

Aus der Klinik für Innere Medizin des Klinikum Merseburg
Akademisches Lehrkrankenhaus
(Direktor: Professor Dr. med. habil. M. Hagert)

und Klinik für Innere Medizin III
(Direktor: Professor Dr. med. habil. W. Teichmann)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



Erythrozytenmagnesium und Serummagnesium beim akuten Myokardinfarkt

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne Koch, geb. Gneipel
geboren am 12. Mai 1963

in Dresden

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. W. Teichmann, Martin-Luther Universität Halle
2. Prof. Dr. med. habil. M. Hagert, Carl von Basedow- Klinikum Merseburg
3. Prof. Dr. med. habil. D. Schneider, Elisabeth- Krankenhaus Leipzig

Verteidigung am 09.02.1999

Referat

Die vorliegende Arbeit umfaßte die Untersuchung des Verhaltens von Serummagnesiumspiegel (MGS) und Erythrozytenmagnesiumgehalt (MGE) bei 109 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt. Es handelte sich um 77 Männer und 32 Frauen. Der zeitliche Verlauf der Veränderungen von MGS und MGE sowie eventuelle Zusammenhänge zwischen diesen und der Infarktgröße, der Infarktlokalisierung sowie auftretenden Herzrhythmusstörungen wurden untersucht. Außerdem wurde geprüft, ob MGE und MGS altersabhängigen Veränderungen unterliegen oder geschlechtsabhängig variieren. Da für MGE keine Referenzbereiche existieren, wurden auch 24 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Von diesen 16 Frauen und 8 Männern wurde parallel MGS bestimmt.

Als Index für die Infarktgröße diente die CK. Serum- und Erythrozytenmagnesiumbestimmung erfolgten mittels der AAS. Die Herzrhythmusstörungen der auf der Intensivstation behandelten und mittels Monitor überwachten Patienten wurden visuell überprüft.

MGE und MGS der Infarktpatienten änderten sich nicht signifikant. Das galt für die gesamte Infarktgruppe sowie für die Untersuchung getrennt nach Geschlecht. Auch statistisch signifikante Differenzen zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den Infarktpatienten ließen sich nicht nachweisen. Die MGS-Spiegel zeigten weder zur Infarktgröße noch zum Alter der Patienten eine Beziehung. MGE zeigte von der Infarktausdehnung abhängig unterschiedliches Verhalten. Patienten mit kleineren Infarkten wiesen umso niedrigere MGE auf, je größer die maximale CK war. Bei mittlerer Infarktgröße waren die MGE umso größer, je höher die maximale CK war. Für Patienten mit ausgedehnten Infarkten scheint ein ähnliches Verhalten wie für die Patienten mit kleinen Infarkten vorzuliegen. Für männliche Infarktpatienten zeigte sich ein altersabhängig schwankender MGE. Dieser sank bis zum Alter von 60 bzw. 61 Jahren bei Bewertung der Spiegel am Infarkttag bzw. zwei Tage nach Infarkt. Mit zunehmendem Alter stieg der durchschnittliche Erythrozytenmagnesiumgehalt. Für die MGE der Frauen wurde ein solches Verhalten nicht registriert. Die Infarktlokalisierung hatte keinen Einfluß auf die Höhe von MGE und MGS. Infarktpatienten mit $MGE \geq 2,4$ mmol/l am Tag 2 post infarctum boten signifikant häufiger intermittierendes Vorhofflimmern oder-flattern als die Patienten mit einem Spiegel $< 2,4$ mmol/l. Bei den Patienten mit einem $MGS > 0,8$ mmol/l am Infarkttag wurden signifikant häufiger SA-Blockierungen registriert. Für die übrigen Rhythmusstörungen ließ sich kein Zusammenhang zwischen MGS oder MGE und Rhythmusstörung nachweisen. Die Infarktgröße und die Höhe der MGE scheinen in einem Zusammenhang zu stehen. Bei weiterführenden Untersuchungen sollte die Altersabhängigkeit der MGE Berücksichtigung finden. Patienten mit weniger schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen standen der Rhythmusanalyse nur teilweise zur Verfügung. Daher sollten spätere Untersuchungen alle Infarktpatienten einbeziehen.

- bibliographische Beschreibung:

Koch, Anne: Erythrozytenmagnesium und Serummagnesium beim akuten Myokardinfarkt. Merseburg, Klinikum Merseburg, Klinik für Innere Medizin, Diss., 80 Seiten, 1998

Inhaltsverzeichnis		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Die Rolle des Magnesium beim Menschen	1
1.1.1	Magnesiumstoffwechsel	3
1.1.2	Magnesiummangel	4
1.1.3	Magnesiumüberladung	5
1.1.4	Bewertung des Magnesiumstatus	5
1.2	Der akute Myokardinfarkt	8
1.2.1	Pathophysiologie des Myokardinfarktes	8
1.2.2	Herzrhythmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt	8
1.2.3	Magnesium beim akuten Herzinfarkt	9
2	Zielstellung der Arbeit	9
3	Material und Methodik	10
4	Ergebnisse	13
4.1	Änderungen des Erythrozytenmagnesiumspiegels in der Akutphase des Myokardinfarktes und Vergleich mit einer Kontrollgruppe	13
4.2	Magnesium im Serum beim akuten Herzinfarkt und Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe	17
4.3	Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Magnesiumspiegel im Serum und Erythrozyten bei akutem Herzinfarkt	19
4.4	Altersabhängigkeit von Serummagnesium und Erythrozytenmagnesiumgehalt	22
4.5	Untersuchung der Beziehung Erythrozytenmagnesium, Serummagnesium und Infarktlokalisierung	28
4.6	Beziehung zwischen Magnesium im Serum und Herzrhythmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt	29
4.7	Beziehung zwischen Erythrozytenmagnesium und Arrhythmien beim akuten Herzinfarkt	31
5	Diskussion	33

5.1	Erythrozytenmagnesiumgehalt bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei gesunden Kontrollpersonen	33
5.1.1	Zeitlicher Verlauf der MGE-Gehalte bei Infarktpatienten	33
5.1.2	Änderungen des MGE-Gehaltes von Patienten mit AMI und bei Gesunden bei geschlechtsabhängiger Untersuchung	34
5.1.3	Vergleich der MGE-Gehalte von Infarktpatienten mit denen Gesunder oder anderer Personengruppen	35
5.2	Serummagnesiumspiegel beim akuten Myokardinfarkt und Vergleich mit gesunden Personen	41
5.2.1	Serummagnesium während eines akuten Myokardinfarktes	42
5.2.2	Serummagnesium der Infarktpatienten und von gesunden Personen bei geschlechtsabhängiger Untersuchung	47
5.2.3	Vergleich mit Kontrollgruppe	47
5.3	Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Serummagnesiumspiegel bzw. Erythrozytenmagnesiumgehalt	50
5.4	Altersabhängigkeit von Serummagnesium und Erythrozytenmagnesiumgehalt	55
5.5	Erythrozytenmagnesiumgehalt, Serummagnesiumspiegel und Infarktlokalisierung	58
5.6	Serummagnesium und Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt	59
5.6.1	Bedeutung des Serummagnesiums für ausgewählte Rhythmusstörungen beim Myokardinfarkt	59
5.6.2	Andere Bedeutung des Serummagnesium beim Myokardinfarkt	62
5.6.3	Antiarrhythmische Wirkung der Magnesiumgabe	62
5.7	Erythrozytenmagnesiumgehalt und Arrhythmien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt	68
6	Zusammenfassung	72
7	Literaturverzeichnis	73
8	Thesen	80

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektrophotometrie
a.I.	anderer Infarkt (rechtsventrikulärer oder nicht lokalisierbarer Infarkt)
AMI	akuter Myokardinfarkt
AV-BI.	AV-Blockierungen 2°. und 3.°
BGM:	ventrikulärer Bigeminus
CK _{max}	innerhalb von 72 Stunden nach Infarktbeginn maximal gemessene CK
CPT	ventrikuläre Couplets
DGKC	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
FG	Freiheitsgrad
HWI	Hinterwandinfarkt
MGE 1	Erythrozytenmagnesium an Untersuchungstag 1
MGE 2	Erythrozytenmagnesium an Untersuchungstag 2
MGS 1	Serummagnesium an Untersuchungstag 1
MGS 2	Serummagnesium an Untersuchungstag 2
NAC	N-Acetylcystein
NMR	nuclear magnetic resonance
p.i.	post infarctum
SA-BI.	SA-Blockierungen
VH-FI.	intermittierendes oder neu auftretendes Vorhofflimmern oder –flattern
VT	ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Kammerflattern
VWI	Vorderwandinfarkt

1 Einleitung

Der akute Myokardinfarkt stellt in den Industrieländern (als zur Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehörige Erkrankung) eine der häufigsten Todesursachen dar. Seine Letalität wird mit 20- 40% angegeben (68).

Im Jahre 1992 wurden 885.443 Todesfälle in der Bundesrepublik gezählt. Dabei war bei 88.185 Bürgern ein akuter Herzinfarkt die Todesursache.

1993 verstarben insgesamt 897.270 Menschen in der Bundesrepublik, davon 89.088 am Herzinfarkt. Die Inzidenz an Infarktodesfällen lag 1991 bei 111/ 100.000, 1992 bei 107,3/ 100.000 und 1993 bei 197,2/ 100.000 (84). Dieser hohen Letalität stehen die modernen intensivmedizinischen Behandlungsmethoden gegenüber. Diese sind kostenintensiv und haben trotz aufwendiger therapeutischer Strategien und Interventionsmöglichkeiten sowie neuer Therapieansätze nur eine geringfügige Senkung der Letalität ermöglicht. Aus diesem Grunde wird neben der Minimierung der bekannten Risikofaktoren nach weiteren therapeutischen Ansätzen gesucht.

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Inzidenz koronarischämisch bedingter Todesfälle und der Trinkwasserhärte des Lebensraumes der verstorbenen Patienten wiesen u.a. Luoma et al. hin. Es wurde vermutet, daß in Trinkwassergebieten mit größerer Wasserhärte die Mortalität der ischämischen Herzkrankheit niedriger ist als in Gegenden mit geringerer Wasserhärte, resultierend aus den niedrigeren Calcium- und Magnesiumkonzentrationen des "weichen" Wassers (50). Die Untersuchungen von Luoma et al. zeigen ein höheres Herzinfarktisiko für Patienten aus Gebieten mit niedrigerem Magnesiumgehalt des Trinkwassers und umgekehrt (53).

Ausgehend von diesen Ergebnissen und der bekannten antiarrhythmischen Wirkung des Magnesium wurden viele Studien zur Erforschung der Magnesiumwirkung u.a. beim akuten Myokardinfarkt durchgeführt (1, 3, 4, 5, 6, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 23, 32, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 64, 65, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 82, 83, 85, 92, 93, 97, 99, 100).

1.1 Die Rolle des Magnesium beim Menschen

Magnesium stellt nach dem Kalium das zweithäufigste intrazellulär vorkommende Kation dar (96).

Im Körper eines erwachsenen Menschen mit einem Körpergewicht von 70 kg sind ca. 24 g Magnesium bzw. 1000 mmol (= 2000 mval) Magnesium enthalten (35).

- Die Kompartimente:

Etwa 60-65% des Gesamtmagnesiums befinden sich im Knochen. Dort ist es an Apatit gebunden und befindet sich im Gleichgewicht mit dem extrazellulären ionisierten Magnesium. Weitere 34-40% des körpereigenen Magnesium sind im Intrazellulärraum (vor allem in der Herz- und Skelettmuskulatur, aber auch in Leber, Gehirn, Schilddrüse und Niere) lokalisiert. In der extrazellulären Flüssigkeit befindet sich lediglich 1% des Körpermagnesiums (ca. 7,5 mmol) und ist damit der Serumbestimmung zugänglich (35, 96).

- Zustand des Magnesium:

Ungefähr 55% des Magnesium befinden sich in ionisiertem Zustand. Zirka 32% sind an Protein und 13% an Phosphat und Zitat gebunden (96).

- Biologische Wirkungen:

Die biologischen Wirkungen des intrazellulären Magnesium lassen sich sämtlich auf seine Chelatbildung zurückführen.

Es sind ca. 300 Enzyme bekannt, die Magnesiumionen zur Aktivierung benötigen. Darunter befinden sich alle mit ATP-Beteiligung ablaufenden enzymatischen Reaktionen.

Magnesium ist in die Regelung der Membranpermeabilität involviert (22).

Intrazelluläres Magnesium ist außerdem an der Regulation der Proteinbiosynthese beteiligt, da es Bedeutung bei der Ausbildung der Sekundärstruktur der Nukleinsäuren hat. Auch die Entstehung des Initiationskomplexes bei der Proteinbiosynthese ist vom Magnesium abhängig. Magnesium ist an praktisch allen Reaktionen im Kohlenhydrat-, Lipid-, Nukleinsäuren- und Proteinstoffwechsel sowie an energiegewinnenden und energieverbrauchenden Reaktionen beteiligt (26).

Am Herz wirkt das Magnesium bei der Synthese von Aktomyosin, der Stimulation der oxydativen Phosphorylierung in den Mitochondrien, der Aktivierung der Na-K-ATPase (Membran) sowie der G-Proteine mit. Die G-Proteine haben eine große Bedeutung bei der Übertragung äußerer Signale über die Außenrezeptoren auf die Effektoren auf der zytoplasmatischen Seite der Zellmembran. Eine wichtige Rolle spielt das Magnesium auch bei der Calciumbindung und -freisetzung (96) bzw. Hemmung des Calciumeinstroms am Sarkolemm des Herzes. Dem Magnesium wird auch die Reduktion der Calciumüberladung der Mitochondrien zugeschrieben.

Magnesium moduliert die Interaktionen zwischen Thrombozyten, Endothel und Thrombin, wobei die Plättchenaggregation durch Hemmung der Adhäsion beeinflusst wird. Dies könnte durch die Aktivierung der Prostazyklinsynthese verursacht werden (97).

1.1.1 Magnesiumstoffwechsel

Wichtige Gesichtspunkte des Magnesiumstoffwechsels stellen die

1. Regulation einer stabilen Magnesiumkonzentration im Blut
2. Regulation der wichtigsten Ionen-Gleichgewichte (Calcium und Kalium) bei gestörtem Magnesiumhaushalt
3. Regulation der relativ konstanten Magnesiumkonzentration intrazellulär
4. die Regulation der zellulären Veränderungen als Folge der Störungen des Magnesiumhaushaltes dar (22).

Magnesium wird beim Menschen im wesentlichen durch den Darm über einen passiven Diffusionsvorgang aufgenommen. Der Transport erfolgt in Form der erleichterten Diffusion. Da die Magnesiumaufnahme an die Aufnahme von Wasser gebunden ist, sind leichte Azidität, proteinreiche Nahrung, Vitamin B, Natrium, Vitamin D und Stimulanzen der Insulinsekretion begünstigende Faktoren. Als hemmende Faktoren sind z.B. das Parathormon, Polypeptidhormone wie VIP, Calciumionen oder Alkohol bekannt (22).

Die Magnesiumaufnahme in die Zelle scheint von einem Mechanismus vom Typ der erleichterten Diffusion abzuhängen. Der Magnesiumausstrom aus der Zelle erfolgt über einen aktiven Transport. Sowohl Eintritt als auch Austritt aus der Zelle sind energieverbrauchende Prozesse, die Glucose benötigen. Möglicherweise können Vitamin B 6, Vitamin D, Insulin und Taurin die intrazelluläre Magnesiumkonzentration erhöhen. Adrenalin reduziert (eventuell über beta-Stimulation) den Magnesiumgehalt der Zelle. Die Kenntnisse über den Magnesiumtransport in die Zelle und die Aufrechterhaltung des Gradienten zwischen extra- und intrazellulärem Magnesium sind jedoch noch gering (22).

Im Blut wird Magnesium durch Niere, Darm und Nebenniere reguliert. Das wichtigste den Blutmagnesiumspiegel regulierende Organ ist die Niere. Zuviel aufgenommenes oder aus dem Knochen mobilisiertes Magnesium wird mit dem Urin ausgeschieden. Bei Magnesiummangel kann das filtrierte Magnesium fast vollständig in der aufsteigenden Henle-Schleife (55-63%) reabsorbiert werden. Die Reabsorption wird durch Expansion der Extrazellulärflüssigkeit, renale Vasodilatation, Alkoholgenuß, Hypercalcämie, osmotische Diurese, Furosemid, Ethacrynsäure und Quecksilberdiuretika gehemmt. Parathormon, Calcitonin und Vitamin D fördern die tubuläre Magnesium-Resorption und stellen die hormonelle Regulation dar. Aldosteron und Schilddrüsenhormone hemmen die tubuläre Magnesium-Resorption (26).

Störungen im Magnesiumhaushalt führen zu Ionenverschiebungen wie Hypocalcämie und intrazellulärer Kaliumverarmung. Die Hypocalcämie wird wahrscheinlich über das Parathormon, eine renale Hypersekretion, das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und Hyposekretion von Calcitonin reguliert.

Der intrazelluläre Kaliummangel wird wahrscheinlich durch eine verstärkte Insulinsekretion günstig beeinflusst.

Bei Magnesiummangel im Blut kommt es zu Adrenalin-, Insulin- und Parathormonanstieg sowie zum Calcitonin-Abfall, beim Magnesiumüberschuß sind die umgekehrten Reaktionen die Folge.

Die Hyperadrenalinämie bei Magnesiummangel reguliert den Austausch zwischen intrazellulären Magnesiumreserven und zirkulierendem Magnesium. Möglicherweise geschieht dies durch Stimulation beta-adrenerger Rezeptoren. Somit würde der Influx in die Zelle gehemmt (22). Zum Versagen dieser medullär-adrenalen Feedback-Kontrolle könnte es kommen, wenn die Antwort exzessiv oder ungenügend ist. Der medullär-adrenale Feedback-Mechanismus kann jedoch auch fehlen. Lipolyse erniedrigt die Magnesium-Konzentration im Blut.

Die vier oben genannten Hormone können in zwei Gruppen unterteilt werden. Die Wirkung der sogenannten Parathormon-Calcitonin-Gruppe betrifft hauptsächlich den Austausch zwischen extrazellulärem Kompartiment und Speichern in den Hartgeweben (Knochen und Zähne). Adrenalin und Insulin als zweite Gruppe modulieren den Austausch zwischen extrazellulärem Kompartiment und Speichern in den Weichgeweben (22).

Magnesiumstoffwechselstörungen können als Veränderungen des Magnesiumgesamtbestandes sowie als Veränderungen der Magnesiumverteilung in Erscheinung treten (35).

1.1.2 Magnesiummangel

Als Magnesiummangelsyndrom wird die deutliche Reduktion des Magnesiumgesamtbestandes in Verbindung mit bestimmten klinischen Symptomen bezeichnet (35). Im folgenden sind die Ursachen und Symptome des Magnesiummangelsyndroms dargestellt.

- Ursachen des Magnesiummangels

Ein Magnesiummangel kann hervorgerufen werden durch ungenügende Zufuhr (Ernährung, Diät, Alkoholismus), verminderte Absorption im Magen-Darm-Trakt (Mal-Absorption, chronische Diarrhoe), vermehrten Magnesiumbedarf z.B. während einer Schwangerschaft und vermehrte Magnesiumausscheidung (Digitalis, Schleifendiuretika, Cisplatin, Aminoglykoside, Nierenerkrankungen) (22).

- Symptome des Magnesiummangels

Die vielgestaltige Symptomatik umfaßt beispielsweise gesteigerte muskuläre Erregbarkeit, Karpopedalspasmen und tetanische Anfälle (26).

Für die vorliegende Arbeit sind ventrikuläre Extrasystolen und verschiedene tachykarde Rhythmusstörungen von Bedeutung.

Auch pectanginöse Beschwerden, erhöhte Digitalisempfindlichkeit sowie Gefäßspasmen werden als Symptome eines Magnesiummangels genannt (35). Muskelkrämpfe, Migräne, Erbrechen und Präeklampsie sowie Dys- und Hypermenorrhoeen werden ebenfalls mit einem Magnesiummangel in Verbindung gebracht (96).

Im EKG können bei Magnesiummangel verbreiterte QRS-Komplexe, spitze und überhöhte T-Wellen neben ST-Senkungen beobachtet werden. Liegt ein sehr schweres Defizit vor, können auch T-Negativierungen resultieren (35). Eisenberg berichtet über eine Verlängerung des QT-Intervalls, abgeflachte und breite T-Wellen, das Auftreten von U-Wellen und Niedervoltage. Das verlängerte QT-Intervall könnte eine gestörte und verlängerte Repolarisierungsphase zur Ursache haben, welche durch Veränderungen im Membrantransport des Kalium entsteht. Die QT-Verlängerung ist nach Wehr eine der meist angetroffenen Randbedingungen bei Torsade-de-pointes-Tachykardien und prädisponiert zu aberrierender Leitung, Reentry und Kammerflimmern (95).

1.1.3 Magnesiumüberladung

Ein Ausdruck des Magnesiumüberschusses ist die Hypermagnesiämie. Akutes und chronisches Nierenversagen (vor allem bei vermehrter Magnesiumzufuhr) können eine Magnesiumüberladung verursachen. Auch die alleinige vermehrte Magnesiumzufuhr kann Ursache des Magnesiumüberschusses sein.

Die Symptomatik umfaßt neurologisch-muskuläre und kardiale Symptome. Der Tonus der Skelettmuskulatur nimmt in Abhängigkeit von der Schwere der Intoxikation ab und kann auch zur Lähmung führen. Serumwerte von > 3 mmol/l führen zum Erlöschen der tiefen Sehnenreflexe. Bei Werten > 5 mmol/l treten Muskellähmungen sowie die Lähmung der Atemmuskulatur ein.

Die Hypermagnesiämie führt zu Bradykardien, Erregungsleitungsstörungen und Hypotonien (26).

1.1.4 Bewertung des Magnesiumstatus

Die Methoden zur Bewertung des Magnesiumstatus werden in statische und dynamische Untersuchungen unterteilt.

Zu den statischen extrazellulären Methoden zählen die Magnesiumbestimmungen in Plasma oder Serum oder im Urin.

Als dynamische Magnesiumuntersuchungen werden die oralen oder parenteralen Belastungstests bezeichnet.

- Statische extrazelluläre Magnesiumbestimmungen

Aufgrund seines physikalisch-chemischen Zustandes können im Plasmamagnesium eine nicht ultrafiltrierbare und vor allem an Albumin gebundene Fraktion (1/3) und eine ultrafiltrierbare (2/3) Fraktion unterschieden werden. Etwa 1/10 (oder ca. 7% des totalen Gehalts) der ultrafiltrierbaren Fraktion liegt in einer an Anionen komplexierten Form vor. Die restlichen 9/10 (60% des Gesamtgehaltes) liegen in der ionisierten Form vor, von welcher die meisten physiologischen Wirkungen des extrazellulären Magnesium eindeutig abhängen. Der Magnesiumplasmaspiegel beträgt ungefähr 0,5 mmol/l.

Die Untersuchung der verschiedenen Fraktionen des Plasmamagnesium bereitet große analytische Schwierigkeiten und ist daher in der Praxis nicht realisierbar.

Die Bestimmung des Urinmagnesium ist nur im Zusammenhang mit der Berücksichtigung weiterer Faktoren von Interesse. Diese Faktoren sind das mit der Nahrung aufgenommene Magnesium, die Art der verschiedenen Nahrungsbestandteile, das neurohormonelle Gleichgewicht und körperliche Aktivität.

Bei Bestimmung der Magnesiumbilanz wird die Differenz von aufgenommenem Magnesium und Gesamtmenge von Magnesium in Stuhl und Urin gemessen. Die Erfassung dieser Parameter muß über fünf Tage erfolgen (22).

- Statische intrazelluläre Magnesiumbestimmungen

Intrazellulär findet sich Magnesium am häufigsten in Herz- und Skelettmuskulatur. Dort liegen die Konzentrationen zwischen 5 und 10 mmol/l. In den Leukozyten beträgt die Magnesiumkonzentration ca. 3-6 mmol/l.

Nur 10% des in der Zelle befindlichen Magnesium sind frei verfügbar. 90% sind an energiereiche Phosphate gebunden (96), davon 80% an ATP (70). Die Konzentration des freien Magnesium beträgt ca. 3-10 mol/l. Bei dieser Konzentration sind die meisten magnesiumabhängigen Enzyme nahezu optimal aktiviert (26).

Statische intrazelluläre Magnesiumbestimmungen können zum Beispiel in Haaren, Nägeln oder den Blutzellen durchgeführt werden.

Zur Beurteilung der Magnesiumspeicher muß bedacht werden, daß nicht jede Erniedrigung des intrazellulären Magnesiumspiegels als Erniedrigung des Speicher-Magnesium gewertet werden kann. Die Korrelation ist davon abhängig, wie sensibel das betreffende Gewebe auf Veränderungen der Magnesiumbilanz reagiert.

Der Erythrozyt ist der Bestimmung des Magnesiumgehalts leicht zugänglich. Standardisierte Untersuchungsmethoden existieren nicht. Daraus resultiert, daß es keine Referenzbereiche für den Erythrozytenmagnesiumgehalt gibt.

Als problematisch erweist sich in der Magnesiumforschung, daß es bisher noch kein geeignetes Magnesium-Radioisotop gibt. Das Radioisotop ^{28}Mg hat eine Halbwertszeit von 21 Stunden. Außerdem gibt es keine zuverlässigen Methoden zur Bestimmung des freien intrazellulären Magnesiums. Die NMR und Untersuchungen mit magnesiumselektiven Elektroden stellen jedoch diesbezüglich Fortschritte dar (71).

In Haaren und Nägeln ist Magnesium leicht bestimmbar. Es wird aber berichtet, daß die Normwerte eine erhebliche Streuung aufweisen und damit die praktische Relevanz erheblich eingeschränkt ist.

Auch im Leukozyten kann Magnesium bestimmt werden. Während eines experimentellen Magnesiummangels verringert sich der Magnesiumgehalt der Leukozyten, vor allem aber der Monozytenfraktion (22).

Die Bestimmung von Thrombozytenmagnesium ist schwierig, so daß sie als Routine-Untersuchung nicht in Frage kommt. Die Ursache liegt darin begründet, daß die Trennung der Thrombozyten von den übrigen geformten Blutbestandteilen schwierig ist (22).

Das Muskelmagnesium liefert keine für den Magnesiumstatus repräsentativen Werte, da es erst nach prolongiertem schwerem oder akutem Magnesiummangel sinkt.

Der Knochenmagnesiumgehalt kann erst nach Entnahme eines Knochenpartikels bestimmt werden und scheidet deshalb als routinemäßig bestimmter Untersuchungswert aus. Tierexperimentell zeigte der Magnesiumgehalt des Knochens eine direkte Korrelation zur Ernährung (30). Auch in anderen Geweben wie Myokard, Niere oder Leber kann die Magnesiumkonzentration nur mit großem Aufwand bestimmt werden.

Der Serummagnesiumspiegel wird als Anhaltspunkt in der Klinik akzeptiert, da eine lockere Korrelation zwischen den Werten im Serum, den Erythrozyten, Leukozyten und den Geweben festgestellt wurde (96).

- Dynamische Untersuchungen des Magnesiumstatus

Es existieren orale und parenterale Belastungstests. Sie basieren auf der Gabe von radioaktiven oder stabilen Magnesiumisotopen.

Parenterale Belastungstests beruhen auf der Existenz eines zellulären "Sogs" für Magnesium, der bei Defizit erhöht ist.

Der orale Belastungstest ist der wichtigste Test zur Beurteilung des Magnesiumstatus.

1.2 Der akute Myokardinfarkt

Ein akuter Myokardinfarkt beinhaltet die Ausbildung einer Myokardnekrose als Folge einer kritischen Einengung eines Koronararterienastes (59).

Der Verschluss des Herzkranzgefäßes erfolgt meist durch einen Thrombus in der sklerotischen Koronararterie, durch eine intramurale Intimablutung oder durch eine akute ödematöse Schwellung arteriosklerotischer Plaques. Weitere Ursache für einen akuten Herzinfarkt können schwere atherosklerotische Koronarstenosen ohne zusätzliche Thrombose, Stenosen der aortalen Koronarostien, koronare Embolien oder entzündliche Veränderungen der Koronargefäße sein (21).

1.2.1 Pathophysiologie des Myokardinfarktes

Fällt der Blutfluß im Koronargefäß unter 25%, kommt es zu irreversiblen Schäden der Herzmuskulatur, die den Funktionsstoffwechsel des Myokards zum Erliegen bringen. Die Zellmembran, Cristae der Mitochondrien und das sarkoplasmatische Retikulum werden geschädigt. Die Natrium- und Kalium-Konzentrationen steigen (97).

Es kommt zur Calciumüberladung der Myokardzellen und zum Niederschlag der Calciumionen in der Mitochondrienmatrix (67, 95).

Da ein großer Teil des intrazellulären Magnesium in Form eines Salzes vorliegt, ist ein zellulärer Magnesiumabfall von einem ATP-Abfall begleitet. Eine Reperfusion kann paradoxerweise den destruktiven Prozeß mit Exazerbation des Calciumüberschusses fördern (97).

Die Myofibrillen relaxieren und die Herzarbeit ruht in diesem Bezirk. Durch die Zellmembran entweichen intrazytoplasmatische Enzyme wie die CK und LDH (67). Die Höhe von CK und CKMB können als Anhaltspunkt für die Infarktgröße herangezogen werden (68).

Weiterhin kommt es zu einem Anstieg u.a. der freien Fettsäuren. Auch die freien Fettsäuren haben eine arrhythmogene Wirkung, wobei diese vor allem dann zum Tragen kommt, wenn das Herz während der Ischämie durch Katecholamine für freie Fettsäuren sensibilisiert ist (68).

1.2.2 Herzrhythmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt

Im Rahmen des akuten Infarktgeschehens werden häufig Herzrhythmusstörungen beobachtet. Dabei müssen die unmittelbar infarktbedingten Rhythmusstörungen von den im Rahmen der Reperfusion bei Lysetherapie auftretenden Rhythmusstörungen unterschieden werden.

Die Angaben zur Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen beim frischen Infarkt schwanken zwischen 70% und 80% innerhalb der ersten vier Stunden.

In den ersten vier Stunden des Infarktes wird eine Inzidenz von 15,5% für Kammerflimmern und von 4% für Kammertachykardien angegeben. In der Klinik wird Kammerflimmern in 2% bis 10% beobachtet. Die Häufigkeit des in der Klinik beobachteten Kammerflimmerns hängt entscheidend von der durchschnittlichen Prähospitalzeit ab, da diese Rhythmusstörung vor allem in den ersten Infarktstunden auftritt (95). Innerhalb der ersten Infarktstunde wurde über das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien bei 70% der Patienten berichtet (69).

Bradyarrhythmien können innerhalb der ersten vier Infarktstunden zu 40% und supraventrikuläre Rhythmusstörungen zu 6% beobachtet werden.

