

myokardiale K-Gehalt nach kombinierter Behandlung mit Sympathomimetika und F-Col bis zu einer Dosis von 0,98 mg F-Col unbeeinflusst. Erst ab Konzentrationen von 1,66 mg F-Col, die allein bereits einen K-Verlust von 5,4 % verursachen, fand sich bei zusätzlicher Gabe der Sympathomimetika ein Verlust von 4,3 %. Durch die Sympathomimetika wird also der F-Col-Effekt eher vermindert als verstärkt.

Für die Pathogenese metabolischer Myokardnekrosen wird eine ungünstige Beeinflussung des Verhältnisses von Ca und Na zu Mg, K und H⁺ zugunsten des Zählers diskutiert. Da die deutlichsten Elektrolytveränderungen im Sinne einer Ca-Überladung und eines gleichzeitigen Mg und K-Verlustes erst nach Vorbehandlung mit der höchsten F-Col-Dosis durch die Sympathomimetika Eph plus Adr ausgelöst wurden, empfiehlt es sich, die in früheren Experimenten benutzte Konzentration von 1,5 mg F-Col beizubehalten.

Literatur

- [1] JACOB, R., CLASSEN, H.-G.: Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die durch Ephedrin verstärkte Kardiopathie. *Magnesium-Bulletin 1* (1979) 125 bis 130.
- [2] SELYE, H.: *Elektrolyte, Streß und Herznekrose*. B. Schwabe & Co., Basel — Stuttgart 1960.
- [3] SOLYMOSS, B., CLASSEN, H.-G., VARGA, S.: The role of electrolyte disturbances and extracellular alkalosis in metabolic cardiac necrosis and the preventive effect of amiloride. *Amer. J. Cardiol 26* (1970) 46—51.
- [4] THANG, L.-H., JACOB, R., CLASSEN, H.-G.: Myokardiale Elektrolytverschiebungen im Frühstadium der adrenergen Kardiopathie. *Krankenhausarzt 52* (1979) 332 bis 339.
- [5] WALCHER, K., CLASSEN, H.-G.: Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die myokardiale Elektrolytverteilung im pränekrotischen Stadium der adrenergen Kardiopathie. *Magnesium-Bulletin 2* (1980) 86 bis 89.

(Anschrift der Verfasser über: Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen, Universität Hohenheim, Institut für Ernährungslehre, Toxikologie — Pharmakologie, Postfach 106/0 43 00, Fruwirthstraße 14 und 31, 7000 Stuttgart 70)

Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die myokardiale Elektrolytverteilung im pränekrotischen Stadium der adrenergen Kardiopathie

Von K. WALCHER und H.-G. CLASSEN

Zusammenfassung

Die kombinierte Behandlung von Ratten mit 9-alpha-Fluorocortisolacetat und Sympathomimetika führt im Herzmuskel zu einer frühzeitig nachweisbaren Erhöhung der Ca- und Na-Konzentration sowie zu einem Verlust an Mg. Das Kalium bleibt unverändert.

Diese Elektrolytverschiebungen können dosenabhängig durch orale Gaben von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid gehemmt werden.

Summary

The combined treatment of rats with 9-alpha-fluorocortisolacetate and sympathomimetic amines leads to an early detectable increase in myocardial Ca and Na and to a loss of Mg. Potassium remains unchanged.

These electrolyte alterations can be dose-dependent inhibited by oral treatment with magnesium-aspartate-hydrochloride.

Resumé

Le traitement combiné de rats avec 9-alpha-fluorocortisolacétate et sympathomimétiques cause une surcharge précoce de Ca et Na dans le myocarde et une perte de Mg. Il n'a pas été observé de modifications de la teneur du K.

Ces déplacements des électrolytes on pu être influencés dans le sans d'une prophylaxie par l'administration orale du chlorhydrate le l'aspartate de magnésium, en fonction de la dose de Mg.

* * *

Einleitung

Für die Entstehung großflächiger, makroskopisch sichtbarer Myokardnekrosen, die sich bei jungen Ratten nach 4tägiger kombinierter Behandlung mit Gluko-Mineralokortikoiden und mehrfacher Gabe von Sympathomimetika erzeugen lassen, dürften frühzeitig nachweisbare Elektrolytverschiebungen im Herzmuskel eine entscheidende pathophysiologische Bedeutung haben. Bei Ratten, die mit 9-alpha-Fluorocortisolacetat (F-Col) während 3 Tagen vorbehandelt waren, ließen sich bereits eine Stunde nach s. c. Injektion

von 5 mg Ephedrin (Eph) plus 150 µg Adrenalin (Adr) entsprechende Veränderungen nachweisen; nach 8 Stunden fand sich eine Zunahme von Ca um 175 % und von Na um 60 %, während Mg um fast 10 % maximal erniedrigt war [4].

Da bereits früher gezeigt werden konnte, daß Häufigkeit und Schweregrad der beobachteten Myokardnekrosen durch gleichzeitige Gabe von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid (Mg-Asp-HCl) vermindert werden [1], war es jetzt naheliegend, den Einfluß dieser Magnesiumverbindung auf die im pränekrotischen Stadium der adrenergen Kardiopathie beschriebenen Elektrolytveränderungen zu untersuchen. Entsprechend den Untersuchungen von THANG et al. [4] wurden die Herzelektrolyte bei F-Col vorbehandelten Ratten 8 Stunden nach Gabe von Eph plus Adr gemessen. Mg-Asp-HCl wurde in Anlehnung an die Versuche von KRIEGER und CLASSEN [2] in 2 Konzentrationen verfüttert, um ggf. auch dosenabhängige Wirkungen zu erfassen.

Material und Methodik

Weibliche Sprague-Dawley Ratten (Süddeutsche Versuchstierfarm, Tuttlingen; Anfangsgewicht: 95—100 g), die unter definierten Bedingungen gehalten wurden (vgl. [3]), wurden zufällig auf 6 Gruppen verteilt, die wie folgt behandelt wurden:

Gruppe 1 (n = 9): 1,5 mg 9-alpha-Fluorcortisolacetat (F-Col),* 1 × täglich s. c. an 3 Tagen.

Herzentnahme: 11 Stunden nach der letzten F-Col-Gabe.

Gruppe 2 (n = 9): F-Col (vgl. Gr. 1) plus 125,9 mg Mg/kg Körpergewicht als Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid (Mg-Asp-HCl)** in 2,0 ml H₂O p. o., 2 × täglich am 1. und 2. Tag; 1 × am 3. Tag.

Herzentnahme: 11 Stunden nach der letzten F-Col-Injektion bzw. 1 Stunde nach Gabe von Mg-Asp-HCl.

Gruppe 3 (n = 11): Behandlung wie Gruppe 2; Erhöhung der Mg-Dosis auf 251,2 mg/kg.

Gruppe 4 (n = 26): F-Col (vgl. Gr. 1) plus 5 mg Ephedrin (Eph) + 150 µg Adrenalin (Adr) s. c. am 3. Versuchstag.

Herzentnahme: 11 Stunden nach F-Col bzw. 8 Stunden nach der Injektion von Adr.

Gruppe 5 (n = 22): F-Col plus 125,9 mg/kg Mg (vgl. Gr. 2) plus Eph + Adr (vgl. Gr. 4).

Herzentnahme: 11 Stunden nach F-Col bzw. 8 Stunden nach Injektion von Adr.

Gruppe 6 (n = 26): Behandlung wie Gr. 5, Erhöhung der Mg-Asp-HCl-Dosis auf 251,2 mg/kg Mg.

Alle Ratten wurden denselben Manipulationen unterzogen (ggf. Scheinbehandlung mit entsprechenden Mengen an demineralisiertem Wasser); Herzen von Tieren, die unmittelbar nach Gabe der Sympathomimetika an akutem Lungenödem starben, wurden nicht untersucht; die Herzen der überlebenden Tiere wurden unmittelbar nach Dekapitation entnommen und die Elektrolyte mit Hilfe der AAS bestimmt (vgl. [1—4]).

Ergebnisse

a) 9-alpha-Fluorcortisolacetat plus Mg-Asp-HCl (Gruppe 1—3)

In diesen und allen übrigen Gruppen zeigte die Gewichtsentwicklung eine abnehmende Tendenz aufgrund der katabolen Wirkung von F-Col. Todesfälle wurden nicht beobachtet.

Im Vergleich zu den nur mit F-Col behandelten Ratten (= Kontrollen) beeinflussten keine der beiden Mg-Asp-HCl-Dosen signifikant das Herztrockengewicht oder den Gehalt an Ca, Na und K. Nur die Mg-Konzentration wurde um 2,9 % (Gruppe 2) bzw. 5,4 % (Gruppe 3) durch zusätzliche Mg-Gaben erhöht (p < 0,02).

b) F-Col und Eph plus Adr (Gruppe 1 und 4)

Innerhalb der 2.—7. Stunde nach Injektion von Eph plus Adr stieg die Mortalität von 0 auf 31 %; die Tiere starben an akutem Lungenödem.

Die 8 Stunden nach Gabe der Sympathomimetika gemessenen Elektrolyte (Gruppe 4) ergaben im Vergleich zur F-Col-Gruppe (Gruppe 1) eine signifikante Zunahme von Ca um 527 % (vgl. Abb. 1; p < 0,001) und von Na um 15 % (p < 0,02) sowie eine Abnahme des Mg-Gehaltes um 7,4 % (p < 0,001). Unverändert blieben der Kalium-Gehalt sowie das Herztrockengewicht.

c) F-Col und Eph plus Adr allein (Gruppe 4) und in Kombination mit Mg-Asp-HCl (Gruppe 5 und 6)

Die Mortalität wurde durch die niedrigere Mg-Asp-HCl-Dosis nicht beeinflusst (Gruppe 5: 36 %

*) U-4845; lot SE-658, Fa. Upjohn Comp., Kalamazoo, Mich., USA.

**) Magnesiocard®, Fa. Verla-Pharm, Tutzing/Obb.

Wir danken den Herstellerfirmen für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen.

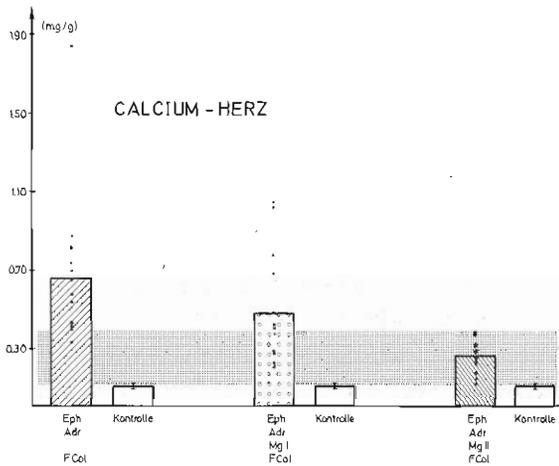


Abb. 1: Myokardiale Ca-Konzentrationen von Ratten nach Behandlung mit F-Col + Eph + Adr im Vergleich zur F-Col-Kontroll-Gruppe (1. Säulenpaar); nach zusätzlicher Gabe von 125,9 mg/kg Mg (2. Säulenpaar) bzw. zusätzlicher Gabe von 251,2 mg/kg Mg (jeweils als Mg-Asp-HCl) (3. Säulenpaar). Das gepunktete Band gibt den Streubereich der mit der höchsten Mg-Dosis zusätzlich behandelten Gruppe wieder.

Mortalität); nach 251,2 mg/kg Mg scheint sich aber mit nur 15 % Mortalität ein abnehmender Trend anzudeuten, obwohl sich mit Hilfe eines „Mehrfelder-Tests“ keine Signifikanz nachweisen ließ, wahrscheinlich aufgrund der zu niedrigen Tierzahlen.

Signifikante dosenabhängige Elektrolytveränderungen waren jedoch im Vergleich zur F-Col plus Eph + Adr-Gruppe (Gruppe 4 = 100 %) nachweisbar: Die Ca-Überladung nahm nach Gabe von 125,9 mg/kg Mg um 28 % (Gruppe 5) und nach 251,2 mg/kg Mg um 61 % (Gruppe 6) ab (p jeweils $< 0,001$). Der Na-Einstrom verringerte sich um 9 % und unterschied sich nicht mehr signifikant von den Kontrollen (Gruppe 1). Gleichzeitig wurde das Mg um 10 % (Gruppe 5) bzw. 13 % (Gruppe 6) erhöht ($p < 0,001$) und lag im Bereich der Kontrollwerte (Gruppe 1).

Das Kalium zeigte keine Veränderungen.

Setzt man die im Herzmuskel gemessenen Elektrolyt-Konzentrationen in Beziehung zur jeweiligen Mg-Asp-HCl-Dosis (Gruppe 1: 0; Gruppe 5: 125,9; Gruppe 6: 251,2 mg/kg Mg), so ergibt sich für log Mg eine steigende Tendenz (Abb. 2; $r = +0,737$; $p < 0,001$) und für log Ca (Abb. 3) bzw. log Na (Abb. 4) eine deutlich fallende Tendenz ($r = -0,674$; $p < 0,001$ bzw. $r = -0,295$; $p < 0,05$).

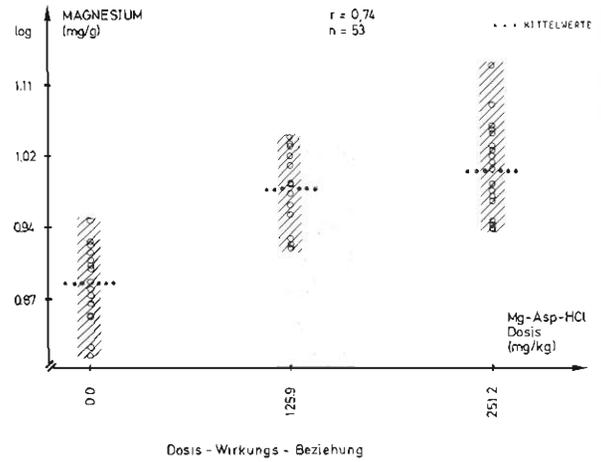


Abb. 2: Dosis-Wirkungskurve für Magnesium.

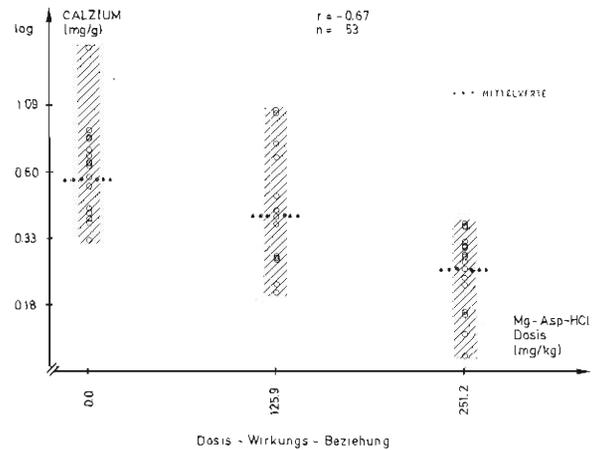


Abb. 3: Dosis-Wirkungskurve für Calcium.

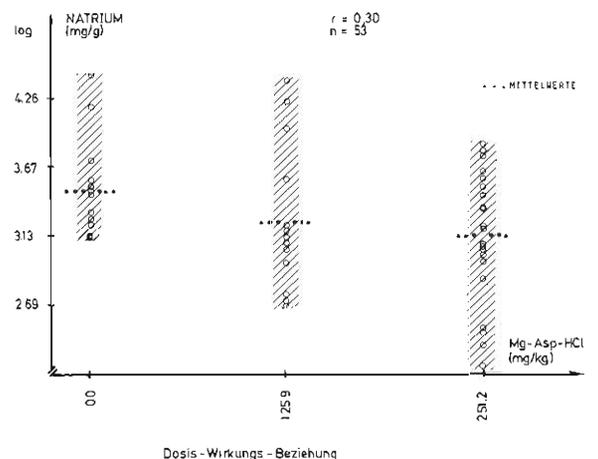


Abb. 4: Dosis-Wirkungskurve für Natrium.

Abb. 2—4: Herzelektrolyte (logarithmische Einteilung) der mit F-Col, Eph und Adr behandelten Tiere nach 0; 125,9 und 251,2 mg/kg Mg als Mg-Asp-HCl.

d) Korrelation der Herz-Elektrolyte mit Sympathomimetika behandelter Tiere (Gruppe 4 bis 6)

Die paarweise Gegenüberstellung der Herzelektrolyte ergab eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen log Ca und Mg ($r = -0,61$) und eine schwach signifikante Beziehung zwischen log Na und Mg ($r = -0,32$). Andererseits korrelierten log Ca und Na positiv miteinander ($r = +0,77$; $p < 0,001$).

Diskussion

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen von THANG et al. [4] ergab sich bei kombinierter Gabe von F-Col, Eph und Adr eine Zunahme des myokardialen Ca- und Na-Gehaltes sowie ein gleichzeitiger Mg-Verlust, während das K praktisch unbeeinflusst blieb.

