

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

**Extended Abstracts der
Magnesium-Sitzung der 33.
Jahrestagung der Österr.
Gesellschaft f. Innere Medizin, 21.
September 2002, Salzburg**

Journal für Mineralstoffwechsel
2002; 9 (3), 22-27

Homepage:

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

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

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

EXTENDED ABSTRACTS DER MAGNESIUM-SITZUNG 33. JAHRESTAGUNG DER ÖSTERR. GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN, 21. SEPTEMBER 2002, SALZBURG

EXTENDED
ABSTRACTS

MAGNESIUM IN DER ONKOLOGIE

Ch. Dittrich

Zusammenfassung

Zusammenhänge zwischen Magnesium und Onkologie sind sehr unterschiedlicher Natur. So wurden u.a. in der Vergangenheit zahlreiche *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen mit dem Ziel der Klärung eines möglichen Einflusses von Magnesium – sei es in der Nahrung oder pharmakotherapeutisch zugeführt – auf die (verminderte) Entwicklung von Krebs durchgeführt. Bis heute muß diese Frage als offen bzw. von einander widersprechenden Ergebnissen begleitet eingestuft werden. Demgegenüber steht die eindeutig nachgewiesene Wirkung des Chemotherapeutikums Cisplatin auf die Niere, die zu Hypomagnesiurie und konsekutiv zu Hypomagnesiämie führt. Der diesen Befunden zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch auch hier nicht eindeutig geklärt.

Therapeutisch gibt es ungeachtet dieser Situation jedoch verschiedene Interventionsansätze, wie die Substitution, aber auch die medikamentöse Gabe von Amifostin, die Hypomagnesiämie zu vermindern oder komplett zu normalisieren. Ganz rezent wurde erstmals eine neue antitumorale Substanz, MKT 077, ein Rhodocyanin-Analogon klinisch getestet, bei der Magnesiumverlust mit konsekutiver Hypomagnesiämie die limitierende Toxizität darstellte. Die mögliche weitere Entwicklung dieser Substanz wird daher nicht zuletzt von der therapeutischen Bewältigung der Hypomagnesiämie als zentrales medizinisches Problem abhängen.

Einleitung

Die Erörterung der Grundlagen und des Allgemeinen läßt erst das Spezielle richtig positionieren und erkennen. In diesem Sinne seien einige allge-

meine Bemerkungen über Magnesium und die Pathophysiologie des Magnesiumhaushaltes der speziellen Betrachtung der onkologischen Aspekte vorangestellt.

Pathophysiologie des Magnesiumhaushaltes

Der Magnesiumbestand eines 70 kg schweren Erwachsenen beträgt rd. 24 g bzw. 2000 mVal (1 g Mg = 82,2 mVal Mg); dies entspricht 20 mVal/kg Körpergewicht. 1 % des Magnesiums befindet sich im Extrazellulärraum, 99 % im Intrazellulärraum; damit ist es das verbreitetste Ion. 16 % des Mg gehören der Fraktion des austauschbaren Mg (Mg_e) an; insbesondere sind höhere Konzentrationen im Skelettsystem, in der quergestreiften Muskulatur sowie im Lebergewebe zu finden. Der Magnesiumgehalt im Plasma liegt bei 1,5–2,0 mVal/l, der im Intrazellulärraum bei 26 mVal/l. Als Hauptquelle für Magnesium – der durchschnittliche Tagesbedarf wird mit 300–500 mg für den Erwachsenen angegeben – dient bei normaler Ernährung das Gemüse-Chlorophyll. Die Resorption erfolgt vorwiegend im Dünndarm, die Ausscheidung zu 30 % über den Urin, zu 70 % über den Stuhl.

Magnesium übt wesentliche Funktion für den Stoffwechsel von Ca, K, P, Zn, Cu, Fe, Na, Pb, Cd, HCl, Acetylcholin und Stickoxyd (NO) aus. Es ist von eminenter Bedeutung für die Aktivität wichtiger Enzyme, insbesondere solche der oxidativen Phosphorylierung von Hexosen, und damit für die intrazelluläre Homöostase mitverantwortlich. Magnesium wird für die Aktivierung von Thiamin benötigt.

Hypomagnesiämie

Von Hypomagnesiämie spricht man bei Plasmaspiegeln von unter 1,4 mVal/l. Diese kann bedingt sein durch:

- Ungenügende Zufuhr mit der Nahrung bei
 - chronischem Alkoholismus,
 - parenteraler magnesiumarmer bzw. -freier Ernährung,
 - vermehrter Ausscheidung bei
 - chronischen Nierenerkrankungen,
 - polyurischer Phase des Nierenversagens,
 - Diuretikaabusus,
 - exzessive (Menstruations-) Blutungen.
- Ungenügende Aufnahme bei
 - exzessivem, lang andauerndem Erbrechen,
 - chronischem Durchfall,
 - Resorptionsstörungen z. B. durch Überschuß an Fett.
- Hyperthyreose
- Hyperparathyreoidismus
- Conn Syndrom (Primärer Hyperaldosteronismus)
- Sekundärer Hyperaldosteronismus
- Akute Pankreatitis

Die Magnesium-Homöostase hängt mit der des Kalzium zusammen. Bei Versuchstieren führt Magnesiummangel zu regulativem Hyperparathyreoidismus mit begleitender Hyperphosphaturie. Beim Menschen sind derartige schwere Magnesiummangelzustände *de facto* nicht erreichbar, weshalb weiterführende Erfahrungen diesbezüglich fehlen. An klinischen Symptomen des Magnesium-Mangels sind neuromuskuläre Übererregbarkeit im Sinne einer Magnesiummangeltetanie sowie „Herzrhythmusstörungen“ anzuführen.

Hypermagnesiämie

Von Hypermagnesiämie spricht man bei Plasmaspiegeln über 2,5 mVal/l. Ein solcher ist selten zu beobachten bei

- exzessiver parenteraler Magnesiumzufuhr
 - Infusionslösungen
 - Antazida
 - Mg-Sulfat

- renal bedingter Hypermagnesiämie bei terminaler Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Morbus Addison
- Exsikkose

Die beobachteten Zustände gehen meist mit Hyperkaliämie einher, welche differentialdiagnostisch nicht immer leicht von der Hypermagnesiämie abzugrenzen ist. Kalziumsalze mitigieren bzw. antagonisieren die toxischen Wirkungen des Magnesiums. An klinischen Symptomen des Magnesiumüberschusses sind curareartige Wirkungen beschrieben, welche in ihrer Ausprägung vom Ausmaß der Hypermagnesiämie abhängig sind:

- Plasmaspiegel > 5 mVal/l: Erbrechen, Lethargie, Muskelschwäche, Blasenperle, Obstipation
- Plasmaspiegel > 10 mVal/l: Atemlähmung, diastolischer Herzstillstand

Folgende Erkrankungen werden nach Johnson et al. als in Zusammenhang mit Magnesium-Mangel stehend eingestuft [1]: Bluthochdruck, Migräne, Multiple Sklerose, Glaukom, Mb. Alzheimer, rezidivierende bakterielle Infektionen infolge erniedrigter NO-Spiegel in Körperhöhlen (Sinus, Vagina, Mittelohr, Lunge, ...), Pilzinfektionen infolge verminderter Immunabwehr, Thiamin-Inaktivierung, Prämenstruelles Syndrom, Kalziummangel, Zahnhöhlen, Gehörverlust, Diabetes mellitus Typ II, Krämpfe, Muskelschwäche, Impotenz, Aggression, Fibrome, Kaliummangel.

Spezielle Betrachtungen von Magnesium aus dem Blickwinkel der Onkologie

Im Rahmen des Versuches, Zusammenhänge zwischen Magnesium und der Onkologie festzustellen, hat eine Literatursuche für den Zeitraum 1989–2002 folgende Zusammenhänge zwischen Magnesium und Krebs ergeben: Mehrfach wurde tierexperimen-

mentell die chemopräventive Wirkung von Magnesium untermauert. So beschrieben Patiroglu et al. [2] einen protektiven Effekt der Nahrungssupplementierung von Magnesium bei 3-Methyl-cholanthren-induzierten Fibrosarkomen, Mori et al. [3] die hemmende Wirkung von Magnesium-Hydroxid auf die Karzinogen-induzierte Entwicklung von Dickdarmkarzinomen der Ratte und Tanaka et al. [4] die Hemmung von Magnesium-Hydroxid auf die Methylazoxymethanolazetat-induzierte Dickdarmkarzinom-Entstehung bei männlichen F344-Ratten. Dem steht gegenüber, daß Fahim et al. [5] weder für die Supplementierung des Futters mit Magnesium noch für einen diätetisch herbeigeführten Magnesium-Mangel von Ehrlich-Ascites-tumortragenden Mäusen einen Einfluß auf das Tumorstadiumsverhalten der so behandelten Versuchstiere nachweisen konnten. Demgegenüber fanden Yan et al. [6] in einer Untersuchung an athymischen Nacktmäusen, denen Mammarkarzinom überimpft worden war, nach jeweils 1-monatiger Supplementierung mit unterschiedlichen Dosierungen von Magnesium und/oder Selen für die geringere Supplementierung mit Magnesium sowohl eine Verzögerung des Tumorstadiums als auch eine Hemmung der Glutathion (GSH)-Synthese, die mit einer Anhebung des intratumoralen Gehaltes an Magnesium und GSH einherging.

Einfluß von Magnesium auf das Krebsrisiko

Pars pro toto seien zwei Untersuchungen genannt, die den Zusammenhang zwischen Magnesiumaufnahme mit der Nahrung und Risiko des Tumorstadiums bei Menschen untersuchten. Michaud et al. [7] fanden keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Magnesium mit der Nahrung und der Entwicklung von Blasenkarzinomen. Owen et al. [8] konnten keine Korrelation zwischen der Zellproliferation im Sigmoid und

dem Phytin-Säuregehalt und Mineralstoffgehalt der Faeces beobachten, die ihrerseits wiederum mit der täglichen Magnesium-Exkretion Hand in Hand gehen ($r = 0,42$; $p = 0,001$).

Cisplatin-induzierte Hypermagnesiurie

Es muß als gut belegt eingestuft werden, daß Cisplatin in 90% der Patienten zu Hypomagnesiämie führt [9]. Ursächlich liegt dieser Toxizität eine Schädigung des Mechanismus der Mg-Reabsorption im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife sowie im distalen Tubulus zugrunde. Im Detail ist der genaue Schädigungsmechanismus jedoch nach wie vor unbekannt. Jedenfalls sind die Mg-Spiegel im Serum und in den Erythrozyten ungenügende Indikatoren für die im Körper gespeicherten Magnesiumvorräte.

Cappelaere et al. [10] untersuchten in einer prospektiven Arbeit den möglichen Einfluß der Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil als 96 Stunden-Dauerinfusion in bezug auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Sie führten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches eine entsprechende Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU durch und setzten gleichzeitig Holter-EKG-Monitoring sowohl $22,4 \pm 1,5$ Stunden vor der 5-FU-Gabe, als auch $91,9 \pm 7,3$ Stunden während der 5-FU-Gabe sowie $18,5 \pm 2$ Stunden nach der 5-FU-Gabe als Meßinstrument ein. Insgesamt zeigten sich bei 53% der Patienten ($n = 17$) supraventrikuläre Arrhythmien, bei 47% der Patienten ($n = 15$) ventrikuläre Arrhythmien und bei 31% der Patienten ($n = 10$) ST-Streckenhebungen. Die EKG-Veränderungen traten insbesondere während des 1. Zyklus der Chemotherapie auf. Die Autoren vermuteten, daß die erhöhte Inzidenz an kardialen Abnormalitäten unter kontinuierlicher 5-FU-Gabe durch Platin-induzierte Hypomagnesiämie und Hypokaliämie bedingt war.

Hypomagnesiämie infolge Cisplatinbedingter Hypermagnesiurie ist ein gut dokumentiertes Phänomen. Eine überzeugende Studie, die die Bedeutung der Mg-Substitution prospektiv untersuchte, war die von Evans et al. [11]. Diese Autoren behandelten insgesamt 32 Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes mit Cisplatin und 5-Fluorouracil als kontinuierliche Dauerinfusion. Jeweils die Hälfte der Patienten erhielt Magnesium als Prä- und Posthydratation prophylaktisch infundiert oder erhielt Magnesium lediglich bei als erniedrigt nachgewiesenen Serumspiegeln infundiert. Die begleitende Magnesium-Serumspiegel-Kontrolle ergab, daß jeweils vor Zyklus 2 bzw. vor Zyklus 3 der Magnesiumspiegel der Gruppe mit Magnesiumprä- und -posthydratationssubstitution signifikant höher lag als in der Gruppe, die Magnesium lediglich bei Auftreten von symptomatischen Hypomagnesiämien erhielt. Letzteres war bei 50 % aller 2. und 3. Zyklen erforderlich. Eine zusätzliche Substitution bei prophylaktischer Magnesiumgabe war lediglich in Einzelfällen notwendig.

Der Einfluß des Zytostatikums Cisplatin auf den Magnesiumspiegel ist hinlänglich gut abgesichert. So konnten u. a. Netten et al. [12] bei Patienten mit Hodenkarzinom, die entweder mit insgesamt jeweils 3 Zyklen der Therapiekombinationen Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin oder Cisplatin, Etoposid, Bleomycin behandelt wurden, die therapeutische Gabe von Magnesiumchlorid im Sinne einer Magnesiumsubstitution als klinisch hilfreich erkennen. Die Patienten wurden über 5 Tage mit jeweils 20 mg/m²/Tag Cisplatin behandelt. Je 5 Patienten erhielten entweder lediglich 0,4 mMol KCl/kg/Tag oder dieselbe Dosierung von KCl + zusätzlich 0,3 mMol MgCl₂/kg/Tag verabreicht. Während die zusätzliche Gabe von MgCl₂ keine Veränderungen des Magnesiumgehaltes in Serum und Erythrozyten nach Therapie erkennen ließ, kam es bei fehlender MgCl₂-Substitution zur signifikanten Abnah-

me des Mg-Gehaltes im Serum von $0,84 \pm 0,04$ mMol/l am Tag 0 auf $0,57 \pm 0,10$ mMol/l am Tag 47, auf $0,64 \pm 0,8$ mMol/l am Tag 50 und $0,72 \pm 0,02$ mMol/l am Tag 57. Alle drei Mg-Spiegel nach Platingabe waren jeweils signifikant niedriger als der Ausgangsmagnesiumgehalt. Hand in Hand mit der Hypomagnesiämie trat eine Verminderung der Kalziumexkretion ein.

Therapeutische Intervention bei Cisplatin-induzierter Hypomagnesiämie mit Amifostin

Neben der toxisitätsmindernden Magnesiumsubstitution wurde auch die allfällige toxisitätsmindernde Wirkung von Amifostin auf die Cisplatin-induzierte Magnesiämie untersucht [13]. Die Autoren behandelten Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches mit wöchentlichen Gaben von 70 mg/m² Cisplatin; insgesamt wurden jeweils 6 Zyklen verabreicht. Die Patienten wurden jeweils in eine Gruppe, die zusätzlich Amifostin 740 mg/m² infundiert erhielt, und in eine Kontrollgruppe ohne Amifostin randomisiert. Bei den Patienten, die zusätzlich Amifostin infundiert erhielten, zeigte sich die Anzahl an Hypomagnesiämien des CTC-Grades 2 und 3 in signifikant geringerem Ausmaß ($p = 0,04$) als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus waren auch Thrombozytopenien ($p = 0,03$) und auch die Neurotoxizität ($p = 0,035$) jeweils signifikant geringer in der Gruppe ausgeprägt, die zusätzlich Amifostin erhalten hatte.

Einfluß von Antitumor-Therapeutika auf Magnesium

Bei einigen Zytostatika ist der besondere Einfluß auf den Magnesiumgehalt dokumentiert, so für das mit den Mikrotubuli interagierende Paclitaxel (Taxol®), bei dem eine Komplexbildung mit Magnesium und Auswirkung auf den transmembranösen Transport mit konsekutiver Veränderung der Membranpermeabilität beschrieben ist. Ein weiteres, wesentlich länger

bekanntes Zytostatikum ist das als „Minor Groove Binder“ bekannte Mithramycin, welches ebenfalls zu Komplexbildung führt und, last but not least, konnte in letzter Zeit ein Rhodocyanin-Analogon (MKT 077), ein Stoffwechselgift für Mitochondrien, isoliert werden, welches zu renalem Magnesiumverlust führt. Letztere Erfahrung ist insofern unikal, als hiermit erstmalig ein zytostatikabedingter Magnesiumverlust als limitierende Toxizität bei der Entwicklung eines potentiellen, neuen, antitumoral aktiven Wirkstoffes erfaßt wurde [14].

Insgesamt zeigt der gespannte Bogen, der *pars pro toto* eine Aufarbeitung wesentlicher Fakten über die Bedeutung von Magnesium in der Onkologie untersucht, daß diesem Mineral vielfache Wirkungen bzw. Nebenwirkungen zuzuordnen sind und letztendlich die Bedeutung von Magnesium für die Onkologie einerseits vermutlich viel größer, als gemeinhin angenommen wird, sein dürfte und andererseits bisher ungenügend untersucht wurde.

Literatur:

1. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses* 2001; 2: 163–70.
2. Patisroglu T, Sahin G, Kontas O, Uzum K, Saraymen R. Protective effect of magnesium supplementation on experimental 3-methyl cholanthrene-induced fibrocarcinoma and changes in tissue magnesium distribution during carcinogenesis in rats. *Biol Trace Elem Res* 1997; 2: 179–85.
3. Mori H, Morishita Y, Shinoda T, Tanaka T. Preventive effect of magnesium hydroxide on carcinogen-induced large bowel carcinogenesis in rats. *Basic Life Sci* 1993; 61: 111–8.
4. Tanaka T, Shinoda T, Yoshimi N, Niwa K, Iwata H, Mori H. Inhibitory effects of magnesium hydroxide on methylazoxymethanol acetate-induced large bowel carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis* 1989; 3: 613–6.
5. Fahim FA, Morcos NY, Muhammad FZ, Esmat AY. Role of dietary magnesium and/or manganese variables on Ehrlich ascites tumor-bearing mice. *Nutr Cancer* 1989; 3: 279–86.
6. Yan L, Boylan LM, Spallholz JE. Effect of dietary selenium and magnesium on human mammary tumor growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer* 1991; 3: 239–48.
7. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E.

Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1145–53.

8. Owen RW, Weisgerber UM, Spiegelhalter B, Bartsch H. Faecal phytic acid and its relation to other putative markers of risk for colorectal cancer. *Gut* 1996; 4: 591–7.

9. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; 1: 47–58.

10. Cappelaere P, Vincent A, Staumont M, Dupuis B, Gautier P, Adenis L. Enregistrement cardiaque continu par Holter et chimiothérapie par une association de platine et de fluoro-uracile. [Continuous Holter cardiac monitoring and chemotherapy by combination with platinum and fluoro-uracil]. *Bull Cancer* 1991; 3: 261–72.

11. Evans TR, Harper CL, Beveridge IG, Wastnage R, Mansi JL. A randomised study to determine whether routing intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1995; 2: 174–8.

12. Netten PM, de Mulder PH, Theeuwes AG, Willems JL, Kohler BE, Wagener DT. Intravenous magnesium supplementation during cisplatin-dichloroplatinum administration prevents hypomagnesemia. *Ann Oncol* 1990; 5: 369–72.

13. Planting AS, Catimel G, de Mulder PH, de Graeff A, Hoppener F, Verweij J, Oster W, Vermorken JB. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. EORTC Head and Neck Cooperative Group. *Ann Oncol* 1999; 6: 693–700.

14. Britten CD, Rowinsky EK, Baker SD, Weiss GR, Smith L, Stephenson J, Rothenberg M, Smetzer L, Cramer J, Collins W, Von Hoff DD, Eckhardt SG. A phase I and pharmacokinetic study of the mitochondrial-specific rhodacyanine dye analog MKT 077. *Clin Cancer Res* 2000; 1: 42–9.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Dittrich
Ludwig Boltzmann-Institut für Angewandte
Krebsforschung (LBI-ACR
Vienna)*

*3. Medizinische Abteilung mit Onkologie,
Kaiser Franz Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-mail:*

christian.dittrich@kfj.magwien.gv.at

MAGNESIUM BEIM AKUTEN MYOKARDINFARKT — IST DIE ANTWORT „MAGIC“?

R. Smetana

Der Stellenwert von Magnesium bei der koronaren Herzkrankheit wurde im Verlauf der letzten 3 Jahrzehnte ausführlich untersucht. Die intravenöse Applikation von Magnesium beim akuten Myokardinfarkt ist besonders wichtig, günstige Effekte wurden in mehreren Studien beschrieben. Magnesium ist von Bedeutung beim Pathomechanismus des Reperfusionsschadens und der Reduktion maligner Arrhythmien in der kritischen Akutphase des Myokardinfarktes, sofern intravenös verabreicht. Die vielversprechenden Resultate von LIMIT-2 konnten durch die Daten von ISIS-4 jedoch nicht bestätigt werden. Der Zeitpunkt der Magnesiumtherapie ist wahrscheinlich der wichtigste Faktor. Gleich den Richtlinien der Thrombolyseintervention muß Magnesium so früh wie möglich verabreicht werden, spätestens bevor die myokardiale Reperfusion eingesetzt hat. Nichtsdestotrotz blieben aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse früherer Studien Zweifel an der Effizienz von Magnesium beim Myokardinfarkt weiter bestehen. Die multinationale, multizentrische Studie MAGIC wurde etabliert, um die optimale Patientengruppe wie auch das ideale Dosisregime für die Anwendung von intravenösem Magnesium bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu evaluieren. Die Antwort auf die offenen Fragen betreffend Magnesium beim Myokardinfarkt könnte „MAGIC“ sein.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Universitätsklinik Innere Medizin IV
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20*

MAGNESIUM BEI CHRONISCHEN DIARRHOEN

H. Vogelsang

Magnesium ist eines der wichtigsten Metallionen, das unabdingbar für verschiedene Enzymsysteme ist. Die Resorption von Magnesium erfolgt entlang des ganzen Darmtraktes, wobei es eher im distalen Ileum, aber auch im Colon resorbiert wird. Magnesiumionen werden nur zu einem geringen Prozentsatz aus der Nahrung aufgenommen (ca. 30%), davon 10% durch passive Diffusion und der Rest durch eine den Transportprozeß erleichternde Diffusion, die auch sättigbar ist [1].

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Subklinische Defizite sind häufig, klinisch kann ein Magnesiummangel zu Muskelkrämpfen, Knochenschmerzen, Delirium, tetanischen Krisen, Müdigkeit, Depression, kardialen Funktionsstörungen, Nierensteinen, Störungen des Heilungsprozesses und Dickdarmmotilitätsstörungen führen [2]. Die empfohlene tägliche Zufuhr von Magnesium beträgt beim Gesunden 6 mg/kg/d RDA, abhängig von den enteralen Verlusten soll sie bis zu 700 mg Magnesium pro Tag betragen. Die Messung des Magnesiumstatus erfolgt entweder statisch aus dem Blut oder Serum oder auch aus Zellen des Blutes (Erythrozyten, Lymphozyten, Thrombozyten) bzw. aus dem Harn als Magnesium/Harnstoff- bzw. Magnesium/Kreatinin-Ratio bzw. aus der 24-h-Ausscheidung des Magnesiums, wobei diese bei Mangelerscheinungen sinkt [1]. Es gibt auch dynamische Tests zur Feststellung des Magnesiummangelzustandes, den sogenannten Magnesiumbelastungstest, der entweder eine parenterale oder orale Magnesiumzufuhr vorsieht.

Die Ursache für Magnesiummangel bei chronischen Durchfallserkrankungen kann einerseits in der primären

Malabsorption (z. B. Zöliakie), andererseits auch in den erhöhten Verlusten von Magnesium über den Intestinaltrakt (z. B. M. Crohn, Kurzdarmsyndrom) zu suchen sein.

Zöliakie

Bei Zöliakie, insbesondere der Erwachsenen-zöliakie, ist das primäre Auftreten einer Tetanie, bedingt durch Hypokalziämie und Hypomagnesiämie keine Rarität [3]. Überdies dürfte die auch bei Zöliakie bei der Diagnose häufig zu findende Osteoporose u. a. auch durch einen Magnesiummangel hervorgerufen werden [4]. Magnesiummangel scheint auch zu unangepaßt niedrigen Parathormon-Konzentrationen im Serum zu führen, was die Entstehung der Osteoporose bei Kalziummangel begünstigen dürfte. Während die Bestimmung von Serum-magnesiumspiegeln bei weniger als 10 % der Patienten bei der Diagnose einen Magnesiummangel nachweist, kann mit aufwendigeren Methoden, z. B. Bestimmung von Magnesium in Erythrozyten bzw. parenteraler Magnesiumbelastungstest mit Bestimmung der Magnesiumretention (über die Magnesium-Harnausscheidung), bei fast allen unbehandelten Patienten mit klassischer (malabsorptions-assoziiertes) Zöliakie ein Magnesiummangel nachgewiesen werden [5]. Bei Patienten mit stiller Zöliakie

(ohne Diarrhoen) bzw. bei Patienten unter einer glutenfreien Diät besteht in höchstens 20 % ein Magnesiummangel.

Die Ursachen des Magnesiummangels wurden von einer polnischen Arbeitsgruppe von Rujner näher untersucht, wobei der Magnesiummangel bei Zöliakie hauptsächlich natürlich bei der unbehandelten klassischen Form der Zöliakie auftritt und insbesondere bei assoziierter Steatorrhoe. Überdies dürfte eine verminderte orale Magnesiumzufuhr in 20 % der Patienten eine zusätzliche Rolle spielen [6].

Zusammenfassend muß also bei der klassischen malabsorptiven Form der Zöliakie bei einem Großteil der Patienten mit einem Magnesiummangel gerechnet werden, der bei einigen Patienten zu tetanischen Krämpfen führen kann und auch einen gewissen Beitrag zur Entstehung der Osteoporose bei Zöliakie leisten kann. Unter einer glutenfreien Diät normalisiert sich jedoch wahrscheinlich die Magnesiumabsorption schnell.

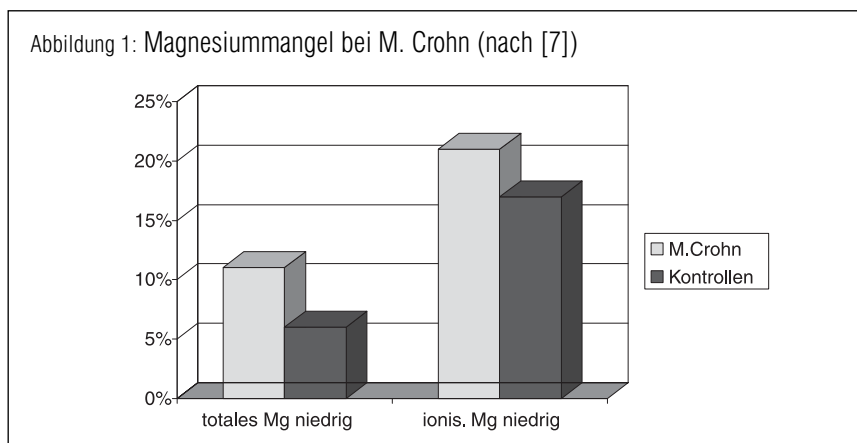
M. Crohn

Der M. Crohn stellt aufgrund seiner Prädisposition für Entzündung im ileo-colonischen Bereich und damit auch häufigen Resektionen dieser Darmteile eine Erkrankung mit erhöhtem Risiko für Magnesiummangel dar [2].

Ein Magnesiummangel wurde bei chronisch entzündlichen Darmerkrankung bei 13–88 % der Patienten nachgewiesen. Bei Untersuchung des totalen ionisierten Magnesiums im Serum konnte eine eigene Untersuchung bei Patienten mit M. Crohn in Remission bei 11 % bzw. 21 % der Crohn-Patienten im Verhältnis zu 6 % bzw. 7 % der Kontrollen (Abb. 1) ein Magnesiummangel nachgewiesen werden, ohne daß jedoch offensichtliche klinische Symptome auftraten [7]. Subklinische Magnesiummangelerkrankungen wurden durch Messungen von verminderter Muskelkraft bestätigt [8]. Es konnte sogar gezeigt werden, daß eine niedrige Konzentration von Magnesium in Muskelbiopsaten bei Patienten mit M. Crohn besteht [9]. Insbesondere sind natürlich Patienten mit ileo-colonischen Resektionen, Stomata bzw. größeren Fistelerkrankungen einem erhöhten Risiko für Magnesiummangel ausgesetzt. Ein weiteres Problem besteht darin, daß die meisten Magnesiumsupplemente eine eigenständige abführende Wirkung aufweisen, wobei Präparate, die z. B. Magnesiumbicyclinate enthalten, eine bessere Resorption nach Ileumresektionen begünstigen [10].

Ein weiterer interessanter Punkt ist das gehäufte Auftreten von Nierensteinen bei M. Crohn und auch Kurzdarmsyndrom. Eine neuere Studie zeigte, daß offensichtlich die Häufigkeit bei Auftreten von Nierensteinen vom sogenannten Harnzitrats/Kreatininverhältnis und vom Zitrates-Magnesium/Kalziumverhältnis (relativer Magnesiummangel im Verhältnis zu Kalzium) abhängen dürfte [11]. Niedrigere Harnkonzentrationen von Magnesium und Zitrats (Steininhibitoren) relativ zu Kalziumkonzentration (Steinpromotoren) scheinen wichtig für die Steingenesen bei entzündlichen Darmerkrankungen und Magnesiummangel. In dieser Hinsicht ist bei Patienten mit M. Crohn sicher auch auf subklinischen Magnesiummangel zu achten und gegebenenfalls zu substituieren.

Abbildung 1: Magnesiummangel bei M. Crohn (nach [7])



Literatur:

1. Durlach J. Magnesium in clinical practice. John Libbey & Company Ltd, London, 1988.
2. Galland L. Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium* 1988; 7: 78–83.
3. Cano Ruis A, Fernandez FJ, Skapa M et al. Adult celiac disease presenting as tetany. *Ann Med Interna* 1996; 13: 592–4.
4. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: Possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 453–61.
5. Rujner J, Socha J, Wojtasik A et al. Magnesium status in children and adolescence with coeliac disease. *Wiad Lek* 2001; 54: 277–85.
6. Rujner J, Wojtasik A, Syczewska M et al. Reasons for magnesium deficiency in children with coeliac disease. *Wiad Lek* 2001; 54: 522–31.
7. Fiedler R, Blaschek ML, Mustafa G, Prugg P, Smetana R. Electrolyte status in patients with Crohn's disease in remission. In: Smetana R (ed). *Advances in magnesium research*: 1. J. Libbey & Company Ltd, London, 1997; 302–5.
8. Geerling BJ, Badart-Smook H, Stockbrugger R, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn's disease currently in remission. *J Clin Nutr* 1998; 67: 919–26.
9. Sjogren A, Floren C, Nilsson A. Evaluation of magnesium status in Crohn's disease by intracellular analysis and intravenous magnesium infusion. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 555–61.
10. McConell N, Campell C, Gillanders I et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int* 2002; 89: 835–41.
11. Schütte S, Lashner B, Janghorbani N. Bioavailability of magnesium diglycinate vs. magnesium oxide in patients with ileal resection. *JPEN* 1994; 18: 430–5.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Harald Vogelsang
Universitätsklinik für Innere Medizin
IV,
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20*

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
