

Magnesiumdefizit

Eine Determinante der Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit

R. Smetana

Zusammenfassung

Die Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit ist neben der myokardialen Ischämie und Hypoxie durch einen erhöhten adrenergen Stimulus gekennzeichnet. In Abhängigkeit vom Schweregrad und Verlauf der Erkrankung entwickelt sich ein „systemischer Streß“ mit fortgesetzt erhöhter Sympathikusaktivität. Daraus resultieren ein erhöhter intrazellulärer Umsatz an energiereichen Phosphaten und Magnesium sowie ein gesteigerter Elektrolytshift intra-extrazellulär. Diese Veränderungen bewirken eine Induktion regulatorischer Hormonsysteme zur Aufrechterhaltung der Elektrolythomöostase, wobei Magnesium allerdings durch renalen Verlust langfristig depletiert. Dadurch wird der myokardiale Energiestoffwechsel negativ berührt, was konsekutiv die Entwicklung der Herzinsuffizienz bewirkt.

Summary

The characteristics of pathophysiology in coronary artery disease are myocardial ischemia, hypoxia and enhanced adrenergic stimulus. As a consequence of severity and progress of disease a „systemic stress“, expressed by a persistent enhanced sympathetic activity, arises. The result is an increased intracellular turnover of highenergy phosphates and magnesium and furthermore an increased intracellular electrolyte shift. These changes induce regulatory hormonal systems in order to maintain electrolyte homeostasis. Nevertheless, in the course of disease magnesium is depleted by renal loss. Thus, energy-bound myocardial metabolism is affected, which consecutively leads to the development of cardiac insufficiency.

Univ. Klinik Innere Medizin IV, Wien

Résumé

Sur le plan physiopathologique, les coronaropathies se caractérisent par une ischémie myocardique, une hypoxie et une hyperactivité adrénergique. En raison de la sévérité et de l'évolution de l'affection, il apparaît un «stress systémique» se traduisant par une hyperactivité sympathique persistante. Il en résulte un accroissement du renouvellement intracellulaire des phosphates riches en énergie et du magnésium et, de plus, une augmentation du gradient électrolytique intra-extra cellulaire. Ces modifications déclenchent les mécanismes hormonaux de régulation afin de contrôler l'homéostasie électrolytique. Néanmoins, ces affections entraînent une carence en magnésium par déperdition rénale. Le métabolisme myocardique lié à l'énergie s'en trouve affecté, aboutissant ainsi à l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

Magnesium bewirkt katalytische Effekte in einer Reihe von Stoffwechselprozessen. Der Zusammenhang mit der oxidativen Phosphorylierung und die Wechselbeziehungen zu den energiereichen Phosphaten bestimmen die bedeutende Rolle von Magnesium beim Kontraktions- und Funktionsablauf des Herzmuskels. Somit ist in der Myokardzelle ein bestimmter Magnesiumgehalt notwendig, wenn das Herz physiologische, suffiziente Reaktionen besitzen soll [7].

Bei der koronaren Herzkrankheit besteht auf der Basis des pathophysiologischen Korrelates der Koronarsklerose ein verminderter koronarer Blutfluß mit den Folgen der myokardialen Ischämie und Hypoxie, beson-

ders unter erhöhter Erfordernis bedingt durch physische oder psychische Belastung. Damit verbunden ist auch ein erhöhter adrenerger Stimulus mit vermehrter Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin.

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist als „Kompensationsmechanismus“ des Organismus aufzufassen, um den Perfusionsdruck an vitalen Organen zu erhöhen und die myokardiale Kontraktilität zu verstärken [6]. Bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz kommt es zum Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin, wogegen bei chronischer kompensierter Herzinsuffizienz meist nur ein erhöhtes Noradrenalin vorliegt, welches mit fortschreitendem Krank-

heitsverlauf einen progressiven Anstieg aufweist und auch als prognostischer Parameter betrachtet werden kann [5].

In Bezug auf die intra- und extrazelluläre Elektrolytregulation nimmt Adrenalin eine zentrale Stellung ein. Adrenalin stimuliert beta-adrenerge Rezeptoren an der Zellmembran und vermittelt über Adenylcyclase die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat, welches seinerseits die membranständige Adenosintriphosphat (ATP)-Magnesium-abhängige Natrium-Kalium-Pumpe aktiviert. Die adrenerge Stimulation bewirkt den Elektrolytshift, wobei Kalium gegen das Konzentrationsgefälle von extra- nach intrazellulär gepumpt wird.

