

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Magnesium-L-Aspartat Hydrochlorid:

Experimentelle und klinische

Studienergebnisse

Classen HG

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2002; 9 (2), 28-34

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



MAGNESIUM-L-ASPARTAT HYDROCHLORID: EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE STUDIENERGEBNISSE

Summary

Epidemiological data suggest that plentiful magnesium (Mg) supply decreases the risk of cardiovascular and other stress-related diseases. Magnesium-L-aspartate hydrochloride (MAH) contains equimolar amounts of Mg and chloride and hence does not affect the equilibrium of non-metabolizable acids and bases. MAH is safe, main pharmacological actions are mediated via Mg-ions and their Ca²⁺-antagonistic activity. MAH does not bind gastric hydrochloric acid and does not interfere with the enteral absorption of iron, potassium and calcium under physiological conditions, nor with the cytostatic activity of cisplatin and cyclosporine. "Low utilizers"

of oral supplements need higher than standard doses (15 mmol) of MAH, individual doses must be increased up to 30–40 mmol. MAH has been proven to attenuate stress reactions in experimental animals, livestock and in humans. Beneficial effects are proven under numerous clinical conditions, eg., in obstetrics and gynaecology, in pediatrics, cardiology, internal medicine and traumatology. Oral therapy can be optimized by observing plasma/serum and urine Mg levels.

Key words: acid-base metabolism, kinetics, stress protection, clinical studies, Ca antagonism, compatibility with oral Fe, K, Ca

ZUSAMMENFASSUNG

Ergebnisse epidemiologischer Studien haben gezeigt, daß reichliche Magnesiumzufuhr das Risiko kardiovaskulärer und anderer Stress-bedingter Erkrankungen senkt. Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid (MAH) enthält äquimolare Mengen an Magnesium (Mg) und Chlorid (Cl) und verändert daher das Äquilibrium der nicht metabolisierbaren Säuren und Basen nicht. MAH ist ein toxikologisch sicherer Wirkstoff; die wichtigsten pharmakologischen Effekte werden durch Magnesium-Ionen und deren Ca²⁺-antagonistische Wirkung ausgelöst. MAH bindet im Magen keine Salzsäure und interferiert unter physiologischen Bedingungen nicht mit der enteralen Resorption von Eisen, Kalium und Kalzium oder mit der zytostatischen Wirkung von Cisplatin und Cyclosporin. „Schlechte Verwerter“ oraler Supplemente benötigen mehr als die Standard-Dosierung von 15 mmol MAH; im Einzelfall müssen die Mengen auf 30 bis 40 mmol erhöht werden. Es ist belegt, daß MAH Stress-Reaktionen bei Versuchs- und

Nutztieren ebenso hemmt wie beim Menschen. Erwünschte Wirkungen sind unter vielen klinischen Bedingungen bewiesen worden, z. B. in Geburtshilfe und Gynäkologie, in der Kinderheilkunde, der Kardiologie, der Inneren Medizin und in der Traumatologie. Durch Kontrolle des Plasma/Serum-Mg und der Urin-Konzentrationen kann die orale Therapie optimiert werden.

EINLEITUNG

Hans Selye (1907–1982) hat das Konzept der sogenannten „purikausalen Erkrankungen“ entwickelt, die dann resultieren, wenn konditionierende Faktoren (die für sich allein unschädlich sein können) und auslösende Stress-Faktoren (die für sich allein sogar die Resistenz des Körpers erhöhen können) zusammentreffen. Obwohl dieses Konzept nur schwer mit einer rein molekularbiologischen Betrachtungsweise vereinbar erscheint, ist es allgemein akzeptiert, zum Beispiel in der Inneren Medizin, wo Risikofaktoren und auslösende Ereignisse für die Pathogenese vieler

Erkrankungen diskutiert werden, oder auch in der Kanzerologie, wo die Bedeutung von Promotoren und Inhibitoren bisweilen die der Tumor-Initiatoren übertrifft. In den vergangenen Jahren hat Magnesium (Mg) steigendes Interesse erlangt, da sich hochgradige Depletion als Stressor auswirken kann, mäßiger Mangel gegenüber verschiedensten Stress-Reaktionen konditioniert und andererseits reichliche Zufuhr als wirksamer Stress-Schutz nachgewiesen werden konnte [1]. Das Plasma/Serum-Mg ist ein wertvoller Parameter zur Beurteilung des aktuellen Mg-Status: Sofern eine Pseudohypomagnesiämie aufgrund einer Hypoalbuminämie ausgeschlossen wurde, ist das Vorliegen einer Hypomagnesiämie beweisend für ein Mg-Defizit.

Im Jahr 2000 hat ein Expertengremium der Deutschen Gesellschaft für Mg-Forschung einen Referenzbereich für die Mg-Konzentration in Plasma/Serum von 0,76 bis 1,10 mmol/L sowie optimale Spiegel von > 0,80 mmol/L vorgeschlagen [2]. In einer nicht selektierten Stichprobe von 16.000 Personen aus Deutschland fanden sich Hypomagnesiämien (< 0,76 mmol Mg/L) mit einer Häufigkeit von 14,5% und suboptimale Konzentrationen (< 0,80 mmol Mg/L) mit einer Frequenz von 33,7%; bei weiblichen Kontrollpersonen bzw. bei ambulanten Patienten betragen die Häufigkeiten 17,7% bzw. 38,8% [3]. Die Auswertung von 23 Publikationen über Typ I- und von 22 Arbeiten über Typ II-Diabetes ergab nur bei 11% bzw. 15% der Patienten optimale Mg-Spiegel > 0,80 mmol/L, woraus zu schließen ist, daß die Hypomagnesiämie einen zusätzlichen Risiko-Faktor des sogenannten metabolischen Syndroms beinhaltet [4]. Diese Annahme basiert auf der Tatsache, daß klinische und epidemiologische Studien bewiesen haben, daß das koronare Herzrisiko mit abnehmendem Plasma/Serum-Mg steigt [2, 5].

