

Stefanie Gross

Dr. med.

Der Einfluß von Magnesium auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten nach aortokoronarem Bypass

Geboren am 30. 07. 1972 in Darmstadt

Reifeprüfung am 25. 06 1992 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1999

Physikum am 29. 08. 1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Pforzheim

Staatsexamen am 04. 05. 1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Böhler

Nach kardiochirurgischen Operationen kommt es häufig zu einem Mangel an Magnesium. In bis zu 70 % wurde nach Einsatz extrakorporaler Zirkulation ein solcher Mangel im Plasma beobachtet. Als Folge steigt die Inzidenz perioperativer ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien und auch die postoperative Beatmungsdauer an. Um diesem Problem zu begegnen und die kardiale Funktion zu verbessern, wird im klinischen Alltag nach herzchirurgischen Operationen routinemäßig Magnesium i.v. eingesetzt.

Es ist bekannt, daß eine intravenöse Magnesiumapplikation bei gesunden Probanden die Thrombozytenaggregation beeinträchtigt. Da der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation mit einer Hemmung der Thrombozytenfunktion mit Thrombozytopenie und verstärktem Nachbluten einhergeht, untersuchten wir in dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten

Studie erstmals in vivo und in vitro, ob Magnesium bei Patienten nach koronarer Revaskularisation einen zusätzlichen hemmenden Einfluß auf die Thrombozytenfunktion ausübt. Nach Einholen des schriftlichen Einverständnisses und Zustimmung der Ethikkommission wurden in die Studie Patienten mit elektiven Koronarbypass und unkompliziertem perioperativem Verlauf eingeschlossen. Für die in-vitro-Versuche wurde das Blut von 25 Patienten zu zwei verschiedenen Meßzeitpunkten (präoperativ und 24 Stunden postoperativ) untersucht. Nach Herstellung von PRP (Plättchen-reiches Plasma) wurde dieses nach Zugabe von Magnesiumascorbat inkubiert, um Magnesium-Endkonzentrationen in der Probe von 1 mM, 5 mM und 10 mM zu erhalten. Sodann erfolgten die Messungen der ADP- und Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation und flowzytometrisch die P-Selektin Expression und die Fibrinogenbindung am GP IIb/IIIa-Rezeptor.

Bei 45 weiteren Patienten wurde der Effekt von Magnesium i.v. in vivo untersucht. Zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, vor Narkoseeinleitung, 6 Stunden postoperativ, 24 Stunden postop. sowie nach Gabe von Magnesium in der Magnesiumgruppe und NaCl in der Kontrollgruppe, erfolgten die Untersuchungen der ADP- bzw. Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation, flowzytometrisch die P-Selektin-Expression, die Fibrinogenbindung und die in-vitro-Blutungszeit nach Kratzer und Born. Bei den in-vitro-Versuchen kam es im Vergleich zur präoperativen Versuchsreihe postoperativ zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation, der P-Selektin-Expression und der Fibrinogenbindung. Magnesium inhibierte dosisabhängig die Thrombozytenaggregation (19%), sowie die P-Selektin-Expression (14 %) und Fibrinogenbindung (11%), wobei postoperativ zur Hemmung der Thrombozytenfunktion niedrigere Magnesiumkonzentrationen ausreichten als präoperativ.

Nach erfolgter koronarer Revaskularisierung war die ADP- und Collagen-induzierte Thrombozytenaggregation (13% bzw. 17 %), die Fibrinogenbindung am GPIIb/IIIa Rezeptor (10%) und die P-Selektin-Expression (18%) herabgesetzt. 24 Stunden postoperativ wurden die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht. Magnesiumgabe i.v. in der Magnesiumgruppe führte, verglichen mit der Kontrollgruppe, zu einer statistisch signifikanten Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation, der P-Selektin-Expression, der Fibrinogenbindung und der in vitro Blutungszeit.

In dieser Studie konnten wir erstmals den hemmenden Einfluß von Magnesium auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten nach koronarer Revaskularisation in vitro zeigen. Des weiteren war die Thrombozytenfunktion postoperativ verglichen mit dem präoperativen Meßzeitpunkt inhibiert. Wir fanden, daß die Thrombozyten nach Einsatz der extrakorporalen

Zirkulation auf Magnesium sensibler reagierten als zuvor. Diese Beobachtung wurde durch die in-vivo-Versuche weiter untermauert. Die Magnesiumtherapie führte zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation (19%) und der P-Selektin-Expression (14%). Reduziert war auch die Fibrinogenbindung am GPIIb/IIIa-Rezeptor (11%), der eine Schlüsselrolle in der Aggregation und Adhäsion spielt.

Im Rahmen einer koronaren Bypassoperation kommt es neben einem Abfall der Thrombozytenzahl zu einer signifikanten Inhibition der Thrombozytenfunktion. Die zusätzliche intravenöse Verabreichung von Magnesium führt in vivo und in vitro zu einer weiteren Hemmung der ADP- und Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation, der Fibrinogenbindung am GPIIb/IIIa-Rezeptor und der P-Selektin-Expression als Ausdruck der Thrombozytendysfunktion. In vivo war die in-vitro-Blutungszeit durch Magnesium signifikant verlängert. Da wir in der Studie nur Patienten mit unkompliziertem perioperativem Verlauf betreuten, werden weitere Untersuchungen notwendig, um die klinische Relevanz unserer Befunde zu klären.