

Die Therapie von supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen mit Magnesium

D. H. Antoni, M. Engel und N. Gumpel

Zusammenfassung

Die Therapie von Herzrhythmusstörungen stellt den praktisch tätigen Arzt immer wieder vor erhebliche Probleme, da sowohl supraventrikuläre wie auch ventrikuläre Arrhythmien insbesondere bei kardialen Problempatienten (Kardiomyopathien, Vitien, koronare Herzerkrankung) schwer beeinflussbar sein können. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die potentielle arrhythmogene Wirkung von differenten antiarrhythmischen Substanzen, die in der Literatur zwischen 8 und 25 % angegeben wird [16, 14]. Diese Situation zwingt dazu, einerseits ein möglichst ideales, „nebenwirkungsfreies“ Antiarrhythmikum zu suchen, andererseits müssen sämtliche Möglichkeiten ausgeschöpft werden, Rhythmusstörungen zu beeinflussen, ohne potentiell nebenwirkungsträchtige Substanzen verwenden zu müssen. Nachdem in der Literatur immer wieder auf die zum Teil überraschende Wirksamkeit von Magnesiumsalzen bei kardialen Arrhythmien hingewiesen worden war, stellt sich natürlich die Frage nach der Wertigkeit einer „antiarrhythmischen Therapie“ mit Magnesium in der praktischen Kardiologie.

Wohl unbestritten ist der direkte antiarrhythmische Effekt von Magnesium bei Herzrhythmusstörungen in Magnesiummangelsituationen: kaum untersucht ist bisher jedoch die Wirksamkeit von Magnesium bei kardialen Arrhythmien ohne nachweisbares Magnesiumdefizit.

Summary

The treatment of cardiac dysrhythmias remains often a critical issue in clinical practice, since supraventricular as well as ventricular rhythm disturbances — in particular in patients suffering from underlying cardiac diseases such as cardiomyopathies, valvular diseases or coronary heart disease — are quite often disappointing. Moreover, the potential for arrhythmogenicity of antiarrhythmic drugs, quotes as a 8–25 % risk from the literature [16, 14], causes a substantial challenge. Ideally, the profile of an anti-arrhythmic drug should combine the absence of side-effects with the potential of favourably influencing cardiac rhythm disturbances both in the short- and in the long-term. The description of anti-arrhythmic properties of intravenous Mg has led to consider orally supplied Mg-salts as possibly beneficial to the management of cardiac dysrhythmias in an outpatient cardiology setting. Whereas the efficacy of orally supplied Mg-salts is accepted for treating arrhythmias in proven Mg-depleted states, the efficacy of this treatment in the absence of pre-existing overt Mg-depletion has not been elucidated as yet.

Résumé

Le traitement des troubles du rythme cardiaque expose le praticien à des problèmes difficiles, dans la mesure où ces troubles du rythme, tant supraventriculaires que ventriculaires, et en particulier chez les sujets porteurs d'une cardiopathie sous-jacente (cardiomyopathies, vices valvulaires, maladie coronarienne) s'avèrent souvent peu influencés. En outre, les propriétés pro-arythmogènes des anti-arythmiques usuels, dont le risque est de 8–25 % selon la littérature [16, 14], causent un problème supplémentaire. Idéalement, le profil d'un anti-arythmique devrait associer à une efficacité établie une absence d'effets secondaires, dans le cadre du traitement des troubles du rythme cardiaque à court et à long terme. La mise en évidence des propriétés anti-arythmiques du Mg en administration intra-veineuse a conduit à considérer l'intérêt de l'administration de sels de Mg par voie orale dans cette indication, en pratique cardiologique ambulatoire. Si l'efficacité de cette application orale de sels de Mg est acceptée dans le traitement d'arythmies survenant dans un contexte de déplétion démontrée en Mg, son efficacité en l'absence d'un déficit préalable franc en Mg n'a pas fait à ce jour l'objet d'études systématiques.

Einleitung

Seit den Untersuchungen über die antiarrhythmischen Effekte von intravenös applizierten Magnesiumsalzen bei digitalisinduzierten Arrhythmien [19] erschienen verschiedene Veröffentlichungen zur intra-

venösen Magnesiumbehandlung, speziell beim akuten Myokardinfarkt [15, 17]. Natürlich sind besonders klinische Zustände, die mit Magnesiummangel verbunden sind, mit einer höheren Frequenz an kardialen Arrhythmien assoziiert, sogar mit dem plötzlichen Herztod [6, 13]. Dyckner [7] stellte bei einer Untersuchung von 342 Patienten mit akutem Myokardinfarkt fest, daß die

Inzidenz von ventrikulären Extrasystolen, Kammertachykardien und Kammerflimmern sowie Vorhofflimmern und supraventrikulären Tachykardien signifikant häufiger bei Hypomagnesämien auftraten. Die intravenöse Supplementation von Magnesium bei Patienten mit intrazellulärem Magnesiumdefizit kann die Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen signifikant reduzieren

Anschrift der Verfasser: Dr. med. *Diethmar Antoni*, Med. Klinik I, Städtisches Klinikum München-Bogenhausen, Englschalkinger Straße 77, D-8000 München 81/FRG

[8]. In verschiedenen anderen Untersuchungen wurde außerdem gezeigt, daß bei ventrikulären Lidocain-resistenten Tachykardien, bei multifokalen Verhoftachykardien, bei paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien und insbesondere bei „Torsades de pointes“ offensichtlich eine Wirksamkeit von intravenösen Magnesiumgaben erwartet werden kann, insbesondere, wenn ein Magnesiummangel vorliegt [3, 11, 9, 4].

Da die Effektivität einer intravenösen Magnesiumbehandlung in der Literatur bisher allerdings nicht systematisch — z. B. in Form einer doppelblinden randomisierten Untersuchung — untersucht worden war, haben wir zum einen eine prospektive offene und randomisierte Untersuchung zur Wirksamkeit hochdosierter intravenöser Therapie mit Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid-Trihydrat bei supraventrikulären Herzrhythmusstörungen begonnen, — zum anderen haben wir eine prospektive randomisierte doppelblinde Untersuchung zur Wirksamkeit hochdosierter oraler Magnesiumbehandlung bei chronischen ventrikulären Herzrhythmusstörungen begonnen. Im Folgenden soll über die ersten Ergebnisse dieser beiden Untersuchungen unterrichtet werden.

Wirkung von Magnesium bei chronischer ventrikulärer Extrasystolie

Methodik

In einem randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Untersuchungsprotokoll wurden bisher 18 Patienten (9 Männer) mit einem mittleren Alter von 67,4 Jahren (34–78 Jahre) untersucht. Alle Patienten wurden rhythmologisch wiederholt mittels 24-Stunden-EKGs (Reynolds Pathfinder II) untersucht. An Grunderkrankungen lagen 9mal eine koronare Herzerkrankung, 4mal eine dilatative Herzmuskelerkrankung, 4mal ein Klappenfehler und 1mal eine hypertensi-

ve Herzerkrankung vor. Alle Patienten wiesen eine chronische ventrikuläre Extrasystolie auf, 14mal Lown IV b, 4mal Lown IV a. Antiarrhythmika, Betablocker oder Kalziumantagonisten (mit Ausnahme von Nifedipin) waren nicht zugelassen. Patienten mit lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen wurden von der Studie ausgeschlossen; geeignete Patienten wurden über das Studienprotokoll aufgeklärt und mußten schriftlich ihr Einverständnis erklären.

Es wurden 2 Gruppen gebildet: Gruppe I erhielt 60 mval Magnesium (Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid-Trihydrat in Form von Magnesiocard-Beutel) oral pro Tag (3x2 Beutel) über 8 Tage; Gruppe II erhielt Plazebo. Alle 2 Tage erfolgten Messungen der Plasmaelektrolyte.

Ergebnisse

Unter der hochdosierten oralen Magnesiumtherapie stiegen die Plasma-Magnesium-Werte vom Tag 0 ($0,83 \pm 0,11$ mmol/l) bis zum Tag 4 signifikant auf $0,95 \pm 0,12$ mmol/l an (Abb. 1). Die Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolen nahm in Gruppe I bei 8 von 10 Patienten ab, 2 Patienten wiesen lediglich einen minimalen Anstieg auf. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten der Gruppe II einen Anstieg der Extrasystolenhäufigkeit in 5 von 8 Patienten, nur in 3 Patienten trat eine Abnahme auf.

Die Abb. 2 zeigt die prozentuale Zu- oder Abnahme der Extrasystolenhäufigkeit am 8. Tag der Behandlungsphase im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie. In der hochdosiert mit Magnesium behandelten Gruppe I zeigten 6 Patienten eine Reduktion der Extrasystolenhäufigkeit von über 75 % 1 Patient wies eine Abnahme von ca. 60 % auf, 1 Patient änderte sich nicht und 2 Patienten wiesen einen minimalen Anstieg von weniger als 10 % auf. In der Kontrollgruppe (Gruppe II) wiesen demgegenüber 5 Patienten einen Anstieg der Extrasystolenhäufigkeit von 100–170 % auf, lediglich 2 Patienten wiesen eine Reduktion der Extrasystolenhäufigkeit um 75 % oder mehr auf. Die Wirkung der Magnesiumbehandlung auf die Komplexität der ventrikulären Herzrhythmusstörungen wird durch die Änderungen der Lown-Klassifikation beleuchtet: In der Gruppe I verminderten von den ursprünglich 9 Patienten mit Lown IV b 5 Patienten ihren Schweregrad auf IV a, einer auf III a, einer auf II, 2 blieben unverändert; ein Patient, der anfänglich in der Klasse IV a war, blieb ebenfalls unverändert. In der Kontrollgruppe II verblieben demgegenüber 6 Patienten in ihrer Lown-Gruppierung (4 in IV b, 2 in IV a), einer verschlechterte sich von IV a nach IV b, einer verbesserte sich IV b nach III b.

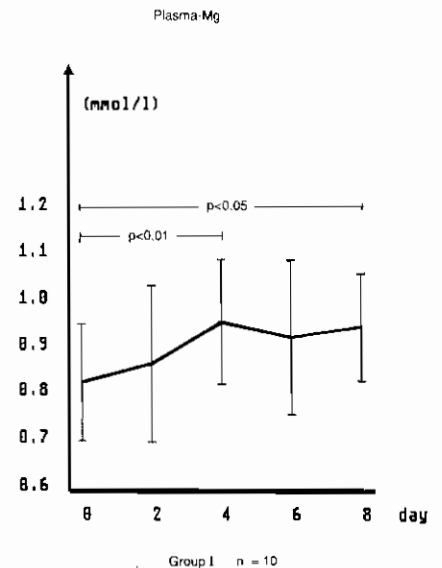


Abb. 1: Verhalten der Magnesium-Plasmawerte in Gruppe I

figkeit von 100–170 % auf, lediglich 2 Patienten wiesen eine Reduktion der Extrasystolenhäufigkeit um 75 % oder mehr auf. Die Wirkung der Magnesiumbehandlung auf die Komplexität der ventrikulären Herzrhythmusstörungen wird durch die Änderungen der Lown-Klassifikation beleuchtet: In der Gruppe I verminderten von den ursprünglich 9 Patienten mit Lown IV b 5 Patienten ihren Schweregrad auf IV a, einer auf III a, einer auf II, 2 blieben unverändert; ein Patient, der anfänglich in der Klasse IV a war, blieb ebenfalls unverändert. In der Kontrollgruppe II verblieben demgegenüber 6 Patienten in ihrer Lown-Gruppierung (4 in IV b, 2 in IV a), einer verschlechterte sich von IV a nach IV b, einer verbesserte sich IV b nach III b.

Wirkung von Magnesium bei supraventrikulären Rhythmusstörungen

Methodik

In einem offenen randomisierten Untersuchungsprotokoll wurden Patienten, die wegen akut aufgetre-

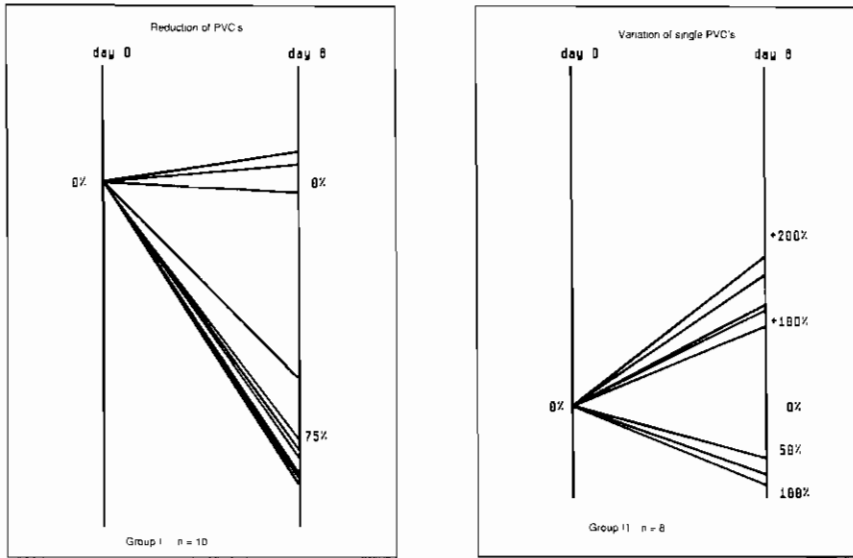


Abb. 2: Änderung der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen im 24-Std.-EKG

tener supraventrikulärer Tachykardien auf der Intensivstation unseres Krankenhauses zur Aufnahme kamen, untersucht. Es wurden 3 Gruppen gebildet: Die Patienten in Gruppe I (n = 13) erhielten eine langsame Bolusinjektion von 6–12 mval Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid-Tryhydrat (Magnesiocard) über mindestens 10 Minuten; in Gruppe II (n = 17) wurde eine schnelle Bolusinjektion von 18 mval Magnesiocard vorgenommen, wobei pro Ampulle (6 mval) eine maximale Injektionsdauer von 2 Minuten vorgeschrieben war; anschließend erhielten die Patienten eine zusätzliche Infusion von 20 mval pro Stunde über insgesamt 2 Stunden; in Gruppe III (n = 16) wurde eine intravenöse Bolusapplikation von 5–10 mg Verapamil durchgeführt. Oberflächen-EKG, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Druck sowie in einem Teil der Patienten die Plasma-Kalium- und Magnesiumspiegel wurden zu den Zeitpunkten 0, 10 Minuten und 30 Minuten bestimmt.

Ergebnisse

Erwartungsgemäß zeigte Gruppe III die stärkste Frequenzreduktion (Abb. 3) von einer mittleren Frequenz von $145,2 \pm 7,6/\text{min.}$ auf $110,6$

$\pm 3,3/\text{min.}$ ($P < 0,01$) nach 10 Minuten; der 30-Minuten-Meßwert zeigt einen Wiederanstieg der Frequenz auf $102,2 \pm 5,8/\text{min.}$ (Mittelwerte \pm SEM).

In der Gruppe I mit langsamer Bolusinjektion von Magnesium findet sich eine statistisch nicht signifikante geringe Frequenzreduktion von $134,2 \pm 5,91$ auf $128,5 \pm 4,3/\text{min.}$ nach 10 Minuten. In Gruppe II mit rascher und hoher Bolusinjektion von Magnesium einschließlich folgender Magnesiuminfusion findet sich eine statistisch signifikante Frequenzreduktion nach 10 Minuten

von $137,6 \pm 4,1$ auf $127,3 \pm 4,8/\text{min.}$, wobei diese Frequenzreduktion bis 30 Minuten konstant erhalten bleibt ($126,7 \pm 5,1/\text{min.}$). Hier findet sich also kein Wiederanstieg der Frequenz nach 30 Minuten.

Untersucht man das Frequenzverhalten einer Untergruppe mit der Diagnose Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, so findet sich auch hier erwartungsgemäß die stärkste Frequenzreduktion unter Verapamil von $144,8 \pm 6,7$ auf $111,7 \pm 4,08/\text{min.}$ nach 10 Minuten ($P < 0,01$). In der Gruppe II findet sich ebenfalls eine statistisch signifikante Frequenzreduktion von $142,9 \pm 4,7$ auf $130,4 \pm 6,66/\text{min.}$ nach 10 Minuten, wobei auch hier nach 30 Minuten die Frequenzreduktion auf $129,1 \pm 6,96/\text{min.}$ ($P < 0,05$) erhalten bleibt, während in der Verapamil-Gruppe wiederum ein Frequenzanstieg auf $124,7 \pm 7,82/\text{min.}$ vorliegt. In Gruppe I mit langsamer Bolusinjektion von Magnesium findet sich wiederum ein statistisch nicht signifikanter mäßiger Frequenzabfall von $142,1 \pm 7,87$ auf $132,2 \pm 6,72 \text{ min.}$ Das Verhalten von diastolischem und systolischem Blutdruck zeigt ebenfalls wie das Verhalten des arteriellen Mitteldruckes eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung unter Verapamil (Gruppe III), wobei in der Subgruppenanalyse auch Patienten mit niedrigen Blutdruckwerten und schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) eine deutli-

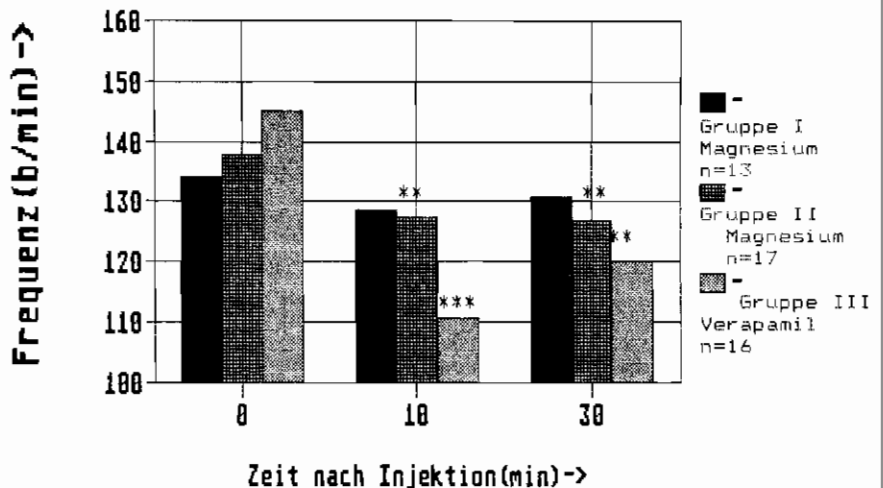


Abb. 3: Frequenzverhalten supraventrikulärer Tachykardien in den 3 Patientenkollektiven

che Blutdruckreduktion aufweisen. Demgegenüber zeigt nur die Gruppe I mit langsamer Bolusinjektion von Magnesium eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung mäßigen Ausmaßes ($111,2 \pm 6,0$ mmHg auf $103,5 \pm 6,1$ mmHg nach 30 Minuten), während in der Gruppe II trotz höher dosierter Bolusinjektion und anschließender Magnesiuminfusion bei allerdings niedrigeren Ausgangswerten ein minimaler und nicht statistisch signifikanter Effekt auf den Blutdruck nachweisbar ist. (Abb. 4). Die Plasma-Magnesium-Spiegel zeigten in Gruppe I einen statistisch nicht signifikanten geringen Anstieg von $0,97 \pm 0,076$ auf $1,27 \pm 0,094$ mmol/l nach 10 Minuten, während in Gruppe II ein statistisch signifikanter Anstieg der Plasma-Magnesium-Spiegel von $0,86 \pm 0,04$ auf $2,21 \pm 0,32$ mmol/L nachweisbar war, welcher bis 30 Minuten statistisch signifikant erhöht blieb ($P < 0,05$).

Diskussion

Erstmals wurden kalziumantagonistische Effekte von Magnesium 1973 von Janke und Fleckenstein [12] beschrieben. Von Altura [1] wird Magnesium nach heutigem Kenntnisstand als schwacher Kalziumantagonist bezeichnet, der deutlich weniger wirksam ist als Verapamil, Nifedipin oder andere Dihydropyridin-Kalziumantagonisten. Allerdings ist als großer Vorteil zu werten, daß es sich um ein natürlich vorkommendes Mineral handelt, substanznebeneffekte Nebenwirkungen nicht bestehen und bei normaler Nierenfunktion auch mit einer Hypermagnesiämie durch Kumulation nicht zu rechnen ist. Andererseits werden klinisch eindrucksvolle therapeutische Effekte von Magnesium bei kardialen Arrhythmien beschrieben [10, 18, 6, 9, 3, 8]. Es muß dabei allerdings berücksichtigt werden, daß der Effekt einer Magnesiumsupplementation bei Magnesiummangelzuständen anders zu bewerten ist als eine Magnesiumtherapie ohne vorliegenden Magnesiummangel.

arterieller Mitteldruck (mmHg)

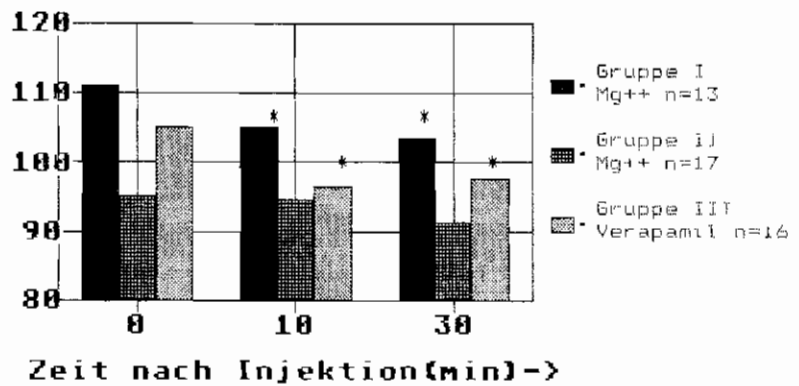


Abb. 4: Verhalten des arteriellen Mitteldrucks in den 3 Patientengruppen

So konnten *Dicarlo* und Mitarb. [5] auch ohne vorliegenden Magnesiummangel in ausführlichen elektrophysiologischen Untersuchungen nach intravenöser Applikation von 6 g Magnesiumsulfat eine signifikante Verlängerung der Sinusknotenerholungszeit, signifikante Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, der AV-Knoten-Refraktärzeiten sowie der QRS-Breite nachweisen. Entsprechend wurden auch klinische Beobachtungen veröffentlicht, die die Wirksamkeit von Magnesium bei supraventrikulären Arrhythmien, z. B. bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardien [18] sowie bei multifokalen atrialen Tachykardien [10] belegen. Unsere klinisch angelegte Untersuchung zur Überprüfung des Akuteffektes von intravenöser Bolusapplikation von Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid-Trihydrat zeigt im Vergleich zum antiarrhythmisch am ausgeprägtesten wirksamen Kalziumantagonisten, dem Verapamil, eine schwächere, jedoch eindeutig nachweisbare antiarrhythmische Wirksamkeit. So wird dosisabhängig das Frequenzverhalten bei supraventrikulären Herzrhythmusstörungen beeinflusst, der Effekt kann durch eine Dauerinfusion erhalten und sogar leicht verstärkt werden. Hier müßte anhand der Literaturhinweise diskutiert werden, ob nicht bei längerer Dauer der Magnesiuminfusionen ein zunehmend stärkerer antiarrhythmischer Effekt auftreten könnte. Nachdem der Groß-

teil der von uns untersuchten Patienten an Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern, wenige an Vorhofflattern oder AV-nodalen Tachykardien litten, können wir über die Beeinflussung von AV-nodalen Tachykardien bzw. AV-Reentry-Tachykardien nichts sicheres aussagen. Der wesentliche Effekt, der in unseren Untersuchungen somit zutage tritt, ist ein Leitungsverzögernder Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitung.

Die bei Magnesium beschriebene vasodilatierende Eigenschaft äußert sich in einer mäßigen Senkung des systolischen, diastolischen und des arteriellen Mitteldruckes. Dabei erscheint von Wichtigkeit, daß trotz höherer Bolusgabe und anschließender Dauerinfusion (Gruppe III) bei niedrigeren Ausgangswerten des Blutdrucks ein geringerer Effekt auf die Blutdrucksenkung vorliegt als bei höheren Werten, während bei Verapamil auch bei niedrigen Ausgangswerten eine signifikante Blutdrucksenkung einsetzt. Teilweise haben wir nur ganz diskrete Blutdruckabfälle registriert, die nur wenige Minuten anhielten.

Bedeutende Nebenwirkungen haben wir bei der raschen Bolusinjektion von Magnesium nicht feststellen können, in einem Fall kam es zu einem lokalen Venenschmerz, in 23 % (Gruppe I) bzw. 29,4 % (Gruppe II) kam es zu erheblichen subjektiven Hitzegefühl, welches die Schnelligkeit der Injektion begrenzte; in weiteren 15,4–23,5 % kam es

zu geringem bzw. mäßigem Hitzegefühl, in einem Fall kam es zu Übelkeit.

Ähnlich wie bei den bekannten antiarrhythmischen Effekten von intravenösem Magnesium bei ventrikulären Rhythmusstörungen [8, 17, 9] scheint eine orale hochdosierte Behandlung mit Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorit-Tryhydrat ähnlich gute Effekte bei Patienten mit chronischer ventrikulärer Ektopie aufzuweisen. Aufgrund der bekannten Spontanvariabilität ventrikulärer Herzrhythmusstörungen wird üblicherweise eine mindestens 75 %ige Reduktion der Extrasystolenhäufigkeit in zwei 24-Stunden-Langzeit-EKGs gefordert, um überhaupt von einem Effekt eines Antiarrhythmikums ausgehen zu können [2]. Berücksichtigt man dieses Kriterium, dann liegen 60 % der von uns hochdosiert mit Magnesium behandelten Patienten in dem geforderten Bereich, bei insgesamt 80 % der behandelten Patienten war eine Frequenzreduktion nachweisbar und nur bei 2 Patienten trat eine Erhöhung der Extrasystolenhäufigkeit, allerdings weniger als 10 % auf. Demgegenüber wird die Spontanvariabilität in der Kontrollgruppe (Gruppe II) deutlich, da hier 63 % der Patienten eine erhebliche Zunahme der Extrasystolenhäufigkeit zwischen 100 und 170 % aufwiesen und nur bei 2 Patienten eine Verminderung von 75 % oder mehr vorlag.

Bei 7 von 10 der behandelten Patienten (Gruppe I) war außerdem eine Verbesserung der Lown-Klassifikation nachweisbar, zum Teil über 3 Klassifikationsstufen hinweg, in keinem einzigen Fall trat unter Magnesiumbehandlung eine Verschlechterung der Rhythmusstörung auf. Demgegenüber war in der Kontrollgruppe bei einem Patienten eine Verschlechterung, lediglich bei einem Patienten eine Verbesserung und bei allen anderen Patienten eine unveränderte Lown-Klassifikation nachzuweisen.

Wichtig zu bemerken ist hierbei, daß die Patientenauswahl nicht nach dem

Magnesiumhaushalt oder Magnesium-Plasma-Spiegeln erfolgte, sondern lediglich nach dem Kriterium im 24-Stunden-EKG. Die Auswertung der Plasma-Magnesium-Spiegel ergab, daß unter der hochdosierten oralen Therapie am 2. Tag ein leichter, am 4. Tag ein deutlicher Anstieg nachweisbar war ($P < 0,01$), der bis zum 8. Tag erhalten blieb. Allerdings können wir darüber keine Aussage machen, wann die klinisch erst am 8. Tag erfaßte Beeinflussung der Rhythmusstörung eingesetzt hat.

Unsere Ergebnisse stehen zum größten Teil in Übereinstimmung mit der zitierten Literatur, wobei für uns die deutliche Beeinflussung von chronischen ventrikulären Herzrhythmusstörungen am auffallendsten war. Da wir bei der hoch dosierten oralen Magnesium-Therapie praktisch keinerlei Nebenwirkungen beobachteten (ein Fall von Übelkeit), könnte Magnesium eine relativ preisgünstige und sichere Alternative bei bestimmten Patienten mit Arrhythmien sein, obwohl weitere Untersuchungen an größeren Patientenzahlen und eine längere Behandlungsperiode erforderlich sind, um diese ersten positiven Ergebnisse weiter zu stützen.

