

A citoplazmatikus ionok (K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , anorganikus foszfátok) hiányának aritmogén hatása

Dr. Sikter András

Szent Rókus Kórház és Intézményei Budagyöngye Kórháza,
Krónikus Belgyógyászat és Kardiológiai Szakambulancia, Budapest

A citoplazma modellekről

A szervetlen sejtalkotók ugyanolyan fontos részei az élő anyagnak, a citoplazmának, mint a szervesek. Ezt példázza az is, hogy létezik egy „anorganikus biokémia” elnevezésű tudományág, ami ezzel a kérdéssel hivatott foglalkozni.

Vita tárgya ugyanakkor, hogy a sejtalkotók közül mi tekinthető a Claude Bernard-i „milieu interieur” részének. Nem kétséges, hogy az intracelluláris ionok bizonyosan oda értendők. A mindennapos orvosi gyakorlatban hajlamosak vagyunk az elektrolitokat, ionokat epizód szereplőknek tartani, pedig főszereplők ők a javából. Az alábbiakban ezt kívánom bizonyítani.

Funkcionálisan a sejtalkotók három csoportra oszthatók:

- *Kis molekulású anyagok*
Ezt tekinthetjük a szűkebb értelemben vett „milieu interieur”-nek (anorganikus ionok, nyomelemek, vitaminok, szubsztrátok, anyagcsere intermedierek és végtermékek stb.).
- *Makroerg foszfátkötést hordozó molekulák* (adenozintrifoszfát, adenzin-difoszfát, kreatinfoszfát) Az állati élőlények csak ebben a formában tudják használni az energiát az életjelenségeknek és magának az életnek a fenntartásához. Fizikai értelemben az élet egy olyan, magasabb energiaszinten létező entitás, ami képes önmagát huzamosan fenntartani. Ehhez anyagcsere végzésére van szüksége, vagyis az élet nyílt rendszer.
- *Nagy molekulású sejtalkotók:* fehérjék, enzimek, lipoproteinek, RNS, DNS, sejtorganellek stb.

Könnyű belátni, hogy mindhárom csoport függ a másiktól. A kis molekulású alkotók közül különösen igaz ez azokra az ionokra, amelyek biológiai energiával halmozódnak a sejtekben vagy valamelyik sejtorganelumban, illetve biológiai energiával távolítódnak el a sejtekből. Wacker és Williams (1) 1968-ban a citoplazmatikus ionok, az ATP és a fehérjék kvantitatív arányait vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy

szinte közömbös az, hogy a filogenetikai fejlődés melyik szintjén álló állati élőlényről van szó, az egysejtűektől az emberig bezárólag minden (állati) élőlényben *arányosság áll fenn a sejtek fehérjéjének nitrogénje (N), az ATP-koncentráció, valamint a citoplazma K^+ , Mg^{2+} - és Pi (anorganikus foszfát) koncentrációja között* abban az esetben, ha a felépítő és lebontó anyagcsere egyensúlyban van, vagyis „steady state” állapot áll fenn. Ezt alátámasztja az a későbbi megfigyelés is, hogy új citoplazma csak úgy tud felépülni [pl. gyermekeknél csak akkor van növekedés (2)], ha minden citoplazma-építő tápanyag arányosan, kellő mennyiségben, egyidejűleg rendelkezésre áll („building stone hipotézis”) (3). A citoplazma-építő tápanyagok részben szervesek (esszenciális aminosavak), részben szervetlenek (a citoplazmában biológiai energiával halmozódó ionok: K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} és Pi). Ezek nemcsak a gyermekek növekedéséhez és fejlődéséhez nélkülözhetetlenek, hanem az akutan vagy krónikusan beteg sejtek, szövetek regenerálódásához is. Ha a fenti citoplazma-építő tápanyagok közül bármelyikből kevesebb áll rendelkezésre a szükségesnél, leáll a citoplazma-építés, a növekedés, a fejlődés, a regenerálódás, egy szóval az *anabolizmus*. Ebben az értelemben egyenrangúaknak kell tekintenünk az „intracelluláris” vagy „citoplazmatikus” ionokat az esszenciális aminosavakkal.