Diese Elektrolytverschiebungen, die von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung für die Ausbildung metabolischer Herznekrosen sein dürften, können dosenabhängig durch Gabe von Mg-Asp-HCl gehemmt werden. Dieser Befund steht im Einklang mit morphologischen und biochemischen Befunden, die JACOB und CLASSEN nach wiederholter Gabe von Sympathomimetika, d. h. im nekrotischem Stadium der ad-

renergen Kardiopathie, mit der hohen Mg-Dosis von 251,2 mg/kg erhoben haben [1].

Da die orale Behandlung mit Mg-Asp-HCl gleichzeitig eine Hypermagnesiämie und eine Hyperchlorämie auslöst [2], ist in zukünftigen Experimenten zu klären, welcher oder welchen Komponenten dieses Komplexsalzes die kardioprotektiven Eigenschaften zugeschrieben werden müssen.

Literatur

- [1] JACOB, R., CLASSEN, H.-G.: Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die durch Ephedrin verstärkte adrenerge Kardiopathie. *Magnesium-Bulletin* 1 (1979) 125—130.
- [2] KRIEGER, G., CLASSEN, H.-G.: Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die Elektrolytverteilung im Serum und Herzmuskel von Ratten im Hinblick auf die Prophylaxe metabolischer Herznekrosen. *Krankenhausarzt* 52 (1979) 348—352.
- [3] MAIER, K., CLASSEN, H.-G.: Dosenabhängiger Einfluß eines Gluko-Mineralokortikoids auf die durch Sympathomimetika induzierten Elektrolytveränderungen im Herzmuskel. *Magnesium-Bulletin* 2 (1980) 83—86.
- [4] THANG, L.-H., JACOB, R., CLASSEN, H.-G.: Myokardiale Elektrolytverschiebungen im Frühstadium der adrenergen Kardiopathie. *Krankenhausarzt* 52 (1979) 332 bis 339.

(Anschrift der Verfasser über: Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen, Universität Hohenheim, Institut für Ernährungslehre, Toxikologie-Pharmakologie, Fruwirthstraße 14 und 31, 7000 Stuttgart 70)

Magnesium-Stoffwechsel unter extrakorporaler Zirkulation

Von A. SCHROLL, E. STRUCK, F. SEBENING, J. RICHTER und N. MENDLER

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum München (Direktor: Prof. Dr. med. F. SEBENING)

Zusammenfassung

An 10 herzchirurgischen Patienten, die unter EKZ operiert wurden, haben wir die Mg-Bilanz bis zum 5. po Tag untersucht. Bei der Elektrolytsubstitution durch Inzolen[®], deren Dosierung anhand der Plasma-K-Konzentration erfolgte, fanden wir eine Hypermagnesiämie, die sich zum 1. po Tag normalisierte. 98 % des während der Operation zugeführten Magnesiums sind bereits 6 Stunden später wieder im Harn ausgeschieden. Die vor Operationsende gemessene stündliche Mg-Ausscheidung erreicht Spitzenwerte bis zu 7,7 mmol/h. Eine Mg-Retention war nicht zu beobachten. Zur Vermeidung einer Hypermagnesiämie wurde die Mg-Konzentration der Substitutionslösung auf die Hälfte reduziert. Wir erreichten dadurch einen ausgeglicheneren Kurvenverlauf der Plasma-Mg-Werte,

die den Normbereich nur noch gering übersteigen. Die im Harn ausgeschiedenen Mengen gingen wesentlich zurück, ebenso die Spitzenwerte der stündlichen Ausscheidung auf 3,8 mmol/h. Die zuvor überschießenden Ausscheidungsmengen pro Tag haben sich zugunsten einer gleichmäßigen Tagesausscheidung normalisiert. In beiden Fällen sind spätestens nach 24 Stunden rund 90 % der am Vortag infundierten Mg-Mengen im Harn wieder ausgeschieden. Trotz Hämodilution und forcierter Diurese werden weder die präoperativen Plasma-Ausgangswerte, noch die untere Plasma-Normgrenze je unterschritten. — Die modifizierte Inzolen-Lösung hat sich für die Elektrolytsubstitution bei herzchirurgischen Operationen unter extrakorporaler Zirkulation als geeignet erwiesen.