

Magnesiumtherapie nach akutem Herzinfarkt: zeitlicher Verlauf biochemischer Parameter im Blut*

S. W. Golf¹⁾, H. Temme¹⁾, T. Möbius¹⁾, V. Greaf¹⁾, L. Róka¹⁾ und J. Homann²⁾

Zusammenfassung

Im Rahmen einer Blindstudie mit Magnesiumaspartat-Hydrochlorid (50 mmol in 1 l isotonischer Glukoselösung, N=23) gegenüber der Kontrolle (1 l isotonische Glukoselösung, N=33) bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt wurde der zeitliche Verlauf folgender Analyte ausgewertet: Katalytische Konzentration von Gesamt-Kreatin Kinase, Gesamt- und mitochondriale Aspartat Aminotransferase, Laktat Dehydrogenase, Konzentration von Harnstoff, C-reaktivem Protein, saurem α 1-Glykoprotein und Leukozytenzahl. Der zeitliche Verlauf der katalytischen Konzentration der Kreatin Kinase, der Aspartat Aminotransferase, des Isoenzym aus den Mitochondrien und der Laktat Dehydrogenase zeigte einen beschleunigten Transfer dieser Proteine vom Myokardium zum Plasma in der mit Magnesium behandelten Gruppe, verbunden mit einer beschleunigten Normalisierung der Enzymaktivitäten während der ersten fünf Tage des stationären Aufenthaltes.

Die Akutphasen-Proteine C-reaktives Protein, saures α 1-Glykoprotein und die Leukozytenzahl waren in der Magnesiumgruppe an den stationären Tagen 3–5 vermindert.

Die Harnstoffkonzentration war in der Magnesiumgruppe zu allen Zeitpunkten vermindert.

Summary

Time course of plasma catalytic concentration of total creatine kinase, total and mitochondrial aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, concentration of urea, C-reactive protein, acidic α 1-glycoprotein, and leucocyte number were fol-

lowed in 56 patients suffering acute myocardial infarction. 23 Patients received 50 mmol magnesiumaspartate-hydrochloride in 1 l isotonic glucose, 33 patients received isotonic glucose.

Time course of catalytic concentration of creatine kinase, aspartate aminotransferase, the 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. 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.

Résumé

Dans une étude en simple insu avec de l'aspartate de magnésiumchlorhydrate (50 mmol dans un litre de solution isotonique de glucose, n = 23 et un litre de solution isotonique de glucose, n = 33), l'évolution dans le temps des paramètres suivants a été analysée: concentration catalytique de la créatine-kinase totale, aspartate aminotransférase totale et mitochondriale, lactico-déshydrogénase, concentration d'urée, protéine C-réactive, l-glucoprotéine acide et numération leucocytaire. L'évolution de la concentration catalytique de la créatine-kinase, de l'aspartate aminotransférase, de l'isoenzyme en provenance des mitochondries et de la lactico-déshydrogénase révélèrent, dans le groupe traité au magnésium, une libération accélérée de ces protéines dans le plasma ainsi qu'une normalisation plus rapide de l'activité enzymatique au cours des cinq premiers jours de l'hospitalisation.

La protéine C-réactive de phase aiguë, l'l-glucoprotéine et le nombre des leucocytes étaient tous réduits dans le groupe magnésium au cours des 3 à 5 premiers jours.

Dans le groupe magnésium, la concentration en urée était réduite à tout moment.

Einführung

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

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.

Die antirhythmischen, 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] verursacht 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-

* Die Publikation enthält wesentliche Teile der Dissertation von T. Möbius.

¹⁾ Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Gießen

²⁾ Medizinische Klinik I der Universität Gießen

Magnesiumtherapie nach akutem Herzinfarkt: zeitlicher Verlauf biochemischer Parameter im Blut

Mangelzustandes im Plasma zurück.

Unsere Studie sollte die Wirkung 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 50 mmol Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid (Verla-Pharm) 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 Analysen wurden mit kommerziell erhältlichen Testkits und Reagenzien bestimmt. Die statistische Bewertung wurde nach dem Verfahren der hierarchischen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholungen [10] durchgeführt.

Ergebnisse

Der zeitliche Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Kreatin Kinase, der Aspartat Amino-transferase, des Isoenzym aus den Mitochondrien und der Laktat Dehydrogenase zeigte einen beschleunigten Transfer dieser Proteine vom Myokardium zum Plasma in der mit Magnesium behandelten Gruppe, verbunden mit einer beschleunigten Normalisierung der Enzymaktivitäten während der ersten fünf Tage des stationären Aufenthaltes (Abb. 1, 2).

Die Akutphasen-Proteine C-reaktives Protein, saures α 1-Glykoprotein und die Leukozytenzahl waren in der Magnesiumgruppe an den stationären Tagen 3–5

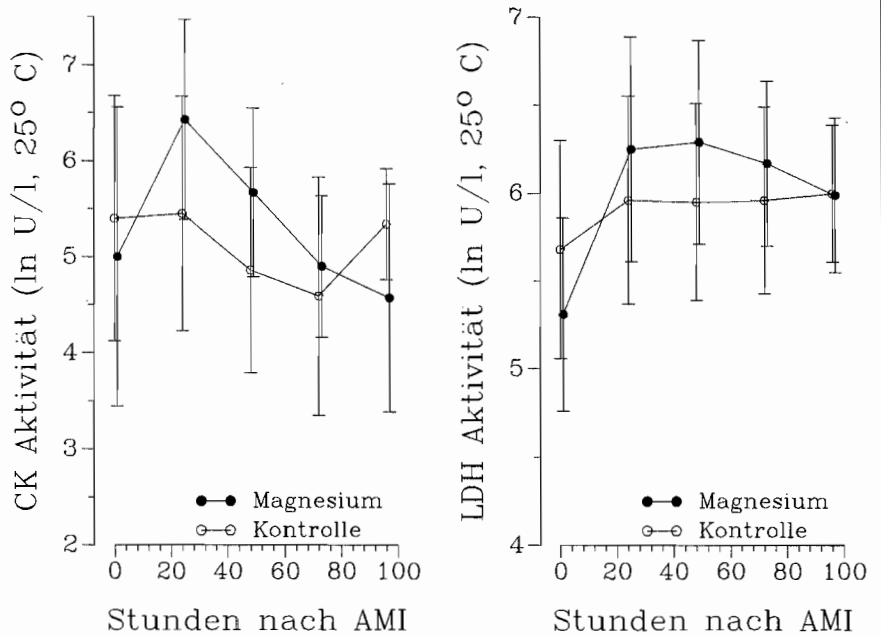


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Kreatin Kinase (CK) und Laktat Dehydrogenase (LDH) im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion. Dargestellt sind die logarithmierten (ln) arithmetischen Mittel und Standardabweichungen der Enzymaktivitäten.

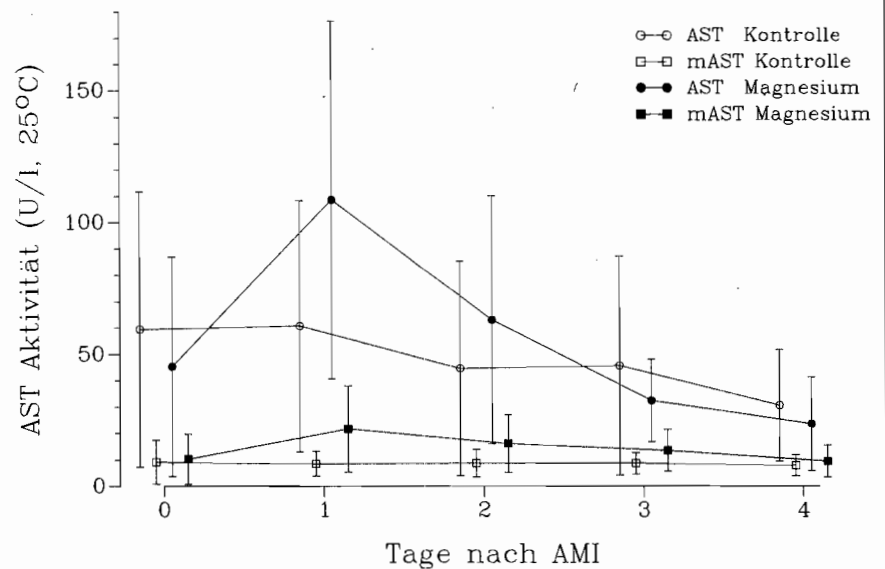


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der katalytischen Konzentrationen der Aspartat Amino-transferase (AST) und des mitochondrialen Isoenzym (mAST) im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion. Dargestellt sind die arithmetischen Mittel und Standardabweichungen der Enzymaktivitäten.

vermindert (Abb. 3, 4).

Die Harnstoffkonzentration war in der Magnesiumgruppe zu allen Zeitpunkten vermindert (Abb. 4).

Über die stationäre Zeit hinweg

wirkte sich die Magnesiuminfusion signifikant auf den Verlauf von Aspartat Amino-transferase und seines Isoenzym aus den Mitochondrien, Laktat Dehydrogenase, C-reaktivem Protein,

Magnesiumtherapie nach akutem Herzinfarkt: zeitlicher Verlauf biochemischer Parameter im Blut

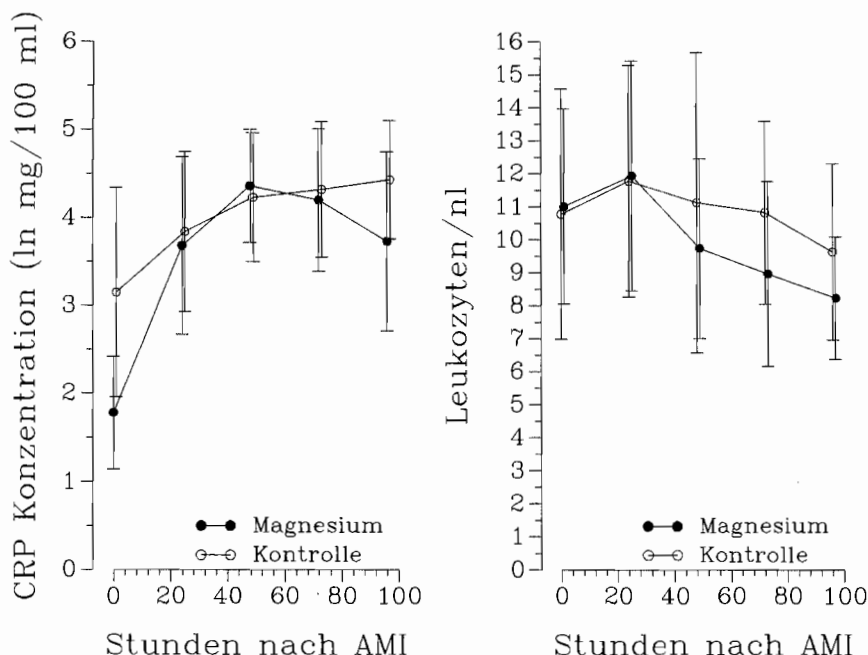


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) im Plasma und der Leukozytenzahl im Blut nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion. Dargestellt sind die logarithmierten (ln) arithmetischen Mittel und Standardabweichungen der Konzentration, bzw. das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der absoluten Zahl.

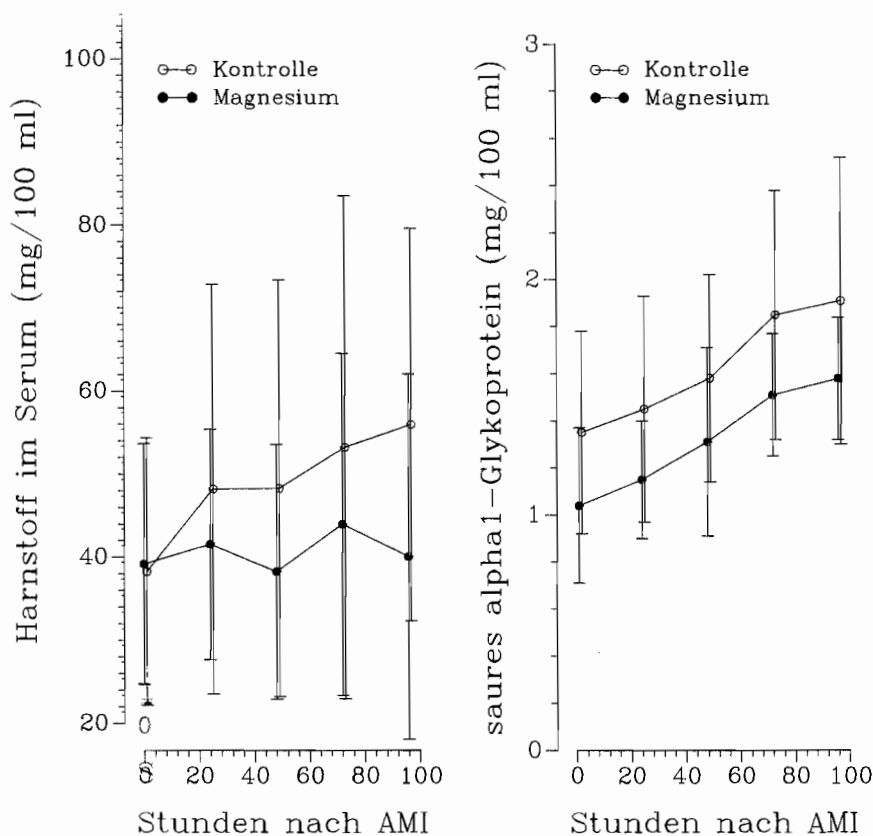


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen des Harnstoffs und des sauren α 1-Glykoproteins im Plasma nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) in Abhängigkeit von einer Magnesiuminfusion. Dargestellt sind die arithmetischen Mittel und Standardabweichungen der Konzentrationen.

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

Leukozytenzahl, Harnstoff und saurem α 1-Glykoprotein aus (Tab. 1).

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 Schlüsselrolle ein (Abb. 5).

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.

Biochemische Wirkungen von Magnesium

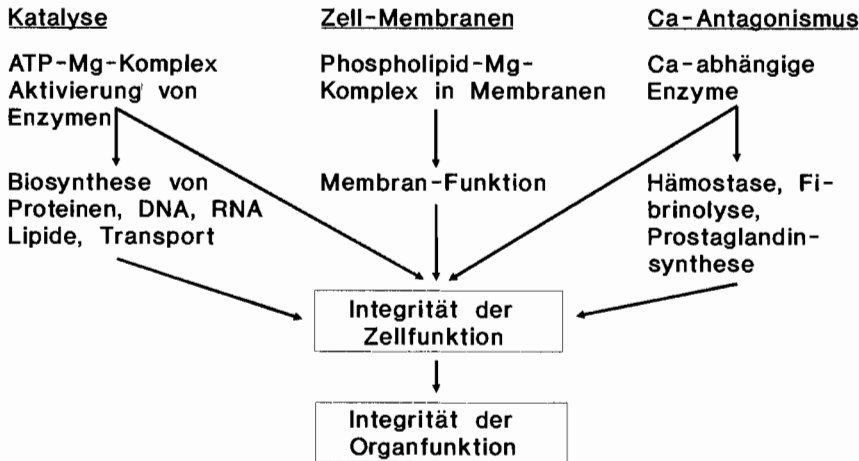


Abb. 5: Biochemische Wirkungen von Magnesium beim Menschen.

Die erfolgreiche intravenöse Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit Streptokinase ist mit einem beschleunigten Auswaschen der zytosolischen Enzyme aus dem ischämischen Bereich verbunden [11, 12].

Die Kinetik des zeitlichen Verlaufs der katalytischen Konzentration der zytosolischen Enzyme in der mit Magnesium behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe dieser Studie ist durch einen beschleunigten Transfer der Enzyme in das 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 [13] und bei Hunden mit und ohne reperfundierter koronarer Zirkulation [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 Herzzellkulturen 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 Verbesserung der Perfusion des vom Infarkt betroffenen Bereichs im Myokardium.

Magnesium weist in der Tat wirkungsvolle Eigenschaften bei der Inhibition der Thrombusbildung und Erhaltung auf. Nach *Tilsner* wirkt Magnesium bei der Gerinnungskaskade am stärksten bei der 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 Fließeigenschaften des Blutes verbessert [16].

Darüber hinaus wurde beobach-

tet, daß Magnesium die Anti-thrombin-III-Aktivität steigert [17] und die streßbedingte Freisetzung des Gewebe-Plasminogenaktivators induziert [18]. Als Folge der magnesiuminduzierten Reduktion der Hyperkoagulabilität [19] tritt eine verminderte Fibrindeposition auf [20]. Weitere Folgen sind die verminderte Thrombusbildung an verletzten Venen [21] und verletzten Arterien [22].

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 Abbildungen 1 und 2 zu sehen ist, scheint die Eliminierung der katalytischen Konzentration der Kreatin Kinase, Laktat Dehydrogenase und Aspartat Aminotransferase in der Magnesiumgruppe beschleunigt zu sein.

Es ist bekannt, daß die Eliminierung von Enzymen aus dem Plasma im retikuloendothelialen System während 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.

Während Enzymkonzentrationen im Plasma nach einem Herzinfarkt in einer bestimmten Art und Weise ansteigen und wiederum abfallen [25], tendieren biochemische Marker der akuten Phase und metabolischer Störungen zu einem Anstieg [26, 27]. Parameter, wie z. B. das saure α 1-Glykoprotein und das C-reaktive Protein stehen möglicherweise mit dem Heilungsprozeß im Myokardium in Zusammen-

hang [27]. 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 [28].

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).

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

1. 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.
2. 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., H.-G. Classen, C. Stein:* Die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit Magnesium im Alter. Zeitschrift für Geriatrie; im Druck (1988).
- [2] *Ebel, H., T. Günther:* The role of magnesium in cardiac disease. Journal of Clinical Chemistry and Clinical Pathobiochemistry **21** (1983) 149–265.
- [3] *Chipperfield, B., J. R. Chipperfield:* 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., F. V. Tufts:* The nature of magnesium tetany. Am. J. Physiol. **121** (1938) 249–265.
- [5] *Dyckner, T., P. O. Wester:* 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] *Alutra, B. M., B. T. Altura:* Magnesium and vascular tone and reactivity. Blood Vessels **15** (1978) 5–16.
- [7] *Vormann, J., G. Fischer, H. Thoni, H. G. Classen:* 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 cardiovascular diseases. Artery **9** (1981) 190–199.
- [9] *Rasmussen, H. S., P. Norregard, O. Lindeneg, P. McNair, V. Backer, S. Balslev:* Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. The Lancet, February 1 (1986) 234–236.
- [10] *Bortz, J.:* Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler. 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokio.
- [11] *Golf, S. W., H. Temme, K. D. Kempf, H. Bleyl, A. Brüstle, R. Bödeker, D. Heinrich:* 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., H. Baig, W. T. Manders, P. R. Maroko:* Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. J. Clin. Invest. **61** (1978) 1048–1056.
- [13] *Anderson, J. L., H. W. Marshall, B. E. Bray, J. R. Lutz, P. R. Frederick, F. G. Yanowitz, F. L. Datz, S. C. Klausner, A. D. Hagan:* 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., H. A. Davids, L. Hollaar, W. T. Hermens:* 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., H. Patscheke:* Beeinflussung von Thrombozytenfunktion in vitro und ex vivo durch Magnesium. In: H. Weidinger (Hrsg.): Magnesium in Klinik und Forschung. Bayreuther Gespräch, Münchener Wissenschaftliche Publikationen, 1987, 224–231.
- [17] *P'Alos, L. A., G. O'Blask, R. Machovich:* Properties of human progressive antithrombin. Acta Physiol. acad. sci. Hung. **49** (1977) 95–101.
- [18] *Golf, S. W., D. Kuhn, A. Zebelin, V. Graef, H. Temme, L. Róka, J. Cseke:* The role of magnesium in endogeneous activation of fibrinolysis by local acidosis in dependence of predictive parameters of blood. In print, Magnesium Research.
- [19] *Szelenyi, I., J. Rigo, B. O. Ahmed, J. Sos:* The role of magnesium in blood coagulation. Thromb. Diathes. Haemorrh. **18** (1967) 626–633.
- [20] *Nasu, K., J. G. Latour, D. G. McKay:* 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., J. R. A. Mitchell:* 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. J. K. Kjekshus, B. E. Sobel:* 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] *Albert, A., E. K. Harris, J.-P. Chapelle, C. Heusghem, E. Kulbertus:* On the interpretation of serial laboratory measurements in acute myocardial infarction. Clin. Chem. **30** (1984) 69–76.
- [26] *Chapelle, J. P., A. Albert, J. P. Smeets, C. Heusghem, H. E. Kulbertus:* The prognostic significance of serum α 1-acid glycoprotein changes in acute myocardial infarction. Clin. Chim. Acta **115** (1981) 199–209.
- [27] *Agostini, A., P. C. Binaghi, F. Radice, R. Stabilini:* Acute phase proteins and healing of myocardial infarction. J. Mol. Cell. Cardiol. **4** (1978) 202–210.
- [28] *Bigger, J. J., C. A. Heller, T. L. Wenger, F. M. Weld:* Risk stratification after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. **42** (1978) 202–210.

Für die Verfasser: Dr. Sighart Golf, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Justus-Liebig-Universität, Friedrichstraße 24, D-6300 Gießen