

Kardiale Wirkung der Kombination Kalium/Magnesium im Tierversuch*)

Von H. Renker, E. Schaub, R. Bislin, A. Müller

Laboratorien Hausmann AG, St.Gallen (Schweiz)

Zusammenfassung

Aconitin, eines der stärksten Pflanzengifte, ruft schwere Herzrhythmusstörungen hervor und wird im Tierexperiment als Flimmer- bzw. Arrhythmie-Modell benutzt, um daran die Wirksamkeit von erregungshemmenden Pharmaka zu prüfen. In in-vivo-Experimenten und am Starling'schen Herz-Lungen-Präparat wurde die kardioprotektive Wirkung von Kaliumchlorid, Magnesium-dl-Aspartat und einer Kombination von KCl und Mg-dl-Aspartat im Verhältnis 6:1 bei Vergiftung durch Aconitin in Dauerinfusion an Ratten untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß die *intravenöse* Vorgabe der Kombination von KCl und Mg-dl-Aspartat kurz vor der Aconitin-Dauerinfusion einen lebensverlängernden Effekt von 10—15 % gegenüber den Kontrollen aufwies. Wenn die K/Mg-Kombination in der gleichen Versuchsanordnung jedoch *per os* verabfolgt wurde, erhöhte sich die kardioprotektive Wirkung auf 40—50 %, wobei die Veränderungen am EKG später in abgeschwächter Form auftraten. Der in der Folge auftretende Atemstillstand verzögerte sich signifikant.

Summary

Aconitine is one of the strongest plant venoms and induces severe cardiac arrhythmias. In animal experiments aconitine is used as a model for ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation for studying the efficacy of KCl, Mg-dl-aspartate and a combination of KCl and Mg-dl-aspartate (6:1). In vivo experiments and in experiments on the Starling heart-lung-preparation were performed by means of intoxication by aconitine infusions on rats. It was found that the *intravenous* premedication with the combination of KCl and Mg-dl-aspartate given shortly before the aconitine infusion prolonged the survival time by 10—15 % in comparison to the controls. However, if the K/Mg combination was applied *per os* in the same model, the cardioprotective effects increased up to 40—50 %, the ECG changes appearing later and in a modified form. The ensuing respiratory arrest was significantly delayed.

Résumé

L'aconitine est un des venins de plantes les plus puissants, capable d'induire de sévères arrhythmies cardiaques. Dans des expérimentations sur l'animal on l'emploie comme modèle d'arrhythmies ventriculaires et de fibrillation ventriculaire pour mesurer l'efficacité de préparations antiarrhythmiques. Des investigations concernant l'effet cardioprotecteur du KCl, de l'aspartate (dl) de magnésium et d'une combinaison de KCl et d'aspartate (dl) de magnésium (6:1) ont été exécutées à l'aide d'expériences in vivo et sur la prépara-

tion cœur-poumon de Starling au moyen d'une intoxication par perfusion d'aconitine chez le rat. Il fut démontré que la prémédication *intraveineuse* avec la combinaison de KCl et d'aspartate (dl) de magnésium peu avant la perfusion d'aconitine prolongeait la durée de survie de 10—15 % en comparaison aux contrôles. Cependant, si la combinaison de K/Mg était appliquée *par voie orale*, l'effet cardioprotecteur s'élevait à 40—50 % et en même temps les altérations dans l'ECG apparaissaient plus tard et sous une forme modifiée. L'arrêt respiratoire s'en suivant était nettement retardé.

Einleitung

In zunehmendem Maße werden Kalium und Magnesium bei der Behandlung kardiologischer Erkrankungen angewendet und weisen bei der Aufschlüsselung der 1979 verordneten Kardiaka nach Digitalis lanata bereits auf dem zweiten Platz einen Anteil von 21,3 % auf [1]. Sowohl in tierexperimentellen Untersuchungen wie auch aufgrund klinischer Erfahrungen steht fest, daß Kalium und Magnesium eine therapeutische und protektive Wirksamkeit bei myokardialen und auch arteriosklerotischen Herz- und Gefäßkrankungen besitzen. Ebenso können Kalium und Magnesium einen ausgeprägten kardioprotektiven Effekt bei verschiedenen Intoxikationen ausüben, wie dies u. a. auch von uns bei einer bestimmten Art einer Digitalisvergiftung im Tierversuch beschrieben worden ist [6]. So interessierte die Frage, ob K^+ und Mg^{++} außer bei der Digitalisvergiftung auch unter der Einwirkung anderer Herzgifte einen ähnlichen Schutzeffekt aufweisen könnten, wie dieser gegenüber Digitalis beobachtet worden ist, und ob sich die in den oben erwähnten Untersuchungen angewendete Kombination von Kalium und Magnesium im Verhältnis 6:1 wiederum am vorteilhaftesten erweisen würde. Das als Versuchsmodell gewählte Alkaloid Aconitin wird oft als Test für herzwirksame Pharmaka benutzt und führt zu Rhythmusstörungen mit regelloser Automatie und Dissoziation der einzelnen Herzabschnitte. Als Ursache wird eine Steigerung der Na^+ -Per-

*) Die Resultate wurden vorgetragen anlässlich des 3. Internationalen Magnesium Symposiums, Baden-Baden, 22.—28. 8. 1981.

meabilität der Zellmembran angesehen. In der Anflutungsphase und bei niedrigen Dosen tritt initial Tachykardie auf, was bereits zum Giftnachweis dient. In höheren Dosen werden toxische zentralnervöse Wirkungen ausgelöst, so daß nach anfänglicher Erregung, die im in vivo Experiment als Flimmersalven imponieren, die motorischen Zentren im Gehirn und Rückenmark sowie das Atem-, Kühl- und Brechzentrum gelähmt werden. In der Folge fällt der Blutdruck mit Bradykardie ab und es erfolgt der Tod durch Herzlähmung [4].

Material und Methoden

1. Untersuchungen am intakten Tier bei intravenöser Applikation von Kalium und Magnesium

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 35 Sprague-Dawley/SIV 50 - Ratten beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Tiere wurden für die einzelnen Versuche in Gruppen zu je 5 Ratten eingeteilt. Den mit Urethan (1200 mg/kg ip.) narkotisierten Tieren wurden die Carotis und die Trachea kanüliert und mit den entsprechenden Meßgeräten (Cardiopan-6S, Philips) zur Registrierung des arteriellen Blutdruckes (gemessen in mmHg) und der spontanen Atmung (Pneumotachograph, Philips) verbunden. Das Elektrokardiogramm wurde nach den Angaben von Leod [5] an den Extremitäten angebracht.

Die Elektrolyte K^+ und Mg^{++} und das Alkaloid Aconitin wurden durch ein Infusionsgerät (Precidor, Infors AG Basel) in jeweiliger Dosierung mit 0,2 ml/min intravenös in die V.jugularis appliziert. Es wurden je 5 Tieren K^+ als KCl (0,15 mol/l) mit und ohne Mg^{++} (6:1 und 2:1) als Mg-dl-Aspartat etwa 15 Minuten nach Versuchsbeginn, wenn die Zeichen des Operationsstress abgeklungen waren, sechs Minuten lang als Vorgabe (K^+ : 0,72 mmol/kg \cong 0,12 mmol/kg.min) verabreicht. Fünf Minuten nach der Elektrolytgabe begann dann die Aconitin-Dauerinfusion (5 μ g/ml bzw. 4 μ g/kg . min) bis zum Exitus des Tieres unter Beobachtung wesentlicher Lebensfunktionen, wie sie sich im arteriellen Blutdruck, der Herzfrequenz und der spontanen Atmung sowie im EKG äußerten. Als Kriterium für den Eintritt der Giftwirkung durch Aconitin wurde das deutlich sichtbare Auftreten von Arrhythmien im EKG gewählt.

2. Untersuchungen am intakten Tier bei peroraler Applikation von Kalium und Magnesium

Die Untersuchungen wurden insgesamt an 35 Sprague-Dawley/SIV 50 - Ratten beiderlei Geschlechts durchgeführt. Für die einzelnen Versuche wurden 7 Gruppen zu je 5 Ratten gebildet. In diesen Versuchen ist das methodische Vorgehen analog den Untersuchungen an der intakten Ratte, wie oben beschrieben worden ist. Der einzige Unterschied besteht darin, daß die Elektrolyte K^+ und Mg^{++} anstatt intravenös nunmehr per os verabreicht worden sind. Und zwar folgte die einmalige orale Applikation von K^+ als KCl (0,3 mol/l bzw. 6 mmol/kg) mit und ohne Mg^{++} (6:1 und 2:1) als Mg-dl-Aspartat jeweils 50 Minuten vor Beginn der Aconitin-Dauerinfusion. Die einmalig verabreichten Dosen betragen jeweils 20 ml/kg der Elektrolytlösung, die mit der Schlundsonde zugeführt worden war. Das Intervall von 50 Minuten zwischen der Elektrolyt-Verabreichung und dem Beginn der Aconitin-Dauerinfusion (5 μ g/ml bzw. 4 μ g/kg . min) wurde aufgrund von Voruntersuchungen an Ratten und Meerschweinchen bestimmt, wobei ein Höchstwert der Elektrolyte im Blut zwischen 45 und 60 Minuten nach der oralen Applikation beobachtet wurde. Dabei sind individuelle Schwankungen nicht auszuschließen. Als Kontrolle diente normales Brunnenwasser, welches in gleicher Weise wie die Prüfsubstanzen den Tieren zugeführt worden war. 24 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren die Nahrung entzogen, während sie Wasser ad libitum den Trinkgefäßen entnehmen konnten.

3. Untersuchungen am Herz-Lungen-Präparat der Ratte

Die Untersuchungen wurden am Herz-Lungen-Präparat von insgesamt 15 weiblichen Sprague-Dawley/SIV 50-Ratten im Gewicht von 200—250 Gramm durchgeführt. Pro Versuch wurden 5 Ratten verwendet. Um Anhaltspunkte für einen analogen Wirkungsmechanismus beim intakten Tier zu bekommen, wurde das STARLING'sche Herz-Lungen-Präparat [9] als Versuchsmodell gewählt. Eine genaue Beschreibung ist bei Hauschild [4] zu finden.

Gemessen wurde in unseren Untersuchungen der arterielle Blutdruck in der Aorta, die daraus resultierende Blutdruckamplitude, das Minutenvolumen in ml sowie die Herzfrequenz pro

Minute. Um eine gewisse Übereinstimmung mit den vorangegangenen Versuchen zu erzielen, wurde das Elektrokardiogramm an das isolierte Herz nach *Capurro* und *Levi* [3] angeschlossen. In unseren Versuchen hielten wir uns operativ an die Angaben von *Begović* und *Stern* [2], narkotisierten allerdings die Versuchstiere mit Urethan (1200 mg/kg ip.) anstelle der von diesen Autoren empfohlenen Unterkühlungsnarkose. K⁺ wurde als KCl (0,3 ml \cong 0,009 mmol) mit Mg⁺⁺ als Mg-dl-Aspartat (0,0015 mmol) im Verhältnis 6:1 sowie Mg-dl-Aspartat allein in gleicher Dosierung intravenös als Vorgabe während 1½ Minuten (0,3 ml) lang dem isolierten Herzen zugeführt. Nach weiteren 5 Minuten begann die Dauerinfusion von Aconitin (1 µg/ml bzw. 0,2 ml/min iv.) bis zum Herzstillstand des Präparates, wobei neben der verabreichten Aconitinmenge auch die Dauer der Vitalaktivität bis zum Ende beobachtet und berechnet wurde. Jeder Versuch stand unter der Kontrolle des EKG, wobei als Kriterium für den Eintritt der Aconitinschädigung wiederum das deutlich wahrnehmbare Bild für Arrhythmien war.

Ergebnisse

1. Untersuchungen am intakten Tier bei intravenöser Applikation von Kalium und Magnesium

Aus den Tabellen 1 und 2 ist zu ersehen, daß die intravenöse Vorgabe von K⁺ und Mg⁺⁺ die Aconitinvergiftung beträchtlich zu verzögern in der Lage ist, wobei die Relation 6:1 der beiden Kationen am wirkungsvollsten erscheint. Es bestehen zwar gewisse Geschlechtsunterschiede, nach welchen die männlichen Versuchstiere stärker auf die intravenöse Vorbehandlung ansprechen als die weiblichen. Gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe, welchen nur Aconitin verabreicht wurde, bestehen signifikante Unterschiede, welche bei der K/Mg-Kombination 2:1 sowie bei KCl wie auch bei Mg-dl-Aspartat allein nicht vorhanden sind. Die Vitalfunktionen Blutdruck und Herzfrequenz sind unter dem Einfluß von K/Mg 6:1 gegenüber den Kontrollen noch deutlicher ausgeprägt.

Tab. 1: Toxizität (Ende der Vitalfunktion nach Minuten) bei Dauerinfusion von Aconitin an je 5 Ratten nach i. v.-Vorgabe von KCl, Mg-dl-Aspartat sowie KCl/Mg-dl-Aspartat 6:1 und 2:1. Mittelwert und in Klammern die Standardabweichung (Sx).

Vorgabe: 0,2 ml/min (6 Minuten lang)

K⁺: 0,12 mmol/kg · min

Mg⁺⁺: 0,02 mmol/kg · min (Mg allein und 6:1)

0,06 mmol/kg · min (2:1)

Infusion: 0,2 ml Aconitin/min i. v. (4 µg/kg · min)

Präparat	Aconitin µg/kg	Ende der Vitalfunktionen nach min		
		Blutdruck	Herzfrequenz	Atmung
I Kontrolle ♀	30,3 (5,04)	24,6 (2,61)	26,6 (3,21)	21,4 (1,82)
II Kontrolle ♂	30,5 (5,04)	24,6 (2,88)	25,6 (2,61)	21,4 (1,95)
III K/Mg 6:1 ♀	47,8 (3,50)	30,5 (3,63)	31,8 (3,09)	22,6 (2,65)
IV K/Mg 6:1 ♂	41,2 (4,39)	43,8 (2,59)	38,8 (3,96)	23,4 (3,51)
V K/Mg 2:1 ♀	30,4 (5,35)	26,5 (2,93)	27,3 (3,35)	23,9 (4,90)
VI KCl ♀	35,0 (4,65)	24,6 (1,94)	30,5 (4,04)	16,0 (3,25)
VII Mg-dl-Asp. ♀	35,4 (2,74)	19,4 (3,82)	25,2 (2,17)	14,1 (1,82)

Tab. 2: Signifikanz-Vergleich im ungepaarten t-Test nach Student (p) entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 1.

Präparate	I/III	II/IV	I/V	I/VI	I/VII
Aconitin p:	0,0002	0,016	0,98	0,15	0,08
Blutdruck p:	0,018	0,0001	0,31	0,9	0,036
Herzfrequenz p:	0,031	0,00025	0,74	0,13	0,44

2. Untersuchungen am intakten Tier bei oraler Applikation von Kalium und Magnesium

In Tabelle 3 und 4 tritt die kardioprotektive Wirkung der K/Mg-Kombination 6:1 bei oraler Vorbehandlung 50 Minuten vor Beginn der Aconitin-Dauerinfusion signifikant in Erscheinung und erzielt stark verlängerte Vitalfunktionen bezüglich Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung auf, obwohl die EKG-Störungen verhältnismäßig früh auftraten. Einen schwächeren Effekt erzielte die Kombination K/Mg 2:1 sowohl hinsichtlich der EKG-Kriterien als auch der Vitalfunktionen.

3. Untersuchungen am Herz-Lungen-Präparat der Ratte

Aus den Untersuchungen mit dem STARLING'schen Herz-Lungen-Präparat an der Ratte geht hervor, daß K^+ und Mg^{++} in der Kombination 6:1 eine protektive Wirkung am isolierten Herzen gegenüber der Aconitin-Vergiftung (Kontrolle) aufweist. Dies drückt sich auch in der Ver-

längerung der Vitalaktivität wenn auch in einem etwas geringeren Maße aus. Hingegen zeigt Mg-dl-Aspartat allein am isolierten Herzen keine Schutzwirkung.

Diskussion

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen zeigen mit der Anwendung der Kombination Kalium und Magnesium im Verhältnis 6:1 bei der Aconitin-Vergiftung eine beachtliche kardioprotektive Wirkung, wie sie von uns schon früher bei der Digitalis-Vergiftung beobachtet worden ist [6]. Damit wird neuerdings die Feststellung von Selye aus dem Jahre 1960 bestätigt, nach welcher die Bioelemente Kalium und Magnesium zusammen einen bemerkenswerten Synergismus hinsichtlich der prophylaktischen und therapeutischen Wirkung auf Myokarderkrankungen aufweisen [7]. Was nun die Relation der beiden Kationen zueinander betrifft, so muß

Tab. 3: Toxizität (Ende der Vitalfunktion nach Minuten) bei Dauerinfusion von Aconitin an je 5 Ratten nach p. o.-Vorgabe von KCl, Mg-dl-Aspartat sowie KCl/Mg-dl-Aspartat 6:1 und 2:1. Mittelwert und in Klammern die Standardabweichung (Sx).

Vorgabe: 20 ml/kg p. o. entspricht

K^+ : 6 mmol/kg

Mg^{++} : 1 mmol/kg (6:1 und Mg allein) resp.

3 mmol/kg (2:1)

Infusion: 0,2 ml Aconitin/min i. v. ($4 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$)

Präparat	Aconitin $\mu\text{g}/\text{kg}$	Ende der Vitalfunktion nach min		
		Blutdruck	Herzfrequenz	Atmung
I Kontrolle ♀	30,3 (5,04)	18,2 (4,86)	19,8 (2,17)	12,8 (2,77)
II Kontrolle ♂	30,5 (5,86)	17,4 (2,19)	18,2 (2,12)	12,4 (2,31)
III K/Mg 6:1 ♀	47,8 (3,50)	40,7 (3,85)	38,6 (4,28)	27,5 (7,06)
IV K/Mg 6:1 ♂	41,2 (4,39)	42,6 (5,65)	34,5 (3,26)	18,6 (1,56)
V K/M 2:1 ♀	30,4 (5,35)	16,3 (1,08)	22,3 (3,28)	17,1 (1,24)
VI KCl ♀	35,0 (4,65)	32,9 (4,13)	32,2 (5,04)	17,5 (1,56)
VII Mg-dl-Asp. ♀	35,4 (2,74)	21,4 (2,94)	21,9 (2,85)	13,6 (1,13)

Tab. 4: Signifikanz-Vergleich im ungepaarten t-Test nach Student (p) entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 3.

Präparat	I/III	II/IV	II/V	I/VI	I/VII
Aconitin p:	0,0018	0,43	0,18	0,014	0,0052
Blutdruck p:	0,0001	0,0001	0,34	0,0009	0,24
Herzfrequenz p:	0,0001	0,0001	0,047	0,00099	0,23

Tab. 5: Herz-Lungen-Präparat nach Starling. Toxizität (Ende der Vitalaktivität nach Minuten) bei Dauerinfusion von Aconitin an je 5 Ratten ♀ nach i. v.-Vorgabe von KCl/Mg-dl-Aspartat 6:1 und Mg-dl-Aspartat allein. Mittelwert und in Klammern die Standardabweichung (5 ×).

