Klinische und tierexperimentelle Studien zur oralen Magnesiumtherapie

Ch. Grubert[1], M. Haas[3], C. Behrens[1], L. Spätling[1, 2], F. Fallenstein[1], H. G. Classen[3]

Zusammenfassung

Zur Optimierung der oralen Magnesium (Mg)-Therapie bzgl. Dosierung und Behandlungsintervallen, z. B. bei schwangeren Frauen, wurden 2 Versuchsreihen an hypomagnesämischen weiblichen SD-Ratten sowie an 12 freiwilligen Probandinnen durchgeführt. Als Test-Substanz wurde Magnesium-aspartat-hydrochlorid (Magnesiocard®) verwendet.

Erhielten Ratten die im Futter fehlenden Mg-Mengen per Magensonde appliziert, so waren die renalen Verluste bei hoher Dosierung und längeren Behandlungsintervallen am höchsten. Es empfiehlt sich die Aufteilung der zu applizierenden Tagesdosis in mehrere Einzeldosen.

Bei den Probandinnen stieg das Serum-Mg 120 und 240 Minuten nach Einnahme von 5 oder 15 mmol Mg (im Mittel) um 3–5% an. Zwei Probandinnen wiesen eine Hypomagnesiämie auf – als Ursache wird ein defektes intestinales Mg-Carrier-System diskutiert. Insgesamt lagen die mittleren Ausgangsspiegel im suboptimalen Bereich. Bei guten Resorbierern lagen die Ausgangsspiegel über 0,80 mmol Mg/l; hier fanden sich nach Mg-Supplementation keine zusätzlichen Effekte auf das Serum-Mg.

Schlechte Resorbierer sollten durch reichliche Mg-Zufuhr via passive Diffusion in einen optimalen Versorgungszustand gebracht werden. Die Dosierung muß individuell in ausreichender Höhe erfolgen; die Einnahme-Intervalle sollten nicht zu lang sein.

Summary

Two series of experiments were performed on hypomagnesemic female SD-rats, respectively on 12 healthy volunteers to improve oral magnesium therapy with respect to dosage and dosage intervals. Magnesium-L-aspartate hydrochloride (Magnesiocard®) was used as test substance.

When Mg-deficient rats received their Mg deficit by stomach tube high renal Mg losses were observed at high dosage and long dosage intervals. Therefore it is recommended to divide the total daily dose into several single doses.

In female volunteers serum Mg increased 120 and 240 minutes following the oral administration of 5 or 15 mmol Mg, on the average by 3 to 5 percent. Two volunteers were hypomagnesemic, perhaps due to decreased absorptive capacity of their intestine. Volunteers with high absorptive capacity revealed initial Mg serum levels beyond 0.80 mmol/l; in these volunteers no further increase of serum Mg was obtained by Mg supplements.

Patients with low or defective intestinal absorptive capacity should be offered plentiful oral Mg supply to improve their Mg status via passive diffusion. The dosage must be individually adjusted and the dosage intervals should not be too long.

1 Einleitung

Aus pharmakokinetischer Sicht folgt die Verteilung von Magnesium (Mg) im Säugetierorganismus den Regeln eines offenen Mehr-Kompartiment-Modells (Abb. 1): Zentrales Kompartiment ist der Serum-Raum (⅔ sind ultrafiltrierbar und zu 92% ionisiert, ⅓ ist an Proteine gebunden), welches vom Absorptionskompartiment, dem Intestinaltrakt, gespeist wird. Der Serum-Raum steht in direktem Kontakt mit den austauschbaren Mg-Pools des Skeletts, dem wichtigsten Mg-Speicher (60% des Gesamt-Körper-Mg, davon bis zu 50% mobilisierbar) sowie – allerdings durch Zellmembranen getrennt – mit den intrazellulären Pools (39–49% des Gesamt-Körper-Mg).

Da die Niere laufend Mg ausscheidet, ist das System „offen" (Übersicht bei [2]). Die Bilanz ist positiv, wenn der Input größer ist als die Summe von Verbrauch und Ausscheidung. Hingegen resultiert ein Mangel, wenn die Zufuhr mit der Nahrung zu gering oder die enterale Resorption ineffektiv ist, wenn der Bedarf steigt oder die Spar-

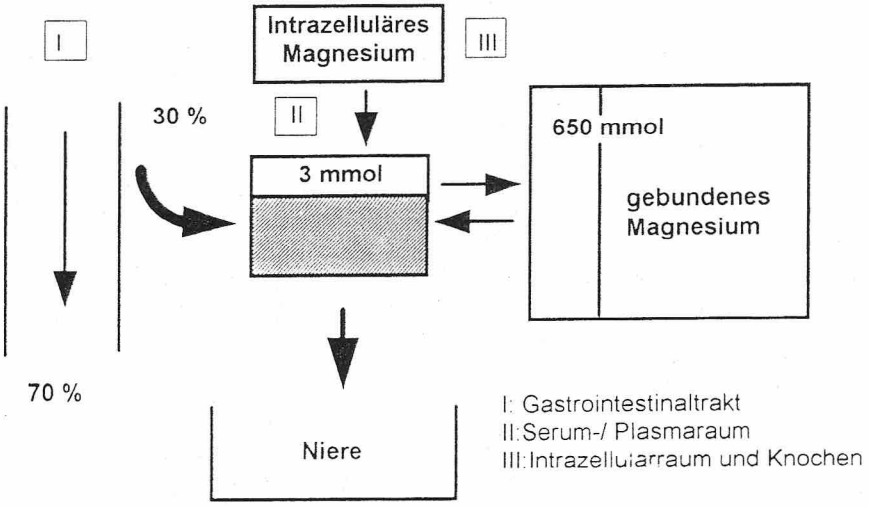

Abb. 1: Magnesium-Kompartimente des Säugetierorganismus.

1 Universitäts-Frauenklinik Bochum, Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum
2 Frauenklinik – Städt. Klinikum Fulda
3 Fachgebiet Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung, Universität Hohenheim

mechanismen der Niere gestört sind. Da die Resorption und Exkretion genetisch gesteuert sind, kommen Mangelzustände gehäuft familiär und zwar bevorzugt bei grenzwertiger Versorgung vor [7, 10].

Magnesium spielt eine wesentliche Rolle im intermediären Stoffwechsel. Vor allem in der Schwangerschaft kommt diesem Mineral eine besondere Bedeutung zu, da es hier zu einer Magnesiummangelsituation kommt [11]. Diese entwickelt sich, da bei einer gleichbleibenden Zufuhr über die Nahrung Mg für das Wachstum von Fetus und Uterus bereitgestellt werden muß, zusätzlich aber die Magnesiumausscheidung über die Niere gesteigert wird [12]. Orale Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft führt zu einer Verminderung der Frühgeburtlichkeit, zu einer geringeren pränatalen Morbidität und selteneren Hospitalisation der werdenden Mutter [13]. Trotz eindrucksvoller klinischer Ergebnisse nach Magnesiumsubstitution der werdenden Mutter konnten *Jaspers* und Mitarb. [8] aber nicht zeigen, daß es nach oraler Gabe von Magnesium zu einer signifikanten Anhebung des Serum-Magnesium-Spiegels kommt.

Dem stehen Studien an Probanden [6, 15], älteren und jungen Patienten [6, 10] sowie an Versuchstieren [1, 14] gegenüber, in denen sehr wohl eine Abhängigkeit der Blutspiegel von der oralen Mg-Zufuhr abgesichert wurde.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zu dieser Problematik liefern sowie zur Frage nach optimierter Dosierung und den günstigsten Einnahmeintervallen bei Berücksichtigung tageszeitlicher Einflüsse [3].

2 Material und Methoden

2.1 Studie an freiwilligen Probanden

Als Studiendesign wurde ein randomisiertes, kontrolliertes, monozentrisches Doppelblindverfahren im cross-over-Design gewählt, da bei den zu erwartenden intra- und interindividuellen Schwankungen hiermit die größte Aussagekraft erwartet werden konnte. In die Studie wurden 12 gesunde Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren aufgenommen. Kenndaten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tab. 1: Kenndaten der teilnehmenden Probandinnen.

No	Alter [J]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Serum-Protein [g/dl]	Serum-Kreatinin [µmol/l][1)]	Serum-Ca [mmol/l]	Serum-Mg [mmol/l]
1	30	61	160	7,5	75,2	2,11	0,85
2	29	60	169	7,5	75,2	2,25	0,78
3	30	70	170	6,4	91,1	2,21	0,76
4	26	53	163	7,0	69,0	2,26	0,80
5	28	60	166	6,5	77,8	2,15	0,78
6	26	57	168	7,8	82,2	2,22	0,87
7	24	67	171	6,8	86,6	2,23	0,79
8	28	75	174	7,2	90,2	2,25	0,66
9	25	52	166	6,5	86,6	2,23	0,80
10	24	60	167	6,8	87,5	2,10	0,73
11	24	57	172	6,4	80,4	2,23	0,80
12	23	56	170	6,7	78,7	2,00	0,64
MW	26,4	60,7	168	6,93	81,7	2,19	0,77

[1)] µmol × 0,01131 = mg %

Probandinnen mit einer Niereninsuffizienz, schwerem AV-Block, Exsikkose, schwangere oder stillende Frauen, die Magnesiumpräparate einnahmen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Probandinnen wurden schriftlich und mündlich aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Der Prüfplan wurde vor Studienbeginn durch die zuständige Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum begutachtet und erhielt die Zustimmung der Kommission.

Untersuchungsablauf:

Jede Patientin erschien an den drei Untersuchungstagen, an denen sie 5 mmol Mg, 15 mmol Mg oder ein Plazebo erhielt. Die Zeitabstände zwischen den drei Untersuchungstagen betrugen mindestens 7 Tage und maximal 14 Tage. Die Zuweisung erfolgte chronologisch nach Rekrutierung und durch die außerhalb des Hauses festgelegte Randomisierung der Substanzen. Zwei Tage vor Versuchsbeginn erhielten die Probandinnen eine magnesiumarme Standarddiät. Zum Zeitpunkt 0 des Untersuchungsablaufes erfolgte die erste Blutabnahme. Ein leichtes Standard-Frühstück wurde eingenommen, wonach die Probandin die zu prüfende Substanz, 5 oder 15 mmol Magnesium-aspartat-hydrochlorid (MAH) bzw. Plazebo aufgelöst in einem Glas Wasser trank. Weitere Blutentnahmen folgten 60, 120 und 240 Minuten nach der Einnahme der Substanz. Gesamtmagnesium und Kalzium im Serum wurden mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) bestimmt. Das ionisierte Magnesium im Serum wurde mit dem „Microlite-System" der Frima Kone (Espoo, Finnland) gemessen; ergänzende klinische Parameter mittels klinischer Routinemethoden.

2.2 Tierexperimentelle Supplementationsstudie [5]

40 weibliche Sprague-Dawley-Albinoratten mit einem Anfangsgewicht von 120 (110–130) g wurden von der Süddeutschen Versuchstierfarm Tuttlingen bezogen, zufällig auf 5 gleich große Gruppen verteilt und unter kontrollierten Bedingungen gehalten. Während insgesamt 15 Versuchstagen erhielten die Tiere eine Mg-Mangeldiät (Altromin C1035, pelletiert, Mg-Gehalt: 113 ± 5,5 mg/kg TS entspr. 28% des Bedarfs) und demineralisiertes Wasser zum Trinken ad libitum, außer beim Aufenthalt im Stoffwechselkäfig an den Tagen (jeweils 24h) 9, 11, 13 und 15. Nach 8tägiger „Mangelphase" schloß sich die Supplementationsphase an. Um die Tiere den gleichen Stressoren auszusetzen wurden alle Tiere 3x tgl. sondiert. Es wurde tgl. eine Gesamtdosis von 0,5 mmol Mg in unterschiedlichen Intervallen mittels Schlundsonde verabreicht. Den Tieren wurde jeweils 3x tgl. 2 ml Flüssigkeit in den Magen appliziert, wobei je nach Gruppe magnesiumhaltige Sondierlösung (3x 4,05 mg; 2x 6,075 mg; 1x 12,15 mg; oder jeden 2. Tag 24,3 mg Mg) oder/und

Tab. 2: Behandlungsschema der fünf unterschiedlichen Tierbehandlungsgruppen.

	Magnesium-Sonde	Wasser-Sonde
Gruppe 1	3x tgl. 4,05 mg Mg	- - -
Gruppe 2	2x tgl. 6,075 mg Mg	1x tgl.
Gruppe 3	1x tgl. 12,15 mg Mg	2x tgl.
Gruppe 4	jeden 2. Tag 24,3 mg Mg	2 bzw. 3x tgl.
Mangelgruppe (Kontrolle)	- - -	3x tgl.

demineralisiertes Wasser verabreicht wurde (siehe Tab. 2).
Am 16. Tag wurden Blut und Gewebe in Pentobarbital-Narkose entnommen und mittels AAS aufbereitet.
Die nach § 8 (1) des Tierschutzgesetzes erforderliche Genehmigung zur Verwendung von Wirbeltieren zu Versuchszwecken wurde vom Regierungspräsidium Stuttgart am 14.12.1993 unter der Versuchsnummer V 58/90 PP erteilt. Die Aufzeichnung des wissenschaftlichen Versuchsprotokolls erfolgte unter der laufenden Nummer 140.

2.3 Biometrische Auswertung

Die Randomisation erfolgte mittels Standardverfahren [9]; die Auswertung mit Hilfe zulässiger parametrischer oder nicht parametrischer Tests.
Eine statistische Signifikanz bei zweiseitiger Fragestellung wurde für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0{,}05$ angenommen; bei wiederholten Vergleichen wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen.

2.4 Versuchspräparate

Als Versuchssubstanz diente Magnesium-aspartat-hydrochlorid (MAH) der Fa. Verla-Pharm, Tutzing, in Form von Granulat. Die Sachets à 5 mmol Mg oder mit Plazebo waren verblindet. Für die Tierversuche wurde die Rohsubstanz eingesetzt und in Wasser gelöst; Mg-Gehalt: 9,91%.

3 Ergebnisse

3.1 Freiwillige Probandinnen

3.1.1 Versuchspersonen, Verträglichkeit

Die Kenndaten der 12 Probandinnen sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Setzt man 0,76 mmol Mg als untere Grenze des Referenzbereiches, so wiesen 25% der Teilnehmerinnen (No 8, No 10, No 12) eine Hypomagnesiämie auf (da die Serumproteine im Referenzbereich lagen, kann jeweils eine echte Hypomagnesiämie angenommen werden); bei 42% der Teilnehmerinnen betrugen die Mg-Spiegel 0,80 mmol und mehr.
Das arithmetische Mittel mit Standard-Abweichung betrug zu Versuchsbeginn $0{,}77 \pm 0{,}068$ mmol/l, d. h. die interindividuelle Streuung lag bei 8,8%. Während des Untersuchungszeitraumes (Mitte März bis Mitte Juni 1994) wurden gemäß den 3 Behandlungen 3 Mal „Leerwerte" unter standardisierten Bedingungen gemessen. Der hieraus errechnete relative Variationskoeffizient betrug im Durchschnitt 3,4%, in Einzelfällen schwankte die intraindivi-

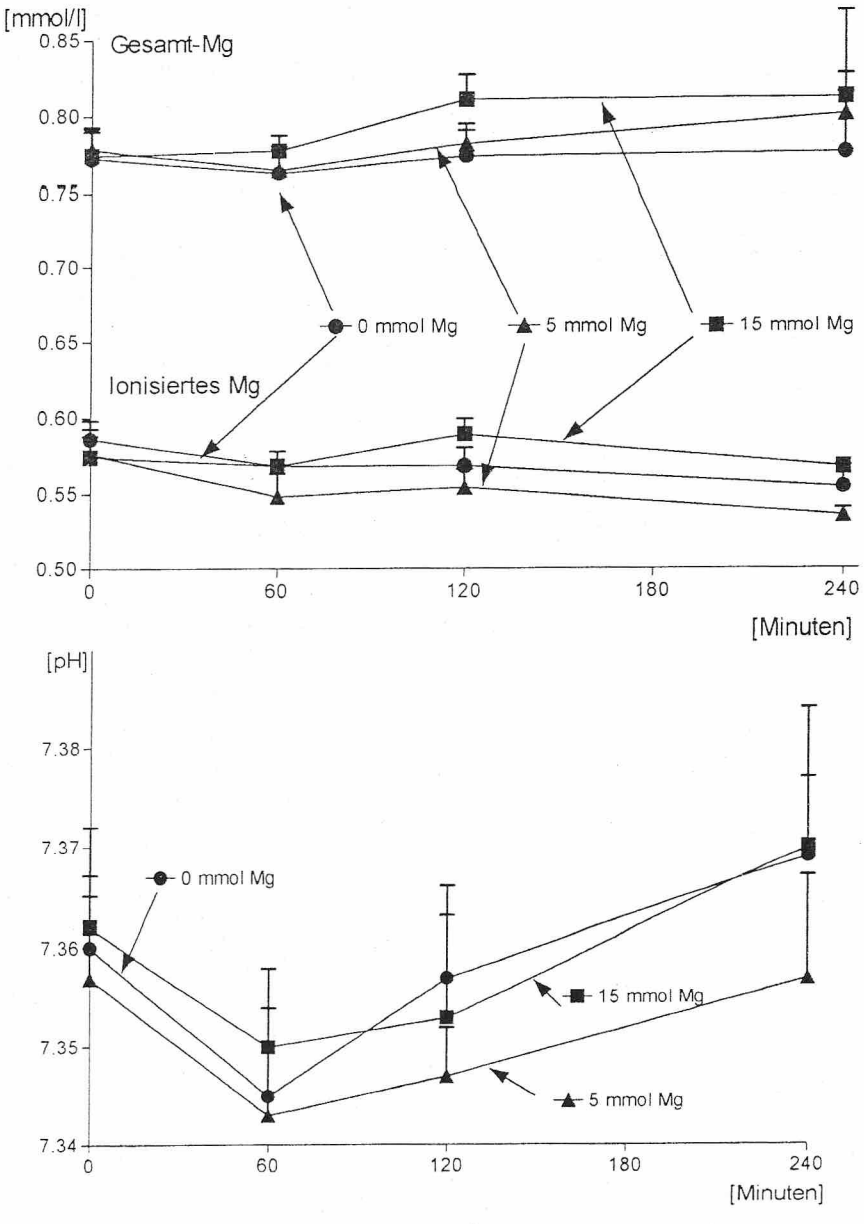

Abb. 2: Verhalten von Gesamt-Mg, ionisiertem Mg^{2+} sowie dem arteriellen Blut-pH-Wert bei 12 Probandinnen nach oraler Gabe von 0, 5 oder 15 mmol Mg als MAH ($MW \pm SE$).

duelle Streuung zwischen 1,2% (Prob. No 1) und 7,6% (Prob. 6). Die mit der Anlage KONE gemessenen Konzentrationen an Mg-Ionen entsprechen dem von *Elin* [4] hierfür publizierten Referenzbereich von 0,52–0,64 mmol/l. Die Referenzwerte für AVL (Österreich) oder NOVA (USA) betragen 0,44–0,64 bzw. 0,47–0,71 mmol/l.
Mg-Mangelsymptome wurden nicht spontan geschildert. Um die Verblindung des Designs nicht zu verletzen, wurde nicht nach der Stuhlbeschaffenheit gefragt. Spontan wurden keine Unverträglichkeitsangaben gemacht.

3.1.2 Elektrolytstatus

In Abbildung 2 sind die zeitlichen Verläufe nach oraler Zufuhr von Plazebo, 5 mmol MAH und 15 mmol MAH für das Gesamtkollektiv zusammengestellt. Verglichen mit der Plazebogruppe ist der Gesamt-Mg-Gehalt nach 5 bzw. 15 mmol Mg zum Zeitpunkt 120 Minuten um 1% bzw. 4,8% und zum Zeitpunkt 240 Minuten um 3,2% bzw. 4,7% angehoben. Die Verläufe des ionisierten Mg^{2+} ergeben keinen zusätzlichen Informationsgewinn. Der Blut-pH wurde nicht behandlungsbedingt verschoben (Abb. 2), ebensowenig das Serum-Ca, das Serum-Kreatinin und das Serum-Protein (Daten sind nicht gezeigt).
Von Interesse erschien es, die Einzelverläufe von Probandinnen mit – vor der Supplementation – vergleichsweise hohem Gesamt-Mg-Serum denen einer hypomagnesämischen Probandin gegenüberzustellen.
In Abbildung 3 sind die Zeit-Konzentrations-Verläufe von Prob. 1 („Normomagnesiämie") und Prob. 8 („Hypomagnesiämie") abgebildet; jeweils nach oraler Gabe von 0,5 und 15 mmol MAH.
Bei Normomagnesiämie vor Supplementation liegen die nach MAH-Gabe gemessenen Spiegel im Bereich der Tagesschwankungen von 3,5%. Der Anstieg zum Ausgangswert betrug nach 4h bei Prob. No. 1 **2,4%** nach Einnahme von 5 mmol Mg und bei Einnahme von 15 mmol **3,6%**; bei Prob. No. 8 **2,9%** bzw. **7,4%**.
Die Mg-Ausscheidung im Urin während der Beobachtungszeit von 240 Minuten ist in Abbildung 4 zusammengestellt; wiederum für das Gesamtkollektiv sowie für die Probandinnen No. 8 und No. 1. Bei der hypomagnesämischen Prob. No. 8 fehlt die typisch verminderte Mg-Ausscheidung. Nach Gabe von MAH ist die Ausscheidung jeweils erhöht. Möglicherweise sind hierfür renale Mechanismen verantwortlich.
Nach *Rude* – zitiert in *Sacks* [16] liegt die Nierenschwelle für Magnesium für den gesunden Menschen bei 0,58 mmol/l Primärharn / 1,73 m^2 Körperoberfläche.
Die Körperoberfläche kann nach der Näherungsformel von *Dubois* und *Dubois* [17] wie folgt berechnet werden: $O = 71{,}84 \times KG^{0{,}425} \times H^{0{,}725}$ (O = Oberfläche [cm^2], KG = Körpergewicht [kg], H = Körperlänge [cm]).

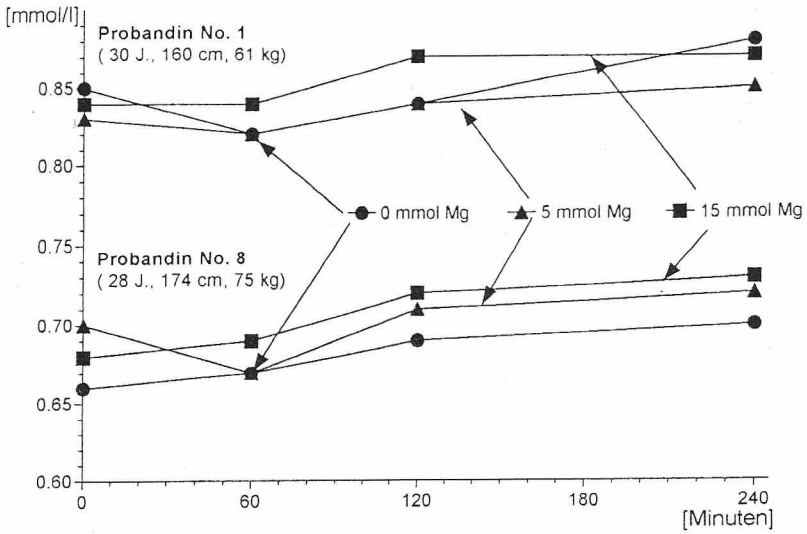

Abb. 3: Gesamt-Mg im Serum der Probandinnen No. 1 („Normomagnesiämie") und No. 8 („Hypomagnesiämie") nach oraler Gabe von 0, 5 oder 15 mmol Mg als MAH.

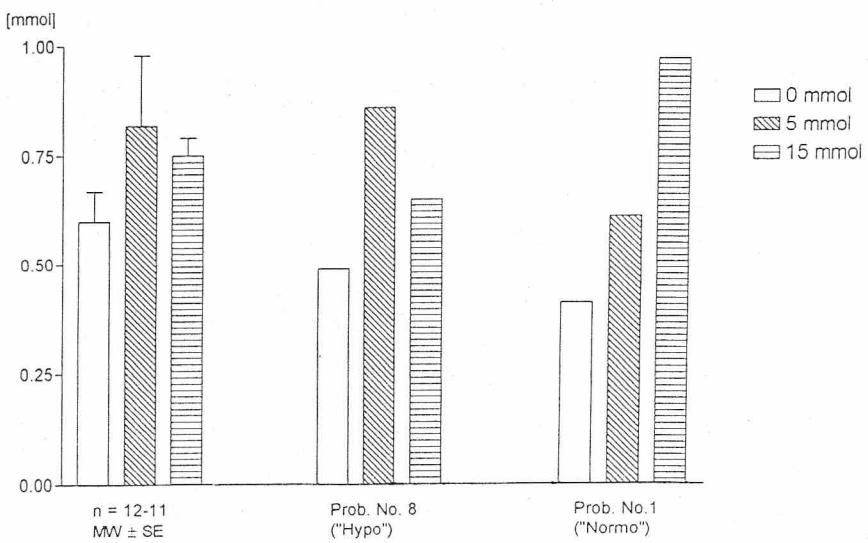

Abb. 4: Urin-Ausscheidung von Mg (mmol) während 240 Minuten nach oraler Gabe von 0, 5 oder 15 mmol Mg als MAH.

3.2 Tierexperimentelle Supplementationsstudie

3.2.1 Allgemeine Entwicklung

Aufgrund des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes, des hohen Anfangsgewichts der Ratten und des nur mäßig reduzierten Mg-Angebots im Futter wurden keine typischen Mg-Mangelsymptome beobachtet. Kein Tier starb. Die Tiere der Gruppe 4, welche eine Hoch-Mg-Dosis alle 2 Tage erhielten, produzierten weiche Stühle.

Die Gewichtsentwicklung - in % Zunahme am 15. Tag bezogen auf das Anfangsgewicht - war vermindert bei den Mg-Mangel-Tieren („Kontrollen") und bei großen Behandlungsintervallen (Gruppe 3 und 4) und betrug: +5,8%, +6,6% und +6,5%. Am besten gediehen die Ratten, wenn Mg 3 mal oder 2 mal täglich gegeben wurde (Gruppe 1 und Gruppe 2, Gewichtszunahme von +12,6% bzw. +11,4%). Die Mg-Mangeltiere sowie die Tiere der Gruppen mit langen Dosierungsintervallen wiesen die zu erwartende verminderte Futteraufnahme auf.
Das Körpergewicht ist erfahrungsgemäß ein sehr sensitiver Parameter für die Verträglichkeit. Die Aufteilung der Gesamtdosis in mehrere Einzeldosen war mit einer besseren Verträglichkeit und somit mit einem höheren Gewichtszuwachs verbunden.
Die Daten sind in Abbildung 5 zusammengestellt.

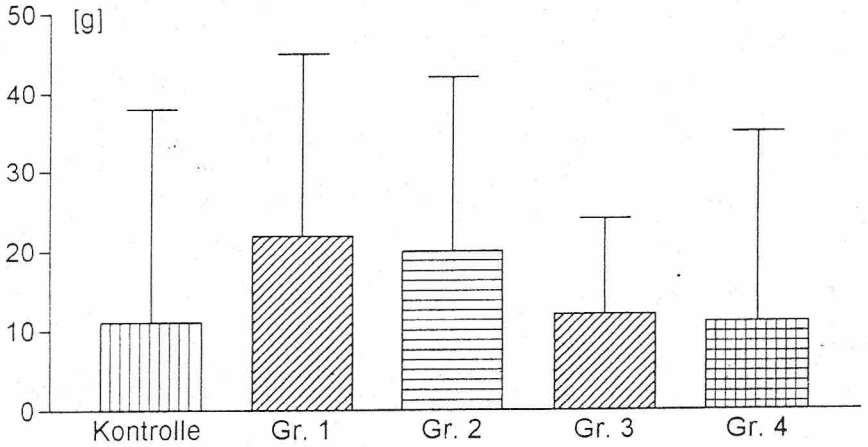

Abb. 5: Gewichtszuwachs (± SD) der fünf Tiergruppen nach 15tägiger Versuchsdauer. Kurze Dosierungsintervalle fördern die Entwicklung (Gruppeneinteilung siehe Legende Abb. 6)

3.2.2 Mg-Ausscheidung im Urin, Elektrolytstatus

Die in 24h im Sammelurin ausgeschiedenen Mg-Mengen sind in Abbildung 6 zusammengefaßt. Eindrucksvoll ist, daß im alimentären Mg-Mangel nur Spuren an Mg ausgeschieden werden. Nach Mg-Supplementation ist die Mg-Ausscheidung über den Urin erhöht. Hier deutet sich ein Zeiteffekt an, der zunächst nicht der Erwartung entspricht, denn die Urin-Verluste sind zu Beginn der Supplementation - also dann, wenn das Defizit am stärksten ausgeprägt ist - am höchsten und reduzieren sich an den folgenden Tagen. Die Hochdosierung mit langen Behandlungsintervallen schneidet aufgrund hoher Urinverluste am ungünstigsten ab.
Die zu Versuchsende im Plasma und Knochen analysierten Mg-Konzentrationen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Die Hypomagnesiämie wird unabhängig von den Behandlungsintervallen bei gleicher Gesamt-Mg-Dosis ausgeglichen; die Konzentrationen liegen im Durchschnitt etwa im Bereich der Probandinnen. Bei den Mangel-Ratten ist die Mg-Konzentration in Femur, Schädeldach, Rippe und Becken erniedrigt; dieses Defizit ist nach Supplementation korrigiert.

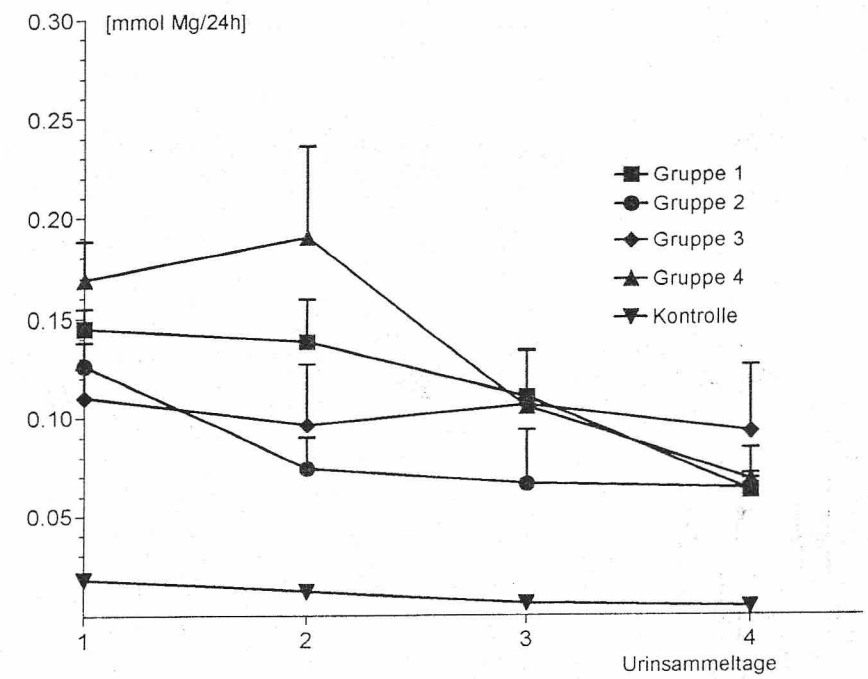

Abb. 6: Urinausscheidung von Ratten (mmol/24h) an den Versuchstagen 9, 11, 13 und 15 nach Plazebobehandlung („Kontrolle) bzw. 12,15 mg Mg/24h als MAH in unterschiedlichen Dosierungsintervallen; bei allen Tieren bestand ein alimentäres Mg-Defizit (MW ± SE)
3x tgl. 4,05 mg Mg = Gr. 1 1x tgl. 12,15 mg Mg = Gr. 3
2 tgl. 6,075mg Mg = Gr. 2 jeden 2. Tag 24,3 mg Mg = Gr. 4

Tab. 3: Plasma- und Knochen-Mg-Konzentration (mmol/l bzw. mmol/kg Trockengewicht) der fünf unterschiedlichen Tierbehandlungsgruppen

	Plasma-Mg [mmol/l]		Knochen-Mg [mmol/kg]			
			Femur		Rippe	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Mangelgruppe (Kontrolle)	0,49	0,12	153	9,42	77	19,9
Gruppe 1	0,79	0,09	173	17,3	109	14,2
Gruppe 2	0,79	0,09	174	11,3	114	26,3
Gruppe 3	0,80	0,08	183	10,2	109	10,1
Gruppe 4	0,93	0,19	183	7,2	107	12,1

4 Diskussion

Die Ergebnisse der zwei Versuchsreihen zeigen eindrucksvoll Gemeinsamkeiten, aber auch - vornehmlich scheinbare - Widersprüche klinischer und tierexperimenteller Studien zur Verfügbarkeit einer oral applizierten Magnesiumverbindung bei weiblichen Probanden bzw. Sprague-Dawley-Ratten.

Der Tierversuch bietet den Vorteil der weitgehenden Standardisierbarkeit. Die Ratten entstammen derselben Zucht, sind gleichaltrig und fast gleichschwer; sie erscheinen homogen. Dennoch gelang es *Henrotte* und Mitarb. [7], aus einer Population von Nagern innerhalb weniger Generationen, unter konstanten Haltungsbedingungen, normo- und hypomagnesämische Linien herauszuzüchten. Trotz dieser Einschränkung gelang es, bei den Ratten innerhalb einer Woche eine signifikante Hypomagnesiämie durch Verminderung des Nahrungsangebots an Mg zu erzeugen. Das Plasma-Mg sank von rd. 0,80 mmol/l auf rd. 0,50 mmol/l, also um 37,5% ab, der Knochen-Mg-Gehalt verringerte sich um etwa 10–15% und die Mg-Ausscheidung im 24h-Urin von 0,06 auf 0,004 mmol, also um den Faktor 15! Die Gewichtsentwicklung war verzögert. Aus der Differenz zwischen dem Mg-Gehalt des Mangelfutters und bedarfsdeckendem Nagerfutter sowie dem Futterverbrauch ließ sich das Tagesdefizit an Mg berechnen [5]. Wurden diese Mengen supplementiert, so ließen sich Hypomagnesiämie und Mg-Defizit innerhalb von 8 Tagen korrigieren (Tab. 3). Wurden die fehlenden Mg-Mengen in kleinen Einzeldosen und kürzeren Behandlungsintervallen appliziert, so war die Verträglichkeit - gemessen am Verhalten des Körpergewichts - besser als bei Gabe hoher Einzeldosen in längeren Abständen (Abb. 5). Zusätzlich fällt auf, daß die Mg-Ausscheidung im Urin zu Beginn der Supplementation mit hohen Dosen dramatisch ansteigt und sich erst in den Folgetagen auf ein konstantes Niveau einpendelt (Abb. 6). Ein umgekehrtes Verhalten hätte man erwartet, da ja die Mg-Speicher im Skelett defizitär waren und folglich mehr Mg zur Kompensation hätte retiniert werden müssen (siehe Abb. 1). Der Widerspruch erklärt sich dadurch, daß der (noch hypothetische) intestinale Mg-Carrier bei rein alimentärem Mg-Mangel nicht abgesättigt und bei akut erhöhter Mg-Zufuhr die intestinale Resorption erhöht ist.

Es resultiert folglich akut eine relative Hypermagnesiämie [14], die renale tubuläre Reabsorptionskapazität wird überschritten (Lit. bei [2]), und es resultieren hohe Urin-Verluste (Abb. 6). Ist das intestinale Carrier-System hingegen abgesättigt, überwiegt die passive Diffusion von Mg im Blut, die weniger ergiebig ist. Es treten geringere Spitzenkonzentrationen im Blut auf; die renalen Verluste normalisieren sich. Diese Überlegungen setzen ein intaktes intestinales Carrier-System und eine physiologische Nierenfunktion voraus. Als Konsequenz ergibt sich die Empfehlung, die Tagesdosis in mehreren Einzeldosen zu applizieren.

Die Rekrutierung eines ähnlich dem Tierversuch homogenen Probandinnen-Kollektivs ist trotz strenger Ein- und Ausschlußkriterien praktisch nicht möglich, bei ambulanten Studien sind zudem die äußeren Bedingungen und der Lebensstil uneinheitlich. Beobachtet man die basalen Serum-Mg-Werte in Tabelle 1, so fallen die Prob. No. 8 und Prob. 12 mit Spiegeln von 0,66 und 0,64 mmol Mg/l als ausgeprägt hypomagnesämisch auf. Dies ist nicht als Folge einer Mg-Mangelernährung erklärbar - ebensowenig, wie sich die Prob. No. 1 und Prob. No. 6 mit Spiegeln von 0,85 und 0,87 besonders Mg-reich ernährt hätten. Vielmehr ist es - bei in etwa gleichen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten und ungestörter Nierenfunktion - wahrscheinlicher, daß die genetisch bedingte intestinale Mg-Resorption unterschiedlich effizient ist: Das marginal ausreichende Nahrungsangebot ist für gute Resorbierer ausreichend, für schlechte Resorbierer dagegen unzureichend.

Bei schlechten Mg-Resorbierern könnte die passive Diffusion von Mg aus dem Darm ins Blut durch ein erhöhtes Angebot verbessert werden; hierfür sprechen erhöhte Spiegel bei Prob. No. 8 nach 120 und 240 min (Abb. 3). Bei Prob. No. 1 (Abb. 3) ist hingegen bei bereits hohen Ausgangswerten keine weitere Steigerung zu erwarten. Da im Gesamtkollektiv die mittleren Ausgangswerte mit 0,77 ± 0,068 mmol Mg/l relativ niedrig lagen, entspricht die Anhebung der Mittelwerte durch 5 bzw. 15 mmol Mg den Erwartungen. Gleichsinnige Effekte wurden von *Schimatschek* und Mitarb. [10] bei hypomagnesämischen Kindern (Ausgangswert: 0,73 ± 0,02 mmol Mg/l) sowie von *Wilimzig* und Mitarb. [15] bei männlichen Erwachsenen (Ausgangswert: rd. 0,78 mmol Mg/l) beschrieben. Die vorstehend diskutierten Befunde beziehen sich wohlgemerkt nicht auf die primäre Hypomagnesiämie im frühen Kindesalter, wo der intestinale Carrier wahrscheinlich völlig fehlt. Die renalen Ausscheidungsmuster der Probandinnen lassen keine eindeutigen Schlußfolgerungen zu (vgl. Abb. 4) - im Gegensatz zum Tierversuch.

Bei defektem oder fehlendem intestinalem Mg-Carrier müssen für die passive Diffusion hohe orale Mg-Dosen eingesetzt werden. Aus Fütterungsstudien ist bekannt, daß die Blutspiegel vom **Logarithmus** der oralen Dosis abhängen!

Derzeit beobachten wir eine Migräne-Patientin, die erst mit Tagesdosen von 30 mmol MAH beschwerdefrei wurde bei Normalisierung der Serum-Mg-Spiegel; 15 mmol MAH waren wirkungslos! - Vor allem bei ausbleibenden Therapie-Erfolgen sollte man deshalb prüfen, ob die Mg-Bilanz tatsächlich verbessert wurde und zwar durch Kontrolle der Serum-/Plasma-Werte und des Urin-Mg. Derartige Empfehlungen sind im Grunde selbstverständlich in der gesamten klinischen Pharmakologie. Eine Dosiserhöhung - über das normal empfohlene Maß hinaus - sollte einschleichend erfolgen, um das Auftreten von Durchfällen möglichst zu vermeiden. Die dadurch bedingte Verkürzung der Darmpassage-Zeit dürfte sich ungünstig auf die Resorption auswirken und zudem die Compliance nachteilig beeinflussen. Dies beinhaltet die Empfehlung nach kürzeren Einnahmeintervallen, z. B. die Unterteilung der Tagesdosis in 2–3 Einzeldosen.

Ist es beabsichtigt, in Analogie zu den vorgestellten Fütterungsexperimenten bei freiwilligen gesunden Probanden

nachzuweisen, daß eine Mg-Verbindung ein **rein alimentäres** Mg-Defizit beheben kann, so muß ein anderes Versuchsdesign gewählt werden: So, wie wiederholt in der Arbeitsgruppe *Ryzen/Rude* beschrieben, müßten Probanden mit Serum-Mg-Spiegeln über 0,80 mmol/l während z. B. 3 Wochen mit einer Mg-Mangeldiät hypomagnesämisch gemacht werden (Lit. bei 2 und 10); erst dann wird das Testpräparat verabreicht mit dem Ziel, wiederum eine Normomagnesiämie herzustellen.

Die orale Mg-Supplementation schwangerer Frauen ist sehr schwierig zu studieren, da Verlaufskontrollen wegen fehlender Steady-State-Bedingungen problematisch sind.

5 Literatur

[1] *Classen, H. G.; Fischer, G.; Möschlin, M.; Tilch, C.:* Cubic function between increasing dietary magnesium levels and the magnesium concentration of serum and bone in young rats. Magnesium **2** (1983) 267–278.

[2] *Classen, H. G.; Classen, U. G.; Grimm, P.; Speich, M.:* Pharmacokinetics of magnesium salts. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. **14** (1992) 261–268.

[3] *Classen, H. G.; Baier, S.; Schimatschek, H.; Classen, C. U.:* Interrelations between magnesium and hormones in healthy humans. In: *Smetana, R.* (ed.): Magnesium in Cardiology, Suppl. 1 to Magnesium Research (1997) 381–385.

[4] *Elin, R. J.:* Evaluating the role of ionized magnesium in laboratory and clinical practice. In: *Smetana, R.* (ed.): Magnesium in Cardiology, Suppl. 1 to Magnesium Research (1997) 525–531.

[5] *Haas, M.:* Optimierte Dosierungsintervalle der Magnesium-Supplementation bei alimentärem Magnesium-Defizit – Untersuchungen am Knochenspeicher, Diplomarbeit, Universität Hohenheim, Fakultät I, (1994).

[6] *Hartmann, W.:* Untersuchungen über die Magnesiumresorption nach oraler Gabe von Magnesium-aspartat-hydrochlorid bei 60 Normalpersonen und 17 Patienten mit Leberkrankheiten, Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät der Pilipps-Universität Marburg, (1975).

[7] *Henrotte, J. G.; Dausset, J.:* HLA- and H-2- associated variations of intra- and extracellular magnesium content. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, **87** (1990) 1894–1898.

[8] *Jaspers, V.; Spätling, L.; Fallenstein, F.; Quakernack, K.:* Magnesium, Kalzium, Hämoglobin, Hämatokrit, Östriol und HPL unter Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft. Geburtsh. und Frauenheilk. **50** (1990) 628–633.

[9] *Sachs, L.:* Angewandte Statistik. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1984, S. 198.

[10] *Schimatschek, H. F.; Classen, H. G.; Baerlocher, K.; Thöni, H.:* Hypomagnesiämie und funktionell-neurovegetative Beschwerden bei Kindern: Eine Doppelblindstudie mit Magnesium-L-aspartat-hydrochlorid. Der Kinderarzt **28** (1997) 196–203.

[11] *Spätling, L.:* Magnesiumzusatztherapie zur Tokolyse: Klinisch-chemische Überwachungsparameter. Geburtsh. und Frauenheilk. **44** (1984) 19–24.

[12] *Spätling, L.; Kunz, P.; Huch, R.; Huch, A.:* Magnesium and calcium excretion during pregnancy. Mg.-Bull. 7 (1985) 91–93.

[13] *Spätling, L.; Spätling, G.:* Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. Brit. J. Obstet. Gynaecol. **95** (1988) 120-125.

[14] *Vormann, J.; Fischer, G.; Classen, H. G.; Thöni, H.:* Influence of decreased and increased magnesium supply on the cardiotoxic effects of epinephrine in rats. Arzneimittel-Forsch. / Drug Res. **33** (1983) 205–210.

[15] *Wilimzig, C.; Latz, R.; Vierling, W.; Mutschler, E.; Trnovec, T.; Nyulassy, S.:* Increase of the plasma magnesium level after orally administered trimagnesium dicitrate. Eur. J. Clin. Pharmacol. **49** (1996) 317–323.

[16] *Sacks, G. S.; Brown, R. O.:* Mononuclear blood cell magnesium content and serum magnesium concentration in critically I11 hypomagnesemic patients after replacement therapy. Nutrition Vol. 13 No. 4 (1997) 303–308.

[17] *Ulmer, H.-V.:* Ernährung. In: *Schmidt, R. F.; Thews, G.:* Physiologie des Menschen. 26. Aufl. Springer Verlag, Berlin 1995, S. 804.

Korrespondenz an:
Prof. Dr. med. *Ludwig Spätling,* Direktor der Städtischen Frauenklinik, Pacelliallee 4, D-36043 Fulda