

De ratio tussen naïeve en geactiveerde/geheugen T-cellen speelt een belangrijke rol in de cytokine expressie en switching naar IgE. Bij kinderen met atopische dermatitis zijn relatief meer geactiveerde/geheugen T-cellen aanwezig; B cellen in deze kinderen zijn al geswitcht naar IgE en relatief onafhankelijk geworden van IL-4. Bij kinderen met niet-allergisch astma domineren naïeve T-cellen en vindt er relatief weinig switching naar IgE plaats. Kinderen met allergisch astma blijken kenmerken te hebben van kinderen met niet-allergisch astma en van kinderen met atopische dermatitis. Zij hebben zowel normale percentages naïeve als geactiveerde/geheugen T-cellen. Onze bevindingen vormen geen ondersteuning voor

de wijdverbreide gedachte dat alleen Th2-achtige cellen selectief worden geactiveerd in allergische ziekten. In plaats daarvan wijzen onze bevindingen op een activatie van zowel Th1- als Th2-achtige cellen, waarbij een grote verschuiving in de IL-4/IFN- γ ratio optreedt. De dysbalans tussen IL-4- en IFN γ -secretie in patiënten met atopische dermatitis reflecteert mogelijk een algemene T-celactivatie, in combinatie met een intrinsiek defect in IFN γ -secretie.

De verlaagde IL-10 expressie bij kinderen met astma en atopische dermatitis kan resulteren in een verminderde immunosuppressieve functie van de T-cellen, hetgeen ertoe leidt dat het, onder andere door verhoogde IL-4- en IL-5-expressie veroorzaakte, ontstekingsproces minder geremd wordt.

Magnesium, een magisch metaal

Organisatoren en voorzitters: Prof. dr. G. T. B. Sanders, Amsterdam en Dr. J. L. Willems, Nijmegen

De plaats van magnesium in de klinische chemie

G.T.B. SANDERS

Afdeling klinische chemie, AMC, Amsterdam

Ook al is magnesium een van de meest voorkomende kationen in het menselijk lichaam en neemt het aantal aanvragen naar magnesiumbepalingen toe, toch is relatief weinig bekend over de functie ervan. In deze eerste voordracht van het symposium "magnesium, een magisch metaal" zal worden ingegaan op een aantal aspecten die samenhangen met de mogelijke rol van magnesium in het lichaam en in de cel. Daarbij komen homeostase, mogelijke hormonale regulatie en interacties van Mg met andere kationen aan de orde. Ook zal het werkingsmechanisme van magnesium mede aan de hand van klinische situaties waarbij het een mogelijke rol speelt in de pathologie worden belicht. Omdat magnesium in een aantal fracties in plasma voorkomt is met name de rol van het vrije, geïoniseerde magnesium onderwerp van studie op ons laboratorium, waarbij gebruikt wordt gemaakt van een ion selectieve elektrode. Daarnaast worden

metingen verricht in leukocyten, erythrocyten en trombocyten om het intracellulaire niveau van totaal en geïoniseerd magnesium vast te stellen. De resultaten en referentiewaarden van magnesiumbepalingen in de verschillende fracties zullen worden besproken in het bijzonder om het belang ervan voor het voorspellen, het optreden en de uitkomst van pathologische situaties te kunnen belichten. De nadruk zal daarbij liggen op depletie en deficiëntie, mede ten gevolge van medicamenteuze behandeling. Daarbij richten wij ons uiteindelijk op het beantwoorden van de vraag welke fractie van het magnesium in het lichaam de 'werkelijke' magnesium concentratie weergeeft op grond waarvan klinische acties al of niet genomen kunnen worden.

In de overige drie lezingen van dit symposium zullen specifieke klinische situaties worden belicht waarbij magnesium een belangrijke rol speelt.

Magnesium, magie in de cardiologie. Over de rol van magnesium in het ontstaan en in de behandeling van hartritme stoornissen

A.A.M. WILDE

Afdeling Klinische en Experimentele Cardiologie, AMC, Amsterdam

De twee belangrijkste vragen die gesteld worden met betrekking tot de rol van magnesium in het ontstaan en in de behandeling van hartritme stoornissen zijn de volgende:

- is hypomagnesiemie aritmogeen?
- is magnesium therapie zinvol in de behandeling van ritmestoorissen?

Het antwoord op de eerste vraag is nee. In dierexperimentele modellen leidt volledige afwezigheid van magnesium nauwelijks tot verandering van de configuratie van de actiepotentiaal en leidt een chronisch tekort (of een geïsoleerd laag serum Mg²⁺) niet tot ECG veranderingen of tot het ontstaan van ritmestoorissen. In combinatie met een laag serum Ca²⁺

en/of K^+ gehalte, hetgeen klinisch veelvuldig voorkomt, zijn er wel belangrijke veranderingen beschreven en kunnen ook ritmestoornissen ontstaan. Het antwoord op de tweede vraag is ja, mits de juiste ritmestoornissen behandeld worden. Ritmestoornissen ontstaan vaak t.g.v. een abnormale (meestal vertraagde) repolarisatie. Magnesium beïnvloedt de karakteristieken van een aantal belangrijke membraanstromen die van belang zijn voor het repolarisatie proces. Op basis van de effecten van magnesium op deze stromen is een verlenging van de repolarisatie te verwachten bij (verhoogde) serum concentraties tot ± 3 mmol/l en een verkorting bij hogere concentraties.

In het eerste geval is een anti-aritmisch effect te verwachten bij aritmie'n berustend op reentry, zoals b.v. voorkomen tijdens acute ischemie (c.q. het acute hartinfarct); in het tweede geval bij aritmie'n berustend op abnormale impulsvorming t.g.v. vroege nade-polarisaties, zoals goed (ook klinisch) gedocumenteerd is voor de levensbedreigende polymorfe ventriculaire ritmestoornissen bij de lange QT-intervalsyndromen. Het laatste kan ook van belang zijn voor patiënten met hartfalen, waar een adequate behandeling van vaak ernstige ritmestoornissen een belangrijk probleem vormt.

Is de puzzel van de hypokaliëmie en hypomagnesiëmie bij de syndromen van Bartter en Gitelman opgelost?

J.L. WILLEMS

Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis St Radboud, Nijmegen

Een hypomagnesiëmie komt voor bij twee zeldzame nefro-endocrine ziektebeelden, namelijk bij het Bartter syndroom en het syndroom van Gitelman. Beide syndromen worden bovendien gekarakteriseerd door hypokaliëmie, hyperaldosteronisme, hyperreninemie en een toegenomen productie van prostaglandines. Klassificatie van patiënten is moeilijk omdat bijvoorbeeld het klinisch verloop, het Mg^{2+} en Ca^{2+} gehalte in plasma en urine en het concentrerend vermogen geen absoluut uitsluitel kunnen geven. Een defect chloride transport in het distale deel van het nefron in het opstijgende deel van de lis van Henle wordt beschouwd als de primaire oorzaak van het Bartter syndroom. Bij het syndroom van Gitelman is een defect aangetoond in de distale tubulus. Recent is duidelijk geworden dat het Bartter syndroom een genetisch heterogeen ziektebeeld is. In de genen op de chromosomen 15 en 11, die coderen voor de respectievelijke transporteiwitten: NKCC2 en ROMK zijn vele mutaties aangetoond. Het Gitelman syndroom, vaak als

een milde vorm van het Bartter syndroom beschouwd, is genetisch homogeen. Een mutatie is aangetoond in het gen op chromosoom 16, dat codeert voor de thiazide gevoelige NaCl cotransporteiwit (NCCT). De fysiologische aspecten met name voor wat betreft de gevolgen voor de concentraties van Na^+ , K^+ , Ca^{2+} en Mg^{2+} zullen worden besproken.

- Clive D.M. Bartter's Syndrome: The unsolved puzzle. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 813-823.
- Geven WB, Willems JL, Schröder CH, Monnens LAH Study of Pathophysiology of Bartter/Gitelman's syndrome. *Magnesium Bull* 1994; 16: 29-36.
- Simon DB, Nelson-Williams C et al Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter. *Nature Genetics* 1996; 12: 24-30.
- Karolyi L, Konrad M et al. Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genetics* 1997; 6:17-26.

Clinical relevancy of the determination of (ionised) magnesium

R. SANDERS

Department of Clinical Chemistry, Academic Medical Centre, University of Amsterdam

The magnesium concentration can be determined in liquids and in tissues such as serum, liquor, bone, heart, skeletal muscle and blood cells. The question raises which of these magnesium concentrations reflect an abundance or deficiency of magnesium in the patient. To be able to answer this question a large number of magnesium concentrations should be determined in well defined groups of patients. Here, a number of the magnesium concentrations in pregnant women with and without pre-eclampsia are measured.

Pre-eclampsia occurs in pregnant women in the last weeks of their pregnancy. Pre-eclampsia is defined as

an increase in diastolic blood pressure and a proteinuria of at least 300 mg/l in 24 hours. Due to the effect of magnesium on blood pressure and eclamptic seizures it is speculated that magnesium concentrations are different in pregnant women with pre-eclampsia and uncomplicated pregnant women.

In both groups of pregnant women the total magnesium concentration in mononuclear blood cells, erythrocytes and serum and the ionised magnesium concentration in mononuclear blood cells and serum are measured. Total and ionised intracellular magnesium concentrations in mononuclear blood cells and erythrocytes are similar in pre-eclamptic women and

uncomplicated pregnant women. In contrast, significantly elevated total ($p < 0.01$) and ionised ($p < 0.001$) magnesium serum concentrations are found in women with pre-eclampsia relative to uncomplicated pregnant women. A causative relation can be speculated since magnesium is involved in blood pressure

regulation through an intracellular inhibition of NO synthase in endothelial cells.

It can be concluded that for the group of patients studied here the total magnesium concentration in serum can be used to demonstrate an abundance of magnesium.

Bloedcellen en hun omgeving

Organisator en voorzitter: Dr. J. Lindemans, Rotterdam

Bloedsamenstelling en roken tijdens de zwangerschap

J.W.J. VAN WERSCH

Hematologisch laboratorium, De Wever Ziekenhuis, Heerlen

Van de Nederlandse vrouwen in de vruchtbare levensfase rookt 30%, een derde van de Nederlandse vrouwen blijft roken tijdens de zwangerschap. Roken wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van bevruchting en vruchtbaarheid bij vrouwen en heeft negatieve effecten op het verloop van de zwangerschap en op het zwangerschapsresultaat. De hier gepresenteerde resultaten hebben betrekking op de effecten van het roken op de bloedsamenstelling bij moeder en kind en kunnen als volgt samengevat worden:

- Cotinine, de belangrijkste metaboliet van nicotine, wordt gemakkelijk getransporteerd naar de foetus en de neonat. Dat lijkt met name het geval wanneer de moeder meer dan 10 sigaretten per dag rookt.
- Zwangerschap veroorzaakt een stijging van het aantal leukocyten. Roken tijdens de zwangerschap leidt tot een verdere toename van het aantal leukocyten.

- Roken tijdens de zwangerschap veroorzaakt een daling van het aantal erythrocyten en een toename van het gemiddelde celvolume (MCV) en heeft geen klinisch relevant effect op het aantal reticulocyten en de subfracties daarvan.

- Bij zwangere vrouwen die roken, wordt de geactiveerde coagulatie niet gecompenseerd door een toename van de fibrinolyse. Bij niet-rooksters is dat wel het geval.

- Roken tijdens de zwangerschap veroorzaakt een daling van het aantal neutrofielen bij de pasgeborene. Bij mannelijke pasgeborenen is dit in hogere mate het geval dan bij vrouwelijke.

- Bij pasgeborenen blijkt het evenwicht tussen coagulatie en fibrinolyse niet verstoord als hun moeders tijdens de zwangerschap rookten.

Interactie tussen bloedplaatjes en lipoproteïnen

J.W.N. AKKERMAN

Afdeling Hematologie, Academisch Ziekenhuis, Utrecht

Epidemiologische studies tonen een correlatie tussen het optreden van hart- en vaatziekten en een verhoogd gehalte aan "Low-density lipoprotein" (LDL), terwijl een hoog "high-density lipoprotein" (HDL) dit juist zou tegen gaan. Bloedplaatjes spelen een centrale rol bij de vorming van een trombus en dragen bij tot het ontstaan van atherosclerose. Recent onderzoek toont aan dat lipoproteïnen de functie van plaatjes beïnvloeden.

Plaatjes hebben specifieke bindingsplaatsen voor LDL (ca. 3000/plaatje; $K_d = 37 \text{ nM}$) en HDL (ca. 1500/plaatje; $K_d = 31 \text{ nM}$). Bij patiënten met APO B/E receptordeficiëntie is LDL binding aan plaatjes normaal en ook de kinetische eigenschappen van LDL-plaatjes interactie wijzen op een afwijkend receptor type. In concentraties tussen 1-2 g/l versterkt LDL de binding van fibrinogeen aan plaatjes gestimuleerd door ADP, aggregatie en tromboxaan A_2 productie en bevordert LDL de gevoeligheid voor adrenaline. Bij hogere concentraties ($> 3 \text{ g/l}$) induceert LDL aggregatie

en secretie in afwezigheid van een plaatjes-agonist. De stimulatie van tromboxaan productie wijst op versnelling van de fosfolipase A_2 weg die leidt tot mobilisatie van arachidonzuur en synthese van endoperoxiden/tromboxaan die beide via positieve "feed back" plaatjesfuncties versnellen. Mogelijk speelt hierbij de fibrinogeen receptor (glycoproteïne IIb/IIIa of integrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) een grote rol omdat remming van ligand-binding aan dit complex het effect van LDL blokkeert. Echter, remmers van de fosfolipase A_2 weg blokkeren stimulatie door LDL onvolledig, zodat een tweede mechanisme een rol moet spelen. Resultaten van incubaties met totaal HDL zijn minder duidelijk en variëren van remming of geen effect tot stimulatie van plaatjesfuncties. Deze tegenstrijdigheden worden wellicht verklaard door de tegengestelde effecten van HDL2 (plaatjesremming) en HDL3 (plaatjes-activatie) en de sterk wisselende verhouding tussen beide subfracties in plasma's van verschillende individuen.