Vorhofflattern ist mit einer Häufigkeit von 1-2% relativ selten, Vorhofflimmern wird bei 10% bis 20% der Patienten beobachtet.

SA-Blockierungen trifft man in 2-5% und AV-Blockierungen 2.° in 2-6% der Fälle an (68). Insgesamt wird über das Auftreten von AV-Knotenleitungsstörungen bei 5-10% der Infarktpatienten berichtet (69). Je ein Drittel der Patienten mit AV-Block 1.° und 2.° entwickelt einen totalen AV-Block (68).

1.2.3 Magnesium beim akuten Herzinfarkt

In der Literatur finden sich Berichte, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Magnesiumspiegel und Herzrhythmusstörungen verfolgen. Unter diesem Aspekt wurden auch Untersuchungen beim akuten Myokardinfarkt angestellt, insbesondere im Hinblick auf einen eventuellen Einsatz von Magnesium in der Therapie des Herzinfarktes.

Während die LIMIT-2-Studie eine Reduktion der Mortalität durch Magnesiumtherapie bei Patienten mit Verdacht auf akuten Herzinfarkt dokumentierte, konnten diese Ergebnisse in der ISIS-4-Studie nicht bestätigt werden (46, 100).

In diesem Zusammenhang ist die Klärung der Frage, ob bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt und nachfolgend auftretenden relevanten Herzrhythmusstörungen ein Magnesiummangel vorliegt, von Interesse.

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind ebenso unterschiedlich wie die Meinungen führender Kardiologen zum Thema Magnesium beim akuten Myokardinfarkt.

2 Zielstellung der Arbeit

In der jüngsten Vergangenheit war die Frage, ob die Magnesiumgabe bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes einen Stellenwert erlangen könnte, Gegenstand vieler Diskussionen. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen liefern:

- Liegt bei einem Teil der Infarktpatienten ein Magnesiummangel vor? Die intrazelluläre Magnesiummenge ändert sich langsamer als der Serum magnesiumspiegel. Daher ist die Untersuchung des intrazellulären Magnesiumgehaltes möglicherweise aussagekräftiger als die Bestimmung des Serumspiegels, wenn ein Mangel aufgedeckt werden soll. Die Bestimmung des erythrozytären Magnesiumspiegels ist hierbei eine gebräuchliche Methode. Da für den Erythrozytenmagnesiumgehalt keine Normwerte existieren, wurde bei einer Gruppe von gesunden Personen der Erythrozytenmagnesiumgehalt bestimmt.
- Existiert ein Zusammenhang zwischen dem Magnesiumstatus der Patienten und den im Rahmen des akuten Infarktes auftretenden Herzrhythmusstörungen? Hier werden einerseits verschiedene ventrikuläre Rhythmusstörungen und andererseits AV-Blockierungen, SA-Blockierungen sowie intermittierendes Vorhofflimmern und -flattern untersucht.
- Finden sich möglicherweise Korrelationen der Magnesium-Werte zu Infarktlokalisierung, CK-Verhalten und Alter der Patienten?

3 Material und Methodik

Es wurden insgesamt 109 Patienten untersucht, die mit einem akuten Myokardinfarkt in der Zeit vom 13.3.1994 bis zum 6.1.1996 zur stationären Aufnahme in die Klinik für Innere Medizin des Klinikums Merseburg kamen.

Dabei handelte es sich um 32 Frauen und 77 Männer im Alter von 39 bis 88 Jahren.

- Einschlußkriterien:

Voraussetzung war, daß der Schmerzbeginn weniger als 24 Stunden zurücklag. Der Schmerzbeginn wurde mit dem Zeitpunkt des Infarkteintritts gleichgesetzt. Ein Myokardinfarkt galt dann als sicher, wenn

1. im EKG eindeutig aufeinanderfolgende infarkttypische Veränderungen nachweisbar waren,
2. eine typische Anamnese und ein normales EKG neben Enzymerhöhungen anzutreffen waren oder
3. die Anamnese atypisch oder typisch, das EKG zweifelhaft und die Enzyme erhöht waren.

In die Auswertung wurden nur Patienten mit nachgewiesenem Herzinfarkt einbezogen. Weiteres Kriterium war, daß die Patienten auf die Intensivstation der Inneren Klinik aufgenommen und per Monitor bis einschließlich 48 Stunden nach Infarkteintritt überwacht wurden. Der 24-Stunden-EKG-Report wurde am Monitor ausgewertet, um vom Computer falsch interpretierte Ereignisse zu verifizieren.

Da die Langzeit-EKG-Registrierung nur für die letzten 24 Stunden abrufbar war, mußte die Auswertung jeweils sofort erfolgen. Häufig wurden auch Patienten, die weniger schwerwiegende oder keine Rhythmusstörungen hatten, vor Ablauf der 48-Stunden-Frist auf die Normalstation verlegt. Die Daten dieser Patienten standen dann bezüglich der Auswertung der Rhythmusstörungen nicht zur Verfügung.

- **Untersuchte Parameter:**

Innerhalb von 24 Stunden nach Schmerzbeginn erfolgte die erste Blutentnahme zur Bestimmung des Erythrozytenmagnesiumgehaltes (MGE 1). Die zweite Erythrozytenmagnesiumbestimmung wurde 48-72 Stunden nach Infarktbeginn vorgenommen (MGE 2).

Parallel dazu wurde die Serumkonzentration von Magnesium bestimmt (MGS 1, MGS 2). Weiterhin wurden die routinemäßig gemessenen CK-Werte registriert.

Registrierte und in die Auswertung eingeflossene Herzrhythmusstörungen sind Kammerflattern bzw. ventrikuläre Tachykardien (Salven > 3 VES), Salven von VES (3 VES), Kammerflimmern, AV-Blockierungen 2.° und 3.°, SA-Blockierungen sowie intermittierendes Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Vorbestehendes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Auch die Rhythmusstörungen während einer Lysetherapie wurden ausgeklammert. Eine Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Kammerflimmern wurde nicht getroffen. Die Registrierung und Auswertung erfolgte unter Verwendung der Bettseitmonitore Sirecust 960, 961, 1281 der Firma Siemens (Software-Version VH4-HXD).

Die zum Aufnahmezeitpunkt routinemäßig registrierten EKG und ein EKG innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Infarkteintritt wurden ausgewertet, um eine Einordnung bezüglich der Infarktlokalisierung vornehmen zu können.

Anamnestische Angaben wurden bezüglich der vorangegangenen Medikamenteneinnahme, Alkoholabusus sowie anderer den Magnesiumhaushalt beeinflussender Erkrankungen erhoben. Hierbei wurden das Vorliegen eines Diabetes mellitus, eines chronischen Alkoholabusus sowie die vorangegangene Medikation mit Digitalis, Diuretika, Magnesium und Calciumantagonisten berücksichtigt.

Während der Beobachtungszeit wurde die medikamentöse Therapie protokolliert.

- **Kontrollgruppe:**

Da keine Normalwerte für den Erythrozytenmagnesiumgehalt existieren, erfolgte die Bestimmung von Erythrozytenmagnesiumgehalt und Serummagnesium außerdem bei einer Kontrollgruppe. Diese bestand aus 24 gesunden Personen ohne anamnestische Hinweise auf eine CIHK, Hypertonie oder Alkoholabusus. Die Patienten der Kontrollgruppe nahmen keine Medikamente ein. Die 16 Frauen und 8 Männer waren zwischen 31 und 88 Jahren alt.

- labortechnische Methoden:

Die Laboruntersuchungen wurden im Zentrallabor des Klinikums Merseburg (Laborleiter: Dr. rer. nat. D. Beyer) vorgenommen.

Die Bestimmung des Magnesiumspiegels erfolgte mittels der Atomabsorptionsspektralphotometrie im Serum und im Erythrozyten. Das verwendete Gerät war ein Atomabsorptionsspektralphotometer AA-475 der Fa. Varian aus Darmstadt.

Nach der Blutentnahme (Zitratblut) unter Verwendung des Entnahmesystems der Fa. Sarstedt wurden die Erythrozyten abgetrennt und dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. In der anschließend hergestellten etwa 50%igen Suspension wurde zwecks genauer Volumenbestimmung der Erythrozyten der Hk-Wert bestimmt (elektrisch/optisch mit Coulter STKS). Die Hämolyse erfolgte durch Einfrieren der Proben. Nach Verdünnung des Serums bzw. Hämolysats im Verhältnis 1:160 und Zusatz von 0,2% Lanthanchlorid wurden die Proben dem Probeneinlaßsystem zugeführt. Die Präzision der Magnesiumbestimmung wurde durch Untersuchung eines Kontrollserums täglich ermittelt. Der Variationskoeffizient VK betrug 2,77%. Die Kontrolle der Richtigkeit erfolgte mit zwei wäßrigen Magnesiumlösungen unterschiedlicher Konzentrationen.

Tabelle 1: labortechnisch verwendete Geräte und Methoden

Bestimmter Parameter	Verwendetes Gerät	Methode nach
MGS	AA-475	Hunt (41)
MGE	AA-475	Feenders et al. (28)
CK	Hitachi 911	Optimierte Standardmethode der DGKC, CK-NAC-aktiviert, 37°C

- Verwendete statistische Methoden:

Die Bewertung bezüglich eventuell unterschiedlicher Serumspiegel oder Erythrozytengehalte an Magnesium der einzelnen Patientengruppen erfolgte unter Anwendung des U-Testes.

Die Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen der verschiedenen Patientengruppen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Änderungen des Erythrozytenmagnesiumspiegels in der Akutphase des Myokardinfarktes und Vergleich mit einer Kontrollgruppe

Es wurden das MGE am Infarkttag innerhalb von 24 Stunden nach Schmerzbeginn und am Tag 2 nach dem Infarkt untersucht.

In der Literatur wurden die Termine der Blutentnahmen unterschiedlich bezeichnet. Zum besseren Verständnis und unter dem Blickpunkt der Vergleichbarkeit wurde, soweit möglich, einheitlich der Tag nach dem Infarkt ereignis mit Tag 1 bezeichnet.

Es erfolgte die Berechnung der durchschnittlichen MGE-Spiegel für alle Infarktpatienten (männliche und weibliche) innerhalb von 24 Stunden (Untersuchung 1) und ein zweites Mal 48 bis 72 Stunden nach Infarkteintritt (Untersuchung 2).

Weiterhin wurden diese Mittelwerte für ausschließlich die männlichen und ausschließlich die weiblichen Infarktpatienten berechnet.

Während des stationären Aufenthaltes wurde bei 6 Patienten eine orale Magnesiumtherapie eingeleitet. Ein Patient war schon vor der Aufnahme mit Magnesium behandelt worden. Daher wurde MGE 2 für alle Patienten ausschließlich der Patienten mit Magnesiumtherapie gesondert berechnet. Diese Berechnung wurde nur für die Zweitbestimmung von MGE vorgenommen. Da die Magnesiumtherapie teilweise erst nach stationärer Aufnahme eingeleitet worden war, erschien eine Mittelwertberechnung für den Tag 1 nicht sinnvoll.

Weiterhin wurden die Durchschnittswerte aller Infarktpatienten unter Ausschluß der Patienten mit eventuell den Magnesiumspiegel beeinträchtigender Vorerkrankung oder Medikation bestimmt (*). Als Ausschlußkriterien galten Diabetes mellitus, bekannter Alkoholabusus, Digitalistherapie, Behandlung mit Calciumantagonisten und Diuretika sowie orale Magnesiumtherapie. Die Mittelwerte der Patienten ohne die erwähnten Charakteristika wurden für die Untersuchungstage 1 und 2 bestimmt. Analog dazu erfolgte die Berechnung der durchschnittlichen MGE-Spiegel für die Patientengruppe, welche mindestens eines der genannten Kriterien erfüllte.

Schließlich wurden die mittleren MGE-Gehalte der gesunden Kontrollgruppe berechnet. Hierbei erfolgte die Berechnung des durchschnittlichen MGE-Spiegels einerseits für die gesamte Kontrollgruppe und andererseits getrennt für die männlichen und die weiblichen Probanden.

Tabelle 2 zeigt die gemessenen Mittelwerte und die Standardabweichungen der MGE-Spiegel der einzelnen untersuchten Gruppen.

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der MGE-Spiegel der Infarktpatienten und der Kontrollgruppe

Untersuchte Patientengruppe	Untersuchung	Mittelwert von MGE in mmol/l	Standardabweichung	Anzahl der Patienten/ Durchschnittsalter	
gesamte Kontrollgruppe	1	2,3208	0,2538	24 / 55,25	
Frauen Kontrollgruppe	1	2,3375	0,2309	16 / 53,94	
Männer Kontrollgruppe	1	2,2875	0,309	8 / 57,88	
alle Infarktpatienten	1	2,4361	0,483	104 / 64,83	
alle Infarktpatienten	2	2,4216	0,4182	69 / 62,16	
weibliche Infarktpatienten	1	2,5492	0,5923	31 / 69,29	
weibliche Infarktpatienten	2	2,5169	0,4751	19 / 66,32	
männliche Infarktpatienten	1	2,388	0,424	73 / 62,82	
männliche Infarktpatienten	2	2,3854	0,3936	50 / 60,58	
alle Infarktpatienten ohne Magnesiumtherapie	2	2,4235	0,4309	65 / 62,48	
alle Infarktpatienten ohne	Diabetes mellitus, Digitalistherapie, Calciumantagonisten-, Diuretika-, orale Magne- siumtherapie und Alkoholabusus	1	2,348	0,3629	38 / 62,0
alle Infarktpatienten ohne		2	2,2788	0,1909	25 / 59,08
alle Infarktpatienten mit		1	2,5179	0,5232	61 / 66,06
alle Infarktpatienten mit		2	2,5212	0,4851	42 / 63,43

¹alle Infarktpatienten: sämtliche Infarktpatienten, von denen der jeweils bestimmte Parameter vorlag

MGE 1 und MGE 2 sämtlicher Infarktpatienten sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 als Box-and-Whisker-Plot dargestellt.

Box-and-Whiskers-Plots geben Information über die Verteilung einer Stichprobe. Dabei stellt die Linie in der Mitte des "Kastens" den Median dar. Die Begrenzungen des "Kastens" bilden das 25 %- und das 75 %-Quantil (91). Damit enthält die Box 50 % aller Werte (72). An das Ende des "Kastens" schließen sich die sogenannten Whiskers an. Außerhalb dieses Bereichs liegende, als Ausreißer erkannte Werte, werden als Punkte dargestellt (91).

Bei Vergleich der Magnesiumgehalte im Erythrozyten wurde der U-Test angewendet. Die getesteten Gruppen und das zweiseitige Signifikanzniveau können der Tabelle 3 entnommen werden.

Für keine der untersuchten Gruppen fanden sich statistisch signifikante Unterschiede auf dem Signifikanzniveau von 5%. Die Nullhypothese wurde in keinem Fall abgelehnt.

Es waren weder Veränderungen der MGE-Spiegel im Infarktverlauf, im Vergleich der Infarktpatienten zur Kontrollgruppe noch geschlechtsabhängige Differenzen nachweisbar.

Bei Vergleich des durchschnittlichen MGE-Spiegels der Patienten, welche an einem Diabetes mellitus oder Alkoholismus erkrankt waren oder welche mit Calciumantagonisten, Diuretika, Magnesium oder Digitalis therapiert wurden mit dem der Patienten, auf welche keines dieser Charakteristika zutraf, bot die erstgenannte Patientengruppe an beiden Untersuchungstagen höhere durchschnittliche MGE-Spiegel.

Charakteristika zutraf, bot die erstgenannte Patientengruppe an beiden Untersuchungstagen höhere durchschnittliche MGE-Spiegel.

Die Patienten, welche nicht mit Magnesium behandelt worden waren, wiesen einen geringfügig höheren durchschnittlichen MGE-Spiegel als die Infarktgruppe inklusive der mit Magnesium therapierten Patienten am Untersuchungstag 2 auf.

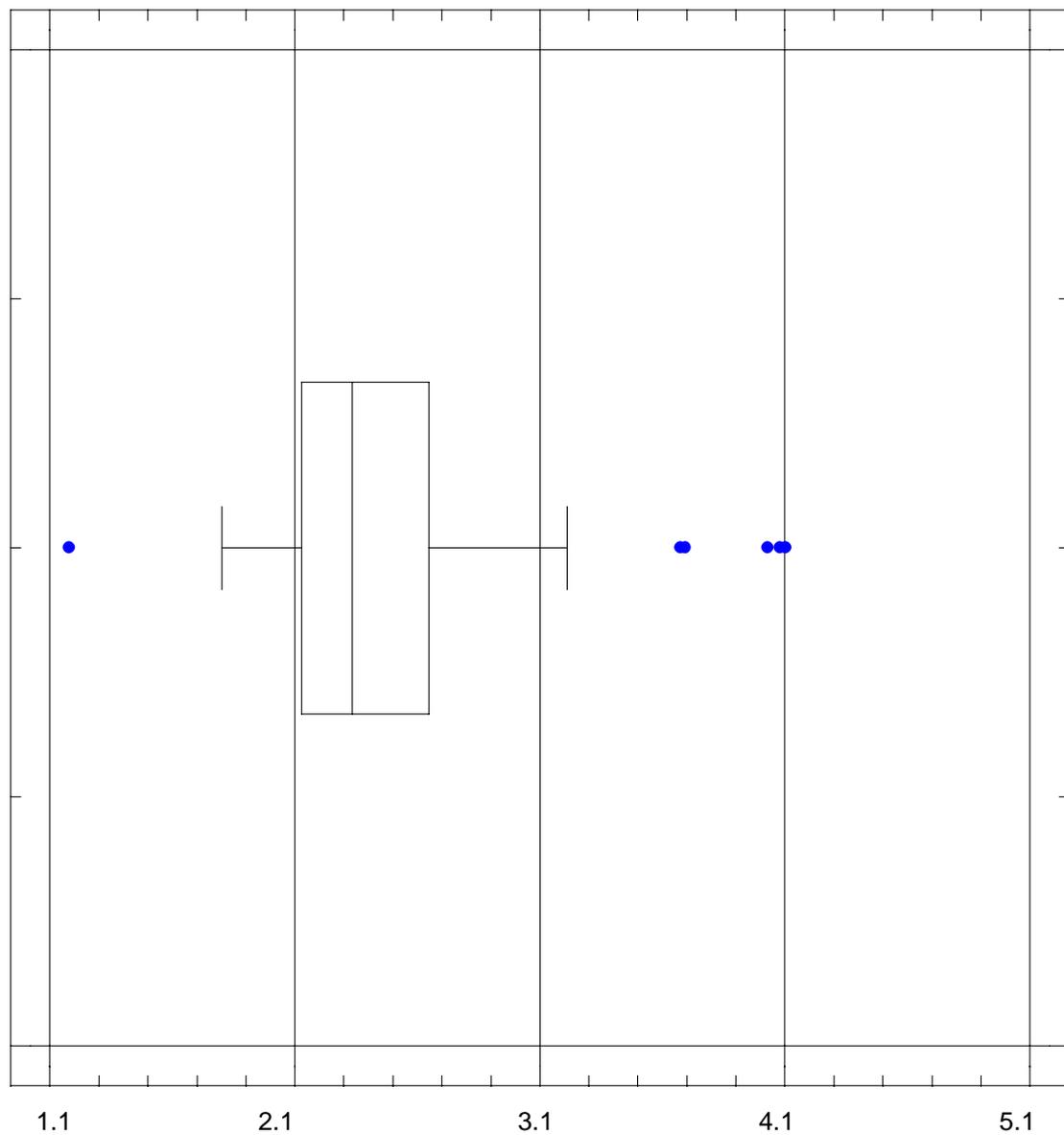


Abbildung 1: MGE 1 (in mmol/l) aller Infarktpatienten (Box-and-Whisker-Plot, n=104)

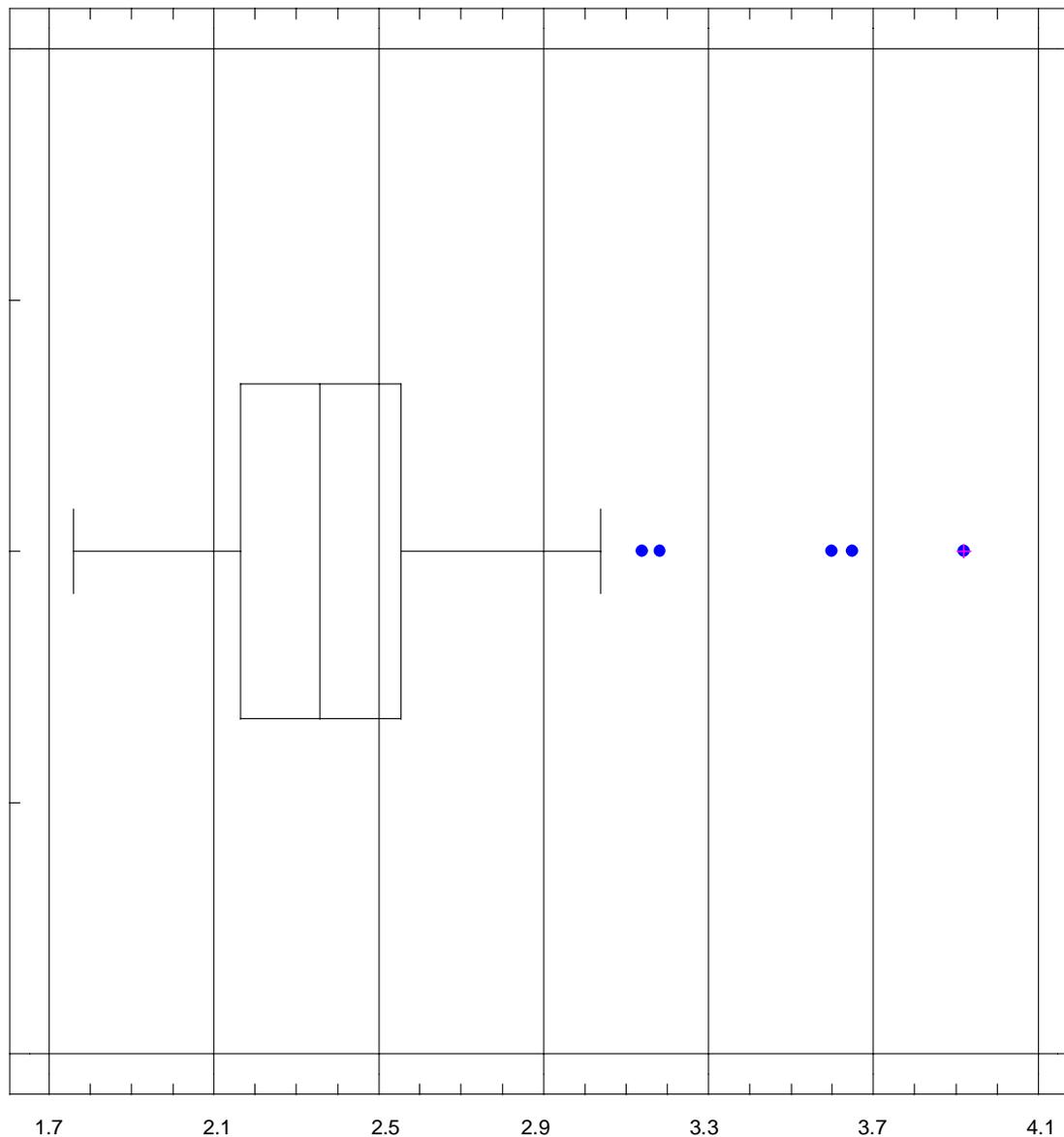


Abbildung 2: MGE 2 (in mmol/l) aller Infarktpatienten (Box-and-Whisker-Plot, n= 69)

Tabelle 3: Zweiseitiges Signifikanzniveau bei Vergleich der verschiedenen MGE-Spiegel

Untersuchte Gruppen	Zweiseitiges Signifikanzniveau
MGE 1 aller Infarktpatienten/ MGE 2 aller Infarktpatienten	0,975263
MGE 1 aller Infarktpatienten/ MGE gesamte Kontrollgruppe	0,452708
MGE 2 aller Infarktpatienten/ MGE gesamte Kontrollgruppe	0,434539
MGE 1 Infarktpatienten weiblich/ MGE 1 Infarktpatienten männlich	0,415814
MGE 2 Infarktpatienten weiblich/ MGE 2 Infarktpatienten männlich	0,375288
MGE Kontrollgruppe weiblich/ MGE Kontrollgruppe männlich	0,757614

4.2 Magnesium im Serum beim akuten Herzinfarkt und Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe

Parallel zu den Erythrozytenspiegeln wurden die Serumspiegel von Magnesium bestimmt. Der Referenzbereich liegt zwischen 0,7 und 1,05 mmol/l.

Die durchschnittlichen MGS-Spiegel wurden innerhalb von 24 Stunden (Untersuchung 1) und 48 bis 72 Stunden nach Infarkteintritt (Untersuchung 2) für alle (männliche und weibliche) Patienten bestimmt.

Weiterhin wurden diese Mittelwerte für ausschließlich die männlichen und ausschließlich die weiblichen Infarktpatienten berechnet.

Aus den Mittelwertsberechnungen vom Infarkttag und Tag 2 p.i. wurde jeweils ein Wert der männlichen Infarktpatienten ausgeklammert. Einmal wurde ein Wert von 0,23 mmol/l (MGS 1) und einmal von 2,33 mmol/l (MGS 2) gemessen. Diese Werte dürften Fehlbestimmungen darstellen. Der Patient mit MGS 2= 2,33 mmol/l hatte noch zwei Tage vorher einen MGS-Spiegel von 0,62 mmol/l und erhielt keine Magnesiumsubstitution. Der andere Patient verstarb kurz nach der stationären Aufnahme, Vergleichswerte liegen also nicht vor. Der MGS-Spiegel wurde in diesem Fall erst nach einigen Stunden bestimmt, so daß aus diesem Grund ein falsches Ergebnis zustande gekommen sein könnte.

Weiterhin wurden die Mittelwerte der MGS aller Infarktpatienten am Untersuchungstag 1 und 2 jeweils für die Patientengruppen bestimmt, bei welchen ein Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Calciumantagonisten- oder Digitalistherapie, Magnesiumtherapie oder die Behandlung mit Diuretika oder Calciumantagonisten bekannt waren. Die Mittelwerte der Patienten, welche keines dieser Kriterien erfüllten, wurden ebenfalls für die Untersuchungstage 1 und 2 berechnet. Bei den mit einem Calciumantagonisten therapierten Patienten handelte es sich um 14 Patienten, welche mit Falicard behandelt worden waren. Fünf dieser Patienten zeigten einen Anstieg ihres MGS vom Infarkttag zu Tag 2 p.i., zwei Patienten zeigten bereits einen Anstieg des MGS, bevor dieses Medikament verabreicht worden war. Weitere fünf Patienten boten einen Abfall des MGS, bei einem Patienten war das MGS unverändert. Ein Patient starb, so daß der Verlauf nicht weiter beobachtet werden konnte.

Schließlich wurden die mittleren MGS-Spiegel der gesunden Kontrollgruppe berechnet. Die Berechnung des durchschnittlichen MGS-Spiegels erfolgte einerseits für die gesamte Kontrollgruppe und andererseits getrennt für die männlichen und die weiblichen Probanden der Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Serummagnesiumspiegel der Infarktpatienten und der Kontrollgruppe

Untersuchte Patientengruppe	Unter- su- chung	Mittelwert von MGS in mmol/l	Standardab- weichung	Patienten- zahl/Durch- schnittsalter	
gesamte Kontrollgruppe	1	0,8088	0,0532	24 / 55,25	
Frauen Kontrollgruppe	1	0,8119	0,0537	16 / 53,94	
Männer Kontrollgruppe	1	0,8025	0,0055	8 / 57,88	
alle* Infarktpatienten	1	0,786	0,1055	89 / 64,01	
alle* Infarktpatienten	2	0,795	0,1062	82 / 62,92	
weibliche Infarktpatienten	1	0,7896	0,0925	27 / 69,07	
weibliche Infarktpatienten	2	0,7952	0,131	23 / 66,26	
männliche Infarktpatienten	1	0,7784	0,1114	62 / 61,81	
männliche Infarktpatienten	2	0,7949	0,096	59 / 61,63	
alle* Infarktpatienten ohne Magnesiumtherapie	2	0,7964	0,2057	76 / 63,3	
alle* Infarktpatienten ohne	Diabetes mellitus, Calciumantagonisten, Digitalis, Diuretika, Alkoholabusus, Magnesiumtherapie	1	0,7767	0,0925	33 / 61,27
alle* Infarktpatienten ohne		2	0,7917	0,1026	29 / 59,69
alle* Infarktpatienten mit		1	0,7949	0,1117	53 / 65,4
alle* Infarktpatienten mit		2	0,7953	0,1105	51 / 64,41

* Alle Infarktpatienten: sämtliche Infarktpatienten, von denen der jeweils untersuchte Parameter vorlag

Analog zu den MGE-Werten erfolgte zusätzlich die Berechnung der MGS-Spiegel der Patienten ohne und mit vorangegangener Magnesiumtherapie für den Tag 2 nach Infarkt.

Die Mittelwertberechnung aller Infarktpatienten, welche keine Magnesiumtherapie erhielten, wurde nur für die Zweitbestimmung von MGS vorgenommen. Da die Magnesiumtherapie teilweise erst nach stationärer Aufnahme eingeleitet worden war, erschien die Mittelwertberechnung für den Tag 1 nicht sinnvoll.

Alle Ergebnisse bezüglich der jeweils untersuchten Gruppen sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Zur statistischen Bewertung der Differenzen der MGS wurde wiederum der U-Test verwendet. Die Untersuchung erfolgte auf dem Signifikanzniveau von 5%. MGS 1 und MGS 2 aller Infarktpatienten wurden miteinander und mit der Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurden MGS 1 bzw. MGS 2 der weiblichen Infarktpatienten mit den Spiegeln der männlichen Infarktpatienten sowie die Spiegel der weiblichen Kontrollgruppe mit denen der weiblichen Kontrollgruppe verglichen. Dasselbe trifft auf die männlichen Infarktpatienten und die männliche Kontrollgruppe zu.

Statistisch signifikante Differenzen wurden für keine der untersuchten Gruppen gefunden. Die zweiseitigen Signifikanzniveaus können der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Zweiseitiges Signifikanzniveau bei Vergleich der verschiedenen MGS mittels U-Test

Getestete Gruppen	Zweiseitiges Signifikanzniveau
alle Infarktpatienten MGS 1/ alle Infarktpatienten MGS 2	0,369707
alle Infarktpatienten MGS 1/ gesamte Kontrollgruppe MGS	0,087661
alle Infarktpatienten MGS 2/ gesamte Kontrollgruppe MGS	0,281611
Infarktpatienten MGS 1 weiblich/ Infarktpatienten MGS 1 männlich	0,414998
Infarktpatienten MGS 2 weiblich/ Infarktpatienten MGS 2 männlich	0,412347
Kontrollgruppe MGS weiblich/ Kontrollgruppe MGS männlich	0,342109

* alle Infarktpatienten: sämtliche Infarktpatienten, von denen untersuchter Parameter vorlag

Es waren keine signifikanten Veränderungen der MGS-Spiegel im Infarktverlauf, im Vergleich der Infarktpatienten zur Kontrollgruppe und ebenfalls keine geschlechtsabhängigen Differenzen nachweisbar.

Bei Vergleich des durchschnittlichen MGS-Spiegels der Patienten, welche an einem Diabetes mellitus oder Alkoholismus erkrankt waren oder welche mit Calciumantagonisten, Diuretika, Magnesium oder Digitalis therapiert wurden mit dem der Patienten, auf welche keines dieser Charakteristika zutraf, zeigte die erstgenannte Patientengruppe an beiden Untersuchungstagen höhere durchschnittliche MGS-Spiegel.

Die Patienten, welche nicht mit Magnesium behandelt worden waren, wiesen einen geringfügig höheren durchschnittlichen MGS-Wert als die Infarktgruppe inklusive der mit Magnesium therapierten Patienten am Tag 2 p.i. auf.

4.3 Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Magnesiumspiegel im Serum und Erythrozyten bei akutem Herzinfarkt

Als Richtgröße für die Ausdehnung des Myokardinfarktes wurde die maximale CK im Serum herangezogen. Die CK wurde am Aufnahmetag, an Tag 1 und Tag 2 nach dem Infarkt bestimmt.

Zur Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen maximaler CK und den MGE- und MGS-Werten wurden die beobachteten Werte der gesamten Infarktpatienten herangezogen.

Zur Verdeutlichung des Trends der Kurvenverläufe sind jeweils die tatsächlich gemessenen Werte und die geglättete Kurve mit zusätzlicher Bildung eines gleitenden Mittelwertes in einem Diagramm dargestellt.

- Erythrozytenmagnesium/ maximale CK

Bei Beurteilung des Zusammenhangs $MGE\ 1/CK_{max}$ zeigt sich, daß die gemessenen MGE 1 umso niedriger waren, je höher die maximal gemessene CK war. Diese Aussage galt für die Patienten mit einer $CK_{max} \leq 22,22\ \mu\text{mol/l}$. Die Patienten mit einer $CK_{max} \geq 22,22\ \mu\text{mol/l}$ wiesen ein umso höheres MGE 1 auf, je größer die maximale CK war. Hier wurden sämtliche Infarktpatienten untersucht, von denen die CK-Werte der Tage 1 und 2 sowie des Infarkttagess vorlagen.

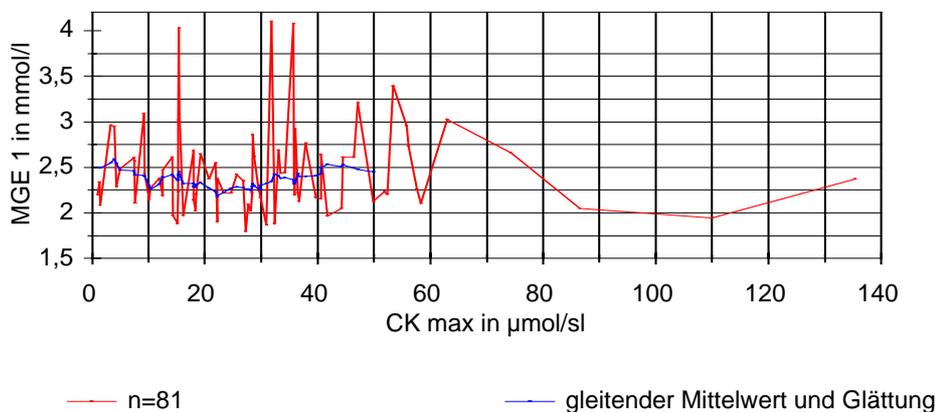


Abbildung 3: Zusammenhang MGE 1 und CK_{max}

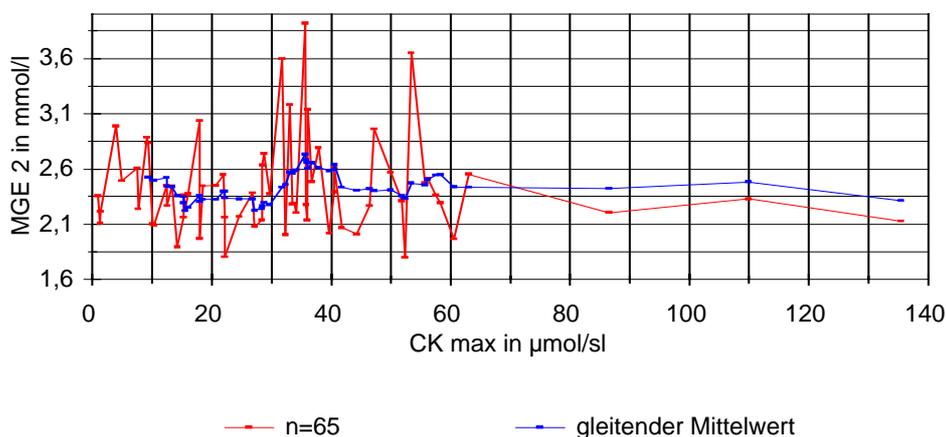


Abbildung 4: Zusammenhang MGE 2 und CK_{max}

Dasselbe gilt für die Betrachtung von MGE 2 und die verschiedenen CK-Werte. Statt eines deutlichen Scheitelpunktes, welcher für die Betrachtung von $MGE\ 1/CK_{max}$ bei der $CK_{max}=22,22\ \mu\text{mol/l}$ lag, lassen sich für $MGE\ 2/CK_{max}$ ein "Tal" zwischen $15,56$ und $27,25\ \mu\text{mol/l}$ und erst dann der oben erwähnte Anstieg der maximalen CK (bis auf $33,08\ \mu\text{mol/l}$) mit gleichzeitig größeren MGE 2 verfolgen.

Hier zeigt sich deutlicher als für $MGE\ 1/CK_{max}$ nach dem Anstieg bis zur maximalen CK von $33,08\ \mu\text{mol/l}$ (MGE 1: $33,5\ \mu\text{mol/l}$) ein sich anschließender erneuter Abfall der MGE 2, je größer die maximale CK ist.

Wurden die MGE-Veränderungen, d.h., die Differenz (MGE 2- MGE 1) und die jeweils gemessene CK_{max} untersucht, war kein Zusammenhang sichtbar. Dieses Ergebnis resultiert aus nicht signifikant veränderten MGE-Werten bei Zweitbestimmung. Zu berücksichtigen ist der Umstand, daß nur 12 Patienten eine $CK > 50\ \mu\text{mol/l}$ aufwiesen und damit die Aussagen für Patienten mit solchen ausgedehnten Infarkten bei der geringen Fallzahl unter Vorbehalt zu betrachten sind.

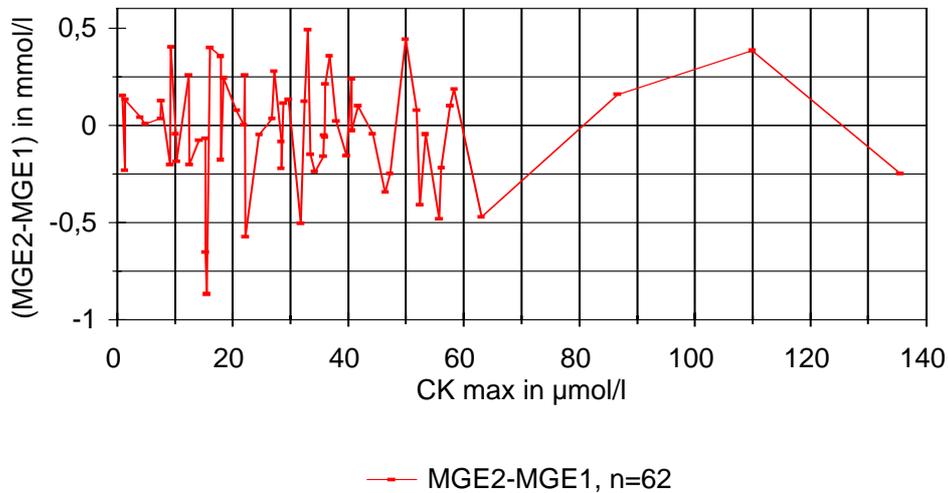


Abbildung 5: Zusammenhang (MGE 2 – MGE 1) und CK_{max}

Das Verhalten von MGE 1 und MGE 2 und die verschiedenen maximalen CK-Werte sind in Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt.

- Serummagnesium/ maximale CK

Bei Betrachtung des MGS zeigte sich kein Zusammenhang zwischen steigenden maximalen CK-Werten und den gemessenen MGS 1 oder MGS 2. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen maximaler CK und der Differenz zwischen MGS 2 und MGS 1 zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang. Die Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen das Verhalten von MGS 1 und MGS 2 im Zusammenhang mit den maximalen CK-Werten.

Die beiden in Kapitel 4.2 erwähnten Fehlbestimmungen von MGS 1 und MGS 2 wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen.

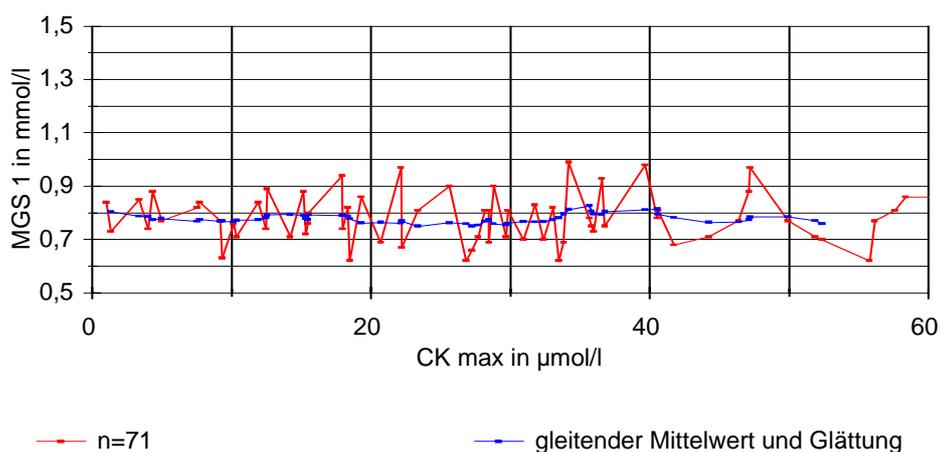


Abbildung 6: Zusammenhang MGS 1 und CK_{max}

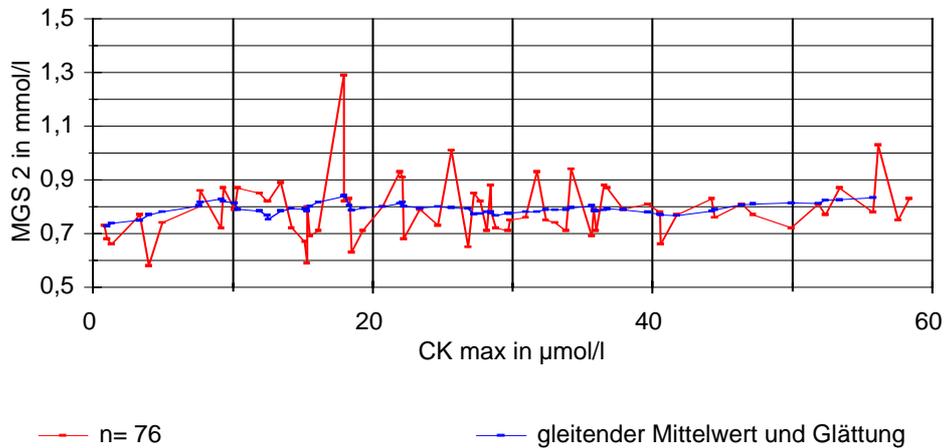


Abbildung 7: Zusammenhang MGS 2 und CK_{max}

4.4 Altersabhängigkeit von Serummagnesium und Erythrozytenmagnesiumgehalt

Der Herzinfarkt tritt vorwiegend bei Patienten im Alter ab 40 Jahre auf. Zur Bewertung der Veränderungen des Magnesiumspiegels im Serum und im Erythrozyten soll untersucht werden, ob altersabhängige Schwankungen der Spiegel Untersuchungsergebnisse beeinflussen könnten.

- Serummagnesium

Die Parameter MGS 1 und MGS 2 scheinen nicht altersabhängig zu sein. Die MGS-Werte schwanken um den Mittelwert von 0,786 mmol/l (MGS 1) bzw. 0,795 mmol/l (MGS 2).

Da nicht von allen Altersklassen Patienten vertreten waren, wurde für die Jahrgänge, von denen keine Patientendaten vorlagen, der Mittelwert von MGS 1 bzw. MGS 2 angenommen. Lagen die Daten mehrerer Patienten vor, wurde der Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe gebildet und diesem Alter zugeordnet. So nutzt die Darstellung von MGS 1 für alle Infarktpatienten unabhängig vom Geschlecht (Abbildung 8) 10 mal und MGS 2 (Abbildung 9) 11 mal den Mittelwert von MGS 1 bzw. MGS 2.

Wie in den vorigen Kapiteln wurde aus jeder Gruppe (MGS 1 bzw. MGS 2 aller Infarktpatienten) ein Wert von den Untersuchungen ausgeschlossen. Die Gründe dafür wurden bereits dargelegt.

Abbildung 8 bis Abbildung 13 beinhalten neben der Darstellung der reinen Patientendaten eine unter Anwendung des gleitenden Mittelwertes erstellte und linear geglättete Kurve. Letztere Kurven dienen der Verdeutlichung eventuell vorhandener Trends.

Die Untersuchung der Altersabhängigkeit der MGS wurde außerdem getrennt für Männer und Frauen vorgenommen.

MGS 1 der weiblichen Infarktpatienten sind 19 mal und MGS 2 18 mal unter Einbeziehung des jeweiligen Mittelwertes dargestellt. Die Mittelwertberechnung einzelner Altersstufen erfolgte wegen der relativ geringen Patientenzahl für jeweils drei aufeinanderfolgende Jahrgänge.

Bei den männlichen Infarktpatienten wurden für MGS 1 (Abbildung 12) 17 mal und für MGS 2 (Abbildung 13) 18 mal der Mittelwert genutzt. Ein Wert wurde jeweils bei den Untersuchungen von MGS 1 und MGS 2 ausgeschlossen (Begründung s. Kapitel 4.2).

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Infarktpatienten konnte ein Hinweis auf eine Altersabhängigkeit der MGS-Spiegel gefunden werden. MGS 1 und MGS 2 der Frauen sind in Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt. Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die MGS-Spiegel der Männer in Abhängigkeit vom Alter.

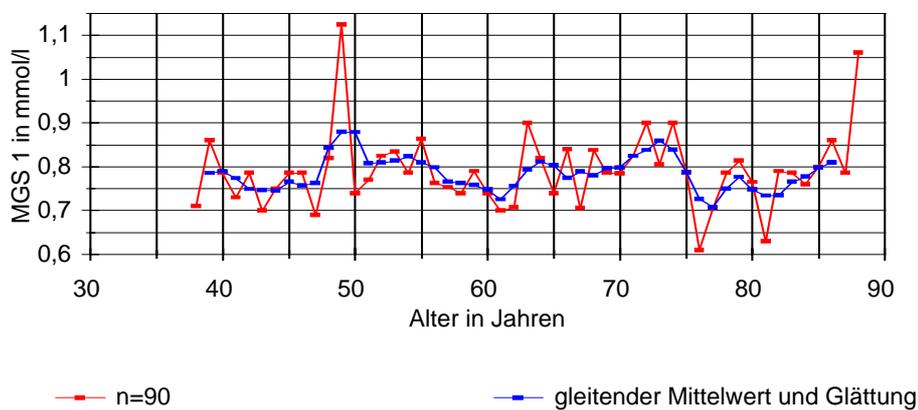


Abbildung 8: MGS 1 aller Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

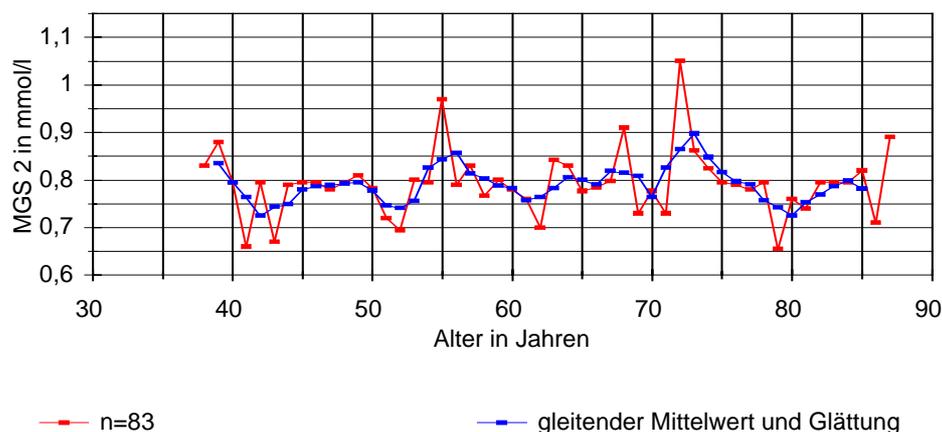


Abbildung 9: MGS 2 aller Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

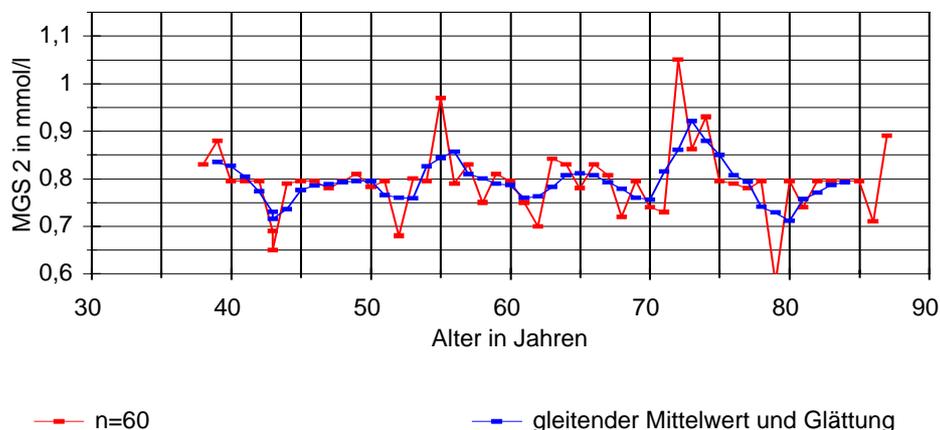


Abbildung 13: MGS 2 der männlichen Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

- Erythrozytenmagnesium

Für MGE 1 und MGE 2 waren bei Betrachtung sämtlicher Infarktpatienten ähnliche Ergebnisse zu erhalten. So zeigte sich nach einem anfänglichen Abfall der MGE 1-Spiegel bis zum Alter von 60 Jahren ein Anstieg der MGE-Spiegel. Bei Betrachtung der MGE 2-Werte folgt auf den erwähnten Anstieg erneut ein Abfall (ab 73 Jahre) der MGE-Werte, wobei der erste Scheitelpunkt bei 61 Jahren liegt.

Analog zur Verfahrensweise für MGS wurde für die Jahrgänge, von denen keine Patientendaten vorlagen, der Mittelwert von MGE 1 bzw. MGE 2 angenommen. Lagen die Daten mehrerer Patienten vor, wurde der Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe gebildet und diesem Alter zugeordnet. Die Darstellung der Altersabhängigkeit sämtlicher Infarktpatienten von MGE 1 (Abbildung 14) beinhaltet 8 mal den Mittelwert von MGE 1, die von MGE 2 (Abbildung 15) nutzt 13 mal den Mittelwert von MGE 2.

Die Darstellung der altersabhängigen MGE-Gehalte der Infarktpatienten ohne Trennung nach Geschlecht erfolgt in Abbildung 14 und Abbildung 15.

Die Abbildungen zeigen analog zur Darstellung von MGS eine unter Verwendung des gleitenden Mittelwertes und linearer Glättung erstellte Kurve zur Verdeutlichung des Trends.

Weiterhin wurden Frauen und Männer getrennt untersucht. Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen das Verhalten von MGE 1 und MGE 2 der Frauen mit akutem Myokardinfarkt, Abbildung 18 und Abbildung 19 geben das der Männer in Abhängigkeit vom Alter wieder.

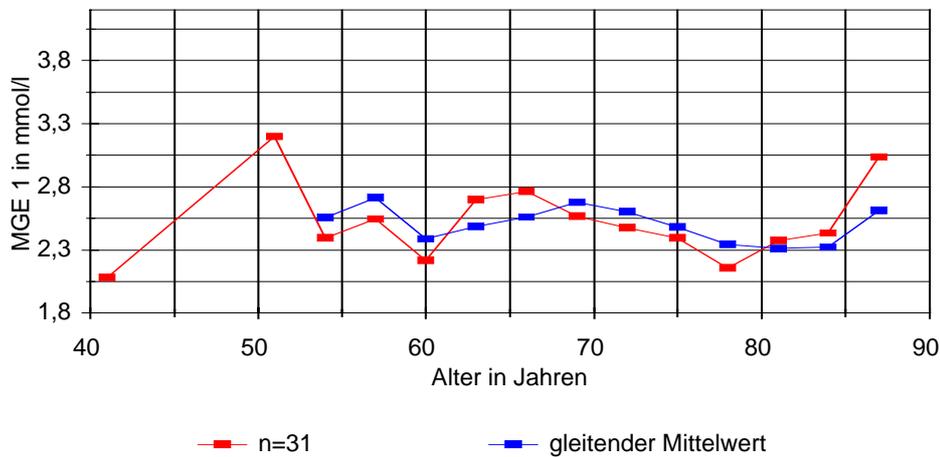


Abbildung 16: MGE 1 der weiblichen Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

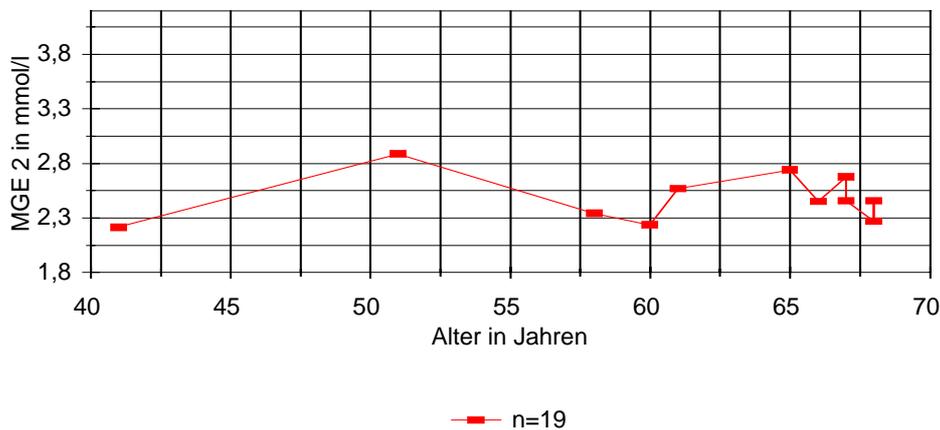


Abbildung 17: MGE 2 der weiblichen Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 18 und Abbildung 19 zeigen jeweils die ausschließlichen Patientendaten der Männer sowie eine Kurve, welche unter Anwendung des gleitenden Mittelwertes und linearer Glättung zur Verdeutlichung eines Trends erstellt wurde. 14 mal wurde der Mittelwert für MGE 1 der Männer und 10 mal der für MGE 2 verwendet.

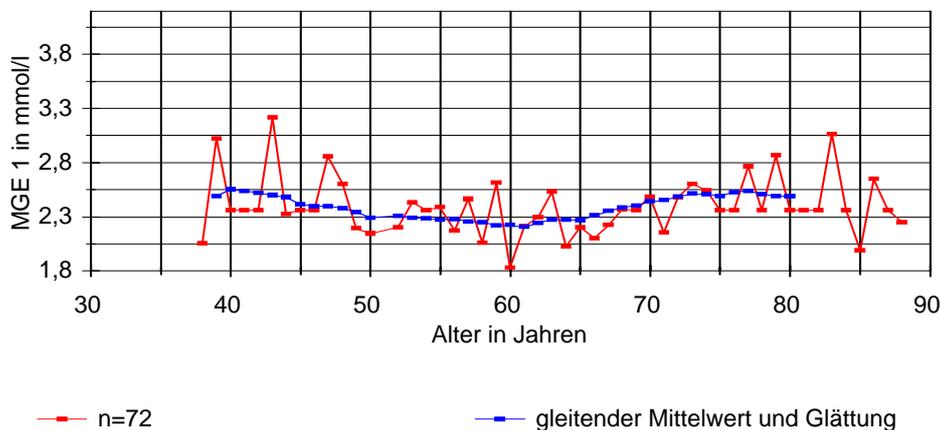


Abbildung 18: MGE 1 der männlichen Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

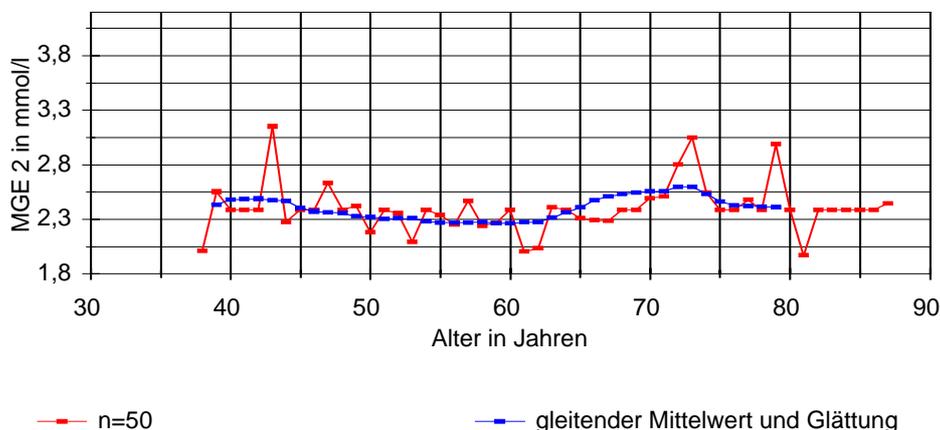


Abbildung 19: MGE 2 der männlichen Infarktpatienten in Abhängigkeit vom Alter

Es finden sich für die Männer bis zum Alter von 60 Jahren fallende MGE 1 und bis zum Alter von 61 Jahren fallende MGE 2. Ab dem Alter > 60 Jahre bzw. 61 Jahre steigen MGE 1 und MGE 2.

Sämtliche hier erwähnten Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen können Tabelle 2 und Tabelle 4 entnommen werden.

4.5 Untersuchung der Beziehung Erythrozytenmagnesium, Serummagnesium und Infarktlokalisierung

Anhand der Aufnahme-EKG und der EKG-Veränderungen an den folgenden Tagen wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Dabei bestand die Gruppe mit Hinterwandinfarkt aus 52 Patienten und die Gruppe der Patienten mit Vorderwandinfarkt aus 44 Patienten. In der dritten Gruppe wurden 7 Patienten zusammengefaßt, deren Infarkt anhand des EKG nicht lokalisierbar war oder welche einen rechtsventrikulären Infarkt erlitten hatten.

MGE 1 und MGE 2 der Hinterwandinfarktpatienten sind höher als die Spiegel der Patienten mit Vorderwandinfarkt.

Die MGS-Werte sind fast identisch.

Bei Vergleich der durchschnittlichen maximalen CK-Werte zeigen sich mit der Differenz von 5,084 $\mu\text{mol/l}$ zwischen Vorderwand- und Hinterwandinfarkt keine gravierenden Unterschiede. Zwischen Vorderwandinfarkt, Hinterwandinfarkt und auf der anderen Seite den nicht eingruppierten Infarkten lag die maximale Differenz der einzelnen betrachteten Gruppen bezüglich der durchschnittlichen CK-Werte bei 12,76 $\mu\text{mol/l}$. Diese Differenz beruht bezüglich der Patienten mit nicht eingruppiertem Infarkt auf der Betrachtung von nur vier Patienten.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der MGE- und der MGS-Werte sind für die jeweiligen Infarktgruppen in der Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen von MGE und MGS in Abhängigkeit von der Infarktlokalisierung

	MGE 1 in mmol/l (Pat.-zahl)	Standardabweichung	MGE 2 in mmol/l (Pat.-zahl)	Standardabweichung	MGS 1 in mmol/l (Pat.-zahl)	Standardabweichung	MGS 2 in mmol/l (Pat.-zahl)	Standardabweichung
VWI	2,4215 (44)	0,4654	2,3723 (35)	0,4017	0,7895 (37)	0,1291	0,8068 (38)	0,1274
HWI	2,4456 (52)	0,4979	2,5023 (30)	0,4282	0,7764 (47)	0,0794	0,8249 (41)	0,2534
a. I.	2,5287 (7)	0,3521	2,259 (3)	0,4708	0,7417 (6)	0,2654	0,7833 (3)	0,0709

VWI: Vorderwandinfarkt HWI: Hinterwandinfarkt a.I.: anderer Infarkt

Die MGE- und die MGS-Spiegel der verschiedenen Infarktgruppen wurden unter Verwendung des U- Testes untersucht. Dabei waren bei einem Signifikanzniveau von 5% keine Unterschiede nachweisbar.

Die zweiseitigen Signifikanzniveaus können der Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Signifikanzniveaus bei Verwendung des U-Testes zum Vergleich der MGE und MGS der verschiedenen Infarktgruppen

Getestete Gruppen	2-seitiges Signifikanzniveau
MGE 1 Vorderwandinfarkt/ MGE 1 Hinterwandinfarkt	0,740715
MGE 1 Vorderwandinfarkt/ MGE 1 anderer Infarkt	0,331177
MGE 1 Hinterwandinfarkt/ MGE 1 anderer Infarkt	0,291494
MGE 2 Vorderwandinfarkt/ MGE 2 Hinterwandinfarkt	0,145912
MGE 2 Vorderwandinfarkt/ MGE 2 anderer Infarkt	0,786644
MGE 2 Hinterwandinfarkt/ MGE 2 anderer Infarkt	0,363823
MGS 1 Vorderwandinfarkt/ MGS 1 Hinterwandinfarkt	0,825113
MGS 1 Vorderwandinfarkt/ MGS 1 anderer Infarkt	0,648354
MGS 1 Hinterwandinfarkt/ MGS 1 anderer Infarkt	0,447955
MGS 2 Vorderwandinfarkt/ MGS 2 Hinterwandinfarkt	0,813643
MGS 2 Vorderwandinfarkt/ MGS 2 anderer Infarkt	0,763667
MGS 2 Hinterwandinfarkt/ MGS 2 anderer Infarkt	0,925674

VWI: Vorderwandinfarkt HWI: Hinterwandinfarkt a.I.: anderer Infarkt

4.6 Beziehung zwischen Magnesium im Serum und Herzrhythmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt

Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Beschwerdesymptomatik wurden die Patienten auf der Intensivstation an der zentralen Überwachungseinheit beobachtet.

