

Über den Einfluß des Magnesiums auf die menschliche Blutgerinnung

P. W. Frisch, G. Anders

Zusammenfassung

Erste Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen gaben klinische Beobachtungen an zwei Patienten, die p. o. unter parenteraler Magnesiumtherapie massive, unerklärliche Hämatome entwickelten. In verschiedenen wissenschaftlichen Abhandlungen wurde in den vergangenen Jahrzehnten der Einfluß des Magnesiums auf die Blutgerinnung kontrovers diskutiert.

Dies zusammengefaßt war Veranlassung, eine mögliche Magnesiumwirkung auf die Blutgerinnung erneut zu untersuchen, besonders unter der Fragestellung, ob eine Gerinnungshemmung unter Magnesiumtherapie zu den beobachteten postoperativen Blutungen führen kann.

Hierbei wurden *in vitro* und später *in vivo* (an Testpersonen und im Rahmen einer klinischen Studie) zahlreiche Untersuchungen der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozytenfunktion, der Fibrinolyse und der Inhibitoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse vorgenommen.

Unter reinem Magnesiumzusatz zeigten sich *in vitro* keine sicheren Hinweise auf eine Gerinnungshemmung. Die ohne gravierende Nebenwirkungen allenfalls erreichbare Plasmamagnesiumkonzentration von 2,08 mmol/l zeigte in allen Bereichen keine Beeinflussung. Auffällig waren hier massive Faktor-VIII-Aktivitätszunahmen unter steigenden Magnesiumkonzentrationen, wobei es sich am ehesten um ein Artefact der Meßmethodik handelte, da vor allem die Untersuchungsergebnisse des Faktor VIII:Ag, des Faktor VIII:RCo und des eng assoziierten Faktor IX unauffällig waren.

Unter Magnesium- und Heparinzusatz *in vitro* zeigte sich als einziger möglicher Hinweis auf eine Gerinnungshemmung eine zunehmende Verlängerung der APTT mit steigender Magnesiumkonzentration. Eine Bestätigung bei den Einzelfaktoren blieb aus. Insge-

Summary

These studies were motivated by clinical findings in two patients who developed massive and inexplicable postoperative hematomas during parenteral treatment with magnesium. In recent decades, the effect of magnesium on coagulation has led to controversy reported in a wide range of scientific publications.

It was therefore decided to once again evaluate the possible effect of magnesium on coagulation, notably to determine whether the postoperative hemorrhages seen could be explained by an anticoagulant effect of magnesium therapy.

A large number of studies were undertaken *in vitro* then *in vivo* (in healthy subjects and in the context of a clinical trial) to evaluate plasma coagulation, platelet function, fibrinolysis and inhibitors of coagulation and of fibrinolysis. *In vitro*, the addition of magnesium only did not induce any definite signs of coagulation inhibition. None of the parameters studied was modified at the plasma concentration of magnesium not causing serious adverse reactions (2.08 mmol/l).

Factor VIII activity increased considerably in the presence of increasing concentrations of magnesium. However, this was probably an artefact of methodological origin since antigen levels of von Willebrand factor, cofactor of ristocetin, and of factor IX, closely associated, remained unchanged.

In vitro, the addition of magnesium and heparin led to the appearance of only one possible sign of inhibition of coagulation: an increasing prolongation of APTT which was related to the concentration of magnesium. Evaluation of various coagulation factors failed to provide confirmation. Once again, and overall, there were no definite signs of inhibition of coagulation induced by magnesium.

Studies in healthy subjects given magnesium orally showed only one possible sign of inhibition of coagulation in the form of a slight prolongation of the r phase of the thromboelastogram, this finding tending to regress as treatment duration was prolonged. In view of fluctuations linked to methodology and the results obtained for other parameters studied, this series of experiments did not provide any

Résumé

Les présentes études ont été motivées par les observations cliniques faites chez deux malades qui, sous traitement parentéral par le magnésium, ont présenté des hématomes postopératoires massifs et inexplicables. Au cours des décennies précédentes, l'effet du magnésium sur la coagulation sanguine a fait l'objet de controverses rapportées dans diverses publications scientifiques.

Nous avons donc décidé d'étudier une nouvelle fois l'éventuel effet du magnésium sur la coagulation, notamment pour déterminer si les hémorragies postopératoires observées peuvent s'expliquer par un effet anticoagulant du traitement par le magnésium.

Nous avons mené de nombreuses études *in vitro* puis *in vivo* (chez des sujets sains et dans le cadre d'un essai clinique) pour évaluer la coagulation plasmatique, la fonction plaquettaire, la fibrinolyse et les inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse.

In vitro, l'adjonction exclusive de magnésium n'a pas induit de signes formels d'inhibition de la coagulation. A la concentration plasmatique de magnésium ne provoquant pas d'effets secondaires sérieux (2,08 mmol/l), aucun des paramètres étudiés n'a été modifié.

L'activité du facteur VIII a considérablement augmenté en présence de concentrations croissantes de magnésium; cependant, il s'agissait vraisemblablement d'un artefact d'origine méthodologique, étant donné que les taux d'antigène du facteur de von Willebrand, cofacteur de la ristocétine, et du facteur IX, étroitement associé, restaient inchangés.

In vitro, l'adjonction de magnésium et d'héparine n'a fait apparaître qu'un seul signe possible d'inhibition de la coagulation: un allongement croissant du temps de céphaline activée au fil de l'augmentation de la concentration de magnésium. L'examen des divers facteurs de la coagulation n'a pas apporté de confirmation. Globalement, là aussi, il n'y a pas eu de signes formels d'inhibition de la coagulation induite par le magnésium.

Les études menées chez des sujets sains recevant du magnésium par voie orale ont montré un seul signe possible d'inhibition de la coagulation sous la forme d'un allongement discret

Aus der orthopädischen Abteilung des Krankenhauses Maria-Hilf in Bad Neuenahr-Ahrweiler.

samt waren auch hier keine sicheren Hinweise einer Gerinnungshemmung durch das Magnesium aufzuzeigen.

Die Untersuchungen unter oraler Magnesiumtherapie bei gesunden Testpersonen zeigten als einzigen möglichen Hinweis einer Gerinnungshemmung eine diskrete Verlängerung der r-Zeiten im TEG mit rückläufiger Tendenz bei zunehmender Therapiedauer. Unter Berücksichtigung der methodischen Schwankungen und der Ergebnisse der übrigen untersuchten Parameter, konnte auch in diesem Versuchsteil keine sichere Beeinflussung der Blutgerinnung aufgezeigt werden.

Im Rahmen der Klinikstudie wurden Patienten in der p. o. Phase nach Implantation einer TEP des Hüftgelenkes unter oraler Magnesiumtherapie und s. c. „Low-Dose“-Heparinisierung untersucht. Eine Kontrollgruppe nach gleicher Operation wurde nur der üblichen „Low-dose“-Heparintherapie zugeführt. Eine Beeinflussung der Blutgerinnung durch die orale Magnesiumtherapie wurde nicht beobachtet. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Magnesiumtherapie und den am Ausgangspunkt dieser Arbeit stehenden postoperativen Blutungen nicht anzunehmen.

Im Vergleich mit den oft kontroversen Veröffentlichungen in der Vergangenheit unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die These der Autoren, die unter physiologisch erreichbaren Magnesiumkonzentrationen keine Beeinflussung der Blutgerinnung sahen.

Nach unseren Untersuchungen ergeben sich bezüglich der Blutgerinnung keine Einschränkungen für eine orale Magnesiumtherapie.

definite demonstration of the effect of magnesium on coagulation.

The clinical trial involved the study of patients who had undergone total hip replacement and were treated postoperatively with oral magnesium and low doses of subcutaneous heparin. A control group, having undergone the same procedure, was treated by standard low dose heparin only. The study failed to show any effect of oral treatment with magnesium on coagulation. In the light of these various studies, there is nothing to suggest that magnesium was responsible for the postoperative hemorrhages mentioned at the beginning of the article.

In contrast to the often contradictory publications in the literature, the results of this study support the theory of the authors who found no change in coagulation in the presence of physiological concentrations of magnesium.

According to these findings, oral magnesium therapy has no effect on coagulation.

du temps r au TEG, phénomène qui avait tendance à régresser au fil de l'allongement de la durée de traitement. Compte tenu des fluctuations liées à la méthodologie et des résultats obtenus pour les autres paramètres étudiés, cette série d'expériences n'a pas non plus formellement démontré d'effet du magnésium sur la coagulation.

Dans le cadre de l'essai clinique, nous avons étudié des malades chez lesquels on avait implanté une endoprothèse totale de la hanche et qui recevaient, en postopératoire, un traitement oral par le magnésium et de l'héparine à faible dose par voie sous-cutanée. Un groupe témoin, qui avait subi la même opération, a uniquement reçu l'héparinothérapie usuelle à faible dose. L'étude n'a pas montré d'effet du traitement oral par le magnésium sur la coagulation. Au vu des présentes études, rien n'indique que le traitement par le magnésium ait été responsable des hémorragies post-opératoires mentionnées plus haut.

