

# Herzinsuffizienz – hat Magnesium eine klinische Bedeutung?

## Einleitung

Durch die zunehmende Lebenserwartung und Verbesserung der Überlebenschancen insbesondere akuter ischämischer Herzerkrankungen wird die Diagnose einer Herzinsuffizienz immer häufiger gestellt. Die Herzinsuffizienz wird also ein Problem, das die Medizin in Zukunft zunehmend beschäftigen wird.

Die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz konnte durch die pharmakologische Therapie zwar verbessert werden, jedoch lassen sich dadurch noch keine altersentsprechenden Lebenserwartungen erreichen (1)

Häufig tritt bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Tod durch Herzrhythmusstörungen und plötzlich ein.

Hier können Zusammenhänge mit Elektrolytdisbalancen bestehen. Es ist daher wichtig, auch die klinische Bedeutung des Magnesiums für die Herzinsuffizienz zu untersuchen. Entsprechende epidemiologische, tierexperimentelle, pathophysiologische und klinische Studien sind durchgeführt worden.

## Epidemiologie

Bereits seit Mitte des 20. Jahrhunderts ist bekannt, daß ein Zusammenhang zwischen dem Mg-Gehalt von Wasser und Boden und kardiovaskulären Erkrankungen besteht. Je niedriger die Mg-Konzentration war, desto höher war die Inzidenz dieser Krankheiten.

In Südafrika zeigte sich unter der weißen Bevölkerung eine negative Korrelation zwischen dem Auftreten des Todes durch eine ischämische Herzkrankheit und dem Mg-Gehalt im Trinkwasser (2). Dieser korrelierte auch mit der Verminderung des Mg-Gehalts im Herzmuskel.

In China konnte man feststellen, daß in Gebieten, in denen die Landwirtschaft dominiert, bei den Bewohnern die Blutdruckwerte niedriger und die Prävalenz von Hypertonien weniger häufig war als in Gebieten mit weniger landwirtschaftlicher Nutzung (3) Als Prädiktor für die Hypertonie erwies sich der Ca/Mg-Quotient im Urin.

In der ARIC-Studie (4) an 13 922 mittelalterlichen Erwachsenen ergaben sich Hinweise, daß das Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung mit niedrigen Serum-Mg-Werten steigt. Hypertonien und die koronare oder ischämische Herzerkrankung sind heute die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz.

Die Prognose wurde in erster Linie durch das Auftreten gefährlicher und tödlich verlaufender Herzrhythmusstörungen bestimmt. Auch die Framingham-Studie (5) zeigte, daß bei niedrigen Mg-Werten im Serum eine höhere Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien besteht.

## Tierexperimentelle Untersuchungen

Im Tierversuch konnte man bei einem Mg-Mangel einen Verlust der Cristae, Schwellungen und Vakuolisierung der Mitochondrien und Nekrosen des Myokards feststellen (6). Die kardiotoxischen Veränderungen waren unter Adrenalin ausgeprägter.

## Pathophysiologie

Zell- und membranphysiologisch führte ein Mg-Mangel zu einer Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{++}$ - und Verminderung der intrazellulären  $K^{+}$ -Konzentration. Die Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{++}$ -Konzentration könnte im Myokard zu einer Nekrose und die verminderte  $K^{+}$ -Konzentration zu elektrischer Instabilität und damit zur Bildung von Herzrhythmusstörungen beitragen.

Mg-Mangel führt aber auch zu einer erhöhten Plättchenaktivität, und es hat sich gezeigt, daß Magnesium die durch verschiedene Faktoren stimulierte Aggregation der Plättchen hemmen kann (Hemmung der Thromboxan- und Stimulation der Prostaglandin 2-Synthese (7). Gerade bei einer Herzinsuffizienz kann es durch die Kompensationsmechanismen mit verstärkter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems über renale Verluste zu Hypokaliämie und –magnesiämie kommen (8). Dieser Elektrolytverlust wird noch gefördert, wenn -wie üblich- die Patienten mit Schleifendiuretika behandelt werden (9). Man konnte eine direkte Korrelation zwischen der Thiaziddosis und dem Ausmaß der Hypomagnesiämie feststellen (10).

### Klinik

Patienten mit einer Herzinsuffizienz wiesen in 7 bis 37% eine Hypomagnesiämie auf ( 11, 12, 13). In der MRFIT-Studie (14) lagen bei den Patienten, die wegen einer Hypertonie mit Diuretika behandelt wurden, in 15% niedrige Serum-Mg-Werte vor.

Diese Hypomagnesiämie besteht auch, wenn keine Therapie mit Diuretika oder Digitalis erfolgte. Ursächlich kann dafür ein sekundärer Hyperaldosteronismus in Frage kommen. Es ergaben sich Hinweise dafür, daß die Ausprägung der Hypomagnesiämie mit der Prognose korreliert (13).

So war die Prognose bei Herzinsuffizienz-Patienten umso schlechter, je niedriger die Mg-Werte im Serum lagen. Dabei muß offen bleiben, ob die Hypomagnesiämie lediglich ein Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz oder ein pathogenetischer Faktor ist. Somit dienen die Mg-Werte auch zur Einschätzung der Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Jedoch unabhängig von dem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob Magnesium für die Therapie der Herzinsuffizienz von klinischer Bedeutung ist.

### Therapie

Es bestehen Hinweise dafür, daß durch die Therapie der Herzinsuffizienz mit Magnesium Herzrhythmusstörungen vermindert werden können (15) und somit evtl. auch die Symptomatik verbessert wird. Ob sich jedoch durch die Behandlung mit Magnesium bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Prognose verbessern läßt, ist bisher nicht untersucht.

Hinweise für eine eventuelle günstige therapeutische Wirksamkeit von Magnesium für Patienten mit einer Herzinsuffizienz können nur Studien entnommen werden, in denen Patienten mit akutem Myokardinfarkt randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert mit Magnesium behandelt wurden. Die Frage ist, ob Magnesium bei diesen Patienten eine Herzinsuffizienz vermeiden oder bessern kann.

So war in der Studie von Morton et al. ( 16 ) mit 76 Patienten die Infarktgröße (Messung der CKMB) in der Mg-Gruppe geringer als unter Plazebo, ein evtl. Hinweis auf eine günstige Wirkung für Patienten mit der Gefahr der Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

Als Hinweis auf eine günstige Wirkung von Magnesium bei der Herzinsuffizienz kann auch die Studie von Rasmussen et al. ( 17 ) an 270 Patienten gelten, in der nur ein Patient in der Mg-Gruppe am kardiogenen Schock verstarb, während es in der Plazebogruppe 7 Patienten waren. In der Studie von Smith et al. ( 18 ) an 400 Patienten verstarben hingegen gleich viele Patienten in der Mg- und Plazebo-Gruppe an einem kardiogenen Schock.

Auch in der Studie von Abraham et al. ( 19 ) an 94 Patienten verstarben gleich viele Patienten in der Mg- und Plazebo-Gruppe an einem kardiogenen Schock, während in der Studie von Shechter et al. (20) bei 115 Patienten weniger Patienten in der Mg-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe an einem kardiogenen Schock verstarben.

In der Studie von Feldstedt et al. (21) war die Gesamt-Mortalität in der Mg-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe.

In der 2. Leicester Intravenous Magnesium-Intervention (LIMIT-2) –Studie (22), der bis 1992 größten Studie an 2316 Patienten, waren hingegen die klinischen und röntgenologischen Zeichen der Linksherzinsuffizienz in der Mg-Gruppe um über 20% weniger häufig ausgebildet als in der Placebo-Gruppe.

In der bisher größten Studie, der ISIS-4-Studie (23) an 58 050 Patienten war die 35-Tages-Mortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz 16,2% bzw. 14,3% in der Mg- und Kontrollgruppe, während bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz keine Unterschiede bestanden (6,3% / 6,1%), wobei an den Tagen 0 und 1 eine Herzinsuffizienz mit 10,8% in der Mg-Gruppe häufiger war als in der Placebo-Gruppe (9,4%), während an den Tagen 2 – 35 keine Unterschiede bestanden (7,0% / 7,1%).

Es liegen somit keine Studien vor, in denen primär Patienten mit Herzinsuffizienz hinsichtlich der Therapie mit Magnesium untersucht wurden. Die Studien mit Myokardinfarkt-Patienten ergeben nur Hinweise auf einen Einfluß des Magnesiums auf den eventuellen Verlauf einer Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich und lassen nicht den Schluß zu, daß sich Magnesium bei Patienten mit Herzinsuffizienz günstig auswirkt. Entsprechende kontrollierte Studien mit Herzinsuffizienz-Patienten sind zur Abklärung der Frage des therapeutischen Einflusses von Magnesium auf die Herzinsuffizienz erforderlich.

### Schlußfolgerung

Obwohl Zusammenhänge zwischen dem Magnesiumstoffwechsel und der Herzinsuffizienz bestehen, die es wahrscheinlich machen, daß der Grad einer Hypomagnesiämie ein Marker für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz ist, bestehen bis jetzt keine pivotalen Studien, die eine therapeutische Wirksamkeit bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz belegen.

