

Werten des Inzolen-Verlaufs und endet am 5. po Tag bei 6,7 mmol/d.

Die bisher in der Literatur [4] bei chirurgischen Patienten genannten Tagesmengen an ausgeschiedenem Magnesium werden von den hier dargestellten Tagesmengen unter extrakorporaler Zirkulation und forciertes Diurese um ein Mehrfaches übertroffen.

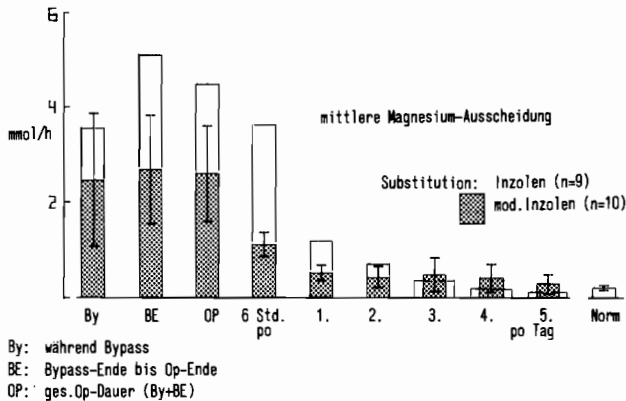


Abb. 7: Mittlere stündliche Mg-Ausscheidung im Harn unter Substitution mit Inzolen bez. mod. Inzolen.

Die mittlere Stundenausscheidung, die ihre maximalen Werte stets zwischen dem Ende der ex-

trakorporalen Zirkulation und dem Operationsende erreicht, ist durch die verminderte Zufuhr nunmehr von 5,1 mmol/h auf 2,7 mmol/h zurückgegangen. Die Spitzenwerte wurden dabei durch die Verwendung der modifizierten Lösung von 7,7 mmol/h auf 3,8 mmol/h reduziert (Abb. 7).

Literatur

- [1] SCHROLL, A., STRUCK, E., SEBENING, F., RICHTER, J., MENGLER, N.: Elektrolytsubstitution in der Herzchirurgie. In: Spurenelemente, Bedeutung ihrer Komplexe für die moderne Medizin. Hrsg. von R. FREY. Schattauer Verlag, Stuttgart 1979.
- [2] STRUCK, E., SEBENING, F.: Störungen des Na, K-Stoffwechsels durch extrakorporale Zirkulation mit Blutverdünnung. K, Mg-Aspartat-Kolloquium 26. 4. 1969 in Düsseldorf.
- [3] SCHROLL, A., STRUCK, E., KECK, R., STIPANOWSKY, H., MENGLER, N., SEBENING, F.: Optimierung der Elektrolytsubstitution insbesondere für Mg beim extrakorporalen Kreislauf mit K, Mg, Zn-Aspartat. 2. Hohenheimer Magnesium-Symposium 28./29. 9. 1978.
- [4] HEROLD, G., STEPHAN, B., MENZEL, T.: Serumspiegel und Urinausscheidung von Zink, Magnesium, Kalzium und Phosphat während der postoperativen parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 5 (1978) 121.

(Anschrift der Verfasser über: Dr. med. Dr. rer. nat. Armin Schröll, Deutsches Herzzentrum, Lothstr. 11, 8000 München 2)

Möglichkeiten zur Basistherapie bei der kardialen Insuffizienz mit verschiedenen Kalium-Magnesium-Kombinationen

Von H. RENKER und A. MÜLLER

Aus den Laboratorien Hausmann AG, St. Gallen

Zusammenfassung

Ein ausreichender intrazellulärer Kalium-Gehalt kann bei bestimmten Kombinationen von Kalium und Magnesium mit einer deutlich kleineren Kalium-Dosis erreicht werden. Solche Kalium-Magnesium-Kombinationen führen damit zu einer Erhöhung der Glykosid-Toleranz, zur Verbesserung der therapeutischen Breite der Herzglykoside und zum „Kalium-Sparphänomen“.

In unseren tierexperimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen bewirkte die Vorbehandlung mit K^+ und Mg^{++} in verschiedenen Kombinationen zueinander eine wesentliche Verlängerung der Lebensdauer der Tiere bei der intravenösen Dauerinfusion von Digitoxin bei gleichzeitiger Erniedrigung des Plasmaspiegels und Erhöhung der total infundierten Menge. In einer weiteren Versuchsordnung war die Toleranz der in den toxischen Bereich erhöhten Dosen von Digito-

xin, Strophanthin und Digoxin bei gleichzeitiger Therapie von Kalium-Magnesium-Kombinationen größer als bei entsprechender Behandlung mit KCl allein.