In Abhängigkeit von den verschiedenen gemessenen MGS (MGS 1 und MGS 2) wurden die unter kontinuierlicher Beobachtung aufgetretenen Herzrhythmusstörungen bewertet.

Dazu wurden die Patienten nach Höhe des MGS gruppiert. Die Ergebnisse sind Tabelle 8 und Tabelle 9 zu entnehmen.

Unter Anwendung des Chi-Quadrat-Testes auf dem Signifikanzniveau von 5% erfolgte die Untersuchung auf Unabhängigkeit.

Tabelle 8: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von MGS 1

MGS 1 mmol/l	VT	SA-BI.	AV-BI.	VH-FI.	BGM	CPT	Salve	Gesamt
MGS<0,7	10	2	4	2	10	12	10	12
0,7≤MGS<0,8	22	10	8	5	23	28	23	30
0,8≤MGS<0,9	12	9	4	3	13	15	14	19
0,9≤MGS<1,0	6	3	1	1	7	7	7	8
χ^2 (3 FG)	1,5723	14,833	1,3215	0,0875	1,551	4,2815	0,8616	

Tabelle 9: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von MGS 2

MGS 2 mmol/l	VT	SA-BI.	AV-BI.	VH-FI.	BGM	CPT	Salve	Gesamt
MGS<0,7	8	3	3	1	8	10	9	11
0,7≤MGS<0,8	18	12	8	5	19	24	22	27
0,8≤MGS<0,9	16	5	4	5	19	19	16	24
0,9≤MGS<1,0	4	2	0	0	4	4	4	4
MGS>1,0	4	2	1	1	4	4	4	4
χ^2 (4 FG)	3,7758	4,28	2,5412	1,7696	3,2501	2,7558	4,4067	

Eine Abhängigkeit der hier untersuchten Rhythmusstörungen war nur für die SA-Blockierungen und MGS 1 nachweisbar. Es zeigte sich, daß die Patienten mit $MGS\ 1 \geq 0,8$ mmol/l häufiger SA-Blockierungen als die Patienten mit einem $MGS\ 1 < 0,8$ mmol/l boten. Dies betraf vor allem die Patienten mit einem $MGS\ 1 \geq 0,8$ mmol/l und $MGS\ 1 < 0,9$ mmol/l.

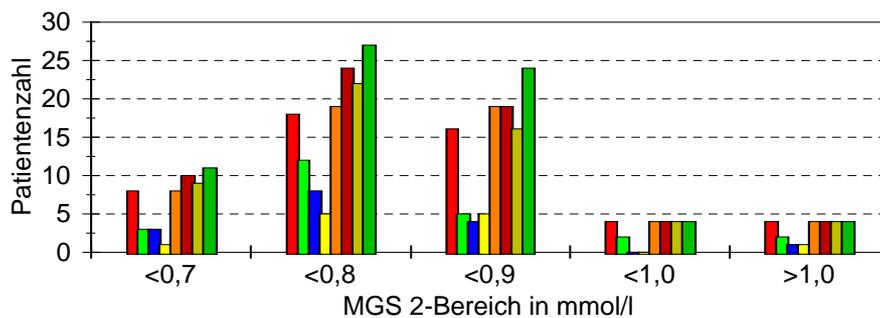
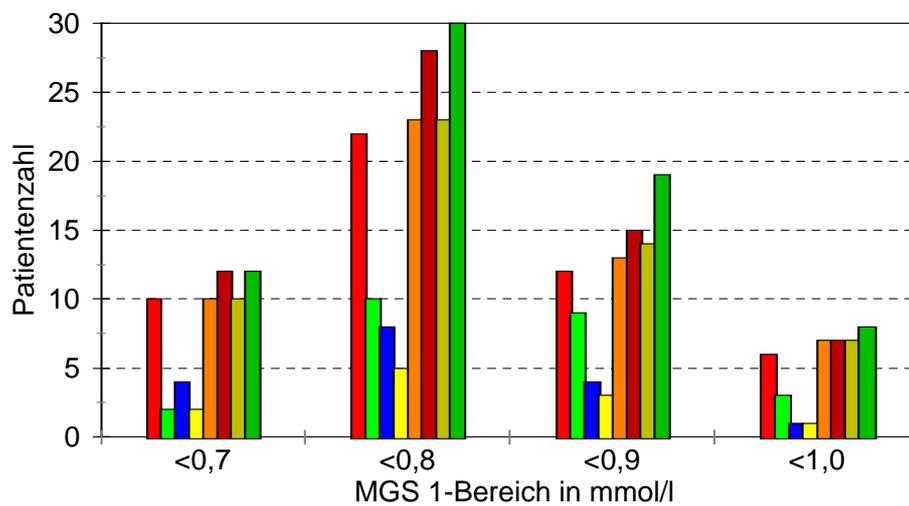


Abbildung 20: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von MGS 1 und MGS 2

In Tabelle 10 sind beobachtete und erwartete Häufigkeit von SA-Blockierungen für die einzelnen Patientengruppen (gruppiert nach Höhe des MGS 1) angegeben.

Die graphischen Darstellungen (Abbildung 20) der beobachteten Rhythmusstörungen beinhalten die in jeder einzelnen Gruppe untersuchten Patienten. Die Patienten werden nicht kumulativ dargestellt.

Tabelle 10: Beobachtete und erwartete Zahl von SA-Blockierungen in Abhängigkeit von MGS 1

MGS 1 in mmol/l	Differenz (beobachtete-erwartete) Häufigkeit von SA-Blockierungen	Differenz (beobachtete-erwartete) Häufigkeit von Patienten ohne SA-Blockierungen
MGS < 0,7	-2,1739	2,174
0,7 ≤ MGS < 0,8	-0,4347	0,4348
0,8 ≤ MGS < 0,9	2,3913	-2,3913
0,9 ≤ MGS < 1,0	0,2174	-0,2173

4.7 Beziehung zwischen Erythrozytenmagnesium und Arrhythmien beim akuten Herzinfarkt

Es wurde die Häufigkeit von Rhythmusstörungen in Abhängigkeit zu den MGE-Spiegeln bewertet. Dabei wurden die Patienten in Gruppen unterschiedlich hoher MGE-Spiegel eingeteilt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 wiedergegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung des Chi-Quadrat-Testes auf Unabhängigkeit. Das Signifikanzniveau lag bei 5%.

Vorhofflimmern ließ sich nicht als unabhängig von MGE 2 nachweisen. Die übrigen der untersuchten Rhythmusstörungen wurden als unabhängig vom MGE-Spiegel registriert.

Tabelle 11: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von MGE 1

MGE 1 in mmol/l	VT/VFLI	SA-BI.	AV-BI.	VH-FLI/FLA.	BGM	CPT	Salve	Gesamt
MGE < 2,1	12	3	2	1	12	14	12	15
2,1 ≤ MGE < 2,4	19	9	8	5	20	24	21	28
2,4 ≤ MGE < 2,7	12	9	4	2	13	15	13	17
MGE > 2,7	14	5	4	4	14	15	15	18
χ^2 (3 FG)	1,0089	4,409	1,2878	1,8248	0,4753	0,8172	0,5048	

Tabelle 12: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von MGE 2

MGE 2 in mmol/l	VT/VFLI	SA-BI.	AV-BI.	VH-FLI/FLA	BGM	CPT	Salve	Gesamt
MGE < 2,1	9	2	2	0	9	10	9	11
2,1 ≤ MGE < 2,4	19	7	6	2	19	22	21	25
2,4 ≤ MGE < 2,7	9	3	3	5	11	13	10	14
MGE > 2,7	9	8	4	3	11	11	11	13
χ^2 (3 FG)	1,1817	7,109	0,5834	7,8685	0,4375	0,5291	1,0926	

Gesamt: Zahl der jeweils untersuchten Patienten

In Tabelle 13 sind die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten des Auftretens von Vorhofflimmern und -flattern in den einzelnen MGE 2 -Gruppen aufgelistet. Bei

MGE 2 \geq 2,4 mmol/l wurde intermittierendes Vorhofflimmern und-flattern häufiger als erwartet registriert.

Tabelle 13: Erwartete und beobachtete Häufigkeit von Vorhofflimmern/flattern in Abhängigkeit von MGE 2

MGE 2 in mmol/l	Differenz der (beobachteten-erwarteten) Häufigkeit von VHFLI/FLA	Differenz der (beobachteten-erwarteten) Häufigkeit von Patienten ohne VHFLI/FLA
MGE < 2,1	-1,746	1,746
2,1 ≤ MGE < 2,4	-1,9683	1,9683
2,4 ≤ MGE < 2,7	2,7778	-2,7777
MGE > 2,7	0,9365	-0,9365

In der Abbildung 21 sind die in den einzelnen nach MGE geordneten Gruppen beobachteten Häufigkeiten der untersuchten Herzrhythmusstörungen dargestellt. Auch hier sind die Patientengruppen nicht kumulativ gebildet worden.

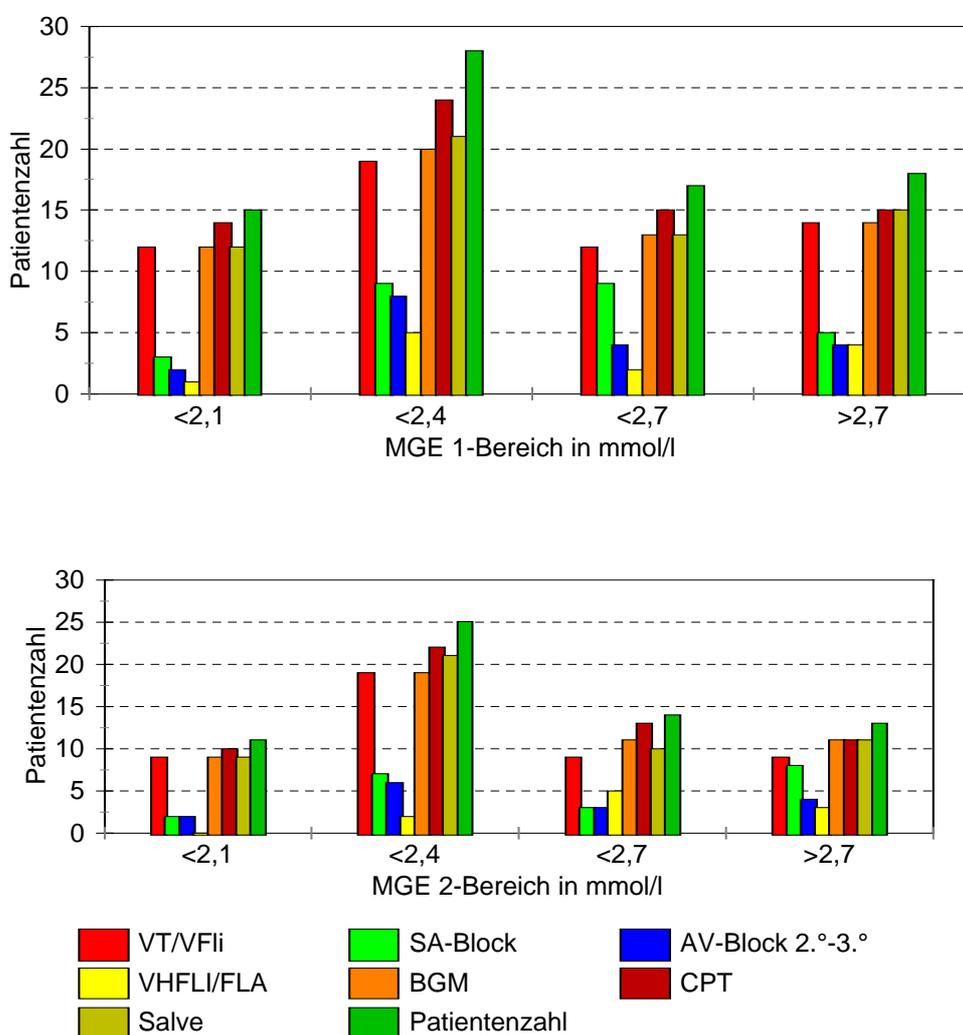


Abbildung 21: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von MGE 1 und MGE 2

5 Diskussion

5.1 Erythrozytenmagnesiumgehalt bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei gesunden Kontrollpersonen

Die Daten sind nur bezüglich des Verlaufs vergleichbar, da für die Bestimmung des MGE keine standardisierten Untersuchungsbedingungen und Normbereiche existieren.

5.1.1 Zeitlicher Verlauf der MGE-Gehalte bei Infarktpatienten

Die von uns untersuchten Infarktpatienten zeigten einen geringen Abfall der MGE-Spiegel im Vergleich vom Infarkttag zu Tag 2, welcher nicht signifikant war. Das betraf sowohl die weiblichen als auch die männlichen Patienten und damit auch die gesamte Infarktgruppe. Geschlechtsabhängige Unterschiede fanden sich nicht.

Es zeigt sich, daß die Ergebnisse bezüglich des Verlaufs der Magnesiumspiegel verschieden ausfallen.

Ein Grund könnten die geringen Zahlen der jeweils untersuchten Probanden sein. Eine Studie hatte jeweils 215 Probanden aufgenommen (5), die anderen schlossen zwischen 4 (80) und 80 Probanden (89) in ihre Untersuchungen ein. Um statistisch sichere Aussagen zu erhalten, ist die Untersuchung einer großen Patientenzahl erforderlich.

Ein weiterer problematischer Punkt sind die teilweise ungenauen Zeitangaben der Autoren, so daß die Aussagen der Autoren zum zeitlichen Verlauf der MGE-Gehalte nach Infarkt nur begrenzt verwertbar sind. Chadda et al., Pereira et al., Thiele et al. gaben wie Tsutsui et al. nicht den genauen Zeitpunkt der ersten bzw. der späteren Blutentnahmen an, so daß nicht klar ist, ob mit z.B. Tag 1 bzw. 4 der erste bzw. vierte Tag **nach** Infarkt oder der eigentliche Infarkttag und der dritte Tag nach Infarkt gemeint sind (18, 58, 87, 89, 92).

Die Gruppen um Speich, Chadda und Tsutsui fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten am Infarkttag und denen der Tage 1 und 2 p.i. (18, 82, 93). Ein solcher Verlauf wurde auch von anderen Untersuchern registriert (5, 13, 18, 79, 80, 87, 88). Im Gegensatz dazu berichten Ising et al. über einen geringen MGE-Abfall an den Tagen 2 und 3 p.i. im Vergleich zum Infarkttag (43, 44). Statistische Berechnungen hierzu wurden von Ising et al. nicht angestellt.

Am Tag 4 wurde der Magnesiumspiegel nur von den Gruppen um Chadda, Pereira und Thiele bestimmt. Während Thiele et al. und Pereira et al. signifikant niedrigere Werte im Vergleich zum Tag 1 fanden, registrierten Chadda et al. konstante MGE-Spiegel (18, 58, 88). Bei Beobachtung der MGE-Gehalte von Patienten mit AMI fanden Abraham et al. am Infarkttag und an fünf folgenden Tagen konstante Werte (5).

Die MGE-Spiegel lagen während einer 10tägigen Beobachtung von Patienten mit AMI immer unterhalb eines von Thiele et al. angegebenen Normbereichs (89). Tsutsui et al. berichtete über ein solches Verhalten der MGE-Werte bei Beobachtung von Infarktpatienten über 28 Tage nur für Tag 1. Am Tag 14 lag der Spiegel im unteren Normbereich und stieg weiter bis zu Tag 28 (92).

Bei Betrachtung des Verlaufs der MGE-Spiegel im weiteren Verlauf zeichnete sich ein einheitliches Bild ab. Die meisten Untersucher berichteten über einen Anstieg der MGE-Werte ab dem Tag 3 p.i. bis zum Tag 28 p.i. (13, 43, 44, 89, 92, 93). Auch die Ergebnisse von Pereira et al. fügen sich in dieses Bild ein. Hier fand sich der Anstieg von Tag 4 oder 5 p.i. zum Entlassungstag (58). Lediglich in zwei Untersuchungen von Thiele et al. wurde über signifikant fallende MGE-Spiegel ab Tag 3 p.i. bei Beobachtung bis ein viertel Jahr nach dem Infarkt ereignis berichtet (87, 88).

5.1.2 Änderungen des MGE-Gehaltes von Patienten mit AMI und bei Gesunden bei geschlechtsabhängiger Untersuchung

In der in von uns untersuchten weiblichen Infarktgruppe fand sich eine geringe Abwärtsbewegung des MGE bei Vergleich der Werte des Infarkttag zu Tag 2 p.i.. Diese Differenz war nicht signifikant. Dasselbe galt für die männlichen Infarktpatienten.

Speich et al. untersuchten in zwei verschiedenen Studien das MGE von Frauen mit akutem Myokardinfarkt. Dabei unterschied man in einer der Studien zwischen akutem Myokardinfarkt mit tödlichem Ausgang und mit günstigem Verlauf. Die später verstorbenen Patientinnen konnten nur bis zum dritten Tag nach dem Infarkt beobachtet werden. Man fand einen stetigen Anstieg des MGE von Tag 1 bis Tag 3 p.i.. Bei der sehr kleinen Fallzahl von zwei bis vier Patientinnen können keine statistisch sicheren Aussagen getroffen werden.

Auch die Gruppe der Patientinnen mit günstigem Verlauf bestand aus nur 8 Patientinnen. Der Vergleich zwischen erstem zum zweitem Tag nach dem Infarkt zeigte konstante Spiegel. Der Magnesiumspiegel im Erythrozyten stieg in dieser Gruppe erst am dritten Tag nach Infarkt und befand sich am 12. Tag nach Infarkt auch auf diesem Niveau (80).

Weitere acht Patientinnen mit AMI, welche im Rahmen einer anderen Studie untersucht worden waren, boten einen signifikanten MGE-Anstieg zwischen Tag 1 und Tag 2 post infarctum. Bis zum Tag 11 blieb der Wert auf diesem Niveau. Patientinnen ohne CIHK hatten signifikant niedrigere Magnesiumspiegel im Erythrozyten (82).

Speich et al. untersuchten den Magnesiumspiegel in Erythrozyten bei Männern mit akutem Myokardinfarkt. Sie unterschieden zwei Patientengruppen. Die Patienten, welche später an dem Infarkt bzw. dessen Folgen verstarben, hatten am ersten Tag höhere Magnesiumspiegel

als die Patienten, welche den Infarkt überlebten. Die Magnesiumspiegel an den Tagen 2, 3 und 6 waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Am Tag 3 nach Infarkt waren die Spiegel höher als an Tag 1 (80).

Auch in zwei weiteren Studien von Speich et al. wiesen die männlichen Infarktpatienten am fünften Tag nach dem Ereignis signifikant höhere Magnesiumspiegel intraerythrozytär als an den ersten zwei Tagen auf. Bis zum Tag 11 war ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen. In einer der Studien wurden die Spiegel auch bei Patienten ohne CIHK bestimmt. Sie waren deutlich niedriger als die der Infarktpatienten (79, 82).

Speich et al. verglichen die MGE-Gehalte von gesunden Männern und Frauen miteinander. Signifikante Differenzen wurden nicht beobachtet (78). Dasselbe gilt sowohl für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten gesunden Männer und Frauen als auch für die Infarktpatienten.

In einer weiteren Arbeit von Speich et al. wurden 1050 gesunde Probanden untersucht. Hier fanden sich signifikant höhere MGE bei den Männern im Vergleich zu den Frauen bei Betrachtung der 18 bis 49jährigen. Für die 50 bis 65jährigen war der Unterschied nicht signifikant (81). Die vorher genannte Untersuchung von Speich et al. (78) umfaßte die Untersuchung von insgesamt 46 und die in der vorliegenden Arbeit von 25 gesunden Personen. Möglicherweise treten signifikante Differenzen erst bei Untersuchung einer größeren Probandenzahl zutage. Andererseits ist es möglich, daß die MGE-Differenzen im Alter > 50 Jahre nicht mehr so deutlich sind bzw. sich nivellieren. Die Altersstruktur der Infarktpatientengruppe, welche von uns untersucht wurde, unterscheidet sich deutlich von der durch Speich et al. untersuchten Gruppe. Die 1050 Patienten von Speich et al. waren zwischen 18 und 65 Jahren alt. Von diesen 1050 Patienten waren 845 Patienten zwischen 18 und 49 Jahren alt (81). Unsere Patientengruppe ist deutlich älter. Lediglich 10 der untersuchten maximal 103 Patienten sind jünger als 50 Jahre.

5.1.3 Vergleich der MGE-Gehalte von Infarktpatienten mit denen Gesunder oder anderer Personengruppen

Der Vergleich der MGE-Spiegel der Infarktpatienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe erbrachte in unseren Untersuchungen keinen Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede.

Wurden die MGE-Gehalte der Infarktpatienten mit denen von gesunden oder nicht an einer KHK erkrankten Personen verglichen, bot sich folgendes Bild. Tsutsui et al. registrierten am Infarkttag und den Tagen 1 und 2 signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu Kontrollpersonen. Am Tag 6, 13 und 27 bzw. 14 und 28 p.i. unterschieden sich die Spiegel nicht signifikant (92, 93).

Am Tag 1 nach Infarkt waren die Spiegel der von Speich et al. untersuchten Patienten mit günstigem Verlauf signifikant höher im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, bei letalem Verlauf gab es keine Unterschiede. Das galt sowohl für Männer als auch für Frauen (80). In einer weiteren Arbeit von Speich et al. waren die Erythrozytenmagnesiumspiegel sowohl der Frauen als auch Männer mit frischem Herzinfarkt am Infarkttag und den folgenden Untersuchungstagen (Tag 1, 2, 3, 9 und 11 p. i.) deutlich höher als die der gesunden Kontrollpersonen (82).

Thiele et al. beobachteten bei der Infarktgruppe unterhalb eines von ihnen angegebenen Normbereichs liegende Werte (89).

Im Vergleich zu Patienten mit nicht bestätigtem Herzinfarkt, welche möglicherweise an einer KHK erkrankt waren, hatten die Infarktpatienten signifikant höhere Werte an den Tagen 1, 2 und 3 nach dem Infarkt (18).

Pereira et al. registrierten zum Aufnahmezeitpunkt innerhalb weniger Stunden sowie 12 und 24 Stunden nach Schmerzbeginn ebenfalls deutlich höhere Werte bei den Infarktpatienten im Vergleich zu einer Gruppe mit instabiler Angina pectoris. Am 4. Tag nach dem Ereignis und zum Entlassungszeitpunkt lagen die Werte im selben Bereich (58).

Beim Vergleich der MGE-Spiegel von Infarktpatienten mit denen einer Angina-pectoris-Gruppe mit bekannter CIHK registrierten Thiele et al. niedrigere Spiegel in der Infarktgruppe sowohl am Tag 1 als auch am Tag 10 p.i. (89).

Ising et al. verglichen die MGE-Gehalte der Patienten mit frischem Herzinfarkt mit denen einer Kontrollpatientengruppe, welche einen Unfall erlitten hatten oder sich einer orthopädischen Operation unterzogen. Der Kontrollgruppe wurden nur Patienten ohne CIHK zugeordnet. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant. Sie zeigten einen ähnlichen Verlauf an den Tagen 1, 2, 4, 9 und 14 nach dem Infarkt bzw. nach Unfall oder Operation (44).

Eine Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Vergleichs mit Kontrollgruppen ist schwierig. Ein Autor fand keine unterschiedlichen MGE-Spiegel bei Infarktpatienten kurz nach dem Ereignis und bei Gesunden (44). In zwei Arbeiten wurden bei den Infarktpatienten an den ersten Tagen p.i. niedrigere Spiegel und in zwei Arbeiten höhere Spiegel als bei Gesunden beobachtet (80, 82). Auch in der vorliegenden Arbeit waren die Mittelwerte der Infarktpatienten höher als die der Normalpatienten, obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Ein Autor gab unter einem von ihm angegebenen Normbereich liegende MGE-Werte bei den Patienten mit Myokardinfarkt an (89). Lediglich in vier vorliegenden Arbeiten wurden die MGE-Spiegel mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen (80,82,92,93). Die Zahl der untersuchten Kontrollpersonen bewegt sich zwischen 10 und 111 Patienten. Bei einer

geringen Probandenzahl können die Normalwerte von den tatsächlichen Normalwerten abweichen.

Auch bei Vergleich der Magnesiumspiegel im Erythrozyten von Infarktpatienten mit denen von Patienten mit Angina pectoris wurden gegensätzliche Ergebnisse gefunden (18, 58, 89).

In der vorliegenden Arbeit differierte die Altersverteilung der Infarktpatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Dasselbe gilt für die Untersuchung von Thiele et al. (89). Das Durchschnittsalter der von Tsutsui et al. untersuchten Patientengruppen war vergleichbar, es wurde jedoch nur eine kleine Kontrollpatientengruppe untersucht (93). Speich et al. machten keine Angaben zum Durchschnittsalter der Kontrollgruppe (82). Allgemeingültige Angaben zu Normalwerten des MGE existieren leider nicht. Obwohl möglicherweise eine altersabhängige Änderung der MGE-Spiegel existiert, hatte diese zumindest in der Größenordnung der hier untersuchten Gruppen keinen Einfluß auf die durchschnittlichen MGE-Werte. Zur Frage der Altersabhängigkeit wird in einem späteren Kapitel Stellung genommen.

Tsutsui et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, daß bei Infarktpatienten ein intra- und extrazelluläres Magnesiumdefizit besteht. Sie stellen die Frage, ob ein Magnesiumdefizit Folge oder Ursache des Infarktes ist (93). Dafür, daß in einigen Fällen ein Defizit Ursache des Infarktes sein könnte, sprechen zwei Dinge. In einer Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der KHK und erniedrigtem MGS bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion gefunden (54). Der zweite Hinweis beinhaltet, daß ein Magnesiumdefizit Koronarspasmen verursachen kann (94). Patienten mit häufigen Prinzmetal-Angina-Anfällen zeigen niedrigere MGE-Gehalte als Patienten ohne Angina. Bei einer gesunden Kontrollgruppe wurden die höchsten erythrozytären Magnesiumspiegel beobachtet (88).

Ein Myokardinfarkt geht mit der vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen einher. Den Katecholaminen wird eine regulative Wirkung bei der Beeinflussung des zellulären Magnesiumhaushaltes zugeschrieben (22). Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, muß auch eine eventuell direkte, unmittelbar im Zusammenhang mit dem Infarktgeschehen stehende Veränderung des MGE als möglich erachtet werden. Tierexperimentell zeigten Katecholamine keinen Effekt auf das MGE, die Beeinflussung des MGS durch exogene oder endogene Katecholamine beim Menschen ist letztlich strittig (93). Auch ein im folgenden erläutertes tierexperimentell gewonnenes Untersuchungsergebnis könnte auf eine eventuell ursächliche Rolle eines Magnesiumdefizits hinweisen (10).

Auch Thiele et al. schließen, daß bei Herzinfarktpatienten ein intra- und extrazellulärer Magnesiummangel vorliegt. Tierexperimentell hemmten Magnesiumionen die Nekrosebildung in Myokardzellen. Niedrige Magnesiumkonzentrationen fördern die Nekrosebildung. Die Autoren vermuten, daß der Magnesiumgehalt der Erythrozyten den der Myokardzellen gut widerspiegelt

und meinen, daß ein normaler Magnesiumspiegel gut vor Nekrosen schützen könnte (10, 89). Diese Annahme könnte durch die Untersuchungsergebnisse von Chipperfield et al. gestützt werden. Diese bestimmten den Magnesiumgehalt von am plötzlichen Herztod verstorbenen Patienten, bei welchen sich eine Koronarthrombose oder myokardiale Degeneration fanden. Der Magnesiumgehalt der Herzmuskelzellen dieser Patienten war signifikant niedriger als der an anderen Erkrankungen verstorbener Patienten (20). Tierexperimentell findet sich ein Hinweis, daß bei chronischem Magnesiummangel der Magnesiumgehalt des Herzmuskels sinkt (33). Jeppesen et al. verglichen die Ergebnisse von Magnesiumretentions-Tests bei Infarktpatienten mit denen gesunder Kontrollpersonen. Parallel dazu erfolgten Muskelbiopsien aus dem Musculus quadriceps zur Bestimmung des Muskelmagnesium. In der Infarktgruppe wurden eine wesentlich größere Magnesiumretention und ein niedrigerer Muskelmagnesiumgehalt als in der Kontrollgruppe gefunden. Die Autoren deuteten diese Ergebnisse als Hinweis auf einen bei Infarktpatienten vorhandenen Magnesiummangel (47). Es wurden jedoch lediglich 11 Patienten untersucht. Feierabend et al. bestimmten MGS und den Magnesium-Gehalt in definierter Entfernung von der Kopfhaut in den Haaren von Infarktpatienten und zwei Kontrollgruppen. Die Kontrollgruppen bestanden aus gesunden Personen einerseits und andererseits Patienten, welche sich einer orthopädischen Operation unterzogen hatten. Das MGS der Infarktpatienten war im Verlauf der Beobachtung nach dem Ereignis deutlich niedriger als das der beiden Kontrollgruppen. Der Gehalt an Magnesium im Kopfhhaar stieg bei allen drei Patientengruppen zur Haarspitze hin an, der geringste Anstieg wurde bei der Infarktgruppe verzeichnet. Da Haare nur sehr langsam wachsen, könnten möglicherweise mittels Bestimmung des Magnesiumgehalts retrospektiv Rückschlüsse auf den Magnesiumstatus zurückliegender Zeiten gezogen werden. Die Autoren nehmen an, daß der geringere Magnesiumgehalt in den Haaren der Infarktpatienten Hinweis auf zu diesem Zeitpunkt erniedrigtes MGS sein könnte (29).

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungsergebnisse mehrerer Autoren, welche bei Infarktpatienten sogar höhere oder gleichhohe Magnesiumspiegel in den Erythrozyten im Vergleich zu Gesunden fanden (44, 80, 82). Auch in der vorliegenden Arbeit waren bei Infarktpatienten etwas höhere MGE-Werte als in der gesunden Kontrollgruppe zu beobachten. Sollte dennoch beim akuten Myokardinfarkt der Spiegel in der frühen Phase erniedrigt sein, könnten die diskrepanten Ergebnisse auch im Zeitpunkt der Blutentnahmen begründet sein. Einige Autoren nahmen erste Messungen innerhalb von 3 Stunden bis weniger als 12 Stunden nach dem Infarktbeginn vor (58, 82, 93). Einer dieser Autoren fand bei Messung der Parameter zum Aufnahmezeitpunkt im Vergleich zu den Werten 12 und 24 Stunden nach Schmerzbeginn drastische Unterschiede. Bis 3 Stunden nach dem Schmerzbeginn lagen die Spiegel deutlich niedriger als 12 und 24 Stunden nach dem Ereignis (58). Eine andere Studie präsentiert am Tag 1 nach dem Infarkt niedrigere Spiegel als am Infarkttag. Die Erstmessung war hier innerhalb von 3 Stunden nach Schmerzbeginn erfolgt (82). Die dritte Studie mit frühzeitiger Erst-

blutentnahme zeigt einen nur geringen Anstieg der Werte zwischen Infarkttag und Folgetag (93). Wenn man annimmt, daß sich tatsächlich die MGE-Spiegel zum Infarktbeginn bzw. kurz danach deutlich von denen 12 bzw. 24 Stunden später unterscheiden, läßt sich schlußfolgern, daß dieser Verlauf in den übrigen Untersuchungen einschließlich der vorliegenden Arbeit nicht ersichtlich sein kann. Andererseits sind die Ergebnisse diesbezüglich diskrepant.

Auch bei Berücksichtigung dieses Umstands bleiben die von Speich et al. und in der vorliegenden Arbeit gemessenen höheren Spiegel der Infarktpatienten im Vergleich zu den Gesunden im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren, welche über niedrigere oder unveränderte MGE-Spiegel berichten (44, 80, 82, 92, 93).

Die eigenen Untersuchungen ergaben ebenso höhere MGE-Gehalte in der Infarktgruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis fand sich bei Betrachtung sowohl des Infarkttagess als auch des Tages 2. Auch die Möglichkeit, daß das MGE den myokardialen Magnesiumgehalt nicht ausreichend repräsentiert, muß in Erwägung gezogen werden. Tierexperimentell wurde über eine Korrelation zwischen dem myokardialen Magnesiumgehalt und dem MGE bei Ratten berichtet (43). Bekanntermaßen können tierexperimentelle Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf den Menschen bzw. auf andere Spezies übertragen werden.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungsergebnisse der myokardialen Magnesiumbestimmung von Patienten, welche am akuten Myokardinfarkt verstorben waren. Im nichtinfarzierten Gewebe fand sich ein niedrigerer Magnesiumgehalt als im Herzmuskelgewebe von herzgesunden Patienten (19). Verstorbene Herzinfarktpatienten wiesen niedrigere myokardiale Magnesiumgehalte im nicht infarzierten Myokard als Unfallopfer auf. Als Ursache nimmt man den Magnesiumeinstrom in das infarzierte Gewebe und die interstitielle Ödembildung an (42).

Tierexperimentell widerspiegelte sich eine magnesiumarme Ernährung in sinkendem zellulärem Magnesiumgehalt des Herzens (33).

Korrelieren MGE und myokardialer Magnesiumgehalt nicht miteinander oder liegt doch kein Magnesiumdefizit vor ?

Im Verlauf eines experimentellen Magnesiummangels fällt der Magnesiumspiegel im Erythrozyten langsamer und weniger ausgeprägt als im Plasma ab. Bei nachfolgend erhöhter oraler Magnesiumzufuhr normalisiert sich das MGE ebenfalls langsamer als das MGS. Der Gehalt des erythrozytären Magnesium ist vom Zellalter abhängig. Die schnelle Zellerneuerung geht einher mit erhöhten Magnesiumgehalten, welche unabhängig vom Magnesiumüberschuß sind (22).

Wird neben einer Hypomagnesiämie ein erniedrigter erythrozytärer Magnesiumgehalt gefunden, spricht dies für einen seit längerem bestehenden Magnesiummangel. Die Erythrozyten

erhalten ihren endgültigen Magnesiumvorrat bereits während der Reifung im Knochenmark. Sichere Rückschlüsse auf den Bestand an Magnesium im Muskelgewebe sollen sich nicht allein aus der Bestimmung des MGE ziehen lassen (35).

Trotzdem wird das MGE teilweise als Index für den Magnesiumstatus angesehen (70). Eine Untersuchung an 23 Patienten mit thoraxchirurgischen Eingriffen zielte auf die Klärung der Frage ab, ob eine Korrelation zwischen Magnesium und Kalium in Plasma, Erythrozyt, Skelettmuskel und Monozyten mit dem Magnesiumgehalt des Herzmuskels besteht. Es fand sich keine signifikante Korrelation von Magnesium und Kalium in Plasma, Erythrozyt und Monozyt mit der Magnesium- bzw. Kaliumkonzentration im Herzmuskel. Die Autoren meinen jedoch, daß diesbezüglich weitere Studien notwendig sind. Es sollte geprüft werden, ob eventuell bei Patienten mit nachweislichem Magnesium- oder Kaliummangel eine Korrelation besteht. Signifikant positiv korrelierten Kaliumgehalt bzw. Magnesiumgehalt in Vorhof- und Skelettmuskel (90).

Ein weiterer die unterschiedlichen Ergebnisse bedingender Faktor könnten die selektierten Patienten darstellen. Pereira et al. schlossen Patienten aus, bei welchen den Magnesiumspiegel beeinflussende Begleiterkrankungen bekannt waren (58). In der vorliegenden Arbeit lagen die beobachteten Erythrozytenspiegel bei Ausschluß von Patienten mit chronischem Alkoholabusus, Diabetes mellitus, vorangegangener Diuretika-, Digitalis-, Calciumantagonisten- oder Magnesiumtherapie unter denen des Gesamtkollektivs. Sie waren am Tag 1 trotzdem höher als die der Normalpersonen. Alle diese Differenzen zeigten statistisch keine Signifikanz. Auch von Tsutsui et al. konnte kein Einfluß einer diuretischen oder Glykosid-Therapie auf die MGE-Spiegel registriert werden. Dasselbe galt für Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertonie, Niereninsuffizienz oder Alkoholismus (93).

In den eigenen Untersuchungen wurden die MGE-Spiegel für die Patienten mit Diuretika-, Calciumantagonisten-, Magnesium-, Digitalistherapie und bekanntem Diabetes mellitus sowie Alkoholabusus und im Vergleich dazu die Spiegel der Patienten ohne diese Charakteristika bestimmt. Es fanden sich bei den Patienten ohne eventuell den Magnesiumspiegel beeinflussende Begleitmedikation oder Erkrankung nicht signifikant niedrigere Durchschnittswerte als bei den übrigen Patienten. Die Patienten ohne diese Anamnese boten einen geringen Abfall der durchschnittlichen MGE-Gehalte vom Infarkttag zu Tag 2. Da auch Diuretika bekannt sind, welchen ein magnesiumsparender Effekt zugeschrieben wird, wurden die Diuretika unter diesem Aspekt betrachtet. Sämtliche eingenommenen Diuretika gehörten in die Gruppe der das MGS senkenden Diuretika. Somit können die Werte nicht durch diesen Einfluß erniedrigt worden sein, zumal die Differenzen nicht signifikant sind.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die in der Literatur mitgeteilten Untersuchungsergebnisse bezüglich eines in der akuten Infarktphase veränderten MGE im Vergleich zu Gesun-

den sehr unterschiedlich sind und keine verlässlichen Aussagen erlauben. Sollte ein Magnesiummangel bei Patienten mit frischem Herzinfarkt vorliegen, läßt er sich wahrscheinlich nicht anhand des MGE verifizieren.

Teilweise wird das Monozytenmagnesium als eventuell besserer Gradmesser bezüglich des Magnesiumstatus angesehen (27, 71). Die Bestimmung des Monozytenmagnesiumgehaltes setzt die Entnahme größerer Blutmengen voraus. In der Praxis ist diese Untersuchung den Patienten nicht zumutbar.

Es existiert eine Untersuchung, welche darauf hinweist, daß das Leukozytenmagnesium den myokardialen Magnesiumgehalt reflektiert. Die tierexperimentelle Untersuchung von myokardialem und leukozytärem Magnesium zeigte nur bei den magnesiumarm ernährten Tieren signifikant niedrigere Spiegel. Eine adäquate und magnesiumreiche Ernährung schlug sich nicht in unterschiedlichem Magnesiumgehalt von Leukozyten und Myokard nieder. Die Untersuchung der Magnesiumspiegel im Leukozyten an 139 Frauen und Männern nach magnesiumarmer Ernährung zeigte ebenfalls keine veränderten Leukozytenmagnesiumspiegel. Die Autoren schlußfolgerten, daß das Leukozytenmagnesium den Magnesiumgehalt des Myokards reflektiert. Es kann jedoch nicht zur Bestimmung des Magnesiumstatus herangezogen werden (30).

Im Gegensatz dazu äußert Durlach, daß das Leukozytenmagnesium nicht den myokardialen Magnesiumgehalt reflektiert. Dies resultiert aus der Beobachtung, daß der absolute Lymphozytenmagnesiumspiegel durch die aufgrund des Magnesiummangels herbeigeführte Lymphozytose erhöht wird. Wenn die Magnesiumreduktion im Lymphozyten in Relation zu einer konstanten Anzahl an Lymphozyten gesetzt wird, ist die während des Magnesiummangels ausgebildete Magnesiumreduktion wesentlich ausgeprägter. Sie liegt dann nicht in der Größenordnung des myokardialen Magnesium (22).

Derzeit sind keine geeigneten routinemäßig anwendbaren Untersuchungsmethoden verfügbar. Die eine sicherere Aussage treffenden Methoden wie Bestimmung des Magnesiumgehalts des Knochens oder der Magnesiumretentionstest in Verbindung mit ergänzenden Untersuchungen wie Urinmagnesiumbestimmung sind zu aufwendig oder dem Patienten nicht zumutbar.

5.2 Serummagnesiumspiegel beim akuten Myokardinfarkt und Vergleich mit gesunden Personen

Der direkte Vergleich der Laborparameter ist wegen der laborabhängigen Referenzwerte nicht realisierbar. Bezüglich des Verlaufs und erhöhter oder erniedrigter Parameter lassen sich Vergleiche anstellen.

Bei Erstmessung befand sich der Mittelwert des MGS aller von uns untersuchten Infarktpatienten im unteren Normbereich, ist also nicht als hypomagnesiämisch einzustufen. Als Ursache

kommen infarktbedingte Einflüsse oder Vorerkrankungen und medikamentöse Behandlung in Frage. Die dritte Möglichkeit stellt die Annahme dar, daß die relativ niedrigen Magnesiumspiegel im Serum zufällig im unteren Normbereich lagen.

5.2.1 Serummagnesium während eines akuten Myokardinfarktes

Speich et al. fanden am Tag 2 einen gestiegenen Plasma-Mg-Spiegel im Vergleich zum Infarkttag und zu Tag 1 nach dem Infarkt. Bis Tag 5 stieg der Spiegel weiter und verblieb bis Tag 11 auf diesem Niveau (79). Beim Vergleich der Plasma-Mg-Spiegel von Infarktpatienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe zeigten die männlichen Infarktpatienten mit nicht letalem Verlauf an den Tagen 1 bis 3 nach Infarkt konstante Werte und einen Anstieg an den Tagen 6, 10 und 12. An den Tagen 6, 10 und 12 lagen die Spiegel auf demselben Niveau (80). Die Ergebnisse ähneln denen weiterer Untersucher (5, 12, 13, 45, 51). Die Unterscheidung der Patienten nach günstigem oder ungünstigem (letalem) Verlauf wurde von anderen Untersuchern nicht getroffen (5, 12, 13, 45, 51).

Die Spiegel von Infarktpatienten mit letalem Verlauf waren ebenfalls am Tag 3 etwas höher als an Tag 1 und 2 post infarctum, am Tag 6 deutlich höher. Die Frauen mit ungünstigem Verlauf konnten nur bis Tag 3 beobachtet werden und zeigten einen stetigen geringen Plasma-Magnesium-Anstieg.

Bei den Frauen mit günstigem Verlauf war bereits am Tag 3 ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen. Der Wert blieb bis Tag 12 auf diesem Niveau (80).

Pereira et al. verfolgten den Verlauf der MGS-Spiegel von Patienten mit AMI und fanden weder in der Akutphase in den ersten 24 Stunden noch am Tag 4 oder am Entlassungstag veränderte MGS-Spiegel. Sie registrierten jedoch einen tendenziellen Anstieg der Spiegel (58). Auch andere Autoren fanden unveränderte MGS-Spiegel bei Patienten mit frischem Herzinfarkt (56, 57, 76). Morton et al. beobachteten das Verhalten des MGS bis Tag 2 p.i und Smith et al. bis Tag 1 p.i.. Daraus folgt, daß ein Anstieg unter Umständen noch nicht registrierbar war (56, 57, 76).

Steigende MGS-Spiegel vom Infarkttag bis zum Tag 4 post infarctum wurden auch von Ising et al. registriert. Am 9. bzw. 10. Tag nach dem Ereignis lagen die Werte im selben Bereich, am 14. Tag waren sie gefallen (43, 44). Die Änderung des MGS vom Infarkttag zur letzten Kontrolle (gestiegen) war signifikant (44).

Auch die Ergebnisse anderer Autoren zeigen signifikant steigende MGS-Werte in den ersten Tagen nach dem Ereignis (18, 83). Der von Thiele et al. registrierte MGS- Anstieg an Tag 2 und 3 p.i. war nicht statistisch signifikant (88). Shechter et al. und Abraham et al. untersuchten den Anstieg nicht auf Signifikanz (5, 75).

Ceremuzynski et al. berichteten über einen Abfall des MGS am ersten und zweiten Tag p.i. und einen im Niveau des Ausgangswertes liegenden MGS-Spiegel am dritten Tag nach Infarkt. Die Erstmessung war innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn erfolgt. Berechnungen zur Signifikanz dieser Beobachtungen erfolgten nicht (17). Ähnliche Ergebnisse präsentierte Rasmussen (61, 62, 65).

Es gibt Untersucher, welche über eine Hypomagnesiämie bei akutem Myokardinfarkt oder während akuter Ischämien berichten. Diese Hypomagnesiämie ist schwer erklärbar, da bekannt ist, daß ischämische Herzmuskelzellen Magnesium freisetzen und damit die Plasma-Magnesium-Konzentration erhöhen. Die beim Infarkt ansteigenden freien Fettsäuren könnten über eine Chelatbildung Magnesium binden und so erniedrigte MGS-Spiegel verursachen (5, 44, 58, 62).

Auch ein Verdünnungseffekt durch die postinfarzielle Plasmaexpansion wird diskutiert. Wahrscheinlich spielt dieser Mechanismus keine Rolle. In einer Untersuchung wurden die Serumalbuminspiegel einer Infarktgruppe und einer Kontrollgruppe miteinander verglichen. Es fanden sich keine Differenzen (62). Ising et al. substituierten Albumin bei Patienten mit Albuminmangel und fanden trotzdem einen MGS-Abfall (44).

Unklar ist, ob eine Hypomagnesiämie bereits vor dem Infarkt bestand oder sich in den ersten Stunden des Geschehens entwickelt (45).

Niedrige MGS-Spiegel in der akuten Infarktphase könnten darauf hinweisen, daß das Ereignis eintritt, wenn die MGS-Spiegel niedrig sind (58). Ising et al. untersuchten Haarproben von Infarktpatienten und fanden signifikant niedrigere Magnesiumspiegel als in denen von Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis könnte auf vor dem Infarkt erniedrigte MGS-Spiegel hinweisen (43).

Andererseits deuten die Ergebnisse von Thiele et al. darauf hin, daß bei Patienten mit einer CIHK ohne Herzinfarkt bereits erniedrigte MGS-Spiegel vorliegen könnten. Sie fanden bei Patienten mit seit längerem bekannter Angina pectoris erniedrigte MGS-Spiegel. Die Autoren schließen aus ihren Untersuchungen, daß bei CIHK-Patienten ein extra- und intrazellulärer Magnesiummangel vorliegt (88, 89). Bei Trennung der Patienten in solche mit guter linksventrikulärer Funktion ($EF \geq 55\%$) und andererseits Patienten mit einer $EF < 55\%$ zeigten nur die Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion im Vergleich zu Gesunden einen erniedrigten MGS-Spiegel. Möglicherweise sind die erniedrigten Magnesiumspiegel Folge der KHK. Digitalis, Diuretika und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems oder des Sympathikus können einen MGS-Abfall verursachen. Die genannten Medikamente bzw. diese Situation sind häufig bei KHK-Patienten anzutreffen und könnten somit nach Meinung der Autoren die niedrigen MGS-Spiegel teilweise erklären (54).

Ob der Einfluß der medikamentösen Therapie tatsächlich so gravierend ist, ist unklar. In der vorliegenden Arbeit lagen die MGS der Patienten ohne vorangegangene Diuretika-einnahme, Calciumantagonisten-, Digitalistherapie, Alkoholabusus, Diabetes mellitus oder Magnesiumbehandlung im selben Bereich oder gering unter denen der übrigen Infarktpatienten. Die Spiegel aller Infarktpatienten ohne Patienten mit Magnesiumtherapie am Tag 2 waren sogar minimal höher als MGS 2 sämtlicher Infarktpatienten (also inklusive der mit Magnesium behandelten Patienten). Diese Ergebnisse deuten darauf, daß der Einfluß der vorangegangenen Diuretikatherapie, der von Calciumantagonisten und des Digitalis sowie von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronischem Alkoholabusus keine Rolle spielt.

Hansen et al. registrierten nach Adrenalininfusion im Rahmen einer experimentellen Studie an gesunden Patienten einen signifikanten Abfall des MGS (34). Da der Infarkt eine Stresssituation darstellt und vermehrt Katecholamine ausgeschüttet werden, könnte ein niedriger MGS-Spiegel über diesen Mechanismus bewirkt werden. Andererseits zeigte eine tierexperimentelle Studie, daß das MGS bei magnesiumdefizienten Tieren unter Stress höher war als ohne Stress (33). Diese Reduktion des MGS könnte der Folge einer überschießenden Reaktion des medullär-adrenalen Feedback-Mechanismus entsprechen. Bei Magnesiummangel würde die Stimulation durch Adrenalin zu einem exzessiven Magnesiumanstieg führen (22). Andererseits kann im schweren Magnesiummangel der Hyperadrenalismus eine Lipolyse induzieren, welche ihrerseits die Magnesiumkonzentration im Blut senkt. Dieser Mechanismus als Erklärung würde implizieren, daß bei den Infarktpatienten, welche einen MGS-Abfall zeigen, ein schwerer Magnesiummangel vorliegt.

Eine Hypomagnesiämie kann durch renalen Magnesiumverlust verursacht werden. Rasmussen bestimmte die Urinmagnesiumausscheidung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und verglich diese mit der von Angina-pectoris-Patienten. Die Urinmagnesiumausscheidung der Infarktpatienten war etwas geringer als die der Patienten mit pectanginösen Beschwerden. Rasmussen äußerte die Vermutung, daß die niedrigen MGS-Werte der Infarktpatienten mit dem Infarktgeschehen im Zusammenhang stehen. Er vermutet, daß der MGS-Abfall durch eine Magnesiumumverteilung vom Extra- in den Intrazellulärraum verursacht wird (61).

Es wird auch diskutiert, daß Ischämien ohne oder mit rudimentärer Nekrose mit einem Plasmamagnesium- und/oder MGE-Abfall einhergehen. Diese Vermutung könnte durch die Untersuchungsergebnisse von Johnson et al. gestützt werden. Bei Männern mit plötzlichem Herztod aufgrund einer CIHK wiesen Johnson et al. einen deutlich niedrigeren myokardialen Magnesiumgehalt nach (48).

Von anderen Autoren wurde über einen MGS-Anstieg bei Infarktpatienten berichtet. Der Anstieg der MGS-Spiegel war in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant. Unterschiede lassen sich bezüglich des Zeitpunktes des Anstiegs finden. So berichten Speich et al. über den An-

stieg am Tag 2, 3 oder 6 p.i. Wegen der ungenauen Definition der Blutentnahmetermine läßt sich nicht genau feststellen, ob der signifikante MGS-Anstieg am Tag 2 oder 3 bei den Männern bzw. am Tag 5 oder 6 bei den Frauen mit Herzinfarkt beginnt (80). In zwei Arbeiten berichten Speich et al. über den signifikanten Anstieg an Tag 2 p.i. und Tag 5 p.i. bei den Männern und Tag 5 p.i. bei den Frauen (82, 83). Wahrscheinlich geben die beiden Publikationen die Untersuchungsergebnisse derselben Patienten wieder, welche jeweils unter verschiedenen Aspekten untersucht wurden.

Andere Autoren registrierten bereits ab Tag 1 nach dem Infarkt einen Anstieg des MGS (3, 12, 13, 18, 43, 44, 45, 51, 75, 93). Speich et al. berichten über ab Tag 2 p.i. steigende MGS-Werte (79).

Andererseits gibt es Berichte, wonach fallende, dann wieder steigende Magnesiumspiegel im Serum beobachtet wurden (17, 32, 61, 62). In einer Untersuchung wurden konstante Spiegel beobachtet, obwohl tendenziell ein Anstieg zu verzeichnen war (58). Zwei weitere Autoren konnten keine nennenswerten Änderungen des MGS bis zum zweiten Tag p.i. finden (56, 57, 76). Möglicherweise wären diese bei Fortführung der Messungen eingetreten.

Eine Ursache für die unterschiedlichen Verläufe der MGS-Werte könnte im Zeitpunkt der Blutentnahmen liegen. Bei Berücksichtigung der frühzeitigen Erstblutentnahme der Autoren, welche über anfangs hohe, dann fallende Spiegel berichten, muß bemerkt werden, daß die Kontrolle der Parameter jeweils im Abstand von einigen Stunden erfolgte. Ein frühzeitiger MGS-Abfall könnte dann deshalb nicht registriert worden sein, weil zu diesem Zeitpunkt keine Messungen erfolgten (5, 8, 18, 43, 44, 45, 51, 75, 79, 80, 88, 89, 92, 93). Lediglich in zwei Untersuchungen wurde über einen MGS-Abfall erst später als am Aufnahmetag berichtet (61, 80). Die hier anfangs hohen Spiegel werden durch Giesecke et al. mit einer Freisetzung aus dem Herzmuskel und anderen Geweben erklärt (32). Dieser Mechanismus wird von anderen Autoren für den langsamen Magnesiumanstieg an den Tagen nach dem Infarkt verantwortlich gemacht (62).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Verlaufs der MGS-Spiegel könnten auch durch die Tatsache bedingt sein, daß einige Autoren Patienten mit den Magnesiumspiegel beeinflussenden Erkrankungen von ihren Untersuchungen ausschlossen (5, 13, 18, 56, 57, 58, 61, 75, 76, 87, 88). Andere Autoren definierten keine Ausschlußkriterien oder schlossen nur Patienten mit einzelnen Erkrankungen aus (3, 8, 12, 17, 43, 44, 45, 51, 54, 62, 79, 80, 82, 83, 85, 89, 92, 93).

Warum steigt der MGS-Spiegel? Eine Hypothese lautet, daß ein Magnesium-Defizit durch Calcium-Antagonisten behebbar ist. Unter Streßbedingungen wird die Membranpermeabilität katecholaminempfindlicher Zellen erhöht. Mit dem damit verbundenen Calcium-Einstrom in die

Zellen wird intrazelluläres Magnesium freigesetzt (43). Tsutsui et al. nannten diese Erklärung für das sich normalisierende MGS (93). Es ist zu bedenken, daß die von Tsutsui et al. eingesetzte Therapie mit Calcium-Antagonisten in Deutschland nicht zur routinemäßigen Therapie des akuten Myokardinfarktes zählt. Es ist auch nicht anzunehmen, daß alle anderen Autoren, welche über steigende MGS-Spiegel postinfarziell berichten, die untersuchten Patienten mit Calciumantagonisten therapierten (3, 5, 12, 13, 18, 43, 44, 45, 51, 75, 79, 80, 88, 92). Zumindest die im Klinikum Merseburg betreuten Patienten werden nur in Ausnahmefällen im akuten Infarktstadium mit Calcium-Antagonisten behandelt. Es handelte sich bei den hier untersuchten Patienten um insgesamt 5 Patienten, welche bei Therapie mit Falicard einen MGS-Anstieg boten. Demgegenüber stehen insgesamt 14 mit Calciumantagonisten behandelte Patienten, von denen 2 Patienten bereits vor der Gabe dieses Medikaments einen MGS-Anstieg zeigten. Bei 5 Patienten war ein MGS-Abfall und bei einem Patienten ein konstanter MGS-Spiegel zu beobachten. Ein Patient starb, so daß dessen zweiter MGS-Wert nicht beurteilbar war. In der vorliegenden Arbeit kann ein Einfluß der eingesetzten Calcium-Antagonisten auf den Verlauf der MGS-Spiegel ausgeschlossen werden.

Wurden die Patienten ausgeklammert, welche oral Magnesium erhielten, fanden sich sogar minimal höhere Spiegel. Bei Ausschluß der Patienten mit Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Digitalis-, Calciumantagonisten- oder Magnesiumtherapie und Vergleich mit den restlichen Patienten unterschieden sich die Mittelwerte ebenfalls minimal. Ein medikamentös bedingter Anstieg des MGS in der vorliegenden Arbeit kann unter Berücksichtigung der bekannten den Magnesiumspiegel beeinflussenden Medikamente weitgehend ausgeschlossen werden.

Der allmähliche Anstieg des MGS könnte durch die Freisetzung von Magnesium nicht nur aus den Muskelzellen des infarzierten linken Ventrikels (3), sondern auch dem nicht-nekrotischen linken und rechten Ventrikel verursacht werden (77, 79). Speich et al. untersuchten den Magnesiumgehalt von Patienten, welche am akuten Herzinfarkt verstorben waren und verglichen diesen mit dem an einem Unfall verstorbenen Patienten. Sowohl im linken, im rechten und im nekrotischen Teil des linken Ventrikels der Infarktpatienten waren signifikant niedrigere Magnesium-Spiegel als bei den Unfallpatienten nachweisbar. Die Autoren führten diese Ergebnisse auf die mit dem Infarkt verbundene Hypoxie, Anoxie und Zytolyse zurück und erklären damit den bei Infarktpatienten beobachteten MGS-Anstieg (77). Weiterhin könnten die gebildeten Magnesiumseifen wieder zerstört werden. Auch eine verzögerte Freisetzung von Magnesium aus dem Knochen wird als Ursache für den Anstieg des MGS diskutiert (62).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die MGS-Werte in den hier zitierten Studien aus der Literatur ab Tag 9 konstant blieben oder ein geringer Abfall zu verzeichnen war. Die Werte fielen nicht bis auf den Ausgangspunkt zurück, wenn vorher ein Anstieg registriert worden war (5, 43, 44, 45, 79, 80, 92). Lediglich Thiele et al. berichteten über einen signifikanten Abfall ab

Tag 20 p.i., wobei hier das MGS niedriger als am Infarkttag war (88). In einer weiteren Untersuchung von Thiele et al. wurden keine Angaben zur Signifikanz des MGS-Abfalls an Tag 10 oder 9 p.i. gemacht (89).

5.2.2 Serummagnesium der Infarktpatienten und von gesunden Personen bei geschlechtsabhängiger Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit fanden sich beim Vergleich der MGS zwischen männlichen und weiblichen Infarktpatienten keine Unterschiede. Dasselbe gilt für die geschlechtsabhängige Bewertung der MGS der gesunden Kontrollpersonen.

Speich et al. untersuchten das Plasma-Magnesium von männlichen und weiblichen Infarktpatienten getrennt. Statistische Analysen erfolgten unter dem Blickpunkt des geschlechtsabhängigen Vergleiches nicht. Vom Infarkttag bis zum Tag 2 p.i. wiesen die Männer ein höheres durchschnittliches Plasma-Magnesium auf, ab Tag 5 p.i. waren die Verhältnisse umgekehrt (83).

In einer weiteren Veröffentlichung berichten Speich et al. über die Ergebnisse einer Untersuchung an gesunden Personen. Hier fanden sich bei Untersuchung von 1050 gesunden Probanden ebenfalls keine geschlechtsabhängigen Unterschiede bei Bewertung des Plasma-Magnesiumspiegels (81).

Wahrscheinlich ist der Serummagnesiumspiegel nicht vom Geschlecht abhängig.

5.2.3 Vergleich mit Kontrollgruppe

Bei Vergleich der MGS-Werte der Infarktpatienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit waren die Spiegel der Infarktpatienten bei Erstbestimmung geringfügig niedriger (nicht signifikant). Die Kontrolluntersuchung zeigte dann fast identische Durchschnittswerte. Diese Konstellation wurde am Infarkttag und einen Tag später auch von Tsutsui et al. angetroffen (93).

Im Vergleich zu Herzinfarktpatienten mit letalem Verlauf unterschieden sich die durchschnittlichen Plasma-Mg-Werte einer gesunden Referenzgruppe nicht signifikant voneinander. Es wurden die Spiegel der weiblichen und männlichen Patienten getrennt an den Tagen 1, 2, 3 und 6 p.i. untersucht (80).

In einer anderen Arbeit berichteten Speich et al. über signifikant niedrigere MGS einer weiblichen Patientengruppe am Infarkttag im Vergleich zu einer gesunden weiblichen Kontrollgruppe. Auf die männlichen Infarktpatienten traf diese Aussage bei Vergleich mit einer gesunden männlichen Kontrollgruppe nicht zu (82).

Dyckner verglich die MGS-Spiegel von Infarktpatienten mit denen aus anderen Gründen ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten. Die Vergleichsgruppe der Patienten wurde auf Normalstationen behandelt. Die Infarktpatienten hatten signifikant niedrigere Werte. Eine Angabe zum Zeitpunkt der Blutentnahme nach Beginn des Infarktgeschehens fehlt leider (23). Abraham et al. fanden an Tag 1 und 4 p.i. signifikant niedrigere MGS-Spiegel im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (3, 5). Erst am Tag 11 hatten sich die Werte angeglichen (3, 5).

Tan et al. berichteten über nur gering niedrigere MGS-Werte von Infarktpatienten an den Tagen 1 bis 3 p.i. im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (85).

Andere Untersucher fanden in den ersten Tagen nach Infarkt im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nicht signifikant veränderte MGS-Spiegel. Ab 6. Tag nach Infarkt bot die Infarktgruppe höhere Werte als die Kontrollgruppe (85).

Pereira et al. hatten im Vergleich zu den Infarktpatienten eine Kontrollgruppe mit instabiler Angina pectoris untersucht. Die MGS-Spiegel beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Auch die Angina-pectoris-Patienten zeigten konstante MGS-Spiegel am Tag der Beschwerden im Vergleich zum Tag 4 und zum Entlassungstag. Tendenziell war ein Anstieg des MGS der Angina-pectoris-Patienten zu verzeichnen (58). Auch Thiele et al. fanden keine unterschiedlich hohen MGS bei Infarktpatienten und Angina-pectoris-Patienten (89).

Einen Anstieg der MGS-Werte an den Tagen 1 bis 4 nach dem Ereignis (oder Infarkttag bis Tag 3 bei ungenauer Angabe) fand Chadda. An zwei Tagen waren die Werte der Infarktpatienten höher als die der Patienten mit Angina pectoris.(18).

Die MGS-Spiegel der von Tsutsui et al. untersuchten Infarktpatienten lagen immer im Normbereich, wenngleich zwei und vier Wochen p.i. im Vergleich zum ersten Tag signifikant höhere Werte gemessen wurden (92).

Ising et al. verglichen die MGS-Spiegel der Infarktpatienten mit den bekannten Normwerten des MGS und fanden an den ersten zwei Tagen und dem 14. Tag nach Infarkt signifikant erniedrigte Spiegel. Zwischenzeitlich befanden sich die Werte gering unterhalb der Norm (43).

Wurden die MGS-Spiegel der Infarktpatienten denen einer Gruppe von Patienten mit Angina pectoris gegenübergestellt, fanden Chadda et al. höhere Werte der Infarktpatienten an den Tagen 2 und 3 bzw. 1 und 2 (ungenauere Angabe des Blutentnahmeterrns) gegenüber den Patienten mit Angina pectoris (18).

Obgleich Hinweise auf beim Infarkt niedrige MGS existieren, ist deren Wertigkeit nach wie vor nicht klar. Möglicherweise findet man im Frühstadium eines Myokardinfarktes höhere Werte als nach ca. 24 Stunden.

Rasmussen et al. untersuchten Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt und eine Referenzgruppe von gesunden Personen mit dem i.v.-Magnesiumbelastungstest. Die Gruppen der Patienten mit bestätigtem und nicht bestätigtem Herzinfarkt zeigten eine größere Magnesiumretention im Vergleich zum Kollektiv der gesunden Personen. Dieses Ergebnis deutet auf ein Magnesiumdefizit bei Patienten mit CIHK. Es spricht andererseits gegen eine Rolle im Entstehungsmechanismus des akuten Herzinfarkts (63). Wurden Patienten mit Verdacht auf akuten Herzinfarkt mit Magnesium i.v. behandelt, bildeten die Patienten der Verumgruppe weniger häufig einen Herzinfarkt aus als die Patienten der Placebogruppe (61).

Es muß außerdem berücksichtigt werden, daß niedrige MGS nicht unbedingt einen Magnesiummangel repräsentieren. Orale Belastungstests stellen eine Methode zur Beurteilung des Magnesiumstatus dar. So wurden 20 Intensivpatienten einem oralen Magnesiumbelastungstest unterzogen und parallel die Plasmamagnesiumspiegel bestimmt. Zwölf der Patienten wiesen erniedrigte Plasmamagnesiumspiegel auf. Der Belastungstest zeigte einen Magnesiummangel aller untersuchten Patienten an (73).

Unter der Annahme eines Magnesiummangels resultierten aus diesen Beobachtungen zwei größere Therapiestudien (ISIS-4, LIMIT-2), welche gegensätzliche Ergebnisse erbrachten (46, 100). Die Studie LIMIT-2 dokumentierte eine Mortalitätssenkung bei den Infarktpatienten, die größere Studie ISIS-4 konnte diesen Effekt nicht bestätigen. Interessant ist auch, daß in der hier untersuchten Patientenklientel eine vorausgegangene Diuretikatherapie nicht mit einem Absinken des durchschnittlichen MGS einherging. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, daß im akuten Infarktstadium die Veränderung des MGS von anderen Einflüssen stärker abhängig ist. Eine den Magnesiumspiegel eventuell beeinflussende vorangegangene medikamentöse Therapie spielt möglicherweise keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Dasselbe gilt für vorbestehenden Alkoholabusus zumindest in der hier untersuchten Patientenklientel. Auch andere Autoren berichteten, daß bei den von ihnen untersuchten Infarktpatienten kein Einfluß einer vorherigen Diuretikatherapie oder eines Alkoholabusus nachweisbar war (4, 49, 93). Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer Hypertonie oder einer Niereninsuffizienz sowie vorangegangene Digitalistherapie beeinflussten die MGS nicht (93).

Da den Katecholaminen ein den MGS-Spiegel senkender Effekt zugeschrieben wird, wäre ein möglicher Zusammenhang zwischen der Höhe der Katecholaminspiegel und der Höhe der MGS- und MGE-Spiegel ein interessanter Untersuchungsgegenstand. Im Hinblick auf die Korrelation Katecholaminspiegel und Infarktgröße ließe sich vielleicht eine Patientengruppe identifizieren, welche tatsächlich von einer Magnesiumtherapie profitiert. Indirekt soll dieser Frage im Kapitel 5.3 nachgegangen werden.

5.3 Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Serummagnesiumspiegel bzw. Erythrozytenmagnesiumgehalt

In den eigenen Untersuchung waren die Höhe der Serummagnesiumspiegel und der maximal gemessenen CK als Indikator für die Infarktgröße voneinander unabhängig. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der maximalen CK und den Erythrozytenmagnesiumwerten deutet sich dahingehend an, daß die Magnesiumspiegel umso niedriger sind, je höher die maximale CK ist. Dies gilt bis zu einer maximalen CK von 22,22 (MGE 1) bzw. 15,56 bis 27,25 $\mu\text{mol/l}$ (MGE 2). Bei noch höheren maximalen CK sind umso höhere Erythrozytenmagnesiumspiegel zu beobachten, je höher die maximale CK ist.

- Serummagnesium

Speich et al. bestimmten bei 52 Infarktpatienten CK und Plasma-Magnesium und fanden eine positive Korrelation zwischen den steigenden Plasmaspiegeln und der CK an den ersten beiden Tagen p.i. (80). In einer weiteren Arbeit bestätigten sie diese Ergebnisse, wobei hier die Korrelation zwischen CKMB und Plasma-Magnesium nur am Tag 1 nach Infarkt bei den untersuchten Frauen gesichert wurde (83).

Auch Landmark et al. fanden einen Zusammenhang zwischen den MGS-Spiegeln und der maximalen CK bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Je größer der MGS-Anstieg innerhalb von 3-12 Tagen p.i. war, desto höher war die maximale CK. Dies galt für Patienten bis zu einem Anstieg der maximalen CK bis $< 2000 \text{ U/l}$ (51).

Giesecke et al. untersuchten die zeitlichen Verläufe der MGS-Spiegel bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und setzten sie in Verbindung zu den jeweiligen maximalen CK-Werten. Dabei fand sich, daß bei allen Infarktpatienten, welche mit noch normalen CK-Werten zur Aufnahme gekommen waren, anfangs ein MGS-Abfall auftrat. Später stieg das MGS wieder an. Die Patienten mit höherer CK ($> 700 \text{ U/l}$) zeigten einen größeren und früheren MGS-Abfall als die Patienten mit niedrigeren maximalen CK-Werten ($< 700 \text{ U/l}$). Anschließend stieg das MGS an (32).

Ising et al. fanden keine Korrelation zwischen MGS und der maximalen CK bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (44).

Bis auf Ising et al. (44) fanden die Untersucher einen engen Zusammenhang zwischen den MGS-Werten und der CK.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Die Ursache dafür könnte darin begründet sein, daß der MGS-Abfall noch nicht eingetreten war, d.h., dieser wäre vielleicht erst bei Untersuchung der MGS an den folgenden Tagen nachweisbar gewesen. Andererseits könnte der zwischenzeitliche MGS-Abfall der Aufdeckung entgangen sein, da dieser im Verlauf von Stunden aufgetreten sein könnte. Bekanntermaßen wur-

den die Bestimmungen der MGS in der vorliegenden Arbeit im Abstand von zwei Tagen vorgenommen.

Einen weiteren Grund für den hier nicht nachweisbaren Zusammenhang von MGS und maximaler CK könnten die Blutentnahmemodalitäten auch für die CK darstellen. Da den Patienten nicht stundenweise oder in sehr kurzen Abständen Blut zur CK-Bestimmung entnommen wurde, könnte das tatsächliche CK-Maximum der Beobachtung entgangen sein. Andererseits hätte zumindest ein Trend erkennbar sein müssen, da die Veränderungen der CK in der Nähe des Maximums innerhalb von 24 Stunden doch moderat verlaufen.

Die Herangehensweise der Autoren an das Thema unterschied sich teilweise. Als Ergebnis fand sich bei positiver Korrelation immer, daß ein Anstieg des MGS mit steigenden CK-Werten korrelierte. Lediglich Giesecke et al. berichteten über einen anfänglichen Abfall des MGS und prüften den zeitlichen Verlauf dieses Magnesiumabfalls zur CK (32). Später stieg das MGS wieder. Auf die möglichen Gründe für dieses Ergebnis wurde im Kapitel 5.2.1 eingegangen.

Speich et al. fanden auch bei Patientinnen mit Präinfarktsyndrom eine Korrelation zwischen MGE und Plasma-Magnesium zur CK. Bei Männern mit Präinfarktsyndrom wurde keine Korrelation gefunden (80).

Giesecke et al. bewerteten die MGS-Spiegel in zeitlicher Abhängigkeit zu den CK-Maxima und registrierten 40 Stunden vor den CK-Maxima hohe MGS-Spiegel, welche anschließend abfielen. Diese ersten hohen MGS-Spiegel könnten zeitlich mit dem Beginn des Infarktes übereinstimmen. Den Autoren ist unklar, warum die Patienten mit einer maximalen CK >1700 U/l eine deutlichere Abnahme des MGS aufweisen als die Patienten mit einer maximalen CK < 700 U/l (32). Möglicherweise hängt dies mit den höheren Katecholaminspiegeln dieser Patienten zusammen, welche Patienten mit größeren Infarkten aufweisen.

Landmark et al. erklären die von ihnen beobachtete Korrelation der Änderung des MGS (bei steigendem MGS) und der maximalen CK (bis zu der Höhe von 1300-1800 U/l) mit zwei gegensätzlichen Effekten: die Katecholaminspiegel beim akuten Myokardinfarkt sind bei Patienten mit der schwersten linksventrikulären Dysfunktion am höchsten und es existiert eine Korrelation zwischen maximalen Katecholaminspiegeln und den maximalen Serumenzymaktivitäten. Bei gesunden Probanden reduziert die beta-adrenerge Stimulation dosisabhängig den MGS-Spiegel (51).

Auch Hansen et al. registrierten einen MGS-Abfall nach Adrenalininfusion bei gesunden Probanden. Die Adrenalinpiegel entsprachen den im Rahmen eines akuten Myokardinfarkt gemessenen Spiegel (34). Also könnten die bei den Patienten mit ausgedehntem Infarkt höheren Katecholaminspiegel die größeren Differenzen zwischen MGS 1 am Infarkttag und MGS 2 verursachen. Die zweite Blutentnahme bei den von Landmark et al. untersuchten Patienten

erfolgte innerhalb von 3 bis 12 Tagen nach dem Infarkt. Die Patienten mit den höchsten CK-Werten wiesen keine größeren oder sogar geringere Differenzen zwischen MGS 1 und MGS 2 auf. Die Größe der Magnesiumverluste könnte in diesem Fall durch die maximale beta-2-adrenerge Stimulation verhindert worden sein (51). Unter diesen Bedingungen wird der Magnesiumeinstrom in die Zelle gehemmt (22).

In einer Untersuchung von weiblichen Patienten mit instabiler Angina pectoris wird berichtet, daß diese am Tag der Krankenhausaufnahme im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein höheres Plasma-Magnesium und eine positive Korrelation zur CK (bei normalen Werten) aufweisen. Die Autoren postulieren, daß Hypoxie mit definitiver oder mit rudimentärer Nekrose auch mit einem Plasma-Magnesium- und/oder einem MGS-Anstieg verbunden sind (83). Dieser Umstand wiederum kann verantwortlich sein für den viel niedrigeren myokardialen Magnesiumgehalt bei einer männlichen Patientengruppe mit positiver Angina-pectoris-Anamnese, welche am plötzlichen Herztod verstarb im Vergleich zu Patienten ohne diese Anamnese (48).

- Erythrozytenmagnesium

Speich et al. untersuchten die Beziehung zwischen MGE und CK. Sie registrierten eine signifikante Korrelation zwischen dem MGE und der CK an den ersten beiden Tagen nach dem Infarkt bei einer Gruppe, welche sich aus männlichen und weiblichen Patienten zusammensetzte. In einer weiteren Untersuchung wurde ein solches Ergebnis in Bezug zur CKMB für Männer nur für den Tag 1 p.i. und für Frauen für den Infarkttag gefunden (80, 83).

Ising et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem MGE-Anstieg bis zum Tag 14 nach Infarkt und den maximalen CK-Werten (43, 44).

Auch Tsutsui et al. registrierten eng miteinander korrelierende maximale CK-Werte und steigende MGE-Werte bei Patienten mit frischem Herzinfarkt. Der MGE-Anstieg wurde von ihnen bis vier Wochen nach dem Infarkt verfolgt (92). In einer anderen Arbeit berichten sie über eine signifikante Korrelation zwischen dem MGE am Infarkttag und der maximalen CK. Je niedriger der MGE-Spiegel am Infarkttag war, desto größer war der maximale CK-Wert (93).

Über eine Korrelation zwischen MGE und CK an den ersten Tagen nach Infarkt berichteten einige Autoren (44, 80, 83, 93). Man geht davon aus, daß die Veränderungen der MGE-Konzentration durch den Austritt aus dem Herzmuskel zustande kommen und damit ein zeitlich mit dem Infarktgeschehen verknüpfter Vorgang vorliegt (80, 93). Angesichts von tierexperimentellen Untersuchungen, welche bei Magnesiumdefizit größere Infarkte nachwiesen, wird andererseits auch eine ursächliche Rolle von niedrigen MGE-Konzentrationen in der Infarktgenese angenommen. In Haarproben von Infarktpatienten wurden niedrigere Magnesiumkonzentrationen als in denen von Kontrollpersonen gefunden, so daß diese intrazellulär gemessenen

Spiegel ebenfalls auf ein vor dem Infarkt bestehendes Magnesiumdefizit hinweisen könnten (43).

Die Enzymkinetik im Zusammenhang mit den MGE-Gehalten der hier untersuchten Patienten fügt sich nicht genau in dieses Bild ein. Bei niedrigeren MGE 1- und MGE 2-Spiegel wurden höhere maximale CK gemessen, ab einer maximalen CK von 22,22 $\mu\text{mol/l}$ (MGE 1) bzw. 27,25 $\mu\text{mol/l}$ (MGE 2) wurden wieder höhere MGE gemessen. Wurden die MGE-Veränderungen, d.h., die Differenz (MGE 2 - MGE 1) als Anhaltspunkt genommen und ein Zusammenhang zur jeweils maximalen CK untersucht, war ein solcher nicht sichtbar. Dieses Ergebnis resultiert aus nicht signifikant veränderten MGE-Werten bei Zweitbestimmung (MGE 2).

Der von Speich et al. registrierten Korrelation zwischen CKMB und MGE bei Frauen und Männern am Tag 1 nach Infarkt liegen die Daten von 42 Patienten zugrunde (80, 83). Wichtig könnte sein, daß die Erstblutentnahmen in einer dieser Untersuchungen jeweils innerhalb von drei Stunden nach Schmerzbeginn erfolgten (83).

Zumindest läßt sich die Vermutung, daß die Erythrozytenmagnesiumkonzentrationen in einem Zusammenhang mit der Infarktausdehnung stehen, anhand der hier gewonnenen Daten stützen. Es wäre interessant, die MGE-Gehalte am Infarkttag wenige Stunden nach Schmerzbeginn und an mehreren dem Infarkt folgenden Tagen zu untersuchen. Vielleicht ließen sich bei dann steigenden MGE Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen (MGE 1 –MGE 2) und CK oder CKMB finden.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von Chang et al. zu erwähnen, welche bei magnesiumarm ernährten Spürhunden eine größere Infarktausdehnung als bei nicht magnesiumdefizient ernährten Tieren fanden (19). Tierexperimentell konnte Woods an einem Kaninchenmodell die Reperfusionsschäden des Myokards durch Zugabe von Magnesium reduzieren (97).

Unter der Annahme eines Magnesiumdefizits bei Infarktpatienten waren einige Therapiestudien bei dieser Patientengruppe durchgeführt worden (4, 12, 13, 17, 45, 46, 56, 57, 64, 65, 74, 75, 76, 87, 99, 100). Auf die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden größten dieser Studien wird im Kapitel 5.2.3 eingegangen.

Eine weitere Untersuchung von Morton et al. an 76 Infarktpatienten bezüglich der Infarktausdehnung unter Magnesium-Therapie muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Die Infarktgröße war in der Behandlungsgruppe kleiner als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Beurteilung der Patienten getrennt nach der Schwere der Herzinsuffizienz zeigte sich, daß die Infarktausdehnung in der Killip-Klasse 1 bei den mit Magnesium behandelten Patienten signifikant kleiner war als in der Kontrollgruppe. Als Parameter

für die Infarktgröße diente die CKMB. Tendenziell war dieses Ergebnis auch bei den Patienten der Killip-Klasse 2 nachweisbar (56, 57).

Tierexperimentell wurde untersucht, ob der Zeitpunkt der Magnesiumgabe für die Infarktgröße eine Rolle spielt. Bei intrakoronarer Gabe von Magnesium fand sich nach Auslösung eines Myokardinfarktes eine signifikante Reduktion der Infarktgröße, wenn unmittelbar nach Beginn der Reperfusion Magnesium verabreicht wurde. Es wurden die Ergebnisse mit denen einer Placebogruppe und mit einer Gruppe verglichen, welche erst eine Stunde nach Reperfusionbeginn Magnesium erhalten hatte (37). Offensichtlich spielt der Zeitpunkt der Magnesiumtherapie durchaus eine Rolle bezüglich des eventuellen Nutzens einer Magnesiumgabe beim akuten Myokardinfarkt. Die Plättchenaktivierung am rupturierten atheromatösen Plaque tritt frühzeitig auf und stellt den Beginn des potentiell reversiblen vollständigen oder unvollständigen Verschlusses einer Koronararterie und des gestörten Kapillarflusses dar. Das Ausmaß des Myokardschadens wird durch die pro- und kontraaggregatorischen Einflüsse auf die Thrombozyten, durch das Gerinnungssystem und die Empfänglichkeit des Myokards gegenüber Ischämien bestimmt (98).

Bei der Suche nach therapeutischen Ansätzen im Infarktgeschehen fand man, daß die Therapie mit beta-Blockern u.a. die Infarktgröße reduzieren kann (51).

Landmark et al. maßen bei einer Gruppe von Infarktpatienten MGS zu verschiedenen Zeitpunkten. Bei Messung innerhalb von 6 Stunden nach Infarktbeginn bot die Gruppe, welche mit nichtselektiven beta-Blockern behandelt worden war, die höchsten MGS-Spiegel. Die Patienten mit Behandlung durch selektive beta-Blocker oder ohne beta-Blockade hatten niedrigere MGS-Spiegel. Daraus schlußfolgern die Autoren, daß nichtselektive beta-Blocker diese durch beta-adrenerge Stimulation verursachten Veränderungen der MGS-Spiegel teilweise oder vollständig verhindern können (51).

Die Zusammenhänge des Infarktgeschehens und der Veränderung des MGS-Spiegel sind noch nicht geklärt. Ob zwischen Infarktgröße und MGS ein sicherer Zusammenhang besteht und ob dieser so bedeutend ist, daß therapeutische Konsequenzen erwachsen, ist fraglich. Nicht zuletzt die Ergebnisse von ISIS-4 weisen darauf hin, daß eine Magnesiumtherapie zumindest differenziert betrachtet werden muß (46). Weitere Untersuchungen des Zusammenhangs MGE-Gehalt und Infarktgröße scheinen erfolgversprechender zu sein.

5.4 Altersabhängigkeit von Serummagnesium und Erythrozytenmagnesiumgehalt

- Serummagnesium

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen keine altersabhängigen Veränderungen der Serummagnesiumspiegel. Das gilt sowohl bei Betrachtung aller Patienten als auch bei getrennter Untersuchung von Männern und Frauen.

Abraham et al. untersuchten die MGS-Spiegel von Patienten im Alter von 20 bis 63 Jahren und fanden keine altersabhängigen Differenzen (2).

Bei Untersuchung der MGS-Spiegel von Kindern und Jugendlichen bis zum 17. Lebensjahr fanden Geven et al. keine signifikanten Unterschiede (31).

Feenders et al. verglichen Plasma-Magnesium-Werte von Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, Müttern unmittelbar nach der Entbindung und einer Kontrollgruppe von nichtgraviden Frauen miteinander. Die Plasma-Magnesium-Spiegel der Neugeborenen waren höher als die der Mütter und stiegen bis zum 9. Lebensmonat an. Die im selben Bereich liegenden Werte der Kinder (2.-5. und 6.-14. Lebensjahr) und der Säuglinge waren höher als die der Gruppe der nichtschwangeren Frauen. Die letztere Gruppe zeigte signifikant höhere Spiegel als die der Mütter (28).

Feenders et al. berichten, daß nichtschwangere Frauen einen niedrigeren Plasma-Magnesium-Spiegel als Kinder und ältere Säuglinge aufweisen. Die Plasma-Magnesium- bzw. MGS-Spiegel der Kinder und der Säuglinge ab dem 1. Lebensmonat scheinen keinen altersabhängigen Veränderungen zu unterliegen (28, 31). Neugeborene haben deutlich niedrigere Plasma-Magnesium-Werte als ältere Säuglinge (28).

Bei Untersuchung der Plasma-Magnesium-Spiegel an gesunden Personen fanden Speich et al. signifikant altersabhängige Werte. So wurden in der Gruppe der 18 bis 29jährigen die niedrigsten Werte gemessen, die Gruppe der 50 bis 65jährigen wies die höchsten Spiegel auf. Das galt sowohl für Männer als auch für Frauen (81). Hierbei muß wieder die in Kapitel 5.1.2 erwähnte unterschiedliche Altersstruktur des von uns und des von Speich et al. untersuchten Kollektivs berücksichtigt werden. Möglicherweise erklärt diese Tatsache die unterschiedlichen Ergebnisse.

- Erythrozytenmagnesium

Bei den von uns untersuchten Patienten waren altersabhängige Veränderungen der MGE nachweisbar, wenn männliche und weibliche Infarktpatienten zusammen bzw. die männlichen Infarktpatienten betrachtet wurden. Für die weiblichen Infarktpatienten war keine Altersabhängigkeit der MGE nachweisbar.

Geven et al. untersuchten die Altersabhängigkeit von MGE bei Kindern und bei Jugendlichen. Sie berichten über signifikant höhere Spiegel in der Altersgruppe der Säuglinge im Alter vom 2.-6. Lebensmonat und der Säuglinge und Kinder > 6. Lebensmonat bis zum 17. Lebensjahr gegenüber den Säuglingen im ersten Lebensmonat (31).

Feenders et al. untersuchten die MGE-Konzentrationen von Kindern verschiedener Altersstufen, Frauen unmittelbar nach der Entbindung und von einer Kontrollgruppe von nichtgraviden Frauen. Die gesunden Neugeborenen hatten die niedrigsten MGE-Spiegel, im ersten Lebensjahr kam es zu einem regelmäßigen Anstieg des MGE. Am Ende des ersten Lebensjahres waren die MGE-Werte der Säuglinge signifikant größer als die der frischentbundenen Mütter und der Kontrollgruppe. In der Altersgruppe der 6 bis 14-jährigen lagen ebenfalls deutlich höhere Werte als bei den Müttern und der Frauenkontrollgruppe vor (28).

Abraham et al. untersuchten die MGE-Gehalte von Patienten im Alter von 20 bis 63 Jahren und fanden keine altersabhängigen Differenzen (2).

Übereinstimmend wird über niedrigere MGE-Spiegel bei Säuglingen im ersten Lebensmonat gegenüber älteren Säuglingen und Jugendlichen berichtet (28, 31). Im Jugendlichen-Alter scheint der MGE-Spiegel höher als im Erwachsenenalter zu sein (28). Diese Altersgruppe wurde aufgrund des Profils der Untersuchungen beim Herzinfarkt in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Bei Untersuchung von Erwachsenen, welche aufgrund der bekannten Risikofaktoren die Klientel der Infarktpatienten darstellen, fanden Abraham et al. keine altersabhängigen Differenzen von MGE und MGS. Die untersuchten Patienten waren zwischen 20 und 63 Jahren alt. Ältere Patienten wurden in der Studie von Abraham et al. nicht untersucht (2).

Im Gegensatz dazu finden sich in der vorliegenden Arbeit zumindest für die gemischte Infarktgruppe und für die männlichen Infarktpatienten altersabhängige MGE-Schwankungen. Die Unsicherheit wegen teilweise verwendeter Mittelwerte (Abbildung 14) läßt sich reduzieren, wenn für MGE 1 nur die Altersgruppen 47 bis 74 Jahre betrachtet werden. Dann taucht lediglich ein Mittelwert aller MGE 1 auf. Die Aussage der Kurve bleibt dieselbe. Bei MGE 2 (Abbildung 15) werden noch 2 Mittelwerte von MGE 2 zur Darstellung genutzt, wenn das Alter 49 bis 74 Jahre betrachtet wird. Es zeigt sich, daß der in höherem Alter dargestellte MGE 2-Abfall nicht uneingeschränkt angenommen werden kann. Die Ursache liegt darin begründet, daß von dieser Altersgruppe weniger Patienten noch leben, einen Infarkt erleiden können und damit weniger Patientendaten zur Verfügung standen.

Unklar ist, ob auch bei den Frauen das MGE einer altersabhängigen Schwankung unterliegt. Zumindest aus den vorliegenden Daten läßt sich ein solcher Schluß nicht ziehen. Eine Ursache dürfte die Patientenzahl darstellen. Um hierzu eine sichere Aussage treffen zu können,

müßten weitere Patienten untersucht werden. In der vorliegenden Literatur waren keine nach Geschlecht differenzierten Untersuchungen altersabhängiger Schwankungen des MGE bei Infarktpatienten zu finden.

Speich et al. untersuchten das MGE gesunder Männer und Frauen. Altersabhängige Schwankungen waren statistisch signifikant. Das Minimum der MGE wurde bei Männern und Frauen jeweils in der Altersgruppe 30 bis 39 Jahre registriert. Sowohl ältere als auch jüngere Patienten boten höhere MGE (81). Eine Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse ist schwierig. Einerseits handelte es sich bei der von Speich et al. untersuchten Patientengruppe nicht um Infarktpatienten. Andererseits spielt die unterschiedliche Altersstruktur der Patientenkollektive wahrscheinlich auch eine Rolle. Warum aber das Minimum der MGE bei gesunden Erwachsenen in jüngerem Alter als bei Infarktpatienten gefunden wird, ist unklar.

Der Lymphozyten- und Monozyten-Mg-Gehalt scheinen nicht altersabhängig zu sein (2, 31).

Reinhardt et al. untersuchten den myokardialen Magnesiumgehalt von Patienten, welche sich einer Herz-Operation unterzogen und den von an verschiedenen Erkrankungen Verstorbenen. Der Großteil der lebenden Patienten unterzog sich einer koronaren Bypass-Operation, ein Teil der Patienten erhielt einen Klappenersatz. Die Patienten, welche jünger als 50 Jahre alt waren, hatten einen deutlich höheren myokardialen Magnesiumgehalt als die älteren Patienten. Mit steigendem Alter nahm der myokardiale Magnesiumgehalt ab. Weiterhin wurden die Patienten in eine Gruppe mit CIHK, ohne vorangegangene Diuretika-Einnahme, EF > 49% und Kreatinin < 1,5 mg/dl und eine zweite Gruppe, welche aus den restlichen Patienten bestand, unterteilt. Dabei zeigte sich deutlicher, daß die erstgenannte Gruppe bei einem niedrigeren durchschnittlichen Lebensalter einen höheren myokardialen Magnesiumgehalt aufwies als die andere Gruppe (66).

Diese Ergebnisse können nicht ohne weiteres als konträr zu den Untersuchungsergebnissen der vorliegenden Arbeit interpretiert werden. Einerseits handelte es sich bei den Patienten nicht ausschließlich um Patienten mit KHK bzw. akutem Myokardinfarkt. Detaillierte Untersuchungen bei den Infarktpatienten (unter Ausschluß der Patienten mit anderen Erkrankungen) erfolgten nicht. Andererseits waren in dem eigenen Krankengut nur 10 Patienten jünger als 50 Jahre, so daß zur Bewertung weitere Patienten dieser Altersgruppe untersucht werden müßten. Erst dann könnte eine sichere Aussage zu diesen jüngeren Patienten getroffen werden.

Außerdem sind myokardialer Magnesiumgehalt und Erythrozytenmagnesiumgehalt nicht identisch, obwohl beide intrazelluläre Parameter darstellen.

Als Konsequenz aus diesen Untersuchungsergebnissen folgt, daß bei der weiteren Verfolgung eines therapeutischen Magnesium-Einsatzes auch eventuell altersabhängige Schwankungen des Magnesiumspiegel Berücksichtigung finden müßten.

5.5 Erythrozytenmagnesiumgehalt, Serummagnesiumspiegel und Infarktlokalisierung

In der Literatur fanden sich keine Arbeiten, die einen eventuellen Zusammenhang zwischen den Veränderungen des MGS bzw. des MGE einerseits und der Infarktlokalisierung andererseits untersuchten.

Die Wertung der Ergebnisse bereitet Schwierigkeiten. Ein Vergleich der Magnesiumspiegel mit denen der Patienten, deren Infarkt nicht lokalisierbar war oder welche einen rechtsventrikulären Infarkt erlitten, ist aufgrund der geringen Patientenzahl sehr kritisch zu betrachten.

Bei Betrachtung der Parameter der beiden anderen Infarktgruppen fällt auf, daß MGE 1 und MGE 2 der Hinterwandinfarktpatienten höher als die Spiegel der Patienten mit Vorderwandinfarkt sind. Die MGS-Werte sind fast identisch. Bei Vergleich der durchschnittlichen maximalen CK-Werte zeigen sich mit der Differenz von 5,084 $\mu\text{mol/l}$ zwischen Vorderwand- und Hinterwandinfarkt keine gravierenden Unterschiede. Zwischen Vorderwandinfarkt, Hinterwandinfarkt und auf der anderen Seite den nicht eingruppierbaren Infarkten lag die maximale Differenz der einzelnen betrachteten Gruppen bezüglich der durchschnittlichen CK-Werte bei 12,76 $\mu\text{mol/l}$. Diese Differenz beruht bezüglich der Patienten mit nicht eingruppierbarem Infarkt auf der Betrachtung von nur vier Patienten und soll deshalb nicht gewertet werden.

Es gibt Autoren, welche über einen Zusammenhang zwischen dem maximalen CK-Anstieg und der Änderung des MGS beim akuten Myokardinfarkt berichten (32, 51). Da Vorderwandinfarkte oft ausgedehnter sind als Hinterwandinfarkte, könnte ein Zusammenhang zwischen MGS und Infarktlokalisierung indirekter Natur sein und ursprünglich mit der Infarktausdehnung zusammenhängen. Abraham et al. fanden eine hohe Korrelation zwischen Vorderwandinfarkt und Mortalität sowie zwischen maximalem GOT- und LDH-Anstieg und Mortalität. Den fehlenden Nachweis einer Korrelation mit den CK-Werten erklären die Autoren mit den relativ schnellen Änderungen der CK. Der tatsächliche maximale CK-Wert könnte dem Nachweis deshalb entgangen sein, da die CK-Bestimmungen nicht engmaschig genug erfolgten (6).

