

Magnesiumbehandlung beim akuten Myokardinfarkt – biochemische und klinische Daten

S. W. Golf¹, V. Graef¹, H. Temme¹, T. Möbius¹, N. Katz¹, L. Róka¹, J. Homann²

Zusammenfassung

Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt wurde im Rahmen einer Blindstudie mit Magnesiumaspartat-Hydrochlorid der zeitliche Verlauf folgender Analyte ausgewertet: Katalytische Konzentration von Kreatin Kinase, Gesamt- und mitochondriale Aspartat Aminotransferase, Laktat Dehydrogenase, Konzentration von Harnstoff, C-reaktivem Protein, saurem α 1-Glykoprotein und Leukozytenzahl. 23 Patienten erhielten 50 mmol Magnesium in 1 l isotonischer Glucoselösung, 33 Patienten der Kontrollgruppe erhielten lediglich 1 l isotonische Glucoselösung. Der zeitliche Verlauf der katalytischen Konzentration der Kreatin Kinase, Aspartat Aminotransferase und des Isoenzymen aus den Mitochondrien und der Laktat Dehydrogenase zeigte einen beschleunigten Anstieg dieser Proteine in der mit Magnesium behandelten Gruppe, verbunden mit einer beschleunigten Normalisierung der Enzymaktivitäten während der ersten fünf Tage des stationären Aufenthaltes.

Das Akutphasen-Protein C-reaktives Protein und die Leukozytenzahl fielen in der Magnesiumgruppe ab dem 4. bzw. dem 3. Tag ab und waren gegenüber der Kontrollgruppe vermindert.

Die Harnstoffkonzentration und die Konzentration des sauren α 1-Glykoproteins waren in der Magnesiumgruppe zu allen Zeitpunkten vermindert.

41,8 % der Placebogruppe verstarben gegenüber 23,8 % der Verumgruppe vorwiegend an Herz-Kreislauf-Versagen und Reinfarkten innerhalb des ersten Jahres nach dem Infarkt ereignis.

Summary

The antiarrhythmic effects of magnesium in cardiac disease are well known. The first study to show the beneficial effects of intravenous magnesium in acute myocardial infarction (AMI) was carried out by *Rasmussen et al.*, who could show a highly reduced mortality rate in the group treated with magnesium.

Our study consisted of 56 patients with proven AMI; 23 received during the first 24 hours after admission to the hospital 50 mmol magnesium aspartate hydrochloride, dissolved in 1000 ml of isotonic glucose. Blood samples were taken on the day of admission and on the four consecutive days.

Time course of activity of creatine kinase (CK), CK isoenzyme MB, aspartate aminotransferase (AST), AST isoenzyme from mitochondria and lactate dehydrogenase showed an increased release to the plasma in the magnesium group, combined with an accelerated normalization of enzyme activity during the first five days, possibly as a sign of an increased reperfusion of the occluded area in the myocardium. The acute phase proteins C-reactive protein, acidic α 1-glycoprotein and leucocyte number showed decreased values on day 3–5 in the magnesium group. Urea concentration was in general lower in the magnesium group. Mortality within the first year after AMI was significantly reduced in the magnesium group (23.8 %) if compared to the placebo group (41.9 %).

Résumé

Dans le cadre d'une étude en insu du chlorhydrate d'aspartate de magnésium chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde, les auteurs ont étudié l'évolution dans le temps des paramètres suivants: concentration totale de créatine-kinase (CK), d'aspartate amino-transférase (ASAT) et de son isoenzyme mitochondriale, taux de lactico-déshydrogénase (LDH), d'urée, de protéine C-réactive et de glycoprotéine alpha-1 acide et, enfin, numération leucocytaire. Vingt-trois patients ont été traités par 50 mmol de magnésium dans un litre de solution isotonique de glucose et 33 autres patients, constituant le groupe témoin, n'ont reçu qu'un litre de solution isotonique de glucose. Les concentrations de créatine-kinase, d'aspartate amino-transférase, de l'isoenzyme mitochondriale de l'ASAT et de lactico-déshydrogénase ont nettement augmenté dans le groupe recevant le magnésium, en raison d'une normalisation accélérée des activités enzymatiques au cours des cinq premiers jours de l'hospitalisation. L'activité de la protéine C-réactive, protéine de phase aiguë, et le nombre des leucocytes ont diminué dans le groupe magnésium dès le 4ème – voire le 3ème – jour et se sont montrés inférieurs à ceux du groupe témoin.

Les taux d'urée et de glycoprotéine alpha-1 acide ont été constamment plus faibles dans le groupe magnésium.

41,8% des patients du groupe placebo et 23,8% seulement de ceux ayant reçu le magnésium sont décédés pendant la première année suivant l'infarctus en raison d'une défaillance cardio-vasculaire ou d'une récurrence de l'infarctus.

Einführung

Magnesium zeichnet sich in seinen biochemischen Effekten durch drei Wirkungskomplexe aus [1]:

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie¹, Medizinische Klinik I² der Universität Gießen.

Enthält wesentliche Teile der Dissertation von T. Möbius.

1. Es wirkt auf biochemische Vorgänge durch Aktivierung von Enzymen und Substraten.
2. Durch Komplexbildung mit Lipiden spielt es eine Rolle bei der Membranintegrität.
3. Aufgrund der chemischen Reaktionsfähigkeit wirkt Magnesium als Kalziumantagonist, vor allem bei Gerinnung und intrazellulären, von Kalzium abhängigen Vorgängen.

ren, von Kalzium abhängigen Vorgängen.

Die antiarrhythmischen, auf dem Kalziumantagonismus beruhenden Wirkungen von Magnesium bei Erkrankungen des Herzens sind bekannt. *Günther* hat die Wirkung des Magnesiums bei Erkrankungen des Herzens dargestellt [2]. Intrazellulärer Magnesiummangel [3] ver-

ursacht bei Tier und Mensch Arrhythmien [4, 5], Koronararterien-Spasmen [6] und Nekrosen in der Herzmuskelzelle [7], und wird z. T. für den plötzlichen ischämischen Herztod verantwortlich gemacht [8]. Rasmussen [9] konnte zeigen, daß eine intravenöse Magnesiuminfusion nach akutem Herzinfarkt die Prognose und Überlebenschance der Patienten signifikant verbesserte und führte dies auf die Behebung des durch den Infarkt ausgelösten Magnesium-Mangelzustandes im Plasma zurück.

Unsere Studie sollte die Wirkungen des Magnesiums bei dem akuten Myokardinfarkt anhand des zeitlichen Verlaufs biochemischer Parameter im Blut aufklären.

Methoden

56 Patienten mit nachgewiesenem Herzinfarkt wurden in die Studie aufgenommen. 23 Personen erhielten blind während der ersten 24 Stunden nach der stationären Aufnahme 40 mmol Magnesium-Asparat-Hydrochlorid (Magnesiocard*) in 1000 ml isotonischer Glukose; der Rest erhielt lediglich isotonische Glukose. Blutproben wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme und an den folgenden vier Tagen (8.00 Uhr) entnommen.

Die klinisch-chemischen Analyte wurden mit kommerziell erhältlichen Testkits und Reagenzien bestimmt. Die statistische Bewertung der zeitabhängigen Verlaufskurven der biochemischen Parameter im Serum wurde nach dem Verfahren der hierarchischen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholungen [10] durchgeführt. Das Alter der einzelnen Kollektive wurde als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung angegeben, die HO-Hypothese mit dem ungepaarten t-Test überprüft. Die weiteren klinischen Daten wurden mit der Varianzanalyse überprüft.

Ergebnisse

Der zeitliche Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Kreatin Kinase, der Aspartat Aminotransferase

* Hersteller: Verla-Pharm, Tutzing.

und des Isoenzym aus den Mitochondrien und der Laktat Dehydrogenase zeigte einen beschleunigten Anstieg dieser Proteine im Plasma in der mit Magnesium behandelten Gruppe, verbunden mit einer beschleunigten Normalisierung der Enzymaktivitäten während der ersten 5 Tage des stationären Aufenthaltes (Abb. 1 + 2).

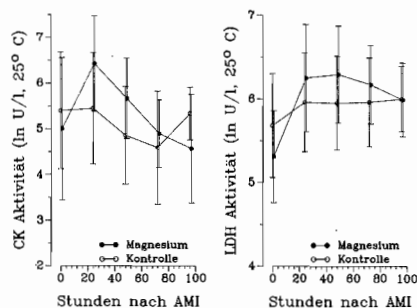


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Kreatin Kinase (CK) und Laktat Dehydrogenase (LDH) im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion.

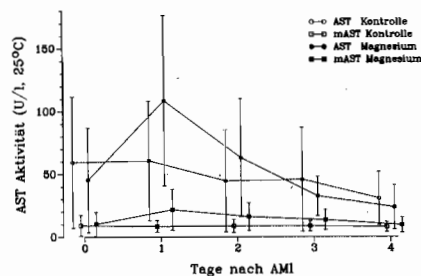


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Aspartat Aminotransferase (AST) und des mitochondrialen Isoenzym (mAST) im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion.

Das Akutphasen-Protein C-reaktives Protein und die Leukozytenzahl waren in der Magnesiumgruppe an den Tagen 4 bzw. 3 vermindert (Abb. 3).

Die Harnstoffkonzentration und die Konzentration des sauren α 1-Glykoproteins waren in der Magnesiumgruppe zu allen Zeitpunkten vermindert (Abb. 4).

Über die stationäre Zeit hinweg wirkte sich die Magnesiuminfusion signifikant auf den Verlauf von

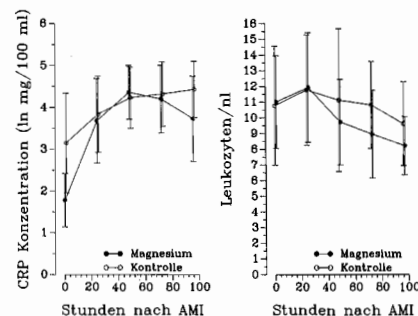


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) im Plasma und der Leukozytenzahl im Blut nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion.

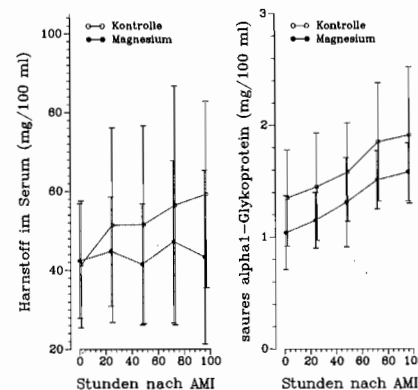


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen des Harnstoffs und des sauren α 1-Glykoproteins im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion.

Aspartat Aminotransferase und seines Isoenzym aus den Mitochondrien, Laktat Dehydrogenase, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl, Harnstoff und saurem α 1-Glykoprotein aus (Tab. 1).

Tab. 1: Signifikanz des mit dem Verfahren der Varianzanalyse mit Meßwertwiederholungen berechneten magnesiumabhängigen zeitlichen Verlaufs der Analyte im Plasma im Vergleich zur Kontrolle.

	Signifikanz P (%)
Kreatin Kinase	> 0.05
Lactat Dehydrogenase	< 0.02
Aspartat Aminotransferase	< 0.05
Aspartat Aminotransferase (mitochondriales Isoenzym)	< 0.05
C-reaktives Protein	< 0.05
Leukozytenzahl	< 0.01
Harnstoff	< 0.02
saures α 1-Glykoprotein	< 0.01

Tab. 2: Klinische Daten zu den Patientenkollektiven.

	Plazebo-Gruppe	Magnesium-Gruppe	Signifikanz
Anzahl	31	21	
weibliches Geschlecht	35.5 %	33.3 %	n.s.
Alter Gesamtkollektiv	69 ± 13	64 ± 13	n.s.
Alter verst. Personen	73 ± 12	73 ± 6	n.s.
Alter überleb. Personen	67 ± 13	62 ± 14	n.s.
Post-AMI-Komplikationen			
keine	16.1 %	14.3 %	
Reinfarkt	6.5 %	4.8 %	
Arrhythmien	22.6 %	19.1 %	
Lown 3a	16.1 %	14.3 %	
Lown 3b	6.5 %	4.8 %	
Aneurysma	-	4.8 %	
Bypassoperationen			
	-	9.5 %	
Mortalität (1 Jahr)			
Herz-Kreislaufversagen	41.9 %	23.8 %	< 0.05
Reinfarkt	25.8 %	14.3 %	< 0.05
Aneurysmaruptur	-	3.2 %	-

Tabelle 2 stellt die klinischen Daten der Mortalität und ihrer Ursachen dar. In der Verumgruppe verstarben innerhalb des ersten Jahres nach dem Infarkt ereignis 23,8 %, in der Placebogruppe 41,9 % vorwiegend an Herz-Kreislaufversagen oder Reinfarkten.

Diskussion

Nach einem akuten Myokardinfarkt sind Zellverletzung, Proteinverlust und -abbau, sowie Regeneration bestimmend für die biochemischen Reaktionen des betroffenen Organismus. Die Ziele sind Thrombolyse mit Reperfusion des betroffenen Organbereichs, Begrenzung des Schadens durch Revitalisierung der reversibel geschädigten Zellen und schließlich Regeneration des Organs. Magnesium nimmt bei all diesen Vorgängen eine wichtige Rolle ein (Abb. 5).

Die signifikante Reduktion der Mortalität in der Verumgruppe läßt eine multifaktorielle Wirkungsweise des Magnesiums vermuten; dabei sind Effekte des Magnesiums auf A) die Hämostase, B) auf die magne-

Biochemische Wirkungen von Magnesium

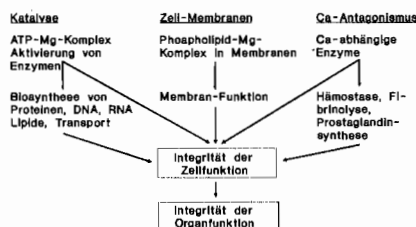


Abb. 5: Biochemische Wirkungen von Magnesium beim Menschen.

siumabhängige Wiederherstellung der Kompartimentierung des intrazellulären Kalziums und anderer Elektrolyte und C) die Revitalisierung der betroffenen Zellen durch Optimierung des Energiestoffwechsels und die davon abhängige Syntheseleistung der Zelle zu vermuten. Wegen der ergriffenen therapeutischen Maßnahmen im Bereich der Hämostase und Sauerstoffversorgung konnten keine direkt abhängigen biochemischen Parameter gemessen werden. Indirekte Größen, z. B. die der Enzymaktivitäten im Plasma sowie Daten aus anderen Studien müssen daher herangezogen werden.

A) Die Mortalität von Patienten mit akutem Herzinfarkt korreliert gut mit der Größe des verletzten Bereichs. Es wird angenommen, daß eine ischämische Zone den nekrotischen Bereich umgibt. Das Schicksal dieser Grenzzone bestimmt die Prognose des Patienten. Unterschiedliche therapeutische Konzepte wurden entwickelt, um das Ausmaß der Myokardschädigung zu begrenzen.

In den letzten Jahren ist die Applikation von fibrinolytischen Effektoren weit fortgeschritten. Die erfolgreiche intravenöse Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit Streptokinase ist mit einem beschleunigten Auswaschen der cytosolischen Enzyme aus dem ischämischen Bereich verbunden [11, 12, 13].

Die Kinetik des zeitlichen Verlaufs der katalytischen Konzentration der cytosolischen Enzyme in der mit Magnesium behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe dieser Studie ist durch einen beschleunigten Anstieg der Enzyme im Plasma gekennzeichnet. Als Ergebnis wird eine höhere maximale katalytische Aktivität und eine höhere Gesamtaktivität, z. B. der Kreatin Kinase, Laktat Dehydrogenase und Aspartat Aminotransferase, beobachtet (Abb. 1 + 2). Dies ist identisch mit den Beobachtungen, welche man bei Patienten mit intrakoronarer Streptokinase-Therapie (Abb. 6) [11, 13] und bei Hunden mit und ohne reperfunderter koronarer Zirkula-

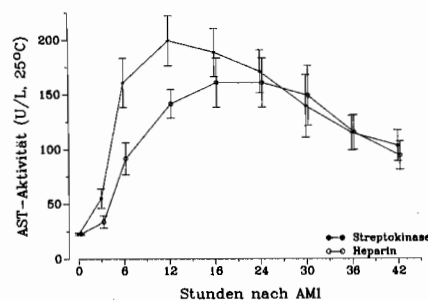


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Aspartat Aminotransferase (AST) im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Streptokinaseinfusion [11].

tion [12] gemacht hat. Typisch ist auch der Verlauf der katalytischen Konzentration der mitochondrialen Aspartat Aminotransferase (Abb. 2), die in der Magnesiumgruppe durch einen erhöhten Gipfel und eine größere Gesamtaktivität gekennzeichnet ist. Einen vielversprechenden Diskussionsansatz bieten in dieser Hinsicht die vergleichenden Untersuchungen von *Van Der Laarse* [14] an Herzzell-Kulturen der Ratte und an Patienten nach Myokardinfarkt. Sie folgerten, daß die Reoxygenierung der Kulturen die Anoxie, bzw. die Reperfusion des Infarktgebietes zu einer sauerstoffinduzierten Freisetzung von mitochondrialer Aspartat Aminotransferase führe. Möglicherweise bedeuten erhöhte Aktivitätsgipfel dieses mitochondrialen Enzyms im Plasma eine magnesiumabhängige Verbesserung der Perfusion des vom Infarkt betroffenen Bereichs im Myokardium.

Magnesium weist in der Tat wirkungsvolle Eigenschaften bei der Inhibition der Thrombusbildung und Thrombuserhaltung auf. Nach *Tilsner* beeinflusst Magnesium bei der Blutgerinnung am stärksten die Thrombinsynthese und Fibrinbildung [15]. *Hettenbach* und *Patscheke* konnten beobachten, daß plasmatisches Magnesium in einer Konzentration, wie sie bei der Magnesiuminfusion beim akuten Myokardinfarkt auftritt (1,5 mmol/l), die Thrombozytenaggregation verhindert und die Fließigenschaften des Blutes verbessert [16]. Darüber hinaus wurde beobachtet, daß Magnesium die Antithrombin-III-Aktivität steigert [17] und die streßbedingte Freisetzung des Gewebe-Plasminogenaktivators induziert [18]. Als Folge der magnesiuminduzierten Reduktion der Hyperkoagulabilität [19] tritt eine verminderte Fibrindepotion auf [20]. Weitere Folgen sind die verminderte Thrombusbildung an verletzten Venen [21] und verletzten Arterien [22].

Es ist bekannt, daß die Eliminierung von Enzymen aus dem Plasma im retikuloendothelialen System wäh-

rend des Transportes der Enzyme in der Lymphe stattfindet [23] und daß nur ungefähr 20–40 % der ursprünglich aus dem Infarktgebiet freigesetzten Enzymaktivitäten in der Zirkulation zu messen sind [24]. Die Fläche unter der zeitabhängigen Kurve der katalytischen Konzentrationen der Enzyme ist demnach abhängig von der Größe des Infarktgebietes und der Dauer des Transportes der Enzyme in der Lymphe. Der Unterschied im Verlauf der katalytischen Konzentrationen der genannten Enzyme im Plasma kann nicht durch eine Veränderung der Eliminierung der Enzyme aus dem Plasma erklärt werden. Wie in den Abb. 1 + 2 zu sehen ist, scheint die Eliminierung der katalytischen Konzentration der Kreatin Kinase, Laktat Dehydrogenase und Aspartat Aminotransferase in der Magnesiumgruppe eher beschleunigt zu sein.

B) Magnesium ist bekannt als der physiologische Kalziumantagonist. Die Homöostase der intrazellulären Elektrolytkonzentrationen hängt von der Na-K-ATPase, die ein integraler Bestandteil der Membranen ist, ab. Zur Erhaltung der elektrochemischen Gradienten der Zelle müssen etwa 30–40 % des gesamten zellulären Energieverbrauchs aufgewendet werden. Ein Magnesiummangel vermindert die Aktivität der Na-K- und Ca-Pumpen, die Ca- und Natrium-Konzentrationen in der Zelle werden erhöht, K vermindert. Im Zusammenhang mit diesen Effekten auf die Elektrolyte ist nach Magnesiummangel die Proteinsynthese der Zelle vermindert [25].

Entsprechend der „Kalziumhypothese der Zellnekrose“ ist ein Defekt der Kalziumhomöostase der primäre Auslöser für die Freisetzung von chemischen Mediatoren, deren Wirkung zu einer Zellnekrose führt. Ein Überschuß von Magnesium wird die Kalziumwirkungen hemmen, ein Magnesiummangel vermindern [26]. Darüber hinaus wird Magnesium zur Translokation des intrazellulären Kalziums benötigt [27]. Eine intravenöse Magnesiumtherapie senkt z.

B. wirkungsvoll die Freisetzung von biochemischen Zellbestandteilen in den intrazellulären Raum nach pharmakologischer Behandlung mit Xanthinderivaten [28].

Pulmonär-arterielle Muskelzellen sind im Vergleich zu anderen Blutgefäßzellen [29] durch eine niedrigere Magnesiumkonzentration gekennzeichnet. Diese Beobachtung läßt auf eine verstärkte Empfindlichkeit der Lungengefäße gegenüber einem Magnesiummangel schließen. In diesem Zusammenhang könnte Magnesium als ein Therapeutikum zur Verbesserung der Lungenfunktion bei körperlichen Streßsituationen, z. B. einem akuten Myokardinfarkt, betrachtet werden. Vergleichende Doppelblindstudien mit Asthmatikern in Ruhe [28] und gesunden Personen unter extremen physischen Streßsituationen [30] zeigten einerseits eine magnesiumabhängige Verminderung der „specific resistance“ als auch der „vital capacity“ als Parameter der Lungenfunktion, andererseits eine durch Magnesiumgabe ermöglichte Reduktion der Gesamtsauerstoffaufnahme um 20 % bei unveränderter muskulärer Leistung.

C) Während Enzymkonzentrationen im Plasma nach einem Herzinfarkt in einer bestimmten Art und Weise ansteigen und wiederum abfallen [31], tendieren biochemische Marker der akuten Phase und metabolischer Störungen zu einem Anstieg [32, 33]. Parameter, wie z. B. das saure α 1-Glykoprotein und das C-reaktive Protein stehen möglicherweise mit dem Heilungsprozeß im Myokardium in Zusammenhang [33]. Die Harnstoffkonzentration im Plasma nach dem akuten Myokardinfarkt ist wahrscheinlich ein Maß für das Ausmaß der Proteolyse und möglicherweise für eine hämodynamische Störung in der Folge des Myokardinfarkts [34].

Der Verlauf der Harnstoffkonzentration im Plasma sowie der Konzentrationen von C-reaktivem Protein und saurem α 1-Glykoprotein deuten auf eine verminderte Proteolyse und metabolische Störung

sowie einen beschleunigten Heilungsprozeß in der mit Magnesium behandelten Gruppe in dieser Studie hin (Abb. 3 + 4). Offensichtlich scheint die Magnesiumkonzentration in der Zelle limitierend für Syntheseleistungen z. B. von Proteinen zu sein [35].

Diese Beobachtungen lassen drei verschiedene Wirkungen des Magnesiums bei akutem Herzinfarkt vermuten:

A) Der zeitliche Verlauf der Kreatin Kinase, der Aspartat Aminotransferase und des mitochondrialen Isoenzym und der Laktat Dehydrogenase deutet auf eine beschleunigte Reperfusion des betroffenen Bereichs im Myokardium nach der Magnesiumbehandlung hin.