A citoplazmatikus ionok-fehérjék-ATP modellel kapcsolatos első evidenciát Moore és mtsai (4) szolgáltatották 1963-ban, amikor vizsgálataik alapján nyilvánvalóvá tették, hogy a citoplazma minden gramm N-je 3 mmol (120 mg) káliumot tart szorosan megkötve. A szoros arányosság akkor is megmarad, ha a katabolizmus miatt csökken a citoplazma fehérjekoncentrációja vagy ha anabolikus folyamat következtében az ismét kiegészül. (Ez fordítva is igaz: ha a sejt káliumtartalma csökken, akkor azt katabolizmus követi.)

Moore tétele ma is helytálló. Az egész test káliumtartalma meghatározható a természetes ^{40}K izotóp mérésével, és ez alapján kiszámítható a szervezet zsírmentes vagy sovány testtömege (fat free mass = FFM,

lean body mass = LBM), illetve a szervezet fehérjetartalma (LBN).

Ha a gondolatmenetet folytatjuk, akkor a Wacker–Williams-törvény értelmében (1) a sejtek fehérjetartalmával nemcsak a K^+ , hanem a P_i , illetve a Mg^{2+} - és az ATP-koncentráció is párhuzamosan változik. Mint citoplazma-építő ion, a Zn^{2+} citoplazma-koncentrációja is csökkenni fog a katabolizmus során. Nagyon leegyszerűsítve: steady state állapotban nem létezik külön-külön sem intracelluláris ionhiány, sem citoplazma N-hiány, sem ATP-hiány. Ezek csak együttesen fordulnak elő, *vagyis katabolizmust követően a „lean body mass” megfogyatkozik*. Ez viszont maga után vonja az extracelluláris ionok (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- és Cu^{2+}) *citoplazmatikus felzaporodását*. Egyúttal a *nyugalmi membránpotenciál is csökken* (az érintett sejtekben, szövetekben). Ezekkel a kiegészítésekkel már egy másik elmélet, a *„sick cell syndrome”* teória közvetlen közelébe kerültünk (5).

(Felvetődhet a kérdés: ha a betegségek jelentős részénél energetikailag a fehérje- és ásványianyag-csere szempontjából hasonló jelenségek játszódnak le a sejtek citoplazmájában, akkor hol marad a specificitás? Erre *Selye János* adta meg a választ az „Életünk és a stressz” c. népszerű könyvében: a betegségek specificitását jelentős részben az adja, hogy milyen sejtek és milyen mértékben vesznek abban részt.)

A citoplazmatikus ionmilió állandóságának megőrzése érdekében a filogenezis a legkülönbözőbb ionpumpákat, carrier mechanizmusokat hozta létre. A különböző fajok sejtmembránjaiban elhelyezkedő ma ismert iontranszporterek számát csak háromjegyű számmal lehetne megadni. (Ezen szállító molekulák szükségképpen fehérjék vagy legalábbis fehérjekomponenst is tartalmazó makromolekulák, melyek szintéziséhez a genetikailag determinált intracelluláris ionmilió megléte és biológiai energia is szükséges. Vagyis a sejtstruktúra egészenek épsége és állandósága elengedhetetlen bármelyik citoplazma-alkotó állandóságának megőrzéséhez.)

Az ionmilió-állandóság megőrzésének ATP-igénye, az iontranszporterek energiafelhasználása nagyságrendileg hasonló, mint a fehérje- vagy a nukleinsav-szintézisé (6).

Miért áldozna a sejt ekkora strukturális és energetikai készütséget az ionmilió állandóságának fenntartására, ha az nem lenne elsődleges fontosságú?

A citoplazmatikus ionok extracelluláris hiánya

A citoplazmatikus ionok hiányának extracelluláris manifesztációi az ismert mechanizmusokkal jönnek létre (csökkent orális bevitel, gastrointestinalis veszteség, renalis veszteség, az intracelluláris térbe történő shiftelődés, digitális, diuretikum és egyéb gyógyszer okozta stb.). A szérumcinkszint vizsgálata még nem honosodott meg a klinikumban, a hyposphosphataemia jelentőségét pedig világszerte alábecsülik, ezért alig vizsgálják.

Kevésbé közismert a citoplazmatikus ionoknak az **intracelluláris térbe történő beáramlása** következtében kialakuló ionhiány patomechanizmusa (7). Értelemszerűen ez is hypokalaemiát és/vagy hypomagnesaemiát és/vagy hypophosphataemiát és/vagy a szérumcinkszint csökkenését eredményezi.