Wahrscheinlich hat die Infarktlokalisierung keinen Einfluß auf Serum- und Erythrozytenmagnesium. Auch der oben erwähnte indirekte Zusammenhang über oft ausgedehntere Vorder- als Hinterwandinfarkte kann nicht bestätigt werden.

5.6 Serummagnesium und Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

In die Auswertung bezüglich der Herzrhythmusstörungen konnten nur die Patienten mit Überwachung am Monitor einbezogen werden. Ein Teil der Patienten, welche im untersuchten Krankengut enthalten sind, wurde wegen Bettenmangels schon vor Ablauf von 48 Stunden nach Infarkteintritt auf eine Normalstation verlegt. Dabei handelte es sich vor allem um Patienten, bei welchen keine oder weniger schwerwiegende Arrhythmien vorlagen. Damit ist eine Selektion der Patienten erfolgt. Der Anteil von Infarktpatienten ohne, mit wenigen oder nicht gravierenden Rhythmusstörungen ist also unterrepräsentiert. Die untersuchten Rhythmusstörungen wurden nicht quantifiziert. Die automatische Auswertung durch den Computer ist nicht genau. Jedes registrierte Ereignis hätte visuell überprüft und quantifiziert werden müssen. Bei z. B. bis zu 15.701 registrierten ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden hätte die quantitative Bewertung der Rhythmusstörungen den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt.

5.6.1 Bedeutung des Serummagnesiums für ausgewählte Rhythmusstörungen beim Myokardinfarkt

- Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Extrasystolen

Unsere Untersuchungen zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des Serummagnesiumspiegels und dem Auftreten von Kammertachykardien, Couplets, Bigeminus oder Salven von VES.

Higham et al. schreiben dem niedrigen MGS beim akuten Herzinfarkt bezüglich des Auftretens von Kammerflimmern einen geringen prädiktiven Wert zu (38). Zu dem selben Ergebnis kommen Pohl et al. aufgrund einer Untersuchung an Infarktpatienten. Sie vermuten, daß dieses Ergebnis in der fehlenden Korrelation zwischen MGS und intrazellulärem Spiegel begründet sein könnte (60). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang dazu. Es ist bekannt, daß Torsade-de-pointes-Tachykardien als eine Form ventrikulärer Tachykardien oft durch i.v.-Gabe von Magnesium erfolgreich behandelt werden können. Ventrikuläre Rhythmusstörungen dieser Art wurden hier nicht beobachtet.

Ising et al. fanden einen Zusammenhang zwischen dem MGS am Infarkttag und der Häufigkeit von VES und ventrikulären Tachykardien an den Tagen 1 bis 19 nach dem Ereignis. Dasselbe galt für das Serumcalcium. Außerdem berichten sie, daß sie bei den Patienten mit den niedrigsten MGS am Infarkttag mehr Arrhythmien an den Tagen 1 bis 19 p.i. als bei den anderen Infarktpatienten registrierten. Diese Beobachtung war unabhängig von evtl. vorangegangenen Magnesiuminfusionen (13, 45).

Dyckner berichtet über eine signifikant höhere Inzidenz an VES, Couplets, R/T-Phänomenen, ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern bei am Aufnahmetag hypomagnesiämischen Infarktpatienten im Vergleich zu den übrigen Patienten mit akutem Herzinfarkt (23).

Auch Bigg et al. und Kafka et al. berichten über einen Zusammenhang zwischen Hypomagnesiämie und ventrikulären Rhythmusstörungen beim akuten Herzinfarkt (16, 49). Bei erniedrigtem Serumcalcium erhöhte eine Hypomagnesiämie das Risiko ventrikulärer Arrhythmien. Dies könnte auf einen nicht unabhängigen Einfluß des MGS auf ventrikuläre Arrhythmien hinweisen. Bei erniedrigtem Serumcalcium kann eine zusätzliche Hypomagnesiämie das Risiko von ventrikulären Tachykardien steigern (49).

Andererseits spielt auch das Serumkalium eine wichtige Rolle in der Entstehung von Arrhythmien. Die Magnesium- und Kalium-Homöostase sind miteinander verknüpft, häufig wird neben einem Magnesiummangel ein Kaliummangel gefunden (71). So registrierten Dyckner et al. bei hypokaliämischen Infarktpatienten signifikant häufiger als bei den übrigen Infarktpatienten ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern und Asystolien (24). In einer Untersuchung von 25 Infarktpatienten durch Bigg et al. wurden bei allen drei hypomagnesiämischen Patienten schwere ventrikuläre Arrhythmien beobachtet. Zwei dieser Patienten wiesen außerdem eine Hypokaliämie auf. Zwei weitere Patienten dieser Studie zeigten ausschließlich eine Hypokaliämie und fielen mit ventrikulären Tachykardien auf (16). Nach i.v.-Behandlung von herzinsuffizienten Patienten mit Magnesium registrierten Dyckner et al. eine signifikante Reduktion ventrikulärer Extrasystolen und einen signifikanten Anstieg des zellulären Kaliumgehalts. Nach Kaliuminfusionen wurden diese Veränderungen nicht angetroffen (25).

Einige Autoren fanden nur bei sehr wenig Infarktpatienten ein erniedrigtes MGS (49, 60). Eine Korrelation zwischen Hypomagnesiämie und der Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien bestand nicht. Dasselbe galt für die Beziehung zwischen Hypomagnesiämie und Spätpotentialen (verzögerte ventrikuläre Erregung) (60).

Auch Pereira et al. fanden keine Korrelation zwischen MGS und schweren Arrhythmien. Die in seiner Untersuchung berücksichtigten Arrhythmien wurden nicht näher bezeichnet (58).

- Vorhofflimmern

Intermittierendes Vorhofflimmern oder -flattern waren in unseren Untersuchungen unabhängig von den gemessenen Serummagnesiumspiegeln.

Von Dyckner wurden supraventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern häufiger bei den hypomagnesiämischen Patienten mit Myokardinfarkt beobachtet (23).

- AV-Blockierungen

Im eigenen Krankengut fand sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der MGS und dem Auftreten von AV-Blockierungen.

AV-Blockierungen und SVES waren durch Dyckner in der Gruppe der Infarktpatienten mit Hypermagnesiämie am häufigsten zu beobachten (23).

- SA-Blockierungen

Für die SA-Blockierungen konnte die Nullhypothese im Rahmen der statistischen Auswertung nicht bestätigt werden. Das heißt, die Unabhängigkeit der SA-Blockierungen vom MGS 1 läßt sich nicht nachweisen. Bei Betrachtung der zugehörigen Kontingenztafel fällt auf, daß für die MGS-Spiegel $0,8 \leq \text{MGS } 1 < 0,9$ mmol/l mehr Patienten als erwartet SA-Blockierungen zeigten. Andererseits fanden sich in der Gruppe $< 0,7$ mmol/l weniger Patienten als erwartet mit SA-Blockierungen. Bei höheren MGS-Spiegeln sollen Bradykardien und Erregungsleitungsstörungen häufiger auftreten (26, 50, 97). Die Spiegel der Gruppen, welche hier häufiger SA-Blockierungen zeigten, sind jedoch nicht als hypermagnesiämisch einzustufen. Wahrscheinlich ist die Neigung zu Erregungsleitungsstörungen bereits im oberen Normbereich der MGS-Spiegel anzutreffen. Andererseits läßt sich diese Schlußfolgerung nicht für MGS 2 ziehen. Möglicherweise sind die Spiegel der betroffenen Patienten nach zwei Tagen wieder etwas niedriger, so daß sich die Patienten mit SA-Blockierungen nicht mehr in einem bestimmten Bereich der MGS-Spiegel "wiederfinden".

Letztlich bleibt als Problem die Frage, welches Gewebe als Gradmesser für den myokardialen Magnesiumspiegel geeignet ist. Da Rhythmusstörungen vom Myokard ausgehen, ist der eigentlich ausschlaggebende Parameter der myokardiale Magnesiumgehalt. Dieses Problem wurde bereits in Kapitel 5.1.3 erörtert.

Im Vordergrund der Untersuchungen stand die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Magnesiummangel und auftretenden Arrhythmien bei Patienten mit akutem Herzinfarkt besteht. Die eigenen Untersuchungen sprechen nicht für einen Magnesiummangel. Auch Patienten mit ventrikulären Tachykardien, SA-Blockierungen, AV-Blockierungen oder intermittierendem Vorhofflimmern- oder flattern waren nicht magnesiumdefizient.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit berichteten Ising et al. über ein häufigeres Auftreten von Couplets und ventrikulären Tachykardien bei den Patienten mit den niedrigsten MGS am Infarkttag (45). Bigg et al. sehen auch einen Zusammenhang zwischen Hypomagnesiämie beim Herzinfarkt und dem Auftreten ventrikulärer Tachykardien. Sie weisen auf die Hypokaliämie als weitere Risikokonstellation bezüglich ventrikulärer Rhythmusstörungen und die zusammenhängende Regulation der zellulären Elektrolyte Magnesium und Kalium

hin (16). Ising et al. schlußfolgern, daß die MGS-Bestimmung zur prognostischen Bewertung bezüglich der später auftretenden Arrhythmien nützlich ist. Die Autoren meinen, daß eventuell die hypomagnesiämischen Patienten besonders viel Katecholamine freisetzen. Darin sehen sie den Grund, weshalb sie eine Korrelation der Arrhythmiehäufigkeit mit dem MGS am Infarkttag fanden und warum dies unabhängig von vorangegangenen Magnesiuminfusionen ist (45).

5.6.2 Andere Bedeutung des Serummagnesium beim Myokardinfarkt

Pereira et al. fanden bei den Infarktpatienten desto niedriger fallende MGS, je schwerer die Herzinsuffizienz war. Sie führen diesen Zusammenhang auf die Zunahme der Infarktgröße durch induzierte Koronarspasmen und damit Ausdehnung der Ischämiezone und Verhinderung der Kollateralbildung zurück (58).

Rasmussen et al. behandelten Patienten, welche unter dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt ins Krankenhaus aufgenommen wurden, mit Magnesium i.v., die Kontrollgruppe erhielt Placebo. In der mit Magnesium behandelten Gruppe bildeten sich signifikant weniger definitive Infarkte als in der Kontrollgruppe aus (61).

5.6.3 Antiarrhythmische Wirkung der Magnesiumgabe

Bei Untersuchung von Patienten, welche unter dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt aufgenommen wurden und mit Magnesium i.v. behandelt wurden, konnte innerhalb der ISIS-4-Studie eine geringe, nicht signifikante Reduktion an Kammerflimmern gefunden werden, andere Formen des Herzstillstandes traten nicht signifikant häufiger auf (46).

Shechter et al. behandelten ebenfalls Infarktpatienten, welche für eine Lyse nicht in Frage kamen, mit Magnesium intravenös. Die mit Magnesium behandelte Gruppe wies eine geringere Krankenhausmortalität, weniger therapiebedürftige Tachyarrhythmien, schwere Arrhythmien, weniger Leitungsstörungen und weniger Herzinsuffizienzen auf (74, 75). Über einen Trend zu weniger ventrikulären Ektopien berichteten auch Morton et al. (56). Ising et al. registrierten in der mit Magnesiuminfusionen behandelten Herzinfarktgruppe signifikant weniger Couplets und ventrikuläre Tachykardien. Dieser Effekt war ab dem Tag 1 p.i. nachweisbar, am Tag 19 p.i. bestanden keine Differenzen mehr bezüglich der Häufigkeit von VES und ventrikulären Tachykardien (45). Auch Thiele et al. berichteten über eine Reduktion von Arrhythmien in der mit oraler Magnesiumgabe behandelten Gruppe im Vergleich zu einer mit Placebo therapierten Gruppe (87). Weitere Autoren registrierten weniger ventrikuläre Arrhythmien (12, 13, 17), potentiell letale Arrhythmien (4) bzw. Therapie erfordernde Arrhythmien (61, 65, 76) in mit Magnesium i.v. behandelten Gruppen von Infarktpatienten im Vergleich zu einer Placebogruppe.

Gegen eine antiarrhythmische Wirkung des Magnesium sprechen die Ergebnisse der LIMIT 2 - Studie. Diese hatte die Untersuchung der Wirksamkeit von Magnesiuminfusionen bei Patienten mit Herzschmerzen zum Ziel. Dabei wurden 2316 Patienten, welche mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt zur stationären Aufnahme gekommen waren, in die Studie involviert. Eine Placebogruppe bestand aus ca. der Hälfte der Patienten und wurde mit physiologischer Kochsalzlösung i.v. behandelt. Die Verumgruppe erhielt MgSO_4 als Bolus, anschließend i.v. als Infusion. Bei 65% der Patienten beider Gruppen bestätigte sich die Verdachtsdiagnose Herzinfarkt. Bezüglich des Auftretens von Blockierungen und der Häufigkeit der antiarrhythmischen Behandlung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Dasselbe galt für den Einsatz der Kardioversion und den von temporären Pacemakern (100).

Auch in anderen Untersuchungen beeinflusste die Magnesiumtherapie das Auftreten von Kammerflimmern und ventrikulären Tachykardien beim AMI nicht (56, 57). Ceremuzynski et al. registrierten sogar häufiger ventrikuläre Arrhythmien (außer ventrikuläre Tachykardien) bei den mit Magnesium i.v. behandelten Infarktpatienten (17).

Die Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf einen akuten Herzinfarkt im Rahmen der ISIS-4 wies eine etwas geringere Zahl an Kammerflimmern nach, andere Formen des Herzstillstandes wurden etwas häufiger beobachtet als bei den Patienten ohne Magnesiumtherapie (46). In diese Richtung deuten auch die oben erwähnten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich der häufiger anzutreffenden SA-Blockierungen bei $\text{MGS } 1$ zwischen $0,8 \leq \text{MGS } 1 < 0,9 \text{ mmol/l}$.

Morton et al. fanden einen Trend zu weniger ventrikulären Ektopien und einen signifikant geringeren Lidocainverbrauch bei Behandlung mit Magnesium (56, 57).

Ein direkter Vergleich aller dieser Untersuchungsergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit ist nicht möglich, da von verschiedenen Voraussetzungen ausgegangen wurde. Zumindest fand sich bei den hier untersuchten Patienten kein Hinweis, daß die Patienten mit höheren MGS weniger Couplets oder ventrikuläre Tachykardien zeigten.

Die eigenen Untersuchungen zeigen keinen Magnesiummangel bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Die in der Literatur zu findenden Mitteilungen über positive Einflüsse der Magnesiumtherapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt beruhen offenbar nicht auf einer Substitution von Magnesium (1, 65, 74, 75, 76, 87, 100). Eine günstige Wirkung der Magnesiumbehandlung wird offenbar bei Einsatz hoher Dosen erreicht.

Ising et al. nehmen an, daß das Magnesium bei thrombolytisch behandelten Patienten den postischämischen Calciumeinstrom reduziert. Sie nennen auch die Möglichkeit, daß das Magnesium die Koronargefäße dilatiert, die Freisetzung von Katecholaminen und biogenen Ami-

nen begrenzt und die durch diese Substanzen verursachte Vasokonstriktion reduziert. Auch die Blutgerinnung könnte gehemmt werden (45). Magnesium moduliert die Interaktionen zwischen Thrombozyten, Endothel und Thrombin, wobei die Plättchenaggregation durch Hemmung der Adhäsion beeinflusst wird. Dies könnte durch die Aktivierung der Prostazyklinsynthese verursacht werden (97). Der gestörte myokardiale Metabolismus könnte positiv beeinflusst werden, die Infarktgröße könnte begrenzt werden (40).

- Im einzelnen werden folgende Mechanismen einer antiarrhythmischen Magnesium-Wirkung diskutiert:

1. Der Katecholaminfreisetzung beim akuten Herzinfarkt wird Bedeutung bezüglich der Infarktausdehnung beigemessen (51). Es sind weitere Faktoren bekannt, welche die endgültige Infarktausdehnung beeinflussen. Dies sind die Ischämiedauer, die Größe des verschlossenen Gefäßes, das Ausmaß der Gefäßokklusion, das Vorhandensein von Kollateralen, der Zeitpunkt einer eventuellen Reperfusion und das Ausmaß des myokardialen Sauerstoffverbrauchs während der Ischämie (68). Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird durch Tachykardien erhöht, welche ihrerseits bekannte Folge einer Katecholaminausschüttung sind. Bei gesunden Probanden wurde die Katecholaminfreisetzung durch Magnesium reduziert (51). Auch dieser Mechanismus könnte beim Infarktpatienten wirksam sein und damit die Erregbarkeit und Arrhythmiewahrscheinlichkeit reduzieren. Die durch Magnesium verursachte periphere Gefäßdilatation kann die Belastung des Herzens mindern (100).

In einer Untersuchung zeigten Morton et al. die Reduktion der Nekrosezone durch Magnesiumtherapie (57). Woods konnte an einem Kaninchenmodell die Reperfusionsschäden des Myokards durch Zugabe von Magnesium reduzieren (97). Tierexperimentell fand man bei magnesiumdefizienten Tieren größere Infarkte als bei nicht magnesiumdefizient ernährten Tieren (19). Bei Magnesiummangel stieg tierexperimentell der basale Tonus der Koronargefäße (94). Bersohn et al. untersuchten die Wirkung von Magnesium auf ischämisches Myokard an Rattenherzen und Kaninchenherzen. Die Kontraktilität von Kaninchenherzen wurde durch eine Perfusion von vermehrt magnesiumhaltiger Lösung nicht vor der Ischämie geschützt. Die Rattenherzen zeigten eine signifikant stärkere Besserung der Kontraktilität durch die stärker magnesiumhaltige Perfusion als durch Perfusion normal magnesiumhaltiger Lösung. Rattenherzen besitzen eine starke negativ inotrope Reaktion auf die Gabe der hochprozentigen Magnesiumlösung. Daraus zog man die Schlußfolgerung, daß der erhöhte Magnesiumgehalt nur unter den Bedingungen einer negativ inotropen Wirkung vor dem Beginn der Ischämie schützend wirkt. Mit einem zusätzlich erhöhten Calciumgehalt des Perfusats war der protektive Effekt nicht nachweisbar. Diese an Rattenherzen gewonnenen Untersuchungsergebnisse können nicht auf andere Spezies, hier auf Kaninchen, übertragen werden (9).

2. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird durch Calciumantagonisten gehemmt. Magnesium könnte mittels Hemmung des Calciumeinstroms als Calciumantagonist wirksam werden (100).

Magnesium ist in die Regelung der Membranpermeabilität involviert, indem es ebenso wie Calcium mit Phospholipiden (wesentliche Bestandteile der Zellmembranen) relativ stabile Komplexe bildet. Diese Komplexe bewirken, daß die gegenseitige Verschiebbarkeit der Phospholipide in der Membran, d.h., ihre Fluidität, herabgesetzt ist. Daraus resultieren eine geringere Membranpermeabilität und eine veränderte Aktivität der in die Phospholipide eingebetteten Enzyme (22).

MGS beeinflußt die Ca-Kanäle, indem der langsame Ca-Einstrom gehemmt wird.

Magnesium steigert wahrscheinlich die Affinität Ca-aktivierbarer K-Kanäle zum Calcium, wodurch die Repolarisation beschleunigt wird. Damit werden depolarisierende Nachpotentiale und eine arrhythmogene Automatizität vermindert (13).

Von besonderer Bedeutung ist der Potentialisierungseffekt des Magnesium auf die Na-K-ATPase, welche die sogenannte aktive Natriumpumpe kontrolliert. Die aktivierte Natriumpumpe transportiert Natriumionen aus der Zelle, so daß sich dort Kaliumionen anreichern können (22). Magnesium ist an der Einwärtsgleichrichtung der K-Kanäle und der Begrenzung des K-Ausstroms über ATP-sensible Kanäle bei ATP-Verarmung (Ischämie, Hypoxie) beteiligt (13). Ein großer Teil des intrazellulären Magnesium liegt in Form eines Salzes vor. Ein zellulärer Magnesiumabfall ist von einem ATP-Abfall begleitet (97). Magnesium ist also an der Aufrechterhaltung des Konzentrationsgradienten und der Polarisierung der Zellmembran beteiligt (13).

3. Bei vermindertem MGS wird die Freisetzung von Katecholaminen, biogenen Aminen (Serotonin, Histamin) und Prostaglandin (Thromboxan A₂) gesteigert. Katecholamine, Histamin und Prostaglandine werden beim Myokardinfarkt vermehrt freigesetzt (13).

Morton et al. vermuten, daß die günstige Wirkung des Magnesium beim Infarkt auf der Reduktion der Infarktgröße oder der direkten Wirkung auf Depolarisation und Leitungsgeschwindigkeit im Ventrikel beruht (56).

Unklar ist, warum im einzelnen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich einer antiarrhythmischen Wirksamkeit der Magnesiumbehandlung beim akuten Herzinfarkt beobachtet wurden. Eine Ursache könnte in der Art der Patientenüberwachung begründet liegen. Einige Autoren führten keine kontinuierliche EKG-Kontrolle durch oder die Angaben zur EKG-Überwachung waren ungenau, so daß Rhythmusstörungen teils unentdeckt geblieben sein könnten (23, 38, 49, 58, 61, 65, 76, 87, 92). Bei Ausschluß dieser Arbeiten aus der Betrachtung verbleiben trotzdem solche, die eine antiarrhythmische Magnesiumwirkung oder einen Zusammenhang zwischen Hypomagnesiämie aufzeigen (13, 17, 45, 56, 57, 75, 93). Es existieren auch Arbeiten mit

kontinuierlicher Rhythmusüberwachung und fehlendem Zusammenhang zwischen Magnesium und Arrhythmien bzw. fehlendem Nachweis einer antiarrhythmischen Magnesiumwirkung (46, 60, 100). In der vorliegenden Arbeit war bei den Patienten mit höherem MGS eine höhere Inzidenz an SA-Blockierungen nachweisbar, ventrikuläre Arrhythmien waren unbeeinflusst. Eine Rolle könnte hier die erwähnte Selektion der Patienten spielen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der antiarrhythmische Nutzen einer Magnesiumtherapie nur bei Torsade de pointes-Tachykardien und digitalisinduzierten ventrikulären Tachykardien gesichert ist. Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien sollten bei Magnesiumtherapie mit einem Bolus i.v. behandelt werden. Auch multifokale atriale Tachykardien sollten mit Magnesium iv. behandelt werden, wenn Magnesium als Therapeutikum zum Einsatz kommt. Ein Nutzen wird der i.v-Magnesiumgabe auch bei perioperativer Applikation bei Risikopatienten und oraler Applikation bei Therapie der Herzinsuffizienz bezüglich ventrikulärer Extrasystolen zugeschrieben (101). Weitere Indikationen für eine Magnesiumtherapie sind der manifeste Magnesiummangel und die chronische Diuretikatherapie mit daraus resultierendem Magnesiumverlust (55).

- Andere Wirkungen der Magnesiumtherapie des Herzinfarktes

Die LIMIT-2-Studie zeigte eine deutlich geringere Mortalität innerhalb von 28 Tagen in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Außerdem traten in der Verumgruppe weniger Linksherzinsuffizienzen als im Placebokollektiv auf (100). Auch andere Autoren berichten über eine Reduktion der Mortalität bei Magnesiumtherapie des Herzinfarktes (1, 65, 74, 75, 76, 87). Thiele et al. berichten über weniger Herzinsuffizienzen, Reinfarkte und Todesfälle in der mit Magnesium behandelten Infarktgruppe im Vergleich zu einem Placebokollektiv. Ursächlich wird das durch Streß induzierte Magnesiumdefizit neben einer Calciumüberladung angeschuldigt. Durch diese Ionenverschiebungen werden eine schnellere und ausgedehntere Myokardnekrosenbildung und das Auftreten von Rhythmusstörungen begünstigt (87). Shechter et al. meinen, daß die Senkung der Mortalität nicht auf dem antiarrhythmischen Effekt des Magnesium beruht. Sie analysierten die unmittelbaren Todesursachen ihrer Patienten und fanden wie auch Rasmussen (61) vor allem hämodynamische Faktoren als ausschlaggebend. Sie können den positiven Effekt der Magnesiumtherapie nicht erklären. Magnesium könnte seinen kardioprotektiven Effekt durch eine Korrektur einer Hypomagnesiämie oder den Anstieg auf übernormale Spiegel ausüben (75). Andererseits fand Dyckner in der hypermagnesiämischen Gruppe von Patienten mit akutem Herzinfarkt eine signifikant größere Zahl von kardiogenem Schock und eine größere Mortalität (23).

Von einigen Autoren wird über eine geringere Zahl von Herzinsuffizienzen in der mit Magnesium behandelten Infarktgruppe im Vergleich zu einer Placebogruppe berichtet (74, 87).

Woods et al. verfolgten die Mortalität der Patienten aus LIMIT-2 über maximal 5,5 Jahre und registrierten die Reduktion der Mortalität in der Verumgruppe um 16% gegenüber der Placebogruppe bei Berücksichtigung der Gesamtmortalität. Wurden nur die Todesfälle aufgrund der CIHK in die Untersuchung einbezogen, ergab sich eine Mortalitätssenkung um 21% (100). Auch Rasmussen et al. fanden eine Senkung der Langzeitmortalität nach i.v. Therapie des akuten Herzinfarktes mit Magnesium im Vergleich zur Placebogruppe (64). Experimentelle Modelle der Ischämie-Reperfusionsschädigung deuten darauf, daß Magnesium die myokardiale Kontraktilität schützt. Die sich in der ersten Minute der Reperfusion entwickelnde mechanische Beeinträchtigung des Herzens geht mit intrazellulärem Calciumanstieg, Reduktion energiereicher Phosphate und kontraktile Dysfunktion einher. Diese Erwägungen sind der Grund, weshalb von Woods et al. die frühe Magnesiumgabe beim Herzinfarkt vorgeschlagen wird. Der Beginn der Magnesiumgabe soll vor dem der Thrombolysetherapie liegen. Patienten mit Kontraindikationen für eine Lysebehandlung sollten ebenfalls frühzeitig mit Magnesium i.v. behandelt werden, besonders unter dem Aspekt der bekannten endogenen Lyse, welche auch mit Reperfusionsschäden einhergehen kann. In diesen Faktoren sehen die Autoren den Grund für die fehlende Wirksamkeit der Magnesiumbehandlung innerhalb der ISIS-4-Studie (46, 100). In diesem Sinne könnten auch die Ergebnisse von Herzog et al. interpretiert werden, welche tierexperimentell bei Unterbindung einer Koronararterie und anschließender Reperfusion unterschiedliche Infarktgrößen registrierten. Bei früher Gabe von MgSO_4 war die Infarktgröße signifikant kleiner als bei Perfusion mit Kochsalz. Wurde erst eine Stunde nach Beginn der Reperfusion MgSO_4 intrakoronar verabreicht, war die kleinere Infarktgröße gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant (37). Borchgrevink et al. registrierten bei Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Dosen von Magnesium bei intrakoronarer Gabe signifikant kleinere Infarkte und einen signifikant höheren koronaren Flow in der Gruppe mit der höchsten Magnesiumdosis im Vergleich zu den anderen Gruppen. In der Gruppe ohne Magnesiumtherapie trat signifikant häufiger Kammerflimmern als in den übrigen Gruppen auf (15).

Patienten, welche keine Thombolyse erhalten, können von einer frühzeitigen hochdosierten Gabe nach Infarktbeginn profitieren. Später als ca. 8 Stunden nach Schmerzbeginn sollte eine Magnesiumbehandlung nicht mehr durchgeführt werden (14). Bertschat et al. empfehlen die Messung des ionisierten Mg^{2+} am Infarkttag und die i.v.-Gabe von Magnesium, wenn der Mg^{2+} -Spiegel niedrig ist (11).

Es ist unklar, ob die antithrombozytäre und die vasodilatatorische Wirkung des Magnesium an den Koronargefäßen bei der diskutierten protektiven Magnesiumwirkung beim Myokardinfarkt eine Rolle spielen. Antiarrhythmische Effekte wurden bei LIMIT-2 nicht beobachtet, die Afterload-Reduktion war zu kurzdauernd, um einen klinischen Effekt zu besitzen. Die Autoren sehen in der Limitierung der Reperfusionsschäden den hauptsächlichsten therapeutischen Effekt

(100). Zu den Mechanismen, welche dem Nutzen einer Magnesiumtherapie zugrunde liegen könnten, wurde bereits Stellung bezogen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der oben aufgeführten Studien steht die ISIS-4 mit einer großen Patientenzahl von 58.050, welche keine Reduktion der 5-Wochen-Mortalität und keine Reduktion der Mortalität am Infarkttag und am Tag 1 p. i. nachweisen konnte. Auch hier erhielten die Patienten anfangs einen Bolus MgSO_4 i.v., anschließend wurde Magnesium infundiert. Man fand eine Zunahme der Zahl an Herzinsuffizienzen (46).

Als Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse werden verschiedene Möglichkeiten genannt:

- unterschiedliche Begleitmedikation,
- inhomogene Patientengruppen bezüglich Thrombolyse und ASS-Therapie,
- vorbestehender Magnesiummangel,
- demographische Unterschiede. Lüderitz hebt als wichtigsten Punkt die Tatsache heraus, daß die Magnesiumtherapie bei LIMIT-2 sehr frühzeitig, meist vor oder während der Thrombolyse erfolgte, während bei ISIS-4 die Magnesiumbehandlung meist erst nach der Thrombolyse einsetzte. Bei der späteren Gabe könnten die blutdrucksenkende Wirkung und damit zunehmende Infarktausdehnung sowie die bereits abgelaufene Reperfusionsschädigung Ursache für den fehlenden therapeutischen Nutzen sein (52).

5.7 Erythrozytenmagnesiumgehalt und Arrhythmien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

- Vorhofflimmern

Bis auf das Vorhofflimmern wurden die untersuchten Herzrhythmusstörungen als unabhängig vom MGE-Spiegel registriert. Bei Betrachtung der Kontingenztafel fällt auf, daß bei MGE 2-Spiegeln $> 2,7$ mmol/l häufiger Vorhofflimmern als erwartet registriert wurde. Für MGE 1 wurde ein solches Verhalten nicht gefunden. Eine Erklärung dafür läßt sich nicht geben. In der Literatur fanden sich keine Hinweise bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen höheren MGE-Gehalten und einer erhöhten Inzidenz an intermittierendem oder neu auftretendem Vorhofflimmern bei Infarktpatienten. Abraham et al. untersuchten ebenfalls bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und Beziehung zwischen Tachyarrhythmien und dem MGS und MGE. Für Serum- und Erythrozytenmagnesiumgehalt zeigte sich kein Zusammenhang. Bei Bewertung des Lymphozytenmagnesiumgehalts zeigte sich, daß bei hoher Lymphozytencalciummenge in Abhängigkeit vom Lymphozytenmagnesiumgehalt unterschiedlich häufig Tachyarrhythmien

beobachtet wurden. Bei hohem Magnesiumgehalt der Lymphozyten wurden signifikant weniger Tachyarrhythmien als bei niedrigem Lymphozytenmagnesiumgehalt registriert. Bei Betrachtung allein der Lymphozytenmagnesiummenge war das Auftreten der Tachyarrhythmien nicht von diesen abhängig (5).

Die Ergebnisse sind gegensätzlich. Wie bereits erwähnt, könnte es sein, daß der MGE-Gehalt nicht den myokardialen Magnesiumgehalt widerspiegelt.

Höhere MGS verursachen ein größeres negatives Membranruhepotential. Der während der Ischämie einsetzende Calciumausstrom senkt das Membranruhepotential und resultiert in einer leicht depolarisierbaren Zelle. In diesem Zusammenhang sehen Abraham et al. die Begründung für ihre Untersuchungsergebnisse und postulieren, daß das Lymphozytenmagnesium den myokardialen Magnesiumgehalt widerspiegelt (5).

- Ventrikuläre Arrhythmien

Der wichtigste Mechanismus bei der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Magnesium scheint in der Suppression früher Nachpotentiale zu liegen. Damit kann eine "getriggerte" Aktivität unterdrückt werden. Bei Hypomagnesiämie können frühe Nachpotentiale zu ventrikulären Tachykardien führen. Torsade-de-pointes-Tachyarrhythmien stellen eine Indikation zur i.v.-Magnesiumgabe dar (7). Diese Art von ventrikulären Arrhythmien wurden bei den hier beobachteten Infarktpatienten nicht angetroffen.

Tsutsui et al. bejahen einen Zusammenhang zwischen Arrhythmien und niedrigem MGE bei Herzinfarktpatienten. Sie schlossen 41 Patienten in ihre Untersuchungen ein und fanden signifikant niedrigere MGE-Werte bei den Patienten mit ventrikulären Tachykardien, R/T-Phänomen und Kammerflimmern im Vergleich zu den Patienten ohne diese Arrhythmien (92). Pereira et al. berichteten über mehr schwere Arrhythmien bei den Infarktpatienten mit erniedrigtem MGE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Aus dem Bericht geht nicht hervor, welche Arrhythmien als schwere Rhythmusstörungen bezeichnet wurden (58).

Untersuchungen des myokardialen Magnesiumgehaltes bei Meerschweinchen zeigten einen Abfall des Magnesiumgehaltes während eines medikamentös erzeugten Kammerflimmerns. Die Autoren halten dieses Ergebnis für eine Folge des durch Kammerflimmern gestörten Energiestoffwechsels. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei experimentell ausgelöster Hypoxie oder bei Herzinsuffizienz (39).

Die Untersuchung des myokardialen Magnesiumgehaltes von am akuten Herzinfarkt verstorbenen Patienten zeigte im Vergleich zu akut traumatisch Verstorbenen deutlich geringere Magnesiumkonzentrationen. Ursächlich diskutieren die Autoren die Zytolyse und Hypoxie bzw. Anoxie beim Herzinfarkt (77). Im Zusammenhang mit der Beurteilung des myokardialen Magnesiumgehalts von Patienten mit koronarer Bypassoperation oder Herzklappenersatz wurde

die Häufigkeit postoperativ auftretender Arrhythmien untersucht. In die Bewertung wurden behandlungsbedürftige supraventrikuläre Tachykardien, Kammertachykardien und Kammerflimmern einbezogen. Dabei fielen in der Gruppe mit postoperativ auftretenden Arrhythmien niedrigere myokardiale Magnesiumkonzentrationen als in der Gruppe ohne Arrhythmien auf. Auch die Patientengruppe, bei welcher bereits präoperativ Arrhythmien beobachtet wurden, wies einen niedrigeren myokardialen Magnesiumgehalt als die Gruppe ohne Arrhythmien vor der Operation auf. Man nimmt eine kausale Rolle des myokardialen Magnesiumgehalts in der Entstehung der Arrhythmien an (66).

Die Untersuchungen zum Zusammenhang des MGE-Spiegels und den Herzrhythmusstörungen beim frischen Herzinfarkt wurden in der vorliegenden Arbeit unter dem Blickwinkel durchgeführt, daß der MGE-Spiegel einen intrazellulären Spiegel repräsentiert und damit Schlüsse auf den myokardialen Magnesiumgehalt zulassen könnte. Die oben genannten Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen und intrakardialen Magnesiumgehalt (39, 66).

Die bei niedrigerem Erythrozytengehalt zu vermutenden häufigeren Kammertachykardien oder Kammerflimmern traten in der vorliegenden Arbeit in den verschiedenen Gruppen nicht signifikant seltener oder häufiger auf.

- AV-Blockierungen, SA-Blockierungen

Dasselbe gilt- bis auf Vorhofflimmern bei höherem MGE 2- für die anderen untersuchten Rhythmusstörungen.

Es ist bekannt, daß Magnesium dosisabhängig eine depressorische Wirkung auf den Sinusknoten ausübt (50). Dafür spricht auch die Beobachtung, daß bei Magnesiumbehandlung von Patienten mit frischem Herzinfarkt häufiger Sinusbradykardien als in einer Gruppe ohne diese Therapie auftraten (97). Die Erregungsüberleitung im AV-Knoten wird ebenfalls verlangsamt. Dabei ist der Bereich oberhalb des His-Bündels betroffen (50). Dyckner fand eine erhöhte Inzidenz von AV-Leitungsstörungen bei Patienten mit erhöhtem MGS im Vergleich zu Patienten mit normalen oder erniedrigten Werten (36). Sichere Aussagen zur elektrophysiologischen Wirkung von Magnesium an der Ventrikelmyokardzelle gibt es nicht (50). In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen MGE und AV- oder SA-Leitungsstörungen nicht nachgewiesen werden.

Ein Magnesiummangel bei Herzinfarktpatienten konnte in den eigenen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Weder im Serum als Anhaltspunkt für aktuelle Veränderungen des Magnesiumstatus noch im Erythrozyten als Indikator für einen vorbestehenden Magnesiummangel waren Defizite nachweisbar.

Andererseits kann aus dem Magnesiumgehalt der Erythrozyten nicht ohne weiteres auf den der Myozyten geschlossen werden.

Die Ergebnisse von Tsutsui et al. wurden aus der Beobachtung einer relativ kleinen Fallzahl gewonnen, die von Pereira et al. erwähnten häufiger beobachteten schweren Arrhythmien waren nicht signifikant häufiger nachweisbar (58, 92).

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel bemerkt, muß auch der Umstand berücksichtigt werden, daß eine Selektion des Krankenguts stattfand. Patienten mit weniger schwerwiegenden Rhythmusstörungen sind unterrepräsentiert.

Bei weiterführenden Untersuchungen müßten diese Faktoren Beachtung finden.

6 Zusammenfassung

Ein Magnesiummangel war weder im Serum noch im Erythrozyten bei den von uns untersuchten Patienten mit akutem Herzinfarkt nachweisbar. Dabei repräsentiert der Serummagnesiumspiegel einen sich rasch ändernden Parameter und spricht gegen einen zum Zeitpunkt des Infarktgeschehens akuten Magnesiummangel. Der Erythrozytenmagnesiumgehalt als Index für einen chronischen Magnesiummangel blieb während der Beobachtungszeit ebenfalls unverändert.

Im Vergleich der Infarktpatienten zu einer gesunden Kontrollgruppe waren keine Unterschiede bezüglich des Erythrozytenmagnesiumgehalts oder des Serummagnesiumspiegels nachweisbar.

Einschränkend muß festgestellt werden, daß aus den Erythrozytenmagnesiumspiegeln nicht ohne weiteres auf den Magnesiumgehalt des Myokards geschlossen werden kann.

Auch geschlechtsabhängige Differenzen der Erythrozyten- und Serummagnesiumspiegel ließen sich nicht feststellen.

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der maximalen CK und den Erythrozytenmagnesiumwerten deutet sich dahingehend an, daß die Magnesiumspiegel umso niedriger sind, je höher die maximale CK ist. Dies gilt bis zu einer maximalen CK von 22,22 (MGE 1) bzw. 15,56 bis 27,25 $\mu\text{mol/l}$ (MGE 2). Bei noch höheren maximalen CK sind umso höhere Erythrozytenmagnesiumspiegel zu beobachten, je höher die maximale CK ist.

Serummagnesium und die maximale CK zeigen bei Infarktpatienten keinen Zusammenhang.

Bis zu einem Alter von 60 (MGE 1) bzw. 61 (MGE 2) Jahren sanken die gemessenen Erythrozytenmagnesiumspiegel ab, ältere Menschen mit frischem Herzinfarkt zeigten wieder höhere Spiegel.

Das Serummagnesium wies keine altersabhängigen Schwankungen auf.

Die Infarktlokalisierung hatte keinen Einfluß auf die durchschnittlichen Erythrozyten- und Serummagnesiumspiegel.

Höhere Serummagnesiumspiegel gingen mit einer erhöhten Zahl von SA-Blockierungen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einher. Höhere Erythrozytenmagnesiumgehalte korrespondierten mit einer erhöhten Inzidenz an intermittierendem Vorhofflimmern und -flattern. Für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, AV-Blockierungen, ventrikulärem Bigeminus, ventrikulären Couplets und Salven von VES konnten keine Zusammenhänge zu Erythrozytenmagnesium- und Serummagnesiumgehalt gefunden werden.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Abraham AS: Potassium and magnesium status in ischaemic heart disease. *Magnesium Research* 1, 1/2 (1988) 53-57
- 2 Abraham AS, Eylath U, Rosenman D, Meshulam Z, Brisk R: Lymphocyte and erythrocyte concentrations of potassium, magnesium and calcium in normal controls. *Magnesium* 4 (1985) 102-105
- 3 Abraham AS, Eylath U, Weinstein M, Czackes E: Serum magnesium levels in patients with acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 296 (1977) 862-863
- 4 Abraham AS, Rosenman D, Kramer M, Balkin J, Zion MM., Farbstein H, Eylath U: Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 147 (1987) 753-755
- 5 Abraham AS, Rosenman D, Meshulam Z, Balkin J, Zion MM, Eylath U: Serum, lymphocyte and erythrocyte potassium, magnesium and calcium concentrations and their relation to tachyarrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 81 (1986) 983-988
- 6 Abraham AS, Rosenman D, Zion MM, Eylath U: Lymphocyte potassium and magnesium concentrations as prognostic factors after acute myocardial infarction. *Cardiology* 75 (1988) 194-199
- 7 Antoni DH: Umschriebene Indikationen für Magnesium in der Kardiologie. *Fortschr Med* 108/10 (1990) 57-58
- 8 Babel S, Bhatnagar HNS, Bathnagar LK: Serum magnesium levels in cases of acute myocardial infarction and its prognostic significance. *J Assoc Physicians India* 31 (1983) 755-757
- 9 Bersohn MM, Shine KI, Sterman WD: Effect of increased magnesium on recovery from ischaemia in rat and rabbit hearts. *Am J Physiol* 242 (1982) h89-h93
- 10 Bertschat F, Ising H, Günther T: Beeinflussung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen durch Magnesiuminfusionen bei coronarer Herzerkrankung und akutem Herzinfarkt. *Intensivmedizin* 24 (1987) 310
- 11 Bertschat F, Ising H, Günther T, Jeremias A, Jeremias E: Changes in ionized magnesium and free fatty acids in serum after acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33 (1995) 553-558
- 12 Bertschat F; Ising H, Günther T, Sorgenfrei J, Wollitz M, Ibe K: Antiarrhythmic effects of magnesium infusions in patients with acute myocardial infarction. *Magnesium Bull* 11 (1989) 155-158
- 13 Bertschat F, Ising H, Rebentisch E, Günther T, Ibe K, Dolla T, Sorgenfrei J, Wollitz M: Magnesiuminfusionen bei akutem Myokardinfarkt: Auswirkungen auf Elektrolythomöostase und Arrhythmien. *Intensivmed* 27 (1990) 73-80

- 14 Beuckelmann DJ: Stellenwert von Magnesium beim akuten Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 85; Suppl 6 (1996) 129-134
- 15 Borchgrevink PC, Schie-Bergan A, Bakoy OE, Jynge P: Magnesium and reperfusion of ischemic rat heart as assessed by $(31)\text{P-NMR}$. *Am J Physiol* 256 (1989) H195-H204
- 16 Bigg RPC, Chia R: Magnesium deficiency. Role in arrhythmias complicating acute myocardial infarction? *Med J Aust* 1 (1981) 346-348
- 17 Ceremuzynski L; Jurgiel R; Kulakowski P; Gebalska J: Threatening arrhythmias in acute myocardial infarction are prevented by intravenous magnesium sulphate. *Am Heart J* 118 (1989) 1333-1334
- 18 Chadda KD: Serum, red blood cell and whole blood magnesium in patients with uncomplicated acute myocardial infarction. *Magnesium* 5 (1986) 76-84
- 19 Chang C, Varghese J, Dowhey J, Bloom S: Magnesium deficiency and myocardial infarct size in the dog. *J Am Coll Cardiol* 5 (1985) 2080-2089
- 20 Chipperfield B, Chipperfield JR: Heart muscle magnesium, potassium and zinc concentrations after sudden death from heart disease. *Lancet* 2 (1973) 293-296
- 21 Csapo G, Kalusche J: Konventionelle und intrakardiale Elektrokardiographie. Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski GmbH München-Gräfelfing, 1989, S. 139
- 22 Durlach J: Magnesium in der klinischen Praxis. Gustav Fischer Verlag Jena, 1992, S. 39, 50, 78, 96, 136, 143, 161, 203, 209, 219
- 23 Dyckner T: Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to arrhythmias. *Acta Med Scand* 207 (1980) 59-66
- 24 Dyckner T, Helmers C, Wester PO: Cardiac dysrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 216 (1984) 127-132
- 25 Dyckner T, Wester PO: Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am Heart J* 97 (1979) 12-18
- 26 Ebel H, Günther T: Magnesium- das zweithäufigste intrazelluläre Kation. *Med Klin* 75 (1980) 257-263
- 27 Elin RJ, Johnson EA: A method for determination of the magnesium content of blood mononuclear cells. *Magnesium* 1 (1982) 115-121
- 28 Feenders O, Dominick HC, Bachmann KD: Die Magnesiumkonzentration der Erythrozyten und des Plasmas im Kindesalter. *Dtsch med Wschr* 102 (1977) 1065-1067
- 29 Feierabend G, Ising H: Elektrolyte in Blut und Haaren von Infarktpatienten. *Schriftenr Ver Wasser-Boden-Lufthyg* 71 (1987) 191-195
- 30 Fischer PWF, Giroux A: Leucocyte magnesium concentration as an indicator of myocardial magnesium. *Nutr Rep Int* 26 (1982) 105-113

- 31 Geven WB, Vogels-Mentink GM, Willems JL, de Boo T, Lemmens W, Monnens LAH. Reference values of magnesium and potassium in mononuclear cells and erythrocytes of children. *Clin Chem* 36 (1990) 1323
- 32 Giesecke D, Weise M, Seidel D: Serum-Magnesium-Konzentration bei Myokardinfarkt. *Klin Wochenschr* 64 (1986) 1003-1012
- 33 Günther T, Ising H, Merker H. Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Magnesium-Mangel und Streß. *J Clin Chem Clin Biochem* 16 (1978) 293-297
- 34 Hansen O, Johansson BW, Gullberg B: Metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic responses to increased circulating adrenaline: effects of pretreatment with class 1 antiarrhythmics. *Angiology* 12 (1987) 990-1001
- 35 Hänze S: Störungen des Magnesiumhaushaltes. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornborstel H: *Innere Medizin in Praxis und Klinik Band 2*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1992, S. 6.41-6.46
- 36 Heggveit HA, Tanser P, Hunt B: Magnesium content of normal and ischemic human hearts. *Proc. 7th Int. Congr. of Clinical Pathologists, Montreal* 7 (1969) 53-56
- 37 Herzog WR, Schlossberg ML, MacMurdy KS, Edenbaum LR, Gerber MJ, Vogel RA, Serebruany VL: Timing of magnesium therapy affects experimental infarct size. *Circulation* 92 (1995) 2622-2626
- 38 Higham PD, Adams PC, Cassels Smith PC, Murray A, Campbell RWF: Does serum magnesium predict ventricular fibrillation following myocardial infarction? *Eur Heart J* 12 Abstract (Suppl) (1991) 401
- 39 Hochrein H, Kuschke HJ, Zaqqa Q, Fahl E: Das Verhalten der intracellulären Magnesiumkonzentration im Myokard bei Insuffizienz, Hypoxie und Kammerflimmern. *Klin Wschr* 45 (1967) 1093-1096
- 40 Horner SM: Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. *Circulation* 86/3 (1992) 774-779
- 41 Hunt BJ: The estimation of magnesium in plasma, muscle and bone by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 15 (1969) 979
- 42 Iseri LT, Alexander LC, Mc Caughey RS, Boyle AJ, Myers GB: Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. *Amer Heart J* 43 (1952) 215-227
- 43 Ising H, Bertschat F, Ibe K, Stoboy V, Goossen C, Hengst G: Stress-induced Ca/Mg shifts and vascular response in animals and men; comparison to electrolyte alterations in myocardial infarction patients. *Mag Bull* 8 (1986) 95-103
- 44 Ising H, Günther T, Bertschat F, Ibe K, Stoboy V, Heldman E: Alterations of electrolytes in serum and erythrocytes after myocardial infarction. *Magnesium* 6 (1987) 192-200
- 45 Ising H, Rebentisch E, Bertschat F, Günther T: Correlations between ventricular

- arrhythmias and electrolyte disturbances after myocardial infarction. *Magnesium Trace Elem* 9/4 (1990) 205-211
- 46 ISIS-4 (Fourth international study of infarct survival) Collaborative Group. A randomised factorial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345 (1995) 669-685
 - 47 Jeppesen BB: Magnesium status in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Magnesium* 5/2 (1985) 95-100
 - 48 Johnson CJ, Peterson DR, Smith EK: Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 32 (1979) 967-970
 - 49 Kafka H, Langevin L, Armstrong PW: Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med* 147 (1987) 465-469
 - 50 Krakau I, Pöppelmann U, Gülker H: Magnesium, Herzrhythmusstörungen und akuter Herzinfarkt. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer, 1995, S. 23
 - 51 Landmark K; Urdal P: Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction: Relationship to existing β -blockade and infarct size. *Angiology* (1993) 347-352
 - 52 Lüderitz B: Magnesium bei Herzinfarkt. *Dtsch med Wschr* 119 (1994) 1102-1103
 - 53 Luoma H, Aromaa A, Helminen S, Murtomaa H, Kiviluoto L, Punsar S, Knekt P: Risk of myocardial infarction in finnish men in relation to fluoride, magnesium, and calcium concentration in drinking water. *Acta Med Scand* 213 (1983) 171-176
 - 54 Manthey J, Opherk D, Stockins B, Kübler W: Magnesium im Serum bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Dtsch Med Wschr* 107 (1982) 732-735
 - 55 Meinertz T: Magnesium: Aktuelle Studien- kritische Wertung- Konsequenzen. *Z Kardiol* 85, Suppl 6 (1996) 147-151
 - 56 Morton BC, Nair RC, Smith FM, McKibbon TG, Poznanski WJ: Magnesium therapy in acute myocardial infarction- a double-blind study. *Magnesium* 3 (1984) 346-352
 - 57 Morton BC, Smith SM, Nair RC, McKibbon TG, Poznanski BJ: The clinical effects of magnesium sulphate treatment in acute myocardial infarction. *Magnesium Bull* 4 (1984) 133-136
 - 58 Pereira JN, Rabacal C, Laires MJ, Pereira T, Fernandes JS, Halpern MJ: Serum and red blood cell Mg levels in acute coronary events. *Magnesium* 7 (1988) 6-15
 - 59 Poche R: Pathologische Anatomie der Coronarinsuffizienz einschließlich des Herzinfarktes. In: Roskamm H, Reindell H (Hrsg): *Herzkrankheiten*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1989, S. 888

- 60 Pohl W, Mory P, Nürnberg M, Bayer P, Steinbach K: Serum magnesium, Serumkalium und Arrhythmieprofil bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. *Wien Klin Wochenschr* 105/6 (1993) 163-166
- 61 Rasmussen HS: Clinical intervention studies on magnesium in myocardial infarction. *Magnesium* 8 (1989) 316-325
- 62 Rasmussen HS, Aurup P, Hojberg S, Jensen EK, McNair P: Magnesium and acute myocardial infarction. Transient hypomagnesemia not induced by renal magnesium loss in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 146 (1986) 872-874
- 63 Rasmussen HS, Goransson L, Balslev S, McNair P, Aurup P: Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease, with and without acute myocardial infarction, uncovered by an intravenous loading test. *Eur J Clin Invest* 17 (1987) A 18
- 64 Rasmussen HS, Gronbaek M, Norregard P, Balslov S, McNair P: One-year death rate in 273 patients with suspected acute myocardial infarction, initially treated with intravenous magnesium or placebo. *Eur J Clin Invest* 17 (1987) A 18
- 65 Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, Backer V, Lindeneg O, Balslov S: Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* I (1986) 234-236
- 66 Reinhardt RA, Marx JJ, Broste SK, et al.: Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 17 (1991) 651-656
- 67 Riede K, Schaefer H: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1989, S. 489
- 68 Roskamm H: Coronarerkrankungen. In: Roskamm H, Reindell H (Hrsg): *Herzkrankheiten*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1989, S. 957, 958, 964-967, 976, 978, 986
- 69 Rostock K, Rostock G: Spezielle Probleme der Therapie von Herzrhythmusstörungen. In: Rostock K: *Herzrhythmusstörungen in Theorie und Praxis*. Akademie-Verlag Berlin, 1993, S. 839, 844
- 70 Rude RK: Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22/2 (1993) 377-395
- 71 Ryan MP: Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 19 (1993) 290-295
- 72 Sachs L: *Statistische Methoden*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg (usw.), 1993, S. 39
- 73 Saur PMM, Zielmann S, Roth ATP, Frank L, Warneke G, Radke A, Ensink FM, Kettler D: Untersuchung zur Diagnose eines Magnesiummangels bei Intensivpatienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31 (1996): 37-41
- 74 Shechter M, Hod H, Kaplinsky E, Rabinowitz B: Magnesium administration in patients with acute myocardial infarction who are not candidates for thrombolytic therapy. *Eur*

- 75 Shechter M, Hod H, Marks N, Behar S, Kaplinsky E, Rabinowitz B: Beneficial effect of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 66 (1990) 271-274
- 76 Smith LF, Heagerty AM, Bing RF, Barnett DB: Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *Int J Cardiol* 12 (1986) 175-183
- 77 Speich M, Bousquet B, Nicolas G: Concentrations of magnesium, calcium, potassium, and sodium in human heart muscle after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 26/12 (1980) 1622-1625
- 78 Speich M, Bousquet B, Nicolas G: Reference values for ionized, complexed, and protein-bound plasma magnesium in men and women. *Clin Chem* 27/2 (1981) 246-248
- 79 Speich M, Chappuis P, Robinet N, Gelot S, Arnaud P, Nguyen VG, Nicolas G, Rousselet F: Se, Zn, Mg, Ca, K, cholesterol, and creatine kinase concentrations in men during the 12 days after an acute myocardial infarction. *Clin Chem* 33/1 (1987) 21-23
- 80 Speich M, Gelot S, Arnaud P, Nicolas G: Changes in magnesium, zinc, calcium, potassium, cholesterol, and creatine kinase concentrations in patients from pre-infarction syndrome to fatal myocardial infarction. *Clin Chem* 34/10 (1988) 1083-2086
- 81 Speich M, Gelot S, Auget JL: Plasma and erythrocyte magnesium, calcium, zinc, copper, phosphorus and cholesterol in a population of 1050 healthy adults- new statistical approach and interpretations. *Mag Bull* 17/2 (1995) 62-69
- 82 Speich M, Gelot S, Robinet N, Arnaud P, Nicolas G: Changes in magnesium, zinc and calcium in men and women after an acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 168 (1987) 19-26
- 83 Speich M, Gelot S, Robinet N, Arnaud P, Van Goc N: Movements of magnesium, zinc, calcium, potassium, cholesterol and creatine kinase in men and women during the twelve days following acute myocardial infarction. Correlation and regression studies. *Mag Bull* 10 (1988) 2-8
- 84 Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1995. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1995, S. 438
- 85 Tan IK; Chua KS, Toh AK: Serum magnesium, copper, and zinc concentrations in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Analysis* 6 (1992) 324-328
- 86 Tanabe K, Noda K, Mikawa T, Murayama M, Sugi J: Magnesium content of erythrocytes in patients with vasospastic angina. *Cardiovasc Drug Ther* 5 (1991) 677-680
- 87 Thiele R, Hildebrandt T, Winnefeld K, Dawczynski H, Pfeifer R, Pleißner J: Komplikationen des akuten Herzinfarktes in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit oraler Magnesiumtherapie. *Mag Bull* 17/1 (1995) 9-16
- 88 Thiele R, Hildebrandt T, Winnefeld K, Pleißner J, Pfeifer R, Dawczynski H: Untersuchungen zur Resorption von Magnesium bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. *Mag Bull*

16/2 (1994) 71-76

- 89 Thiele R, Schuffenhauer M, Dawczynski H, Winnefeld K: Magnesiumspiegel im Serum und in den Erythrozyten bei Patienten mit chronisch koronarer Herzkrankheit ohne Herzinfarkt. *Z Gesamte inn Med* 45 (1990) 685- 686
- 90 Tovey JA, Sundar AS, Ikram S, Smith S, Penny WJ: Human cardiac muscle magnesium and potassium concentrations: can skeletal muscle, mononuclear blood cells, erythrocyte and plasma concentrations provide a surrogate measure? *Ann Clin Biochem* 29 (Pt 4) (1992) 461-462
- 91 Trampisch HJ, Windeler J, Ehle B, Lange S: *Medizinische Statistik*. Springer, Berlin, Heidelberg (usw.), 1997, S. 59-60
- 92 Tsutsui M, Shimokawa H, Matsui K: Erythrocyte magnesium concentrations in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 12 Abstract (Suppl) (1991) 401
- 93 Tsutsui M, Shimokawa H, Yoshihara S, Sobashima A, Hayashida K, Higuchi S, Yamamoto K, Matsuguchi T, Okamatsu S: Intracellular magnesium deficiency in acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 34(4) (1993) 391-401
- 94 Turlapaty PDMV, Altura BM: Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 208 (1980) 198-200
- 95 Wehr M: *Praktische Elektrokardiographie und Elektrophysiologie des Herzens*. Gustav Fischer, Stuttgart New York, 1988, S. 51
- 96 Wink, K: *Die Bedeutung des Magnesiums für die Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen*. Gustav Fischer, Stuttgart; Jena; New York, 1995, S. 6
- 97 Woods KL: Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmac* 32 (1991) 3-10
- 98 Woods KL: More on intravenous Mg²⁺ and the unstable coronary artery. *Eur Heart J* 18 (1997) 1202-1203
- 99 Woods KL, Fletcher S: Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester intravenous magnesium Intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 339 (1994), 816-819
- 100 Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y: Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: Results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 339/8809 (1992) 1553-1558
- 101 Zehender M: Magnesium als antiarrhythmisches Therapieprinzip bei supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen. *Kardiologie* 85 (1996) 135-145

8 Thesen

1. Erythrozytenmagnesiumgehalt und Serummagnesiumspiegel sind bei Bestimmung innerhalb von 24 Stunden und 48 bis 72 Stunden nach Beginn eines Myokardinfarktes konstant.
2. Erythrozytenmagnesiumgehalt und Serummagnesiumspiegel von Patienten mit akutem Myokardinfarkt unterscheiden sich am Infarkttag und 48 bis 72 Stunden nach Infarktbeginn nicht von dem gesunder Personen.
3. Die Infarktgröße ist unabhängig von der Höhe des Serummagnesiumspiegels am Infarkttag und am zweiten Tag nach Infarkt.
4. Der Erythrozytenmagnesiumgehalt von Patienten mit geringerer Infarktausdehnung ist umso niedriger, je ausgedehnter der Myokardinfarkt ist. Patienten mit mittlerer Infarktgröße weisen umso höhere Erythrozytenmagnesiumgehalte auf, je ausgedehnter der Infarkt ist.
5. Der Serummagnesiumspiegel von Infarktpatienten unterliegt keinen altersabhängigen Schwankungen.
6. Bis zum Alter von 60 bzw. 61 Jahren sind die Erythrozytenmagnesiumgehalte männlicher Infarktpatienten am Infarkttag und am zweiten Tag nach Infarkt umso niedriger, je älter die Patienten sind. Männer mit akutem Myokardinfarkt im Alter von 60 bzw. 61 Jahren weisen am Infarkttag bzw. am zweiten Tag nach dem Ereignis mit steigendem Alter höhere Erythrozytenmagnesiumgehalte auf.
7. Serummagnesiumspiegel und Erythrozytenmagnesiumgehalt am Infarkttag und am zweiten Tag nach dem Ereignis werden nicht von der Lokalisation des Myokardinfarktes beeinflusst.
8. Bei Patienten mit einem Serummagnesiumspiegel $> 0,8$ mmol/l am Infarkttag treten häufiger SA-Blockierungen als bei den anderen Infarktpatienten auf.
9. Am zweiten Tag nach dem Herzinfarkt tritt bei Patienten mit einem Erythrozytenmagnesiumspiegel $\geq 2,4$ mmol/l häufiger Vorhofflimmern oder -flattern als bei den übrigen Infarktpatienten auf.

Lebenslauf

Vor- und Zuname	Anne Koch, geb. Gneipel
geboren am	12. 05. 1963
Geburtsort	Dresden
Staatsangehörigkeit	Bundesrepublik Deutschland
Nationalität	deutsch
Adresse	Clara-Zetkin-Str. 10 06217 Merseburg
Telefon	0 34 61/50 12 04
Schulbildung	1969 - 1977 Oberschule Mulda 1977 - 1981 Erweiterte Oberschule Brand-Erbisdorf
Schulabschluß	Abitur 03 .07. 1981
Vorpraktikum	01. 09. 1981 – 31. 08. 1984 Pflegeheim Lichtenberg
Studium	September 1984- 31. 08. 1990 an der Karl-Marx-Universität Leipzig Fachrichtung Humanmedizin
Diplom	31. 08. 1990, Prädikat "sehr gut"
Beruflicher Werdegang	01.09.1981 – 31.08.1984 Tätigkeit im Pflegeheim Lichtenberg als Hilfsschwester seit dem 01.09.1990 Ausbildungsassistentin für Innere Medizin am Klinikum Merseburg

Ich versichere, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle genannt.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beraterdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit sind nicht erfolgt.

Durch den Antragsteller wurden keine früheren Promotionsversuche unternommen.

Anne Koch

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die erwiesene Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Hagert sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Beyer für die umfangreiche Unterstützung im Rahmen der Labordiagnostik, ohne die die Durchführung der Studien nicht möglich gewesen wäre.