

Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Herzrhythmusstörungen

Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V.

Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: recommendations of the German Society for Magnesium Research

Autoren **W. Vierling¹ D.-H. Liebscher^{2†} O. Mücke³ B. von Ehrlich⁴ K. Kisters^{5,6}**

Institut ¹ Institut für Pharmakologie und Toxikologie, TU München
² SHO Mineralimbilanzen e.V., Berlin
³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskushospital, Bielefeld
⁴ Facharzt für Innere Medizin, Kempten
⁵ Medizinische Klinik I, St. Anna Hospital, Herne
⁶ Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V., Stuttgart

Einleitung

Es ist seit langem bekannt, dass Magnesiummangel zu Herzrhythmusstörungen führen kann und dass umgekehrt durch Verabreichung von Magnesium Herzrhythmusstörungen verhindert oder beseitigt werden können. Inzwischen weisen namhafte Fachgesellschaften in ihren Leitlinien auf diese Tatsache hin, u.a. das American College of Cardiology, die American Heart Association und die European Society of Cardiology [46]. Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand hat die Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V. die folgenden Therapieempfehlungen erarbeitet.

Magnesium ist als Aktivator von zahlreichen Enzymen und Ionenpumpen (Na-K-ATPase, Calcium-ATPase) für das Membranpotenzial der Herzmuskelzelle, die richtige Verteilung der Kationen und die physiologische Erregbarkeit der Zelle mitverantwortlich. Magnesiummangel kann daher zu erheblichen Störungen der elektrischen Vorgänge der Herzzelle führen. Dies spielt für die antiarrhythmische Wirkung von Magnesium bei Ausgleich eines Mangels (Substitution) eine Rolle. Während die enzymabhängigen Wirkungen von Magnesium begrenzt sind, gibt es physiologische Wirkungen, die bei Erhöhung der Magnesium-Serumkonzentration über den normalen Bereich hinaus gesteigert und somit als pharmakodynamische Wirkungen genutzt werden können. Wichtige Wirkmechanismen von Magnesium bei der Prävention oder Therapie von Herzrhythmusstörungen sind:

- ▶ Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichts der Herzmuskelzelle
- ▶ Calcium-Antagonismus
- ▶ Erhöhung der Erregungsschwelle
- ▶ Minderung der Freisetzung von Neurotransmittern und Mediatoren (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Hinsichtlich seiner antiarrhythmischen Eigenschaften besitzt Magnesium keinen isolierten Effekt, sondern zeigt multiple Wirkungen, durch die eine Arrhythmie verhindert oder eine bestehende Arrhythmie beseitigt werden kann. Die Calcium-antagonistische Wirkung schützt die Zelle vor Calcium-Überladung [8, 42]. Dadurch werden frühe und späte Nachpotenziale vermieden, die Auslöser für schwerwiegende Arrhythmien sein können [3, 21]. Im Gegensatz zu reinen Calcium-Kanal-Blockern (Klasse-IV-Antiarrhythmika) wird durch Magnesium die Aktionspotenzial-Dauer nicht verkürzt, sondern bleibt weitgehend konstant, weshalb es zu keiner Verkürzung der Refraktärzeit kommt [42]. Dies bedeutet, dass Magnesium offenbar am Herzen eine kombinierte Blockade von Calcium- und Kalium-Kanälen bewirkt, sodass auch eine Verlängerung des Aktionspotenzials, wie unter Klasse-III-Antiarrhythmika üblich, ausbleibt. Entsprechend wurden unter antiarrhythmischer Therapie mit Magnesium auch keine Torsade-de-pointes-Tachykardien wie bei Klasse-III-Antiarrhythmika beobachtet.

Eine ganz besondere Magnesiumwirkung ist die Erhöhung der Erregungsschwelle der Herzmuskelzelle, wodurch das Auftreten von Extraerregungen erschwert oder unterbunden wird [15]. Dabei ist von Vorteil, dass Magnesium nicht wie Klasse-I-Antiarrhythmika Natrium-Kanäle blockiert und deshalb keine Erregungsleitungsstörungen im Bereich des Arbeitsmyokards auslöst. Die zusätzliche Reduktion der Freisetzung der Arrhythmie-fördernden Katecholamine wie Noradrenalin und Adrenalin, die z.B. bei Stress oder Herzinsuffizienz erhöht sind, entspricht in ihrer Wirkung dem Effekt von β -Adrenozeptoren-Blockern (Klasse-II-Antiarrhythmika), also einer Minderung des Sympathikuseinflusses [9, 36].

Kardiologie

Schlüsselwörter

- ▶ Herzrhythmusstörungen
- ▶ Magnesium
- ▶ Prävention
- ▶ Therapieempfehlung

Keywords

- ▶ cardiac arrhythmias
- ▶ magnesium
- ▶ prevention
- ▶ therapeutic recommendation

Sonderdruck

Verlag und Copyright:

© 2013 by
 Georg Thieme Verlag KG
 Rüdigerstraße 14
 70469 Stuttgart
 ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
 mit Genehmigung
 des Verlages

eingereicht 14.08.2012

akzeptiert 06.02.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1343206
 Dtsch Med Wochenschr 2013;
 138: 1165–1171 · © Georg
 Thieme Verlag KG · Stuttgart ·
 New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Klaus Kisters
 Medizinische Klinik I,
 St. Anna Hospital
 Hospitalstr. 19
 44649 Herne
 Tel. 02325/9862-100
 Fax 02325/9862-148
 eMail Klaus.Kisters@
 vincenzgruppe.de