### Zusammenfassung

- Die Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, das wegen seiner Zunahme an Bedeutung gewinnt.
- Epidemiologische Untersuchungen machen einen Zusammenhang zwischen der Störung des Mg-Stoffwechsels und dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz wahrscheinlich.
- Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß es unter Mg-Mangel zu strukturellen Myokardveränderungen kommen kann.
- Pathophysiologisch könnte dafür eine Erhöhung der intrazellulären Ca<sup>++</sup>- und Erniedrigung der intrazellulären K<sup>+</sup>-Konzentration verantwortlich sein.
- Klinisch besteht häufig bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine Hypomagnesiämie, wobei der Grad der Hypomagnesiämie als Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz dienen kann.
- Therapeutisch liegen bisher keine Studien vor, die eine Wirksamkeit von Magnesium bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz belegen.
- Weitere Studien mit Herzinsuffizienz-Patienten zum Nachweis der Wirksamkeit von Magnesium sind erforderlich.

## Literatur

- 1.) Wink K: Reduktion der Mortalität bei der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zur Sterblichkeit der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland Herz/Kreislauf 2000; 32: 212-16
- 2.) Leary WP: Content of magnesium in drinking water and deaths from ischaemic heart disease in white South Africans. Magnesium 1986; 5: 150-3
- 3.) Lai SH, Tang YC, He WL et al.: Urinary electrolytes and blood pressure in three Yi farmer populations. Hypertension 1989; 13:22-30
- 4.) Liao F, Folsom AR, Brancati FL: Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Amer.Heart J. 1998; 136: 480-90
- 5.)Tsuji H, Venditti FJ Jr., Evans JC et al.: The Associations of Levels of Serum Potassium and Magnesium with Ventricular Premature Complexes (the Framingham Study). Am J.Cardiol 1994; 74: 232-235
- 6.) Seelig M: Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestation – magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion Amer J Cardiol 1989; 63: 4G-21G
- 7.) Abbot L, Nadler J, Rude RK: Magnesium deficiency in alcoholism: possible contribution to osteoporosis and cardiovascular disease in alcoholics. Alcoholism: Clinical & Experimental Research 1994; 18: 1076-82
- 8.) Birgersdotter-Green U, Rosenquist M, Ryden L: Effect of congestive heart failure treatment on incidence and prognosis of ventricular tachyarrhythmias. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 Suppl 6: S53-8
- 9.) Altura BM, Altura BT: Biochemistry and pathophysiology of congestive heart failure: is there a role for magnesium? Magnesium 1986; 5: 134-43
- 10.) Hollifield JW: Electrolyte disarray and cardiovascular disease. Amer J Cardiol 1989; 63: 21B-26B
- 11.)Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Arch.Intern.Med.1987; 147: 465-9.
- 12.)Wester PO, Dyckner T.Intracellular electrolytes in cardiac failure. Acta Med.Scand.1986; 707 (suppl.)33 – 6.
- 13.)Gottlieb St S, Baruch L, Kukin KL et al. Prognostic Importance of the Serum Magnesium Concentration in Patients with Congestive Heart Failure. J.Am Coll. Cardiol. 1990; 16: 827-31
- 14.) Kuller L, Farrier N, Caggiula A.: Relationship of diuretic therapy and serum magnesium levels among participants in the multiple Risk Factor Intervention Trial Amer.J.Epidemiol 1985; 122: 1045-59

- 15.) Sueta CA, Clarke SW, Dunlap St H et al.: Effect of Intravenous Magnesium on Ventricular Arrhythmia in Patients with Heart Failure  
J AmerCollCardiol 1992; 19: 253A
- 16.) Morton BC, Nair RC, Smith FM et al.: Magnesium Therapy in Acute Myocardial Infarction .  
A double blind Study. Magnesium 1984; 3: 346-352
- 17.) Rasmussen HS, Groenbaek C, Cinton C et al. One-Year Death Rate in 270 Patients with suspected acute Myocardial Infarction , initially treated with intravenous Magnesium or Placebo.  
Clin.Cardiol.1988; 11: 377-381
- 18.) Smith LF, Heagerty AM, Bing RF and Barnett DB. Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. Internat.J.Cardiol.1986; 12: 175-180
- 19.) Abraham SA, Rosenmann D, Kramer M et al. Magnesium in the Prevention of lethal Arrhythmias in Acute Myocardial Infarction. Arch.Intern.Med.1987; 147: 753 –55
- 20.) Shechter M, Hod H, Marks N et al. Beneficial Effect of Magnesium Sulfate in Acute Myocardial Infarction. Amer.J.Cardiol. 1990; 66: 271-74
- 21.) Feldstedt M, Boesgaard S, Bouchelouche P et al. Magnesium Substitution in acute ischaemic heart syndromes. Europ.Heart J.1991; 12: 1215 – 18
- 22.) Woods KL, Fletcher S, Roffe Ch, Haider Y. Intravenös verabreichtes Magnesiumsulfat bei Verdacht auf akuten Myokardinfarkt: Ergebnisse des zweiten Leicester Intravenous Magnesium Trial (LIMIT 2). Lancet 1992; 339: 1553 – 58
- 23.) ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669 – 694