

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Über die Bedeutung von Magnesium
bei der Tumorgenese**

Golf SW

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (2), 33-43

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. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 0 8 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ÜBER DIE BEDEUTUNG VON MAGNESIUM BEI DER TUMORGENESE

ÜBER DIE
BEDEUTUNG VON
MAGNESIUM
BEI DER
TUMORGENESE

Summary: On the significance of magnesium during tumorigenesis

Magnesium (Mg) and tumorigenesis are associated in wide-ranging effects on functional and structural aspects of transformed cells. Tumor cells are enabled to store Mg in elevated concentration at the expense of the Mg pools of the organism, even if a negative Mg balance exists for the organism. On the basis of this modification of Mg distribution tumor cells are able to satisfy the increased energy requirements for cell growth, for example for induced protein- and RNA-/DNA biosynthesis and for increased transportation processes. On the other hand, numerous reaction pathways during protein-, RNA-/DNA-synthesis, signal transduction, during processes of mitosis (reconstruction of nuclear envelope, meta- and anaphase) and during processes of metastasis are Calcium (Ca) dependent and are therefore regulated by Mg. Ca remains functional only for a few seconds and is eliminated by influx into the endoplasmic reticulum (ER); as a consequence, these processes are slowed down, or even stopped. For transport of Ca back into the intracellular pools, Mg is required, which accordingly acts as an inhibitor of these events. The biological cytostasis through α -tumor-necrosisfactor (α TNF) is

also dependent on Mg, since an increased resistance of the tumor cell to α TNF exists during Mg deficiency.

In structural aspects important effects of Mg are related to tumorigenesis. Classical are the protecting effects of Mg during metal-carcinogenesis of metals, for example arsenic, beryllium, chromium, lead, mercury and nickel. These beneficial effects of Mg are usually observed during an imbalance existing between carcinogenic metal and Mg status of the organism. In addition, stability of DNA and RNA, as well as repair mechanisms of damaged DNA or RNA are only possible in presence of sufficient Mg. With regard to immune competence, equivalence exists between Mg-deficiency and immune suppression which can lead to facilitated metastasis. Several membrane components such as cholesterol, triglycerides and free fatty acids, which are necessary for membrane function, but show also effects on signal transduction and transport processes, are modified in a surprisingly similar way in qualitative and in quantitative aspects during Mg deficiency or cell transformation.

Retikulum (ER) aus dem Zytosol eliminiert, wodurch die Prozesse gebremst oder sogar unterbrochen werden. Für den Rücktransport von Ca in die intrazellulären Speicher wird Mg benötigt; somit kann Mg auch als Inhibitor dieser Vorgänge betrachtet werden. Auch die biologische Zytostase z. B. durch α -Tumornekrosefaktor (α TNF) verläuft Mg-abhängig, da eine gesteigerte Resistenz der Tumorzelle gegenüber α TNF bei Mg-Mangel besteht.

In struktureller Hinsicht kommen Mg bedeutende Wirkungen bei der Tumorigenese zu. Klassisch sind die schützenden Effekte von Mg bei der durch kanzerogene Metalle, z. B. Arsen, Beryllium, Chrom, Blei, Quecksilber und Nickel, ausgelösten Tumorigenese. Eine Schutzwirkung tritt vor allem bei einem Ungleichgewicht zwischen dem kanzerogenen Metall und dem Mg-Status des Organismus ein. In analoger Weise sind auch die Stabilität von DNA und RNA sowie Reparaturmechanismen von DNA-Schäden nur in ausreichender Gegenwart von funktionellem Mg optimiert. Hinsichtlich der Immunkompetenz besteht auch Äquivalenz zwischen Mg-Mangel und Immunsuppression, die zu erleichterter Metastasierung führen kann. Bei den Membranparametern Cholesterin, Triglyceride und freie Fettsäuren, die neben einer Membranfunktion auch Signalwirkungen und Transportaufgaben aufweisen, werden durch einen Mg-Mangel sowie nach einer Zelltransformation in überraschender Übereinstimmung zahlreiche vergleichbare Modifikationen in qualitativer und quantitativer Hinsicht ausgelöst.

ZUSAMMENFASSUNG

Magnesium (Mg) und die Tumorigenese sind in funktioneller wie in struktureller Hinsicht vielseitig miteinander verknüpft. Die Tumorzelle ist befähigt, Mg zu Lasten der Mg-Pools des Organismus in überhöhter Konzentration zu speichern, auch wenn für den Organismus eine negative Mg-Bilanz vorliegt. Durch diese Veränderung der Mg-Verteilung wird die Zelle in die Lage versetzt, den erhöhten Energiebedarf bei Zell-

wachstum, z. B. durch eine induzierte Proteinbiosynthese und RNA-/DNA-Biosynthese, sowie gesteigerte Transportvorgänge zu decken. Andererseits verlaufen zahlreiche Vorgänge bei der Protein-, RNA-/DNA-Synthese, bei der Signalentstehung und -Propagation, bei Teilen der Mitose (Umbau der nukleären Struktur, Meta- und Anaphase) sowie bei der Metastase in einem akzelerierten Modus kalziumabhängig, was diese Reaktionen stark Mg-abhängig gestaltet. Ca verbleibt nur wenige Sekunden funktional und wird durch Influx in das endoplasmatische

EINLEITUNG

Die Tumorigenese als Transformation von normalen Zellen zu Tumorzellen bedeutet eine Flucht vor Kontrollen und Beschränkungen, welche normale Zellen regulieren. Transformierte Zellen werden unabhängig von den

normalen Kontrollen des Organismus über Vorgänge wie Mitose, Zell-Zell-Erkennung und Zell-Zell-Kontakte. Transformierte Zellen zeichnen sich daher durch drei Eigenschaften aus:

1. Verminderte oder gehemmte Wachstumskontrolle,
2. Invasion lokaler Gewebereiche,
3. Metastasen zu fremden Geweben.

Als tumorauslösende Agentien kommen hauptsächlich vier generelle Gruppen in Frage: kurzweilige Strahlen, chemische Substanzen, Viren und Onkogene. Biologische Elektrolyte, wie Kalzium (Ca), Mg oder Kalium (K) und deren anionische Partner standen nur selten in der vordersten Linie der Tumorforschung, obwohl die biochemischen Funktionen dieser Substanzen durchaus interessante Zusammenhänge mit der Tumorgenese erkennen lassen. Sowohl kontrolliertes wie auch unkontrolliertes Zellwachstum sind unter anderem abhängig von Protein-, DNA- und RNA-Synthese, Influx und Efflux von Ionen durch Membranen und Kompartimente, Energiehaushalt. Mg steht hierbei an zentralen Positionen. Wenig Beachtung fand bislang auch die mögliche Bedeutung von Mg bei präventiven Maßnahmen zur Vermeidung von chronischen tumorauslösenden Organerkrankungen, z. B. nach langfristiger Alkoholaufnahme [1].

Biochemische Funktionen von Mg

Mg ist ein essentieller Bestandteil der Nahrung. Im Menschen befinden sich ca. 24 g Mg, mehr als 50% davon sind im Knochen gespeichert und können z. T. für den Ausgleich eines Mg-Mangels verwendet werden. Aufgrund neuerer Bilanzstudien und Nahrungsmitteluntersuchungen ist anzunehmen, daß in Deutschland wahrscheinlich ein weit verbreiteter Mg-Mangel besteht, welcher durch verminderte Mg-Konzentrationen im Boden, die Lebensmittelfertigung und durch nutritives Fehlverhalten

verursacht wird [2]. Biochemisch wirkt sich ein Mg-Mangel u. a. durch einen beeinträchtigten Energiehaushalt aus, der sich vor allem auf die Proteinbiosynthese und die Erhaltung der Membrangradienten auswirkt, die gemeinsam etwa 60% des gesamten Grundumsatzes des Menschen ausmachen [3].

Als wichtigste Wirkungsmechanismen von Mg im Menschen werden Kalzium-Antagonismus und Bindung an Enzyme und Nukleotide, wie z. B. ATP, oder Nukleotide der DNA und RNA betrachtet, wodurch eine biologische Aktivierung dieser Moleküle erreicht wird. Hinsichtlich des Stoffwechsels wirkt sich ein Mg-Mangel auf praktisch alle Funktionen der Zellen und Organe aus, wobei die Ursachen der entstehenden Störungen durch die biochemischen Wirkungsmechanismen definiert werden können. Als gemeinsamer Nenner der wichtigsten Folgen eines Mg-Mangels ist eine Störung des Energiehaushalts sowie der Aktivierung des ATP und zahlreicher Schrittmacherenzyme der großen energieliefernden Stoffwechselwege, z. B. der Glykolyse, des Zitratzyklus und der mitochondrialen Atmungskette zu betrachten.

Mg-HOMÖOSTASE

Normalzustand

Dem Menschen stehen 5 aktive Transportsysteme zur Regulation des Mg-Haushaltes zur Verfügung: Resorption von Mg aus dem Gastrointestinaltrakt, Rückresorption von Mg aus dem Primärharn, Transport von Mg aus dem Blut in den Liquor, Transport von Mg durch die Placenta zur Versorgung des Fötus und Efflux von freigesetztem Mg aus der Zelle in das Plasma. Diese Mechanismen stellen bei einer ausreichenden Versorgung des Menschen mit Mg aus der Nahrung sicher, daß sowohl im Ruhe- als auch im Streßzustand den Zellen ausreichend Mg zur Verfügung

steht [4].

Tumorpatient

Es ist bekannt, das Tumorzellen Mg in die Zelle auch gegen einen steilen Konzentrationsgradienten transportieren [5]. Beim Menschen löst die Karzinogenese Störungen der Mg-Homöostase aufgrund einer Mg-Mobilisation aus nicht-neoplastischen Geweben zur Nutzung in der Tumorzelle aus; als Folge beobachtet man eine reduzierte Ausscheidung von Mg im Urin. In intakten Ehrlich-Aszites-Tumorzellen regulierte die ATP-Menge im wesentlichen die Konzentration des freien Mg [6], obgleich ein aktiver Transport in die Zelle nicht ausgeschlossen ist, da der Mg-Influx eine von der Mg-Konzentration abhängige Michaelis-Menten-Kinetik darstellte [7].

Höhere Mg-Konzentrationen wurden in malignem laryngealem Gewebe und in Lymphknoten im Nackenbereich im Vergleich zu normalem Gewebe beobachtet. Patienten mit Larynx Tumoren wiesen in den Erythrozyten deutlich erniedrigte Mg-Konzentrationen auf, die mit Progression der Erkrankung weiter fielen [7]. In neoplastischem Gewebe (Gewebeproben wurden von Resektionsmaterial aus verschiedenen Bereichen – Mund, respiratorischer Trakt, Gastrointestinaltrakt, Mamma, Reproduktionsorgane, Knochen – entnommen) wurden erhöhte Mg-Konzentrationen gemessen [8]. Signifikant erhöhte Mg-Konzentrationen wurden in Tumorgewebe von Patienten mit Magenkrebs im Vergleich mit dem korrespondierenden Normalgewebe beobachtet. Ähnliche Tendenzen wurden in jeder malignen Entwicklungsstufe und Metastasengruppe beobachtet [9]. In zerebralem Gewebe mit erheblichen Tumoranteilen waren das intrazelluläre freie Mg erhöht und das freie ATP im Vergleich zu gesundem Gewebe vermindert [10]. Der Mg-Gehalt war in malignem Mammagewebe signifikant erhöht im Vergleich zu normalem oder benignem

neoplastischem Gewebe der Mamma [11]. In verschiedenen Entwicklungsstufen des planoepithelialen laryngealen Tumors und auch in den präkanzerogenen Phasen wurden die Urinausscheidungen von Mg vor und ein halbes Jahr nach chirurgischer Entfernung des Tumors untersucht. In der präkanzerogenen Gruppe (Phase I nach WHO) wurden keine Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt. Mit zunehmender Prognostik des Tumors nahm die Ausscheidung von Mg in Abhängigkeit von der Stufeneinteilung ab. In Stufe IV war die Mg-Ausscheidung am niedrigsten. Eine Normalisierung der Mg-Ausscheidung stellte sich in den ersten 6 Monaten nach der operativen oder Radio-Therapie teilweise ein [12].

Serum-Mg-Konzentrationen wurden bei 25 Patienten mit Tumoren im Kopf- oder Nackenbereich bestimmt. Bei Tumorpatienten war die Mg-Konzentration im Serum deutlich vermindert im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Nach Radiotherapie wurde ein progressiver und signifikanter Anstieg der Konzentration von Mg im Serum beobachtet [12, 13].

Mg und transformierte Zellen

Die unterschiedlichen Effekte der Mg-Konzentration auf Eigenschaften von transformierten Zellen müssen im Licht der Hypothese interpretiert werden, daß Mg eine wichtige Rolle bei der Regulation von Wachstum und Metabolismus von transformierten und normalen Zellen spielt [14, 15]. Die Stimulierung der DNA-Synthese beginnt nach einem Anstieg der Mg-Konzentration im Zytosol der Zellen [16]. Es scheint daher möglich, daß eine Transformation erst durch einen Defekt der Verteilung von Magnesium in den Zellen ermöglicht wird. Solch ein Defekt könnte das Resultat von strukturellen oder metabolischen Veränderungen sein, welche die Erhöhung der intrazellulären Mg-Konzentration zu Lasten der gebundenen Reserven ermöglichen.

METABOLISCHE PROZESSE

Im folgenden wird die Bedeutung von Mg für die wichtigsten Prozesse und Strukturveränderungen in der Zelle während der Zelltransformation (Mitose, Signalsysteme, Membranen, DNA/RNA-Synthese, Immunsystem) besprochen.

Mitose

Bei grundlegenden Mechanismen, welche die Zellteilung initialisieren, nimmt Mg eine zentrale Rolle ein [17]. Aus biochemischer Sicht erfüllt Mg mehrere Voraussetzungen für den erfolgreichen Stoffwechsel von

Tumorzellen, besonders in Hinsicht auf den Energiebedarf für die Proteinbiosynthese von schnell wachsenden Tumorzellen [18]. Eine rasche und effiziente Proteinbiosynthese ist Grundvoraussetzung für die Synthese von weiteren Makromolekülen, wie DNA und RNA, die etwa 10 Stunden nach Beginn der Proteinbiosynthese in den Zellen in erhöhter Konzentration nachweisbar sind [17]. Zahlreiche Berichte haben gezeigt, daß ein kurzfristiger Anstieg der freien Kalziumkonzentration (Ca^{++}) im Zytosol nach mitogener Stimulation an verschiedenen Schlüsselpositionen des Zellzyklus nachgewiesen werden kann (Tab. 1). Diese Beobachtungen weisen auf eine Schlüsselrolle von

Tabelle 1: Sequenz der Mitose und der funktionalen Position von Ca, K, Na und Mg (modifiziert nach [18])

Zell-Ebene	Ionen-Ebene
Ruhezustand Keine mitogenen Signale Inadäquate Nahrungsversorgung Nonpermissive Lage	Niedrige Konzentration von Mg, Na, K, freiem Ca, Cl
Mitogener Stimulus an der Plasmamembran [20, 21]	Kurzfristige Freisetzung von Ca aus intrazellulären Pools
Beschleunigung der RNA-Synthese [22]	Anstiege von pH und Na im Zytosol
Beschleunigung der Proteinbiosynthese [17, 22]	Anstieg von Mg und K im Zytosol
Beschleunigung der DNA-Synthese [23, 24]	Kurzfristige Freisetzung von Ca aus intrazellulären Pools Mg als Ca-Antagonist
Umbau der nukleären Struktur [20, 21]	Kurzfristige Freisetzung von Ca aus intrazellulären Pools Mg als Ca-Antagonist
Metaphase [20, 21]	Kurzfristige Freisetzung von Ca aus intrazellulären Pools Mg als Ca-Antagonist
Anaphase [20, 21]	Kurzfristige Freisetzung von Ca aus intrazellulären Pools Mg als Ca-Antagonist
Cytokinfreisetzung [20, 21]	Kurzfristige Freisetzung von Ca aus intrazellulären Pools Mg als Ca-Antagonist

ÜBER DIE BEDEUTUNG VON MAGNESIUM BEI DER TUMORGENESE

Ca⁺⁺ bei dem Wachstum der Tumorzelle, sowie von Mg als natürlichem Kalziumantagonisten hin [18]. Das freie Ca verweilt nur kurze Zeit – etwa 20 Sekunden – im Zytosol und wird mit Hilfe eines ATP-abhängigen, und damit eines Mg-abhängigen Prozesses in die intrazellulären Pools zurück gepumpt. Es ist anzunehmen, daß Mg eine wichtige Rolle bei der Koordination des Zellwachstums durch die Regulation der Transphosphorylierung und anderer Mg-abhängigen Reaktionen des Energiestoffwechsels übernimmt [15], z. B. durch Stimulation der Phosphofruktokinase in Ehrlich-Aszites-Tumorzellen [19]. Nachfolgend werden in Tabelle 1 die wichtigsten Stufen der Mitose und der Funktion von Mg dargestellt.

Zelluläre Signalsysteme für das Zellwachstum

In höheren Organismen koordiniert ein kompliziertes Netzwerk von Si-

gnalpfaden Wachstum, Zelldifferenzierung und Stoffwechsel in Zellorganellen, Zellen und Organen. Abbildung 1 stellt die Signaltransmission durch die Plasmamembran zum Zellkern schematisch dar. Als wichtigste Bestandteile des Serums, welche die Zellteilung anregen, gelten kleine Proteine oder Peptide, die sogenannten Wachstumsfaktoren. Zu diesen Faktoren gehört z. B. EGF (epidermaler Wachstumsfaktor), PDGF (Plättchen-abhängiger Wachstumsfaktor) oder IGF (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor). Diese Signalmoleküle binden an spezifische Rezeptoren (r) auf der Zelloberfläche (Plasmamembran). Grundlage der Signalübertragung sind hintereinander oder nebeneinander gestaffelte, durch Kinasen katalysierte Phosphatübertragungen. Zwei verschiedene Signalwege, die letztlich in einer Aktivierung der zellulären Transkription münden, spielen eine wesentliche Rolle bei der Zellteilung:

a. Proteinkinase C

b. RAS-Proteine (bei zahlreichen humanen Tumoren ist das RAS-Protein durch Mutationen verändert, wodurch der Signalweg vordringlich auf Proliferation gestellt ist).

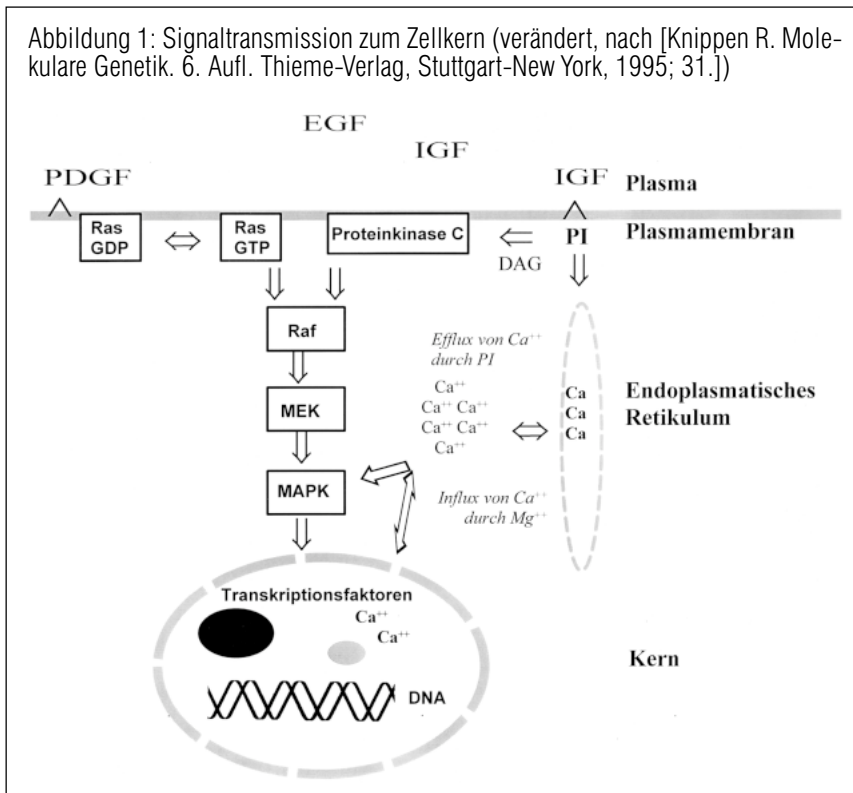
Aus dem freigesetzten Membranlipid Phosphatidyl-Inositol-(4,5)-bisphosphat (PI) werden enzymatisch Diacylglycerol (DAG) und Inositol-Trisphosphat (ITP) freigesetzt. DAG wirkt auf die Proteinkinase C, die das Protein Raf aktiviert. Hier trifft der durch PI vermittelte Signalweg mit den durch Aktivierung der Ras-Proteine initiierten Signalen zusammen. Es werden weitere, hintereinandergeschaltete Proteinkinasen, wie z. B. MEK oder MAPK (Mitogenaktivierte Proteinkinase) und schließlich Transkriptionsfaktoren im Kern mit teilweiser Hilfe von Ca aktiviert, wodurch die Genexpression stimuliert wird. ITP setzt Ca aus dem ER in hoher Konzentration in das Zytosol frei [25]. Freies Ca verbleibt nur wenige Sekunden im Zytosol und wird rasch magnesium- und energieabhängig in das ER zurückgepumpt.

Während die Aktivierung der Proteinkinasen, z. B. der c-RAF-1 Proteinkinase [26], durch energiereiche Nucleotide weitgehend einer linearen Beschleunigungskinetik unterliegt, kann durch kalziumabhängige Mechanismen der Enzymaktivierung ein exponentieller Akzelerationseffekt erreicht werden. Proliferations-Experimente mit kompletten Zellen, in welchen die DNA-Synthese als Summe aller Enzymaktivierungen und -inhibitionen gemessen wurde, zeigen, daß die kalziumabhängigen Reaktionen Schrittmacherfunktion aufweisen. Die Proliferation von unreifen Neuronen der Ratte konnte sowohl durch Mg oder Nifedipin als auch durch einen spezifischen Inhibitor der MAPK-Kinase gehemmt werden [27].

Membranen

Zellmembranen sind dynamische Strukturen, die aufgrund der kurzen

Abbildung 1: Signaltransmission zum Zellkern (verändert, nach [Knippen R. Molekulare Genetik. 6. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1995; 31.]



Halbwertszeit der Membraneiweiße einem kontinuierlichen Umbau unterliegen. Eine funktionstüchtige Zellmembran ist zur Aufrechterhaltung der Membrangradienten essentiell erforderlich, wovon vor allem Elektrolyte, wie Na und K, aber auch Mg und Ca betroffen sind. Gleichzeitig schützt die Membran vor toxischem Angriff von Chemikalien und ist häufig strukturelle Voraussetzung für Signalbildung und -fortsetzung in der Zelle. Maligne neoplastische Zellen unterscheiden sich in ihren Membraneigenschaften von normalen Zellen [28]. Davon betroffen sind die physikalischen Eigenschaften der Membran, sowie die funktionelle Zusammensetzung der Membran mit Lipiden, Proteinen, Kohlenhydraten.

Energiebedarf

Es ist bekannt, daß mehr als 60% des Energie-Grundumsatzes des Menschen für die Aufrechterhaltung der Membrangradienten aufgewendet werden müssen [3]. Schon in einer nicht-neoplastischen Zelle ist es aufgrund des für die industrialisierte Welt typischen endemischen Mg-Mangels nur eingeschränkt möglich, Membrangradienten aufrecht zu halten [29, 30]. Der Energiebedarf und damit Mg-Bedarf ist bei malignem Zellwachstum signifikant erhöht. Sowohl die Karzinogenese als auch ein Mg-Mangel erhöhen die Fluidität und Permeabilität der Plasmamembran [30–32]. Aufgrund der Selbstbedienung der Tumorzelle für die Erfüllung des erhöhten Magnesiumbedarfs an dem Magnesiumpool des Organismus ist vor allem die gesunde Zelle von der eingeschränkten Aufrechterhaltung der Membrangradienten betroffen. Im Fall von Zellen, die aufgrund ihrer erhöhten Eiweißsynthese einen gesteigerten Energiebedarf aufweisen, z. B. bei immunkompetenten Zellen, wird durch die Tumor-ausgelöste Mg-Depletion eine Funktionseinschränkung eintreten.

Cholesterin

Personen mit erhöhtem Tumorwachstum sind häufig von Gewichtsabnah-

me, verminderter Nahrungsaufnahme und erhöhtem Protein- und Lipidumbau betroffen [17]. Folgen sind eine Unterversorgung mit essentiellen Nährstoffen und eine gestörte Lipidhomöostase. Sowohl der Mg-Mangel als auch die Kanzerogenese sind durch erhöhte Cholesterinkonzentrationen im Serum gekennzeichnet [17]. Mg wirkt an dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese, der HmCoA-Reduktase [33], während die Tumorzelle einen erhöhten Cholesterinbedarf aufweist. Zunächst ist aus allgemeinen Erwägungen während des Zellwachstums eine erhöhte Versorgung mit Cholesterin für die Biosynthese von Steroidhormonen notwendig [17]. Weiterhin ist die Tumorzelle, z. B. bei einem Hepatom, durch einen gesteigerten Einbau von Cholesterin in die Zellmembran gekennzeichnet [34]. Zahlreiche Studien weisen auf eine entscheidende Rolle für Cholesterin oder Metabolite von Cholesterin als Signalmoleküle für die Initiierung von Zellproliferation und Tumorprogression hin [17]. Cholesterinsulfat z. B., ein Metabolit des Cholesterins, wird in Tumorzellen für Signalzwecke in stark gesteigertem Umfang exprimiert [17].

Im Umkehrschluß sollte es möglich sein, die Tumorprogression durch eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese zu hemmen. Applikation von Lovastatin, einem Pilzantibiotikum, welches die HmCoA-Reduktase hemmt, konnte verschiedene tierische und humane Tumorzellen hemmen [35–39]. Als Mechanismus der Wirkung von Lovastatin auf Tumorwachstum wurde eine Störung der Zell-Zell-Erkennung und der Zellmigration postuliert [39].

Triglyceride

Neutralfette (TG) und Lipoproteine wurden in mehreren Publikationen in Zusammenhang mit der Tumorgenese, vor allem von Mammatumoren, gebracht. Eine Erhöhung der TG im Plasma bei Colon-Tumoren wurde im

Vergleich zu gesunden Personen beobachtet [39]. Auch bei Ovarialtumoren [40] und Mammatumoren [41–44] konnten positive Korrelationen zwischen Tumorprogression und Triglyceridkonzentrationen im Serum beobachtet werden. Als Wirkungsmechanismus wurde angenommen, daß eine Erhöhung der TG-Konzentration im Blut die Verminderung des Sex-Hormone-binding-Globulins (SHBG) verursacht, welches die Konzentration der freien, biologisch aktiven Gonadenhormone im Blut bestimmt.

Freie Fettsäuren

Membranen bestehen neben Eiweißen und Cholesterin zu einem großen Anteil aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Fettsäuren, deren Zusammensetzung sich bei der Zelltransformation, sowie bei einem Mg-Mangel häufig gleichsinnig ändert. Die Mikroheterogenität der Zellmembranen ist sowohl arten- als auch tumorspezifisch. Leberzelltumoren z. B. sind charakterisiert durch einen erhöhten Einbau von ein- oder zweifach ungesättigten Fettsäuren der C-18-Reihe in die Zellmembran [34].

Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung oder in dem Zellkulturmedium weisen sowohl hemmende als auch stimulierende Effekte auf Tumorwachstum auf [45]. Bekannt ist die Tatsache, daß Omega-3-Fettsäuren, z. B. Docosahexaensäure, humane Mammatumorzellen im Wachstum hemmen, während Omega-6-Fettsäuren, z. B. Linolensäure, diesen Tumorzelltyp stimuliert [46]. In der Ratte konnten verschiedene Tumorzell-Linien durch Applikation von hoch-ungesättigten Fettsäuren gehemmt werden [47]. Für die hemmende Wirkung der hoch-ungesättigten Fettsäuren auf das Wachstum von Tumorzellen diskutiert man eine Steigerung des oxidativen Stoffwechsels mit zytotoxischer Apoptose, da Effekte durch Vitamin E-Gaben aufgehoben werden können [48].

Als biochemische Grundlage der stimulierenden Wirkung von Fettsäuren auf die Tumorgenese können die Effekte der hochgesättigten Fettsäuren in der westlichen Diät auf die hyperinsulinämische Insulinresistenz diskutiert werden. Eine Anzahl von Fallstudien hat gezeigt, daß Hyperinsulinämie als Marker für ein gesteigertes Mammakarzinom-Risiko, besonders bei übergewichtigen postmenopausalen Frauen gelten kann [49]. Auf molekularer Ebene fand man nach Applikation solcher Fettsäuren eine gesteigerte Rate der Zellproliferation in Folge einer signifikanten Reduktion der p53 Tumorsuppressor-Gen-Expression [50].

Auch die Insulinresistenz ist durch einen Mg-Mangel bzw. durch die Behebung eines Mg-Mangels betroffen. In einer amerikanischen Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, daß die Diabetes-Typ II-Inzidenz hoch signifikant mit der Mg-Konzentration im Serum korrelierte, so daß die Autoren vorschlugen, die Mg-Konzentration im Serum als unabhängigen Indikator für Diabetes zu verwenden [51]. Als Grundlage für diese Beobachtung kommt möglicherweise die Erhöhung der Insulin-Sensitivität, sowie eine Steigerung der endogenen Insulinsynthese in Frage [52].

Für die Auswirkungen eines Mg-Mangels auf qualitative und quantitative Veränderungen des Stoffwechsels der freien Fettsäuren gibt es zahlreiche Beobachtungen. Zunächst beobachtete man eine negative Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von Mg und freien Fettsäuren bei älteren Personen mit Arteriosklerose [53]. Man muß zunächst annehmen, daß magnesiumbedingte Störungen des Energiestoffwechsels zur Erhöhung der freien Fettsäuren führen. Aus dieser Abhängigkeit läßt sich keine funktionelle Bedeutung von Mg für quantitative und qualitative Aspekte der Bedeutung der Fettsäuren für die Tumorgenese ableiten. Galland beobachtete allerdings bei Patienten mit latenter Tetanie, die ein klassisches Patientenkollektiv für

einen Mg-Mangel darstellen [54], um 25 % erhöhte und um 14 % erniedrigte Konzentrationen von Linolensäure bzw. von Arachidonsäure im Serum [55]. In Zellkulturen, die in einem Mg-Mangelmedium inkubiert wurden, konnte eine signifikante Störung der Biosynthese von mehrfach ungesättigten Fettsäuren beobachtet werden. Möglicherweise kam es aufgrund der durch den Mg-Mangel bedingten Hemmung [55] oder auch verminderten Biosynthese [56] der Desaturase zu einer Verminderung der Syntheserate der Fettsäuren mit vierfacher Doppelbindung, z. B. Arachidonsäure, bei gleichzeitigem vermindertem Verbrauch der dafür notwendigen Linolensäure [57]. Eine solche Transformation des Fettsäuremusters der Membran von Hepatomzellen hinsichtlich des Sättigungsgrades ist ein Schlüsselvorgang bei der Transformation von normalem zu malignem Zustand [34].

DNA/RNA-Synthese

In den vorhergehenden Abschnitten wurde schon auf die essentielle Rolle von Magnesium beim Energiestoffwechsel und den metabolischen Signalen, die zur DNA/RNA-Synthese führen, hingewiesen. Aus zahlreichen Publikationen ist bekannt, daß ein Mg-Mangel die DNA-Synthese in Zellkulturen [58] oder Zellextrakten reversibel unterbindet, z. B. im Ovar vom Hamster [59]. An zentraler Position der DNA/RNA-Synthese befindet sich die Enzymgruppe der RNA/DNA-Polymerasen, die mindestens 2 Atome Mg pro Enzymmolekül zur effizienten Katalyse benötigen und ohne Mg inaktiv sind [60].

Durch einen Mg-Mangel ist aber nicht nur die DNA/RNA-Synthese, sondern auch die Reparatur [61], sowie die Stabilität [62] von DNA und RNA beeinträchtigt. Mg schützt z. B. bei der experimentellen Ischämie mit Kardioplegie die DNA myokardialer Zellen vor einer metabolischen Fragmentierung [63]. Mg ist essentiell wichtig für die funktionale Struktur

und biologische Aktivität von DNA und RNA [64–66].

An den Ribosomen wird Mg zur Herstellung der funktionellen Einheit des Ribosoms [67], zur Stabilisierung der RNA-Struktur, Erhöhung der Affinität der gebundenen Substrate und Beschleunigung (Faktor 1:1000) der Katalyse der Bildung von t-RNA [68, 69] benötigt. Das fertige t-RNA-Molekül benötigt z. B. 4 Mg-Atome zur Ausbildung der aktiven Struktur [70].

Immunsystem

Aus den in der Literatur verfügbaren Daten ergibt sich als gemeinsamer Nenner einer Mg-Depletion oder der Tumorgenese die für beide Zustände typische Reduktion der Immunkompetenz. Durch eine Mg-Depletion werden in der Ratte Alterationen der Immunantwort ausgelöst, die einen Verlust oder Verminderung der Immunkompetenz bedeuten. Zunächst wird eine Splenomegalie und Leukozytose mit Erhöhung der polymorphnukleären Zellen, Verminderung der CD5 und CD8-Zellen beobachtet, lange bevor makroskopische Veränderungen des Organs und klinische Zeichen einer Inflammation sichtbar sind [71]. Bei stark erniedrigten Mg-Konzentrationen im Plasma reduzierten sich die IgA-, IgG- und IgM-Werte im Serum. Immunsupprimierte Personen (entweder primärer oder sekundärer Ursache, oder durch Immunsuppressions-Therapie nach Organtransplantation) neigen gehäuft zur Entwicklung von Tumoren [28]. Podaval u. Mitarbeiter zeigten deutlich die Beziehungen zwischen Immunsuppression und erleichterter Metastase auf [72, 73]. Ebenso ist bekannt, daß chronische Immunsuppression zur Entwicklung von Tumoren durch epigenetische Mechanismen führt. Weiterhin sind im Tumorträger verschiedene Mechanismen bekannt, welche die endogenen Immunreaktionen supprimieren und damit das Tumorstadium erleichtern. Dazu gehören vor allem die zirkulierenden Immunkomplexe, die bei weitem die wichtigsten Faktoren für die Immun-

suppression von Tumorträgern sind [74, 75]. Darüber hinaus existieren Hinweise, daß die Bindung von zirkulierenden Immunkomplexen an Zielzellen magnesiumabhängig verläuft [76].

KANZEROGENE METALLE

Metalle sind eine wichtige Gruppe von Karzinogenen, wozu u. a. Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Blei, Quecksilber und Nickel gezählt werden. Über den Wirkungsmechanismus der Metallkanzerogene ist allerdings wenig bekannt. Toxische Metalle folgen oft dem metabolischen Pfad der essentiellen Metalle, wie z. B. Mg oder Mangan aufgrund ihrer vergleichbaren Bindungscharakteristika, und unterbrechen deren Funktionen. Zielorgane der kanzerogenen Metalle sind hauptsächlich jene, die durch biologische Funktion erhöhten Kontakt zur Umwelt aufweisen, wie Haut, Lunge, Niere, Leber. Als Wirkungsmechanismen werden direkte (genotoxische) Einwirkungen der Metalle auf die DNA mit nachfolgenden DNA-Schäden und veränderter Genexpression sowie nicht-genotoxische Wirkungen, z. B. solche, die erst durch Bildung von Sauerstoffradikalen DNA-Läsionen auslösen, diskutiert.

Aufgrund der Omnipäsenz kanzerogener Metalle in der Umwelt war der Beitrag der Metalle zur Kanzerogenese schon seit langem Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. In einer spanischen bzw. türkischen Studie konnten erhöhte Kupfer-Gehalte in neoplastischen Lungenzellen gefunden werden [77] bzw. von Zink in tumorösen Larynxgewebszellen [78]. Befunde hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Metallexposition und Kanzerogenese wurden in epidemiologischen Studien für Kupfer [79], Arsen und Leberangiosarkom bzw. Hauttumoren [80, 81], Cadmium bzw. Nickel und Tumoren im Nasenbereich, Lunge und Magen [82, 83], Blei und zerebrale Tumoren [84],

Cadmium und Bronchial-, Prostata- oder Nierentumoren [85], Nickel oder Chrom und Lungentumoren [86] erhoben.

Zu den epidemiologischen Effekten von Magnesium auf die Tumorgenese beim Menschen existieren nur wenige Studien, die zu keinen relevanten Ergebnissen führen. In einer langfristig angelegten Studie in Taiwan, die alle an Kolonkrebs verstorbenen Personen in den Jahren 1989 bis 1993 einbezog, wurde die Abhängigkeit der Mortalität von dem Mg-Gehalt des Trinkwassers untersucht; eine signifikante Korrelation zwischen Mg im Trinkwasser und der Kolonkrebs-Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden [87]. Allerdings konnte eine signifikante Zusammenhänge zwischen der durch Oesophagustumoren verursachten Mortalität und niedrigem Mg-Gehalt im Trinkwasser nachgewiesen werden [88].

Sehr viel deutlicher sind die Effekte von Magnesium auf die Kanzerogenität von Metallen in Laborversuchen mit Zellkulturen oder Labortieren. Nickel ist eines der Metalle mit für den Menschen nachgewiesener Kanzerosität. Während Mg nur eine marginale Schutzwirkung auf die DNA-Schädigung einer humanen lymphoblastoiden Zelllinie durch Nickel zeigte [89], konnte Mg die durch Nickel induzierten Schäden an humanen Lymphozyten in Zellkultur, i. e. Verminderung der Zahl der CD4 und CD56 Zellen, in vollem Umfang verhindern [90]. In Ovar-Zellen des Hamsters konnte Mg die durch Nickel inhibierte DNA-Polymerisation wieder stimulieren [59]. Alle verabreichten Dosen von Mg-Acetat waren in der Lage, die tumorauslösenden Eigenschaften von Bleiacetat oder Nickelacetat in der Lunge von Mäusen vollständig zu supprimieren [91]. Auch in bezug auf die Hemmung der DNA-Replikation durch Nickel wirkt Mg antagonistisch durch direkte Konkurrenz mit Nickel an der DNA [92]. In einem anderen Tiermodell (Lunge der Maus) konnten vergleichbare Effekte von Mg auf die durch

Nickel ausgelöste pulmonäre DNA-Synthese beobachtet werden. Als Mechanismus wurde vorgeschlagen, daß Mg die Aufnahme von Nickel durch den Zellkern hemmt [93].

Auch in humanen Zellen, in diesem Fall transformierten Lymphoblasten, trat eine Schutzwirkung von Mg hinsichtlich der Auslösung von DNA-Schäden nach Einwirkung von Nickel oder Cadmium ein [89], wobei die Effekte bei Cadmium sich wegen der größeren Toxizität deutlicher darstellten. Offensichtlich tritt eine Konkurrenz zwischen Cadmium und Mg um spezifische Bindungsstellen an der DNA aus Thymuszellen des Kalbes ein; die Dissoziationskonstante des Mg-DNA-Komplexes liegt um den Faktor 3 niedriger als die des Cd-DNA-Komplexes [94].

METASTASIERUNG

Ein frühes Ereignis in der Entwicklung von Tumoren, z. B. Mammatumoren, ist der Verlust der normalen Zellarchitektur. Während bei benignen Läsionen und im Fall von in situ-Tumoren sowohl luminale als auch myoepitheliale Zellen vorhanden sind, nimmt bei den meisten invasiven Tumoren die maligne Zelle den Phänotyp der luminalen Zelle an und proliferiert, ohne mit der myoepithelialen Zelle oder der Basalmembran Kontakt aufzunehmen. Die Reduktion des Zellkontaktes ist entscheidend für die Initiierung des metastasierenden Wachstums und basiert auf einem Verlust der Funktion von Adhäsionsmolekülen. Immunhistochemische Untersuchungen zeigten bei zahlreichen Mammatumoren eine Verminderung der Expression von alpha 2-beta 1-Integrinen [95], deren Funktion in der Zelle die Aufrechterhaltung der normalen morphologischen Differenzierung darstellt. Die Metastase besteht aus einer Kaskade von komplexen Vorgängen, die eine Änderung der adhäsiven Eigenschaften der Zelle voraussetzen. Zellen

müssen sich vom Primärtumor ablösen und nur kurze Zeit später an der Zielzelle anheften. Neben den Integrinen kommt hierbei EGF, der pleiotropische Effekte auf Zellmobilität, Chemotaxis, Zelldifferenzierung mit Metastase-Potential aufweist, eine wichtige Rolle zu [96, 97]. Die wechselseitigen Reaktionen zwischen Integrinen und EGF verlaufen auf verschiedenen Ebenen. Die schnellen, innerhalb weniger Minuten ablaufenden Reaktionen lassen enzymatische Veränderungen, wie z. B. Phosphorylierungsprozesse, annehmen, während längerfristige Effekte durch Expression von Genen vermittelt werden. Aufgrund des Energiebedarfs sich bewegender Zellen ist zu erwarten, daß Mg eine positive Wirkung auf die Motilität von Tumorzellen zeigen wird. Yoshinaga u. Mitarbeiter konnten in der Tat zeigen, daß die Motilität von Melanomzellen auf Typ IV-Kollagen oder Fibronectin positiv mit der Mg-Konzentration im Kulturmedium korreliert war [98]. Die für eine Metastase erforderliche Adhäsion der Tumorzellen kann allerdings durch Mg stark gehemmt werden. In der Untersuchung von Genersch et al. [96] wurde gezeigt, daß die Adhäsion der stark metastasierenden Tumorzelllinie MTLn3 aus einem Mamma-Adenokarzinom der Ratte in Gegenwart von Mg stark inhibiert wird.

BIOLOGISCHE ZYTOSTASE VON TUMORZELLEN

Schon im 17. Jahrhundert beobachtete man, daß bestimmte Infektionskrankheiten einen therapeutischen Effekt auf Tumorerkrankungen hatten. W. B. Cooley setzte vor dem 2. Weltkrieg bakterielle Impfstoffe zur Therapie von inoperablen Sarkomen ein [99]. Als wirksame Substanz wurde α TNF (α -Tumornekrose-Faktor), ein Molekül mit Proteinstruktur, welches zytotoxische und zytolytische Eigenschaften aufweist und von Monozyten und Makrophagen produziert

wird, identifiziert. α TNF wirkt bei essentiellen biologischen Funktionen wie Immunoregulation, Modulation von Zellwachstum und Zelldifferenzierung [100] über die Veränderungen der Expression und Aktivität verschiedener regulatorischer Proteine des Zellzyklus [101], z. B. einer cAMP-abhängigen und damit auch Mg-abhängigen Proteinkinase C und einer Ca/Mg-abhängige Endonuklease, die u. a. verantwortlich ist für den programmierten Zelltod oder die Apoptose von Tumorzellen [102]. Tumorpatienten weisen häufig erhöhte Konzentrationen von α TNF-Konzentrationen auf, möglicherweise aufgrund einer beschleunigten Synthese durch polymorph-nukleäre Zellen im Blut dieser Patienten [100]. Über die signifikanten therapeutischen Wirkungen von rekombinantem α TNF bestehen keine Zweifel, obwohl die systemische Applikation durch starke Nebenwirkungen eingeschränkt ist. Es wurden klinisch-therapeutische Untersuchungen bzw. Laboruntersuchungen mit Kulturen von Tumorzellen u. a. bei Tumoren von Lunge [103], Pankreas [104–106], Metastasen der Gliedmaßen [107], Mamma [108], Kolon [109], Niere [102] publiziert, die das große Potential von α TNF bei der Tumorthherapie beweisen.

Ein Mg-Mangel verursacht eine stimulierte Inflammation, verbunden mit Alterationen der Immunantwort [71], sowie einer verstärkten Freisetzung von α TNF nach Endotoxin-Stimulation [110]. Aufgrund der Auswirkungen eines Mg-Mangels auf den Zellzyklus besteht eine erhöhte Resistenz der Tumorzellen gegenüber α TNF, die ihrerseits zu einer Induktion der α TNF-mRNA in renalen Tumorzelllinien führte [102].

Mg-THERAPIE

Studien zur Wirkung einer Mg-Therapie auf die Tumorphgnose wurden nur mit Labortieren durchgeführt.

Die Studienprotokolle und die erhobenen Daten sind sehr uneinheitlich und damit nicht miteinander vergleichbar. Bei Mg-defizienten Ratten beobachtete man eine Inhibition des Tumorstadiums, möglicherweise aufgrund einer Beschränkung der GSH-Synthese von SH-Metaboliten, da eine erfolgreiche GSH-Synthese in den Erythrozyten magnesiumabhängig ist [111]. Weiterhin wurde berichtet, daß das Wachstum eines etablierten Tumors (Mamma-Adenokarzinom) durch eine Mg-Depletion der betroffenen Ratten verzögert werden kann [111]. Eine niedrige Versorgung mit Mg verzögerte sowohl das Tumorstadium von transplantierten humanen Zelllinien von Mamma-Tumoren, als auch die GSH-Synthese in Mäusen; allerdings stieg der Mg-Gehalt in den Tumorzellen während des Mg-Entzugs an [112], so daß davon auszugehen ist, daß die Tumorzelle sich zu Lasten der gebundenen Mg-Reserven des Organismus in übermäßigem Maße bedient und somit den Zustand wie nach Mg-Gaben erreicht. So wurde in Mäusen nach einer Mg-Therapie ein vermindertes Tumorstadium beobachtet [113].

FOLGERUNGEN FÜR DIE PRAXIS

Zusammenfassend läßt sich bemerken, daß auf biochemischer Ebene die Rolle von Mg bei der Tumorgenese ein überraschendes Potential zeigt. Bei der Stabilisierung von DNA und RNA, im antioxidativen Stoffwechsel und als Antagonist von Ca sowie von toxischen Schwermetallen, bei der Metastase, biologischen Zytostase, der Immunkompetenz und dem Membranaufbau, sowie dem Stoffwechsel von Fetten weist Mg z. T. deutliche anti-karzinogene Eigenschaften auf. In Studien mit Zellkulturen und z. T. mit Labortieren konnte diese Eigenschaft von Mg bestätigt werden. Epidemiologische Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Mg im Trinkwasser und

tumorassoziierter Mortalität ergaben nur schwach positive Ergebnisse.

Zu einer deutlicheren Aussage der Wirkung von Mg als antikanzerogene Substanz beim Menschen müßten klinische Studien durchgeführt werden, die allerdings aufgrund der meist über Jahre notwendigen Therapie und Beobachtung der Tumorpatienten nur sehr schwierig durchzuführen wären; notwendig wären solche Untersuchungen allemal.

Für den Tumorpatienten betreuenden Kliniker bleibt vorerst nur die Aufgabe, durch eine entsprechende Verbesserung der Magnesiumbilanz die dadurch grundsätzlich betroffenen, möglicherweise tumorantagonistischen Effekte auf Eigenschaften der Zellmembran, Immunkompetenz, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, zelluläre Signale und Zellmobilität zu optimieren.

Literatur:

1. Rivlin RS. Magnesium deficiency and alcohol intake: mechanisms, clinical significance and possible relation to cancer development (a review). *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 416–23.
2. Wangemann M, Selzer A, Leitzmann C, Golf S, Graef V, Katz N. Empfehlungen zur Magnesium-Zufuhr. *Magnesium Bulletin* 1995; 17: 79–85.
3. Hulbert AJ, Else PL. Membranes as possible pacemakers of metabolism. *J Theor Biol* 1999; 199: 257–74.
4. Golf SW. Transport von Magnesium durch Membranen. *Magnesium Bulletin* 1994; 16: 12–8.
5. Rubin H. Growth regulation, reverse transformation, and adaptability of 3T3 cells in decreased Mg²⁺ concentration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 328–32.
6. Cittadini A, Scarpa A. Intracellular Mg²⁺ homeostasis of Ehrlich ascites tumor cells. *Arch Biochem Biophys* 1983; 227: 202–9.
7. Gunther T, Vormann J, Averdunk R. Characterization of furosemide-sensitive Mg²⁺ influx in Yoshida ascites tumor cells. *FEBS Lett* 1986; 197: 297–300.
8. Ranade SS, Panday VK. Major metals in human cancer: calcium, magnesium, sodium and potassium. *Sci Total Environ* 1985; 41: 79–89.
9. Tazawa T. [Changes in magnesium and calcium levels in blood and stomach tissue of patients with stomach cancer]. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1992; 67: 694–702.

10. Taylor JS, Vigneron DB, Murphy Boesch J, Nelson SJ, Kessler HB, Coia L, Curran W, Brown TR. Free magnesium levels in normal human brain and brain tumors: 31P chemical-shift imaging measurements at 1.5 T. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6810–4.
11. Digiesi V, Bandinelli R, Bisceglie P, Santoro E. Magnesium in tumoral tissues, in the muscle and serum of subjects suffering from neoplasia. *Biochem Med* 1983; 29: 360–3.
12. Szmaja Z, Konczewska H. [Urinary magnesium levels in precancerous conditions and various stages of squamous cell carcinoma of the larynx] Magnez w moczu w stanach przedrakowych oraz roznych stadiach raka plaskonablonkowego krtni. *Otolaryngol Pol* 1989; 43: 268–72.
13. Kohli GS, Bhargava A, Goel H, Yadav SP, Saini AS, Singh GP, Lal H. Serum magnesium levels in patients with head and neck cancer. *Magnesium* 1989; 8: 77–86.
14. Garfinkel D, Kohn MC, Achs MJ. Computer simulation of metabolism in pyruvate-perfused rat heart. V. Physiological implications. *Am J Physiol* 1979; 237: R181–6.
15. Rubin H. Central role for magnesium in coordinate control of metabolism and growth in animal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3551–5.
16. Sanui H, Rubin AH. Membrane bound and cellular cationic changes associated with insulin stimulation of cultured cells. *J Cell Physiol* 1978; 96: 265–78.
17. Rubin AH, Terasaki M, Sanui H. Major intracellular cations and growth control: correspondence among magnesium content, protein synthesis, and the onset of DNA synthesis in BALB/c3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 3917–21.
18. Cameron IL, Smith NK. Cellular concentration of magnesium and other ions in relation to protein synthesis, cell proliferation and cancer. *Magnesium* 1989; 8: 31–44.
19. Bossi D, Wolf FI, Calviello G, Cittadini A. The effect of Mg²⁺ upon 6-phosphofructokinase activity in Ehrlich ascites tumor cells in vivo. *Arch Biochem Biophys* 1989; 275: 174–80.
20. Poenie M, Alderton J, Steinhardt R, Tsien R. Calcium rises abruptly and briefly throughout the cell at the onset of anaphase. *Science* 1986; 233: 886–9.
21. Poenie M, Alderton J, Tsien RY, Steinhardt RA. Changes of free calcium levels with stages of the cell division cycle. *Nature* 1985; 315: 147–9.
22. Cameron IL, Smith NK, Pool TB, Sparks RL. Intracellular concentration of sodium and other elements as related to mitogenesis and oncogenesis in vivo. *Cancer Res* 1980; 40: 1493–500.
23. Burgoyne LA, Wagar MA, Atkinson MR. Calcium-dependent priming of DNA synthesis in isolated rat liver nuclei. *Biochem Biophys Res Commun* 1970; 39: 254–9.
24. Boynton AL, Whitfield JF, Isaacs RJ. Calcium-dependent stimulation of BALB/c 3T3

- mouse cell DNA synthesis by a tumor-promoting phorbol ester (PMA). *J Cell Physiol* 1976; 87: 25–32.
25. Imaizumi K, Moriguchi T, Mori Y, Katayama T, Tsuda M, Furuyama T, Wanaka A, Takeda M, Tohyama M. The cell death-promoting gene DP5, which interacts with the BCL2 family, is induced during neuronal apoptosis following exposure to amyloid beta protein. *J Biol Chem* 1999; 274: 7975–81.
26. Force T, Bonventre JV, Heidecker G, Rapp R, Avruch A, Kyriakis JM. Enzymatic characteristics of the c-Raf-1 protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1270–4.
27. Yang Z, Wang J, Altura BT, Altura BM. Extracellular magnesium deficiency induces contraction of arterial muscle: role of PI3-kinases and MAPK signaling pathways. *Pflugers Arch* 2000; 439: 240–7.
28. Ray PK, Prasad AK. Membrane alterations in health and disease with particular reference to immune function and cancer. *Mol Cell Biochem* 1989; 91: 13–21.
29. Golf SW, Graef V, Riediger H, Bertschat F. Schutzeffekt von Magnesium für die Membran der Muskelzelle beim Marathonläufer. *Dt Zschr Sportmed* 1987; 38: 1–4.
30. Bertschat F, Golf SW, Riediger H, Graef V. Protective effects of magnesium on release of proteins from muscle cells during a marathon run. *Magnesium Bulletin* 1986; 8: 310–3.
31. Bara M, Guet Bara A, Durlach J. Comparative study of effects of magnesium and taurine on electrical parameters of natural and artificial membranes. VII. Effects on cellular and paracellular ionic transfer through isolated human amnion. *Magnes Res* 1990; 3: 249–54.
32. Durlach J, Bara M, Guet Bara A, Collery P. Relationship between magnesium, cancer and carcinogenic or anticancer metals. *Anticancer Res* 1986; 6: 1353–61.
33. Golf SW, Riediger H, Matthes S, Kuhn D, Baumgärtner C, Graef V, Temme H, Katz N, Roka L, Cseke J. Effects of Magnesium Treatment on Hyperlipidaemia. *Magnesium Bulletin* 1990; 12: 138–43.
34. Kojima K. Molecular aspects of the plasma membrane in tumor cells. *Nagoya J Med Sci* 1993; 56: 1–18.
35. Buchwald H. Cholesterol inhibition, cancer, and chemotherapy [see comments]. *Lancet* 1992; 339: 1154–6.
36. Schneider PD, Chan EK, Guzman IJ, Rucker RD, Varco RL, Buchwald H. Retarding Novikoff tumor growth by altering host rat cholesterol metabolism. *Surgery* 1980; 87: 409–16.
37. Dunnington DJ, Prichett W, Greig R. Stimulation of anchorage independent proliferation of human adrenocortical carcinoma cells by inhibition of cholesterol biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 219–25.
38. Khan SG, Saxena R, Bickers DR, Mukhtar H, Agarwal R. Inhibition of ras p21 membrane localization and modulation of protein kinase

- C isozyme expression during regression of chemical carcinogen-induced murine skin tumors by lovastatin. *Mol Carcinog* 1995; 12: 205–12.
39. Prasanna P, Thibault A, Liu L, Samid D. Lipid metabolism as a target for brain cancer therapy: synergistic activity of lovastatin and sodium phenylacetate against human glioma cells. *J Neurochem* 1996; 66: 716.
40. Das NP, Ma CW, Salmon YM. The relationship of serum vitamin A, cholesterol, and triglycerides to the incidence of ovarian cancer. *Biochem Med Metab Biol* 1987; 37: 213–9.
41. Goodwin PJ, Boyd NF, Hanna W, Hartwick W, Murray D, Qizilbash A, Redwood S, Hood N, DelGiudice ME, Sidlofsky S, McCready D, Wilkinson R, Mahoney L, Connelly P, Page DL. Elevated levels of plasma triglycerides are associated with histologically defined premenopausal breast cancer risk. *Nutr Cancer* 1997; 27: 284–92.
42. Jones LA, Insull W, Shallenberger R, Johnston D, Yick J, Klish WJ. Triglycerides (TG), SHBG, nonprotein bound estradiol (NPBE) levels, ethnicity and breast cancer (Bca) (Meeting abstract). *Proc Ann Meet Am Assoc Cancer Res* 1994, 35: A 1565.
43. Potischman N, McCulloch CE, Byers T, Houghton L, Nemoto T, Graham S, Campbell TC. Associations between breast cancer, plasma triglycerides, and cholesterol. *Nutr Cancer* 1991; 15: 205–15.
44. Zielinski CC, Stuller I, Rausch P, Muller C. Increased serum concentrations of cholesterol and triglycerides in the progression of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114: 514–8.
45. Tsai WS, Nagawa H, Kaizaki S, Tsuruo T, Muto T. Inhibitory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on sigmoid colon cancer transformants. *J Gastroenterol* 1998; 33: 206–12.
46. Rose DP, Connolly JM, Coleman M. Effect of omega-3 fatty acids on the progression of metastases after the surgical excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1751–6.
47. Colquhoun A, Curi R. Effects of saturated and polyunsaturated fatty acids on human tumor-cell proliferation. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 191–4.
48. Hawkins RA, Sangster K, Arends MJ. Apoptotic death of pancreatic cancer cells induced by polyunsaturated fatty acids varies with double bond number and involves an oxidative mechanism. *J Pathol* 1998; 185: 61–70.
49. Stoll BA. Essential fatty acids, insulin resistance, and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 1998; 31: 72–7.
50. Ng YF, Wan MF. Fatty acids control of cell cycle distribution and expression of p53 tumor suppressor gene in mammary 13762 MAT tumors (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 1760.
51. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [see comments]. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2151–9.
52. de Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1999; 54: 139–46.
53. Iskra M, Patelski J, Majewski W. Concentrations of calcium, magnesium, zinc and copper in relation to free fatty acids and cholesterol in serum of atherosclerotic men. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1993; 7: 185–8.
54. Simoes Fernandes J, Pereira T, Carvalho J, Franca A, Andrade R, Nogueira Pereira J, Rodrigues JC, Laires MJ, Halpern MJ. Therapeutic effect of a magnesium salt in patients suffering from mitral valvular prolapse and latent tetany. *Magnesium* 1985; 4: 283–90.
55. Galland L. Impaired essential fatty acid metabolism in latent tetany. *Magnesium* 1985; 4: 333–8.
56. Mahfouz MM, Kummerow FA. Effect of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. *Lipids* 1989; 24: 227–32.
57. Mahfouz MM, Smith TL, Kummerow FA. Changes of linoleic acid metabolism and cellular phospholipid fatty acid composition in LLC-PK cells cultured at low magnesium concentrations. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1006: 70–4.
58. Rubin H. Effect of magnesium content on density-dependent regulation of the onset of DNA synthesis in transformed 3T3 cells. *Cancer Res* 1982; 42: 1761–8.
59. Lynn S, Yew FH, Jan KY. Magnesium reduces nickel inhibition of DNA polymerization. *Biol Trace Elem Res* 1997; 59: 1–11.
60. Lykke Andersen J, Christiansen J. The C-terminal carboxy group of T7 RNA polymerase ensures efficient magnesium ion-dependent catalysis. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 5630–5.
61. Masuda Y, Bennett RA, Demple B. BRapid dissociation of human apurinic endonuclease (Ape1) from incised DNA induced by magnesium. *J Biol Chem* 1998; 273: 30360–5.
62. Vlasov AP, Iakhontova LI, Andrianov VT. [Microcalorimetric study of heat denaturation of DNA from calf thymus DNA in the absence of magnesium ions] Mikrokolorimetricheskoe issledovanie teplovoi denaturatsii DNK iz timusa telenka v prisutstvii ionov magniia. *Biofizika* 1991; 36: 437–40.
63. Tsukube T, McCully JD, Faulk EA, Federman M, LoCicero J, Krukenkamp IB, Levitsky S. Magnesium cardioplegia reduces cytosolic and nuclear calcium and DNA fragmentation in the senescent myocardium. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1005–11.
64. Misra VK, Draper DE. On the role of magnesium ions in RNA stability. *Biopolymers* 1998; 48: 113–35.
65. Luck G, Zimmer G. Conformational aspects and reactivity of DNA. Effects of manganese and magnesium ions on interaction with DNA. *Eur J Biochem* 1972; 29: 528–36.
66. Watanabe K, Iso K. Magnesium binding and conformational change of DNA in chromatin. *Biochemistry* 1984; 23: 1376–83.
67. Allen SH, Wong KP. The role of magnesium and potassium ions in the molecular mechanism of ribosome assembly: hydrodynamic, conformational, and thermal stability studies of 16 S RNA from *Escherichia coli* ribosomes. *Arch Biochem Biophys* 1986; 249: 137–47.
68. Beebe JA, Kurz JC, Fierke CA. Magnesium ions are required by *Bacillus subtilis* ribonuclease P RNA for both binding and cleaving precursor tRNAAsp. *Biochemistry* 1996; 35: 10493–505.
69. Lu M, Draper DE. Bases defining an ammonium and magnesium ion-dependent tertiary structure within the large subunit ribosomal RNA. *J Mol Biol* 1994; 244: 572–85.
70. Holbrook SR, Sussman JL, Warrant RW, Church GM, Kim SH. RNA-ligand interactions. (I) Magnesium binding sites in yeast tRNA^{Phe}. *Nucleic Acids Res* 1977; 4: 2811–20.
71. Malpuech Brugere C, Kuryszko J, Nowacki W, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A. Early morphological and immunological alterations in the spleen during magnesium deficiency in the rat. *Magnes Res* 1998; 11: 161–9.
72. Seshadri M, Poduval TB, Sundaram K. Studies on metastases. I. Role of sensitization and immunosuppression. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1205–10.
73. Poduval TB, Seshadri M, Ray PK, Thakur VS, Sundaram K. Effect of host sensitization to tumour on splenic depletion & recovery following severe immunosuppressive treatment. *Indian J Exp Biol* 1979; 17: 1064–7.
74. Sjogren HO, Hellstrom I, Bansal SC, Hellstrom KE. Suggestive evidence that the "blocking antibodies" of tumor-bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1372–5.
75. Aziz M, Dass TK, Rattan A. Role of circulating immune-complexes as prognostic indicators of lympho-reticular and mesenchymal malignancies in children. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 185–8.
76. Yamamoto T, Kihara I, Morita T, Oite T, Suzuki Y. Role of divalent cations in binding polymorphonuclear leucocytes to glomeruli with immune complexes. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 583–7.
77. Diez M, Arroyo M, Cerdan FJ, Munoz M, Martin MA, Balibrea JL. Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. *Oncology* 1989; 46: 230–4.
78. Durak I, Kavutcu M, Canbolat O, Isik AU, Akyol O. Concentrations of some major and minor elements in larynx tissues with and without cancer. *Biometals* 1994; 7: 45–8.
79. Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, Hahn HK, Burch RE. Serum levels of selenium, calcium, copper magnesium, manganese and

- zinc in various human diseases. *J Nutr* 1979; 109: 1432–7.
80. Tsai MH, Chien RN, Hsieh SY, Hung CF, Chen TC, Sheen IS. Primary hepatic angiosarcoma: report of a case involving environmental arsenic exposure. *Chang Keng I Hsueh Tsa Chih* 1998; 21: 469–74.
81. Germolec DR, Spalding J, Yu HS, Chen GS, Simeonova PP, Humble MC, Bruccoleri A, Boorman GA, Foley JF, Yoshida T, Luster MI. Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. *Am J Pathol* 1998; 153: 1775–85.
82. Jarup L, Bellander T, Hogstedt C, Spang G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998; 55: 755–9.
83. Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 245–50.
84. Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF. Brain cancer and occupational exposure to lead. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 937–42.
85. Series C, Ghorayeb I, Guez S, Verdun Esquerre C, Brochard P, Poussin A, Lafitte JY, Pomies F. [Occupational exposure to cadmium and renal cancer. Apropos of a case] Exposition professionnelle au cadmium et cancer du rein. A propos d'un cas. *Rev Med Interne* 1998; 19: 131–3.
86. Sorahan T, Burges DC, Hamilton L, Harrington JM. Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946–95. *Occup Environ Med* 1998; 55: 236–42.
87. Yang CY, Chiu HF, Chiu JF, Tsai SS, Cheng MF. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from colon cancer. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 928–33.
88. Yang CY, Chiu HF, Cheng MF, Tsai SS, Hung CF, Lin MC. Esophageal cancer mortality and total hardness levels in Taiwan's drinking water. *Environ Res* 1999; 81: 302–8.
89. Littlefield NA, Hass BS, James SJ, Poirier LA. Protective effect of magnesium on DNA strand breaks induced by nickel or cadmium. *Cell Biol Toxicol* 1994; 10: 127–35.
90. Zeromski J, Jezewska E, Sikora J, Kasprzak KS. The effect of nickel compounds on immunophenotype and natural killer cell function of normal human lymphocytes. *Toxicology* 1995; 97: 39–48.
91. Poirier LA, Theiss JC, Arnold LJ, Shimkin MB. Inhibition by magnesium and calcium acetates of lead subacetate-and nickel acetate-induced lung tumors in strain A mice. *Cancer Res* 1984; 44: 1520–2.
92. Conway K, Sen P, Costa M. Antagonistic effect of magnesium chloride on the nickel chloride-induced inhibition of DNA replication in Chinese hamster ovary cells. *J Biochem Toxicol* 1986; 1: 11–25.
93. Kasprzak KS, Poirier LA. Effects of calcium(II) and magnesium(II) on nickel(II) uptake and stimulation of thymidine incorporation into DNA in the lungs of strain A mice. *Carcinogenesis* 1985; 6: 1819–21.
94. Waalkes MP, Poirier LA. In vitro cadmium-DNA interactions: cooperativity of cadmium binding and competitive antagonism by calcium, magnesium, and zinc. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 75: 539–46.
95. Alford D, Pitha Rowe P, Taylor Papadimitriou J. Adhesion molecules in breast cancer: role of alpha 2 beta 1 integrin. *Biochem Soc Symp* 1998; 63: 245–59.
96. Genersch E, Schuppam D, Lichtner RB. Signaling by epidermal growth factor differentially affects integrin-mediated adhesion of tumor cells to extracellular matrix proteins. *J Mol Med* 1996; 75: 205–6.
97. Krensel K, Lichtner RB. Selective increase of alpha2-integrin sub-unit expression on human carcinoma cells upon EGF-receptor activation. *Int J Cancer* 1999; 80: 546–52.
98. Yoshinaga IG, Dekker SK, Mihm MC Jr, Byers HR. Differential effect of magnesium and calcium on integrin-mediated melanoma cell migration on type IV collagen and fibronectin. *Melanoma Res* 1994; 4: 371–8.
99. Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 529–64.
100. Hassan MI, Kassim SK, Saeda L, Laban M, Khalifa A. Ovarian cancer-induced immunosuppression: relationship to tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) release from ovarian tissue. *Anticancer Res* 1999; 19: 5657–62.
101. Belizario JE, Sherwood S, Becak W. Induction of apoptosis in cancer cells by tumor necrosis factor and butyrolactone, an inhibitor of cyclin-dependent kinases. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 473–82.
102. Woo KR, Shu WP, Kong L, Liu BC. Tumor necrosis factor mediates apoptosis via Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ dependent endonuclease with protein kinase C as a possible mechanism for cytokine resistance in human renal carcinoma cells. *J Urol* 1996; 155: 1779–83.
103. Chcialowski A, Plusa T, Szczylik C, Mamelka B, Bajera I, Targowski T, Dudko S, Wcislo G. [Local treatment with tumor necrosis factor alpha in a patient with lung cancer] Miejscowe leczenie czynnikiem martwicy nowotworow-alpha u chorej z guzem pluca. *Pol Merkuriusz Lek* 1997; 2: 382–4.
104. Franz MG, Winkler BC, Norman J, Fabri PJ, Gower WR. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation in human pancreatic cancer cells (HPAC) (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1994.
105. Muc M, Baranowski M. [Effect of intravenous treatment with tumor necrosis factor alpha in patients with advanced cancer-phase I clinical trials] Efekty dozynnego stosowania czynnika martwicy nowotworow (HEREC-TNF ALFA) u pacjentow z zaawansowan[a] chorob[a] nowotworow[a]--faza I badan klinicznych. *Przegl Lek* 1995; 52: 496–8.
106. Muc M, Baranowski M, Braczkowski R. [Treatment of advanced pancreatic cancer with interferon alpha, tumor necrosis factor and 5-fluorouracil (preliminary report)] Leczenie zaawansowanych postaci nowotworow trzustki za pomoca interferonu alfa, czynnika nekrozy nowotworow i 5-fluorouracylu (doniesienie wstepne). *Wiad Lek* 1995; 12: 198–202.
107. Vaglini M, Belli F, Ammatuna M, Inglese MG, Manzi R, Prada A, Persiani L, Santinami M, Santoro N, Cascinelli N. Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose alpha-tumor necrosis factor, gamma-interferon, and melphalan. *Cancer* 1994; 73: 483–92.
108. Flury N, Eppenberger U, Mueller H. Tumor-necrosis factor-alpha modulates mitogen-activated protein kinase activity of epidermal-growth-factor-stimulated MCF-7 breast cancer cells. *Eur J Biochem* 1997; 249: 421–6.
109. Joseph WR, Cao Z, Mountjoy KG, Mars-hall ES, Baguley BS, Ching LM. Stimulation of tumors to synthesize tumor necrosis factor-alpha in situ using 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid: a novel approach to cancer therapy. *Cancer Res* 1999; 59: 633–8.
110. Malpuech Brugere C, Nowacki W, Rock E, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. Enhanced tumor necrosis factor-alpha production following endotoxin challenge in rats is an early event during magnesium deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1999; 453: 35–40.
111. Mills BJ, Lindeman RD, Lang CA. Magnesium deficiency inhibits biosynthesis of blood glutathione and tumor growth in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 181: 326–32.
112. Yan L, Boylan LM, Spallholz JE. Effect of dietary selenium and magnesium on human mammary tumor growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer* 1991; 16: 239–48.
113. Stankiewicz M, Migdalska A, Bankowska E, Jeska EL. Complement activation, phagocytosis, tumor growth and parasitic infection after magnesium supplementation in diet of mice. *Magnesium* 1989; 8: 87–93.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Sighart W. Golf
Institut für Klinische Chemie
und Pathobiochemie des
Universitätsklinikums der
Justus Liebig-Universität Gießen
D-35392 Gießen, Gaffkystraße 11
e-mail:
Sighart.Golf@klinchemie.med.uni-
giessen.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](#)