

Wirkung der intravenösen Magnesiumtherapie auf Ischämie-/Reperfusionsschäden beim akuten Myokardinfarkt

P. Yang, G. Steurer, R. Smetana

Zusammenfassung

Beim akuten Myokardinfarkt kommt es nicht nur durch Unterbrechung der Myokardversorgung zu einer ischämischen Schädigung, sondern auch nach Wiederherstellung der Myokardperfusion zu einer paradoxen myokardialen Schädigung, dem Reperfusionsschaden. Der Reperfusionsschaden ist ein multifaktorielles Geschehen, welches vor allem das Endothel der Endstrombahn betrifft. Die Reduktion des Reperfusionsschadens dürfte der Mechanismus sein, auf dem die günstigen Magnesium-Effekte in akuter Myokardischämie beruhen. Zahlreiche klinische Studien über die Wirkung der intravenösen Magnesiumtherapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt zeigten positive klinische Ergebnisse mit Reduktion der Mortalität, der Infarktgröße und der Inzidenz von Arrhythmien. Allerdings zeigten die Ergebnisse der bislang größten klinischen Studie, ISIS-4, keinen Benefit der Magnesiumtherapie. Die ISIS-4 Studie steht somit im Gegensatz zu früheren Studien, wobei der späte Behandlungsbeginn für das negative Ergebnis verantwortlich sein dürfte. Die Kontroverse gab Anlaß zu weiteren Magnesiumstudien, die auf einen möglichst frühen Behandlungsbeginn und Optimierung des Therapieschemas abzielen.

Summary

The concept of reperfusion-induced injury has aroused special interest over the past decade since early restoration of coronary blood flow plays a pivotal role in the treatment of patients with acute myocardial infarction. There is experimental evidence that oxygen-derived free radicals, activation of the complement system, and adhesion molecules may account for the development of reperfusion injury. Reduction of reperfusion injury may be the mechanism underlying the beneficial effects of magnesium in acute myocardial ischemia. Numerous previous clinical trials on effects of intravenous magnesium in patients with acute myocardial infarction provided encouraging results with respect to mortality benefit, infarct size reduction, and reduction of arrhythmias. A recently published large-scale trial, ISIS-4, however, failed to show the clinical benefit of intravenous magnesium therapy, and caused major controversies in this field. It is suspected that the late timing of magnesium therapy as was performed in ISIS-4 may be responsible for the negative results. Further clinical trials have now been initiated to clarify the beneficial effects of magnesium in acute myocardial infarction, with a special remark on optimal timing and dose regimen of intravenous magnesium therapy.

Résumé

L'infarctus du myocarde aigu n'a pas seulement pour conséquence une lésion ischémique due à l'interruption de l'irrigation du myocarde, mais aussi, après rétablissement de la perfusion, une lésion paradoxale dite lésion de réperfusion. Il s'agit là d'un accident multifactoriel dont est atteint en premier lieu l'endothélium des capillaires. La lésion de réperfusion diminuée paraît constituer le mécanisme qui est à l'origine des effets favorables du magnésium administré lors d'une ischémie du myocarde aiguë. De nombreuses études en clinique sur l'effet du magnésium intraveineux sur des patients atteints d'infarctus cardiaque aigu montrent des résultats positifs par rapport au taux de mortalité, la dimension de l'infarctus et les incidents d'arythmie. Il est vrai que la plus importante étude menée jusqu'alors en clinique – ISIS-4 – ne démontre pas les mêmes résultats bénéfiques de la magnésiothérapie. ISIS-4 est donc en contradiction aux études antérieures, mais ce résultat négatif peut s'expliquer par l'intervention thérapeutique tardive. Cette controverse a donné lieu à des études supplémentaires visant à l'intervention thérapeutique précoce et l'optimisation du schéma thérapeutique.

