

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Störungen der Kalium- und
Magnesium-Homöostase in der
Pharmakotherapie**

Nanoff Ch

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (Sonderheft 1), 18-23

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Störungen der Kalium- und Magnesium-Homöostase in der Pharmakotherapie

Ch. Nanoff

Ein niedriger Kaliumspiegel stellt für den Patienten mit Kardiomyopathie ein signifikantes Risiko dar: lebensgefährliche ventrikuläre Tachyarrhythmien (Torsade de pointes) oder plötzlicher Herztod können auftreten. Hypokaliämie ist eine typische Konsequenz einer Therapie mit Diuretika, sie wird aber auch durch andere Arzneimittel provoziert (z. B. Immunsuppressiva, Laxantienabusus). Fortgesetzte Therapie oder das Hinzutreten zusätzlicher kaliuretischer Faktoren (z. B. Infusionstherapie) behindern die renalen Mechanismen zum Ausgleich der Kaliumbilanz. Dies macht den Einsatz von kaliumsparenden Diuretika bzw. die Substitution von Kalium erforderlich. Isolierter Magnesiummangel ist ein seltenes Ereignis, auch in der Pharmakotherapie (Ausnahme: Cisplatin). Bei Patienten mit Hypokaliämie sollte jedoch der Magnesiumspiegel geprüft werden, denn es ist klar, wenn auch im Detail unverstanden, daß Magnesiummangel einer überhöhten Kaliumclearance folgt. Dieser dürfte ebenfalls zum Arrhythmie-Risiko beitragen und kann durch Substitution korrigiert werden. Durch Hypokaliämie und Hypomagnesiämie besonders gefährdet sind Patienten mit dem „Long QT-Syndrom“, bedingt durch genetische Defekte in kardialen Ionenkanälen oder durch Arzneimittel, die Kaliumströme blockieren.

In patients with cardiomyopathy, potassium deficit increases the risk for cardiac tachyarrhythmias and sudden cardiac death. Hypokalaemia is a common consequence of intense diuretic therapy but may be similarly provoked by non-diuretic nephrotoxic drugs (e.g. immune suppressants). Continued therapy with diuretics or ancillary potassium depletion, for example by unbalanced volume substitution, limits the kidney's ability to restore the potassium balance. Then, a potassium-sparing diuretic or potassium supplementation is needed. Isolated hypomagnesaemia is a rare clinical event. However, in patients with signs of hypokalaemia the magnesium serum level ought to be evaluated since it has become clear that a magnesium deficit follows potassium wasting. Hypomagnesaemia may also contribute to the generation of cardiac arrhythmias and may be corrected by substitution. Patients specifically at risk are those suffering from the „long QT-syndrome“ caused by genetic defects in ion-channels or by drugs which block potassium currents. *J Miner Stoffwechs* 2003; 10 (suppl 1): 18–23.

Einleitung

Verteilung von Kalium / physiologische Regulation

Kalium, ein monovalentes Kation, ist zu 99 % intrazellulär und für das Membranpotential essentiell. Sein Konzentrationsgradient – erzeugt durch die elektrogene Pumpaktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ – ermöglicht den transmembranösen Ionenstrom. Ist die Trennung des extrazellulären vom intrazellulären Kompartiment defekt (z. B. bei ausgedehnter Verbrennung, Weichteiltrauma), können lebensgefährliche Störungen folgen. Bereits ein Drittel der täglichen Zufuhr von Kalium mit der Nahrung (z. B. 40 mmol ~ 2,5g) würde den Kaliumspiegel auf hyperkaliämische Werte heben, wenn das zugeführte Kalium strikt im Extrazellulärraum verbliebe.

Die physiologische Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgt durch Umverteilung und renale Ausscheidung, wobei die (renale und extrarenale) Clearance unter physiologischen Bedingungen bloß etwa 5 l/Tag (entsprechend 20 mmol/Tag) erreicht. Schwankungen im Plasmaspiegel müssen daher durch Umverteilung ausgeglichen werden, wofür die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Pumpe}$ verantwortlich ist. Die Umverteilung von extra- nach intrazellulär wird durch das sympathische Nervensystem bzw. durch Insulin gefördert, deren unmittelbare Beteiligung in der physiologischen Regulation ist jedoch wenig wahrscheinlich.

Verteilung von Magnesium / physiologische Regulation

Magnesium, ein divalentes Kation, bildet mit ATP (und anderen Nukleotiden) lösliche Salze. Der Körper enthält etwa 1 mol (24 g); Magnesium befindet sich ebenfalls intrazellulär, während 50% im Knochen abgelagert sind. Die Konzentration an intrazellulärem Magnesium wird durch das Aufkommen von ATP titriert. Es dürfte trotz der niedrigen extrazellulären Konzentration (~ 0,8–1 mmol/l Magnesium gesamt) einen Gradienten von extra- nach intrazellulär geben, der zusammen mit der Potentialdifferenz die treibende Kraft für die Aufnahme von Magnesium darstellt.

Allerdings sind die molekularen Grundlagen des Transports ebenso unklar wie die zelluläre Umsatzrate [1].

Der extrazelluläre Magnesiumspiegel dürfte einer Kontrolle durch Hormone (Parathormon, Insulin, Glukagon, Vasopressin) unterliegen. Hauptangriffspunkt der Hormone scheint die renale Ausscheidung von Magnesium zu sein, möglicherweise auch die Resorption aus dem Intestinum. Es fällt auf, daß Störungen der Magnesium-Homöostase seltener isoliert auftreten, als sie mit Störungen im Kalzium- und Kaliumhaushalt vergesellschaftet sind.

Synopsis von Magnesium und Kalium

Störungen im Kalium- und Magnesiumhaushalt werden im klinischen Alltag unter Umständen einheitlich betrachtet. Ursachen und Symptome erhöhter Plasmaspiegel sind für beide Kationen ähnlich. Klinische Folgeerscheinungen betreffen in erster Linie erregbare Gewebe. Symptome der Hyperkaliämie sind Bauchschmerzen und Durchfall, Muskelschmerzen und -schwäche. Hyperkaliämie führt zu diagnostischen Veränderungen im EKG (hohe, spitze T-Welle, Absinken der ST-Strecke und mit zunehmender Störung Verlängerung des PR-Intervalls, breiter QRS-Komplex, Gefahr der Asystolie).

Auch eine Hypermagnesiämie kann durch Muskelschwäche imponieren. Hypermagnesiämie geht einher mit Hyporeflexie und herabgesetzter Erregbarkeit des ZNS bis hin zu Lähmungserscheinungen (Magnesium-Narkose ab 5 mmol/l). Bereits bei geringeren Konzentrationen können Störungen in der kardialen Erregungsbildung (Bradykardie) auftreten. Unter den vielfältigen Effekten auf Membranströme, die dem Magnesium zugeschrieben werden, ist eine Hemmung neuronaler Kalziumströme gesichert. Kalziumeinstrom aber ist eine kritische Voraussetzung für die vesikuläre Freisetzung von Transmittern und hohes extrazelluläres Magnesium führt zu einer Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung [2].

Korrespondenzadresse: Dr. Christian Nanoff, Institut für Pharmakologie der Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Straße 13A, e-mail: christian.nanoff@univie.ac.at

Pharmakologische Ursachen erhöhter Plasmaspiegel

Pharmaka können durch Störungen der Umverteilung zu Hyperkaliämie führen. Eine Hemmung der zellulären Aufnahme von Kalium kann Folge der Überdosierung von Digitalis-Präparaten (Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe) bzw. von Beta-Rezeptorenblockern sein. Hyperkaliämie wurde als präterminale Erscheinung von oralen Vergiftungen mit Fluorid (durch direkte Effekte auf den zellulären Kaliumausstrom) beobachtet [3]. Depolarisierende Muskelrelaxantien vom Typ des Suxamethoniums setzen Kalium aus der Skelettmuskulatur frei; eine gefährliche Hyperkaliämie kann folgen, insbesondere wenn eine Prädisposition vorliegt (Digitalis-, Diuretikatherapie, ausgedehnte Gewebläsionen, Muskeldystrophie). Suxamethonium ist unter diesen Umständen kontraindiziert und sollte bei Kindern unter 8 Jahren grundsätzlich nicht angewendet werden.

Hyperkaliämie ist häufig Zeichen einer Niereninsuffizienz. Die renale Kaliumausscheidung kann auch an der gesunden Niere selektiv durch Arzneimittel blockiert werden, was in einzelnen Fällen zu einem erhöhten Plasmaspiegel Anlaß gibt. Im Nephron lassen sich drei molekulare Angriffspunkte unterscheiden: der NaCl -Transporter (ENaC) in der Hauptzelle des spätdistalen Tubulus, der Aldosteron-Rezeptor im distalen Tubulus und die renale Prostaglandin-Biosynthese. Die Hyperkaliämie-auslösenden Arzneimittel sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Das Risiko für eine Hyperkaliämie nimmt bei kombinierter Anwendung (z. B. kaliumsparendes Diuretikum und nichtsteroidales Antiphlogistikum) bzw. Hinzutreten disponierender Faktoren (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz) zu.

Eine Gemeinsamkeit in der Homöostase von Kalium und Magnesium ist die renale Kontrolle der Plasmaspiegel. Anhaltende Hyperkaliämie und Hypermagnesiämie entwickeln sich zumeist auf Basis einer Ausscheidungsstörung. In beiden Fällen ist das Gleichgewicht von Zufuhr und Ausscheidung verschoben: Im Fall von Magnesium nehmen die Plasmaspiegel jedoch erst dann zu, wenn Magnesiumsalze verabreicht werden, zum Beispiel mit laxativen Antazida. Diese enthalten Magnesiumsalze in resorbierbarer Form und gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Bauchkrämpfe) treten zu den neuromuskulären Vergiftungssymptomen hinzu. Für die Entstehung einer Hypermagnesiämie reicht die Zufuhr von Magnesium mit der Nahrung offensichtlich selten aus. Dies legt nahe, daß der Magnesium-Umsatz langsam erfolgt bzw. renale Clearance-Reserven zur Verfügung stehen. Diese Annahme mag als Erklärung dienen, daß eine Arzneimittel- oder hormonell induzierte Hypermagnesiämie kein typisches klinisches Problem darstellt.

Korrektur erhöhter Plasmaspiegel

Anders als beim Kalium stehen in der Behandlung einer Hypermagnesiämie keine Wirkprinzipien zur Verfügung, die Plasmaspiegel durch Umverteilung regulieren. Bei Oligo- bzw. Anurie ist Entfernung durch Dialyse indiziert,

Störungen in der kardialen Erregungsbildung- und -weiterleitung können durch Kalziumgluconat i. v. (z. B. Calcium Fresenius Ampullen®) antagonisiert werden.

Wegen der gefährlichen Auswirkungen auf das Herz (Asystoliegefahr) ist bei Hyperkaliämie (Plasmaspiegel $> 5,8 \text{ mmol/l}$) eine Akutbehandlung indiziert und sollte zügig vorgenommen werden: ein überschießender Abfall auf hypokaliämische Werte ist eher in Kauf zu nehmen als ein zu zögerliches Senken der Plasmaspiegel. Das klinische Vorgehen inkludiert die Behandlung einer Azidose, Infusion von Glukose (mit Gabe von Insulin) sowie orale Gabe von Kationenaustauscherharzen (z. B. Sorbisterit-Pulver®). Kalziumgluconat i. v. antagonisiert ebenfalls die Hemmung des kardialen Erregungsablaufs durch Hyperkaliämie.

Die zentrale Rolle der Niere in der Homöostase von Kalium und Magnesium

Im folgenden wird auf die Ausscheidung von Kalium und Magnesium eingegangen. Wenn die Mechanismen der renalen Ausscheidung im Detail (anhand definierter molekularer Defekte bzw. der Wirkungsweise von Diuretika und anderer Arzneimittel) betrachtet werden, ist ein Zusammenhang zwischen Kalium und Magnesium erkennbar. Die Verknüpfung dürfte eine Rolle in der Entwicklung eines Magnesiummangels spielen; Magnesiummangel ohne Hypokaliämie ist hingegen sehr selten.

Kalium- und Magnesiumausscheidung

Hypokaliämie

Eine akute Hypokaliämie tritt als Folge von arzneimittel-induziertem, transzellulärem Kaliumverschiebung auf: nach hohen Dosen von β_2 -Agonisten, Theophyllin oder Insulin (gesteigerte Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase), von Chloroquin und bei Vergiftung mit Barium (Blockade von K^+ -Kanälen). Typische Ursachen sind gastrointestinale Kaliumverluste (Diarrhoe) und/oder metabolische Alkalose (Erbrechen). Symptome treten erst bei niedrigem Kaliumspiegel auf ($< 3 \text{ mmol/l}$) und sind wenig spezifisch (Muskelschwäche, Obstipation). Hypokaliämie hat einen betont proarrhythmogenen Effekt bei Herzpatienten, EKG-Zeichen (flache bzw. invertierte T-Welle, prominente U-Welle, Absinken der ST-Strecke) spiegeln die gestörte Repolarisation des Myokards wider und die Toxizität von Digitalis-Präparaten nimmt zu.

Die häufigste klinische Ursache einer anhaltenden Hypokaliämie ist die Diuretikatherapie, seltener der chronische Gebrauch von Laxantien (Laxantienabusus).

Details der renalen Kaliumausscheidung

Entlang des Nephrons wird die Kaliumausscheidung im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife und im spätdistalen Tubulus (kortikales Sammelrohr) kritisch bestimmt. Obwohl im proximalen Tubulus Kalium nahezu

Tabelle 1: Arzneimittel-induzierte Hyperkaliämie

Arzneimittel	Anwendung	Angriffspunkt/Mechanismus
Amilorid, Triamteren	K^+ -sparendes Diuretikum	ENaC
Trimethoprim, Pentamidin	Bakterien- und Protozoeninfekte (AIDS)	Wie Amilorid
Spiroolaktone	Ödemausschwemmung	Mineralokortikoidrezeptor
ACE-Inhibitoren	Hypertonie, Herzinsuffizienz,	Relativer Aldosteronmangel
(AT II-Rezeptorantagonisten)	Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus	
Nicht-steroidale Antiphlogistika	Entzündungen und Schmerzzustände	Hemmung der renalen Prostaglandin-Biosynthese
Cyclosporin, Tacrolimus	Immunsuppression	Kontrovers

quantitativ rückresorbiert wird, gibt es dort keine direkte Regulation der Kaliumausscheidung. Nimmt jedoch die Resorptionskapazität des proximalen Tubulus ab, bestimmt der zunehmende Harnfluß (die Anflutung von Natrium in distalere Nephronabschnitte) indirekt die Menge an ausgeschiedenem Kalium. Diuretika mit Angriffspunkt im proximalen Tubulus (Mannit, Acetazolamid) und Glukosurie können so zu Hypokaliämie führen.

In der Henle'schen Schleife sind zwei (energieabhängige) Transportschritte essentiell für die Kaliumrückresorption:

- ein sekundär aktiver, Na^+ - 2Cl^- - K^+ -Co-Transport an der lumenseitigen Membran sowie
- der Ausstrom von Kalium ins Interstitium (durch Kaliumkanäle oder durch Co-Transport mit Cl^- / HCO_3^-).

Kalium wird aber auch ins Tubuluslumen abgegeben. Dieser Kaliumstrom, getragen durch den ROM-Kanal (renal outer medulla K^+ , ROMK), hält die Aktivität des Na^+ - 2Cl^- - K^+ -Co-Transports aufrecht und führt daher nicht zu einer Nettosekretion; der Strom wird erst demaskiert, wenn der Na^+ - 2Cl^- - K^+ -Co-Transport durch Schleifendiuretika (Furosemid, Bumetanid, Piretanid) blockiert wird: Kaliumverluste resultieren (Abb. 1).

Die Hauptzellen des spätdistalen Tubulus sind der Ort regulierter Kaliumsekretion. Das Natrium, das aus den proximalen Abschnitten angeschwemmt wird, ist die treibende Kraft der Kaliumsekretion, diese somit eine Funktion der luminalen Natrium-Konzentration. Der Natriumeinstrom erfolgt durch einen spezifischen Kanal (ENaC), der durch kaliumsparende Diuretika, Amilorid und Triamteren blockiert wird. Kanalblockade oder niedrige luminalen Natrium-Konzentration hyperpolarisieren die Hauptzelle und der Kaliumausstrom versiegt. Wie erwähnt fördern daher vermehrte Primärharnbildung (bei Gabe von Glukokortikoiden), Salzbelastung (z.B. bei einer Hochdosis-Penicillintherapie) und Diuretika mit Angriffspunkt proximal zum kortikalen Sammelrohr (Schleifen-, Thiazid-, Acetazolamid, Mannit) die K^+ -Sekretion und führen zur Elimination.

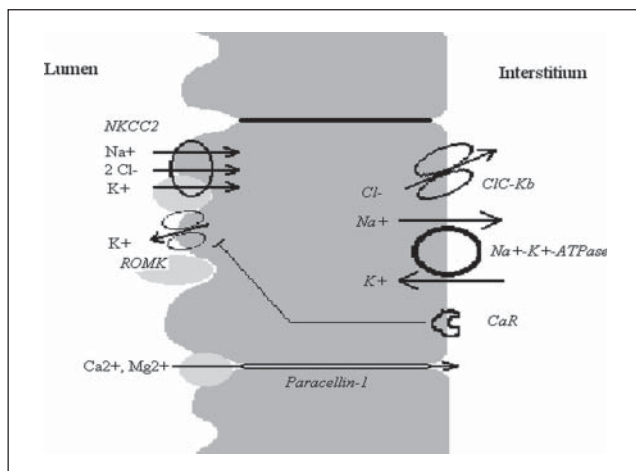


Abbildung 1: Transportmechanismen im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife (mod. nach [11]). Rückresorption von NaCl erfolgt durch den durch Furosemid hemmbaren Na^+ - 2Cl^- - K^+ -Co-Transport (NKCC2). Essentiell für dessen Aktivität sind die Na^+ - K^+ -ATPase und der basolaterale Cl^- -Ausstrom (ClC-Kb), die den chemischen Gradienten aufrechterhalten. Der apikale K^+ -Kanal (ROMK) sorgt für ein Lumen-positives transepitheliales Potential, welches die parazelluläre Rückresorption von divalenten Kationen antreibt; Paracellin-1 leitet den Kationenstrom durch die Tight Junctions. Eine Inaktivierung jedes dieser Transportmoleküle wurde mit Bartter-Syndrom assoziiert. Aktivierung des Ca^{2+} / Mg^{2+} -Rezeptors (CaR) hemmt ROMK und fördert die Diurese.

Wiederherstellen der Kaliumbilanz bei Kaliummangel

Die obligate Kopplung der Kaliumsekretion an die Flußrate im distalen Nephron ist auch im Zustand des Kaliummangels aufrecht und wirkt sich ungünstig in einer bereits kritischen Mangelsituation aus (cave: Infusionstherapie, Diuretikatherapie). Kaliummangel selbst fördert an sich die Kaliumrückresorption im spätdistalen Tubulus, was in einer positiven Bilanz resultiert, solange diese nicht durch gesteigerte Diurese oder durch mineralokortikoide Effekte antagonisiert wird.

Eine Volumenkontraktion aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und Aldosteron wird freigesetzt. Aldosteron ist das hormonelle Regulationsprinzip am distalen Tubulus. Es fördert die Kaliumsekretion aus den Hauptzellen, indem es die Verfügbarkeit der Na^+ - K^+ -ATPase steigert und die Leitfähigkeit der apikalen Membran für Natrium und Kalium erhöht. Infolge Hyperpolarisierung (Membranpotential > -100 mV) strömt Kalium aus dem Interstitium in die Zelle, von wo es im Austausch für Natrium ins Lumen sezerniert wird [4]. Da es selbst im Zustand der Hypokaliämie die K^+ -Ausscheidung begünstigt, kann auch Aldosteron zur Dekompensation einer bereits kritischen Kaliumbilanz beitragen.

Die Rückresorption findet auch an den Zwischenzellen des Sammelrohrs statt, die mit einer H^+ - K^+ -ATPase, einer Protonenpumpe, ausgestattet sind. Die H^+ - K^+ -Pumpe resorbiert luminales Kalium im Austausch für Protonen. Ihre Aktivität wird durch Hypokaliämie bzw. im Zustand der Azidose gesteigert und dürfte deshalb bei intensiver Diuretikatherapie, die zur Alkalose tendiert, submaximal sein. Aus diesem und den oben genannten Gründen ergibt sich, daß ein Kaliummangel dann nicht selbstlimitiert ist, wenn gleichzeitig eine einseitige Korrektur der Flüssigkeitsbilanz vorgenommen wird oder ein Volumenmangel mit Alkalose besteht.