In Abhängigkeit von Verlauf und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit entwickelt sich ein „systemischer Streß“ mit fortgesetzt erhöhter Sympathikusaktivität [3]. Die vermehrte Katecholaminausschüttung erfordert einen vermehrten Magnesiumbedarf, um die intrazellulären energiegebundenen Stoffwechselprozesse zu ermöglichen. Bei verminderter Verfügbarkeit von Magnesium entwickelt sich ein *Circulus vitiosus*, in dem sich Magnesiumdefizit und adrenalininduzierte metabolische Reaktionen wechselseitig potenzieren [12]. In besonderem Maße ist dabei die Natrium-Kalium-Pumpe an der Zellmembran betroffen. Da Magnesium ein essentieller Cofaktor für die Aktivierung der Membran-ATPase ist, jenes Enzyms, das ATP spaltet und damit die Energie für den Pumpvorgang liefert, sind bei bestehendem Magnesiumdefizit diese Funktionen beeinträchtigt. Selbst bei normaler Kaliumkonzentration ist die Natrium-Kalium-Pumpe durch den Mangel an Energiesubstrat in Form des ATP-Magnesium-Komplexes nicht mehr in der Lage, einen optimalen Kaliumgradienten an der Zellmembran herzustellen, um das Ruhemembranpotential aufrechtzuerhalten. Die Folge ist eine elektrische Membranstabilität mit dem Risiko der Bildung ekto-pischer Zentren, welche wegbereitend für die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien sein können. Gleichzeitig entsteht auch eine erhöhte Membranpermeabilität, wodurch ein Elektrolytshift entsprechend dem intra-extrazellulären Konzentrationsgefälle erfolgt, gekennzeichnet durch Zellausstrom von Kalium und Magnesium und Zelleinstrom von Natrium und Kalzium [2].

Eine Sonderstellung bei der streß-induzierten adrenergen Überstimulation nimmt das Myokard ein, in dem der zelluläre Magnesiumgehalt rasch mobilisiert werden kann und dabei Verluste von 12 bis 39 % auftreten [1, 4]. Der Verlust von zellulärem Magnesium resultiert gleichzeitig in einem Verlust von energiereichen Phosphaten in Form von ATP-Magnesium-Komplexen und Kreatin-

phosphat, wobei die energiegebundenen Stoffwechselfunktionen im Myokard berührt werden und damit langfristig eine Entleerung der intrazellulären Energiespeicher erfolgt. Zusätzlich entsteht durch den inhibitorischen Effekt adrenerger Substanzen auf die transmembranöse Magnesiumversorgung eine negative Magnesiumbilanz in den Myokardzellen, womit auch gleichzeitig die kalziumantagonistische Wirkung von Magnesium herabgemindert wird und konsekutiv eine myokardiale Kalziumakkumulation eintritt [15]. Die über den „systemischen Streß“ ausgelösten Elektrolytverschiebungen führen auch zu Verschiebungen in den intra- und extrazellulären Flüssigkeitskompartments und bewirken durch die Volumsvermehrung eine Erhöhung der diastolischen Vorlast und durch die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin eine Erhöhung der systolischen Nachlast im kardiovaskulären System sowie weiters eine Zunahme des myokardialen Flüssigkeitsgehaltes. Diese Veränderungen bewirken eine Induktion regulatorischer Hormonsysteme in Form einer Erhöhung der Produktion des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) und eine Steigerung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA)-Systems. Die ANP-Sekretion tritt als Folge des volumsbedingten Vorhofdehnungsreizes auf und bewirkt eine Erhöhung der Natriumausscheidung über die Niere. Die Stimulation des RAA-Systems entsteht durch das verringerte Herzzeitvolumen und der damit einhergehenden Verminderung des renalen Blutflusses mit der Konsequenz einer erhöhten Aldosteronproduktion. In diesem Zusammenhang wird auch eine direkte und/oder indirekte Einflußgröße von Noradrenalin diskutiert, wobei der vasokonstriktorische Effekt dieses Neurotransmitters als zusätzlicher Reiz für die Aktivierung des RAA-Systems angenommen wird [6].

Durch Aldosteron kommt es einerseits zu einer verstärkten Natrium- und Flüssigkeitsretention, andererseits erfolgt eine erhöhte Kalium- und Magnesiumexkretion [10]. Während

der Natriumhaushalt durch die antagonistisch wirksamen Hormonsysteme ANP und RAA balanciert scheint, finden Kalium und Magnesium kein entsprechendes Korrelat. Die Regulation der Magnesiumhomöostase durch Parathormon ist durch ein kompetitives Verhältnis von Magnesium und Kalzium gekennzeichnet, wobei in Bezug auf die renale tubuläre Rückresorption eine Präferenz für Kalzium vorliegt [11].