B) Die in anderen Studien durch Magnesiummangel nachgewiesene Amplifikation der Störung der intrazellulären Elektrolythomöostase und der Lungenfunktion lassen eine magnesiumabhängige Translokation von Elektrolyten, insbesondere von Kalzium in intrazelluläre Kompartimente in Lungenarterien und Myokardium vermuten. Damit könnte eine Verminderung der Zellnekrose und Verbesserung der Lungenfunktion verbunden sein.

C) Ein reduzierter Proteinabbau, sowie eine beschleunigte Beendigung der akuten Phase kann aufgrund der verminderten Harnstoffkonzentration und der Entwicklung der Leukozytenzahl und der akuten-Phasen-Proteine CRP und saures α 1-Glykoprotein nach der Magnesiumbehandlung vermutet werden.

Literatur

- [1] *Golf, S. W., Claassen, H.-G., Stein, C.*: Die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit Magnesium im Alter. Zeitschrift für Geriatrie (1988).
- [2] *Ebel, H., Günther, T.*: The role of magnesium in cardiac disease. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Pathobiochemistry **21** (1983) 149–265.
- [3] *Chipperfield, B., Chipperfield, J. R.*: Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. Am. Heart J. **95** (1978) 732–737.
- [4] *Greenberg, D. M., Tufts, F. V.*: The nature of magnesium tetany. Am. J. Physiol. **121** (1938) 249–265.
- [5] *Dyckner, T., Wester, P. O.*: Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. Am. Heart J. **97** (1979) 12–18.
- [6] *Altura, B. M., Altura, B. T.*: Magnesium and vascular tone and reactivity. Blood Vessels **15** (1978) 5–16.
- [7] *Vormann, J., Fischer, G., Thoni, H., Classen, H. G.*: Influence of decreased and increased magnesium supply on the cardiotoxic effects of epinephrine in rats. Arzneimittelforschung **73** (1983) 205–210.
- [8] *Karppanen, H.*: Epidemiological studies on the relationship between magnesium intake and cardio-vascular diseases. Artery **9** (1981) 190–199.
- [9] *Rasmussen, H. S., Norregard, P., Lindeneg, O., McNair, P., Backer, V., Balslev, S.*: Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. The Lancet I (1986) 234–236.
- [10] *Bortz, J.*: Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler. 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
- [11] *Golf, S. W., Temme, H., Kempf, K. D., Bleyl, H., Brüstle, A., Bödeker, R., Heinrich, D.*: Systemic short-term fibrinolysis with high-dose streptokinase in acute myocardial infarction: time course of biochemical parameters. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry **22** (1984) 723–730.
- [12] *Vatner, S. F., Baig, H., Manders, W. T., Maroko, P. R.*: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. J. Clin. Invest. **61** (1978) 1048–1056.
- [13] *Anderson, J. L., Marshall, H. W., Bray, B. E., Lutz, J. R., Frederick, P. R., Yanowitz, F. G., Datz, F. L., Klausner, S. C., Hagan, A. D.*: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. New Engl. J. Med. **308** (1983) 1312–1318.
- [14] *van der Laarse, A., Davids, H. A., Hollaar, L., Hermens, W. T.*: Enhanced release of mitochondrial aspartate aminotransferase (m-AST) from anoxic rat heart cell cultures during reoxygenation. Comparison to plasma m-AST levels in patients after acute myocardial infarction and after cardiac surgery. Cardiovasc. Res. **15** (1981) 11–20.
- [15] *Tilsner, V.*: Beeinflussung der Blutgerinnung durch Elektrolyte unter besonderer Berücksichtigung der Thrombokinasbildung. Med. Welt **29** (1978) 310–313.
- [16] *Hettenbach, A., Patscheke, H.*: Beeinflussung von Thrombozytenfunktion in vitro und ex vivo durch Magnesium. In: *Weidinger, H.*, (Hrsg.), Magnesium in Klinik und Forschung. Bayreuther Gespräch, Münchener Wissenschaftliche Publikationen. (1987) 224–231.
- [17] *P'Alós, L. A., O'Blask, G., Machovich, R.*: Properties of human progressive antithrombin. Acta Physiol. acad. sci. Hung. **49** (1977) 95–101.
- [18] *Golf, S. W., Kuhn, D., Zebelin, A., Graef, V., Temme, H., Róka, L., Czeke, J.*: The role of magnesium in endogenous activation of fibrinolysis by local acidosis in dependence of predictive parameters of blood. Magnesium Research **2** (1989) 72.
- [19] *Szelenyi, I., Rigo, J., Ahmed, B. O., Sos, J.*: The role of magnesium in blood coagulation. Thromb. Diathes. Haemorrh. **18** (1967) 626–633.
- [20] *Nasu, K., Latour, J. G., McKay, D. G.*: Modification of a generalized Schwartzman reaction by therapeutic reagents. Am. J. Obstet. Gynec. **109** (1971) 991–996.
- [21] *Acland, R.*: Prevention of thrombosis with topical magnesium sulfate. The Lancet I (1971) 1179–1180.
- [22] *Adams, J. H., Mitchell, J. R. A.*: The effect of agents, which modify platelet behaviour and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. Thrombos. Haemostas. **42** (1979) 603–610.
- [23] *Sylvén, C.*: The kinetics of myoglobin in old volunteers and in patients with acute myocardial infarction. Scand. J. Clin. Invest. **38** (1978) 561–565.
- [24] *Shell, W. E., Kjekshus, J. K., Sobel, B. E.*: Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. J. Clin. Invest. **50** (1971) 1–5.
- [25] *Günther, T.*: Stoffwechsel und Wirkung des intrazellulären Magnesiums. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. **15** (1977) 257–270.
- [26] *Levine, B. S., Coburn, J. W.*: Magnesium the mimic/antagonist of calcium. New England J. Med. **310** (1984) 1253–1255.
- [27] *Altura, B. M., Altura, B. T., Carella, A., Gebrewold, A., Murakawa, T., Nishio, A.*: Mg^{2+} - Ca^{2+} interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg^{2+} versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. Can. J. Physiol. Pharmacol. **65** (1987) 729–745.
- [28] *Golf, S., Enzinger, D., Temme, H., Graef, V., Katz, N., Róka, L., Friemann, E., Lasch, H.-G., Friemann, S., Tross, H., Morr, H.*: Effects of magnesium in theophylline treatment of chronic obstructive lung disease. Magnesium Research **3** (1990) 71–72.
- [29] *Burch, G. E., Lazzara, R. K., Yun, T.*

- K.: Concentration of magnesium in tissue of dog. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **118** (1965) 581–584.
- [30] *Golf, S., Münch, J., Graef, V., Temme, H., Brüstle, A., Róka, L., Beuther, G., Heinz, N., Buhl, C., Nowacki, P. E.*: Einfluß einer vierwöchigen Magnesiumsupplementierung auf die Laktateliminierung von Leistungsrudern bei einem erschöpfenden, wettkampfspezifischen Leistungstest. Magnesium Bulletin **10** (1988) 124–130.
- [31] *Albert, A., Harris, E. K., Chapelle, J.-P., Heugshem, C., Kulbertus, E.*: On the interpretation of serial laboratory measurements in acute myocardial infarction. Clin. Chem. **30** (1984) 69–76.
- [32] *Chapelle, J. P., Albert, A., Smeets, J. P., Heugshem, C., Kulbertus, H. E.*: The prognostic significance of serum α 1-acid glucoprotein changes in acute myocardial infarction. Clin. Chim. Acta **115** (1981) 199–209.
- [33] *Agostini, A., Binaghi, P. C., Radice, F., Stabilini, R.*: Acute phase proteins and healing of myocardial infarction. J. Mol. Cell. Cardiol. **4** (1978) 202–210.
- [34] *Bigger, J. J., Heller, C. A., Wenger, T. L., Weld, F. M.*: Risk stratification after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. **42** (1978) 202–210.
- [35] *Terasaki, M., Rubin, H.*: Evidence, that magnesium is present in cells at a regulatory concentration for proteinsynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **82** (1985) 7324–7326.

(Korrespondenz an: Dr. Sighart Golf, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikstr. 36, 6300 Gießen/FRG)