A citoplazmatikus ionok (K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , P_i) sejtekbe történő shiftelődése többnyire párhuzamosan történik. Rendszerint csökken a szérumfoszfátszint is, gyakran alakul ki hypophosphataemia. Katabolizmusban a citoplazmatikus ionok az extracelluláris térbe, míg anabolizmus során az extracelluláris térből a sejtekbe áramlanak. A szérumfoszfátszint monitorozása az egyik legmegbízhatóbb módszer **a szervezet anyagcsere-irányának felbecslésére** (anabolizmus vs. katabolizmus) (8). Természetesen ez csak a klinikummal együtt értékelhető, ehhez viszont ismernünk kell a patomechanizmusokat.

A citoplazmatikus ionok extracelluláris hiányának okai

- Feltáplálási szindróma
- Alkoholelvonás
- Diabetikus ketoacidosisból való kilábalás
- Trauma vagy égés utáni felépülés
- Hiperakut betegségből való felépülés
- Hiperventiláció

Éhezést követően extrém mértékű lesoványodás (az LBM megkevesbedése) következik be szomatikusan amúgy egészséges emberekben is (pl. háborús fogolytáborokban, vagy anorexia nervosában). **Feltáplálási szindróma** akkor alakul ki, ha a feltáplálás során a fehérjéhez viszonyítva kevés ásványi anyagot visznek be a táplálékkal. (Legállandóbb labortünete a hypophosphataemia, amit többnyire hypokalaemia és hypomagnesaemia is kísér. Klinikai tünetek: delírium, hosszú QT szindróma, kamrai szívritmuszavarok vagy szívelégte-

lenség.) A szindróma manapság is előfordul, pl. anorexia nervosában vagy drasztikus fogyókúrát követően.

Alkoholelvonás során a malnutrició miatt érvényesülhetnek ugyanazok a mechanizmusok, mint feltáplálási szindrómában. Ehhez még hozzájön az alkoholnak, mint toxinnak a hirtelen megvonása, aminek következtében a szövetek, szervek elkezdnek (elkezdenének) regenerálódni, de az „építőkövek” nagyrészt hiányoznak. A pszichomotoros nyugtalanság miatt mindehhez még hozzáadódhat a hiperventiláció is. A három tényező együtt azt eredményezi, hogy az alkoholelvonást követően a négy ion extracelluláris hiányának prevalenciája meghaladja az 50%-ot.

A **diabetes mellitus** önmagában is hajlamosít a citoplazmatikus ionok hiányára (9). A diabetikus kóma során kialakuló metabolikus acidosis katabolizmust és a citoplazmatikus ionok sejtekből való kiáramlását idézi elő. Az elektrolitok aztán a vizelettel kiürülnek. Inzulin adására a citoplazma struktúrája ismét elkezd felépülni, de az extracelluláris térből az ionok időközben eltávoztak.

Mind a súlyos **trauma**, mind az **égés** súlyos katabolizmust okoz (jelentős testsúlycsökkenéssel). Reconvalescentiában a normális LBM ismételt eléréséhez nemcsak szerves anyagokra (esszenciális aminosavakra), hanem kellő mennyiségű ásványokra is szükség van. A gyors felépülést az ásványianyag-bevitel gyakran nem képes követni, ezért az extracelluláris térben ionhiány léphet fel.

Más **hiperakut betegségek**ből való **kilábalás** során is leírták a gyors regenerálódás során a citoplazmatikus ionok extracelluláris hiányát (legfőképpen a hypophosphataemiát), ami – mivel akadályozza a felépülést – végzetes is lehet. *Baquerizo* az akut fulmináns májelégtelenség gyógyulási szakában fellépő hypophosphataemiát és a foszfátszint rendezésének jótékony hatását vizsgálta (8). (A mechanizmus a fentiekhez hasonló: a gyorsan regenerálódó szervek magukhoz ragadják a foszfátot és a többi citoplazmatikus iont. Az egyensúlymegbomlás miatt a „fulmináns regenerálódás” ugyanolyan végzetes lehet, mint a fulmináns katabolizmus, bár az előbbin könnyű segíteni, ha gondolunk az ásványi anyagok pótlására.)

A **hiperventiláció** más mechanizmussal okozza a foszfátok és egyéb elektrolitok sejtekbe vándorlását. Általánosan elfogadott, hogy a pCO₂-szint-csökkenés (pH-emelkedés) következtében a sejtekben megnövekedett foszfofruktokináz-aktivitás (10) idézi elő a foszfátok shiftelődését. A hiperventiláció a leggyakoribb légzésfunkció-zavar, számos szervi és funkcionális betegség kísérője – gyakran patogenetikai szerepet is játszik a betegségek patomechanizmusában.

