

Magnesium und Hämorheologie beim schwangerschaftsinduzierten Hochdruck (SIH)

L. Heilmann

Zusammenfassung

In-vitro-Untersuchungen (n = 10) und die klinische Beobachtung von 12 schweren Gestosen zeigten einen eindeutigen Einfluß des Magnesiums auf die Erythrozytenfluidität. Somit führt Magnesiumsulfat in einer Dosierung von 2g/h zu einer Verbesserung der Verformbarkeit der roten Blutzellen. Der Mechanismus ist noch unklar. Neben der Aktivierung der Membranphosphorylierung dürfte die Hemmung der intrazellulären Kalziumakkumulation eine Rolle spielen.

Summary

In vitro investigations and clinical observations of 12 patients with severe pre-eclampsia could show the influence of Magnesium on erythrocyte fluidity. Therefore Magnesium sulfate (2g/h) induces an improvement of deformability of red cells. A reduced deformability will be partially abolished by the high concentration (10^{-5} and 10^{-6} Mol/ml) of Magnesium ions. The total number of filtered red cells taken from treated subjects increases. In conclusion Magnesium is an agent which can maintain blood fluidity protecting red cells against rigidification.

Résumé

Des expérimentations in vitro et des observations cliniques chez 12 patientes atteintes de prééclampsie ont démontré l'influence du magnésium sur la fluidité érythrocytaire. Le sulfate de magnésium (2 g/h) améliore donc la déformabilité érythrocytaire. Une forte concentration d'ions magnésium (10^{-5} et 10^{-6} mol/ml) inhibe partiellement la diminution de la déformabilité. Le nombre total des érythrocytes filtrés prélevés chez les sujets traités a augmenté. On peut conclure que le magnésium entretient la fluidité sanguine et évite la rigidification des globules rouges.

Zentrum für Frauenheilkunde, Universität Essen

Die Perfusion einer mikrozirkulatorischen Einheit wird von den Fließbedingungen (Gefäßdurchmesser und Tonus) und den Fließeigenschaften des Blutes (Viskosität, Hämatokrit, Plasmavolumen, Erythrozytenaggregation) bestimmt.

Der schwangerschaftsbedingte Hochdruck ist durch eine Reihe mikrozirkulatorischer Störungen gekennzeichnet. Dabei sind sowohl die Fließbedingungen (Vasokonstriktion, erhöhte Ansprechbarkeit der Gefäße auf Angiotensin II) als auch die Hämorheologie (Plasmavolumenkontraktion, Hämokonzentration, Viskositätserhöhung und Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit) gestört.

Die Hämorheologie ist eine junge interdisziplinäre Forschungsrichtung, die sich mit der Strömung des Blutes und den Blutbestandteilen beschäftigt. Im Bereich der Mikrozirkulation wird die Linearität zwischen Strömung und treibenden Druckgradienten durch die Viskosität modifiziert. Die Viskosität des Blutes ist eine komplexe Größe, die in vivo von der Erythrozytenaggregation, Erythrozytenflexibilität, vom Hämatokrit und von der Viskosität des Plasma abhängt. Deshalb sollten besser die Einzelfaktoren bestimmt werden, um eine Aussage zur Blutrheologie zu geben.

Bei der Gestose, die eine generalisierte vasospastische Erkrankung ist, kommt es auch zu rheo-

logischen Veränderungen, die ebenfalls ab der 20. Schwangerschaftswoche auftreten können. Dadurch erhöht sich der periphere Widerstand, der wiederum vom Gefäßdurchmesser und vom rheologischen Widerstand bestimmt wird.

Der Sauerstofftransfer in der Endstrombahn bzw. im intervillösen Spaltsystem der Plazenta findet in der Schwangerschaft bei einem optimalen Hämatokrit zwischen 30 und 38 % statt [5, 9]. Eine Hämokonzentration (Hkt > 38 %) erhöht nicht unbedingt den Sauerstofftransport, weil die Fluidität des Blutes überproportional abfällt. Sowohl die US-Studie von 1961 [5], als auch die englische Erhebung von 1986 [9] haben eindeutig darauf hingewiesen, daß eine Hämokonzentration und damit eine Viskositätszunahme im mütterlichen Blut mit einer erhöhten Inzidenz von gestörten Schwangerschaften (fetaler Fruchttod, IUGR, Gestosen) einhergeht.