Angesichts der hohen Prävalenz von Mg-Mangel, dessen pathophysiologi-

scher Signifikanz und der Ca^{2+} -antagonistischen Wirksamkeit von Mg^{2+} [6] erschien es angebracht, das umfangreiche Datenmaterial über Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid (MAH) zusammenzustellen, einer gründlich studierten Verbindung, die zur Mg-Therapie hervorragend geeignet ist.

SUBSTANZPROFIL

Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid-Trihydrat (abgekürzt MAH), Summenformel $[(\text{C}_4\text{H}_6\text{ClNO}_4) \text{Mg} \times 3 \text{H}_2\text{O}]$ ist eine durch nationale und internationale Patente geschützte Substanz mit einem Molekulargewicht von (theoretisch) 245,9. Die in Abbildung 1 dargestellte Struktur ist abgeklärt worden [7].

1 Mol MAH enthält äquimolare Mengen an L-Aspartat, Chlorid und Magnesium zusammen mit 3 Mol Wasser; in prozentualen Gewichtsanteilen enthält der Komplex 53,7 % L-Aspartat, 14,4 % Chlorid, 9,9 % Magnesium und 22 % H_2O . Aufgrund dieser günstigen Zusammensetzung ist voraussagbar – und auch *in vivo* bewiesen –, daß MAH nach oraler oder parenteraler Zufuhr den Säure-Basen-Haushalt nicht beeinflusst.

MAH ist als Magnesiocard® auf dem Markt in Deutschland (seit 1977), der Schweiz und Portugal, als Emgecard®

in Österreich, als Trofocard® in Griechenland, als Magnesit® in Südafrika und als Maginex™ in den USA.

TOXIKOLOGIE

Umfangreiche Studien zur Sicherheitstoxikologie haben einen hohen Grad an Sicherheit gezeigt (unveröffentlichte Daten): die akute orale Toxizität nach Einzelgaben ergab LD_{50} -Werte von 6,8; 6,9 und 4,5 g MAH/kg Körpergewicht bei Ratte, Maus und Hund, entsprechend (gerundet) 660; 670 und 440 mg Mg^{2+} /kg Körpergewicht. Nach intravenöser Zufuhr betrug die LD_{50} bei Ratten 216 mg MAH/kg KG bzw. 21 mg Mg^{2+} /kg KG. Todesursache war Atemlähmung infolge neuromuskulärer Blockade, wie von anderen Mg-Salzen bekannt. Toxizität nach wiederholten Behandlungen wurde an Ratten und Hunden untersucht: milde, reversible Diarrhoen, Erbrechen bei Hunden und verminderte Gewichtszunahme waren die wesentlichen unerwünschten Effekte. Bemerkenswert war, daß der Urin-pH keine behandlungsbedingte Verschiebung ins Alkalische anzeigte und daß größere Tagesdosen als die LD_{50} toleriert wurden, nachdem die Tagesmenge in zwei und mehr Einzeldosen aufgeteilt und in größeren Zeitabständen voneinander appliziert wurde. Reproduktionsstudien wurden an Ratten durchgeführt, die Mg-Mangelfutter als Grunddiät erhielten, dem ansteigende Konzentrationen an MAH zugemischt wurden. Unter diesen Versuchsbedingungen war eine Unterdosierung mit MAH deutlich fötotoxischer als eine Überdosierung, und zwar bezüglich Körpergewichtsentwicklung sowie Knochengehalt an Mg und Ca der Nachkommen. Studien an Thalidomid-sensitiven Neuseelandkaninchen erbrachten kein teratogenes Potential bei den durch Sektio gewonnenen Nachkommen nach oralen Tagesdosen bis zu 1.710 mg MAH/kg Körpergewicht. Im Standard-AMES-Test mit 5 Teststämmen – mit und ohne metabolische Aktivierung –

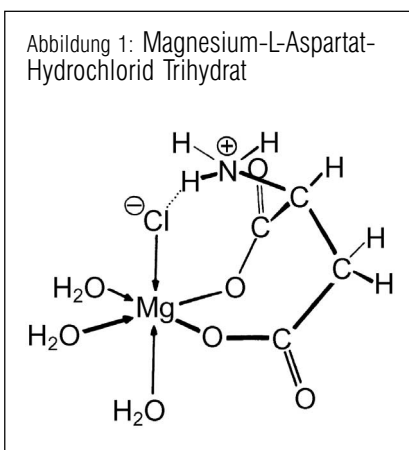
war ebensowenig ein mutagenes Potential von MAH nachweisbar wie im Mikronukleus-Test an Mäusen. Da MAH somit keine gentoxische Wirkung besitzt und die Einzelbestandteile, nämlich MgCl_2 [8] und L-Aspartat [9], im Tierversuch nicht karzinogen waren, kann ein krebs-erregendes Potential von MAH ausgeschlossen werden.

PHARMAKOLOGIE

Die wichtigsten pharmakologischen Effekte von MAH werden durch den Gehalt an Mg^{2+} -Ionen und deren kalziumantagonistischer Wirkung ausgelöst [6, 10], z. B. an zerebralen, pulmonalen und kardialen Blutgefäßen [11, 12]; unter *in situ*-Bedingungen war die Reaktivität von Arteriolen gegenüber Agonisten (Barium-Ionen) ausgeprägter, wenn Mg zusammen mit Chlorid als mit anderen Anionen appliziert wurde [13]. Gewebe des gesamten Gastrointestinal-Traktes reagieren sehr empfindlich auf Veränderungen der extrazellulären Mg^{2+} -Konzentration [14]: zum Beispiel wurde die Kontraktionsamplitude des elektrisch gereizten Ratten-Ileums um 50 % inhibiert, wenn das extrazelluläre Mg^{2+} (in Form von MAH) von Null auf 0,8 mmol/L angehoben wurde (siehe später: MAH in der Pädiatrie!). Ähnlich wurde die Amplitude spontan kontrahierender Ileum-Präparate der Ratte gehemmt, wenn das extrazelluläre Mg^{2+} von Null auf 1,0 mmol/L erhöht wurde, wie in Abbildung 2 dargestellt. Durch Zugabe äquimolarer Mengen an Ca^{2+} wurde die ursprüngliche Kontraktivität wieder hergestellt, wodurch der Ca/Mg-Antagonismus auch an diesem Gewebe bewiesen ist.

Der aufgezeigte Kalziumantagonismus erklärt die generelle Tendenz zur Entwicklung von Spasmen der glatten Muskulatur bei Mg-Mangel sowie spasmolytischer Effekte nach ausreichender Zufuhr von MAH. Zusätzlich ist ein Mg/Ca-Antagonismus an

Abbildung 1: Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid Trihydrat



der Muskelendplatte sowie an Ganglien bekannt. Im Gehirn ist der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Subtyp des Glutamat-Rezeptors von besonderem Interesse, da dieser Rezeptor spezifisch durch Mg^{2+} blockiert wird [15].

KINETIK, VERFÜGBARKEIT, INTERAKTIONEN

Die Pharmakokinetik beschreibt Beziehungen zwischen der verabreichten Dosis und im Körper resultierenden Wirkstoffkonzentrationen; es werden Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen angenommen. In Abbildung 3 ist ein Fütterungsversuch an 14 Gruppen junger SD-Ratten zu-

sammengefaßt. Die Tiere erhielten als Grunddiät ein Mg-Mangelfutter (34 ppm Mg), das mit ansteigenden Mengen Magnesium in Form von MAH angereichert worden war. Die Mg-Konzentration wurde in logarithmischen Intervallen von 0,07 gesteigert, die Behandlung dauerte 26 Tage. Es resultierte eine hochsignifikante kubische Funktion zwischen der verabreichten Menge an MAH und dem Serum-Mg ($r = 0,98$) sowie dem Knochen-Mg ($r = 0,99$) ($p < 0,001$) [16]. Es sollte beachtet werden, daß die Mg-Zufuhr um einen konstanten Faktor von 1,175 gesteigert wurde, also nicht linear, und daß der Anstieg von Serum/Knochen-Mg steiler in den unteren Konzentrationsbereichen ist, was auf einen aktiven enteralen Mg-Transport zusätzlich zur passiven Diffusion schließen läßt (Abb. 3).

Wenn wässrige Mg-Lösungen Katzen oder Ratten oral oder intraduodenal appliziert wurden, so stiegen die Plasma/Serum-Spiegel dosisabhängig an; die Anstiege waren größer, wenn chloridhaltige Mg-Verbindungen anstelle von Aspartat oder Sulfat eingesetzt wurden; $MgCl_2$ war toxischer als das MAH [17, 18]. Hiermit übereinstimmend wurde bei Hunden $MgCl_2$ zwar schneller resorbiert als MAH, aber die Urin-Ausscheidung von Ca war signifikant größer [19]. In Studien zum Säure-Basen-Haushalt erhielten Ratten hohe Konzentrationen an Mg im Futter (20.000 ppm anstelle des Bedarfs von 500 ppm): Erwartungsgemäß stieg das Plasma-Mg deutlich an. Interessanterweise induzierte $MgCl_2$ eine extrazelluläre, hyperchlorämische (kompensierte) Azidose mit kompensatorisch erhöh-

Abbildung 2: Kalzium/Magnesium-Antagonismus am spontan kontrahierenden Ratten-Ileum-Präparat: Nach Zugabe von Mg^{2+} nimmt die Amplitude um etwa 50 % ab; die Ausgangsamplitude wird wieder erreicht, wenn zusätzlich eine äquimolare Menge an Ca^{2+} zugegeben wird.

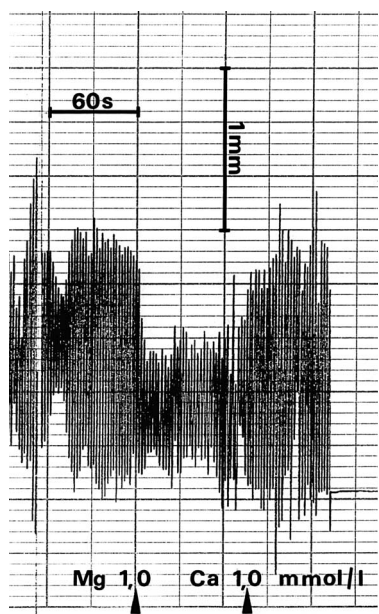
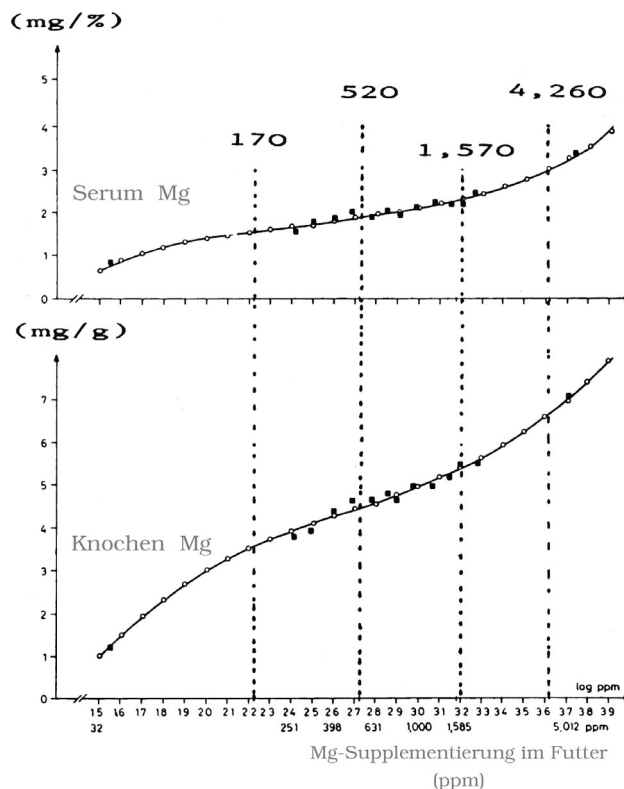


Abbildung 3: Kubische Beziehung zwischen ansteigenden Dosen MAH (im Futter) und biologischen Konzentrationen (mod. nach [16])



ter renaler Alkali-Exkretion im Gegensatz zu MAH, das weder die Parameter des Säure-Basen-Haushalts noch das Plasma-Chlorid signifikant beeinflusste. Dreizehn andere, nicht chloridhaltige Mg-Salze verursachten eine kompensierte extrazelluläre Alkalose, die am stärksten nach Mg-Zitrat ausgeprägt war [20]. Es ist bekannt, daß der extrazelluläre pH-Wert von Konzentration und chemischen Eigenschaften der in der extrazellulären Flüssigkeit gelösten Säuren und Basen bestimmt wird: Im allgemeinen wird die Konzentration an Kohlensäure über die Lungenatmung reguliert. Metabolisierbare Säuren, die aus dem GI-Trakt resorbiert werden oder im Metabolismus anfallen, werden verstoffwechselt. Nicht metabolisierbare Säuren und Basen werden aus der Nahrung resorbiert: Sie können weder metabolisiert noch pulmonal reguliert werden, sondern müssen über die Niere geregelt werden [21]. Die wichtigsten involvierten Basen sind Na, K, Ca und Mg [22] und die wichtigsten nicht-metabolisierbaren Säuren Salzsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure. Im Plasma beträgt die Konzentration „c“ der nicht metabolisierbaren Basen und Säuren (mmol/L):

$$[cNa^+ + cK^+ + 2 \times cCa^{2+} + 2 \times cMg^{2+}] - [cCl^- + 2 \times cSO_4^{2-} + 1,8 \times cP^-]$$

$$[140 + 4,5 + (2 \times 2,5) + (2 \times 0,76)] - [102 + (2 \times 0,9) + (1,8 \times 3,4)] = 41 \text{ mmol/L}$$

Die Anionen-„Lücke“ von 41 mmol/L wird von Proteinen und metabolisierbaren Säuren gefüllt. Aus diesen Angaben folgt, daß eine erhöhte Zufuhr an Alkali- und Erdalkalimetallen eine Alkalisierung auslöst, während Chlorid, Sulfid und o-Phosphat eine Ansäuerung begünstigen. Wie ausgeführt (siehe Substanzprofil), enthält MAH äquimolare Konzentrationen an Magnesium und Chlorid und beeinflusst daher die Säure-Basen-Bilanz nicht.

Übereinstimmend mit diesen Befunden aus Tierversuchen erhöhte MAH

bei freiwilligen Probanden das Plasma-Mg [23]. Erhielten 8 Probanden täglich 30 oder 45 mmol Mg während 7 Tagen in Form von Mg-Oxid oder MAH, so war die Bioverfügbarkeit (die durch die kumulative Mg-Exkretion im Urin bestimmt wurde) von MAH höher als die von MgO ($p < 0,001$); der pH-Wert im Urin war nach MAH-Gabe gering erniedrigt (-0,5), nach MgO jedoch erhöht (+0,5) [24].

Wechselwirkungen von Mg-Salzen mit der im Magen gebildeten Salzsäure werden therapeutisch in Antazida genutzt. Aufgrund des Chlorid-Gehaltes besitzt MAH dieses säurebindende Potential nicht [25]. Laut Lehrbuchmeinung dürfen Mg- und Fe-Salze wegen der Bildung unlöslicher Mg-Fe-Komplexe nicht gleichzeitig eingenommen werden. Diese Kontraindikation trifft für MAH jedoch nicht zu: unter *in vitro*-Bedingungen ließen sich keine Interaktionen zwischen MAH und Fe-Glukonat nachweisen [25]. Hiermit übereinstimmend fanden sich keine Interaktionen zwischen MAH und Fe-Glukonat bei Versuchstieren, gesunden Probanden oder bei schwangeren Frauen [26]. Daher können beide Salze gleichzeitig eingenommen werden, d. h. eine zeitlich versetzte Einnahme ist nicht erforderlich! In Hinblick auf Hauterkrankungen ist von Interesse, daß MAH bei Ratten die enterale Resorption von Nickel hemmt und daß sich der Zink-Status – verglichen mit Mg-Mangel – verbesserte [27].