Vorgabe: 0,2 ml/min i. v. während 1 1/2 Minuten.

K⁺: 0,3 ml ≅ 0,009 mmol,

Mg⁺⁺: 0,3 ml ≅ 0,0015 mmol.

Infusion: 0,2 ml Aconitin/min i. v.

1 µg/ml ≅ 0,2 µg/ml · min.

Präparat	Aconitin µg/kg	Ende der Vitalaktivität nach min		
		Blutdruck	Herzfrequenz	Herzmin. Vol.
I Kontrolle	3,51 (0,36)	11,0 (2,12)	11,0 (2,12)	6,6 (0,89)
II K/Mg 6:1	5,54 (0,68)	12,98 (1,02)	12,65 (1,31)	7,60 (1,14)
III Mg-dl-Asp.	2,60 (1,27)	12,44 (1,02)	10,34 (2,02)	4,96 (0,71)

Tab. 6: Herz-Lungen-Präparat nach Starling. Signifikanz-Vergleich im ungepaarten t-Test nach Student (p) entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 5.

Präparat	I/II	I/III	II/III
Aconitin p:	0,0004	0,16	0,0018
Blutdruck p:	0,097	0,21	0,43
Herzfrequenz p:	0,14	0,63	0,064
Herzminutenvolumen p:	0,16	0,012	0,0023

man das von *Simon* dargestellte Verhältnis von 5 Teilen Kalium zu 1 Teil Magnesium in einer physiologischen Lösung in Betracht ziehen [8]. Im Blutplasma sind unter Einbezug des physiologischen Verhältnisses von 4,05 mmol Kalium zu 0,78 mmol Magnesium pro Liter unter normalen Bedingungen konstant zu finden, womit sich annähernd eine Relation von 8:1 ergibt [10]. Eine ähnliche Konzentration ist in den Säften vieler Pflanzen zu finden. Es ist anzunehmen, daß auch im intrazellulären Bereich diese physiologische Relation der beiden Bioelemente besteht. Die Beziehung zwischen Kalium und Magnesium und das ausgeglichene Verhältnis beider Elektrolyte zueinander ist sehr wichtig, denn eine Veränderung der Magnesium-Konzentration verschiebt auch den Kaliumgehalt. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß die kardioprotektive Wirkung von Kalium durch den Zusatz einer geeigneten Konzentration von Magnesium verstärkt wird. Magnesium allein zeigte in unseren Versuchen keine wesentliche kardioprotektive Wirkung.

Literatur

- [1] *Amin, W. M., Rose, R.*: Kalium-Magnesium-Aspartat bei der Therapie des Herzinfarktes. *Med. Welt* 30 (1979) 1173.

- [2] *Begović, S., Stern, P.*: Das Cardio-Pulmonal-Präparat der Ratte. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 219 (1953) 333.
- [3] *Capurro, N., Levi, R.*: The heart as a Target Organ in Systemic Allergic Reactions. *Circulation Res.* 36 (1975) 520.
- [4] *Hauschild, F.*: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. VEB Georg-Thieme-Verlag, Leipzig 1973.
- [5] *Leod, L. J.*: Pharmacological experiments on intact preparations. E. & S. Livingstone, Edinburgh and London 1970.
- [6] *Renker, H., Müller, A.*: Möglichkeiten zur Basistherapie bei der kardialen Insuffizienz mit verschiedenen Kalium-Magnesium-Kombinationen. *Magnesium-Bulletin* 2 (1980) 93.
- [7] *Selye, H.*: Elektrolyte, Streß und Herznekrose. Benno Schwabe, Basel 1960.
- [8] *Simon, K. H.*: Magnesium. Wissenschaftliche Verlags mbH, Stuttgart 1967.
- [9] *Knowlton, F. D., Starling, E. H.*: The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J. Physiol.* 44 (1912) 206.
- [10] *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Hämatologie und Humangenetik.* 8. Auflage, Basel 1979.

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