

## Tokolyse mit Magnesium, Hexoprenalin-Metoprolol und Diltiazem

Beurteilung der kardiotoxischen Nebenwirkungen mit Hilfe des herzspezifischen Troponin-T

W. Lechner, E. Artner-Dworzak<sup>1</sup>, E. Sölder et al.

### Zusammenfassung

Die Kardiotoxizität verschiedener Tokolyse-schemata wurde mit Hilfe eines neuen, herzspezifischen Markers, des Troponin-T, überprüft. Dabei zeigte sich, daß bei der Tokolyse mit Hexoprenalin/Metoprolol und Magnesium keine Veränderung 2, 6 und 12 Stunden nach Beginn der Tokolyse gegenüber dem Ausgangswert festzustellen war. Dagegen fand sich unter dem Kalziumantagonisten Diltiazem ein signifikant niedrigerer Sechsstundenwert. Der Mittelwertvergleich der verschiedenen Tokolyse-schemata untereinander ergab einen deutlichen Anstieg der Troponin-T-Werte im Zeitraum von 2–6 Stunden für das Betamimetikum Hexoprenalin/Metoprolol, während sich unter Magnesium und noch stärker unter Diltiazem ein wiederum signifikanter Abfall zeigte. Im Zeitraum von 6–12 Stunden verringerte sich der Unterschied zwischen den drei Gruppen wieder, die Werte für Diltiazem lagen jedoch signifikant niedriger als die von Hexoprenalin/Metoprolol. Wir betrachten diese Untersuchungen als einen weiteren Hinweis für die Überlegenheit von Kalziumantagonisten gegenüber Betamimetika bei der Tokolyse.

### Summary

Cardiotoxicity of different tocolytic managements was determined by means of a recently developed cardiospecific marker, Troponin-T. When Hexoprenalin/Metoprolol and Magnesium was used, no change could be demonstrated 2, 6 and 12 hours after beginning of tocolysis. On the other side, when the calcium antagonist Diltiazem was used, a significantly lower value was measured 6 hours after beginning of the tocolysis. When the means of the different tocolytic managements were compared, an impressive increase of the Troponin-T values could be shown from 2 to 6 hours for the betamimetic-agent Hexoprenalin/Metoprolol. In contrast the values concerning Magnesium and, even more impressive, Diltiazem exhibited a significant decrease. When the time from 6 to 12 hours was regarded, the difference between the three groups decreased, the values for Diltiazem being significantly lower compared to those of Hexoprenalin/Metoprolol. In our opinion these investigations are a further sign towards the superiority of natural and synthetic calcium antagonists compared to betamimetics for tocolytic purposes.

### Résumé

Les effets cardiotoxiques, de différents régimes de tokolyse, ont été étudiés à l'aide d'un nouveau marqueur spécifique, la Troponine-T. Aucun changement par rapport aux concentrations initiales a pu être constaté après une durée de traitement de 2, 6 et 12 heures avec l'hexoprénalin/métoprolol ainsi qu'avec le magnésium. Par contre pour le traitement avec le diltiazem, antagoniste du calcium, des concentrations significativement plus basses ont été observées après 6 heures. La comparaison des valeurs moyennes obtenues pour les différents régimes montre d'une part une hausse considérable des concentrations de la Troponine-T après 6 heures de traitement avec le  $\beta$ -stimulant hexoprénalin/métoprolol; et d'autre part une baisse significative des valeurs pour les deux agents tocolitiques: le magnésium et le diltiazem. Pour ce dernier la baisse fut la plus prononcée. Mais pendant l'intervalle de 6 à 12 heures une nette réduction des différences entre les 3 régimes a pu être observée. Néanmoins les concentrations déterminées pour le collectif «diltiazem» restent significativement plus basses que celles déterminées pour le collectif «hexoprénalin/métoprolol». Ces résultats démontrent que les antagonistes du calcium, synthétiques ou naturels sont supérieurs aux  $\beta$ -stimulants en tant qu'agents tocolytiques.

### Einleitung

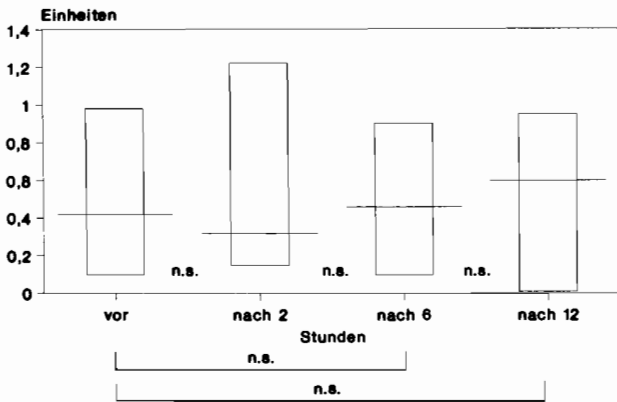
Das Auftreten von Myokardnekrosen gehört neben dem Lungenödem zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen

<sup>1</sup> Inst. f. Med. Chemie der Universität Innsbruck  
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Wachter).

gen bei der Tokolyse mit Beta-Sympathikomimetika. Bereits 1959 wurden von Rona und Mitarb. [1] infarktähnliche Myokardläsionen unter Isoproterenol bei der Ratte beschrieben. Auch beim Menschen wurde im Zusammenhang mit hochdosierter Tokolyse über Myolysen, Kernuntergängen

und eine feintropfige Verfettung des Herzmuskels berichtet [2]. Im EKG fanden sich Schenkelblockbilder, ST-Senkungen, T-Abflachungen und polytope ventrikuläre Extrasystolen [3]. Soweit diese Veränderungen diagnostiziert werden, führen sie häufig zum Absetzen der Tokolyse

**Troponin T unter Magnesium**  
(Median, 10. u. 90. Perzentile)



**Troponin T unter Hexoprenalin-Metoprolol**  
(Median, 10. u. 90. Perzentile)

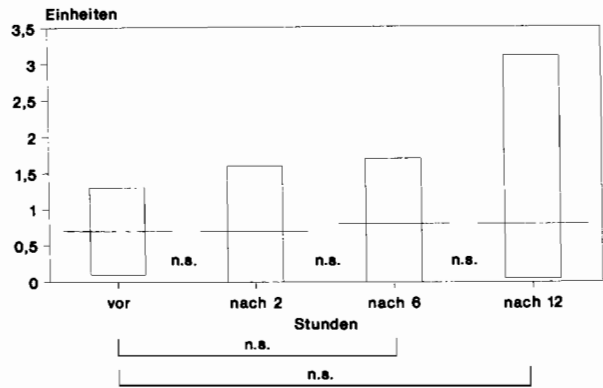


Abb. 2

**Troponin T unter Diltiazem**  
(Median, 10. u. 90. Perzentile)

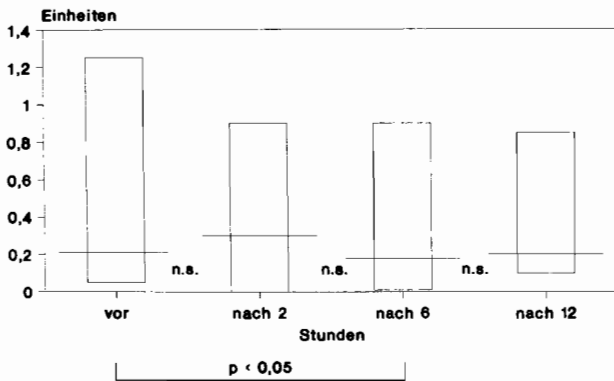


Abb. 3

wendet wurden [7]. Seit kurzem steht in der Bestimmung des herzmuskelspezifischen Troponin-T (TnT) mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers eine Methode zur Verfügung [8], die an Spezifität, Sensitivität sowie positiver und negativer Prädiktivität von Myokardnekrosen alle bisher bekannten Parameter in den

Das Verhalten des TnT-Spiegels wurde sowohl im zeitlichen Verlauf innerhalb der einzelnen Gruppe als auch unter den Gruppen untereinander mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Summentests verglichen. Zum Vergleich von Mittelwertsunterschieden zwischen den Behandlungsgruppen diente der zweiseitige t-Test für unverbundene Stichproben.

EDTA-Plasma wurde in Sarstedt-Röhrchen unmittelbar nach der Blutabnahme präpariert und anschließend bei  $-20^{\circ}$  gefroren und gelagert bis zur Bestimmung. Unter diesen Bedingungen ist TnT stabil ohne jeden Abfall für mindestens drei Monate.

**TnT-Assay:**

Ein enzymgebundener immunoabsorbant assay (ELISA) wurde verwendet, der von Katus entwickelt wurde und von Böhlinger Mannheim vertrieben wird [4]. Dieser Test ist ein sogenannter Sandwichassay mit herzspezifischen polyklonalen Antikörpern, die an Polyvinylchlorid gebundene Teströhrchen gebunden sind, wozu ein peroxidasemarkierter monoklonaler Antikörper hinzugegeben wird. Das gebundene TnT wurde in einem Spektrofotometer bei einer Wellenlänge von 405 Nanometer gemessen. Die Kreuzreaktivität mit Skelett-TnT war 1 %.

**Ergebnisse**

1. Longitudinale Untersuchungen: Im allgemeinen ergab sich bei allen drei Tokolyse-schemata kein signifi-

mit dem Resultat der Geburt eines unreifen Kindes.

In zahlreichen Arbeiten wurde das Verhalten herzspezifischer Laborparameter unter der Tokolyse mit Betasympathikomimetika untersucht. Wir selbst konnten bei der Tokolyse mit Ritotrin und Verapamil keine Veränderungen der herzspezifischen CK-MB feststellen [5]. Hingegen erbrachte die wesentlich sensitivere, jedoch unspezifische Untersuchung des Serummyoglobins deutliche Anstiege bei alleiniger Verwendung von Hexoprenalin [6]. Diese Erhöhungen blieben dagegen aus, wenn zur Kardioprotektion der herzspezifischen Betablocker Metoprolol oder der Kalziumantagonist Verapamil ver-

Schatten zu stellen scheint [9].

Es war daher von Interesse, drei gängige Tokolyse-schemata (Hexoprenalin/Metoprolol, Magnesium und den Kalziumantagonisten Diltiazem) mit Hilfe der Bestimmung von TnT auf ihre kardiotoxischen Nebenwirkungen zu untersuchen.

**Methodik und Patienten**

Der TnT-Spiegel im Serum wurde bei insgesamt 27 klinisch herzgesunden Patientinnen jeweils vor Beginn der Tokolyse sowie 2, 6 und 12 Stunden danach bestimmt. 13 Patientinnen gehörten der Gruppe Hexoprenalin/Metoprolol (Hx/M), 8 der Magnesium- und 6 der Diltiazemgruppe an.

## Mittelwerte der Troponin T - Differenzen im Zeitintervall

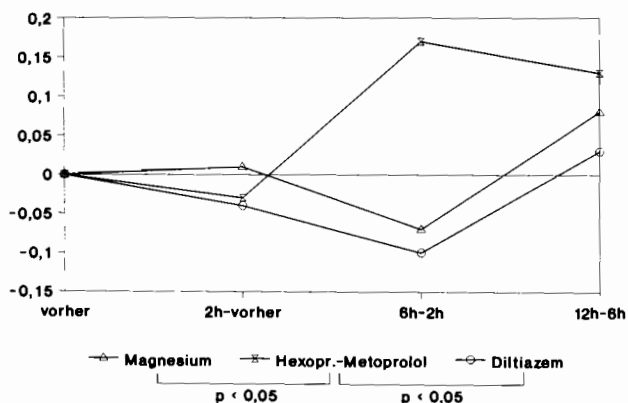


Abb. 4

kanter Unterschied der TnT-Werte vor Beginn der Tokolyse sowie nach 2, 6 und 12 Stunden (Wilcoxon-Rangsummentest). Lediglich unter Diltiazem fand sich nach 6 Stunden ein signifikanter Abfall im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 1-3).

2. Mittelwertvergleich der verschiedenen Tokolyse-schemata untereinander:

a) Der Vergleich der Entwicklung von TnT im Zeitraum zwischen 0 und 2 Stunden ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen.

b) Zeitraum 2-6 Stunden: Hier fand sich ein deutlicher Anstieg der TnT-Werte in der Hx/M-Gruppe, während sich unter Magnesium und noch stärker unter Diltiazem ein Abfall nachweisen ließ. Der Unterschied zwischen den beiden letztgenannten Medikamenten zur Gruppe Hx/M war statistisch signifikant.

c) Zeitraum 6-12 Stunden: Der Unterschied zwischen den drei Gruppen verringerte sich wieder, die Werte blieben jedoch bei Hx/M am höchsten und bei Diltiazem am niedrigsten. Der Magnesiumwert lag in der Mitte. Signifikant war nur mehr der Unterschied zwischen Hx/M und Diltiazem (Abb. 4).

Zusammenfassend ergaben sich also in der longitudinalen Entwicklung der drei Tokolyse-schemata mit Ausnahme von Diltiazem keine statistisch

nachweisbaren Unterschiede. Sehr wohl bestanden solche jedoch zwischen Hx/M und Magnesium, besonders aber zwischen Hx/M und Diltiazem.

## Diskussion

Troponin T gehört zu den myofibrillären Proteinen des quergestreiften Muskels. Diese myofibrillären Proteine sind

Bausteine des kontraktiven Apparates, bei dem sich zwei Myofilamente unterscheiden lassen: 1. das dicke Filament mit dem Bestandteil Myosin und 2. das dünne Filament, welches aus drei verschiedenen Proteinen aufgebaut ist. Troponin ist ein Proteinkomplex, der wiederum aus drei Untereinheiten mit verschiedenen Proteinstrukturen und Funktionen besteht: Troponin T bindet den Troponinkomplex an den Tropomyosinstrang und verbindet die benachbarten Tropomyosinmoleküle. Das Molekulargewicht beträgt 37 000 D. Daneben sind bis jetzt noch Troponin I und Troponin C bekannt, die andere Funktionen besitzen. Herzmuskelspezifisches TnT unterscheidet sich nur in der Aminosäuresequenz von Skelettmuskel-TnT, weshalb es von diesem immunologisch unterschieden werden kann. Beim Untergang von Myokardzellen, wie sie auch unter Tokolyse bekannt sind, wird Troponin T aus der Zelle freigesetzt. Die Halbwertszeit beträgt 120 Minuten, der Normalwert 1 ng/ml [9].

Wir sehen in unseren Untersuchungen einen weiteren Hinweis auf die Überlegenheit von natürlichem (Magnesium) oder synthetischen (Diltiazem) Kalziumantagonisten gegenüber dem bislang verwendeten Beta-Sympathomimetika, was die kardiotoxischen Nebenwirkungen betrifft.

## Literatur

- [1] Bender, H. C. G., Goeckenjan, G., Megu, Ch., Müntefering, H.: Zum mütterlichen Risiko der medikamentösen Tokolyse mit Fenoterol (PartusistenR). *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **37** (1977) 665.
- [2] Junge, H. D., Kords, H., Rodt, Ch.: Mütterliche und fetale EKG-Veränderungen bei Partusisten-Infusion su partu. In: *Perinatale Medizin II*. G. Thieme, Stuttgart 1976.
- [3] Katus, H. A.: Myosinleichtketten: neue Markerproteine für die serologische Infarkt-diagnostik. *Lab. med. II* (1987) 149.
- [4] Katus, H. A., Remppes, A., Looser, S., Hallermeier, K., Scheffold, T., Kübler, W.: Enzyme linked immuno-assay of cardiac Troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **21** (1989) 1349.
- [5] Lechner, W., Dienst, F.: Myokardschäden unter Tokolyse? *Wien. Klin. WoSchr.* **91**, 23 (1979) 798.
- [6] Lechner, W., Dienst, F., Poewe, W., Daxenbichler, G.: Myoglobinstieg unter Tokolyse. *Wien. Klin. WoSchr.* **92**, 14 (1980) 502.
- [7] Lechner, W., Daxenbichler, G.: Myoglobinverhalten unter Hexoprenalin und Betablockade. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **188** (1984) 226.
- [8] Mair, J., Artner-Dworzak, E., Dienst, F., Puschendorf, B.: Troponin T: ein neues Markerprotein für die Herzinfarkt-diagnostik. *Clin. Chem.* **36** (1990), in press.
- [9] Puschendorf, B.: Myoglobin, L-Myosin, atrialer natriuretischer Faktor, cGMP. Neue Parameter für Kardiologische Diagnostik. *Lab. Med.* **12** (1988) 191.
- [10] Rona, R., Chappel, C. I., Balazs, T., Gandry, R.: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* **67** (1959) 443.

(Korrespondenzadresse: Univ. Doz. Dr. Wolfgang Lechner, Univ. Frauenklinik Innsbruck, Anichstr. 35 A, A-6020 Innsbruck)