Summary

With certain combinations of potassium and magnesium a sufficient intracellular potassium level can be reached with a significantly lower potassium dosage. These combinations of potassium and magnesium increase the glycoside-tolerance, improve the therapeutic index of heart glycosides and exert a „potassium saving effect“.

In our investigations on guinea pigs, the pretreatment with various K^+ and Mg^{++} -combinations effected a marked prolongation of the animals life span after continuous intrave-

nous drip infusions of Digitoxin. Simultaneously the plasma levels were decreased although the totally infused quantity was increased. In a further test with increased doses of heart glycosides up to toxic levels, the tolerance was significantly higher in case of simultaneous therapy with Potassium-Magnesium-combinations as compared to a corresponding therapy with simple KCl.

Résumé

Un taux suffisant de potassium intracellulaire peut être atteint avec des doses de potassium significativement réduites avec certaines combinaisons de potassium et de magnésium. Ces combinaisons de potassium et de magnésium augmentent la tolérance des glycosides, améliorent le spectre thérapeutique des glycosides cardiaques et résultent en un «phénomène d'épargne de potassium».

Dans nos investigations d'expériences sur l'animal (cobaye), le prétraitement avec K^+ et Mg^{++} dans divers combinaisons cause une prolongation significative sur la durée de vie des animaux traités intraveineusement avec solution de perfusion (digitoxine) en abaissant simultanément le taux plasmatique et en augmentant la quantité totale administrée. Dans une investigation supplémentaire, la tolérance des doses des glycosides cardiaques augmentées jusqu'au taux toxique était plus haut avec une thérapie simultanée de combinaisons de potassium-magnésium qu'avec un traitement unique de KCl.

* * *

Durch Erzeugung experimenteller Intoxikationen mit Digitalisglykosiden haben wir deren therapeutische Beeinflussbarkeit mit Hilfe von Kalium-Magnesium-Kombinationen tierexperimentell geprüft. GREEF und Mitarbeiter [1] haben in ähnlichen Studien beobachtet, daß die Toxizität von Kalium-Magnesium-Aspartaten an Mäusen und Ratten bei intravenöser Injektion um ungefähr 20 % geringer ist als diejenige von KCl. Dabei wurden Kalium und Magnesium im Molverhältnis 2 : 1 verwendet. Unter Einbezug des physiologischen Verhältnisses von 5,3 mmol Kalium zu 1,11 mmol Magnesium pro Liter Blutplasma — nach SIMON [2] im Gewichtsverhältnis 8 : 1 stellten wir uns in der vorliegenden Studie die Frage, ob weitere Molverhältnisse zwischen Kalium und Magnesium therapeutisch interessant sind. Die Beziehung zwischen Kalium und Magnesium und das ausgeglichene Verhältnis beider Kationen zueinander ist sehr wichtig, denn eine Veränderung der Magnesium-Konzentration verschiebt auch den Kalium-Gehalt. Wir haben daher unsere Untersuchungen auch auf Lösungen ausgedehnt, in welchen Kalium-Magnesium-Aspartat im Mol-Verhältnis 2 : 1 und 6 : 1 festgelegt worden ist. Ferner untersuchten wir ebenfalls

die Kombination von Kaliumchlorid und Magnesium-Aspartat in den gleichen Relationen.

1. Intravenöse Dauerinfusion von Digitoxin an narkotisierten Meerschweinchen

Mit Urethan (1 500 mg/kg ip) narkotisierte Meerschweinchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 250—300 g wurden über die kanülierte Trachea künstlich beatmet, wobei Atemfrequenz und Hubhöhe konstant blieben. Durch Thoraxableitung wurde das Elektrokardiogramm registriert. Nach der Methode von KNAFFL-LENZ erfolgte die Dauerinfusion von 100 μ g/ml tritium-markiertem Digitoxin mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml pro min bis zum Tode. Kurz vor Beginn der Dauerinfusion wurden die nachfolgend beschriebenen Elektrolyte als Vorbehandlung mit 5 ml/kg (1,5 mmol K^+ pro kg) und einer Lösungskonzentration von 0,30 mol K^+ pro l mit der Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml pro min intravenös appliziert. Der Tod und die zuvor als Zeichen der beginnenden Digitalisintoxikation auftretenden Arrhythmien wurden registriert. Beim Auftreten der ersten Arrhythmien wurde aus einer gesondert angelegten Venenkanüle Blut entnommen, ebenso beim Eintritt des Todes, so daß der Digitoxin-Spiegel in μ g/ml/kg zu diesen beiden Zeitpunkten bestimmt werden konnte (Tab. und Abb. 1).