Die Zusammenhänge von Myokardfunktion, hormoneller und neurohumoraler Wirkung von Adrenalin bzw. Noradrenalin sowie intra- und extrazelluläre Elektrolytkonzentrationen stehen in kausaler Beziehung. Der „systemische Streß“ bei koronarer Herzkrankheit mit den konsekutiven pathophysiologischen metabolischen Reaktionsabläufen ist daher als Kausalfaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten der kardialen Insuffizienz einzustufen. Die verminderte Nahrungsaufnahme von Magnesium und die medikamentöse Therapie mit Diuretika und der dadurch bedingte Verlust von Kalium und Magnesium bei mangelnder oder fehlender Substitution sind weitere Einflußgrößen in der Kausalkette zur Herzinsuffizienz. Todesfälle auf der Basis von Myokardinsuffizienz treten zum großen Teil infolge von arrhythmieverursachenden Elektrolytstörungen auf [8]. Der totale Energiezusammenbruch des Myokards durch Elektrolytverschiebung bzw. Elektrolytentleerung könnte die Ursache des plötzlichen Herztodes sein [6].

Selye hat bereits 1958 [13] den Weg zur Verhütung der myokardialen Insuffizienz mit der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von Magnesium und Kalium gewiesen. Die Intervention zum Einsatz der entsprechenden pharmakologischen Substanzen muß sich nach dem Stadium der koronaren Herzkrankheit orientieren. Die Elektrolytsubstitution sollte aber bereits frühzeitig in das Behandlungsregime eingebunden werden. Die Beeinflussung des zellulären Kalium- und Magnesiumausstromes bei fortgesetzt erhöhtem adrenergen Stimulus durch prophylaktische und therapeu-

tische Magnesiumgaben erzeugt eine depolarisationshemmende, membranstabilisierende und insuffizienzverhütende Wirkung am Myokard. Aus neuesten Studien [14] geht zusätzlich hervor, daß die intravenöse Magnesiumtherapie beim akuten Myokardinfarkt und bei Herzinsuffizienz eine pharmakologische Wirkung erzeugt, wodurch der Verlauf und die Prognose der Erkrankung deutlich verbessert wird. Bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit verdient daher Magnesium mehr Beachtung, denn die Funktion des Herzmuskels ist mit dem Magnesiumstoffwechsel verbunden.

Literatur

- [1] *Abraham, A. S.*: Potassium and Magnesium Status in Ischaemic Heart Disease. *Magnesium Research* **1** (1989) 41.
- [2] *Altura, B. M., Altura, B. T.*: Mg, Na and K Interactions and Coronary Heart Diseases. *Magnesium* **1** (1982) 241.
- [3] *Classen, H. G.*: Systemic Stress, Magnesium Status and Cardiovascular Damage. *Magnesium* **5** (1986) 105.
- [4] *Ebel, H., Günther, T.*: Role of Magnesium in Cardiac Disease. *J. Clin. Chem. Biochem.* **21** (1983) 249.
- [5] *Francis, G. S., Rector, T.*: Sequential Neurohumoral Measurements in Patients with Congestive Heart Failure. *Am. Heart J.* **116** (1988) 1464.
- [6] *Francis, G. S.*: Interaction of the Sympathetic Nervous System and Electrolytes in Congestive Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **65** (1990) 24 E.
- [7] *Hochrein, H., Kuschke, H. J., Zaqq, Q., Fahl, E.*: Das Verhalten der intracellulären Magnesiumkonzentrationen im Myokard bei Insuffizienz, Hypoxie und Kammerflimmern. *Klin. Wschr.* **45**, 21 (1967) 1093.
- [8] *Iseri, L. T.*: Magnesium and Dysrhythmias. *Mg.-Bull.* **8** (1986) 223.
- [9] *Packer, M.*: Sudden Unexpected Death in Patients with Congestive Heart Failure: A Second Frontier. *Circulation* **72** (1985) 681.
- [10] *Quamme, G. A., Dirks, J. H.*: The Physiology of Renal Magnesium Handling. *Renal Physiology* **9** (1986) 257.
- [11] *Rude, R. K.*: Physiology and Magnesium Metabolism and the Important Role of Magnesium in Potassium Deficiency. *Am. J. Cardiol.* **63** (1989) 319.
- [12] *Seelig, M.*: Cardiovascular Consequences of Magnesium Deficiency and Loss: Pathogenesis, Prevalence and Manifestation—Magnesium and Chloride Loss in Refractory Potassium Repletion. *Am. J. Cardiol.* **63** (1989) 4 G.
- [13] *Selye, H.*: Prophylactic Treatment of an Experimental Arteriosclerosis with Magnesium and Potassium Salts. *Am. Heart J.* **55** (1958) 805.
- [14] *Shechter, M.*: Beneficial Effect of Magnesium in Acute Myocardial Infarction. *Mg.-Bull.* **12**, 1 (1990) 1.
- [15] *Spüh, F., Fleckenstein, A.*: Evidence of a New Preferentially Mg-Carrying Transport System Besides the Fast Na and the Slow Ca Channels in the Excited Myocardial Sarcolemma Membrane. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **11** (1979) 1109.

(Korrespondenz an: OA Dr. Ronald Smetana, Universitätsklinik Innere Medizin IV, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien)