

# Kalium Antagonismus - ein neues physiologisches Konzept zur Therapie lokaler und generalisierter schwerer Ischämien.

II. Untersuchungen zur Behandlung von Patienten mit lokalen und generalisierten schweren Ischämien.

Prof. Dr. med. E. K. Leniger-Follert, Max-Planck-Str. 68, D-58093 Hagen

Nach einem Vortrag und einem Poster von Frau Professor Dr. med E. K. Leniger-Follert auf der Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in Leipzig vom 14. bis 17. März 2004.

## 1 Einleitung

Bereits 1995 und 1996 [1, 2] publizierten wir, dass eine schnelle Repolarisation des Membranpotentials durch intravenöse Injektion von positiv geladenen Magnesiumionen zu einer Dilatation der Widerstandsgefäße und somit zu einer erheblich verbesserten Perfusion ischämischer Gefäßbezirke von Patienten mit zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen führt. Das Ziel unserer jetzigen aktuellen Untersuchungen an Patienten war es, zu zeigen, ob dieses Konzept des Kalium Antagonismus generell für alle Formen akuter und chronischer ischämischer Mikrozirkulationsstörungen gültig ist.

## 2 Methoden

Patienten mit unterschiedlichsten Formen von akuten und chronisch ischaemischen Erkrankungen der zentralen und peripheren Organe wurden in den letzten 11 Jahren behandelt. Dazu zählten

- cerebrale transitorische ischämische Attacken (TIA),
- beginnende oder komplette Schlaganfälle mit permanenter spastischer halbseitiger Lähmung (Hemiplegie) und/oder Aphasie
- zerebrale Mikroinfarkte.

Darüber hinaus wurden Patienten mit gestörter Mikrozirkulation des Herzens behandelt, bei denen konventionelle medikamentöse oder interventionelle Therapien nicht ausreichten, um die myokardiale Durchblutung zu verbessern. Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurden genauso in unsere Untersuchungen aufgenommen, wie Patienten mit schwerer arterieller Verschlusskrankheit<sup>1</sup> und Patienten mit gestörter Mikrozirkulation in Beinen und Füßen z.B. durch Diabetes mellitus, Rauchen, erhöhtem arteriellem Blutdruck und/oder Hypercholesterinämie/Hyperlipidämie. Schließlich wurden Patienten mit gestörter Mikrozirkulation der Retina des Auges und der Gehörorgane berücksichtigt. Zusätzlich wurden nicht-heilende Wunden und Ulzerationen<sup>2</sup> an den Beinen in unsere Studien mit einbezogen.

Alle Patienten erhielten täglich intravenöse Injektionen von Magnesium-Ionen. Die Menge der Magnesiumionen wurde individuell berechnet, um eine kurzfristige Verdopplung der Magnesiumkonzentration im Blut und in den Gefäßwänden zu erzielen und somit ein positives Oberflächenpotential von ca. 30 mV zu generieren. Daher mussten die Ionen so schnell injiziert werden,

<sup>1</sup>arterial occlusive disease [AOD]

<sup>2</sup>Geschwürbildung

dass die meßbare Diffusion der Magnesiumionen in das benachbarte Gewebe vernachlässigt werden kann. Als Anion des Magnesiumsalzes wurde das größere Molekül Aspartat oder Ascorbat verwandt.

Zunächst wurde bei jedem Patienten eine diagnostische Injektion vorgenommen, wobei jeweils die Hälfte der therapeutisch benötigten Magnesiummenge injiziert wurde. Die Injektionszeit betrug standardmäßig 15-25 Sekunden. Die Patienten mussten die Zeit vom Beginn der Injektion bis zum ersten Empfinden von Wärme beobachten. Diese Zeitspanne in Sekunden wurde als „Transitzeit“<sup>3</sup> definiert. Zusätzlich wurden Magnesiumionen lokal und direkt auf nicht-heilende Wunden und Ulzerationen aufgebracht.

### 3 Resultate

Bei Patienten mit normaler Makro- und Mikrozirkulation betrug die Transitzeit 10-16 Sekunden. Die beginnende Wärmeentwicklung wurde zuerst im Hals, Zunge und in der Brust gefühlt. Danach breitete sich das Wärmegefühl rasch im Kopf, im Abdomen, in dem Genitalbereich, den Armen und Fingern, und schliesslich in den Beinen und Zehen aus.

Dieses typische zeitliche Reaktionsmuster bei standardisierten Magnesiuminjektionen veränderte und verzögerte sich deutlich bei Patienten mit Makro- und/oder Mikrozirkulationsstörungen. Bei diesen betrug die TT mehr als 20 Sekunden. Darüber hinaus änderte sich das Zeitmuster verschiedener Bereiche dergestalt, dass das ischämisch betroffene Gebiet merklich langsamer reagierte als es die Kreislaufzeiten erwarten liessen. Die vom linken Herzen sehr weit entfernt liegenden Beine und Zehen wiesen vor allem bei Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten oder mit chronisch erhöhtem arteriellem Blutdruck oft überhaupt kein Wärmegefühl auf. Damit erhielten wir ein eindeutiges Bild über die Bereiche und Organe mit einer gestörten Mikrozirkulation.

Im Verlauf der täglichen Therapie verbesserte sich die TT graduell und normalisierte sich schliesslich abhängig von der Ausbreitung und der Schwere der Durchblutungsstörung. Durch die zeitliche Abfolge der Wärmeempfindung konnten die Patienten selbst die Verbesserung ihrer Durchblutung beobachten. Mit zunehmender Dauer der täglichen Therapie verbesserte sich das subjektive und objektive Befinden der Patienten. Angina pectoris und Dyspnoe verschwanden. Leichte zerebrale Symptome wie Vertigo<sup>4</sup>, Konzentrationsstörungen und schwere motorische Symptome wie Aphasie und selbst Lähmungen oder sensorische Störungen verminderten sich oder verschwanden vollständig. Alle Arten von Ulzerationen und nicht-heilenden Wunden verkleinerten sich und heilten schliesslich vollständig ab. Die Entfernungen, welche AOD-Patienten zurücklegen konnten, wurde substantiell erhöht. Damit konnten diese wieder am normalen Leben teilnehmen.

*Bis jetzt wurden um die 500 Patienten während der letzten 11 Jahre erfolgreich behandelt.*

### 4 Diskussion und Schlußfolgerung

Unsere Untersuchungen an Patienten mit leichten und schweren Formen von akuten und chronischen ischaemischen Erkrankungen haben gezeigt, dass das theoretische Konzept des Kalium Antagonismus, welches bereits vor 20 Jahren entwickelt wurde (Leniger-Follert 1983, 1985), in der Tat gültig ist.

Dieser neue Therapieansatz mit Kalium Antagonisten verbessert die Durchblutung in allen ischämischen Geweben und Organen. Ausserdem ist diese Therapie äusserst günstig und kann erfolgreich bei allen Patienten ohne Gegenanzeigen angewendet werden, vorausgesetzt, dass die entscheidenden Bedingungen der Injektionen strikt eingehalten werden. Andernfalls können Kalium Antagonisten wie Magnesium-Ionen die Depolarisation der glatten Muskelzellmembran nicht in eine Hyperpolarisation umwandeln.

<sup>3</sup> „Transit Time“ (TT)

<sup>4</sup> lat. Schwindel

Die schnelle Repolarisierung bzw. Hyperpolarisierung ist der Schlüssel für die elektromechanische Kopplung innerhalb der glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden. Diese bewirkt die nachfolgende Verschiebung der Myofibrillen und somit die Dilatation der arteriolen Widerstandsgefäße.

Die veröffentlichten Studien ISIS 2 und ISIS 4 in den neunziger Jahren und die kürzlich veröffentlichte, randomisiert und kontrolliert Studie mit intravenöser Gabe von Magnesium bei akuten Schlaganfällen musste das Ziel der Durchblutungsverbesserung und der Erhöhung der Überlebensrate der Patienten verfehlen, da das pathophysiologische Konzept und die pathophysiologischen Annahmen während Ischaemie nicht korrekt waren. Insbesondere besteht bei den Patienten kein Magnesiummangel, wie fälschlicherweise in diesen Studien angenommen wurde.

In unserem bereits 1984 [3] und 1985 [4] veröffentlichtem Konzept der Regulation der Gewebepfusion während normaler und ischaemischer Bedingungen spielt die extrazelluläre  $K^+$  Aktivität die ausschlaggebende Rolle. Während schwerer Gewebischaemie geht die normale Empfindlichkeit der Gefäße auf Veränderungen der  $H^+$  Aktivität verloren. Da die extrazelluläre  $Ca^{++}$  Aktivität sich innerhalb weniger Minuten bei einer Ischaemie vermindert, kann diese im weiteren Verlauf nicht zur Regulierung des Gefäßtonus beitragen.

Während einer schweren Ischämie bestimmt nur das Ausmaß des extrazellulären  $K^+$ -Anstieges den Polarisationszustand der glatten Gefäßmuskelzellmembran und in der Folge den Grad der Durchblutung oder der Nichtdurchblutung (sog. No-reflow) des Gewebes.

In Kürze werden wir über die Langzeitergebnisse von Patienten mit schweren ischämischen Erkrankungen berichten, die mit Kalium Antagonisten vor mehr als fünf Jahren von uns behandelt wurden.

## Literatur

- [1] Vortrag Leniger-Follert, Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Hämorheologie, Berlin 1995
- [2] Vortrag Leniger-Follert, Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Hämorheologie, Dortmund 1996
- [3] Leniger-Follert, E (1984) Proc. „Der cerebrale Angiospasmus“, 3. Mainzer Herbsttagung 6.-8.10. 1983 In: Der zerebrale Angiospasmus. D. Voth, P. Glees, (eds.), W. de Gruyter, Berlin - New York, 1984, 71-79
- [4] Leniger-Follert, E (1985), Therapiewoche 35: 3764-3774