Contrairement aux publications souvent contradictoires du passé, les résultats de cette étude corroborent la théorie des auteurs qui n'ont pas observé de modifications de la coagulation en présence de concentrations physiologiques de magnésium.

D'après nos études, un traitement oral par le magnésium n'a pas d'effet sur la coagulation.

1. Einleitung und Problemstellung

Gegen die verschiedenen Erscheinungsformen der Myositis ossificans wurden in den letzten Jahren diverse Behandlungsmaßnahmen publiziert, so unter anderem eine hochdosierte Magnesiumtherapie [24, 25].

Bei dem Patienten *F. R.* mit ausgehnter Verknöcherung nach Implantation einer Totalendoprothese des Hüftgelenkes war man gezwungen, die Verknöcherungsmassen operativ zu entfernen. In Anlehnung an die in der Literatur empfohlene hochdosierte Magnesiumtherapie wurden diesem Patienten post operationem täglich 6 x 6,3 mmol/l Magnesium intravenös infundiert, um

eine erneute Calcifikation der nach der Operation entstehenden Narben zu verhindern und damit einer erneuten Verknöcherung vorzubeugen.

Unter dieser Magnesiumtherapie und einer Thromboseprophylaxe mit täglich 3 x 5000 IE Heparin kam es bei Herrn *F. R.* zu ausgedehnten Hämatomen im Operationsgebiet. Bei zunehmenden Einblutungen war man am Abend des 3. postoperativen Tages zu einer operativen Revision und einer Ausräumung der Hämatommassen gezwungen.

Hierbei wurde festgestellt, daß die diffusen Nachblutungen aus allen Schnittflächen andauerten. Diese kamen nach i. v. Injektion von 10% igem Calcium-Glukonat rasch zum Stillstand. Eine erneute Nachblutung nach

Verschluß der Wunden trat nicht mehr auf und die verbliebenen Hämatome bildeten sich in den folgenden Tagen vollständig zurück. Hierbei wurde die „Low-dose“-Heparin-Therapie fortgesetzt, weitere Magnesium-Infusionen unterblieben.

Insgesamt ließ sich diese Problematik jedoch nicht ausreichend erklären, zumal alle Gerinnungsparameter, soweit sie routinemäßig im Labor eines Kreiskrankenhauses durchgeführt werden, unauffällig blieben.

Nach einem Jahr mußte Herr *F. R.* nochmals wegen stärkster Schmerzen bei erneut aufgetretenen ausgedehnten Verknöcherungsmassen operiert werden. Der Eingriff entsprach in seiner Ausdehnung etwa dem ersten. Ohne Magnesiumtherapie und mit

postoperativer „Low-dose“-Heparin-Thromboseprophylaxe wurden keine Hämatome beobachtet.

Eine ähnliche Problematik entstand bei der Patientin *O. N.*, wo es ebenfalls nach Entfernung einer Myositis ossificans zu Hämatomen nach intravenöser Magnesiumgabe gekommen war.

Diese Beobachtungen waren die Veranlassung, die Einwirkung des Magnesiums auf die Blutgerinnung sowie die Wechselwirkungen von Magnesium und Heparin auf die Blutgerinnung *in vitro* und *in vivo* zu untersuchen.

Dies erschien von besonderer Wichtigkeit, da heute Magnesium in parenteraler und vor allem oraler Darreichungsform therapeutisch bei vielen Erkrankungen eingesetzt wird und auch im Rahmen der orthopädischen Behandlungen einen weiten Raum erobert hat.

2. Literaturüberblick

In der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts fand die Problematik „Magnesium und Blutgerinnung“ immer intensivere Beachtung in der medizinischen Wissenschaft.

Erste Hinweise über einen möglichen Einfluß des Magnesiums auf die Blutgerinnung gaben frühere Arbeiten von *Shionoya* [42], der 1927 über eine vorteilhafte, gerinnungshemmende Kombination von Heparin und Magnesiumsalzen berichtete, von *Lumière* und *Sonnery* [22], die bereits 1932 eine Wirkung des Magnesiums zu sehen glaubten, die dem des Natrium-Citrat nahekommt und von *Zimmermann* [52], der 1942 Magnesium-Sulfat in 9%iger Lösung zur Gerinnungshemmung einsetzte. 1944 postulierten *Greville* und *Lehmann* [13] einen Antagonismus zwischen Calcium und Magnesium bezüglich der Blutgerinnung.

In den folgenden Jahrzehnten gab es eine Fülle wissenschaftlicher Arbeiten mit ganz unterschiedlichen Ergebnissen, die die Forschenden in zwei Lager spalteten.

Nach *In-vitro*-Versuchen mit immens hohen Magnesium-Zusätzen und *in*

vivo Versuchen nach Injektion von 10 ml Magnesiumadipinat *i. v.* schlossen *Zahnert* und *Oloffs* [51] (1960) auf folgende Magnesiumwirkungen. Die katalysierende Wirkung des Calciums wird gehemmt. Die Thrombozyten werden stabilisiert. Die Agglutination und der Thrombozytenzerfall werden gehemmt. Die Fibrinolyse wird gesteigert und das Fibrinogen stabilisiert. Insgesamt sprachen die Autoren von einer globalen Gerinnungshemmung, wobei jedoch die *In-vivo*-Versuche nur geringfügige Veränderungen des Prothrombins und des Faktor VII zeigten.

Auch *Szelenyi* [45] (1967), *Bierstedt* et al. [2] (1957) sowie *Marx* und *Hiller* [23] (1952) beschrieben eine Steigerung der Fibrinolyse.

Einen Einfluß im Sinne einer Thrombozytenaggregationshemmung bzw. einer Thrombozytenstabilisierung sahen *Kinlough-Rathbone* et al. [17, 18] (1974), *Rysanek* et al. [37] (1970), *Szelenyi* [45] (1967), *Hughes* und *Tonks* [16] (1966), *Pfeiffer* [28] (1956), *Völkel* [47] (1953) sowie *Rubegni* und *Provvedi* [35] (1973). *Pfeiffer* sah diese Wirkung des Magnesiums durch Calcium antagonisierbar und hob hervor, daß sehr hohe Magnesiumkonzentrationen einen gegenteiligen Effekt auf die Gerinnung haben könnten. Ein Magnesium-Calcium-Antagonismus wurde hier von verschiedenen Autoren angenommen.

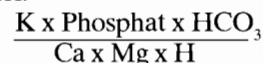
Sneddon [44] (1972) postulierte, daß Magnesiumionen calciumabhängige Sekretionsprozesse im Thrombozyten hemmen.

Durlach [5, 6, 7, 8, 9] (1967–1979) beschäftigte sich in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten mit dem Thema und sah folgende Ergebnisse: Magnesium hat einen stabilisierenden Effekt auf die Thrombozyten. Es aktiviert die Fibrinolyse und beeinflusst das Prothrombin, die Faktoren V und VII und vor allem den aktivierten Faktor IX. Weiterhin eignet es sich zur Thromboseprophylaxe. Das Thromboserisiko ist bei Patienten mit Magnesiummangel erhöht, da unter ADP eine Hyperaggregabilität der Thrombozyten besteht.

Gerade die Empfehlung des Magnesiums zur Thromboseprophylaxe wurde von vielen Autoren in klinischen Studien untersucht. Unter anderem kamen *Schnitzler* [21] (1957), *Roth* [34] (1957), *Leonhardt* [20] (1958), *Leskovar* [21] (1964), *Scheibe* [38] (1965) und *Schlingmeier* [40] (1969) zu positiven Ergebnissen, die sich im prozentualen Rückgang der thromboembolischen Komplikationen manifestierten, wenn dieser Rückgang auch oft nur sehr geringfügig war und in fast allen Fällen keinerlei Gerinnungsparameter bestimmt wurden.

Ebenso empfahlen *Hackethal* [14] (1951), *Simon* [43] (1967) und *Erödi* [11] (1973), Magnesium in der Thromboseprophylaxe einzusetzen.

Die bereits mehrmals zitierte These, ein Antagonismus zwischen Calcium und Magnesium sei der Grund für eine Gerinnungshemmung durch Magnesium, wurde besonders von *Wille* [49, 50] (1960) und *Quick* [30, 31] (1947/48) entschieden abgelehnt. *Wille* monierte besonders die unphysiologisch hohen Magnesiumkonzentrationen, die bei *In-vitro*-Versuchen häufiger angewandt wurden, weil, wie er sagt, „alle Neutralsalze, so auch das Magnesium, den Gerinnungsanlauf bei hoher oder zu niedriger Konzentration hemmen.“ Da Magnesium in der Lage sei, Calcium zu ersetzen und mit dem Hinweis auf die Györgysche Formel:



scheint *Wille* ein Antagonismus als Erklärung unzureichend.

