

Magnesiumsuppletie bij de behandeling van alcoholisten

In het artikel van W. OP DEN VELDE en J. F. TONINO (1980) is, dunkt mij, op bl. 1918 een kleine onnauwkeurigheid ingeslopen die wellicht grote fouten tot gevolg kan hebben. In regel 22 van de linker kolom staat als gangbare dosering van paraldehyde: 6-12 maal 10 ml (1 g). Bedoeld is waarschijnlijk 10 ml van een paraldehydedrank 10% (1 ml = 100 mg), bijv. volgens het FNA, waarvan 10 ml dus 1 g paraldehyde bevat; 10 ml paraldehyde komt overeen met 10 g!

Verder wordt in de rechter kolom van dezelfde bladzijde magnesium gedoseerd in mmol per kg lichaamsgewicht per etmaal. De gewichtshoeveelheden magnesiumsulfaat en magnesiumchloride, die vervolgens worden opgegeven, doen vermoeden dat men met patiënten van 100 kg te doen heeft. Is dat niet wat aan de hoge kant? Ik neem dan nog aan dat men beide zouten met hun kristalwater bedoelt, anders zou de dosering nog ca. 2 maal zo hoog zijn. Om precies te zijn: bedoelen de schrijvers met de opgegeven hoeveelheden $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (mol.gew. 246,3) of $MgSO_4 \cdot OH_2O$ (mol.gew. 120,3) en $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (mol.gew. 203,2) of $MgCl_2 \cdot OH_2O$ (mol.gew. 95,2)?

Literatuur: VELDE, W. OP DEN en J. F. TONINO (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 1914.

Amsterdam, november 1980

W. M. DE WIT

Mw. DE WIT signaleert terecht een onnauwkeurigheid; bedoeld is inderdaad een dosering van paraldehyde van 6-12 maal 1 gram per dag, dus 6-12 maal 10 ml paraldehydedrank FNA van 10%. Met het opgegeven doseringsschema voor magnesiumsuppletie hebben wij in de praktijk nooit problemen ondervonden; bij patiënten met een relatief laag lichaamsgewicht verdient het aanbeveling de hoeveelheden naar rato te verminderen. De opgegeven hoeveelheden magnesiumchloride en magnesiumsulfaat betreffen de zouten met kristalwater.

W. OP DEN VELDE
J. F. TONINO

OP DEN VELDE en TONINO (1980) publiceerden onlangs een voortreffelijk overzichtsartikel over de magnesiumhuishouding van alcoholisten. Enkele aspecten hiervan verdienen echter verdere aandacht.

De bepaling van de concentratie van magnesium in plasma heeft slechts beperkte waarde als afspiegeling van de magnesiumtoestand van de persoon. De totale magnesiumreserve bedraagt namelijk 25-30 gram voor een volwassene en de concentratie in plasma gaat pas dalen wanneer de reserve voor 1/3 is uitgeput (HOFFMAN 1970; BOGERT e.a. 1973). Personen die experimenteel een zeer magnesium-arme voeding kregen, toonden pas na 24 dagen de eerste klinische verschijnselen. Het ontbreken van een regelrecht verband tussen de plasmaconcentratie van magnesium en de klinische verschijnselen maken de klinische toestand dus een slechte leidraad voor kwantificering van de magnesiumtoestand (YENDT 1972; KATZMAN en PAPIUS 1973). De plasmaconcentratie van magnesium bij alcoho-

listen moet verder altijd in relatie gezien worden tot hun bloed-alcoholconcentratie (BAC). Een hoge BAC gaat gepaard met een lage magnesiumconcentratie in het plasma; de magnesiumconcentratie stijgt wanneer de BAC daalt en de plasmaconcentratie van magnesium blijft stijgen gedurende 24 uur nadat de BAC nul is geworden (KRAMP e.a. 1979).

OP DEN VELDE en TONINO vonden in de literatuur geen aanwijzingen dat een acuut of chronisch magnesiumtekort tot onrust, bewustzijnsdaling of hallucinaties leidt. Nu is een acuut magnesiumtekort niet opwekbaar, omdat het organisme bij magnesium-deficiënte voeding de uitscheiding via de nieren binnen 5 dagen terugbrengt van 100-150 mg dd tot 25 mg dd en magnesium gaat mobiliseren. Verder ontstaan als symptomen van magnesiumdeficiëntie achtereenvolgens fasciculaties, spierkrampen, tremoren, chorea-tetothische bewegingen, prikkelbaarheid, agressiviteit, depressiviteit, desoriëntatie, verwardheid en ten slotte soms dodelijke convulsies (YENDT 1972; KATZMAN en PAPIUS 1973). Onrust en bewustzijnsstoornissen komen dus wel degelijk voor, er is echter geen delirant beeld gerapporteerd.

OP DEN VELDE en TONINO konden nog geen verdere mededeling doen over de relatie tussen de plasma en liquorconcentratie van magnesium bij alcoholisten. KRAMP e.a. (1979) vonden echter bij 20 patiënten met delirium tremens of een direct voorstadium daarvan, een normale concentratie van magnesium in de liquor bij gelijktijdig verlaagde magnesiumconcentratie in het plasma. Dit betekent dat de liquorconcentratie van magnesium actief wordt gehandhaafd, want bij neurologische patiënten ($n=82$) zonder speciale afwijking in hun magnesiumstofwisseling, is een significante ($P<0,01$) correlatie ($r=0,04$) tussen de plasma en liquorconcentratie gevonden. De verhouding tussen de plasma en de liquorconcentratie van magnesium bedroeg $0,84 \pm 0,03$ (BOGDEN e.a. 1977). Bij de rat is tijdens magnesium-deficiënte voeding wel verband gevonden tussen de daling van de magnesiumconcentratie in plasma en liquor; magnesiumsuppletie bracht de concentratie in de liquor vrijwel onmiddellijk in evenwicht met die in het plasma, terwijl die in cortex cerebri en cerebellum na 2 uur en die in de hersenstam van medulla tot en met diencephalon na 4-6 uur met het plasma in evenwicht waren gekomen. Het grootste magnesiumverlies werd in de witte stof gevonden, niet in de grijze stof (CHURKOW 1974).

OP DEN VELDE en TONINO geven aan dat bij alcoholisten geen wederzijdse beïnvloeding van thiamine- en magnesiumdeficiëntie wordt gevonden. TRAVIESA (1974) beschrijft echter een patiënt met het syndroom van Wernicke met een verlaagde transketolase-activiteit en oftalmoplegie; de transketolase-activiteit en de oftalmoplegie verbeterden niet door thiaminesuppletie, totdat ook de hypomagnesemie werd gecorrigeerd. Biochemisch zijn magnesiumionen op 2 manieren van belang voor het effect van thiamine: ze beïnvloeden de binding van thiamine aan het enzymeiwit (ITOKOWA e.a. 1974) – zonder voldoende magnesium wordt het aanwezige thiamine dus niet gebruikt als cofactor – en ze fungeren als activator van sommige enzymen die thiamine als cofactor bevatten, zoals transketolase (HOFFMAN 1970). Het is dus zeer wel mogelijk dat magnesiumdeficiëntie tot afwijkingen leidt door versterking van de thiaminedeficiëntie, in het bijzonder bij patiënten met het syndroom van Wernicke-Korsakoff. Overigens behoren ook sommige enzymen van de mitochondriale oxydatieve fosfo-

rylering en van het intermediaire metabolisme van glucose en vetzuren tot de magnesiumafhankelijke en door magnesium geactiveerde enzymen. Magnesium is ook betrokken bij het handhaven van de kernzuren en de conformatie van ribosomen, en van de betrouwbaarheid van transcriptie en translatie (CZARNECKI en KRITCHEVSKY 1980). Dit zijn even zovele mogelijkheden voor intracellulaire afwijkingen, die aan de symptomen van magnesiumdeficiëntie ten grondslag liggen. Indien de magnesiumdeficiëntie een eigen plaats toekomt als oorzaak van encefalopathie bij alcoholisten, dan dient men toch steeds te bedenken dat magnesiumdeficiëntie niet op zichzelf staat, maar altijd vergezeld gaat van deficiënties van andere mineralen, sporelementen en vitamines (BOGERT e.a. 1973; KATZMAN en PAPIUS (1973).

Ten slotte, het is niet zo curieus te lezen dat magnesiumsulfaat als behandeling voor delirium tremens werd toegepast voordat de relatie tussen magnesium en delirium tremens bestudeerd werd. Magnesium-ionen zijn namelijk specifiek zeer effectief in het dempen van neuromusculaire overprikelbaarheid (YENDT 1972); ook bij proefdieren toont intraventriculaire infusie van magnesium-ionen in cerebro dit inhiberend effect duidelijk (BUCK e.a. 1979). In 1869 was reeds bekend dat magnesium-ionen curareachtige eigenschappen bezitten; Meltzer, hoofd van de afdeling fysiologie en farmacologie van het Rockefeller Institute for medical research, begon in 1897 zijn tientallen jaren durend onderzoek naar de anesthesische eigenschappen van magnesium. Hij zag dat 2 druppels 5% magnesiumsulfaat anesthesie gaven, direct cerebraal toegediend bij de hond; men ging bij mensen zelfs tot intraveneuze narcose met magnesiumoplossingen over (KATZMAN en PAPIUS 1973)!

Literatuur: BOGDEN, J. D., R. A. TROIANO en M. M. JOSELOW (1977) *Clin. Chem.* 23, 485. – BOGERT, L. J., G. M. BRIGGS en D. H. CALLOWAY (1973) *Nutrition and physical fitness*, bl. 252. 9e druk. Saunders, Philadelphia. – BUCK, D. R., A. W. MAHONEY en D. G. HENDRICKS (1979) *Pharmacol. biochem. Behav.* 10, 487. – CHUTKOW, J. G. (1974) *Neurology* 24, 780. – CZARNECKI, W. K. en D. KRITCHEVSKY (1980) In: R. B. ALFIN-SLATER en D. KRITCHEVSKY, *Human nutrition, a comprehensive treatise*, vol. 3B, bl. 322. Plenum Press, New York. – HOFFMAN, W. S. (1970) *The biochemistry of clinical medicine*, bl. 609. Year Book, Chicago. – ITOKOWA, Y., L. TSENG en M. FUJIWARA (1974) *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 21, 249. – KATZMAN, R. en H. M. PAPIUS (1973) *Brain electrolytes and fluid metabolism*, bl. 265. Williams en Wilkins, Baltimore. – KRAMP, P., R. HEMMINGSEN en O. J. RAFAELSEN (1979) *Psychiat. Res.* 1, 161. – TRAVIESA, D. (1974) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37, 959. – VELDE, W. OP DEN en J. F. TONINO (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 1914. – YENDT, E. R. (1972) In: H. M. MAXWELL en C. H. R. KLEEMAN, *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, bl. 460. 2e druk. McGraw-Hill, New York.

Tiel, november 1980

M. J. A. J. M. HOES

Wij zijn collega HOES erkentelijk voor zijn aanvullingen. Pas na het schrijven van het artikel over de magnesiumhuishouding van alcoholisten bleek ons dat hij een diepgaande studie van dit onderwerp heeft gemaakt (HOES 1979). Hij attendeert terecht op een aantal publikaties die ons niet bekend waren. Wij zijn het geheel eens met de stelling dat bepaling van de plasmaconcentratie van magnesium slechts beperkte waarde toekomt. Het belang van magnesiumtekort bij delirium tremens en alcoholisme

blijkt nog eens uit de waarneming dat de tremoren en onrust van de patiënten goed reageren op magnesiumsuppletie (HOES 1979).

Literatuur: HOES, M. J. A. J. M. (1979) *J. clin. Psychiat.* 40, 476.

Amsterdam, januari 1981

W. OP DEN VELDE
J. F. TONINO

Vermijdbare aspecten van perinatale sterfte

In het artikel van ESKES, KRAKERS en EVERS (1980) worden een aantal uitspraken gedaan die naar onze mening aanvechtbaar en (of) onduidelijk zijn.

1. In de samenvatting wordt gesteld: „Indien deze gegevens over vermijdbaarheid van perinatale sterfte representatief zijn voor Nederland, betekent dit dat de perinatale sterfte kan worden teruggebracht met ongeveer 23%.” Wij zouden willen opmerken dat deze conclusie in het artikel zelf niet wordt getrokken en dat het ons onjuist lijkt dit dan wel in een „samenvatting” te vermelden.

2. Buitenlanders kunnen in de „summary” zelfs lezen dat in Nederland (met het hun bekende hoge percentage thuisbevallingen) „perinatal death could be reduced to 23%” (cursivering door ons). Wij nemen aan dat dit een ongelukkige vertalingsfout is.

3. Naar onze mening kunnen de in het artikel gepresenteerde gegevens bepaald niet representatief geacht worden voor Nederland. Van groep A wordt slechts medegedeeld dat het een groep vrouwen betreft die reeds vanaf de eerste helft van de zwangerschap gecontroleerd werden door een universitaire vrouwenkliniek en waaruit 3175 kinderen werden geboren. Van groep B wordt slechts medegedeeld dat het zwangeren betreft die later naar deze kliniek werden verwezen en waaruit 427 kinderen werden geboren. Het is duidelijk dat zowel groep A als groep B een geselecteerde groep is. Uit het artikel blijkt bijv. dat er in groep B zelfs vrouwen waren die naar de kliniek verwezen werden wegens intra-uteriene vruchtdood. Het blijft volstrekt onduidelijk uit hoeveel zwangeren groep B geselecteerd werd. Geen van beide groepen noch een optelsom van deze geheel ongelijkwaardige groepen kan representatief geacht worden voor Nederland.

4. Het zou uiteraard onjuist zijn de perinatale sterfte in groep A en groep B onderling te vergelijken daar deze groepen in het geheel niet vergelijkbaar zijn. Toch wordt een dergelijke vergelijking met name in de samenvatting van het artikel gesuggereerd.

5. Het artikel handelt over vermijdbare aspecten van perinatale sterfte. De criteria die hierbij door de beoordelende personen werden gehanteerd worden echter niet geëxpliciteerd, terwijl slechts gegevens gepresenteerd worden over de door deze auteurs vermijdbaar geachte sterfgevallen. Een en ander stelt de lezer niet in staat om de gegeven beoordeling te controleren.

6. In de titel wordt aangekondigd dat dit artikel handelt over de consequenties voor scholing en nascholing. Hierover wordt echter in het artikel slechts gezegd dat prioriteit gegeven moet worden (boven wat?) aan „prenatale (huisarts en verloskundige) en perinatale zorg (specialist)” en dat „wetenschappelijk onderzoek op het terrein van prematuriteit, dysmaturiteit en toxicose hoge prioriteit verdient”. In de samenvatting wordt (zonder nadere argumentatie) slechts gesteld dat „het medisch falen bij patiënten van groep A kan worden gecorrigeerd door regel-