Entsprechend den Wirkungen auf Kanal- bzw. Rezeptorebene erbrachten Untersuchungen des Einflusses von intravenösem Magnesium auf das EKG bzw. die elektrischen Parameter eine Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit (Zunahme PR-Intervall), aber keine Veränderung der QRS-Dauer und des QT-Intervalls [24]. Die sinuatriale Überleitungszeit und die atrioventrikuläre Refraktärzeit wurden verlängert, nicht dagegen die Sinus-Zyklus-Zeit. Dies bedeutet, dass Magnesium gewisse Eigenschaften von Klasse-IV-Antiarrhythmika (Calcium-Kanalblockern) besitzt, sich aber deutlich von den Klasse-I- (Natriumkanal-Blockern) und Klasse-III-Antiarrhythmika (Kaliumkanal-Blockern) unterscheidet. Potentielle Bedeutung für das Verhindern oder Behandeln von Herzrhythmusstörungen mit Magnesium kann auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Herzens durch Verminderung des Sauerstoff-Bedarfs und Verbesserung des -Angebots durch Calcium-antagonistische Wirkungen am Myokard haben [34]. Tierexperimentell wurde gezeigt, dass ein Vasospasmus im Bereich der Koronararterien durch Magnesium verhindert werden kann [40]. Weiter kann aufgrund der vasodilatierenden Wirkung von Magnesium mit einer Entlastung des Herzens durch Minderung des peripheren Widerstands gerechnet werden.

Früher setzte man bei Herzrhythmusstörungen relativ großzügig Antiarrhythmika ein. Seit der CAST-Studie [4] ist man diesbezüglich zurückhaltender, da erkannt wurde, dass Antiarrhythmika zu einer erhöhten Mortalität führen können, wobei proarrhythmische Wirkungen eine wichtige Rolle spielen. Dies gilt besonders für Klasse-I-Antiarrhythmika, aber auch für reine Klasse-III-Antiarrhythmika. Aus diesem Grund schenkt man jetzt den Elektrolyten vermehrt Aufmerksamkeit. Während die Bedeutung von Kalium für die Prävention und Therapie von Rhythmusstörungen allgemein bekannt ist, gibt es Defizite bzgl. der Bedeutung von Magnesium. Bei ausreichender Magnesiumversorgung werden normalerweise Herzrhythmusstörungen verhindert, während bei Magnesiummangel (bei Hypomagnesiämie und bei Mangel mit Normomagnesiämie) Herzrhythmusstörungen begünstigt werden.

kurzgefasst

Magnesium besitzt verschiedene Eigenschaften wie Calcium-Antagonismus und Erregungshemmung, durch die Herzrhythmusstörungen verhindert oder beseitigt werden können.

Prävention von Herzrhythmusstörungen

Aufgrund der Begünstigung von Herzrhythmusstörungen bei Magnesiummangel muss ein Mangel stets ausgeglichen werden. Es ist essenziell, Herzrhythmusstörungen zu verhindern und nicht zu warten, bis sie auftreten, da die Therapie mit klassischen Antiarrhythmika mit erheblichen Risiken verbunden ist.

Besonders bei Patienten, die bereits an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, ist die präventive Magnesiumgabe von Bedeutung, da diese Patienten erheblich gefährdet sind, dass sich bei ihnen Rhythmusstörungen entwickeln. Dies bedeutet, dass bei koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Hypertonie, Herzinsuffizienz und bei bereits bestehenden Herzrhythmusstörungen der Magnesiumstatus (Magnesiummangel-Symptomatik, Magnesium-Serumkonzentration und anamnestiche Hinweise auf Magnesium-

Tab. 1 Arzneimittel, die QT-Verlängerungen bzw. Torsade-de-pointes-Tachykardien auslösen können.

Antiarrhythmika	Chinidin, Sotalol, Amiodaron, Flecainid
Antibiotika	Erythromycin, Clarithromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Pentamidin
Antihistaminika	Diphenhydramin, Clemastin
Antidepressiva	Amitriptylin, Imipramin, Desipramin, Maprotilin, Fluoxetin, Sertralin, Citalopram
Neuroleptika	Haloperidol, Pimozid, Thioridazin
Anti-Malaria-Mittel	Chinin, Chloroquin
Analgetika	Levomethadon
Zytostatika	Arsentrioxid
Antiemetika	Domperidon

mangel) erfasst werden muss (siehe Punkt „Empfehlungen“). Der Ausgleich eines Magnesiummangels kann, je nach Schwere des Mangels und der zugrundeliegenden Erkrankung, durch orale oder parenterale Verabreichung von Magnesium erfolgen. Pharmakodynamische Effekte sind bei oraler Anwendung nur begrenzt möglich, da hier normalerweise keine Steigerungen der Magnesium-Serumkonzentration über den Normalbereich hinaus zu erwarten sind. Bei vielen der oben genannten Erkrankungen werden Pharmaka wie z.B. Diuretika angewandt, die häufig zu Elektrolytverlusten (vor allem Kalium und Magnesium) führen, die unbedingt ausgeglichen werden müssen. Besondere Aufmerksamkeit haben in letzter Zeit Metaanalysen von klinischen Studien bzw. Empfehlungen von Fachgesellschaften zur Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen hervorgerufen.

kurzgefasst

Besonders bei Patienten, die bereits an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden, ist die präventive Magnesiumgabe von Bedeutung, da diese Patienten erheblich gefährdet sind, dass sich bei ihnen Rhythmusstörungen entwickeln.

Prävention von Torsade-de-pointes-Tachykardien (TdP)

In der neuesten Richtlinie der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) zur Prävention und Behandlung von TdP in der Klinik wird empfohlen, bei Patienten mit Risiko für die Entwicklung dieser Rhythmusstörungen, unbedingt dafür zu sorgen, dass sich Kalium- und Magnesium-Serumkonzentrationen im Referenzbereich befinden [10], da Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zu den Faktoren gehören, die TdP begünstigen. Ein erhöhtes Risiko besteht bei QT-Intervall-Verlängerungen. Dies kann genetisch bedingt sein (Long-QT-Syndrom) oder durch verschiedene Pharmaka ausgelöst werden (● Tab. 1).

Wenn sich bei Überwachung aufgrund von EKG-Veränderungen ein Verdacht auf drohende TdP ergibt, sollte das auslösende Medikament abgesetzt und prophylaktisch Magnesium intravenös verabreicht werden. Auf den Zusammenhang zwischen Hypokaliämie und Hypomagnesiämie bei Einsatz von Diuretika wird in den Empfehlungen gesondert hingewiesen [10]. In den Produktinformationen von Pharmaka, die QT-verlängernd wirken können, sollte auf die Verknüpfung zwischen TdP und Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie hingewiesen werden (wie z.B. [12]). Selbstverständlich sollte auch bei ambulanten Patienten, wenn Pharmaka, die das QT-

Intervall verlängern, nicht zu vermeiden sind, der Elektrolytstatus incl. Magnesiumkonzentration erhoben und kontrolliert werden. In diesen Fällen sollten Kalium- und Magnesium-Serumkonzentrationen im oberen Teil des Referenzbereichs angestrebt werden. Auch auf die Selbstmedikation der Patienten mit Pharmaka, die möglicherweise eine QT-Verlängerung bewirken können (z.B. Diphenhydramin und Clemastin) sollte geachtet werden

kurzgefasst

Zur Verhütung von Torsade-de-pointes-Tachykardien sollten bei QT-Verlängerung Kalium- und Magnesium-Serumkonzentrationen im oberen Teil des Referenzbereichs angestrebt werden.

Einfluss von Magnesium auf Herzrhythmusstörungen bei Myokardinfarkt

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Verabreichung von intravenösem Magnesium bei Herzinfarkt beschäftigen. Hauptziel dieser Maßnahme war die Senkung der Mortalität nach diesem Ereignis. Diese konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (z.B. [44]). Allerdings wurde in späteren großen Studien [20, 29] kein Mortalitäts-senkender Effekt gefunden. In einigen dieser Herzinfarkt-Studien wurde gezeigt, dass das Auftreten von schwerwiegenden, behandlungsbedürftigen Herzrhythmusstörungen wie Kammetachykardie oder Kammerflimmern durch die Verabreichung von Magnesium reduziert wurde. In einer Metaanalyse kamen Li und Mitarbeiter zu dem Schluss, dass die Mortalitäts-senkende Wirkung von Magnesium unsicher ist [27]. Hinsichtlich der Herzrhythmusstörungen ergeben sich aus den auswertbaren Studien signifikante Resultate: Kammerflimmern wurde um 12% (Odds Ratio [OR] 0,88; 95% Konfidenz-Intervall [KI] 0,81–0,96) und ventrikuläre Tachykardien um 55% gesenkt (OR 0,45; 95% KI 0,31–0,66; „fixed effect model“). Insgesamt wurden schwere, behandlungsbedürftige Arrhythmien unter Magnesium um 28% reduziert (OR 0,72; 95% KI 0,6–0,85; „fixed effect model“). In den Magnesium-Gruppen trat deutlich häufiger Bradykardie auf (Zunahme um 49%). Die Ergebnisse zeigen, dass eine Behandlung von Herzinfarkt-Patienten mit Magnesium schwere Herzrhythmusstörungen erheblich reduziert. Dies kann möglicherweise den Einsatz von Antiarrhythmika bzw. von elektrischen Interventionen reduzieren.

kurzgefasst

Die Verabreichung von Magnesium zur Senkung der Mortalität nach Herzinfarkt ist nicht Stand der Therapie. Durch Magnesium-Gabe können aber Herzrhythmusstörungen nach Herzinfarkt reduziert werden.

Prävention supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei herzchirurgischen Eingriffen

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die prophylaktische, parenterale Anwendung von Magnesium im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs supraventrikuläre (vor allem Vorhofflimmern) und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen deutlich reduzieren kann (Übersicht z.B. [35]). Herzrhythmusstörungen (meistens Vorhofflimmern) treten relativ häufig im Verlauf

von Herzoperationen (meist Koronararterien-Bypass-Operationen; CABG) auf. Sie führen zu Symptomen (Übelkeit, Palpitation etc.), können aber auch das Risiko für thromboembolische Komplikationen und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz erhöhen.

Shepherd et al. [35] werteten 15 Studien mit 1070 Patienten aus, die Magnesium intravenös erhielten und 1031 Patienten in den Kontrollgruppen. Es zeigte sich, dass unter Kontrollbedingungen 30% und unter Magnesium 21% der Patienten Vorhofflimmern entwickelten. Bei einer Metaanalyse unter Verwendung des „fixed effect model“ ergab sich eine OR von 0,65 (95% KI 0,53–0,79; $p < 0,0001$) zugunsten von Magnesium. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass besonders gute Ergebnisse erzielt wurden, wenn mit der Magnesiumverabreichung mehr als 12 h vor der Operation begonnen und bis 3–4 Tage nach der Operation fortgeführt wurde.

In einer Leitlinie der Europäischen Vereinigung für Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS) wird festgestellt, dass aufgrund der Datenlage die Verabreichung von Magnesium eine effektive Maßnahme zur Minderung der Häufigkeit von Vorhofflimmern bei Herzoperationen darstellt. Eine Kombination mit anderen Antiarrhythmika ist möglich [11].

Neuere Metaanalysen, in denen die Qualität der Arbeiten in den Auswahlkriterien berücksichtigt wurde, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Während Gu et al. [14] bei Berücksichtigung von Studien mit einem Jadad-Score (Maß für Studienqualität) von ≥ 3 eine Reduktion der Inzidenz von Vorhofflimmern bei CABG um 36% (RR 0,64; KI 0,5–0,83; $p = 0,001$) erhielten, fanden De Oliveira et al. [7] bei Berücksichtigung von Studien mit einem Jadad-Score von > 3 keinen signifikanten Effekt (OR 0,85; KI 0,66–1,11). In der letztgenannten Metaanalyse war auch eine neuere Studie enthalten [5], die die bisher größte Anzahl an Teilnehmern (694) aufwies und keinen positiven Effekt von Magnesium zeigte. Zwei Tatsachen schränken allerdings die Aussagekraft dieser Studie bzgl. einer präventiven Magnesiumwirkung bei Herzoperationen ein: Alle Studienteilnehmer erhielten hohe Dosen Beta-Blocker, eine Substanzgruppe, die selbst eine präventive Wirkung besitzt. Zudem bekamen die Patienten, die postoperativ eine Magnesium-Serumkonzentration von $< 1,2$ mmol/l aufwiesen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit 2 g $MgSO_4$ i.v. und Patienten, die $< 0,8$ mmol/l aufwiesen, 5 g $MgSO_4$ i.v. Obwohl die Zufuhr von Magnesium zum Ausgleich eines Mangels sicher als sinnvoll angesehen werden kann, könnte es dadurch in dieser Studie zu einer Nivellierung zwischen Verum- und Kontrollgruppe gekommen sein.

In einer neueren Leitlinie der Kanadischen Herz-Kreislauf-Gesellschaft [32] empfehlen die Autoren eine präventive Verabreichung von Magnesium bei Herzoperationen nur, wenn Kontraindikationen gegenüber Beta-Blockern, die primär einzusetzen sind, und Amiodaron bestehen.

kurzgefasst

Der Stellenwert der Verabreichung von Magnesium nach/bei Herzoperationen ist noch nicht klar definiert. Unabhängig davon kann man sicher davon ausgehen, dass die Vermeidung eines Magnesiummangels im Rahmen von Herzoperationen wichtig ist.

Therapie von Herzrhythmusstörungen



Bevor Antiarrhythmika eingesetzt werden, sollte möglichst der Elektrolytstatus kontrolliert werden. Bei Magnesiummangel und Hinweisen darauf (siehe Seite 1169) sollte Magnesium verabreicht werden, um den Mangel auszugleichen. Durch die Behandlung von Elektrolytstörungen können Antiarrhythmika in vielen Fällen vermieden werden.

Intravenöse Therapie

Kardiale Rhythmusstörungen, bei denen eine intravenöse Verabreichung von Magnesium in Frage kommt, sind:

- ▶ Torsade-de-pointes-Tachykardien
- ▶ Andere Kammertachykardien
- ▶ Digitalis-induzierte Herzrhythmusstörungen
- ▶ Vorhofflimmern und -flattern
- ▶ Multifokale atriale Tachykardie

Mit der parenteralen Anwendung von Magnesium bei supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen haben sich vor allem Iseri [18, 19], Tzivoni et al. [41] und Manz et al. [30, 31] auseinandergesetzt. Außerdem wurde in den aktuellen Richtlinien für Maßnahmen bei ventrikulären Arrhythmien des ACC, der AHA und der European Society of Cardiology (ESC) grundsätzlich auf die Bedeutung der Elektrolyte (Magnesium und Kalium) bei der Behandlung von ventrikulären Rhythmusstörungen hingewiesen [46]. Das betrifft die Magnesiumsubstitution bei niedrigen Serumkonzentrationen und die adjuvante Magnesiumtherapie bei normalen Magnesium-Serumkonzentrationen [46].

Eine wichtige Indikation für den parenteralen Einsatz von Magnesium sind Torsade-de-pointes-Tachykardien. Eine Empfehlung für den Einsatz von Magnesium bei dieser Rhythmusstörung findet sich auch in den Richtlinien des ACC und der AHA zur Verhütung und Therapie der TdP [10]. Auch bei polymorphen ventrikulären Tachykardien mit verlängertem QT-Intervall ist eine Anwendung von Magnesium von Nutzen [46]. Im Gegensatz dazu ist die Wirkung bei monomorphen ventrikulären Tachykardien unsicher [30]. Ventrikuläre Arrhythmien, die auf eine Digitalis-Intoxikation zurückzuführen sind, können (neben der Gabe von Digitalis-Antikörpern) mit i.v. Magnesium behandelt werden [46]. Eine Hypomagnesiämie begünstigt die Entstehung Digitalis-induzierter Arrhythmien. Weitere ventrikuläre Rhythmusstörungen, bei denen eine intravenöse Verabreichung von Magnesium in Frage kommt, sind Arrhythmien, die bei Herzinsuffizienz auftreten. Wie in einer Doppelblind-Studie gezeigt, konnte durch Infusion von Magnesium die Zahl der singulären ventrikulären Extrasystolen um 53%, der gekoppelten Extrasystolen um 76% und Episoden von ventrikulärer Tachykardie um 69% gesenkt werden [38].

Bei akutem Vorhofflimmern und -flattern kann die intravenöse Verabreichung von Magnesium zu einer Senkung der Kammerfrequenz (Frequenzkontrolle) und/oder zum Wiederherstellen des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) führen [6]. Die Autoren von zwei Metaanalysen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Ho et al. [16] schlossen aus ihrer Analyse, dass Magnesium, allein verabreicht, zu keiner signifikanten Rhythmuskontrolle führte. Bei der Senkung der Kammerfrequenz war es weniger effektiv als bestimmte Antiarrhythmika (Calcium-Antagonisten und Amiodaron). Bei zusätzlicher Verabreichung von Magnesium zu Digoxin ergab sich aber eine signifikante

Frequenz-senkende Wirkung: Eine Senkung der Kammerfrequenz unter 100/min wurde bei 58,8% der Patienten im Vergleich zu 32,6% unter Kontrollbedingungen beobachtet (OR 3,23; 95% KI 1,93–5,42; $p < 0,001$; „random effect model“). Ein wesentlicher Vorteil für Magnesium war, dass es bei Verabreichung dieses Elektrolyts wesentlich seltener zu Nebenwirkungen (Bradykardie, AV-Block und Hypotonie) kam, die unter Calcium-Antagonisten und Amiodaron beobachtet wurden. Typische Nebenwirkungen von Magnesium i.v. waren Kribbeln, Wärmegefühl und Schwindel.

Im Gegensatz zu Ho et al. [16] zeigten Onalan et al. [33], dass Magnesium sowohl Frequenz- als auch Rhythmuskontrolle herbeiführen kann. Reduzierung der Ventrikelfrequenz unter 100/min wurde bei 61% unter Magnesium und 35% unter Placebo beobachtet (OR 2,97; 95% KI 1,78–4,97; $p < 0,005$; „fixed effect model“). Bezogen auf die Rhythmuskontrolle hatten die Patienten, die Magnesium erhielten, eine höhere Chance, Sinusrhythmus zu erlangen als die Patienten der Kontrollgruppen, die Placebo oder Antiarrhythmika erhielten (OR 1,60; 95% KI 1,07–2,39; $p < 0,02$; „fixed effect model“). Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass die intravenöse Gabe von Magnesium eine effektive und sichere Strategie bei Vorhofflimmern darstellt. In jedem Fall sollte bei Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern ein Magnesiummangel ausgeglichen werden. Dabei bietet sich an, durch intravenöse Verabreichung eine Minderung der Kammerfrequenz und evtl. die Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu erreichen.

kurzgefasst

Verschiedene ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen sprechen gut auf eine intravenöse Verabreichung von Magnesium an. Speziell bei Torsade-de-pointes-Tachykardien ist Magnesium das Mittel der Wahl.

Orale Therapie

Für den niedergelassenen Arzt ist es wichtig, inwieweit Magnesium, oral verabreicht, ähnliche präventive und therapeutische Wirkungen entfalten kann wie bei parenteraler Verabreichung. Selbstverständlich muss bei Magnesiummangel substituiert werden und hierfür ist im Allgemeinen die orale Verabreichung ausreichend, wenn nicht wegen der Schwere des Krankheitsbildes der Mangel rasch ausgeglichen werden muss. Man sollte sich aber bewusst sein, dass bei oraler Verabreichung nur eine Steigerung der Magnesium-Serumkonzentration in den oberen Teil des Referenzbereiches (z.B. 0,9–1,1 mmol/l) möglich ist. Dies hat Vor- und Nachteile: Einerseits kann man pharmakodynamische Effekte erhöhter Serumkonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches (z.B. 1,5–4 mmol/l) nicht nutzen, andererseits ist diese Verabreichung sicher.

In einer kleinen Doppelblind-Studie wurde gezeigt, dass durch orale Verabreichung von 30 mmol Magnesium pro Tag die Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen (ventrikuläre Paare und nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien) bei 80% der Patienten nach 8-tägiger Therapie stark abnahm, während sie in der Placebogruppe zunahm [2]. Zusätzlich war die Komplexität der Extrasystolen bei den behandelten Patienten niedriger. Die Magnesium-Serumkonzentration nahm in der Verumgruppe von 0,83 auf 0,95 mmol/l zu. In einer weiteren Doppelblind-Studie führte eine orale Gabe von 15 mmol Magnesium über 3 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Arrhythmiehäufigkeit um 57% und zu einer Reduktion des Komplexitätsgrades der ventrikulären Arrhythmien [13]. Eine

Zunahme der Magnesium-Serumkonzentration war in der Verum-Gruppe nicht zu erkennen. In einer Anwendungsbeobachtung, bei der 1160 Patienten mit VES sowie supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien einbezogen wurden, ergab sich unter der Therapie mit 12 bis 24 mmol Magnesium während 3 bis 6 Wochen eine deutliche Senkung der Frequenz bei hochfrequenten Arrhythmien und gleichzeitig eine subjektive Besserung der Beschwerden [17]. Die Effekte waren nach 6-wöchiger Therapie stärker ausgeprägt als nach 3-wöchiger Therapie. In einer Doppelblind-Studie mit 232 Patienten mit häufigen Extrasystolen (> 30/h), bei der eine Kombination aus Kalium (12 mmol) und Magnesium (6 mmol) oral über 3 Wochen verabreicht wurde, ergab sich eine signifikante Senkung der Häufigkeit der VES um 17,4% nach 3-wöchiger Therapie [45]. 11 Patienten unter Digitalistherapie mit häufigen ventrikulären Extrasystolen bei gleichzeitigem Vorhofflimmern, die eine mäßige Hypomagnesiämie aufwiesen (< 0,85 mmol/l) zeigten in einer Doppelblind-Studie nach Verabreichung von Magnesium (23,4 mmol/Tag über 4 Wochen) eine ausgeprägte und signifikante Reduzierung der Extrasystolen [26]. Häufige Extrasystolen wurden besonders stark beeinflusst. Die Magnesium-Serumkonzentration stieg nach Übergang von Placebo auf Verum innerhalb des Referenzbereichs deutlich an (um etwa 0,1 mmol/l).

Die Ergebnisse zeigen, dass orale Verabreichung von Magnesium Herzrhythmusstörungen günstig beeinflussen kann. Wünschenswert wären hier weitere Placebo-kontrollierte Studien mit größeren Patientenkollektiven. Besonders deutlich könnten die Ergebnisse ausfallen, wenn man, wie in der Studie von Lewis et al. [26], Personen behandelt, die einen nachgewiesenen Magnesiummangel haben.

kurzgefasst

Bei nicht lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen mit klinischem Leidensdruck, wie z.B. Extrasystolie, ist ein therapeutischer Versuch mit oraler Magnesium-Gabe sinnvoll. Dabei sollte Magnesium relativ hoch dosiert werden und über einen längeren Zeitraum (4–6 Wochen) verabreicht werden

Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V.

Bei jedem Patienten mit Herzrhythmusstörungen (ICD: I47.- bis I49.9) sollte der Magnesiumstatus neben der Bestimmung von anderen Elektrolyten erfasst werden.

Diagnostik des Magnesiummangels (E83.4)

Die Diagnostik basiert auf den drei Säulen: **Klinik**, **Anamnese** und **Labor**. Die Einbeziehung typischer Symptome und anamnestischer Hinweise für die Beurteilung des Magnesium-Status ist unabdingbar, da ein Magnesiummangel auch bei normaler Magnesium-Serumkonzentration (0,76 bis 1,1 mmol/l) vorliegen kann. Die alleinige Betrachtung der Magnesium-Serumkonzentration ist nicht ausreichend.

Klinik: Bei unzureichender Versorgung mit Magnesium muss mit muskulär-tetanischen, zerebralen, kardiovaskulären, viszeralen und metabolischen Symptomen gerechnet werden [22, 23, 37, 39]. Symptome, die auf einen Magnesiummangel hinweisen können, sind:

- ▶ Neuromuskuläre Übererregbarkeit, gekennzeichnet durch Muskelkrämpfe, muskuläre Faszikulationen, Hyperreflexie, motorische Unruhe, ADHS-Symptomatik, erhöhte Erregbarkeit, schnelle Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche, depressive Verstimmung und Schlafstörungen [28].
- ▶ Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, koronare Herzkrankheit,
- ▶ Krämpfe im Magen-Darm-Bereich bzw. Bauchschmerzen, Dysmenorrhoe und bronchiale Hyperreagibilität,
- ▶ Insulinresistenz [43].

Anamnese: häufig mit Magnesiummangel assoziiert sind:

- ▶ Diagnosen (ICDs) wie Hypertonie (I10.9), Herzinsuffizienz (I50.9), Koronare Herzkrankheit (I25.9), Diabetes mellitus (E11.ff), Malabsorptionssyndrome (K90.9), Tetanie (R29.0), Schwangerschaft (Z34. auch O24.), erblicher Alkoholkonsum (F10.2).
- ▶ Medikation mit Diuretika (häufig; Thiazide, Schleifendiuretika), Digitalis, Laxantien, Antibiotika (Aminoglykoside, Pentamidin), Antimykotika (Amphotericin B), Immunsuppressiva (Ciclosporin), Zytostatika (Cisplatin, Carboplatin, Cetuximab), Bisphosphonate (Pamidronsäure, Alendronsäure).

Labor: Ein Messen der Magnesium-Serumkonzentration wird nachdrücklich empfohlen in der Routine-Überwachung aller Risiko-Patienten. Bei Herzpatienten empfiehlt es sich bereits bei Serumkonzentrationen im unteren Normbereich mit einer Magnesiumtherapie zu beginnen. Kontrollen der Magnesium-Serumkonzentration sollten alle 3 Monate erfolgen.

Um Verfälschungen (Erhöhungen) der Magnesium-Serumkonzentration zu vermeiden, sollten folgende Bedingungen eingehalten werden:

- ▶ Präanalytisch: Vermeidung von Hämolyse bei der Blutabnahme
- ▶ Vermeiden von
 - ▶ starker oder langer Blutstauung
 - ▶ starkem oder schnellem Aufziehen des Blutes
 - ▶ Schütteln oder starkem Abkühlen von Vollblut
 - ▶ langem Stehenlassen von unzentrifugiertem Vollblut
- ▶ Erkennen und Vermeiden von Stresssituationen bei der Blutabnahme.

Verabreichung von Magnesium

Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen sollte auf eine magnesiumreiche Kost geachtet werden. Bei Vorliegen eines Magnesiummangels aufgrund von Resorptionsstörungen oder erhöhten Magnesiumverlusten (z.B. durch Diuretika) ist die alleinige diätetische Zufuhr von Magnesium aber nicht ausreichend und daher die zusätzliche orale Verabreichung von Magnesiumpräparaten notwendig. Zur Therapie bzw. Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen kommt auch die parenterale Verabreichung von Magnesium in Frage.

- ▶ **Magnesiumsubstitution**, wenn eines der Kriterien aus den drei vorstehenden Säulen der Magnesiummangel-Diagnostik zutrifft.
- ▶ **Therapeutische Anwendung von Magnesium** bei Herzrhythmusstörungen ohne Hinweis auf einen Magnesiummangel.