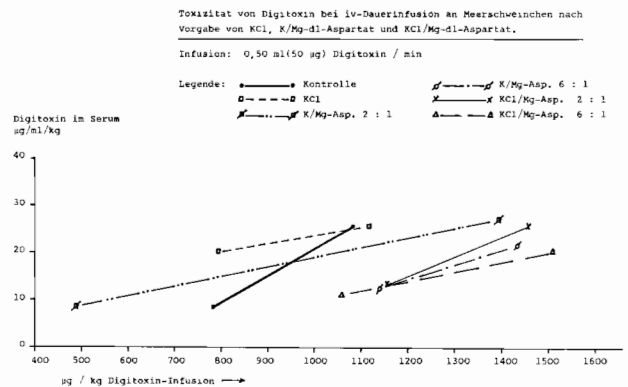


Abb. 1

Aus der Tab. 1 ist zu ersehen, daß die Infusion von 782 μ g/ml/kg Digitoxin ohne Vorbehandlung zu einem relativ frühzeitigen Auftreten von Arrhythmien führte. Bei Vorbehandlung mit KCl traten die ersten Unregelmäßigkeiten der Herzaktivität fast zur gleichen Zeit wie bei der Kontrolle auf, wobei allerdings der Serumspiegel wesentlich höher war. Der Tod trat bei beiden Versuchsgruppen fast zur gleichen Zeit ein. Die Vorbehandlung

mit KCl/Mg-dl-Aspartat in den beiden hier aufgeführten Relationen ergab eine bessere Verträglichkeit, welche sich in einem späteren Auftreten der ersten Arrhythmien äußerte, wobei diese zum gleichen Zeitpunkt in Erscheinung traten, wenn die Kontroll- und KCl-Tiere ad exitum kamen. Auch der Eintritt des Todes erfolgte um fast 50 % später gegenüber dem KCl- bzw. Kontrollwert.

Tab. 1: Toxizität von Digitoxin bei i.v.-Dauerinfusion an je 5 Meerschweinchen ♂ nach Vorgabe von KCl, K/Mg-Aspartat und KCl/Mg-Aspartat. Mittelwert und in Klammern der mittlere Fehler des Mittelwertes.

Vorgabe: 5ml/kg = 1,5 mmol K⁺/0,5 ml/min
Infusion: 0,50 ml (50 µg) Digitoxin/min

Präparat	Gewicht g	Erste Arrhythmien		Tod	
		Infundiert µg/kg	Serum µg/ml/kg	Infundiert µg/kg	Serum µg/ml/kg
Kontrolle	344	782	8,80	1 080	25,60
NaCl 0,9 %	(11,7)	(9,8)	(1,23)	(31,3)	(1,69)
KCl	340	792	20,10	1 120	25,80
	(12)	(64,4)	(2,82)	(67,1)	(1,09)
K/Mg-Aspartat 2:1	432	487	8,84	1 390	27,30
	(15)	(23,7)	(0,60)	(214,7)	(6,23)
K/Mg-Aspartat 6:1	324	1 148	12,40	1 437	21,50
	(28)	(72,5)	(0,52)	(76,5)	(3,33)
KCl/Mg-Aspartat 2:1	339	1 154	13,60	1 455	25,20
	(12)	(39,8)	(0,65)	(57,7)	(2,54)
KCl/Mg-Aspartat 6:1	362	1 056	11,35	1 508	20,2
	(22)	(53,2)	(1,13)	(93,9)	(1,76)

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die Vorbehandlung mit KCl/Mg-dl-Aspartat die Toxizität von Digitoxin reduziert und das Auftreten von Herzrhythmusstörungen sowie den Eintritt des Todes der Versuchstiere signifikant verzögert.

2. Kumulative Digitalisintoxikation an Meerschweinchen

In diesen orientierenden Versuchen wurden je 8 Meerschweinchen kontinuierlich Tag und Nacht alle 4 Stunden mit Digoxin (Abb. 2 und 3) bzw. 8 Stunden mit Strophanthin (Abb. 4) intramuskulär belastet, so daß entsprechend der applizierten Dosen unter Berechnung der Eliminationsquoten nach einigen Tagen die toxische Grenze erreicht bzw. überschritten wurde. Für Digoxin wird die als Letaldosis 100 bezeichnete Grenze mit 0,6 mg/kg i. m. beim Meerschweinchen angegeben. Unsere pharmakokinetische Studie von Digoxin an Meerschweinchen nach intramuskulärer Injektion ergab eine Halbwertszeit von ungefähr 18 Stunden. Diese wurde von uns als Parameter für die Eliminationsgeschwindig-

keit angesehen. Die Anwendung entsprechender Dosen ergab bei 8ständiger Behandlung mit therapeutisch wirksamen Kalium-Magnesium-Präparaten eine wesentlich längere Überlebensdauer im Vergleich zu den Kontrollen oder der alleinigen KCl-Behandlung. Es ist auch hier bezeichnend, daß die Behandlung mit KCl/Mg-dl-Aspartat 6 : 1 bessere therapeutische Erfolge ergab als analoge Kombinationen, in welchen Magnesium höher dosiert war. Ebenso waren in Bezug auf die Lebenserwartung die Kombinationen mit KCl besser als die reinen Aspartat-Verbindungen.

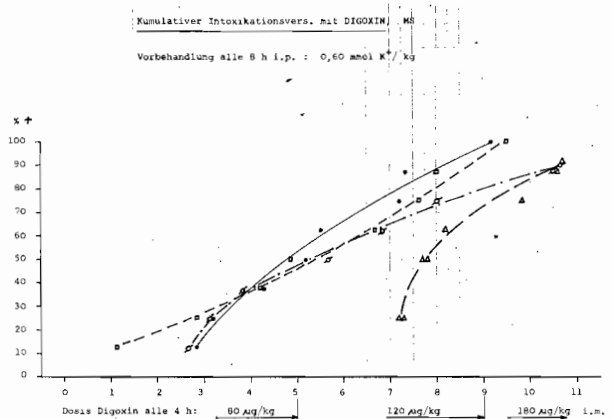


Abb. 2

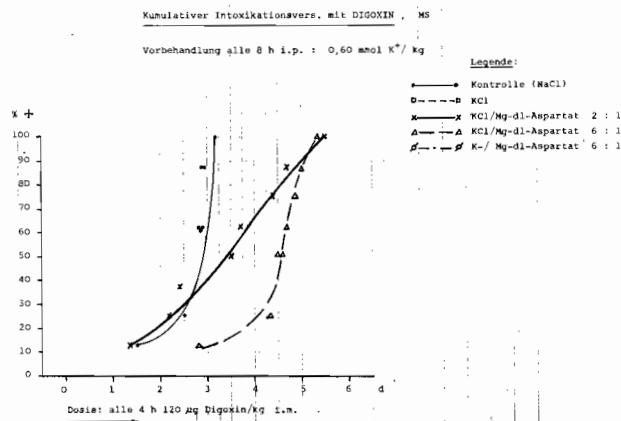


Abb. 3

Diskussion

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen bestätigen, daß in der Klinik bei kardialen Erkrankungen neben dem Kalium auch dem Magnesium erhebliche Bedeutung zukommt. Kalium-Magnesium-Präparate werden als Basistherapeutika immer öfters im Rahmen der Standardtherapie des Herzinfarktes und anderer Herzerkrankungen eingesetzt [4]. Aus unseren Versu-

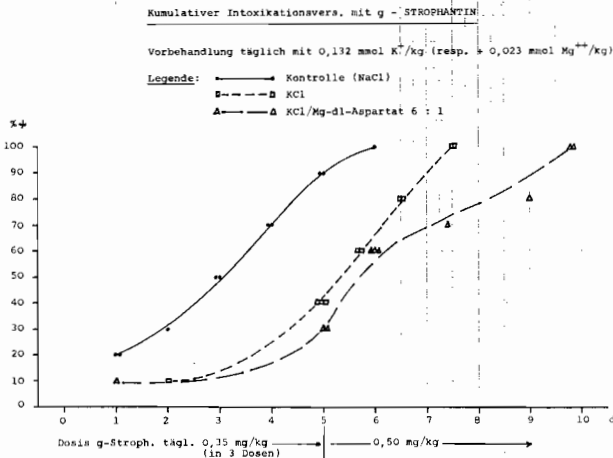


Abb. 4

chen kann abgeleitet werden, daß mit Kalium-Magnesium-Kombinationen, die im Vergleich zum physiologischen Kalium-Magnesium-Verhältnis weniger Magnesium enthalten, ein besserer therapeutischer Erfolg resultiert. Der intrazelluläre Kalium-Gehalt ist nach Verabreichung dieser Kombination höher als bei alleiniger Kalium-Gabe. Ein ausreichender intrazellulärer Kalium-Gehalt kann bei optimaler Kombination von Kalium und Magnesium im Vergleich zu alleiniger Kaliumsubstitution mit einer deutlich kleineren

ren Kaliumdosis erreicht werden. Die Kalium-Magnesium-Kombination führt damit zu einer Erhöhung der Glykosid-Toleranz, zur Verbesserung der therapeutischen Breite der Herzglykoside und zum sogenannten „Kalium- bzw. Digitalis-Sparphänomen“. Allerdings soll der aufgrund dieser experimentellen Ergebnisse postulierte Spareffekt nicht im Sinne einer vermindert notwendigen Digitalismenge definiert werden, sondern als Verminderung des Risikos einer möglichen Digitalisintoxikation, d. h. als Verbesserung der Toleranzbreite für Digitalis. Die antiarrhythmische Wirkung von Magnesium spielt hierbei sicher eine Rolle. Die Bereitschaft des Myokards zum Flimmern ist unter Kalium-Magnesium geringer, sie umfaßt eine günstigere Toleranzbreite als unter Kalium allein.

Literatur

- [1] GREEF, K., KNIPPERS, R.: *Arzneimittelforschung* 14 (1964) 1128.
- [2] SIMON, K. H.: *Magnesium*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1967.
- [3] Wir danken dem Institut für klinische Pharmakologie in Bern (Prof. Dr. R. PREISSIG) für tritium-markierte Digitalis-Bestimmungen.
- [4] AMIN, W. M., ROSE, R.: *Med. Welt* 30 (1979) 1173.

(Anschriften der Verfasser: Dr. med. Heinrich Renker, Dr. Dipl.-Ing. med. A. Müller, Laboratorien Hausmann AG, Pharmazeutische Spezialitäten, Rechenstraße 37, CH-9001 St. Gallen)

Magnesiumausscheidung unter Behandlung mit Thiaziden

Von F. MATZKIES

Aus der Kurparkklinik Bad Neustadt/Saale (Ärztl. Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. F. MATZKIES)

Zusammenfassung

Die Magnesiumausscheidung unter Gabe von Bemetizid und der Kombination von Bemetizid und Triamteren wurde bei gesunden Erwachsenen untersucht.

In einer Vorperiode lag die Magnesiumausscheidung zwischen 4,3 mmol/Tag und 5,3 mmol/Tag, bei einer Magnesiumzufuhr zwischen 9,3 und 12,4 mmol/Tag. Nach Gabe von Bemetizid betrug die Magnesiumausscheidung am 1. Tag $6,7 \pm 1,6$ mmol/24 Std. Bereits am 2. Tag der Behandlung mit Bemetizid ging die Magnesiumausscheidung auf 5,7 mmol zurück. Am 4. Tag der Behandlung betrug sie nur noch 5,2 mmol/24 Std.

Unter Behandlung mit 50 mg Bemetizid und 100 mg Triamteren pro Tag erhöhte sich die Magnesiumausscheidung am 1. Tag von 5,3 auf 7,5 mmol/24 Std. Bereits am 4. Behandlungstag betrug sie nur noch $5,8 \pm 1,7$ mmol/24 Std. Die Ma-

gnesiumausscheidung unter Gabe von Thiaziden ist somit nur transitorisch.

Summary

Thiazides increase magnesium excretion. The potency and the duration of this effect are not known. To clarify these points, eight subjects were given a commercially available standard diet (Biosorbin-MCT) for eight days and were taking one tablet of Bemetizid in the morning from day 4 through 8.

Results: The blood levels of magnesium remained unchanged. They were shown to be $0,8 \pm 0,1$ mM/L at the beginning and at the end of the study. Before starting treatment with the diuretic, between $4,3 \pm 1,4$ and $5,1 \pm 1,4$ mmol/L of magnesium were found in 24-hr collections of urine. On the first day of treatment, there was a significant, but temporary increase to