- und ATP-Konzentrationen im Erythrozyten bei erwachsenen Tetaniepa-

tienten berichtet. Im Zusammenhang mit der Hyperventilation und der neuromuskulären Übererregbarkeit wird die Frage einer optimalen Sauerstoffversorgung beim tetanischen Syndrom interessant. Eine Aussage darüber könnten die 2,3-DPG-Konzentrationen liefern. Die ATP-Konzentrationen sollen als Resultierende aus energieliefernden und energieverbrauchenden Prozessen zur Bewertung des therapeutischen Effektes der Magnesiumbehandlung beim tetanischen Syndrom herangezogen werden.

Material und Methodik

1. 2,3-DPG und Hb wurde bei 11 gesunden Probanden (9 Frauen, 2 Männer) und 14 unbehandelten Tetaniepatienten (11 Frauen, 3 Männer) simultan bestimmt. Von den 14 Patienten zeigten 11 eine Hyperventilationssymptomatik.

2. Die ATP-Bestimmung im Vollblut erfolgte bei 9 gesunden Probanden (6 Frauen, 2 Männer), bei 20 unbehandelten (18 Frauen, 2 Männer) und 16 magnesiumbehandelten Patienten (12 Frauen, 4 Männer). Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 3 Monate (2—4 Monate), die durchschnittliche Dosierung 300 mg Mg (als Magnesium-Zitrat-Tabletten per os). In dieser Studie wurden parallel mit dem ATP die Konzentrationen des ionisierten Kalziums (Ca^{++} ; kalziumionenselektive Durchflußelektrode), des Gesamtkalziums (Ca; flammenphotometrisch) und des Magnesiums (Atomabsorptionsspektralphotometrie) bestimmt.

(Nähere Beschreibung der Methodik in [8, 9].)

Die Blutentnahmen erfolgten vormittags zwischen 8.00 und 10.00 Uhr ohne vorherige Nahrungskarenz und nach vorheriger Ruhephase (30 Minuten). Die 2,3-DPG-Bestimmung wurde in Anlehnung an die Methode von Rose et al. [15] und Ericson et al. [7] durchgeführt, die Hb-Bestimmung nach DAB 7 (DL)-DDR (4) und die ATP-Bestimmung mit Hilfe des UV-Testbeckes der Fa. Boehringer/Mannheim.

Statistik: t-Test nach Student

Ergebnisse

1. Die 2,3-DPG-Konzentration ist bei unbehandelten Tetaniepatienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Tab. 1). Wenn für den Normalbereich $\bar{x} \pm 2s$ festgelegt wird (d. h. 14,11—15,27 $\mu\text{Mol/g Hb}$), so haben 9 Patienten erhöhte Werte (darunter auch die 3 Patienten ohne Hyperventilationssymptomatik), 4 liegen im Normbereich, und 1 Patientin zeigte eine erniedrigte 2,3-DPG-Konzentration.

Vergleicht man die Hb-Werte der Patienten und der Kontrollgruppe, so fällt die große Streuung in der Patientengruppe auf (Tab. 1).

Die Abb. 1 zeigt die Korrelation zwischen den 2,3-DPG-Konzentrationen und den Hb-Werten. Mit zunehmender Hb-Konzentration steigt der 2,3-DPG-Gehalt an. Das Niveau der Korrelation liegt in der Patientengruppe etwas tiefer als in der Kontrollgruppe ($r = 0,723$ bzw. $r = 0,844$).

2. Die Ergebnisse der ATP- und Elektrolytbestimmungen sind in der Tab. 2 zusammengefaßt. Die Gruppe der magnesiumbehandelten Patienten zeigte im Vergleich zur unbehandelten Gruppe eine signifikante Erhöhung des ATP-Spiegels. Legt man den von der Fa. BOEHRINGER angegebenen Normbereich zugrunde (19 bis 32 $\text{mg}/100 \text{ ml}$), so hatten 55 % der unbehandelten Patienten erniedrigte und 45 % normale Werte.

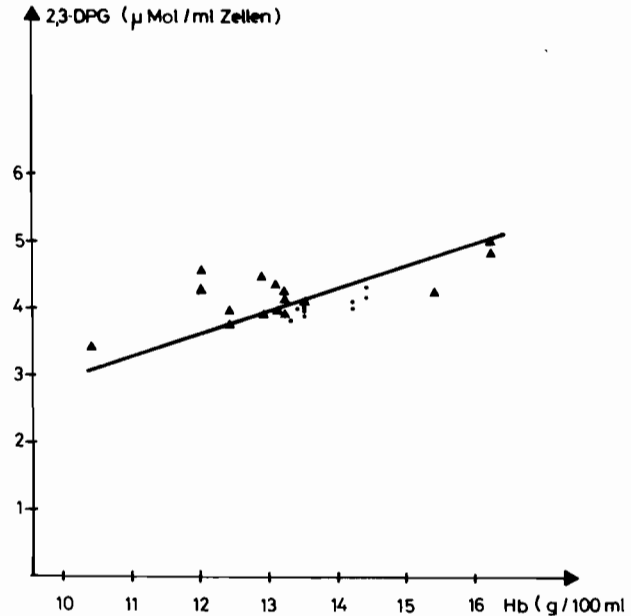


Abb. 1: Korrelation zwischen 2,3-DPG-Gehalt und Hb-Konzentration (Δ Tetaniepatienten: $y = 0,189x + 1,688$; \bullet Normalpersonen).

Diskussion

Die signifikant erhöhten 2,3-DPG-Konzentrationen deuten auf das Vorliegen einer Gewebshypoxie. Die bestimmenden Faktoren für einen Anstieg der 2,3-DPG-Konzentrationen sind neben

Tab. 1: Hb- und intraerythrozytäre 2,3-DPG-Konzentrationen bei Normalpersonen ($n = 11$) und unbehandelten Tetaniepatienten ($n = 14$).

	Hb [g/100 ml]	2,3 DPG [$\mu\text{mol/g Hb}$]	
			$p < 0,001$
Normalpersonen	$13,7 \pm 0,55$	$14,7 \pm 0,3$	
Tetaniepatienten ($\times \pm s$)	$13,3 \pm 1,52$	$16,0 \pm 1,3$	

Tab. 2: Konzentrationen von ATP im Vollblut sowie von Kalziumionen (Ca_F), Gesamtkalzium (Ca_T) und Magnesium im Serum bei Normalpersonen, unbehandelten und magnesiumbehandelten Tetaniepatienten ($n = \text{Zahl der Personen}$).

	Ca_F (mval/l)	Ca_T (mval/l)	Mg (mval/l)	ATP (mg/100 ml)	
					$p < 0,05$
Normalpersonen	$2,19 \pm 0,16$ ($n = 19$)	$4,9 \pm 0,2$ ($n = 19$)	$1,6 \pm 0,1$ ($n = 19$) $0,44 \text{ m mol/l} \pm 0,09$	$22,3 \pm 4,8$ ($n = 9$) $0,32 \text{ m mol/l} \pm 0,09$ $16,1 \pm 4,6$ ($n = 20$)	
Tetaniepatienten (unbehandelt)	$2,15 \pm 0,26$ ($n = 17$)	$4,9 \pm 0,4$ ($n = 13$)	$1,6 \pm 0,2$ ($n = 13$)		
Tetaniepatienten (behandelt)	$2,14 \pm 1,30$ ($n = 15$)	$4,6 \pm 0,2$ ($n = 16$)	$1,6 \pm 0,2$ ($n = 16$)	$0,38 \text{ m mol/l} \pm 0,08$ $19,1 \pm 4,4$ ($n = 16$)	$p < 0,05$

anderen der aktuelle Säure-Basen-Status, der Hb-Mangel und der Phosphatspiegel. Da von den genannten Faktoren dem pH-Wert wahrscheinlich eine dominierende Rolle zukommt [1, 14], könnte man hier am ehesten an eine Anpassung an die bekannte Blutalkalose denken.

Die gefundene Korrelation zwischen den 2,3-DPG und Hb-Werten ist ungewöhnlich. Man hätte eher erwartet, daß 2,3-DPG mit fallender Hb-Konzentration zunimmt, wie es auch im Tierexperiment gezeigt wurde [5]. In diese Beziehung geht aber auch der Einfluß des pH-Wertes mit ein. Möglicherweise ist bei einigen Patienten mit relativ niedrigem Hb die Kompensation der Hypoxie durch Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentrationen nicht ausreichend.

Die besonders bei unbehandelten Patienten erniedrigten ATP-Werte deuten auf Störungen der energieliefernden Prozesse (erythrozytäre Glykolyse) bzw. auf einen gesteigerten Energieverbrauch. Diese Ergebnisse sind bei Kenntnis des hohen Anteils normabweichender Serumelektrolytkonzentrationen, insbesondere normabweichender Magnesiumkonzentrationen nicht überraschend [10].

Experimentell sind aus Magnesiummangelversuchen der gesteigerte Kalorienverbrauch [13], eine gehemmte erythrozytäre Glykolyse [16] und erniedrigte erythrozytäre ATP-Konzentrationen bekannt [6, 11].

Die vergleichsweise höheren ATP-Konzentrationen bei magnesiumbehandelten Patienten können auf sehr verschiedenen Substitutions- und pharmakologischen Effekten beruhen. Eine Normalisierung der Kohlenhydrat- (bzw. Kalorien-) verwertung ist ebenso möglich wie eine „Energieeinsparung“ durch Reduktion der neuromuskulären Übererregbarkeit und Krampfneigung.

Aus der klinischen Praxis ist bekannt, daß insbesondere die Hyperventilationstetanien unter der Magnesiumbehandlung über ein Nachlassen (z. T. auch Verschwinden) der Oppressionsgefühle, der Hyperventilationskrisen und raschen körperlichen Erschöpfbarkeit berichten.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sollen nur als Hinweis auf die biochemisch faßbaren pathologischen Veränderungen beim tetanischen Syndrom angesehen werden. Es bedarf umfangreicherer Untersuchungen an einer größeren Patientenzahl, um die vermutete Bedeutung der Hypoxie für den physischen und psychischen Zustand der Tetaniepatienten zu zeigen und konkretere Aussagen über die energetische Lage treffen zu können.

Literatur

- [1] Astrup, P., Rörth, M., Thorsauge, C.: Dependency on acid-base status of oxyhemoglobin dissociation and 2,3-diphosphoglycerate level in human erythrocytes. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **26** (1970) 47—52.
- [2] Barzel, W. S.: Acid-base-balance in disorders of calcium metabolism. *New York State J. Med.* **76** (1976) 234—237.
- [3] Charpentier, P., Ribeiro, F. M., Milhaud, G., Guéris, J., Coutris, G.: Tetanie normocalcique et dysregulation de la glycémie. *Rev. Méd.* **19** (1978) 331—336.
- [4] Deutsches Arzneibuch. 7. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1968.
- [5] Duhm, J., Gerlach, E.: On the mechanism of hypoxia-induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocyte, *Pflüger's Arch.* **326** (1971) 254—269.
- [6] Elin, R. J., Armstrong, V. D., Singer, L.: Enzyme, adenosin triphosphate, and blood cellular changes in magnesium deficient and control rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **137** (1971) 635—640.
- [7] Ericson, A., De Verdier, C.-H.: A modified method for the determination of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **29** (1972) 85—90.
- [8] Fehlinger, R., Franke, L., Glatzel, E., Uebelhack, R.: Zum Verhalten der Serumkalzium- und -magnesiumkonzentrationen beim tetanischen Syndrom. *Dt. Ges.-wesen* **32** (1977) 802—805.
- [9] —, —, Kitzrow, W., Seidel, K., Uebelhack, R.: Zur Anwendung der kalziumionenselektiven Elektrode in der Tetaniediagnostik. *Dt. Ges.-wesen* **33** (1978) 898—901.
- [10] —: Magnesium und tetanisches Syndrom: *Magnesium-Bulletin* **1** (1980) 40—47.
- [11] Jacobasch, G., Syllm-Rapoport, I., Wolf, K., Müller, R., Rymon, J.: Kohlenhydratstoffwechsel roter Blutzellen des Hundes im Magnesiummangel. *Folia haemat. (Lpz.)* **83** (1962) 416—422.
- [12] Jordan, H.: Die vereinfachte Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong als differentialdiagnostisches Kriterium bei vegetativen Kreislaufstörungen insbesondere durch Epithelkörpercheninsuffizienz. *Z. ges. inn. Med.* **4** (1949) 655—663.
- [13] Kleiber, M., Boelter, M. D. D., Greenberg, D. M.: Fasting catabolism and food utilisation of magnesium deficient rats. *J. Nutr.* **21** (1941) 363—373.
- [14] Rapoport, I., Berger, H., Elsner, R., Rapoport, S. M.: pH-dependent changes of 2,3 biphosphoglycerate. *Acta biol. med. germ.* **36** (1977) 515—521.
- [15] Rose, Z. B., Liebowitz, V.: Direct determination of 2,3-diphosphoglycerate. *Analytical Biochem.* **35** (1970) 177—180.
- [16] Syllm-Rapoport, I., Strassburger, I., Rapoport, S.: Glykolyse von Erythrozyten bei Magnesiummangel. *Folia haemat. (Lpz.)* **78** (1961) 474—476.
- [17] Zimmermann, W. E., Meier-Sydow, J., Meinecke, R.: Ergospirometrie-, Stoffwechsel- und Kreislaufuntersuchungen beim Hyperventilationssyndrom. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **68** (1962) 140—151.

(Anschrift der Verfasser über: Dr. med. R. Fehlinger, Humboldt-Universität, Berlin, Bereich Medizin [Charité], Nervenklinik [Abt. Neurobiologie], Schumannstraße 20/21. DDR—104 Berlin)