

## Klinisch-chemische Überwachungsparameter in Serum und Urin bei Langzeitinfusion von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid und Fenoterol

V. Jaspers <sup>1)</sup>, L. Spätling <sup>2)</sup>, F. Fallenstein <sup>1)</sup>

### Zusammenfassung

Bei 23 Patientinnen werden die Effekte einer intravenösen Gabe von Fenoterol und Mg-asp-HCl auf Elektrolyte, Nierenparameter und Hormone der fetoplazentaren Einheit in Serum und Urin untersucht. Mg und Cl werden vermehrt renal ausgeschieden; im Serum zeigt nur Mg bis Tag 4 einen Anstieg. Die hierdurch bedingte Parathormonhemmung kann die vorübergehenden Änderungen der Ca- und P-Spiegel erklären. Die übrigen Veränderungen lassen sich auf die wasserretinierende Wirkung des Fenoterol zurückführen.

Wegen der kardioprotektiven und schwangerschaftsunterstützenden Wirkung wird Mg als Zusatz zur Fenoteroltherapie empfohlen.

### Summary

In 23 patients the effects of intravenous treatment with fenoterol and Mg-asp-HCl on electrolytes, kidney parameters and hormones of the fetoplacental unit were examined in serum and urine. Renal excretion of Mg and Cl was raised, but only Mg showed an increase in serum level until day 4, which may lead to an inhibition of parathormone. This can explain the transitory changes of calcium and phosphat levels. The other alterations can be caused by the water retaining influence of fenoterol.

Because of its positive effects on the heart and the pregnancy magnesium is recommended as an additional drug in the treatment with fenoterol.

### Résumé

On a étudié les effets d'une administration intraveineuse de fénotérol et de Mg-asp-HCl sur les taux d'électrolytes, les paramètres de la fonction rénale et les

hormones foeto-placentaires dans le sang et les urines de 23 patientes. L'excrétion rénale de Mg et de Cl a augmenté, mais seule l'augmentation de la magnésémie s'est maintenue jusqu'au 4ème jour. Ce phénomène d'inhibition de l'hormone parathyroïdienne peut expliquer les modifications transitoires des taux de calcium et de phosphore. Les autres altérations ont pu être provoquées par la rétention hydrique due au fénotérol.

Grâce à son effet cardioprotecteur et son action bénéfique pendant la grossesse, le magnésium est recommandé comme traitement adjuvant du fénotérol.

### Einleitung

In der Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit hat neben der Gabe von  $\beta$ -Sympathikomimetika — in Deutschland an erster Stelle Fenoterol\* — die orale und intravenöse Behandlung mit Magnesium zunehmende Bedeutung erlangt. Für seine wehenhemmende Wirkung spielt nicht nur sein direkter Kalziumantagonismus eine Rolle, wie dies z. B. bei der Eklampsiebehandlung schon lange genutzt wird [5], sondern es erfolgt außerdem ein Eingriff auf zellulärer Ebene als Ausgleich eines eventuellen Elektrolytungleichgewichtes. Hierauf können die weitreichenden Wirkungen auch oraler Magnesiumgaben zurückgeführt werden. In einer Doppelblindstudie [8] konnte gezeigt werden, daß Schwangere bei regelmäßiger Einnahme von 15 mmol Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid (Mg-

asp-HCl\*\* pro die über die gesamte Schwangerschaft im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei einer verlängerten Schwangerschaftsdauer seltener vorzeitige Wehen sowie eine geringere kindliche und mütterliche Morbidität aufwiesen. Die Frühgeburtsrate (Kinder unter 2500 g) sank gegenüber der Kontrollgruppe von 8,2 auf 2,8 %. Da Magnesium außerdem eine kardioprotektive Wirkung hat [1], bietet es sich als Ergänzung zur potentiell kardiotoxischen Wehenhemmung mit Fenoterol an [7].

In der folgenden Studie werden daher die Effekte einer Therapie mit Mg-asp-HCl und Fenoterol auf die Serum- und Urinspiegel von Elektrolyten, Nierenparameter und Hormonen der fetoplazentaren Einheit untersucht.

### Material und Methode

Aufgenommen in die Studie wurden 23 Patientinnen, die wegen vorzeitiger Wehentätigkeit eine intravenöse Fenoteroltherapie benötigten. Die Parameter Alter, Gravidität, Parität, Schwangerschaftsalter bei Therapiebeginn sowie die Therapiedauer und die zugeführten Mengen an Magnesium und Fenoterol sind in Tabelle 1 aufgeführt.

1) Universitäts-Frauenklinik Bochum/Marienhospital Herne, Hölkeskamp-ring 40, D-4690 Herne 1

2) Universitäts-Frauenklinik Zürich, Frauenklinikstraße 10, CH-8091 Zürich

\* Partusisten®, Boehringer, Ingelheim (D)

\*\* Magnesiocard®, Verla Pharm, Tutzing (D)

# Klinisch-chemische Überwachungsparameter in Serum und Urin bei Langzeitfusion von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid und Fenoterol

Tab. 1

n = 23	Median	Minimum	Maximum
Alter	27	18	44
Gravidität	2	0	5
Parität	1	0	2
SSW bei Therapiebeginn	31,2	21,0	33,9
Behandlungsdauer (Wochen)	1,1	0,2	10,3
Magnesiummenge (mmol)	300	60	2880
Betamimetikummenge (mg)	19,5	5	109

Tab. 2

Parameter	Serum				Urin		
	Tag versus	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 2	Tag 4	Tag 8
Magnesium	0	+++	+++	+	++	++	++
	2					+	
	4						
Kalzium	0	++	++				
	2		+				
	4						
Kalium	0		++	+	-		
	2		++	+		++	+
	4						
Natrium	0				-	+	
	2					++	
	4						
Phosphat	0				--		
	2						
	4						
Chlor	0		-			++	
	2					+++	
	4						
Kreatinin	0		-				
	2						
	4						
Harnstoff	0	--			-		
	2		++			+	
	4			+			
Östriol	0	-					
	2						
	4						
HPL	0						
	2						
	4						
Urinmenge	0				+	+++	+
	2					+	
	4						

Signifikanz p < 0,05      Anstieg    +      Abfall    -  
 p < 0,01                    ++                    --  
 p < 0,001                    +++                    ---

2 mg Partusisten wurden in 500 ml 5 %-Laevulose verdünnt; die Therapie begann mit 2 µg/min (= 30 ml pro Stunde). Der Infusion wurde Mg-asp-HCl zugefügt, so daß die Patienten 40 mmol pro die erhielten.

Untersucht wurden die Elektrolyte Magnesium, Kalzium, Kalium, Natrium, Chlorid, Phosphat, außerdem Harnstoff und Kreatinin als Nierenparameter sowie Östriol und Human Placental Lactogen (HPL) als Funk-

tionszeichen der fetoplazentaren Einheit. Die Bestimmungen erfolgten in Serum und Urin am 2., 4. und 8. Tag nach Therapiebeginn, im Serum auch vor Therapie. Die Hormone wurden nur im Serum gemessen.

Als Kontrollgruppe für die Urinwerte dienten 7 gesunde Schwangere, die außer Eisen keine Therapie erhielten. Der Median für ihr Alter lag bei 26 Jahren, für die Gravidität bei 2, für die Parität bei 1 und für das Schwangerschaftsalter bei 33 Wochen. Diese Werte unterschieden sich statistisch nicht von denen der Therapiegruppe.

Die Bestimmung des Magnesiums und Kalziums wurden mit der Atomabsorptionsphotospektrometrie durchgeführt, die Hormonbestimmungen mit Radioimmunoassays. Die übrigen Untersuchungen erfolgten mit Standardverfahren der klinischen Chemie.

Zum Vergleich der Daten wurde der gepaarte und ungepaarte U-Test nach *Wilcoxon*, *Mann* und *Whitney* angewendet.

## Ergebnisse

In den Abbildungen 1 bis 11 sind die Minimal- und Maximalwerte sowie die 25., 50. und 75. Perzentile dargestellt. Die signifikanten Veränderungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Es ergaben sich folgende statistisch signifikante Änderungen, die anhand der Mediane besprochen werden:

Magnesium (Abb. 1) steigt im Serum von 0,78 auf 0,94 mmol/l an (Tag 2). Es verbleibt auf diesem Niveau. Parallel dazu verläuft der Anstieg der Urinausscheidung von 5 auf 26,6 (Tag 2) bzw. 35,5 mmol/d (Tag 4).

Kalzium (Abb. 2) fällt im Serum von 2,19 auf 2,09 (Tag 2) bzw. 2,13 mmol/l (Tag 4), um an Tag 8 mit 2,17 wieder den Ausgangswert zu erreichen. Die Urinaus-

# Klinisch-chemische Überwachungsparameter in Serum und Urin bei Langzeitfusion von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid und Fenoterol

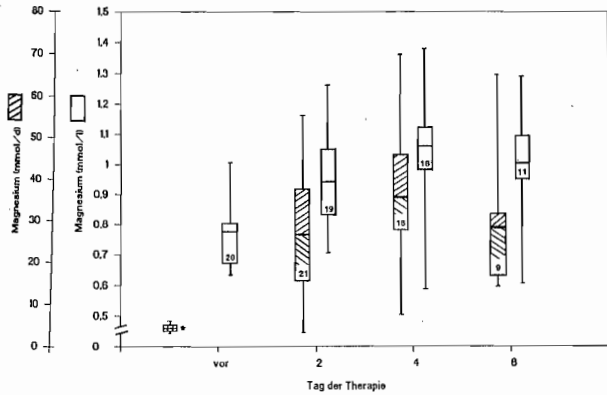


Abb. 1: Magnesium in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

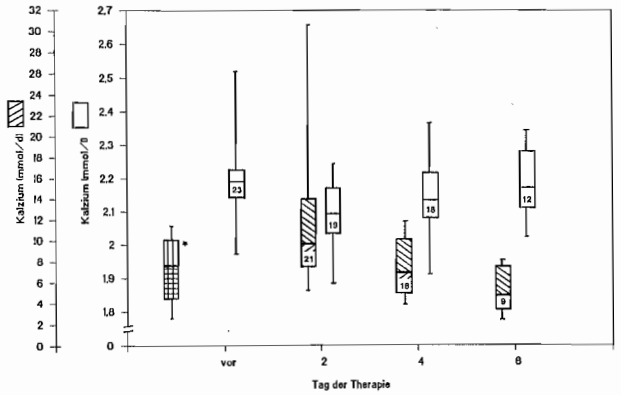


Abb. 2: Kalzium in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

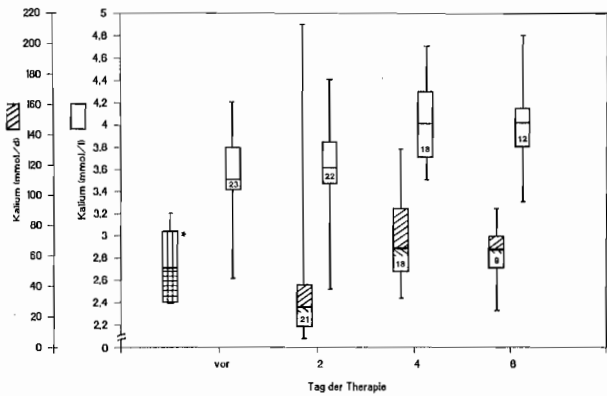


Abb. 3: Kalium in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

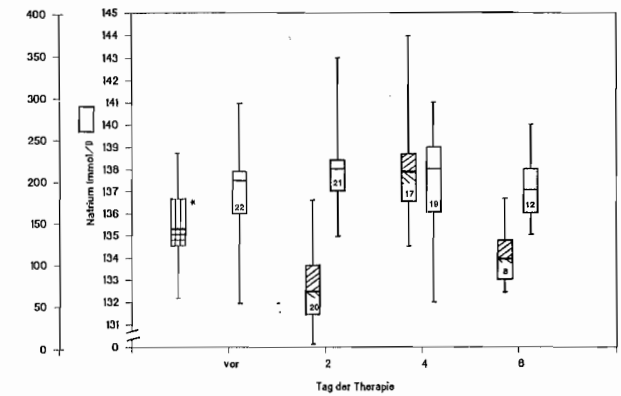


Abb. 4: Natrium in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

scheidung sinkt von 9,7 mmol/d an Tag 2 wieder in den Ausgangsbereich (Tag 0: 7,4; Tag 4: 7,0 mmol/d).

Für Kalium (Abb. 3) findet sich ein Anstieg im Serum von 3,6 (Tag 2) auf 4,0 mmol/l (Tag 4), die Ausscheidung im Urin fällt an Tag 2 vorübergehend auf 27 mmol/d gegenüber 57 (Tag 0) bzw. 65 mmol/d an Tag 4 und 8 ab.

Natrium (Abb. 4) bleibt im Serum unverändert. Im Urin sinkt die Ausscheidung von 141 auf 66,5 mmol/d (Tag 2), um an Tag 4 mit 212 mmol/d deutlich anzu-

steigen (Tag 8: 105,5 mmol/d).

Chlor (Abb. 5) zeigt im Serum einen nicht signifikanten leichten Abfall, im Urin einen parallelen Verlauf zum Natrium.

Phosphat (Abb. 6) bleibt im Serum ohne signifikante Veränderung. Im Urin sinkt es von 27,7 auf 15 mmol/d an Tag 2. Der folgende Anstieg ist nicht signifikant.

Für Kreatinin (Abb. 7) findet sich bei unveränderten Urinwerten an Tag 4 im Serum ein leichter Abfall von 64 auf 60 mmol/l.

Harnstoff (Abb. 8) sinkt im Se-

rum auf 2,15 (Tag 2) bzw. 2,1 (Tag 4) gegenüber 2,6 mmol/l an Tag 0 und 8. Im Urin steigt er nach einem Abfall von 272 auf 205 (Tag 2) und 207 (Tag 8) auf 234,5 mmol/d an Tag 4.

Östriol (Abb. 9) fällt von 23 auf 15,5 nmol/l (Tag 2). An Tag 4 (24,5 nmol/l) und 8 (29 nmol/l) liegt es wieder über dem Ausgangswert.

HPL (Abb. 10) bleibt unverändert.

Die Urinmenge (Abb. 11) steigt bis Tag 4 von 1,2 auf 2,4 l/d an.

Außer den bekannten Beschwerden unter Betamimetikatherapie

# Klinisch-chemische Überwachungsparameter in Serum und Urin bei Langzeitfusion von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid und Fenoterol

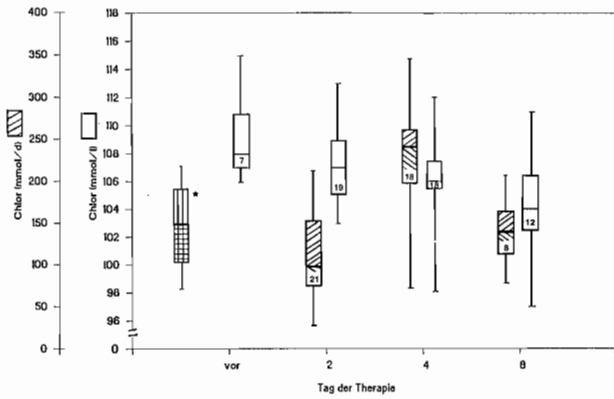


Abb 5: Chlor in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 6)

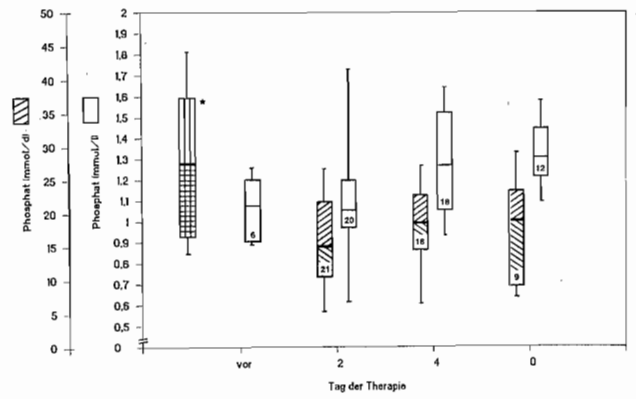


Abb 6: Phosphat in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

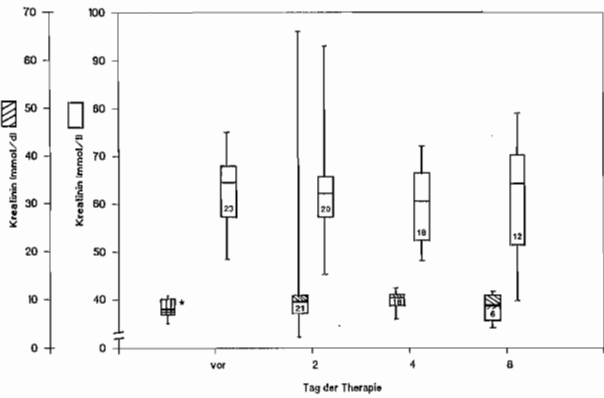


Abb 7: Kreatinin in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

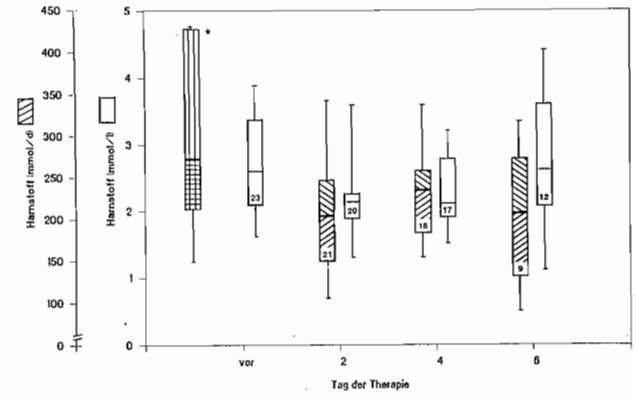


Abb 8: Harnstoff in Serum (unschraffiert) und Urin (schraffiert) im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

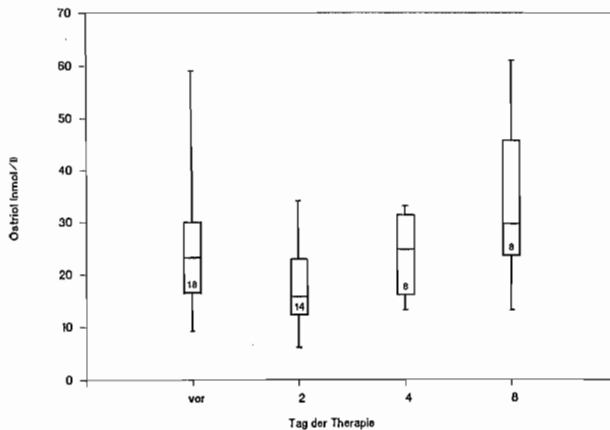


Abb 9: Östriol im Serum im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang.

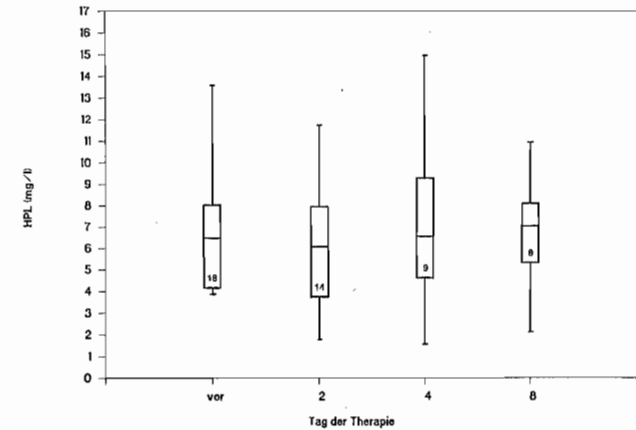


Abb 10: HPL im Serum im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang.

# Klinisch-chemische Überwachungsparameter in Serum und Urin bei Langzeitfusion von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid und Fenoterol

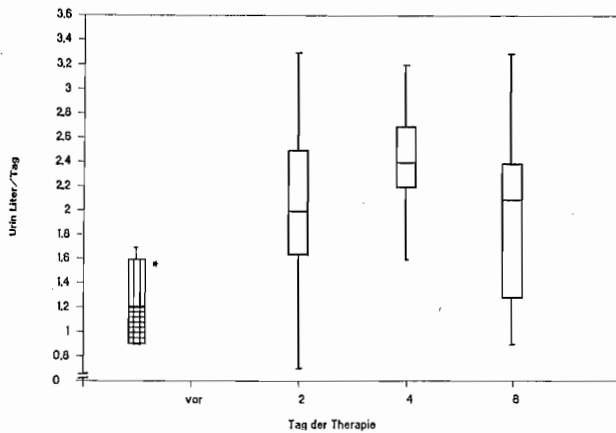


Abb. 11: Urinmenge pro Tag im Verlauf der Therapie mit Fenoterol und Mg-asp-HCl (40 mmol/d) intravenös. Die obere, mittlere und untere Linie der Kästchen entsprechen den 75., 50. und 25. Perzentilen. Zusätzlich sind die Maximal- und Minimalwerte eingezeichnet. Die eingetragenen Zahlen entsprechen dem Stichprobenumfang. (\* Kontrollgruppe, n = 7)

wurden keine kravierenden Nebenwirkungen bei den Patientinnen beobachtet.

## Diskussion

Die wesentlichen beschriebenen Veränderungen werden nicht nur durch das Magnesium, sondern auch durch das Fenoterol hervorgerufen.

Der Magnesiumanstieg auf hochnormale Werte entspricht einer früheren Untersuchung [7], in der nachfolgend ein Abfall gefunden wurde. Dieser kann mit der Steigerung der Magnesiumausscheidung im Zusammenhang stehen, die etwa 25 mmol/d beträgt.

Da an der oberen Normgrenze, führt der erhöhte Magnesium-Spiegel zu einer zumindest vorübergehenden Parathormon-Hemmung [2]. Diese kann den erniedrigten Kalzium-Serumspiegel und die erhöhte Urinausscheidung aufgrund der mangelnden renalen Rückresorption erklären. Die fehlende Parathormon-Hemmung auf die Phosphatrückresorption führt zu geringeren Phosphatwerten im Urin.

Fenoterol stimuliert als Betamimetikum die Reninausschüttung [3]. Über Aldosteron (und die

gleichzeitig erhöhte Sekretion des Antidiuretischen Hormons) kommt es zu einer Wasser- und Natriumretention, die sich erst nach etwa 5 Tagen wieder normalisiert. An Tag 4 steigt daher die Ausscheidung von Natrium und — damit verbunden — von Chlorid ebenso wie die Urin-

menge an. Letztere wird auch durch die erhöhte Flüssigkeitszufuhr mitbeeinflusst, die Folge der Infusionen und des Fenoterolbedingt gesteigerten Durstes [4] ist.

Harnstoff als osmotisch wichtiger Urinbestandteil wird entsprechend der Nierenfunktion zunächst vermindert, dann ab Tag 4 wieder vermehrt ausgeschieden. Über die Serumspiegel lassen sich aufgrund der Abhängigkeit insbesondere von der Proteinaufnahme keine weiteren Aussagen machen.

Ab Tag 2 werden bei parallelem Verlauf durchschnittlich 32 mmol/d mehr Chlorid als Natrium ausgeschieden. Die aufgenommenen 40 mmol/d Chlorid des Mg-asp-HCl werden damit weitgehend renal eliminiert. Auch im Serum ist keine Akkumulation zu beobachten.