Dosierung oral: 10–20 mmol (240–480 mg) Magnesium pro Tag. In Einzelfällen kann eine höhere Dosierung erforderlich sein, um eine Beseitigung von Herzrhythmusstörungen bzw. eines Magnesiummangels zu erreichen. Da gezeigt wurde, dass auch innerhalb des Referenzbereichs die Häufigkeit von

Tab. 2 Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Magnesiumtherapie.

Kontraindikationen	
<i>Orale Gabe</i>	Schwere Niereninsuffizienz (bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung erwägen)
<i>Parenterale Gabe</i>	▶ AV-Block oder sonstige kardiale Überleitungsstörungen ▶ Schwere Niereninsuffizienz (bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung und Kontrolle der Magnesium-Serumkonzentration)
Nebenwirkungen	
<i>Orale Gabe</i>	Auch bei hoher Dosierung keine schwerwiegenden Nebenwirkungen; weiche Stühle (oft nur passager) sind möglich
<i>Parenterale Gabe</i>	▶ Bradykardien ▶ Erregungsleitungsstörungen im Bereich des Sinus- und AV-Knotens ▶ Periphere Gefäßerweiterung (Flush) ▶ Schweißausbruch ▶ Blutdruckabfall ▶ Übelkeit und Erbrechen

Arrhythmien mit steigender Magnesium-Serumkonzentration abnimmt, ist die Einstellung auf eine Serumkonzentration im oberen Referenzbereich erstrebenswert. Um eine optimale Beeinflussung von Herzrhythmusstörungen zu erreichen, sollte die Therapie mindestens 4–6 Wochen erfolgen.

Dosierung parenteral: Wenn bei Magnesiummangel ein relativ rascher Ausgleich notwendig ist, kann Magnesium parenteral zugeführt werden. Dabei kann in den ersten 24 h 20–40 mmol Mg (entsprechend 5–10 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) unter kontrollierten Bedingungen per Infusion verabreicht werden. Je nach Bedarf kann dann 24 mmol/Tag für 2–5 Tage gegeben werden [1].

Zur **Verhütung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen** bei herzchirurgischen Eingriffen kann Magnesium parenteral verabreicht werden. Ein einheitliches Dosierungsschema existiert nicht. Eine mögliche Dosierung ist die Infusion von 6 mmol Magnesium (1,5 g Magnesiumsulfat $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) vor der Operation, 6 mmol unmittelbar nach der Operation und dann täglich 6 mmol bis 4 Tage nach der Operation [11].

Zur **Therapie bedrohlicher ventrikulärer und supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen** werden üblicherweise zunächst 4–8 mmol Magnesium (1–2 g Magnesiumsulfat $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) in etwa 2 min intravenös verabreicht [25, 41, 46]. Bei ausbleibendem Erfolg kann nach 5–15 min nochmals die gleiche Dosis gegeben werden und zur weiteren Stabilisierung eine Dauerinfusion (12–80 $\mu\text{mol}/\text{min}$ Magnesium bzw. 3–20 mg/min Magnesiumsulfat $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) über einen längeren Zeitraum (bis zu 48 Stunden) erfolgen [41].

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (☉ Tab.2) sollte Magnesium, wenn es die Situation erlaubt, möglichst langsam intravenös verabreicht werden. Der Patient muss während der Anwendung sorgfältig überwacht werden und evtl. muss die Serumkonzentration von Magnesium kontrolliert werden. Bei Überdosierung von Magnesium mit der Folge stark überhöhter Magnesium-Serumkonzentrationen (z.B. $> 5 \text{ mmol/l}$) können Hyporeflexie, Muskellähmung, Atemdepression bis zum Atemstillstand sowie AV-Block, Herzstillstand, Blutdruckabfall und Bewusstseinsstrübung auftreten. Insbesondere bei gleichzeiti-

ger Verabreichung von Muskelrelaxantien bzw. bei Vorliegen von Muskelerkrankungen ist Vorsicht geboten. Bei Überdosierung von Magnesium kann Calcium oder Neostigmin als Antidot gegeben werden.

kurzgefasst

Neben der Serumanalyse ist es wichtig, auch auf anamnestische und klinische Hinweise auf einen Magnesiummangel zu achten. Ein Magnesiummangel ist gut mit oraler Substitution zu behandeln. Wenn ein rascher therapeutischer Effekt erwünscht ist, kann Magnesium parenteral verabreicht werden. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass dies unter sorgfältiger Überwachung erfolgen sollte, um ernste Nebenwirkungen zu vermeiden.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Magnesiummangel begünstigt Herzrhythmusstörungen.
- ▶ Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen sollte immer die Magnesium-Serumkonzentration bestimmt werden. Ein Magnesiummangel kann aber auch bei normaler Serumkonzentration bestehen; daher nach Risikofaktoren für Magnesiummangel und Symptomen, die auf Magnesiummangel hinweisen, fahnden.
- ▶ Durch Magnesium-Verabreichung kann man Herzrhythmusstörungen beseitigen. Dies beruht entweder auf dem Ausgleich eines Mangels oder der Nutzung therapeutischer Effekte unabhängig von einem Mangel, vorwiegend bei parenteraler Applikation.

Autorenerklärung: W. Vierling, O. Micke erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt). K. Kisters erklärt, dass er Präsident der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V. ist. B. von Ehrlich erklärt, dass er Vortrags- und Beratungshonorare von Verla Pharm Arzneimittel, Tutzing, erhalten hat.

Literatur

- 1 Abdulla W. Interdisziplinäre Intensivmedizin. 3.: Aufl. München, Elsevier 2006; 340
- 2 Antoni DH, Engel M, Gumpel N. Die Therapie von supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen mit Magnesium. Mag Bull 1989; 11: 125–129
- 3 Bailie DS, Inoue H, Kaseda S et al. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. Circulation 1988; 77: 1395–1402
- 4 CAST. Preliminary Report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406–412
- 5 Cook RC, Humphries KH, Gin K et al. Prophylactic intravenous magnesium sulphate in addition to oral β -Blockade does not prevent atrial arrhythmias after coronary artery or valvular heart surgery. Circulation 2009; 120: 163–S169
- 6 Davey MJ, Teubner D. A randomized controlled trial of magnesium sulfate, in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. Ann Emerg Med 2005; 45: 347–353
- 7 De Oliveira GS Jr, Knautz JS, Sherwani S et al. Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2012; 26: 643–650

- 8 Dichtl A, Vierling W. Inhibition by magnesium of calcium inward current in heart ventricular muscle. *Eur J Pharmacol* 1991; 204: 243–248
- 9 Douglas WW, Rubin RP. The mechanism of catecholamine release from the adrenal medulla and the role of calcium in stimulus-secretion coupling. *J Physiol* 1963; 167: 288–310
- 10 Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 1047–1060
- 11 Dunning J, Treasure T, Versteegh M et al. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 852–872
- 12 Fachinformation Sotalax®. Sotalax® 160 mg/-mite 80 mg. München, FRG., Bristol-Myers Squibb Stand der Information: Februar 2010
- 13 Feyertag J, Laimer H, Herglotz P et al. Die Wirkung einer oralen Magnesiumsupplementation auf ventrikuläre Arrhythmien und Parameter des Magnesiumstoffwechsels. *Mag Bull* 1995; 17: 86–90
- 14 Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF et al. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Trials* 2012; 13: 41–48
- 15 Hall SK, Fry CH. Magnesium affects excitation, conduction, and contraction of isolated mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 1992; 263: H622–633
- 16 Ho KM, Sheridan DJ, Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2007; 93: 1433–1440
- 17 Holzgartner H, Maier E, Vierling W. Hochdosierte orale Magnesiumtherapie bei Herzrhythmusstörungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1160 Patienten mit Arrhythmie. *Fortschr Med* 1990; 108: 539–542
- 18 Iseri LT. Magnesium and dysrhythmias. *Mag Bull* 1986; 8: 223–229
- 19 Iseri LT. Role of magnesium in cardiac tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65: 47K–50K
- 20 ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–685
- 21 Kaseda S, Gilmour RF Jr, Zipes DP. Depressant effect of magnesium on early afterdepolarizations and triggered activity induced by cesium, quinidine, and 4-aminopyridine in canine cardiac Purkinje fibers. *Am Heart J* 1989; 118: 458–466
- 22 Kisters K, Cziborra M, Funke C et al. Der Magnesiumhaushalt in der Inneren und Intensivmedizin. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2010; 39: 182–194
- 23 Kisters K, Gröber U. Magnesium Update 2010. *DAZ* 2010; 150: 2804–2813
- 24 Kulick DL, Hong R, Ryzen E et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988; 115: 367–373
- 25 Lewalter T, Lüderitz B. Antiarrhythmika, Magnesium. In: Lüderitz B, Lewalter T editors. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*. Vol. 6: Heidelberg, Springer 2010; 125–127
- 26 Lewis RV, Tregaskis B, McLay J et al. Oral magnesium reduces ventricular ectopy in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 107–110
- 27 Li J, Zhang Q, Zhang M et al. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 02 Art. No.: CD002755. DOI:10.1002/14651858.CD002755.pub2
- 28 Liebscher DH, Baerlocher K, Classen HG et al. Magnesiummangel und -therapie bei ADHS. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2011; 40: 123–128
- 29 Magic Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1189–1196
- 30 Manz M, Jung W, Lüderitz B. Einfluss von Magnesium auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien. *Herz* 1997; 22 (01): 51–55
- 31 Manz M, Mletzko R, Jung W et al. Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Magnesium. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 386–390
- 32 Mitchell LB. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2011; 27: 91–97
- 33 Onalan O, Crystal E, Daoulah A et al. Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1726–1732
- 34 Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 231–239
- 35 Shepherd J, Jones J, Frampton GK et al. Intravenous magnesium sulphate and sotalol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12: iii–95
- 36 Shimosawa T, Takano K, Ando K et al. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 2004; 44: 897–902
- 37 Spätling L, Classen HG, Külpmann WR et al. Diagnostik des Magnesiummangels. *Aktuelle Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. MMW Fortschr Med* 2000; 142: 49–50
- 38 Sueta CA, Clarke SW, Dunlap SH et al. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 89: 660–666
- 39 Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 3–17
- 40 Turlapaty PDMV, Altura BM. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 1980; 208: 198–200
- 41 Tzivoni D, Banai S, Schuger C et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392–397
- 42 Vierling W, Ebner F, Reiter M. The opposite effects of magnesium and calcium on the contraction of the guinea-pig ventricular myocardium in dependence on the sodium concentration. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1978; 303: 111–119
- 43 von Ehrlich B, Barbagallo M, Classen HG et al. Leitlinie Magnesium und Diabetes. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2009; 38: 633–635
- 44 Woods KL, Fletcher S, Roffe C et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553–1558
- 45 Zehender M, Meinertz T, Faber T et al. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. *Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1028–1034
- 46 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247–346