Bei ausführlichen Studien konnte er bei den Faktoren I, III, V, VII, VIII und IX, bei den Antithrombinen, im TEG und im Thrombokinasenbildungstest keinen Einfluß des Magnesiums auf die Gerinnung feststellen. Auch die Thrombozytenzahl, die Thrombozytenadhäsivität und die Thrombozytenresistenz blieben unverändert.

Ebenso sahen *Schimpf* und *Harter†* [39] (1957) in therapeutisch möglichen Bereichen keine gerinnungshemmende Wirkung des Magnesiums.

Vor allem bestritten sie eine fibrinolytische Aktivität desselben. *Ruhrstrat et al.* [36] (1969) sahen bei In-vivo-Versuchen sogar Anzeichen einer Gerinnungsaktivierung unter Magnesiumtherapie im TEG, bei der TZ und der Thrombozytenaggregation, während die Thrombozytenzahl, der Quick und der Faktor I unverändert blieben. In vitro wurde von den Autoren eine Hemmung nur bei unphysiologisch hohen Magnesiumkonzentrationen gesehen.

Ringebach [33] (1972) wertete hierzu Magnesiumthiosulfat als in vitro anti-koagulierend und in vivo koagulierend.

Nath [26, 27] (1971/72) stellte mit Magnesium allein keinen spezifischen Einfluß im Gerinnungsprozeß fest. Eine Hemmung beobachtete er lediglich bei unphysiologischen Konzentrationen über 5 mmol/l, die allerdings durch Calcium-Zugabe reversibel waren.

Des Prez et al. [29] (1967) bemerkten bei ihren Untersuchungen, daß die Thrombozytenaggregation im Plättchen-Reichen-Plasma (PRP), das durch Natrium-Citrat ungerinnbar gemacht wurde, allein durch Magnesium-Ionen ausgelöst werden kann.

Born und Cross [3] (1964) sahen bei Untersuchungen mit physiologisch vertretbaren Magnesium-Dosen keine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation.

Anstall [1] (1959) untersuchte den Einfluß einer oralen Magnesiumtherapie auf die Blutgerinnung und fand heraus, daß selbst bei einer Dosis von 1000 mg Magnesium/die keine Veränderungen beim Quick, bei der Thrombin- und Thromboplastingeneration auftraten. Die Magnesiumplasmaspiegel blieben weitgehend unverändert, es kam allenfalls zu unregelmäßigen Anstiegen von 0,2–0,4 mg%. Selbst bei weiterer Dosissteigerung sah er keinerlei Gerinnungsveränderungen. In Tierversuchen stellte *Heinrich* [15] (1957) selbst nach massiven Magnesium-Dosen keine Gerinnungsveränderungen fest. Als Kontrollparameter dienten ihm das Prothrombin, die Faktoren V und VII, das Fibrinogen und die Antithrombine II

und III.

Als Ergebnisse seiner Forschung postulierte *Weller* [48] (1960), daß bei üblichen Magnesium-Dosen keine signifikante Beeinflussung der Blutgerinnung feststellbar ist. Eine Steigerung der Fibrinolyse konnte er nur zum Teil beobachten. Einen Einsatz des Magnesiums als Antikoagulans lehnte er ab.

Bei ausführlichen Studien versuchte *Rauch* [32] (1954) dem so oft beschworenen Antagonismus zwischen Magnesium und Calcium nachzugehen und darüber hinaus die Gerinnungsbeeinflussung des Magnesiums zu ergründen. Aufgrund seiner Ergebnisse verneint er einen solchen Antagonismus entschieden. In vitro sah er eine unspezifische Gerinnungshemmung, die jedoch ebenso durch Strontium- oder Calciumsalze erreicht wurde. *Quick* [30, 31] (1947/48) sah hierin lediglich einen Eiweißstabilisationseffekt der Erdalkalitionen. In vivo war ein Einfluß auf das Gerinnungssystem in keiner Phase nachweisbar. Thromboseverhindernde Effekte konnten nicht gesehen werden, weshalb auch *Rauch* [32] (1954) das Magnesium als Antikoagulans verwirft. Ebenso ergaben klinische Studien von *Eggeling* [10] (1958), daß das Magnesium kein wirksames Antikoagulans zur Verhinderung von Thrombosen und Embolien ist.

Dieser Überblick ließe sich noch weiter im Sinne eines „Pro-und-conträ“ fortführen, was zeigt, daß die Funktion und Bedeutung des Magnesiums in der menschlichen Blutgerinnung bis heute ungeklärt bleibt. Dies rechtfertigt einmal mehr eine erneute Beleuchtung dieser Problematik, mit zum Teil moderneren Testverfahren, da die meisten Untersuchungen doch zumindest ein Jahrzehnt zurückliegen.

3. Eigene Untersuchungen / Versuchsaufbau

Die Gesamtheit der Untersuchungen wurde in vier Blöcke unterteilt. Hierbei erfolgten zunächst Gerinnungsuntersuchungen in vitro. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden dann

In-vivo-Versuche an Testpersonen und im Rahmen einer Klinikstudie an Patienten durchgeführt.

3.1 Versuchsblock 1: Magnesiumzusatz in vitro

In einem ersten Versuchsblock standen fünf gesunde, männliche Probanden zur Verfügung. Sämtliche Blutgerinnungsuntersuchungen wurden mit folgenden Ansätzen durchgeführt:

- Leerwert (ohne Magnesiumzusatz)
- Blut mit Magnesiumzusatz ≈ einer Plasmakonzentration von 5 mg% (2,08 mmol/l)
- Diese Konzentration entspricht der angestrebten, jedoch nur selten erreichbaren Plasmakonzentration einer Magnesiumtherapie bei Myositis ossificans generalisata, wie sie von *Münzenberg* [25] empfohlen wird.
- Blut mit Magnesiumzusatz ≈ einer Plasmakonzentration von 10 mg% (4,17 mmol/l)
- Blut mit Magnesiumzusatz ≈ einer Plasmakonzentration von 20 mg% (8,3 mmol/l)

Die beiden letztgenannten Magnesiumkonzentrationen können in vivo nicht bzw. nur unter Inkaufnahme schwerer toxischer Nebenwirkungen erreicht werden. Beide Konzentrationen und darüber hinaus noch wesentlich höhere, welche mit dem Leben nicht vereinbar sind, wurden bereits bei früheren Arbeiten, die sich mit dem Problem Magnesium und Blutgerinnung befaßten, bei In-vitro-Versuchen angewandt [46, 48, 51].

Folgende Parameter wurden für jeden der vier Ansätze bestimmt:

Thrombozytenaggregation mit verschiedenen Substanzen:

- ADP (2 µM)
- ADP (4 µM)
- Arachidonsäure (27 µl)
- Adrenalin (5 µM)
- Collagen (1 µg/ml)
- Collagen (20 µg/ml)

Plasmatische Gerinnung:

- Faktor I
- Faktor II
- Faktor V

- Faktor VII
- Faktor VIII
- Faktor IX
- Faktor X
- von Willebrand Faktor
- (vWF)/vWF-Ristocetincofaktor
- (vWF: RCo oder Faktor
- VIII: RCo) und vWF-Antigen
- (vWF:Ag oder Faktor VIII:Ag)
- Prothrombinzeit (Quick)
- Aktivierte Partielle Thrombo-
- plastinzeit (APTT)
- Thrombinzeit (TZ)
- Reptilasezeit (RZ)

Fibrinolytisches System und Inhibito-
ren der Blutgerinnung und Fibrino-
lyse:

- Plasminogen
- Fibrinspaltprodukte
- (FSP D + E)
- Fibrinplatten
- Euglobulinlyszeit
- α_2 -Antiplasmin
- α_1 -Antitrypsin
- α_2 -Makroglobulin
- Antithrombin III

Thrombelastogramm

3.2 Versuchsblock 2: Magnesium- und Heparin-Zusatz in vitro

In einem zweiten Versuchsblock standen erneut fünf gesunde, männliche Probanden zur Verfügung. Pro Testperson wurden jeweils fünf Versuchsreihen durchgeführt:

- Leerwert (kein Zusatz von Magnesium oder Heparin)
- Zusatz von 0,1 IE Heparin/ml Probenblut (Diese Dosis entspricht auf Grund eigener Voruntersuchungen annähernd einer „Low-dose“-Heparin-Therapie.)
- Zusatz von 0,1 IE Heparin / ml Probenblut + Magnesium-Zugabe \approx einer Plasmakonzentration von 5 mg% (2,08 mmol/l)
- Zusatz von 0,1 IE Heparin / ml Probenblut + Magnesium-Zugabe \approx einer Plasmakonzentration von 10 mg% (4,17 mmol/l)
- Zusatz von 0,1 IE Heparin / ml Probenblut + Magnesium-Zugabe \approx einer Plasmakonzentration von 20 mg% (8,3 mmol/l)

Folgende Parameter wurden für jeden der fünf Ansätze bestimmt:
Plasmatische Gerinnung:

- Faktor I
- Faktor II
- Faktor V
- Faktor VII
- Faktor VIII
- Faktor X
- Quick
- APTT
- TZ
- RZ

Fibrinolytisches System und Inhibito-
ren der Blutgerinnung und Fibrinoly-
se:

- Plasminogen
- Antithrombin III (AT III)
- α_2 -Antiplasmin
- α_1 -Antitrypsin

3.3 Versuchsblock 3: Orale Magnesiumtherapie bei Testpersonen in vivo

Fünf gesunde, männliche Probanden erhielten täglich 2-0-2 Beutel Magnesiocard (Magnesiumgehalt pro Beutel 5 mmol) der Firma Verla Pharm über die Dauer von zwei Wochen.

Vor Therapiebeginn stand von jedem Probanden ein kompletter Gerinnungsstatus inklusive Blutbild zur Verfügung. Die weiteren Blutabnahmen erfolgten nach einer und zwei Wochen Therapie jeweils morgens, ca. zwei Stunden nach Einnahme der letzten Magnesiumdosis.

Folgende Parameter wurden bei allen Probanden bestimmt:

Plasmatische Gerinnung:

- Faktor I
- Faktor II
- Faktor V
- Faktor VII
- Faktor VIII
- Faktor X
- APTT
- Quick
- TZ
- RZ

Inhibitoren:

- Antithrombin III (AT III)

Thrombelastogramm

Magnesiumkonzentration im

Plasma

Thrombozytenzahl

Blutbild

3.4 Versuchsblock 4: Klinikstudie in vivo

3.4.1 Orale Magnesium- und subcutane „Low-dose“-Heparin Therapie

Die Gerinnungsuntersuchungen erfolgten an 10 Patienten nach Implantation einer Totalendoprothese des Hüftgelenkes. Diese Eingriffe entsprachen am ehesten den Verhältnissen, bei denen es, wie beschrieben, unter Magnesiumtherapie zu erheblichen postoperativen Blutungen gekommen war. Die Patienten erhielten über mindestens zwei Wochen täglich 2-0-2 Beutel Magnesiocard der Firma Verla Pharm. Außerdem bestand eine „Low-dose“-Heparinisierung (3 x 5000 IE Heparin/die s. c.). Die Magnesiumtherapie begann nach der ersten Blutabnahme ca. eine Woche post operationem. Vor Therapiebeginn mit Magnesium standen somit von jedem Patienten Gerinnungsstatus und Blutbild zur Verfügung. Die weiteren Blutabnahmen erfolgten nach einer und zwei Wochen Magnesiumtherapie.

Untersucht werden konnte das erweiterte Routineprogramm eines normalen Kliniklabors. Dies eröffnet Vergleichsmöglichkeiten zur alltäglichen Krankenhauspraxis.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

Plasmatische Gerinnung:

- Faktor I
- Faktor VIII
- Quick
- TZ
- APTT

Thrombelastogramm

Magnesiumkonzentrationsbestimmungen im Serum und Erythrozyten

Thrombozytenzahl

Blutbild

3.4.2 Kontrollgruppe nur mit „Low-dose“-Heparinisierung

Zusätzlich wurde noch eine Kontrollgruppe von fünf Patienten untersucht, die lediglich der üblichen „Low-dose“-Heparinisierung zugeführt wurden. Eine Magnesiumtherapie wurde nicht durchgeführt. Es handelte sich wiederum um postoperative Beobach-

tungen nach Implantation einer Totalendoprothese des Hüftgelenkes.

Die Zeitpunkte der Blutabnahmen lagen parallel zu der Versuchsgruppe mit Magnesiumtherapie.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

Plasmatische Gerinnung:

- Faktor I
- APTT
- Quick
- TZ

Thrombelastogramm

Thrombozytenzahl

Blutbild

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1 Versuchsblock 1: Magnesiumzusatz in vitro

Die Thrombozytenaggregation zeigte bei Gegenüberstellung der verschiedenen Magnesiumkonzentrationen mit dem entsprechenden Leerwert keine Hinweise, die auf eine Gerinnungshemmung oder Gerinnungsaktivierung deuten ließen.

Hierbei war das plättchenreiche Plasma (PRP) bei allen Versuchen auf 300 000 Thrombozyten/ μ l eingestellt.

Reversibilität, Biphase, Halbwertszeit, Reaktionszeit (auch als Lag-Phase bezeichnet) und die maximale Amplitude blieben als bedeutendste Parameter von den verschiedenen Magnesium-Zusätzen unbeeinflusst.

Hierzu bleibt auszuführen, daß die Schwankungen innerhalb der Normbereiche sehr groß sind. Die Tendenz einer Gerinnungsbeeinflussung darf hier unseres Erachtens nur dann angegeben werden, wenn die Meßwerte nach Magnesiumzugabe den Normbereich signifikant verlassen, während die sogenannten Leerwerte im Normbereich verbleiben.

Auf Grund der von uns durchgeführten Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch Magnesium, wie sie von einigen Autoren bei früheren Arbeiten beschrieben wurde.

Betrachtet man das fibrinolytische System, so waren keine Fibrinospaltprodukte nachweisbar. Der Fibrin-

plattentest verlief immer negativ und die Euglobulinlysiszeiten zeigten keine Beeinflussung durch das zugesetzte Magnesium.

Die Plasminogenwerte zeigten diskrete Schwankungen von etwa 3 mg/100 ml, die bereits zwischen den Leerwerten bei ein und demselben Probanden feststellbar waren. Solche Differenzen traten auch bei den verschiedenen Magnesiumkonzentrationen auf, wobei der Normbereich eine Schwankungsbreite von 21 mg/100 ml (\pm s zwischen 11,58 mg/100 ml und 18,99 mg/100 ml) hat. Insgesamt muß auch hier eine Beeinflussung durch das Magnesium verneint werden.

Somit konnte auf Grund dieser Untersuchungen eine Beeinflussung der Fibrinolyse durch Magnesium, wie in der Literatur mehrmals angenommen, nicht nachgewiesen werden.

Bei den untersuchten Inhibitoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse zeigte sich beim Antithrombin III (AT III) ein leichter Anstieg bei der Magnesiumkonzentration \approx 5 mg% gegenüber dem Leerwert. Der arithmetische Mittelwert war mit 12,36 IU/ml (Leerwert = 11,64 IU/ml) (\pm s = 1,01 IU/ml) über den angegebenen Normbereich erhöht. Bei den höheren Magnesiumkonzentrationen lagen die AT III-Werte wieder im Normbereich und zeigten keine nennenswerten Abweichungen vom Leerwert.

Ähnliche Schwankungen von ca. 1 IU/ml wurden bereits bei ein und demselben Probanden als Ausdruck normaler, physiologischer Schwankungen beobachtet. So muß die Bewertung der oben erwähnten leichten AT III-Erhöhung sehr zurückhaltend erfolgen, zumal sich die beschriebene diskrete Tendenz bei den höheren Magnesiumkonzentrationen nicht fortsetzte.

Im Versuchsblock 2 war ein Anstieg der AT III-Werte bei einer Magnesiumkonzentration \approx 5 mg% nicht zu beobachten. Die Werte zeigten in allen Ansätzen keine Hinweise auf eine Beeinflussung durch Heparin- oder Magnesiumzusatz.

Im Rahmen der In-vivo-Versuchsreihe unter Magnesiumtherapie zeigten die AT III-Werte zudem, wie unten

beschrieben, während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine Auffälligkeiten.

Im übrigen kommt dieser diskreten AT III-Erhöhung keine klinische Bedeutung zu. Eine Hemmung der Gerinnungsabläufe, die vom AT III als Inhibitor betroffen sind, tritt nicht auf. Ein kausaler Zusammenhang mit den in der Klinik beobachteten Blutungen unter Magnesiumtherapie ist nicht anzunehmen.

Die gemessenen Werte für α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Antiplasmin zeigten keine durch Magnesiumzusatz induzierte Veränderungen.

Im Thrombelastogramm (TEG) war eine leichte Verlängerung der Reaktionszeit (r-Zeit) feststellbar, die gegenüber dem Leerwert bei der Magnesiumkonzentration \approx 10 mg% durchschnittlich eine Minute und bei der Magnesiumkonzentration \approx 20 mg% zwei Minuten betrug. Bei der im Rahmen einer Magnesiumtherapie allenfalls erreichbaren Magnesiumkonzentration \approx 5 mg% zeigten sich keine Abweichungen gegenüber den Leerwerten.

Eine Verlängerung der Reaktionszeit findet sich nach Literaturangaben bei schweren und mittelschweren Gerinnungsstörungen, wobei die Art der Störung im TEG selbst nicht feststellbar ist. So ist eine Verlängerung der Reaktionszeit und der Gerinnselbildungszeit regelmäßig erst bei Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Aktivitäten unter 10 % zu erwarten [19]. Damit sprechen die Ergebnisse der Einzelfaktoren und der Gruppentests klar gegen eine solche die Blutgerinnung hemmende Beeinflussung durch die hohen Magnesiumkonzentrationen. Auf Grund der großen Variabilität der Meßmethode sollten die Abweichungen deutlich außerhalb der jeweiligen Normbereichsangaben liegen, um eine solche Aussage zu erlauben.

Die Gerinnselbildungszeit (k-Zeit) und die maximale Elastizität bei 45 Minuten (E_{45}) blieben unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite der Meßmethodik ohne auffällige Veränderungen.

Bei Untersuchung der plasmatischen Gerinnung blieben die Faktoren I, II, V und VII unverändert und zeigten keine Beeinflussung durch die verschiedenen Magnesium-Zusätze.

Mit steigender Magnesiumkonzentration erhöhte sich bei drei Probanden die Faktor-X-Aktivität leicht. Lediglich ein Wert bei der höchsten Magnesiumkonzentration lag mit 129 % oberhalb des angegebenen Normbereiches (80–120 %). Die übrigen Werte und die arithmetischen Mittelwerte bewegten sich im Normbereich. Die Faktor-VIII-Aktivität zeigte mit steigender Magnesiumkonzentration einen erhebliche Zunahme. Vor allem die höchste Magnesiumkonzentration ergab deutlich pathologische Werte, welche durchschnittlich bis auf 635 % anstiegen. Der arithmetische Mittelwert der Magnesiumkonzentration ≈ 10 mg% war mit 142 % grenzwertig erhöht. Der Wert für die Magnesiumkonzentration ≈ 5 mg% lag mit 96 % deutlich im Normbereich und zeigte gegenüber dem Leerwert allenfalls eine diskret steigende Tendenz.

Die Erhöhung der Faktor-VIII-Aktivität war Veranlassung, zusätzlich den von Willebrand Faktor (vWF:RCo bzw. Faktor VIII:RCo) und das von Willebrand Faktor-Antigen (vWF:AG bzw. Faktor VIII:Ag) zu bestimmen. Dies um zu sehen, ob auch hier eine entsprechende Erhöhung der Werte bei Zusatz von Magnesium feststellbar sei, da unter den meisten physiologischen Bedingungen die Faktor-VIII-Untereinheiten eng assoziiert vorkommen und ihre Aktivitäten unter pathologischen Verhältnissen gleichsinnig ändern [4].

Eine gesonderte Bestimmung des Faktor IX wurde ebenfalls vorgenommen, da die Faktoren VIII und IX in ihren Reaktionen auf diverse Stimuli sehr häufig eng korrelieren. Der vWF:RCo und das vWF:Ag blieben von den verschiedenen Magnesium-Zusätzen unbeeinflusst. Ein Anstieg der Aktivität blieb aus. Auch der Faktor IX zeigte keinen vergleichbaren Anstieg der Aktivität unter Magnesiumzusatz. Die Werte lagen im Durchschnitt im Normbereich. In-

nerhalb dieses Normbereiches zeigte sich bei den arithmetischen Mittelwerten eine leichte Tendenz der Aktivitätszunahme, die jedoch noch im Schwankungsbereich der Meßmethodik lag. Auf Grund der Bestimmungsmethode des Faktor VIII und da der Faktor VIII ein bei Ermittlung der APTT zu berücksichtigender Teil ist, wäre eine deutliche Verkürzung der APTT, unter anderem als Ausdruck der gesteigerten Faktor-VIII-Aktivität, zu erwarten gewesen. Tatsächlich war bei den Blutproben mit der höchsten Magnesiumkonzentration eine Verkürzung der APTT feststellbar, wobei der arithmetische Mittelwert mit 23,9 Sekunden ($\pm s = 1,23$ sec) den Normbereich unterschritt. Bei den Blutproben mit einer Magnesiumkonzentration ≈ 10 mg% lagen die Werte noch sämtlich im Normbereich, zeigten jedoch gegenüber dem Leerwert eine fallende Tendenz. Die Werte für die Ansätze mit der niedrigsten Magnesiumkonzentration lagen ebenfalls im Normbereich und zeigten lediglich Abweichungen, die im Schwankungsbereich der Meßmethodik lagen.

Obwohl die Abweichungen bei der APTT wesentlich geringer waren als beim Faktor VIII, muß bei beiden Versuchsreihen ein Artefact diskutiert werden. Möglicherweise kommt es durch die steigenden, unphysiologischen Magnesiumkonzentrationen zu einer Beeinflussung der Meßmethodik, die dann eine immense Aktivitätszunahme des FVIII-Komplexes und eine, wenn auch wesentlich geringer ausgeprägte, Verkürzung der APTT vortäuscht.

Eine Gerinnungsaktivierung, wie sie sich durch die hohen Faktor-VIII-Werte darstellt, konnte bislang, soweit der vorliegenden Literatur zu entnehmen ist, noch nicht beobachtet werden, obwohl solche und höhere Magnesium-Zusätze auch in früheren Jahren bei In-vitro-Versuchen zur Anwendung kamen [51].

Da wegen der hohen Magnesiumkonzentration keine klinischen Erfahrungswerte vorliegen können, muß die endgültige Klärung dieser Problematik offenbleiben, obwohl die Au-

toren unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur und der Gesamtheit aller bestimmten Werte, eher eine Beeinträchtigung der Meßmethodik für wahrscheinlich halten.

Möglicherweise kann eine gesonderte Prüfung der Meßmethodik, unter der Fragestellung einer Beeinträchtigung der Ergebnisse durch hohe Elektrolyt-Konzentrationen, eine Klärung erbringen.

Der Quick-Wert zeigte bei allen drei Ansätzen mit Magnesiumzusatz höhere Werte als die jeweiligen Leerwerte, wobei sich die arithmetischen Mittelwertesämtlich im Normbereich bewegten. Bei drei Probanden lagen die Einzelwerte bei den Blutproben mit Magnesiumkonzentrationen ≈ 10 mg% zwischen 124 und 128 % und waren damit grenzwertig erhöht. Die Blutproben mit Magnesiumkonzentrationen ≈ 5 mg% zeigten nur bei einem Probanden einen erhöhten Wert mit 130 %. Bei der höchsten Magnesiumkonzentration zeigte sich dann wieder eine fallende Tendenz. Auch hier deuten die Schwankungen des Leerwertes, die bei ein und demselben Probanden bis zu 25 % betragen, an, daß eine Wertung diskreter Veränderungen nur unter Berücksichtigung der physiologischen Schwankungen erfolgen darf. Unter diesen Voraussetzungen ist eine Beeinflussung des Quick-Wertes im Sinne einer Gerinnungsaktivierung nicht anzunehmen.

Thrombin- und Reptilasezeit werden im Bereich der plasmatischen Gerinnung diskutiert, obwohl beide auch Bedeutung im Rahmen der Fibrinolyse haben und zum Beispiel bei Fibrinpolymerisationsstörungen oder in Gegenwart von Fibrin(ogen)-Spaltprodukten mit einer Verlängerung der Zeiten reagieren [19].

Die Reptilasezeit (RZ) fiel mit steigender Mg-Konzentration leicht ab. Der Unterschied zwischen Leerwert und höchster Magnesiumkonzentration betrug im Durchschnitt 2,2 Sekunden. Der Durchschnittsleerwert lag bereits an der Untergrenze des Normbereiches, so daß die arithmetischen Mittelwerte nach Magnesiumzusatz mit steigender Konzentration

unterhalb des Normbereiches lagen. Die Differenz zwischen Leerwert und Magnesiumkonzentration $\approx 5 \text{ mg\%}$ betrug im Durchschnitt 0,4 Sekunden, was im Schwankungsbereich der Meßmethodik liegt.

Die Thrombinzeit (TZ) verhielt sich wie die RZ und erbrachte parallele Werte mit fallender Tendenz bei den hohen Magnesiumkonzentrationen. Bei den arithmetischen Mittelwerten lagen die beiden höchsten Magnesiumkonzentrationen mit 12,7 und 12,2 Sekunden knapp unterhalb des angegebenen Normwertes. Die niedrige Magnesiumkonzentration lag im Normbereich mit einer Differenz von 0,5 Sekunden gegenüber dem Leerwert, was ebenfalls im Schwankungsbereich der Meßmethodik liegt.

Zusammengefaßt zeigt die plasmatische Gerinnung keinen Hinweis auf eine Gerinnungshemmung durch das *in vitro* zugesetzte Magnesium. Im Gegenteil ist bei den hohen Magnesiumkonzentrationen eher eine Tendenz in Richtung einer Gerinnungsaktivierung feststellbar. Die *in vivo* therapeutisch erreichbare Magnesiumkonzentration von 5 mg\% zeigte, unter Berücksichtigung der individuellen physiologischen und meßmethodischen Schwankungen, keine Beeinflussung im Sinne einer Gerinnungsaktivierung oder -hemmung. Dies gilt gleichermaßen für die Bestimmung der Einzelfaktoren, die Überprüfung des extrinsic Systems durch den Quick-Wert, des intrinsic Systems durch die APTT und die dritte Phase der Gerinnung durch TZ, RZ und Fibrinogen.