Unter Fenoterol wird, wie auch in dieser Studie, aufgrund der reininbedingt eingeschränkten Nierenausscheidung eine verminderte Kaliumausscheidung beobachtet [4]. Als Ursache für den leichten Anstieg des Serumkaliums an Tag 4 kann eine erhöhte renale Resorption wegen des vermehrt ausgeschiedenen Natriums diskutiert werden.

Der dem normalen Schwangerschaftsverlauf entsprechende Anstieg von Östriol und HPL zwischen Tag 0 und 8 kann prognostisch nicht gewertet werden. 15 der 23 Patientinnen erhielten zur fetalen Lungenreifeung Betamethason-Natriumphosphat\* (24 mg).

Der hierdurch bedingte vorübergehende Abfall des Östriol ist ein bekanntes Phänomen [6].

Auch bei langfristiger Gabe von Mg-asp-HCl in der Schwangerschaft traten keine gravierenden Nebenwirkungen bei Mutter oder Kind auf [8].

Unter der Therapie mit Mg-asp-HCl und Fenoterol treten bei guter klinischer Verträglichkeit neben den bekannten Fenoterolwirkungen keine wesentlichen Änderungen bei Elektrolyten, Nierenparametern oder Hormonen der fetoplazentaren Einheit auf. Bei Anhebung des Magnesium auf hochnormale Werte wird eine Akkumulation des Chlorid durch eine vermehrte renale Exkretion vermieden.

Bei den bekannten kardioprotektiven und schwangerschaftsunterstützenden Eigenschaften des Magnesiums kann seine intravenöse Gabe als Zusatz zur Fenoteroltherapie empfohlen werden.

## Danksagungen

Wir danken Frau Dr. U. Leifert, Herne, für die Hilfe bei der Beschaffung der Kontrollurine und Frau Weine, Forschungsabteilung der Universitäts-Frauenklinik Bochum/Herne, für die Erstellung der Graphiken. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Clasen, Universität Stuttgart-Hohenheim, für die Durchführung der Magnesium- und Kalzium-Bestimmungen in der Kontrollgruppe.

\* Celestone®, Essex Chemie, Luzern (CH)

# Klinisch-chemische Überwachungsparameter in Serum und Urin bei Langzeitfusion von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid und Fenoterol

## Literatur

- [1] *Classen, H. G.*: Der Einfluß des aktuellen Magnesium-Status auf die Entwicklung von Streßulzera und Herzmuskelnekrosen. *Fortschr. Med.* **99** (1981) 1303.
- [2] *Cohn, D., R. MacGregor*: The biosynthesis, intracellular processing, and secretion of parathormone. *Endocr. Rev.* **2** (1981) 1.
- [3] *Grospietsch, G., M. Fenske, J. Girndt, E. Uhlich, W. Kuhn*: The renin-angiotensin-aldosterone system, antidiuretic hormone levels and water balance under tocolytic therapy with fenoterol and verapamil. *Int. J. Gynec. Obstet.* **17** (1980) 590.
- [4] *Grospietsch, G.*: Tokolysebedingte Probleme: Klinische Aspekte. In: *Grospietsch, G., W. Kuhn* (Ed.): Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme Verlag, Stuttgart — New York 1983, S. 156.
- [5] *Pritchard, J., S. Pritchard*: Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynec.* **123** (1975) 543.
- [6] *Reck, G., A. Klein, M. Breckwoldt*: Untersuchungen zur Regulation der fetoplazentaren Einheit — 1. Vergleich der suppressiven Wirkung von Cortisol und Cortison auf die Östriol-synthese. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **48** (1988) 33.
- [7] *Spätling, L.*: Magnesiumzusatztherapie zur Tokolyse: Klinisch-chemische Überwachungsparameter. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **44** (1984) 19.
- [8] *Spätling, L., G. Spätling*: Magnesium supplementantion in pregnancy — a double blind study. *Brit. J. Obstet. Gynec.* **95** (1988) 120.

Für die Autoren: Dr. *V. Jaspers*, Universitäts-Frauenklinik Bochum/Herne, Marienhospital Herne, Hölkeskampring 40, D-4690 Herne 1