Unter experimentellen Bedingungen hemmten sehr hohe MAH-Dosen geringfügig die enterale Resorption von Kalium [28] und Kalzium [29]. Aus klinischer Sicht ist es sehr viel wichtiger, daß das Plasma-Ca meistens ansteigt, wenn eine Hypomagnesiämie durch MAH ausgeglichen wird (siehe „Pädiatrie“), wahrscheinlich deshalb, weil dann der Vitamin D-Metabolismus normalisiert wird. Gemäß der Erwartung konnte bei Versuchstieren ein Synergismus von MAH und synthetischen Kalzium-

antagonisten am Herzmuskel nachgewiesen werden [30]. Bei Krebspatienten verhinderte die Gabe von MAH die Entwicklung einer durch Cisplatin induzierten Hypomagnesiämie ohne Beeinflussung der cytostatischen Wirkung [31]. Weiterhin war bei Ratten die Toxizität von Cyclosporin deutlich abgeschwächt, wenn das Futter mit MAH angereichert war [32].

GUTE UND SCHLECHTE MAGNESIUM-VERWERTER

In Familien mit Kindern, die eine Hypomagnesiämie in Kombination mit funktionellen, spastischen Symptomen aufwiesen, fand sich, daß die Mütter dieser Patienten signifikant häufiger an Dysmenorrhöen (15,6%) und nächtlichen Wadenkrämpfen (16,9%) litten als die Mütter gesunder Kontrollen (6,3% bzw. 3,5%). Negative hereditäre Einflüsse auf die enterale Utilisation von Mg fanden sich ebenfalls in Fallstudien [33, 34] sowie in umfangreichen Studien an Mäusen durch Henrotte et al. [35, 36]. Zugrunde liegt wahrscheinlich ein (teil-)defekter enteraler Mg-Carrier und/oder erhöhte renale Mg-Verluste. Diese Annahme wird durch Studien an hypomagnesiämischen Kindern gestützt: Wurden diese mit täglich 10 mmol MAH supplementiert, so stieg im Gesamtkollektiv der mittlere Mg-Gehalt im Plasma signifikant an und die spastischen Symptome besserten sich signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe [37]. In einer Untergruppe von 15,2% der Kinder normalisierte sich das Plasma-Mg jedoch unter der Supplementation nicht, augenfällig aufgrund einer relativen Unterdosierung! Schon Fehlinger berichtete von Patienten, „die mit so lange ansteigenden oralen Mg-Dosen titriert werden mußten, bis das Serum-Mg anstieg“ [34]. Kürzlich beobachteten wir eine junge Frau mit Hypomagnesiämie und migräneartigen Kopfschmerz-Attacken,

die seit Jahren auftraten. Orale Dosen von 15 mmol MAH/Tag waren während einem Monat völlig wirkungslos – gleichzeitig normalisierte sich weder das Plasma-Mg, noch stieg das Urin-Mg an. Erst als die MAH-Dosis auf 30 mmol/Tag verdoppelt wurde, normalisierten sich die Mg-Parameter, das Plasma-Ca stieg an und die Symptome besserten sich anhaltend [38]. Ganz ähnlich mußten Widman et al. die Dosierung von Mg(OH)₂ bis auf 40 mmol/Tag erhöhen, um signifikante Blutdruckeffekte nachweisen zu können [39].

Diese Beispiele belegen, daß die übliche Standard-Dosis von 15 mmol Mg/Tag bei schlechten Verwertern nicht ausreichend sein kann, um den Mg-Status auszugleichen. Solche Patienten können aber nur dann identifiziert werden, wenn die Mg-Konzentrationen in Plasma und Urin kontrolliert werden. Diese Zusammenhänge dürfen bei der Beurteilung von Supplementationsstudien mit fixer Mg-Dosierung nicht unberücksichtigt bleiben: Klinische Unwirksamkeit dürfte häufig auf eine Unterdosierung von Mg zurückführbar sein, die, wie ausgeführt, nur durch Mg-Bestimmungen ausgeschlossen werden kann!

MAH HEMMT STRESS-REAKTIONEN

Bereits im Jahr 1932 haben Kruse et al. beobachtet, daß Nager im Mg-Mangel zunehmend Stress-sensitiv werden, und zwar besonders empfindlich gegenüber Lärm-Stress [40]. Wie schon diskutiert, ist dieser Effekt wahrscheinlich auf eine erhöhte Reaktivität des NMDA-Rezeptors zurückführbar [15]. Im Jahr 1979 studierten Krämer et al. die Wirksamkeit von oral verabreichtem MAH bei Katzen [41]. Die Autoren konnten zeigen, daß MAH die Mg-Konzentrationen in Serum und Hirngewebe erhöhte; simultan dazu ließen elektrophysiologische Parameter tranqui-

lisierende Wirkungen erkennen. Gleichsinnige Effekte ließen sich durch die Messung von Stress-Hormonen und verwandten Parametern bei Ratten und bei freiwilligen Probanden nachweisen [1, 14, 42–44] sowie bei Nutztieren, z. B. Schweinen [42]. Zusammen mit systemischen, Ca²⁺-antagonistischen Wirkungen erklären diese zentralnervösen Effekte die Stress-abschirmende Wirksamkeit von MAH, insbesondere bei Personen mit Mg-Mangel.

MAH IN GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE

Generalisierte eklampthische Krämpfe können durch Lärm-Stress ausgelöst werden. Da Mg-Mangel hiergegen sensibilisiert und andererseits reichliche Mg-Zufuhr vor Lärm-Stress schützt, ist in den USA Magnesium das Mittel der Wahl bei dieser Indikation. In kontrollierten Studien konnten Spätling u. Mitarb. zusätzlich tokolytische Wirkungen von oral oder parenteral verabreichtem MAH nachweisen und ebenso erwünschte Effekte von MAH-Supplementen auf verschiedene Geburtsparameter. Außerdem sistierten nächtliche Wadenkrämpfe [45–47]. Schwangerschaft prädisponiert zu Mg-Mangel [48]; zusätzliche Verluste treten in der Laktationsperiode auf [49]. Da orale MAH-Supplemente frei von unerwünschten Nebenwirkungen sind, wird generell die reichliche Zufuhr unter diesen Bedingungen empfohlen und ebenso zur Therapie von Dysmenorrhoeen [50].

MAH IN DER PÄDIATRIE

Kinder klagen häufig über sogenannte neurovegetative Beschwerden wie Bauch- und Kopfschmerzen, Beschwerden im Thoraxbereich, Wadenkrämpfe und über vorschnelle Ermüdbarkeit. Zum Beispiel fand sich bei

Kindern, die mit Verdacht auf Appendizitis hospitalisiert wurden, eine erhöhte Häufigkeit von Hypomagnesiämien plus Hypokalziämien [51]. Epidemiologische Studien an 2.481 Kindern ergaben bei Patienten mit den genannten funktionellen Symptomen eine Hypomagnesiämie-Häufigkeit von 21,9 % gegenüber 14,3 % bei Kontrollen [52]. Wurden hypomagnesiämische Patienten, die diese Symptome aufwiesen, während drei Wochen mit täglich 10 mmol MAH supplementiert, so stiegen die mittleren Mg- und Ca-Konzentrationen im Plasma signifikant an. In 80,2 % der Fälle (Pädiater) bzw. 82,9 % (Eltern/Kinder) besserte sich die Symptomatik unter der Behandlung, die einer Placebo-Therapie mit dem entsprechenden Kalziumsalz signifikant überlegen war ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,006$) [37]. Diese Ergebnisse, die schon im Abschnitt „Pharmakologie“ diskutiert wurden, sollten bei Kinderärzten größere Beachtung finden. Die Untergruppe der „schlechten Magnesium-Verwerter“ benötigt wahrscheinlich höher dosierte MAH-Supplemente.

MAH IN DER KARDIOLOGIE

Wie im Abschnitt „Pharmakologie“ diskutiert, potenziert Mg-Mangel die vasokonstriktiven Wirkungen verschiedenster Agonisten auf Blutgefäße, z. B. die Koronarien, während erhöhte extrazelluläre Konzentrationen antagonistische Aktivitäten besitzen. Zusätzlich werden Ca²⁺-Overload und exzessiver Verbrauch energiereicher Phosphate durch Mg-Mangel gefördert, andererseits aber durch Mg-Überschuß gehemmt [6]. Dementsprechend wurde die Ausbildung von Myokardnekrosen (hervorgeufen durch Mg-Mangel plus Katecholamin-Stress) im Tierversuch durch Behandlung mit MAH verhindert [53–55]. Beim Studium komplexerer Modelle – wenn z. B. zusätzlich Säure-Basen-Störungen vorlagen – boten nur chloridhaltige Mg-Salze Kardio-

protektion [6, 18, 53, 56, 57]. In Anbetracht der Tatsache, daß Mg- und K-Verluste häufig gleichzeitig eintreten, hat M. S. Seelig geschlossen: „... Because patients with congestive heart failure and others receiving diuretic therapy are also prone to chloride loss leading to metabolic alkalosis that also interferes with K repletion, the addition of Mg and chloride supplements in addition to the K seems prudent ...“ [56].

SCHLUSSFOLGERUNG

Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß Mg-Mangel mit kardialen Erkrankungen, Bluthochdruck und Apoplexie assoziiert ist [2, 5]. Tatsächlich haben Dyckner und West eine signifikante Blutdrucksenkung bei Patienten nach Behandlung mit MAH plus Diuretika beschrieben [58]. Diese Befunde wurden jedoch von Capuccio et al. nicht bestätigt [59]. Dieser Widerspruch ist zum Teil dadurch erklärbar, daß normomagnesiämische Patienten oder „schlechte Verwerter“ in die Studie eingeschlossen wurden, sodaß eine Unterdosierung von MAH denkbar ist (siehe [39]). Weitere klinische Studien, die den aktuellen Stand des Wissens berücksichtigen, werden benötigt, um die Schlußfolgerung von Weiss et al. [60] weiter zu belegen: „... Thus, the possible therapeutic applications of an orally effective Mg²⁺ salt such as MAH include established indications in frank hypomagnesaemic states. In addition, MAH has a potentially broad range of therapeutic activity as an orally effective Ca²⁺-like membrane stabilizer and as a physiological cellular Ca²⁺ antagonist ...“.

WIDMUNG

Meinen Freunden Dr. Bela Solymoss und Dr. Suzanne Varga gewidmet, die mich im Institut von Hans Selye an der Université de Montréal von

1968 bis 1969 bereitwillig in ihr Forscherteam aufnahmen.

Literatur:

1. Classen HG. Systemic stress and the role of magnesium. In: Sigel H, Sigel A (eds). *Metal Ions in Biological Systems*. M. Dekker, New York and Basel, 1990; 321–39.
2. Spätling L, Classen HG, Külpmann WR, Manz F, Rob PM, Schimatschek HF, Vierling W, Vormann J, Weigert A, Wink K. Diagnostik des Magnesiummangels. *Fortschr Med – Originalien* 2000; 118: 49–53.
3. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Mag-Res* 2001; 14: 283–90.
4. De Lenardis M, Schindler R, Classen HG. Hypomagnesiämien und suboptimale Plasmamagnesiumkonzentrationen bei Diabetes mellitus: Häufigkeiten und Konsequenzen. *Magnesium-Bull* 2000; 22: 53–9.
5. Wink K, Classen HG. Magnesium in der Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Internist Prax* 2001; 41: 1–4.
6. Fleckenstein A. Cardioprotection due to the natural calcium-antagonistic efficacy of potassium and magnesium ions. In: Fleckenstein A. *Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle*. J Wiley, New York, 1983; 140–52.
7. Schmidbauer H, Classen HG, Helbig J. Aspartic and glutamic acid as ligands to alkali and alkali-earth metals: Structural chemistry as related to magnesium therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 1990; 29: 1090–103.
8. Kurata J, Tamano S, Shibata M-A, Hagiwara A, Fukushima S, Ito N. Lack of carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F₁ mice. *Fd Chem Toxicol* 1989; 27: 559–63.
9. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Report Ser. No 653: Aspartame. In: *Toxicological evaluation of certain food additives*. Rome, 1980: 18–86.
10. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Cell Molec Biol Res* 1995; 41: 347–59.
11. Mathew R, Gloster ES, Altura BT, Altura BM. Magnesium aspartate hydrochloride attenuates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *Clin Sci* 1988; 75: 661–7.
12. Huang QF, Gebrewold A, Altura BZ, Altura BM. Mg²⁺ protects against PCP-induced cerebrovasospasms and vascular damage in rat brain. *Magnesium Trace Elem* 1990; 9: 44–6.
13. Nishio A, Gebrewold A, Altura BT, Altura BA. Comparative effects of magnesium salts on reactivity of arterioles and venules to constrictor agents: an in situ study on microcirculation. *J Pharmacol Exptl Ther* 1988; 246: 859–65.
14. Classen HG. Stress and magnesium with special regard to the gastrointestinal tract. In:

Itokawa Y, Durlach J (eds). *Magnesium in Health and Disease*. J. Libbey, London, 1989; 271–8.

15. Wolf G, Keilhoff G, Fischer S, Hass P. Subcutaneously applied magnesium protects reliably against quinolate-induced NMDA-mediated neurodegeneration and convulsions in rats: are there therapeutic implications? *Neurosci Letters* 1990; 117: 207–11.
16. Classen HG, 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* 1983; 2: 267–78.
17. Classen HG, Marquardt P, Späth M, Ebel H, Schumacher KA. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1973; 23: 267–71.
18. Classen HG, Marquardt P, Späth M, Ebel H, Schumacher KA. Improvement by chlorine of the intestinal absorption of inorganic and organic Mg compounds and of their protective effect against adrenergic cardiopathy. In: Fleckenstein A, Rona G (eds). *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*. Vol 6. University Park Press, Baltimore, 1975; 111–9.
19. Coram WM, Foster CE, Senft CJ, Douglas FL, Weiss GB. Magnesium aspartate HCl and magnesium chloride hexahydrate OROS: Comparative absorption of magnesium in dogs. *Drug Dev Res* 1990; 21: 291–300.
20. Schimatschek HF, Classen HG, Thöni H, Haubold W. Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts bei Ratten nach oraler Belastung mit verschiedenen Magnesiumverbindungen. *Magnesium-Bull* 1987; 9: 161–75.
21. Shaw JCL. Non-metabolizable base balance: Effect of diet composition on plasma pH. *J Nutr* 1989; 119: 1789–98.
22. Sack DA, Stephensen CB. Liberation of hydrogen from gastric acid following administration of oral magnesium. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1127–33.
23. Ebel H, Classen HG, Marquardt P, Späth M. Zur Pharmakologie und Pharmakokinetik von Magnesium. *Münchener Med Wschr* 1975; 117: 1243–8.
24. Mühlbauer B, Schwenk M, Coram WM, Antonin KH, Etienne P, Bieck PR, Douglas FL. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 437–8.
25. Disch G, Classen HG, Haubold W, Spätling L. Interactions between magnesium and iron. In vitro studies. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1994; 44: 647–50.
26. Disch G, Classen HG, Spätling L, Leifert U, Schumacher E. Therapeutic availability of iron administered orally as the ferrous gluconate together with magnesium-L-aspartate hydrochloride. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1996; 46: 302–6.
27. Baier S, Classen HG. Toxicokinetic studies on the interaction of magnesium, nickel and

- zinc. Dermatosen in Beruf und Umwelt 1998; 46: 12–7.
28. Classen HG, Marquardt P, Späth M, Schumacher KA, Gräßling B. Experimental studies on the intestinal uptake of organic and inorganic magnesium and potassium compounds given alone or simultaneously. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1978; 28: 807–11.
29. Classen HG. Schilddrüsenfunktion und Mineralstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung von Calcium und Magnesium. *VitaMinSpur* 1998; 13: 7–10.
30. Classen HG, Fischer G, Jacob R, Marx H, Schimatschek HF, Stein C. Prenecrotic electrolyte alterations of the adrenergic cardiopathy: potentiation by magnesium depletion and prevention by high dietary magnesium levels and verapamil. *Magnesium-Bull* 1986; 8: 82–92.
31. Vokes EE, Mick R, Vogelzang NJ, Geiser R, Douglas F. A randomised study comparing intermittent to continuous administration of magnesium aspartate hydrochloride in Cisplatin-induced hypomagnesaemia. *Br J Cancer* 1990; 62: 1015–7.
32. Rob PM, Lebeau A, Nobiling R, Schmid H, Bley N, Dick K, Weigelt I, Rohwer J, Göbel Y, Sack K, Classen HG. Magnesium metabolism: basic aspects and implications of cyclosporine toxicity in rats. *Nephron* 1996; 72: 59–66.
33. Classen HG, Schimatschek HF, Rieg T. Genetische Kontrolle des Magnesium-Haushalts. *Vita Min Spur* 1989; 4: 150–4.
34. Fehlinger R. Zur Familiarität des tetanischen Syndroms. *Magnesium-Bull* 1995; 17: 104–8.
35. Henrotte JG, Franck G, Santarromana M, Frances H, Mouton D, Mott R. Mice selected for low and high blood magnesium levels: a new model for stress studies. *Physiology A Behavior* 1997; 61: 653–8.
36. Henrotte JG, Aymard N, Allix M, Boulu R. Effect of pyridoxine and magnesium on stress-induced gastric ulcers in mice selected for low or high blood magnesium levels. *Ann Nutr Metab* 1995; 39: 285–90.
37. Schimatschek HF, Classen HG, Baerlocher K, Thöni H. Hypomagnesiämie und funktionell-neurovegetative Beschwerden bei Kindern: Eine Doppelblindstudie mit Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid. *Der Kinderarzt* 1997; 28: 196–203.
38. Classen HG, Schimatschek HF, Spiessmann B. Pharmacology of orally administered magnesium salts with special reference to acid-base status. In: Rayssiguier Y, Mazur A, Durlach J (eds). *Advances in Magnesium Research: Nutrition and Health*. J. Libbey, London, 2001; 459–63.
39. Widman L, Wester PO, Stegmayr DK, Wirell MM. The dose-dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double-blind placebo controlled crossover study. *Am J Hypertens* 1993; 6: 41–5.
40. Kruse HD, Orent ER, McCollum EV. Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. *J Biol Chem* 1932; 96: 519–39.
41. Krämer W, Holm E, Dreyer S, Meyer JG, Behari JR, Fischer B. Elektrische Aktivitätsänderungen kortikaler und subkortikaler Hirngebiete der Katze unter dem Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid. *Magnesium-Bull* 1979; 1: 49–52.
42. Classen HG, Fischer G, Marx J, Schimatschek H, Schmid C, Stein C. Prevention of stress-induced damage in experimental animals and livestock by monomagnesium-L-aspartate hydrochloride. *Magnesium* 1987; 6: 34–9.
43. Porta S, Emsenhuber W, Classen HG, Helbig J, Schauenstein K, Eppe A, Ehrenberg A. Defined sites of impact of magnesium modulating stress responses. In: Kvetnansky R, McCarty R, Axelrod J (eds). *Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches*. Gordon and Breach Science, New York, 1992; 417–27.
44. Classen HG, Porta S, Schindler R. Streßbeherrschung durch hochdosierte orale Magnesiumzufuhr. *Magnesium-Bull* 1995; 17: 1–8.
45. Spätling L. Orale Magnesium-Zusatztherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Geburtsh Frauenheilk* 1981; 41: 101–2.
46. Spätling L. Magnesium-Zusatztherapie zur Tokolyse klinisch-chemischer Überwachungsparameter. *Geburtsh Frauenheilk* 1984; 44: 19–24.
47. Spätling L, Spätling G. Magnesium supplementation in pregnancy: A double blind study. *Brit J Obstet Gynecol* 1988; 95: 120–5.
48. Rattanatarom W, Korteerakul K, Classen HG, Spätling L. Effects of magnesium-L-aspartate hydrochloride supplements in pregnant sows. *Magnesium-Bull* 2000; 22: 39–44.
49. Spätling L, Bubeck J, Schulz U, Wendt B, Teubner S, Disch-Hesse G, Siegmund-Schultze E, Classen HG. Magnesiumsupplementierung in der Stillzeit? *Geburtsh u Frauenheilk* 1998; 58: 561–8.
50. Stewart A, Howard J. Magnesium and potassium deficiencies in women with premenstrual syndrome. *Magnesium-Bull* 1986; 8: 314–6.
51. Nowitzki S, Lehner M, Schimatschek HF, Classen HG. Marginaler Magnesium-Mangel bei Kindern mit akuten Abdominalbeschwerden. *Magnesium-Bull* 1988; 10: 114–8.
52. Schimatschek HF, Classen HG. Epidemiological studies on the frequency of hypomagnesemia and hypocalcemia in children with functional disorders and neurasthenia. *Magnesium-Bull* 1993; 15: 85–104.
53. Classen HG, Marquardt P, Ebel H, Schumacher KA, Späth M, Helbig J. Experimental studies on the intestinal absorption of magnesium and its protective effects against cardiac hypertrophy and monocclusive necroses. In: Cantin M, Seelig MS (eds). *Magnesium in Health and Disease*. Spectrum Publ, Jamaica, 1980; 521–35.
54. Vormann J, Fischer G, Classen HG, Thöni H. Influence of decreased and increased magnesium supply on the cardiotoxic effects of epinephrine in rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1983; 33: 205–10.
55. Lossnitzer K, Konrad A, Völger KD, Mohr W, Jakob M. Kardioprotektion durch Magnesiumgaben bei erblicher Kardiomyopathie. *Herz/Kreislauf* 1981; 13: 81–90.
56. Seelig MS. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations – magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. *Am J Cardiol* 1989; 63: 4G–21G.
57. Solymoss B, Classen HG, Varga S. The role of electrolyte disturbances and extracellular alkalosis in metabolic cardiac necrosis and the preventive effect of amiloride. *Am J Cardiol* 1970; 26: 46–51.
58. Dyckner T, Wester PO. Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J* 1983; 286: 1847–9.
59. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, McGregor GA. Lack of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *Br Med J* 1985; 291: 235–8.
60. Weiss GB, Traina VM, Douglas FL. Magnesium aspartate hydrochloride. In: Scriabine A (ed). *New Cardiovascular Drugs*. Raven Press, New York, 1986; 243–57.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. H. G. Classen
Institut 140, Fachgebiet: Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung
D-70593 Stuttgart, Fruwirthstraße 14
e-Mail: classen@uni-hohenheim.de

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](#)