Die Magnesium-Therapie ist neben der antihypertensiven Behandlung mit Dihydralazinen in Deutschland eingeführt. *Altura* und Mitarbeiter [1, 2, 13] haben in einer Reihe von Veröffentlichungen gezeigt, daß Magnesium-Ionen auf die glatte Muskulatur im Sinne eines Kalziumantagonismus wirken. Verringerungen der extrazellulären Magnesiumkonzentration bewirken einen Anstieg der Reaktivität von vasopressorischen Substan-

Tab. 1: Patientencharakteristika (Prätherapeutisch)

Nr.	RR (mmHg)	Eiweiß (%)	Alter	Para	Mg (mmol/l)	Hkt (%)	Ery.-Aggr. (-)	KOD (mmHg)	Pl.visk. (cst)	ZVD (cm)	ATIII (IU/l)	Ery.flow (µl/s)	SSW	Dauer (Tage)	Therapie
1*	150/100	1,0	23	0	1,02	36	35	9,3	1,28	+3	9,6	10,95	32	8	1+3+4
2	170/110	5,0	36	1	0,82	39	38	12,5	1,30	+1	7,7	7,77	33	4	1+2+6
3	195/110	0,5	27	0	1,21	38	42	12,5	1,26	-1	8,2	7,99	39	3	1+2+4+6
4	160/100	1,8	22	0	0,68	44	37	14,9	1,21-	-1	3,8	1,70	28	4	1+2+4
5**	170/110	4,0	22	1	1,03	32	38	12,4	1,29	+4	11,2	2,47	22	22	1+2+5
6+	180/105	1,0	28	0	0,62	42	37	14,4	1,22	-6	5,4	0,08	37	7	1+2+3+7
7	180/105	3,0	27	0	1,25	37	13	14,8	1,17	0	9,9	3,26	39	3	1+2+4
8*	190/135	1,5	31	0	1,21	36	14	19,2	1,25	+1	9,6	11,99	29	2	1+2+4
9	180/120	1,0	21	0	0,62	42	36	13,0	1,23	+2	6,0	0,1	30	3	1+2+3+4
10*	250/150	0,5	38	3	1,05	41	23	20,4	1,24	+5	8,2	7,00	36	3	1+2+5
11	140/80	0,5	27	0	0,82	42	23	23,1	1,18	-2	7,7	7,82	36	3	1+2+5
12**	150/80	4,0	24	0	0,92	31	24	14,6	1,18	+14	11,4	11,20	26	21	1+2

Erklärung der Symbole: Therapie: 1=Magnesium, 2=Dihydralazin, 3=Metoprolol, 4=Humanalbumin (100 ml/die), 5=Hydroxyäthylstärke, 6=niedermolekulares Dextran, 7=Frischblut, *=außerhalb Beginn der Hämodilution, **=hypervolämische Gestose, #=Pfortpfegestose, +=vorzeitige Plazentalösung

zen. Umgekehrt fiel die Empfindlichkeit der Gefäße für Angiotensin II während einer Hypermagnesiämie ab [7]. Während somit der Einfluß des Magnesiums auf die Fließbedingungen gut belegt ist, gibt es bisher nur wenige Untersuchungen zur Hämorheologie.

Patientengut und Methodik

12 Frauen mit einer schweren Gestose (Tab. 1) erhielten neben der antihypertensiven Therapie mit Dihydralazin (3 mg/h) Magnesiumsulfat*) in einer Dosierung von 2 g/h. Die durchschnittliche Anwendungsdauer lag bei 7 Tagen (3-22). Parallel dazu wurde das in-vitro-Verhalten der Erythrozyten (n = 10 Blutproben von 10 Schwangeren zwischen der 12. und 14. Schwangerschaftswoche) mit DL-Magnesiumaspartat (MG: 360.6) in verschiedenen Molkonzentrationen (10⁻⁴-10⁻⁸ Mol/ml) untersucht. Wir konnten folgende rheologische Parameter messen:

1. Vorbereitung der Blutproben

Die Blutproben wurden mit EDTA antikoaguliert und 10 Min. bei 1000 g zentrifugiert. Das Plasma konnte mit der Wasserstrahlpumpe abgehoben werden. Anschließend wurde der Buffy coat vollständig entfernt. Der Erythrozytenschlamm wurde 3mal mit 0.9%iger NaCl-Lösung, die mit einer 1%igen Humanalbuminlösung versetzt war, gewaschen. Nach erneutem Zentrifugieren bei 1500 g wurde der Hämatokrit auf 80 % eingestellt. Magnesium-Aspartat als Trokensksubstanz konnte in Pufferlösung aufgelöst werden und die Suspension wurde 1 Stunde inkubiert.

2. Messung der Erythrozytenverformbarkeit

Eine 80%ige Erythrozytensuspension, die mit verschiedenen Molgewichten Magnesiumaspartat versetzt war, wurde in ein U-Rohr eingefüllt. Die Filtermembran (Papier, Schwarzband Nr. 589/1, Porengröße bis 25 µm) spannte man mit 2 Dichteringen zwischen U- und Meßrohr flüssigkeitsdicht ein. Der treibende Druck wird hydrostatisch aufgebaut. Die Erythrozy-

ten passieren die Filtermembran bis zum Druckausgleich und der Druckgradient kann auf verschwindend kleine Werte abfallen. Über ein Mikrocomputersystem wird die Filtration als Exponentialkurve aufgezeichnet und ausgewertet.

3. Messung der Erythrozytenaggregation

In einem Aggregometer mit durchsichtigen Konus-Platten System wurden 20 µl einer Erythrozytensuspension (Hkt: 40%) eingefüllt und einem Scherprogramm von etwa 460s⁻¹ unterzogen. Danach erfolgt ein plötzlicher Stopp und eine Exponentialkurve wird elektronisch abgegriffen. Der Mikrocomputer mißt die Fläche unter der Exponentialkurve über 10s aus und gibt diesen Wert als Maß der Erythrozytenaggregation an.

4. Hämatokrit mit dem Coulter-Counter

5. pH-Wert der Suspension

6. Osmolalität des Suspensionsmediums mit dem Osmometer (Gonotec, Berlin)

*) Vertrieb: Fa. Artesan, Lüchow

Tab. 2: Rheologische Ergebnisse nach Inkubation mit verschiedenen Molkonzentrationen Magnesiumaspartat

Mg.-Konzentration	Slope 80 % ($\mu\text{l/s}$)	T 50 (s)	Erythr.-Aggr.	Osmolalität (mmol/kg)	pH-Wert	H ₂ O ₂ (l/l)
Leerwert	10,71 \pm 1,47	20,0 \pm 8,63	19,28 \pm 0,32	299,4 \pm 1,9	7,39 \pm 0,03	42,10 \pm 7,9
10 ⁻⁴ Mol/ml	14,21 \pm 2,91	6,8 \pm 5,29	17,32 \pm 0,42	299,0 \pm 1,9	7,39 \pm 0,02	42,70 \pm 8,1
10 ⁻⁵ Mol/ml	14,83 \pm 2,14 §	7,9 \pm 4,73	19,60 \pm 0,39	298,8 \pm 2,6	7,39 \pm 0,03	43,7 \pm 7,8
10 ⁻⁶ Mol/ml	15,56 \pm 3,20 §	9,5 \pm 8,17	20,58 \pm 0,46	298,6 \pm 1,1	7,39 \pm 0,02	44,40 \pm 8,8
10 ⁻⁷ Mol/ml	11,94 \pm 3,24	23,7 \pm 10,60	21,21 \pm 0,46	298,8 \pm 1,6	7,39 \pm 0,02	42,40 \pm 10,4
10 ⁻⁸ Mol/ml	10,78 \pm 1,89	20,3 \pm 8,3	22,70 \pm 0,44	298,5 \pm 1,7	7,40 \pm 0,02	46,50 \pm 11,8

Erklärung der Symbole: Slope 80 %: Erythrozytenfließfähigkeit durch 25 μm Porenfilter, nachdem 20 % der Erythrozytensuspension durchgeflossen sind. T 50: Zeit in s, in der 50 % der Suspension durchgeflossen sind. H₂O₂: Wassergehalt der Erythrozyten.