A citoplazmatikus ionok közül a hypokalaemiának és a hypomagnesaemiának közismert az aritmogén hatása, minthogy ezen állapotokban statisztikailag gyakrabban fordul elő szívritmuszavar, elsősorban aktív heterotopia. Kevésbé ismert a hypophosphataemia aritmogén hatása, bár az is bizonyítottan tekinthető (11, 12). Mindazonáltal nem állítható, hogy bármelyik extracelluláris ion hiánya obligát módon idézne elő szívritmuszavart – ahhoz más tényezők, pl. ectopiás góc(ok) megléte is szükséges.

A citoplazmatikus ionok intracelluláris hiánya

Az előzőekben már taglaltam, hogy egyrészt elképzelhetetlen az intracelluláris ionhiány az anyagcsere- és az energetikai viszonyok érintetlensége nélkül, másrészt steady state állapotban a beteg sejtekben („sick cells”) a citoplazmatikus ionok koncentrációja korrelál a sejt N-tartalmával és ATP-koncentrációjával. Következésképpen intracelluláris K⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ és Pi-hiány együtt fog létrejönni. Az ionhiány mértéke arányos a sejtkárosodás mértékével, ami az ATP-koncentráció és a citoplazmafehérje-változás mértékével akár számszerűen is kifejezhető. [Noha ebből nem derül ki, hogy vajon a fehérjekatabolizmus, az energetikai insufficientia vagy éppenséggel az egyik vagy másik ion hiánya volt-e az elsődleges. Egy idő után az eredeti arányok helyreállnak (jelen esetben alacsonyabb energiaszinten)]. A csökkent ATP-koncentráció következtében megnő a Na⁺, Ca²⁺ és Cl⁻ intracelluláris koncentrációja (fordított korreláció) és *lecsökken a nyugalmi membránpotenciál*.

Ha történetesen a fent vázolt citoplazma-változások valamelyik szívkamrában egy pacemaker-sejteket is tartalmazó gócban játszódnak le, akkor kialakulhat egy ectopiás kamrai góc, melyből bizonyos körülmények között aktív kamrai heterotopiás ingerképzés, kamrai extrasystolia indulhat el. Ez azért következhet be, mert a spontán pacemaker-aktivitással is bíró sejt károsodása következtében *a nyugalmi membránpotenciál csökken, és így közelebb kerül a küszöbpotenciálhoz*.

A kamrai extraszisztolék fellépését segítő és gátló élettani tényezők

Az esetek többségében az extraszisztolék fellépése szabálytalan időközökben következik be, vagyis esetleges. (Ez arra utal, hogy az extrasystolia kialakulása több tényezőtől függ, még adott fix góc fennállása esetén is.) Az egyik ilyen fontos változó a citoplazmatikus ionok extracelluláris ionkoncentrációinak változása. A szérum

K^+ , Mg^{2+} - és foszfátszintek minden bizonnyal elektromos töltésük által is befolyásolják a nyugalmi membránpotenciált. Ugyanakkor az extracelluláris Mg^{2+} , K^+ és Zn^{2+} -koncentrációknak fontos szerepük van a **membránpermeabilitás befolyásolásában** is. (Magasabb szérumszintű Mg^{2+} és K^+ -koncentráció mellett csökken például a sejtekbe irányuló lassú Ca^{2+} -áram – ezt a membránstabilizáló hatást terápiásan is felhasználják a torsade de pointes kamrai tachycardiák megelőzésére és kezelésére.) A citoplazmatikus ionokkal történő kezelésnél meg kell különböztetni a farmakológiai hatást (pl. $MgSO_4$ parenteralis adása) az ionpótlástól. A kettő között van a szérumszintek (magnézium és/vagy kálium) normál–magas szinten tartása, ami nemcsak antiaritmiás hatással bír, hanem több betegséggel szemben bizonyos protektív hatást is eredményez (13, 14).

A másik fontos tényező, ami mind a sinuscsomóból, mind az ectopiás gócból kiinduló heterotop ingerképzést befolyásolja, a vegetatív tónus. A szimpatikus tónus nemcsak a katekolaminok vérszintjétől függ, hanem a pillanatnyi H^+ -koncentrációtól is. Az acidosis csökkenti, míg az alkalosis fokozza a katekolamin-érzékenységet (15). Így az akut hiperventiláció jelentős mértékű szimpatikus tónusfokozódást idéz elő, fokozza a pacemaker-sejtekbe irányuló lassú Ca^{2+} -beáramlás sebességét és mértékét, ily módon aktiválja a pacemaker-sejteket is.

A CAST study óta (1989) nem törekedtünk a kamrai ectopiák számának mindenáron való csökkentésére (16), minthogy az antiaritmiás szerek jelentős részének proaritmiás hatása vagy egyéb (potenciálisan súlyos) mellékhatása van. Ezért a nem életveszélyes kamrai ectopiákat – a nil nocere elv alapján – nem kezeljük antiaritmiás szerekkel. Ha a kamrai extra ütések száma nagy vagy sok panaszt okoznak a páciensnek, akkor javasolt a sympatricotonia csökkentése béta-blokkolókkal és a kálium és magnézium pótlása. (Jó vesefunkció esetén – elektrolit- és vesefunkciókontroll mellett – megengedett a normálnál kissé magasabb magnézium és kálium vérszint is.)

Abban az esetben, ha minden citoplazma-építő tápanyag megfelelő arányban, kellő mennyiségben, egyidejűleg rendelkezésre áll az extracelluláris térben (vagyis a teljes értékű fehérje mellett a négy citoplazmatikus iont is elegendő mennyiségben visszük be a táplálékkal), akkor esélyt adunk az ectopiás gócok sejteinek a regenerálódásra. Ha az anyagcsere-károsodás részben vagy egészben reverzibilis (pl. tranzitorikus ischaemia esetén), a ci-

toplazma ismételt felépülésével (kiegészülésével) együtt megnő az intracelluláris K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} - és Pi-koncentráció is, nő az előzőleg lecsökkent nyugalmi membránpotenciál, megszűnhetnek az ectopiás extraszisztolék.

Összefoglalás

A dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban lévő állati biológiai rendszerekben a sejtek citoplazmájának nitrogén-, vagyis fehérjetartalma, valamint kálium-, magnézium-, cink- és anorganikus foszfáttartalma (*összefoglaló néven – mivel túlnyomó részben a sejten belül halmozódnak fel – intracelluláris ionok*), valamint a citoplazma ATP-koncentrációja között szigorú pozitív korreláció áll fenn. Bármelyiknek a hiánya a másik kettő koncentrációjának csökkenését eredményezi, vagyis a citoplazma mennyisége megkevesbedik.

Az állati és emberi sejtek fenti egyensúlyi állapot megbomlása következtében létrejövő patológiás állapotát beteg sejt szindrómának nevezzük, amely alatt a súlyosan beteg szervezet egészére vagy nagy részére kiterjedő, komoly mértékű anyagcsere-zavar és az azt kísérő energetikai insufficienciát értjük.

Az intracelluláris (citoplazmatikus) ionok intracelluláris térbe történő beáramlása következtében kialakuló ionhiány az alábbi kórképek/állapotok patomechanizmusában játszik központi szerepet: feltáplálási szindróma, alkoholelvonás, diabeteses ketoacidosisból való kilábalás, trauma vagy égés utáni felépülés, hiperakut betegségből való felépülés, hiperventiláció.

Az intracelluláris ionhiányok közül a hypokalaemiának és a hypomagnesaemiának köztudott, míg a hypophosphataemiának kevésbé ismert az aritmogén hatása. Mindazonáltal nem állítható, hogy bármelyik extracelluláris ionhiány obligát módon idézne elő szívritmuszavart – ahhoz más tényezők, pl. ectopiás góc(ok) megléte is szükséges.

Ha minden citoplazma-építő tápanyag megfelelő arányban, kellő mennyiségben, egyidejűleg rendelkezésre áll az extracelluláris térben, esélyt adunk az ectopiás gócok sejteinek a regenerálódásra. Ha az anyagcsere-károsodás részben vagy egészben reverzibilis (pl. tranzitorikus ischaemia esetén), a citoplazma ismételt felépülésével (kiegészülésével) együtt megnő az intracelluláris K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} - és Pi-koncentráció is, nő az előzőleg lecsökkent nyugalmi membránpotenciál, megszűnhetnek az ectopiás extraszisztolék. ♦

IRODALOM: a szerkesztőségben hozzáférhető.