Literatur

- [1] *Altura, B.*: Magnesium-Calcium interrelationship in vascular smooth muscle. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 338-350.
- [2] *Andresen, D., v. Leiner, F. R., Wegschneider, K., Tretze, V. und Schröder, R.*: Spontanvariabilität ventrikulärer Rhythmusstörungen. In: *Bender, F. und Cronheim, G.* (Eds): *Drug Development and Evaluation "Flecainid"*, Fischer Verlag, Stuttgart 1982, 79-87.
- [3] *Cohen, L. und Kitzes, R.*: Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. *J. Am. Med. Ass.* **249** (1983) 2808-2810.
- [4] *DeCarli, C., Sprouse, G. und LaRosa, J. C.*: Serum Magnesium Levels in Symptomatic Atrial Fibrillation and Their Relation to Rhythm Control by Intravenous Digoxin. *Am. J. Cardiol.* **57** (1986) 956-959.
- [5] *Dicarlo, L., Morady, F., Buileir, M., Kyol, R., Schurig, L. und Annesley, T.*: Effects of magnesium sulfate on cardiac conduction and refractoriness in humans. *Jacc.* **7** (1986) 1356-1362.
- [6] *Dyckner, T. and Wester, P. V.*: Magnesium deficiency contributing to ventricular tachycardia. *Acta Med. Scand.* **212** (1982) 89-91.
- [7] *Dyckner, T.*: Serum Magnesium in Acute Myocardial Infarction. *Acta Med. Scand.* **207** (1980) 59-66.
- [8] *Dyckner, T. and Wester, P. V.*: Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am. Heart J.* **97** (1979) 12-18.
- [9] *Iseri, L. T.*: Magnesium and Cardiac Arrhythmias. *Magnesium* **5** (1986) 111-126.
- [10] —: Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am. Heart J.* **110** (1985) 789-795.
- [11] *Iseri, L. T., Freed, J. and Bures, A. R.*: Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am. J. Med.* **58** (1975) 837-846.
- [12] *Janke, J., Fleckenstein, A., Hein, B., Leder, O. und Sigel, H.*: Prevention of Myocardial Ca Overload and Necrotization by Mg and K Salts or Acidosis. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism.* **6** (1973) 33-42.
- [13] *Karpinnen, H.*: Epidemiological studies on the relationship between magnesium intake and cardiovascular diseases. In: *Altura, B. M. and Issing H.* (Eds.): *Proceedings of symposium "Magnesium and Health"*. *Artery* **9** (1981) 190-199.
- [14] *Manz, M., Wagner, W. L. und Lüderitz, B.*: Differentialindikation zur antiarrhythmischen Therapie. *Internist* **28** (1987) 182-189.
- [15] *Morton, B. C., Smith, F. M., Nair, R. C., McKibbin, T. G. und Poznanski, W. J.*: The clinical effects of magnesium sulphate treatment in acute myocardial infarction. *Mag.-Bull.* **4** (1986) 133-136.
- [16] *Podrid, P. J. und Morganroth, J.*: Aggravation of Arrhythmia during Drug Therapy: Experience with Flecainide Acetate. *Practical Cardiology* **11** (1985) 55-17.
- [17] *Rasmussen, H. S., Norregard, P., Lindeneg, O., Mcnair, P., Backer, V. und Balsler, S.*: Intravenous Magnesium In Acute Myocardial Infarction. *Lancet* **I** (1986) 234-236.
- [18] *Robert, C., Wesley, R. Jr., Overholi, E., Haines, D., Lerman, B. und Dimarco, J.*: Magnesium Sulphate In The Treatment Of Supraventricular Tachycardia. *Circulation* **76** (1987) IV-67.
- [19] *Zwillinger, L.*: Über die Magnesiumwirkung auf das Herz. *Klin. Wschr.* **14** (1935) 1429-1433.