§ = p > 0,01

Tab. 3: Hämorheologische Parameter unter einer kontinuierlichen Magnesiumsulfat-therapie (2 g/h) bei 12 Patientinnen mit schwerer Gestose

Parameter	Leerwert	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
Hämatokrit (%)	38,4 \pm 4,0	33,8 \pm 2,0	31,5 \pm 3,1	30,9 \pm 2,1	29,5 \pm 2,9	30,1 \pm 4,3	30,4 \pm 1,3
Ery.Aggreg. (-)	29,8 \pm 9,9	24,8 \pm 8,9	21,9 \pm 6,5	21,7 \pm 6,9	22,1 \pm 5,9	23,2 \pm 5,9	22,8 \pm 4,3
Ery.fließf. ($\mu\text{l/s}$)	6,0 \pm 4,3	9,3 \pm 7,1	7,9 \pm 6,5	10,1 \pm 6,7	9,3 \pm 7,1	10,8 \pm 9,1	15,1 \pm 8,1
Magnesium (mmol/l)	0,93 \pm 0,22	3,16 \pm 0,4	3,26 \pm 0,7	3,44 \pm 0,47	3,17 \pm 0,48	3,05 \pm 0,6	3,09 \pm 0,7

7. Messung des Wassergehaltes der Erythrozyten nach Cook [4],

wobei die Differenz zwischen Naß- und Trockengewicht einer normierten Suspension zugrundegelegt wurde.

8. Messung der Magnesiumkonzentrationen im Serum durch Atomabsorptionsspektrometrie.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse.

Ergebnisse

Unter hohen externen Magnesiumkonzentrationen von 10⁻⁴ bis 10⁻⁶ Mol/ml fanden wir eine signifikante Verbesserung der Erythrozytenflexibilität (Tab. 2). Die Erythrozytenaggregation änderte sich bei gleichen Molkonzentrationen nicht. Wir sahen ebenfalls keine Veränderungen der Suspensionsosmolalität und des pH-Wertes des Mediums. Da sich der Wassergehalt der Erythrozyten während der Inkuba-

tion nicht änderte, spielen auch Formveränderungen keine Rolle. Die bei den 12 schweren Gestosen gefundenen Magnesiumspiegel lagen im Durchschnitt bei 0,93 mmol/l. Durch die kontinuierliche Infusion von 2 g MgSO₄/h erhöhte sich die Konzentration auf Werte zwischen 3,05 und 3,5 mmol/l. Die Schwankungen über durchschnittlich 6 Tage waren dabei gering (Tab. 3). Auch in vitro verbesserte sich die Erythrozytenfließrate von 6,03 μs auf Werte zwischen 9 und 15 μs nach 4–6 Tagen kontinuierlicher Infusion. Das Absinken des Hämatokrit und der Erythrozytenaggregation beruht auf der zusätzlichen Hämodilution mit Humanalbumin (n = 5), Hydroxyäthylstärke (n = 3) und niedermolekularem Dextran (n = 2). Nur 2 Patientinnen erhielten keine Hämodilution, weil es sich um eine hypervolämische Gestose und zum anderen um eine Verbrauchskoagulopathie bei vorzeitiger Plazentalösung handelte.

Diskussion

Hohe Magnesiumkonzentrationen in der Umgebung der Erythrozyten verbessern deren Verformbarkeit. Geht man von der physiologischen Mg-Konzentration von ca. 1 mmol/l aus, so entsprechen dies 10⁻⁶ und 10⁻⁵ Mol/ml bei unseren in-vitro-Ver suchen. Die Erythrozytenfließfähigkeit bei den Gestosepatientinnen war mit 6,03 $\mu\text{l/s}$ gegenüber den Normwerten von ca. 12 $\mu\text{l/s}$ erniedrigt. Gleichzeitig lagen eine Hämokonzentration und eine Erhöhung der Erythrozytenaggregation vor. Auch bei der sehr uneinheitlichen Zusammensetzung des Patientengutes kam es zur Verbesserung der Fließfähigkeit der Erythrozyten. Die Ursachen dafür sind zur Zeit noch spekulativ.

Diskutiert wird ein Mechanismus, wie er bei den Betamimetika auftritt. Nach Garbers [6] verursachten Magnesiumionen eine Stimulation des zyklischen AMP. Nach Sze [12] und Brown [3] bewirkt die Gegenwart von Magne-

sium eine Hemmung der Kalziumakkumulation im Erythrozyten, die wiederum eine Reduktion der Membranflexibilität hervorruft. Da nach Sager [10] humane Erythrozyten β_2 -Rezeptoren besitzen, bewirkt eine Stimulation der Adenylzyklase via cAMP eine Phosphorylierung der Membranproteine. Sie Spektrinphosphorylierung wiederum ist eng mit der Membrandeformation der Erythrozyten verbunden [11]. Somit dürfte die extraerythrozytäre Mg-Wirkung über eine Veränderung des Kalziumgleichgewichtes einsetzen. Die hypoxische Schädigung des Erythrozyten führt zur Verminderung des intrazellulären Mg-Gehaltes und zum Anstieg des Kalziums. La Celle [8] hat diese Untersuchungen an 90 Tage alten Erythrozyten durchgeführt und fand einen Mg-Gehalt von $1.8 \pm 0.3 \times 10^{-16}$ M/cell und eine Verminderung der Verformbarkeit. Gleichzeitig konnte er durch Zugabe von 10^{-3} Mol $MgCl_2$ die negativen Auswirkungen von externen $CaCl_2$ auf die Erythrozytenflexibilität verhindern.

Damit hat das Magnesium neben der Antidepressoraktivität [7] auch einen Einfluß auf die Verformbarkeit der Erythrozyten und kann die Fluidität des Blutes verbessern.

Literatur

- [1] *Altura, B. M., B. T. Altura*: Magnesium ions and contractions of vascular smooth muscle relationship to some vascular diseases. *Federation Proc.* **40** (1981) 2672–2679.
- [2] *Altura, B. M., B. T. Altura*: Magnesium and contraction of arterial smooth muscle. *Microvasc. Res.* **7** (1974) 145–155.
- [3] *Brown, A. M.*: Evidence for a magnesium-and ATP-dependent Calcium extrusion pump in dog erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* **554** (1979) 195–203.
- [4] *Cook, J. S.*: Nonsolvent water in human erythrocytes. *J. Gen. Physiol.* **50** (1967) 1311–1320.
- [5] *Garn, S. M., S. A. Ridella, A. S. Petzold, F. Falkner*: Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Seminars in Perinatology* **5** (1981) 155–162.
- [6] *Garbers, D. L., R. A. Johnson*: Metal and metal-ATP interactions with brain and cardiac adenylate cyclase. *Biol. Chem.* **250** (1975) 8449–8456.
- [7] *Lee, M. I., H. M. Todd, A. Bowe*: The effect of magnesium sulfate infusion on blood pressure and vascular responsiveness during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **149** (1984) 705–708.
- [8] *La Celle, P. L.*: Alterations of membrane deformability in hemolytic anemias. *Seminars in Hematol.* **7** (1970) 355–371.
- [9] *Murphy, J. F., J. O. Riordon, R. G. Newcombe, E. C. Coles, J. F. Pearson*: Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet I* (1986) 992–994.
- [10] *Sager, G., S. Jacobsen*: Plasma-dependent adrenergic ligand-binding to human erythrocytes. *Biochim. Pharmacol.* **28** (1979) 2167–2173.
- [11] *Shohet, S. B.*: Spectrin and spherocytosis. *N. Engl. J. Med.* **306** (1982) 1170–1171.
- [12] *Sze, H., A. K. Solomon*: Calcium-induced potassium pathway in sided erythrocyte membran vesicles. *Biochim. Biophys. Acta* **554** (1979) 180–194.
- [13] *Turlapaty, P. D. M., B. M. Altura*: Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* **208** (1980) 198–200.

(Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. Lothar Heilmann, Zentrum für Frauenheilkunde, Universität Essen, Hufelandstr. 55, 4300 Essen 1)