Eine anhaltende Hypokaliämie stört darüber hinaus die Konzentrierungsfähigkeit der Niere: es entwickelt sich eine Vasopressin-Resistenz (nephrogener Diabetes insipidus) mit Polyurie [5], gefolgt von einem sekundären

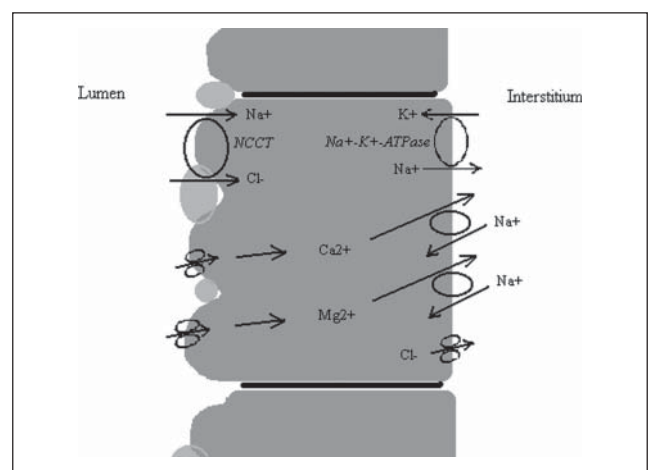


Abbildung 2: Transportmechanismen im distalen Tubulus (mod. nach [11]). Die Rückresorption von NaCl erfolgt durch einen apikalen, durch Thiaziddiuretika gehemmten Transport (NCCT); Mutationen im NCCT-Gen wurden mit Gitelman-Syndrom assoziiert. Der chemische Gradient für den elektroneutralen Transport wird durch die Aktivität der Na^+ - K^+ -ATPase und einen basolateralen Cl^- -Ausstrom generiert. In diesem Tubulusabschnitt existiert ferner ein apikaler Ca^{2+} -Strom, der durch Ca^{2+} -Antagonisten gehemmt werden kann, und ein basolateraler Na^+ - Ca^{2+} -Austauscher. Einen ähnlichen Absorptionsmechanismus dürfte es auch für Mg^{2+} geben.

Hyperaldosteronismus. Folgerichtig ist die Blockade des Aldosteronrezeptors (Spironolakton) bzw. des apikalen Natriumkanals der Hauptzelle im spät-distalen Tubulus (Amilorid, Trimateren) eine sinnvolle Sparmaßnahme zur Erhaltung normaler Kaliumspiegel. Die Kombination mit kaliumsparenden Diuretika gilt als effizienter in der Vorbeugung einer Hypokaliämie als die Substitution von Kaliumsalzen.

Magnesiumausscheidung und Hypomagnesiämie

Physische Zeichen des Magnesiummangels stehen häufig in Verbindung mit Hypokaliämie und Hypokalziämie. Initial ist ein Magnesiummangel mit Anorexie und Nausea, Schwäche und Lethargie verknüpft. Neuronale Symptome folgen: Parästhesien, Muskelkrämpfe, mentale Veränderungen (Verwirrtheit [6]). Akute Zustände der Hypomagnesiämie sind – mit Ausnahme von Dialysezwischenfällen – nicht bekannt; eine Hypomagnesiämie entwickelt sich typischerweise durch chronische renale Verluste und steht in Verbindung mit Hypokaliämie bzw. Hypokalziämie.

Mechanismen der Magnesium-Ausscheidung

Im Gegensatz zu Natrium und Kalium erfolgt die Rückresorption von Magnesium nicht schon im proximalen Tubulus. 15 % des primär filtrierte Magnesiums werden im proximalen, aber 50–60 % im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife rückresorbiert. Gemeinsam mit Kalium wird Magnesium parazellulär durch einen Lumenpositiven elektrochemischen Gradienten ins Interstitium getrieben. Paracellin-1 (ein Vertreter der Claudin-Protein-Familie) ist ein Bestandteil der epithelialen Tight Junctions im dicken Epithel der Henle'schen Schleife und essentiell für parazellulären Magnesium- und Kalziumtransport. Patienten mit homozygoten Mutationen im Paracellin-Gen leiden an dem Hypomagnesiämie-Hyperkalziurie-Nephrokalziose-Syndrom (HHN [7]).

Der $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -Rezeptor, Sensor für die extrazelluläre Konzentration der divalenten Kationen, ist am Epithel verschiedener Nephronabschnitte exprimiert. Die Aktivierung des Rezeptors an den Tubuluszellen der Henle'schen Schleife (aufsteigender Schenkel) stört das integrierte zelluläre Transportsystem, der Lumen-positive Gradient nimmt ab und die Ausscheidung von Kalzium und Magnesium zu. Eine Aktivierung des Rezeptors am marknahen Sammelrohr antagonisiert die Vasopressinwirkung (Diabetes insipidus) und führt zu Polyurie. Dieser Mechanismus stellt ein Erklärungsmodell für die Volumenkontraktion dar, die bei schweren Formen von Hyperkalziämie beobachtet wird; sehr wahrscheinlich konstituiert er auch eine Clearance-Reserve für Magnesium [7].

Im Epithel des distalen Tubulus findet ein einwärts gerichteter Magnesium-Transport statt (über einen Dihydropyridin-sensitiven Kanal, der durch Ca^{2+} -Antagonisten vom Typ des Nifedipin gehemmt wird). Die Absorption im distalen Tubulus, die ebenfalls unter Kontrolle des $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -Rezeptors stehen dürfte, führt allerdings nicht zu einer reziproken Abnahme der luminalen Magnesium-Konzentration, ist daher unter physiologischen Verhältnissen in der Erhaltung der Homöostase quantitativ unbedeutend [8].

Pharmaka, die zu einer negativen Magnesiumbilanz führen

Unter den Arzneimitteln und Hormonen, für die ein Angriffspunkt in den distalen Tubuluszellen existiert, fehlt den meisten (Ca^{2+} -Antagonisten, Spironolakton, Insulin,

Glukagon, Parathormon) ein spezifischer Effekt auf die Magnesiumbilanz. Es fällt hingegen auf, daß Arzneimittel, die zu Hypomagnesiämie führen, die Kaliumbilanz beeinträchtigen; einige Beispiele seien genannt.

Die fortgesetzte Anwendung von Thiaziddiuretika, Hemmstoffen des $\text{Na}^{+}\text{-Cl}^{-}\text{-Co-Transporters}$ (NCCT) am distalen Tubulusepithel, geht mit Hypomagnesiämie einher, die bei älteren Patienten empfindlich sein kann; die Magnesiurie ist vermutlich sekundär zur Transportblockade am distalen Tubulus (s.u.). Calcineurin-Inhibitoren, Cyclosporin und Tacrolimus (Anwendungsgebiet: Immunsuppression) senken die glomeruläre Filtrationsleistung; ihre Anwendung ist ebenfalls mit einer markanten Hypomagnesiämie und Hypokaliämie assoziiert, was an Patienten nach Nierentransplantation, aber auch an nicht-transplantierten Tieren beobachtet wurde. Ihr Angriffspunkt bzw. die Stelle des Magnesiumlecks im Nephron sind unbekannt. Interessanterweise scheinen Thiaziddiuretika (aber nicht Schleifendiuretika) den Magnesiumbedarf zu reduzieren [9]. Diese Beobachtung suggeriert, daß unter den Bedingungen der Calcineurin-Inhibition die Rückresorption über die Elimination dominiert. Dann steigern Thiazide – wie vorgeschlagen [8] – die Magnesium-Rückresorption (im distalen Tubulus), ein Effekt vergleichbar mit dem bekannten Kalzium-Spareffekt der Thiazide.

Amphotericin B, ein Antimykotikum und Zellmembrangift, hemmt die Harnstoff-Ausscheidung und den renalen Blutfluß. Die mehrwöchige Anwendung führt zu einer Negativierung der Magnesium- und Kaliumbilanz; es ist nicht zu unterscheiden, ob die Störung des Elektrolythaushalts auf das Arzneimittel, auf die unterstützenden Maßnahmen (Infusions- und Diuretikatherapie) oder beides zurückzuführen ist. Die Amphotericin-Nephrotoxizität spart das Ansprechen auf Diuretika aus, Amilorid kann gegeben werden, um das Kalium- und – zum Teil – das Magnesiumdefizit zu korrigieren [10].

Das alkylierende Zytostatikum Cisplatin schädigt den proximalen Tubulus, ein Magnesiumleck tut sich aber im distalen Tubulus auf. Hypomagnesiämie ist häufig und kann auch Monate bis Jahre nach Therapieende persistieren. Obwohl der molekulare Mechanismus unklar ist, dürfte Cisplatin einen Sonderfall darstellen: Sein Effekt auf die Magnesiumkonservierung geht anderen Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und Hypokalziämie) voraus. Eine Substitution von Magnesium soll Voraussetzung für eine Positivierung der Kaliumbilanz sein, die Wirksamkeit von Amilorid ist nicht bekannt [8]. Da Hypomagnesiämie Sekretion und Wirkung von Parathormon hemmt, sind Vitamin D plus Kalzium wichtig zur Normalisierung des Kalziumspiegels.

Genetische Defekte in der Kalium- und Magnesiumhomöostase

Das Bartter-Syndrom umfaßt eine Gruppe renal-tubulärer Störungen (das klassische Bartter-Syndrom, Gitelman-Syndrom), die sich im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt manifestieren. In den vergangenen Jahren wurden genetische Defekte in Transportproteinen des Tubulusepithels aufgefunden und mit den einzelnen Subtypen von Bartter-Syndrom assoziiert [11]. Die hypochlorämische metabolische Alkalose ist das Kardinalsymptom von Bartter-Syndrom; diese kann auch in Folge fortgesetzter Therapie mit Schleifen- und Thiaziddiuretika auftreten. Interessanterweise liegt der Angriffspunkt der Diuretika an Transportproteinen, die beim Bartter-Syndrom defekt sind; ebenso

wie die genetischen Defekte hemmen Diuretika die Transportfunktion.

Im Epithel der Henle'schen Schleife (aszendierender Schenkel) wurden an den Kanalproteinen $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ -Transporter, am apikalen Kaliumkanal (ROMK) und am basolateralen Chlorid-Kanal (Cl^-/Kb) Defekte aufgefunden. Eine Blockade jeder der individuellen Komponenten ist ursächlich für eine hypochlorämische Alkalose, was veranschaulicht, daß die Transporter zu einem funktionellen System in der Tubuluszelle integriert sind (siehe Abb. 1). Die primäre Konsequenz der einzelnen Defekte ist stets eine mangelhafte Rückresorption von NaCl in der Henle'schen Schleife. Wie erwähnt, führt die vermehrte Anflutung von Harn zu Salzverlust, Volumenkontraktion und Hypokaliämie. Die Abnahme des Lumen-positiven transepithelialen Potentials hemmt die Rückresorption von Kalzium und führt zu Hyperkalziurie, eine weitere typische Konsequenz. Renale Magnesiumverluste und Hypomagnesiämie hingegen sind atypisch für das klassische Bartter-Syndrom, während Schleifendiuretika die Magnesiumexkretion fördern: eine kritische Diskrepanz. Als Erklärung werden Kompensationsvorgänge herangezogen, für die der konstitutive Defekt ein viel stärkerer Antrieb zu sein scheint als eine Therapie mit Schleifendiuretika (deren kurze Wirkdauer notorisch ist). Da in weiter distal gelegenen Nephronabschnitten keine Magnesiumbewegungen beobachtet werden, muß die Adaption im distalen Tubulus stattfinden und zur Steigerung der Absorptionsvorgänge führen. Magnesiumabsorption im distalen Tubulus kann infolge kompensatorischer Vorgänge quantitativ werden, ähnlich wie unter Calcineurin-Inhibition.

Das Gitelman-Syndrom ist eine Variante des Bartter-Syndroms. Zur hypochlorämischen, hypokaliämischen Alkalose treten eine markante Hypomagnesiämie und Hypokalziurie hinzu. Genetische Defekte am Angriffspunkt der Thiaziddiuretika, dem NCCT, wurden mit Gitelman-Syndrom assoziiert gefunden (Abb. 2). Folgerichtig sind Gitelman-Patienten für die diuretische Wirkung von Thiaziddiuretika unempfindlich, reagieren aber auf ein Schleifendiuretikum. Konstitutive oder Thiaziddiuretika-bedingte Blockade des NCCT (Dauertherapie) führt zu einer ähnlichen Verschiebung im Elektrolythaushalt – ein Argument, daß die Transporthemmung im NCCT direkt zur Entstehung von Hypomagnesiämie und Hypokalziurie beiträgt, der Ort des Geschehens läge also im distalen Tubulus.

Während Hypokaliämie ein regelmäßiger Befund bei Bartter- und Gitelman-Syndrom sowie nach intensiver Diuretikatherapie ist, variiert der Grad der Hypomagnesiämie. Es muß betont werden, daß der Grund für die Unterschiede unklar ist, Erklärungsversuche sind daher spekulativ. Obwohl sich eine Korrelation von Hypomagnesiämie und Kaliumdepletion ebenfalls als wenig aufschlußreich erwies, könnte die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase ein Verbindungsglied zwischen Kaliumkonzentration und Magnesiumhomöostase darstellen, denn eine Deregulation der renalen Na^+/K^+ -ATPase wurde mit isolierter Hypomagnesiämie assoziiert [12].

Hypokaliämie und Hypomagnesiämie in der Entstehung kardialer Arrhythmien

Veränderungen im Serumkaliumspiegel haben einen an isolierten Herzmuskelfasern dokumentierten proarrhythmischen Effekt. Hypokaliämie als unbeachtete Folge

einer Diuretikatherapie steigert das Risiko für plötzlichen Herztod bei Patienten mit Bluthochdruck bzw. Kardiomyopathie. Darüber hinaus ist Hypokaliämie ein Risikofaktor für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien beim akuten Myokardinfarkt und erhöht das Risiko für Arrhythmien im Zusammenhang mit Kachexie und Alkoholismus. Magnesiummangel dürfte einen zusätzlichen Anteil an der Entstehung von mit Hypokaliämie assoziierten Arrhythmien haben, der kausale Zusammenhang ist aber unbewiesen. Hingegen ist die intravenöse Gabe von Magnesiumsalz in der Behandlung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien etabliert.

Extrazelluläres Kalium moduliert Kaliumkanäle und niedrige Kaliumspiegel hemmen den Stromfluß durch spannungsabhängige Kaliumkanäle. Obwohl nicht vollständig geklärt, gibt es auch inhibitorische Effekte durch Magnesiummangel. Eine Hemmung des repolarisierenden Kaliumstroms erhöht die Erregbarkeit neuronaler Gewebe und dürfte der klinischen Symptomatik von Hypokaliämie zugrunde liegen. Während im EKG Kaliummangel in Veränderungen der T-Welle (spät, breit und flach) Ausdruck findet, scheinen die Effekte des Magnesiummangels diskreter zu sein – es gibt keine definitiven EKG-Zeichen bei Hypomagnesiämie.

Breite T-Wellen im EKG sind Zeichen inhomogener Repolarisationsvorgänge im Ventrikelmuskard und können zu chaotischen ventrikulären Arrhythmien, den Torsade de pointes-Arrhythmien, Anlaß geben. Die Inhomogenität beruht auf (i) zellulärer Diversität der Ventrikelmuskulatur und (ii) unterschiedlicher Regulation von Kaliumströmen in den individuellen Zelltypen des Myokards. Wenn repolarisierende K^+ -Auswärtsströme z. B. durch Hypokaliämie, durch Arzneimittel oder beide gehemmt werden, dispergieren die Repolarisationsvorgänge weiter und bilden die Grundlage für Reentry-Tachykardien bzw. früh einfallende Nachpotentiale, die Torsade de pointes auslösen können [13].

Der humane „ether a-gogo-related-gene“ (HERG) Kaliumkanal und das Long-QT-Syndrom

HERG, das für die porenbildende α -Untereinheit des verzögerten Gleichrichter-Kaliumkanals (dessen rascher Komponente, I_{Kr}) kodiert, wurde bald nach seiner Isolierung mit dem kongenitalen Long QT-Syndrom (LQT) assoziiert. Das kongenitale LQT beruht auf Expression defekter Kanäle (neben HERG auch anderer K^+ - und Na^+ -Kanäle) mit Auswirkungen auf die Repolarisation des Ventrikelmuskards; mittlerweile wurde eine ganze Reihe von Mutationen und 6 Polymorphismen (das sind Allelvarianten mit einer Frequenz von $> 1\%$ der Bevölkerung) in HERG aufgefunden, die mit mehr oder weniger verminderter Kanalfunktion einhergehen [14]. Ein genetischer Defekt des HERG-Kaliumkanals oder dessen Blockade durch Arzneimittel verzögert die kardiale Repolarisation und erhöht das Risiko von Torsade de pointes. Auch elektrophysiologisch stille Mutationen in HERG-Kaliumkanälen können durch Hinzutreten zusätzlicher Risikofaktoren pathogenetisch wirksam werden [15].

Antiarrhythmika mit Klasse III-Wirkung (nach der Vaughan Williams-Klassifikation: Chinidin, d-Sotalol, Amiodaron) blockieren prototypisch HERG-Kaliumkanäle. Ihre Anwendung zur Kardioversion bei Vorhofflimmern geht mit einer Wahrscheinlichkeit für Torsade de pointes im einstelligen Prozentbereich einher und erfordert daher eine strenge Indikationsstellung. Zu den Arzneimitteln, die

mit LQT assoziiert sind, zählt nunmehr auch eine Reihe von Substanzen, die nicht zur Unterdrückung von Arrhythmien indiziert sind (Tabelle 2); dies hatte in einigen Fällen die Rücknahme vom Markt zur Folge.

Zu weiteren disponierenden Faktoren gehören Kardiomyopathie (dilatativ, hypertroph) und Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und Hypomagnesiämie). Das Ausmaß der Risikozunahme durch Kombination der Faktoren ist unbestimmt; es ist aber klar, daß niedriges extrazelluläres Kalium den Stromfluß des HERG-Kanals reduziert [16] und daß Hypokaliämie die Kaliumkanalblockade durch typische Klasse III-Antiarrhythmika begünstigt [17, 18]. Extrazelluläres Magnesium hingegen supprimiert die Leitfähigkeit des HERG-Kanals, so daß man annehmen muß, daß Magnesiummangel durch andere Mechanismen als direkte Modulation des HERG-Stroms als Risikofaktor wirkt [19].

Genetisch bedingte Defekte, so deren pathogenetische Bedeutung definiert ist, lassen sich durch molekularbiologische Methoden identifizieren. Pharmakogenomische Untersuchungen haben zum Ziel, eine Arzneimitteltherapie an individuelle Unterschiede durch genetische Polymorphismen anzupassen. Für deren Notwendigkeit wäre die Bestimmung von Polymorphismen in HERG und anderen mit dem LQT assoziierten Genen ein Paradebeispiel. Diese kann – im Sinn der Arzneimittelsicherheit – die in Hinkunft erweiterten Richtlinien zur Vermeidung von Arzneimittel-induziertem LQT komplementieren. In erster Linie hat aber die Identifikation von HERG-Mutationen eine Bedeutung für Elektrolytstörungen und für die Anwendung von Antiarrhythmika mit Klasse III-Wirkung bei Herzpatienten.

Tabelle 2: Arzneimittel-induziertes LQT-Syndrom

Substanz	Indikation
Cisaprid	Prokinetikum (Gastroparese, Übelkeit)
Terfenadin	Antihistaminikum
Thioridazin	Psychopharmakon
Sertindol	Psychopharmakon
Pramipexol	Parkinson-Mittel und Psychopharmakon
Mesoridazin	Psychopharmakon
Halofantrin	Malariamittel

Literatur:

1. Maguire ME. Hormonal regulation of magnesium uptake: differential coupling of membrane receptors to magnesium uptake. *Magnesium* 1987; 6: 180–91.
2. Carbone E, Lux HD, Carabelli V, Aicardi G, Zucker H. Ca^{2+} and Na^{+} permeability of high-threshold Ca^{2+} channels and their voltage-dependent block by Mg^{2+} ions in chick sensory neurones *J Physiol* 1997; 504: 1–15.
3. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000; 109: 311–4.
4. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol Ren Physiol* 1998; 275: F817–F833.
5. Marples D, Frøkiær J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996; 97: 1960–8.
6. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JH, Lewenstam A. Magnesium. An update. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1–26.
7. Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, Dechaux M, Froissart M, May A, Demontis R, Fournier A, Paillard M, Houillier P. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001; 59: 2206–15.
8. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001; 81: 51–84.
9. Arthur JM, Shamim S. Interaction of cyclosporine and FK506 with diuretics in transplant patients. *Kidney Int* 2000; 58: 325–30.
10. Wazny LD, Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin B-induced hypokalemia and hypomagnesemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 94–7.
11. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *New Engl J Med* 1999; 340: 1177–87.
12. Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, Assink KF, Groenestege WT, de Pont JJ, Bindels RJ, Monnens LA, van den Heuvel LP, Knoers NV. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na^{+} , K^{+} -ATPase α -subunit. *Nat Genet* 2000; 26: 265–6.
13. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Card* 2002; 17: 43–51.
14. Vandenberg JJ, Walker BD, Campbell TJ. HERG K^{+} channels: friend and foe. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 240–6.
15. Kubota T, Horie M, Takano M, Yoshida H, Takenaka K, Watanabe E, Tsuchiya T, Otani H, Sasayama S. Evidence for a single nucleotide polymorphism in the KCNQ1 potassium channel that underlies susceptibility to life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1223–9.
16. Schonherr R, Heinemann SH. Molecular determinants for activation and inactivation of HERG, a human inward rectifier potassium channel. *J Physiol* 1996; 493: 635–42.
17. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996; 93: 407–11.
18. Marschang H, Beyer T, Karolyi L, Kubler W, Brachmann J. Differential rate and potassium-dependent effects of the class III agents d-sotalol and dofetilide on guinea pig papillary muscle. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 573–83.
19. Po SS, Wang DW, Yang IC, Johnson JP Jr, Nie L, Bennett PB. Modulation of HERG potassium channels by extracellular magnesium and quinidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 181–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)