Bei den hohen Magnesiumkonzentrationen nehmen die Ergebnisse der APTT und der Faktor-VIII-Aktivität eine Sonderstellung ein. Hier muß, wie bereits oben ausführlich dargelegt, ein Artefact der Meßmethodik diskutiert werden.

4.2 Versuchsblock 2: Magnesium- und Heparinzusatz *in vitro*

Da vornehmlich aus labortechnischen Gründen ein ebenso umfassendes Programm wie im ersten Versuchsblock nicht durchführbar war, wurde unter Berücksichtigung der

bisherigen Ergebnisse das Untersuchungsprogramm sinnvoll reduziert. Im Bereich der plasmatischen Gerinnung blieben die Faktoren I, II, VII und X unverändert und zeigten keine Beeinflussung durch Heparin- und Magnesiumzusatz.

Der Faktor V bot lediglich bei der höchsten Magnesiumkonzentration eine leicht fallende Tendenz, wobei die Werte jedoch sämtlich im Normbereich liegen. Die übrigen Faktor-V-Werte zeigten keine Auffälligkeiten. Die Faktor-VIII-Aktivität verhielt sich ähnlich wie im ersten Versuchsblock mit einer erheblichen Aktivitätszunahme bei den hohen Magnesiumkonzentrationen. Der Wert für die Magnesiumkonzentration $\approx 5 \text{ mg\%}$ lag mit 85% im Normbereich und zeigte gegenüber den Leerwerten keine Veränderungen.

Die kritische Betrachtung dieser Werte unter der Möglichkeit eines Artefactes hat auch hier seine Gültigkeit, daher sei der Verweis auf das entsprechende Kapitel unter Versuchsblock 1 gestattet.

Die APTT-Bestimmungen erbrachten nun, gerade unter Berücksichtigung des ersten Versuchsblockes, ein überraschendes Ergebnis. Zunächst stellte sich, wie erwartet, auf Grund der Heparin-Zugabe eine Verlängerung der APTT ein. Unter steigenden Magnesiumkonzentrationen kam es jedoch im Gegensatz zum ersten Versuchsblock zu einer zunehmenden Verlängerung der APTT, die besonders bei der hohen Magnesiumkonzentration hervortrat. Mit einer durchschnittlichen Verlängerung von 9,4 Sekunden ($\pm 15,00 \text{ sec}$) gegenüber dem Leerwert zeigte auch die niedrige Magnesiumkonzentration eine Abweichung.

Grundsätzlich muß diskutiert werden, ob Heparin und Magnesium in steigender Dosierung eine synergistische bzw. potenzierende Wirkung haben und welcher Angriffspunkt hierbei in Frage kommt.

Da die TZ und RZ, wie unten noch auszuführen sein wird, mit steigender Magnesiumkonzentration eine Verkürzung zeigten, ist anzunehmen, daß, wenn ein Synergismus zwischen He-

parin und Magnesium im Sinne einer Gerinnungshemmung besteht, dieser Effekt vor der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin liegen muß. Da die APTT ein Screening-Test für das intrinsic System, aber auch für die Faktoren V und X (in geringerem Ausmaß für die Faktoren I und II) ist [19], wären hier Aktivitätsvermindierungen zu erwarten gewesen. Da auch die Prothrombinzeiten keinen Hinweis einer Gerinnungshemmung zeigten, könnte eine APTT-Verlängerung zudem für eine Verminderung der Faktoren VIII, IX und XII sowie von Präkallikrein oder HMW-Kininogen sprechen [19].

Bei keinem der von uns untersuchten Faktoren konnte eine solche Tendenz festgestellt werden. Auch die bestimmten Gerinnungsinhibitoren zeigten keine Zunahme, welche das APTT-Verhalten erklären würde. Eine Untersuchung all dieser Komponenten hätte jedoch den Rahmen der Arbeit gesprengt und war zudem aus labortechnischen Gründen nicht möglich. Eine letztlich befriedigende Antwort kann hier nicht gegeben werden.

Der Quick-Wert zeigte lediglich kleinere Schwankungen innerhalb des Normbereiches. Ein Anhaltspunkt für eine Beeinflussung durch die *in vitro* vorgenommenen Zusätze ergab sich nicht.

Die TZ stieg zunächst unter Heparinzusatz wie erwartet im Durchschnitt um 7,5 Sekunden an. Diese Werte blieben bei der Magnesiumkonzentration $\approx 5 \text{ mg\%}$ konstant. Für die Magnesiumkonzentration $\approx 10 \text{ mg\%}$ war bei allen Probanden eine leichte Verkürzung der TZ feststellbar, die im Durchschnitt 1,9 Sekunden ($\pm 1,06 \text{ sec}$) betrug. Die höchste Magnesiumkonzentration ergab eine weitere Verkürzung von durchschnittlich 1,1 Sekunden ($\pm 0,92 \text{ sec}$).

Die RZ, welche durch Heparin nicht inhibiert wird, zeigte unter Magnesiumzusatz ein ähnliches Verhalten, ohne Beeinflussung der Werte bei der niedrigen Magnesiumkonzentration. Die beiden hohen Magnesiumkonzentrationen ergaben auch hier eine Verkürzung der RZ bei allen Proban-

den, welche im Durchschnitt 0,9 und dann noch einmal 1,3 Sekunden betrug.

Es ergaben sich somit bei TZ und RZ keine weiteren Hinweise einer Gerinnungshemmung. Wollte man die Verkürzungstendenz bei steigenden Magnesiumkonzentrationen einordnen, würde dies eher in Richtung einer Gerinnungsaktivierung bzw. Gerinnungsstabilisierung weisen. Hierbei sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß einer solchen Verkürzung der TZ und RZ klinisch keine diagnostische Bedeutung beizumessen ist [19].

Als zusätzlicher Kontrollparameter im fibrinolytischen System wurde das Plasminogen untersucht. Eine Beeinflussung durch Heparin- und Magnesiumzugabe wurde nicht festgestellt.

Bei den untersuchten Inhibitoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse zeigte das AT III, wie bereits oben erwähnt, sowie das α_2 -Antiplasmin und das α_1 -Antitrypsin keine Beeinflussung durch Heparin- oder Magnesiumzugabe.

4.3 Versuchsblock 3: Orale Magnesium-Therapie bei Testpersonen in vivo

Die Magnesiumtherapie wurde von allen Testpersonen gut vertragen. Allgemeine unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Die Thrombozytenzahlen blieben, wie bereits von Bierstedt et al. [2] beschrieben, unverändert.

Die Blutbildkontrollen vor und während der Therapie zeigten keine Auffälligkeiten.

Die Magnesiumkonzentrationen im Plasma blieben während der Therapie weitgehend unverändert. Eine Ursache hierfür könnte darin liegen, daß das Magnesium nur relativ kurz im Extrazellulärraum verbleibt und rasch in die Zellen transportiert wird, wo die Konzentrationen etwa 5–10mal höher sind als im Plasma. Diese Überlegung wurde im Versuchsblock 4 noch weiter verfolgt, wie noch zu berichten sein wird.

Bei Bestimmung der Einzelfaktoren zeigten die Faktoren II, VII und VIII keine Veränderungen unter oraler Magnesiumtherapie.

Der Faktor I stieg im Verlauf der Therapie im Normbereich bleibend leicht an. Eine klinische Bedeutung kommt diesen diskreten Schwankungen jedoch nicht zu.

Die Faktoren V und X zeigten unter Magnesiumtherapie eine diskret steigende Tendenz. Hierbei blieben sämtliche Werte im Normbereich. Die APTT zeigte bei 4 Probanden eine leichte Verkürzung bei der Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen Therapie, wobei die Werte im Normbereich blieben. Bei den arithmetischen Mittelwerten bedeutete dies eine Verkürzung von 3,5 Sekunden. Die Werte nach einer Woche Therapie blieben durchschnittlich unverändert.

Keine Veränderungen durch die orale Magnesiumtherapie zeigten in diesem Bereich der Quick, die TZ und die RZ.

Somit konnte eine Gerinnungshemmung durch die orale Magnesiumtherapie im Bereich der plasmatischen Gerinnung nicht festgestellt werden. Wollte man in dem leichten Anstieg der Faktoren I, V und X sowie in der diskreten Verkürzung der APTT eine Tendenz sehen, würde dies eher für eine Gerinnungsaktivierung bzw. Gerinnungsstabilisierung sprechen.

Betrachtet man wiederum die physiologischen Schwankungen der Probanden sowie den Schwankungsbereich der Meßmethodik, so ergeben sich insgesamt keine klinisch relevanten Veränderungen unter oraler Magnesiumtherapie.

Als bedeutendster Inhibitor der Blutgerinnung wurde das AT III untersucht. Eine Beeinflussung durch die beschriebene Therapie wurde nicht beobachtet.

Im TEG zeigte sich nach einer Woche Therapie eine durchschnittliche Verlängerung der r-Zeit um 1,8 Minuten von 14,1 auf 15,9 Minuten. Nach zwei Wochen Therapie fiel der Wert dann wieder um 1,05 Minuten auf 14,85 Minuten ab. Die übrigen TEG-Parameter zeigten keine auffälligen Veränderungen.

Die Schwankungen zwischen zweiter und dritter Messung betragen bei den

einzelnen Probanden unter gleichbleibender Magnesiumtherapie häufig bereits 2 Minuten, was einen erneuten Hinweis auf die Variabilität der Meßmethodik darstellt. Unter Berücksichtigung der übrigen Parameter in diesem Versuchsblock ist die r-Zeit-Verlängerung isoliert der einzige Hinweis, der in Richtung einer Gerinnungshemmung weisen könnte. Bei Durchsicht aller vorliegenden Befunde ist eine klinisch relevante Gerinnungshemmung strikt abzulehnen.

Im ersten Versuchsblock war unter Magnesiumzugabe in vitro keine Verlängerung der r-Zeit bei der in vivo allenfalls erreichbaren Magnesiumkonzentration von 5 mg% zu beobachten gewesen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das TEG-Ergebnis im Versuchsblock 4, wie unten noch auszuführen sein wird.

4.4 Versuchsblock 4: Klinikstudio in vivo

- Orale Magnesium- und subcutane „Low-dose“-Heparin-Therapie
- Kontrollgruppe nur mit „Low-dose“-Heparinisierung

Die Magnesiumtherapie wurde allgemein gut vertragen. Eine verstärkte postoperative Blutungsneigung wurde klinisch nicht beobachtet. Bei zwei Patienten kam es zu einer leichten Beschleunigung des Stuhlganges. Stärkere Diarrhoen traten nicht auf. Die Blutbilder zeigten einen leichten Rückgang der Leukozytenzahlen und eine diskrete Zunahme der Hämoglobinwerte. Diese Veränderungen waren im Rahmen des normalen postoperativen Verlaufes erwartet und konnten gleichermaßen auch in der Kontrollgruppe ohne Magnesiumtherapie festgestellt werden.

Die Thrombozytenzahlen stiegen im Durchschnitt unter Magnesiumtherapie leicht an, während in der Kontrollgruppe ein leichter Rückgang der Thrombozytenzahlen zu beobachten war. Insgesamt lagen diese Veränderungen jedoch im physiologischen Schwankungsbereich.

Die Plasma-Magnesiumkonzentrationen blieben auch hier während der

Therapie nahezu unverändert. Zusätzlich wurden, wie oben bereits kurz angedeutet, intraerythrozytäre Magnesiumbestimmungen durchgeführt. Ein Konzentrationsanstieg war auch hier nicht feststellbar. Die Hypothese des raschen Magnesiumübertritts in den Intrazellulärraum und eine damit verbundene Erhöhung der intrazellulären Konzentrationen unter Magnesiumtherapie wurde am Beispiel der Erythrozyten also nicht bestätigt. Flemming [12] (1961) beobachtete jedoch einen deutlichen postoperativen Abfall des Serum-Magnesium-Spiegels. Es wäre also denkbar, daß dieser Effekt hier durch die postoperative orale Magnesiumtherapie aufgefangen wurde und insgesamt aus diesem Grunde keine wesentliche Zunahme des Magnesiumspiegels auftreten konnte.

Da auch unter oraler Magnesiumtherapie bei gesunden Testpersonen kein wesentlicher Anstieg des Magnesiumspiegels sichtbar war, erscheint dieser Erklärungsversuch jedoch letztlich nicht befriedigend.

Im Bereich der plasmatischen Gerinnung zeigten die APTT und der Quick-Wert keine Beeinflussung. Die geringen Veränderungen der TZ lagen im meßmethodischen bzw. physiologischen Schwankungsbereich. Insgesamt bewegten sich hier die Werte im oberen Normbereich, was der „Low-dose“-Heparinisierung zuzuschreiben ist. Diese Beobachtungen gelten für die Kontrollgruppe gleichermaßen.

Die F I-Werte lagen häufig an der Obergrenze oder oberhalb des Normbereiches, was einer erwarteten, normalen postoperativen Aktivierung entspricht. Mit zunehmendem Abstand zur Operation fielen die Werte dann in den Normbereich zurück. Die Kontrollgruppe ohne Magnesiumtherapie zeigte hier ein paralleles Verhalten. Eine Beeinflussung durch die oralen Magnesiumgaben konnte also nicht gesehen werden.

Die F VIII-Werte lagen durchschnittlich gleichbleibend hoch, wobei die Schwankungen der Einzelwerte, wie den Standardabweichungen zu entnehmen ist, sehr groß waren. Auch hier muß eine postoperative Aktivi-

tätszunahme postuliert werden. Eine Beeinflussung durch die Magnesiumtherapie, vor allem im Sinne einer Gerinnungshemmung, konnte nicht gesehen werden.

Das Thrombelastogramm zeigte im Gegensatz zum Versuchsblock 3 eine diskrete Verkürzungstendenz der r- und k-Zeiten.

Die r-Zeiten fielen durchschnittlich unter Therapie um 0,3 und nochmals um 0,4 Minuten ab. Die k-Zeiten sanken durchschnittlich um 0,5 Minuten. Bei der großen Variabilität der Meßmethodik lagen diese Abweichungen jedoch, wie bereits oben diskutiert, im physiologischen Schwankungsbereich. Dies wird durch die relativ hohen Standardabweichungen, die die Schwankungen von Patient zu Patient dokumentieren, unterstützt.

Die r+k-Zeiten und die maximale Amplitude blieben unverändert.

Interessanterweise tendierten die r-Zeiten in der Kontrollgruppe hingegen zu einer leichten Verlängerung, welche durchschnittlich 0,8 Minuten nach einer Woche Therapie betrug. Nach 2 Wochen fielen die Werte durchschnittlich wieder um 0,3 Minuten ab.

Verfolgt man die TEG-Ergebnisse aller Versuchsblöcke, so deuten sich unter Magnesiumzugabe bzw. -therapie abwechselnd Tendenzen in entgegengesetzte Richtungen an. Dies verdeutlicht einmal mehr, daß diese diskreten Veränderungen sehr variabel ausfallen und nicht im Sinne einer Gerinnungshemmung bzw. einer Gerinnungsaktivierung zu deuten sind.

Somit ergeben sich in diesem Versuchsblock keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Gerinnungsprozesse unter oraler Magnesiumtherapie.

Ein ursächlicher Zusammenhang der Magnesiumtherapie mit den postoperativen Blutungen, die am Ausgangspunkt der Arbeit standen, ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungen in der Klinik nicht anzunehmen. Die teilweise von Autoren bei In-vivo-Versuchen beschriebene Gerinnungshemmung in verschiedensten

Bereichen konnte nicht beobachtet werden.

Vergleicht man die gesamten Ergebnisse mit denen der Literatur, so fand sich in keinem Versuchsblock eine Gerinnungshemmung, wie sie teilweise in früheren Arbeiten angenommen wurde.

Die diskreten Verlängerungen der r-Zeit im TEG unter Magnesium-Zugabe in vitro und unter oraler Magnesiumtherapie bei Testprobanden in vivo sowie die Verlängerung der APTT unter Heparin- und Magnesiumzugabe in vitro, können unter Berücksichtigung der gesamten Untersuchungsbefunde nicht im Sinne einer klinisch relevanten Gerinnungshemmung gedeutet werden.

Vielmehr unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die These der Autoren, die unter physiologisch erreichbaren Magnesiumkonzentrationen keine Beeinflussung der Blutgerinnung sahen.

Gerade bei den In-vivo-Versuchen konnte auch postoperativ eine Beeinträchtigung der Gerinnungsabläufe durch Magnesium nicht gesehen werden.

Nach unseren Untersuchungen ergeben sich demnach, bezüglich der Blutgerinnung, keine Einschränkungen für eine orale Magnesiumtherapie.

Literatur

- [1] Anstall, H. B.: The effect of magnesium on blood-coagulation in human subject. *The Lancet*. i (1959) 814.
- [2] Bierstedt, P., Bork, F., Günther, H., Schneider, G.: Über die Wirkung von Magnesiumsalzen auf Fibrinolyse und Blutgerinnung in vivo. *Z. ges. inn. Med.* **12** (1957) 700.
- [3] Born, G. V. R., Cross, M. J.: Effects of inorganic ions and of plasmaproteins on the aggregation of blood platelets by adenosinediphosphate. *Journal of Physiology*. **170** (1964) 397-414.
- [4] Brozovic, M.: Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis. *Br. Med. Bull.* **33** (1977) 231.
- [5] Durlach, J.: Le rôle antithrombotique physiologique du magnésium. A propos d'une maladie phlébothrombosante par déficit magnésien. *Cœur. Med Interne*. **VI**, 2 (Apr 1967) 213-232.
- [6] Durlach, J.: Magnesium-deficiency thrombosis. *Lancet*. i **504** (Jun 1967) 1382.

- [7] *Durlach, J.*: Magnésium et Thrombose. *Concours méd.* **89** (Sep 1967) 38.
- [8] *Durlach, J.*: Pilule et thrombose. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.* **11** (Jan–Feb 1970) 45–54.
- [9] *Durlach, J.*: Thromboses veineuses récidivantes et magnésium. *Thérapie.* **34** (1979) 117–118.
- [10] Eggeling, W.: Zur postoperativen Thromboembolie. Erfahrungen nach prophylaktischer Maßnahmen mit Magnesiumpräparaten. *Münch. Med. Wschr.* **35** (101). (1958) 1458–1461.
- [11] *Erödi, A.*: Magnesium, antikoagulierend wirkender physiologischer Elektrolyt. *Med. Klin.* **68**, 7 (1973) 216–219.
- [12] *Flemming, F.*: Verhalten und Bedeutung des postoperativen Magnesium-Spiegels im Blut, im Vergleich zu anderen Elektrolyten. *Dtsch. Ges.wesen.* **28** (1961) 1281–1285.
- [13] Greville, G. D., Lehmann, H.: Cation antagonism in blood coagulation. *Journal of Physiologie.* **103** (1944) 175–184.
- [14] *Hackethal, K. H.*: Die Magnesiumprophylaxe und Therapie von Thrombosen und Embolien. *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **270**, 35–36 (Kongreßbericht).
- [15] *Heinrich, H. G.*: Prophylaxe und Therapie thrombotischer Zustände mit Magnesium. *Z. ges. inn. Med.* **12** (1957) 777.
- [16] *Hughes, A., Tonks, R. S.*: Magnesium, ADP and Blood Platelets. *Nature.* **210** (1966) 106–107.
- [17] *Kinlough-Rathbone, R. L., Chahil, A., Mustard, J. F.*: Divalent cations and the release reaction of pig platelets. *Am. J. Physiol.* **226** (Jan 1974) 235–239.
- [18] *Kinlough-Rathbone, R. L., Perry, D. W., Mustard, J. F.*: The role of Calcium and Magnesium in the reactions of ADP with platelets. *Federation Proceedings.* **33** (1974) 611.
- [19] *Lechner, K.*: Blutgerinnungsstörungen. Laboratoriumsdiagnose hämatologischer Erkrankungen. Bd. 2. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1982).
- [20] *Leonhardt, H.*: Erfahrungen mit Magnosetten zur postoperativen Thrombose- und Embolieprophylaxe. *Münch. Med. Wschr.* **100**, 9 (1958) 347–348.
- [21] *Leskovar, R.*: Veränderungen der Blutgerinnung bei Lebertherapie mit magnesiumhaltigem Mineralwasser. *Arch. f. physik. Therap.* **16** (1964) 311–316.
- [22] *Lumiere, A., Sonnery, S.*: Hyposulfite de Magnesium et coagulabilité sanguine. *Comptes Rendues des Séances de la Société de Biologie.* 17/10 A.81 (1932) 392–393.
- [23] *Marx, R., Hiller, Chr.*: Blutsalze und Fibrinolyse im menschlichen Serum. *Klin. Wschr.* **30** (1952) 71–73.
- [24] *Münzenberg, K. J.*: Orthopädie in der Praxis. Edition Medizin. Basel 1981.
- [25] *Münzenberg, K. J.*: Indikationen für den Einsatz von Magnesium in der Orthopädie, Vorläufige Veröffentlichung, Bonn.
- [26] *Nath, B. B.*: Role of alkaline earth metal ions in the activation of thromboplastin system. *Indian J. Biochem. Biophys.* **8** (1971) 191–193.
- [27] *Nath, B. B.*: Role of alkaline earth metal ions in the activation of thrombin. *Indian J. Biochem. Biophys.* **9** (1972) 281–282.
- [28] *Pfeiffer, W.*: Magnesium-Wirkung bei Thrombose u. Embolie. Sonderdruck aus *Ärztliche Praxis.* Jg. VIII **12** (1956).
- [29] *Prez, R. M. des, Bryant, R. E., Katz, J. A., Brittingham, Th. E.*: Platelet aggregation by magnesium ion. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **17** (Mai 1967) 516–531.
- [30] *Quick, A. J.*: *Am. J. Physiol.* **151** (1947) 63.
- [31] *Quick, A. J.*: *Am. J. Physiol.* **152** (1947) 389.
- [32] *Rauch, S.*: Zur Thromboseprophylaxe mit Magnesium. *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **278** (1954) 535–547.
- [33] *Ringebach, G.*: Réactions transfusionnelles et thiosulfate magnésien. *Nouv. Presse Méd.* **1**, 32 (Sep 1972) 2110.
- [34] *Roth, V.*: Erfahrungen mit Magnesium in der Thromboembolieprophylaxe. *Z. f. Gyn.* **79** (1957) 1249–1253.
- [35] *Rubegni, M., Proveddi, D.*: Lettre: Effets du calcium, du magnésium et du dipyrindamole sur l'agrégation plaquettaire. *Nouv. Presse Méd.* **2**, 45 (Dez 1973) 3048.
- [36] *Ruhrstrat, K., Marcsek, M., Bierstedt, P.*: Über die Wirkung von chelatbildenden Kalium-Magnesium-d,l-Asparaginat auf Thrombozytenfunktion und Blutgerinnung. *Arzneim. Forsch.* **19**, 9 (Sep 1969) 1566–1571.
- [37] *Rysanek, K., König, J., Spankova, H., Mlejnkova, M.*: The effect of magnesium on the aggregation on human thrombocytes induced by adrenaline. *Act. Nerv. Super. (Praha).* **3**, 12 (1970) 258–259.
- [38] *Scheibe, H.*: Erfahrungen mit Magnesium bei der Thromboseprophylaxe und der Kombinationsnarkose. *Zentralblatt f. Chir.* **85** (1965) 267–271.
- [39] *Schimpf, K. L., Hartert, H.*: Zur Frage der Magnesiumwirkung auf die Blutgerinnung. *Klin. Wschr.* **35** (1957) 50.
- [40] *Schlingmeier, H.*: Die Behandlung des postthrombotischen Syndroms mit Magnesium. *Zeitschrift für Therapie.* **8** (1969) 489–492.
- [41] *Schnitzler, B.*: Thromboseprophylaxe mit Magnesium. *Münch. Med. Wschr.* **99** (1957) 81–87.
- [42] *Shionoya, T.*: *J. exper. Med.* **46** (1927) 963.
- [43] *Simon, K. H.*: Magnesium im Stoffwechsel und in der Therapie. *Med. Monatsschr.* **21**, 3. (1967) 113–115.
- [44] *Sneddon, J. M.*: Divalent Cations and the Blood-Platelet Release Reaction. *Nature New Biologie.* **236** (1972) 103–104.
- [45] *Szeleny, I.*: The role of magnesium in blood coagulation. *Thromb. Diath. Haemorrh.* **18**, 3 (1967) 626–633.
- [46] *Tilsner, V.*: Beeinflussung der Blutgerinnung durch Elektrolyte unter besonderer Berücksichtigung der Thrombokinasebildung. *Med. Welt* **29**, 8 (1978) 310–313.
- [47] *Völkel, W.*: Über die Magnesiumwirkung auf die Thrombozyten des menschlichen Blutes. Inaug.-Diss., Marburg 1953.
- [48] *Weller, P.*: Was leisten Magnesiumsalze in der Thromboseprophylaxe und -therapie. *Z. ges. inn. Med.* **15** (1960) 87–89.
- [49] *Wille, P.*: Lassen sich die antithrombotischen Eigenschaften von Magnesium gerinnungsphysiologisch begründen? *Zentralblatt für Gynäkologie.* **82**, 26 (1960) 961–966.
- [50] *Wille, P.*: Über den Einfluß von Magnesium auf die Gerinnungsfunktion während und nach der Operation. *Münch. Med. Wschr.* **24** (1960) 1195–1197.
- [51] *Zahnert, R., Oloffs, J.*: Untersuchungen über d. Einfluß des Magnesiums auf plasmatische Gerinnungsfaktoren u. Thrombelastogramm (TEG). *Dtsch. Ges. Wesen.* Jg. **15**, 48 (1960) 2343–2348.
- [52] *Zimmermann*: Zit. nach *Fonio*: Die Thrombozyten des menschlichen Blutes. Verlag H. Huber, Bern 1942.

(Korrespondenz an: Prof. Dr. med. Dr. phil. G. Anders, Dr. med. P.-W. Frisch, Poststr. 38, D-5483 Bad Neuenahr-Ahrweiler)