Einleitung

Beim akuten Myokardinfarkt kommt es nicht nur durch Unterbrechung der Myokardversorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff zu einer ischämischen Schädigung, sondern auch nach Wiederherstellung der Myokarddurchblutung zu einem Reperfusionsschaden [9]. Die durch den Koronararterienverschluß verursachte Ischämie führt zu

einem akuten Sauerstoffmangel mit Verbrauch der zellulären Energiereserven, Umstellung auf anaeroben Metabolismus und Anhäufung toxischer Stoffwechselprodukte. Dies führt zu einem Verlust der zellulären Membranintegrität mit Verschiebung von Flüssigkeit und Elektrolyten sowie Ausbildung einer Azidose und Hyperkaliämie und hat ein zelluläres Ödem und eine lysosomale Degranulation zur Folge. Nach abrupter Wiederherstellung des koronaren Blutflusses, durch spontane Lyse, thrombolytische Therapie oder akute Koronarinterven-

tion mit Ballondilatation und eventuelle Stentimplantation kommt es zusätzlich zu einer paradoxen strukturellen und funktionellen Schädigung des Myokards, dem Reperfusionsschaden, wobei primär die Endothelzellen der Endstrombahn betroffen sind. Auf histo-pathologischer Ebene ist der myokardiale Reperfusionsschaden durch eine Ansammlung von Makromolekülen und zellulären Blutbestandteilen im Interstitium sowie ein intrazelluläres Ödem und die sogenannte Kontraktionsband-Nekrose [15] charakterisiert. Die erhöhte mikro-

Universitätskliniken für Innere Medizin II und IV, AKH Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien (Österreich).

Wirkung der intravenösen Magnesiumtherapie auf Ischämie-/Reperfusionsschäden beim akuten Myokardinfarkt

vaskuläre Permeabilität der Endstrombahn ist durch eine Endothelkontraktion der postkapillären Venolen, Desorganisation des venösen Fasergerüsts, Kontraktion der Arteriolen sowie Aktivierung von Plättchen und Leukozyten bedingt.

Klinisch zeigt sich der Reperfusionsschaden in einer gestörten Wiederdurchblutung einzelner Gefäßabschnitte, einem Verlust der Myokardkontraktibilität trotz wiederhergestellter Myokarddurchblutung sowie Herzrhythmusstörungen und Organversagen.

Nach dem heutigen Wissensstand ist die Entstehung der Reperfusionsschäden ein multifaktorielles Geschehen, welches die Bildung hochreagibler Sauerstoffradikale [10], wie Sauerstoffsuperoxid, -peroxid und Hydroxylradikale, kaskadenartige Aktivierung des Komplementsystems [13] mit Freisetzung vasoaktiver Peptide, Exprimierung von Adhäsionsmolekülen (Membran-Glykoproteinen) [4, 14] und intrazelluläre Überladung des Myokards mit Kalzium [12] umfaßt.

Pathomechanismen des Reperfusionsschadens

Sauerstoffradikal-Hypothese

Es gibt zahlreiche experimentelle und klinische Hinweise, daß toxische, hochreagible Sauerstoffradikale, wie Sauerstoffsuperoxid, -peroxid und Hydroxylradikale, wichtige Faktoren in der Entstehung des Reperfusionsschadens darstellen [10].

In der Endothelzelle kommt es durch den ischämie-bedingten anaeroben Abbau des Adenosin-Triphosphats über Adenosin, Inosin und Xanthin, zur Bildung von Hypoxanthin. Zum Zeitpunkt der Reperfusion kommt es zu einem plötzlichen Überangebot von Sauerstoff („Sauerstoff-Streß“) und zur Umwandlung der zelleigenen Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase mit Hypoxanthin als Substrat. Durch die Wirkung der endothelialen Xanthinoxidase sowie des NADP⁺/NADPH-Redoxsystems der aktivierten neutrophilen Granulozyten, die neben der Endothelzelle eine wichtige Quelle für Sauerstoff-Radikale darstellen, kommt es zur Reduktion des mole-

kularen Sauerstoffs zum Superoxid-Anion (O₂⁻) und, über die weitere Transformation zu Sauerstoffperoxid (H₂O₂) schließlich zur Bildung des hoch reaktiven und toxischen Hydroxyl-Radikals (·OH). Dieses Phänomen wird in der Literatur als „Sauerstoff-Paradoxon“ beschrieben [3].

Die Bildung der Sauerstoffradikale konnte in vivo in einem Kaninchen-Modell mittels Elektronen-Resonanz-Spektroskopie nachgewiesen werden [1]. Indirekte Hinweise für die kausale Bedeutung der Sauerstoffradikale lieferten Okklusion/Reperfusionmodelle, in denen durch die Verabreichung von Superoxiddismutase und Katalase zum Zeitpunkt der Reperfusion eine Reduktion des Schweregrades der myokardialen Schädigung nachgewiesen werden konnte [5, 7].

Komplement-Hypothese

Bei der kaskadenartigen Aktivierung des Komplementsystems kommt es zunächst zur Bildung der Anaphylatoxine C3a, C4a und C5a, welche einerseits für die Chemotaxis der Leukozyten und andererseits für die Erhöhung der Zellmembran-Permeabilität verantwortlich sind. In weiterer Folge kommt es zur Ausbildung des terminalen C5b-9 Komplexes (MAC – membrane attack complex) [13], der zu einer direkten Schädigung des Endothels führt. Diese durch vasoaktive Peptide hervorgerufene Entzündungsreaktion mit Chemotaxis und Aktivierung der Leukozyten stellt die erste Stufe der reperusionsbedingten Myokardschädigung dar.

Kalzium-Hypothese

Die Überladung des ischämischen Myokards mit Kalzium scheint in der Pathogenese des Ischämie-/Reperfusionsschadens von entscheidender Bedeutung zu sein. Die intrazelluläre Kalziumüberladung kann eine elektromechanische Dissoziation und/oder verminderte Kalzium-Sensitivität des Myokards verursachen und zu einer umschriebenen myokardialen Dysfunktion führen [11].

In tierexperimentellen Studien konnten überhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen in durch Ischämie/Reperfusion geschädigten Myokardabschnitten nachgewiesen werden.

Bei der Zufuhr von extrazellulärem Kalzium kam es zu einer Verschlechterung der Myokardfunktion mit Verarmung an energiereichen Phosphaten [8], während es bei Verabreichung von organischen und anorganischen Kalziumantagonisten, insbesondere Magnesium, zu einer Verhinderung bzw. Verminderung des Reperfusionsschadens gekommen ist [2].

Bedeutung der Magnesiumtherapie bei akuter Ischämie

Die koronare Herzkrankheit und insbesondere der akute Myokardinfarkt, die klinisch durch einen verminderten koronaren Blutfluß mit daraus resultierender myokardialer Ischämie, Hypoxie und Dysfunktion gekennzeichnet sind, führen zu einer erhöhten Freisetzung von Serunkatecholaminen. Die erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems setzt Kompensationsmechanismen in Gang, die eine beeinträchtigte Herz-Kreislaufsituation teilweise kompensieren. Durch die mit der erhöhten Sympathikusaktivität verbundenen Aktivierung energieabhängiger metabolischer Prozesse entsteht ein erhöhter Magnesiumbedarf. Die Verabreichung von Magnesium führt einerseits zu einem Ausgleich des erhöhten Magnesiumbedarfes und andererseits zu folgenden erwünschten kardiovaskulären Wirkungen: 1. Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes und Reduzierung der Nachlast, 2. Verminderung des Gesamtwiderstandes des Lungenkreislaufes, 3. Reduzierung des Koronararterientonus und 4. Verminderung der Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen.

Magnesiumwirkung auf den Ischämie-/Reperfusionsschaden

Magnesium ist ein physiologischer Kalziumantagonist, der den transmembranösen Kalziumtransport moduliert und eine membranstabilisierende Wirkung besitzt. Da in der Pathogenese des myokardialen Reperfusionsschadens die Kalziumüberladung des Myokards eine entschei-

Wirkung der intravenösen Magnesiumtherapie auf Ischämie-/Reperfusionsschäden beim akuten Myokardinfarkt

dende Rolle spielt, wurde in zahlreichen Studien eine intravenöse Magnesiumtherapie bei akutem Herzinfarkt verabreicht. Metaanalysen randomisierter Studien ergaben bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine signifikante Verbesserung der Kurzzeitüberlebensrate, Reduktion der Infarktgröße und verminderte Inzidenz von Arrhythmien bei Magnesium im Vergleich zu Placebo.

Die randomisierte LIMIT-2 Studie [16], bei der 2316 Patienten mit Symptomen eines akuten Herzinfarktes im Mittel 3 Stunden nach Schmerzbeginn zusätzlich zur Standardtherapie mit Magnesium (8 mmol Bolustherapie und 65 mmol über 24 Stunden) oder Placebo behandelt wurden, ergab eine signifikante Verminderung der Kurzzeitmortalität (7.8% vs 10.3%, $p=0.04$) und ein signifikant vermindertes Auftreten von klinischen Zeichen einer Linksherzinsuffizienz (11.2% vs 14.9%, $p=0.009$) der Magnesiumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2.7 Jahren ergab sich eine signifikant verminderte Gesamtmortalität (263 Patienten vs 305 Patienten, $p=0.03$) und kardiale Mortalität (118 Patienten vs 234 Patienten, $p=0.01$) der mit Magnesium behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe [17].

Im Gegensatz zur LIMIT-2 Studie ergab die bisher größte randomisierte Magnesiumstudie, ISIS-4 [6], keine positiven Effekte von Magnesium im Vergleich zu Placebo. Im Unterschied zur LIMIT-2 Studie erfolgte die randomisierte Verabreichung der Studienmedikation im Mittel 8 Stunden nach Schmerzbeginn. Die ISIS-4 Studie steht somit im Gegensatz zu früheren Studien, wobei der späte Behandlungsbeginn für das negative Ergebnis verantwortlich sein dürfte.

Diese Kontroverse gab Anlaß zu weiteren Magnesiumstudien, die auf einen möglichst frühen Behandlungsbeginn

und eine Optimierung des Therapie-schemas hinarbeiten. Eine derzeit in Planung befindliche österreichische Magnesiumstudie zielt darauf ab, die Wirkung der intravenösen Magnesiumtherapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, die mit primärer Angioplastie behandelt werden, im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Literatur

- [1] *Bolli, R.; Jeroudi, M. O.; Patel, B. S.*: Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86** (1989) 4695-4699.
- [2] *DuToit, E. F.; Opie, L. H.*: Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents altering calcium flux at onset of reperfusion. *Circ. Res.* **70** (1992) 960-967.
- [3] *Hearse, D. J.; Humphrey, S. M.; Bullock, G. R.*: The oxygen paradox and the calcium paradox: two factors of the same problem? *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10** (1978) 641-648.
- [4] *Homeister, J. W.; Satoh, P. S.; Kilgore, K. S.; Lucchesi, B. R.*: Soluble complement receptor type 1 prevents human complement mediated damage of the rabbit isolated heart. *The Journal of Immunology* **150** (1993) 1055-1064.
- [5] *Horowitz, R. S.; Morganroth, J.*: Immediate detection of early high-risk patients with acute myocardial infarction using two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular regional wall motion abnormalities. *Am. Heart. J.* **103** (1982) 814-822.
- [6] *ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.* ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* **345** (1995) 669-685.
- [7] *Jolly, S. R.; Kane, W. J.; Bailie, M. B.*: Canine myocardial reperfusion injury: its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ. Res.* **54** (1984) 277-285.
- [8] *Kitakaze, M.; Weisman, H. F.; Marban, E.*: Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation* **77** (1988) 685-695.
- [9] *Kloner, R. A.*: Does reperfusion injury exist in humans? *J. Am. Coll. Cardiol.* **21** (1993) 537-545.
- [10] *Kloner, R. A.; Przyklenk, K.; Whittaker, P.*: Deterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion: resolved and unresolved issues. *Circulation* **80** (1989) 1115-1127.
- [11] *Kusuoka, H.; Koretsune, Y.; Chacko, V. P.; Weisfeldt, M. L.; Marban, E.*: Excitation-contraction coupling in postischemic myocardium. Does failure of activator CA transients underline stunning? *Circ. Res.* **66** (1990) 1268-1276.
- [12] *Kusuoka, H.; Marban, E.*: Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Ann. Rev. Physiol.* **54** (1992) 243-256.
- [13] *Schäfer, H. J.; Mathey, D.; Hugo, F.; Bhakadi, S.*: Deposition of the terminal C5b-9 complement complex in infarcted areas of human myocardium. *Immunology* **137** (1986) 1945-1949.
- [14] *Simpson, P. J.; Todd, R. F. I.; Fantone, J. C.; Mickelson, J. K.; Griffin, J. D.; Lucchesi, B. R.*: Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, Anti-CD11b) that inhibits leucocyte adhesion. *J. Clin. Invest.* **81** (1988) 624-629.
- [15] *Whittaker, P.; Kloner, R.; Przyklenk, K.*: In vivo damage by exogenous radicals mimics ischemia/reperfusion injury. *Circulation* **78** (suppl II 1988) 11-30.
- [16] *Woods, K. L.; 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** (1992) 1553-1558.
- [17] *Woods, K. L.; Fletcher, S.*: Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* **343** (1994) 816-819.

Korrespondenz an:
Univ.-Doz. Dr. Günter Steurer, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien.