

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt

**Magnesium - Konzentration im Plasma, Pulsdruck und
Metabolisches Syndrom**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doktor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Hoffmann, Oleg
aus Mariupol / Ukraine
2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Univ. - Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ. - Prof. Dr. med. Schäfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kisters

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt

Referent: Univ. - Prof. Dr. med. Schäfer
Koreferent: Prof. Dr. med. K. Kisters

Zusammenfassung

Magnesium – Konzentration im Plasma, Pulsdruck und Metabolisches Syndrom

Hoffmann

Magnesium ist für den lebenden Organismus ein essentieller Mineralstoff, der in ausreichenden Mengen zugeführt werden muss. Als primären Effekt eines Magnesiummangels beobachtet man eine Reduktion von Enzymaktivitäten mit Schrittmacheraufgaben im Stoffwechsel wegen der Energieproduktion. Im Krankheitszustand begrenzt der eingeschränkte Energiestatus die Prognose des Patienten und verstärkt klinische Zeichen der Krankheit, wie z.B. Arrhythmien, Hypertonie, Präeklampsie, allergische Reaktionen und andere. Der Einfluss einer Hypomagnesiämie auf die Entstehung der essentiellen Hypertonie bzw. des Metabolischen Syndroms wird diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir den Zusammenhang zwischen niedrigem Plasma-Magnesium Spiegel und erhöhtem Pulsdruck. Es wurde bei 20 Patienten mit einem Pulsdruck > 60 und 20 Patienten mit einem Pulsdruck < 50 Magnesium im Plasma untersucht. In jede Gruppe befanden sich 10 Patienten mit erhöhten Cholesterin- bzw. Triglyzeridespiegel im Serum und 10 Patienten mit unauffälligen Lipidwerten. In allen Untergruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, Lipidwerten konnte man eine Korrelation zwischen der Höhe der Mg Plasmaspiegel und dem Pulsdruck feststellen, d.h. niedrige Magnesium-Plasmaspiegel im Blut korrelieren mit einem erhöhten Pulsdruck und umgekehrt.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Pulsdruck.....	5
1.2 Metabolisches Syndrom.....	12
1.3 Magnesium.....	16
1.4 Magnesiumhaushalt, Blutdruck und Metabolisches Syndrom.....	22
2. Patientenkollektiv, Statistik.....	26
2.1 Patienten.....	26
2.2 Statistik.....	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1 Untergruppe mit normalen Lipidwerten.....	33
3.2 Untergruppe mit erhöhten Lipidwerten.....	37
3.3 Untergruppe mit einem Pulsdruck > 60.....	41
3.4 Untergruppe mit einem Pulsdruck < 50.....	44
3.5 Korrelation des Magnesium – Plasmaspiegels und den Lipidwerten sowie dem Pulsdruck.....	46
4. Diskussion.....	52
5. Zusammenfassung.....	57
6. Literaturverzeichnis.....	60
7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	70
8. Danksagung.....	71
9. Lebenslauf.....	72

1. Einleitung.

Studien der letzten 30 Jahre zeigten, dass der arterielle Hypertonus und das metabolischen Syndrom Hochrisikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind. Die Bedeutung des Pulsdrucks haben Neuberechnungen der größten Verlaufsstudie von Bluthochdruck und deren Auswirkungen, der Framingham Heart Study, ergeben. Für eine angemessene Risikobeurteilung sollten alle 3 Blutdruckwerte berücksichtigt werden (systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsdruck).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Magnesium - Spiegel bei unbehandelten Patienten mit arteriellem Hypertonus und mit oder ohne metabolischem Syndrom. Ziel dieser Dissertation ist es, einen Zusammenhang zwischen Magnesiumhaushalt und Pulsdruck bei unbehandelten essentiellen Hypertonikern zu untersuchen.

1.1 Pulsdruck.

Der Blutdruck ist der in den Gefäßen des Körper- und Lungenkreislaufes herrschende Druck und stellt die treibende hämodynamische Kraft für die Blutzirkulation dar. Die Höhe des arteriellen Drucks wird im wesentlichen durch das Herzzeitvolumen und durch den Widerstand bestimmt, gegen den das Herzzeitvolumen gefördert wird. Der Gefäßwiderstand wiederum ist abhängig vom Gefäßwandtonus und der Wandelastizität. Eine Abnahme der Elastizität der Aorta und der großen Gefäße, die physiologischerweise im Alter auftritt, bewirkt eine Zunahme des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude.

Die alte Frage, ob denn nun der systolische oder der diastolische Blutdruck am wichtigsten ist, kann mittlerweile zuverlässig beantwortet werden: Beide Werte müssen für die Beantwortung berücksichtigt werden. Dabei gewinnt der systolische Wert mit zunehmendem Alter zusätzlich an Bedeutung, da er bei älteren Menschen häufig unverhältnismäßig zunimmt.

Außerdem erweist sich eine weitere bislang noch nicht berücksichtigte Messgröße des Blutdrucks als zunehmend wichtig für die Bewertung des gesundheitlichen Risikos:

Der Pulsdruck = Pulse Pressure

Anfang des 20. Jahrhunderts war die arterielle Hypertonie allein über den erhöhten diastolischen Blutdruck definiert, orientieren sich spätere wie auch die aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie gleichermaßen an diastolischen und systolischen Blutdruckwerten.

Daten neuerer Studien an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie wie auch Reanalysen älterer Studien zeigten nun, dass zumindest bei älteren Hypertoniepatienten diastolischer Blutdruck und kardiovaskuläres Risiko invers korrelieren, d.h. dass die Patienten mit dem niedrigsten diastolischen Blutdruck das höchste Risiko tragen. Dies lenkte die Aufmerksamkeit auf den Pulsdruck (Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck) als möglichen unabhängigen kardialen Risikofaktor. Eine Reihe von Studien belegte die gute Korrelation des Pulsdrucks mit Surrogatendpunkten der kardiovaskulären Mortalität wie der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie oder einer Herzinsuffizienz.

Pathophysiologisch wird der Pulsdruck hauptsächlich durch den Funktionszustand ("Compliance") der großlumigen Arterien bestimmt. Je elastischer ein Gefäß, umso größer ist seine Compliance, und umso kleiner der Pulsdruck. Ein großer Pulsdruck spiegelt folglich ein rigides - etwa durch

atherosklerotische Ablagerungen versteiftes - Gefäßsystem wider. Dies hat negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System: Herzarbeit und myokardialer Sauerstoffverbrauch steigen, die Koronarperfusion reduziert sich. Beachtet man darüber hinaus, dass sich fast alle klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie oder Diabetes mellitus ungünstig auf die arterielle Elastizität auswirken, erhalten die Erkenntnisse zum Pulse Pressure zusätzliches Gewicht.

Es kommt zu einer Störung der Windkesselfunktion und, dadurch bedingt, zum erhöhten Pulsdruck und systolischen Blutdruck. Derzeit liegen keine Ergebnisse von Interventions-Studien vor, bei denen die Beeinflussung des Pulsdrucks primäre Zielvariable ist, doch die Ergebnisse aus Therapiestudien bei isolierter systolischer Hypertonie wie z. B. dem „Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur)-trial“ zeigen, dass die mit Senkung des systolischen Blutdrucks einhergehende Reduktion des Pulsdrucks mit der Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse korreliert.

Kario K. et al. haben bei 811 Hypertoniepatienten im Alter von durchschnittlich 72 Jahren untersucht, inwiefern Pulsdruck bzw. Blutdruck sowohl im wachen als auch im schlafenden Zustand das Risiko eines Schlaganfalls vorhersagen. Außerdem ermittelten sie den Einfluss eines klinisch stummen ischämischen Infarktes (SCI). Bei allen Teilnehmern erfolgte an einem Werktag eine 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie bei 515, die sich einverstanden erklärten, ein Hirn-MRT. Die Autoren bewerten den Pulsdruck im schlafenden sowie den Blutdruck im wachen Zustand als wichtige Risikofaktoren eines Schlaganfalls, die beide unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder einem klinisch stummen ischämischen Infarkt sind. Sie vermuten daher, dass es womöglich von Vorteil ist, bei der antihypertensiven Therapie auch die pulsatile Komponente zu senken [Kario K, et al: Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients. Am J Hypertens. 2004 May;17(5 Pt 1):439-450].

Blutdruck als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse nach Prof. Haller, MHH:



Endotheliale Dysfunktion:

- Schädigung des Endotheliums
- Verlust elastischer Fasern
- Ersatz durch starres Bindegewebe
- Verdickung der Gefäßwände
- Vermehrung glatter Gefäßmuskelzellen

Summierung o.g. Faktoren führen zur erhöhten Steifigkeit der Gefäßwand und Hypertrophie

➤ Plaque – Entwicklung:

- Erhöhte physikalische Belastung
- Bindegewebeanreicherung
- Lipideinlagerung
- Begrenzung der Plaques durch fibröse Kappe

➤ Plaque – Ruptur:

- Instabilität durch Entzündungsfaktoren
- Physikalische Scherkräfte

- Einreißen der fibrösen Kappe

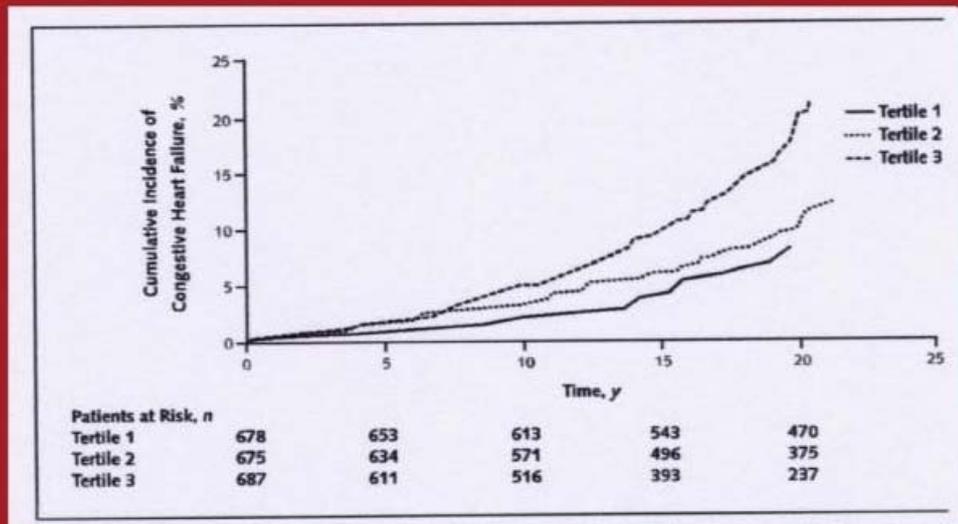
Also eine hohe Blutdruckamplitude verstärkt diese Endothelveränderungen, verursacht die Destabilisierung von Plaques.

Die wegweisende Antwort auf die Frage zur Bedeutung des Pulsdrucks geben die Daten der Framingham Heart Study, (Abbildung 1) die zeigen, dass bei Personen unter 50 Jahren zwar der diastolische Blutdruck das kardiovaskuläre Risiko am besten vorhersagt, bei Personen über 60 Jahren aber der Pulsdruck (unabhängig vom systolischen Blutdruck!). Bei jüngeren Personen stellt der erhöhte periphere Widerstand (erhöht den diastolischen Blutdruck) das pathophysiologische Korrelat der Hypertonie dar, bei älteren die Steifigkeit der großen Gefäße.

Abbildung 1. Ergebnisse der Framingham Heart Study.

Pulsdruck als Risikofaktor

Risiko einer Herzinsuffizienz bezogen auf den Pulsdruck



Tertile 1: Pulsdruck 26-48 mmHg, Tertile 2: 49-60 mmHg, Tertile 3: 61-150 mmHg

Framingham Heart Study; Ann.Intern.Med. 2003; 138:10

Auch die MRFIT Studie (Multiple Risk Factor Intervention Trial) mit 12866 Patienten zeigte, dass trotz Senkung des diastolischen Blutdrucks bei gleichzeitig erhöhten systolischen Werten das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant erhöht ist. Das heißt, eine hohe Blutdruckamplitude erhöht das kardiovaskuläre Risiko.

Zur Zeit ist noch wenig darüber bekannt, wie ein erhöhter Pulsdruck behandelt werden könnte. Eine Rolle scheint hier Stickstoffmonoxid (NO) zu spielen. NO wird im gesunden Gefäßwandgewebe gebildet. Er weitet die Gefäße und erleichtert die Herzarbeit. Einige Mittel wie Nitrate und Kalziumantagonisten sind in der Lage, die Produktion von NO zu steigern und den Pulsdruck zu senken. Welche Medikamente jedoch am besten dazu geeignet sind, muss in Studien erst ermittelt werden.

1.2 Metabolisches Syndrom (MS).

Im Jahrhundert ändert sich schnell die Gesellschaft in den westlichen Industrieländern. Wohlstand und Überfluss bestimmten das Leben. Wer wenig Kalorien verbrauchte, aber mit ungebremstem Appetit essen konnte, wenn es etwas gab, und dazu überschüssige Nahrung noch im Körper speicherte, der überlebte in kritischen Phasen. Heute aber kommt dieser evolutionäre Vorteil wie ein Bumerang auf uns zurück. Die Fähigkeit, die Nahrungsaufnahme zu bremsen, wäre jetzt von größerem Nutzen als die Gabe, hemmungslos essen zu können.

Dieses Syndrom kommt in industrialisierten Ländern immer häufiger vor. Das MS ist durchaus verbreiteter in der Population in Deutschland, als bisher bekannt. Heute bereits wird die Anzahl der noch nicht entdeckten Diabetiker (Typ

II) auf bis zu 40 % der Gesamtbevölkerung geschätzt. Das Metabolische Syndrom bzw. der Typ-II-Diabetes ist evolutionsgeschichtlich ein Selektionsvorteil für den Menschen, der körperlich hart arbeiten muss, um zu überleben. Der Mensch hat aber nur seine Lebensumgebung geändert, nicht aber seinen Genotyp.

Das " Metabolisches Syndrom " ist eine neue Bezeichnung für eine Gruppe von Zivilisationskrankheiten, die gemeinsame Ursachen haben und sich gegenseitig verstärken. Es sind dies:

1. Stammbetontes Übergewicht (vermehrtes viszerales Fett)
2. Endotheliale Dysfunktion; arterielle Hypertonie
3. Verminderte Glukosetoleranz bis zu manifestem Diabetes (Typ 2)
4. Dyslipidämie (vermehrt VLDL, erniedrigtes HDL)

Das Metabolische Syndrom hat folgende Merkmale:

- Es ist eine Kombination von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes, hoher Hypertonie, Dyslipidämie und stammbetonte Adipositas
- Das Syndrom tritt bei uns in mehr oder weniger vollständiger Ausprägung häufig und zunehmend auf (je nach Definition bei ca. 10 -20% der Erwachsenen).
- Übergewicht (v.a. stamm-betontes=viszerales Fett) fördert die Inzidenz aller drei Komponenten.

- Bei allen Komponenten liegt eine mehr oder weniger ausgeprägte Insulinresistenz vor. Diese geht einem Diabetes Typ 2 oft voraus. Die resultierende Hyperinsulinämie fördert ev. die Hypertonie und Dyslipidämie. Sie fördert auch die ovarielle Androgenproduktion; Patientinnen mit metabolischem Syndrom haben gehäuft das „Polycystische Ovarsyndrom“.
- Erst seit kurzem sind Mediatoren des Fettgewebes entdeckt worden, die für die Insulinresistenz, die v.a. die Muskulatur und die Leber betrifft, verantwortlich sind. Es sind dies die freien Fettsäuren, dazu Zytokine wie TNF- α , Resistin, Leptin, Adiponectin, PAI-1 und andere .
- Alle Komponenten des Metabolischen Syndroms fördern das Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall, und beim gleichzeitigen Vorkommen mehrerer Faktoren nimmt das Risiko nicht nur additiv, sondern überproportional zu.
- Schon Vorstadien des Diabetes Typ 2 (verminderte Glukosetoleranz) zeigten gehäuft Komponenten des metabolischen Syndroms und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Insulinresistenz, Dyslipidämie, auch assoziierte Gerinnungsstörungen (z.B. Anstieg von PAI-1 [Plasminogen Activator Inhibitor-1= Fibrinolysehemmer] und ein pro-inflammatorischer Zustand, leicht erhöhtes C-Reaktives Protein) treten vor einem manifesten Diabetes auf. Dies wurde in der „Botnia“- Studie gezeigt.

Das Metabolische Syndrom ist ein Hochrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Diabetes mellitus. Im Rahmen der West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP) wurden 6447 Männer mit einem mäßiggradig erhöhten LDL-Cholesterin (174–232 mg%) untersucht und 4,9 Jahre

beobachtet. Das MS wurde folgendermaßen definiert: 1. BMI > 28,8 kg/m², 2. Triglyzeride > 150 mg%, 3. HDL-Cholesterin < 40 mg%, 4. Nüchternblutzucker > 110 mg% und 5. Blutdruck > 130/85 mmHg (bzw. antihypertensive Medikation). Ein MS wurde bei 26% der Patienten diagnostiziert; mindestens drei der fünf Risikofaktoren mussten vorhanden sein. Sowohl das kardiovaskuläre Risiko (Tod, Herzinfarkt) als auch das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes hingen eng mit der Anzahl der Risikofaktoren zusammen: Bei einem Risikofaktor erhöhte sich das Risiko um den Faktor 1,8 bzw. 2,4 (Hazard Ratio), bei zwei Faktoren um 2,3 bzw. 4,5, bei drei Faktoren um 3,2 bzw. 7,3 und bei über vier Faktoren um 3,7 bzw. 24. Ein hohes CRP erhöhte bei Patienten mit einem MS das KHK-Risiko um das 2,8 fache und das Diabetesrisiko um das 5,3 fache.

Der Diabetes Typ 2 ist meist Teil einer komplizierten Störung der Regelung und der Abläufe in verschiedenen Körperzellen. Diese Störung wird zusammengefasst mit dem Begriff "Metabolisches Syndrom". Herzinfarkt, Schlaganfall und andere Erkrankungen, welche mit Veränderungen der Gefäße in Zusammenhang stehen, sind meist Folgen des Metabolischen Syndroms.

Die wichtigsten Störungen beim Metabolischen Syndrom sind:

- Muskelzellen: Geringere Aufnahme von Glukose aus dem Blut.
- Fettzellen: Geringere Aufnahme von Blutzucker mit den Folgen: Blutzuckeranstieg und zusätzlich durch Störung des Fettstoffwechsels vermehrte Freisetzung von Fettsäuren.
- Leberzellen: Geringere Aufnahme von Blutzucker mit den Folgen: Blutzuckeranstieg aufgrund geringerer Glukose-Aufnahme in die Leber und zusätzlich vermehrte Gluconeogenese, sowie Glukogenolyse. Des weiteren auch in der Leber Störung des

Fettstoffwechsels mit Anstieg der Blutfette (Triglyzeride, LDL-Cholesterin).

- Niere: U. a. geringere Ausscheidung von Kochsalz mit der Folge: Anstieg des Blutdrucks.
- Gerinnungssystem: Zunehmende Neigung des Blutes zur Gerinnselbildung mit der Folge: Verstopfung der Arterien.
- Endothel: Erhöhter Blutzucker, Blutdruck und erhöhte Blutfette führen zu massiven Störungen des Endothelstoffwechsels mit (u. a. auch Störung der NO-Produktion) einer chronischen Gefäßwandentzündung mit der Folge zunehmender Zerstörung der Gefäße.

1.3 Magnesium.

In beinahe allen Fachgebieten der Medizin ist das Interesse an Magnesium in den letzten Jahren gestiegen. Magnesium ist für den lebenden Organismus ein essentieller Mineralstoff, der in ausreichenden Mengen zugeführt werden muss. Die klinische Bedeutung der Magnesiumüberladung bzw.-Intoxikation ist eher gering. Ein Magnesiummangel beim Menschen tritt häufig auf und kann trotz normaler Ernährung nicht immer komplett ausgeglichen werden

Als primären Effekt eines Magnesiummangels beobachtet man eine Reduktion von Enzymaktivitäten mit Schrittmacheraufgaben in den Stoffwechselwegen der Energieproduktion. Die beeinträchtigte Energieproduktion wirkt sich auf die Membranfunktion, die intrazelluläre

Kalzium-Konzentration, Elektrolytgradienten, die Bildung von sekundären Botenstoffen und auf Synthesaufgaben der Zelle aus. Daraus resultieren Konsequenzen für die Funktion der Organe und das Ausmaß der Reaktion des menschlichen Körpers auf äußeren und inneren Stress. Im Krankheitszustand begrenzt der eingeschränkte Energiestatus die Prognose des Patienten und verstärkt klinische Zeichen der Krankheit, wie z.B. Arrhythmien, Hypertonie, Präeklampsie, allergische Reaktionen und andere. Der Stellenwert einer oralen oder parenteralen Magnesiumtherapie ist bekanntlich bei einer Vielzahl von Erkrankungen gut dokumentiert. Hierzu stehen verschiedene Magnesiumpräparate oder supportive Maßnahmen zur Verfügung.

Normalmenge Magnesium im Urin: 0,6 bis 12 mmol im 24 Stunden Urin. Die Serum-Mg⁺⁺ -Konzentration liegt zwischen 0,7 und 1,1 mmol/l. Davon liegt etwa 60% in freier Form vor, 15% sind komplexgebunden, z.b. in Form von Phosphaten oder Citraten, und 25-32% sind an Proteine, insbesondere Albumine gebunden [Golf SW et al. 1993]. Der Erythrozyten/Serummagnesium – Konzentrationsgradient beträgt ca. 2,5 [Seelig MS et al. 1980, 1986; Zidek W, Zumkley H 1990].

In der Zelle ist Magnesium für die Aktivierung einer Vielzahl von ca. 300 Enzymen und Transportproteinen verantwortlich. Wichtige magnesiumabhängige Enzyme und Proteine:

Na⁺-K⁺-ATPase,

Pyruvatdehydrogenase,

Ca⁺⁺-ATPase,

Propionyl – CoA – Carboxylase,

H⁺-ATPase,

Phosphoenolpyruvat – Carboxylase,

Mg⁺⁺-ATPase,

Ornitincarbamoyltransferase,

K⁺-Kanäle, Membranproteine,

Hexokinase und andere glykolytische Enzyme,

Mg⁺⁺-abhängige Nukleinsäurepolymerasen

Der Gesamtbestand an Magnesium liegt bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa bei 2000 mval, 24 g [Classen HG, Nowitzki S 1990; Holtmeier HJ 1995]. Das plasmatische Magnesium, welches ca. 1% des gesamten Magnesium im Körper ausmacht [Aikawa 1981; Seelig 1980], wird zu einem Drittel unspezifisch an Plasmaproteine gebunden. Die verbleibenden ca. 65% des plasmatischen Magnesium, die ionisierte Mg⁺⁺- Fraktion, scheint die biologisch wirksame zu sein [Aikawa 1981].

Der größte Magnesium- Speicher des Körpers sind die Knochen (ca. 60%) [Aikawa 1981]. Dieser dient weiterhin als Magnesium- Reservoir der Erhaltung der extrazellulären Magnesium- Konzentration und steht scheinbar mit dem plasmatischen Magnesium in einem Gleichgewicht [Aikawa 1981]. Die weiteren 30% Magnesium sind in der Muskulatur lokalisiert. 1% des Magnesiumhaushaltes befindet sich im Extrazellularraum.

Der normale Tagesbedarf an Magnesium ist vom Alter, Geschlecht und der Ernährungsart abhängig, Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt für erwachsene Frauen eine tägliche Aufnahme von 300 mg, für Männer aufgrund der größeren Skelettmasse 350 mg. Schwangere sollten 310 mg (unter 19 Jahren 350mg) zu sich nehmen. Um das mit der Muttermilch abgegebene Magnesium zu ersetzen, wird für Stillende eine Aufnahme von 390 mg empfohlen.

Ursache einer Hypomagnesiämie:

- Vermehrte Mg^{++} -Sequestration aus dem Extrazellulärraum
 - Vermehrte Mg^{++} -Aufnahme in den Knochen
 - Vermehrte Mg^{++} -Aufnahme in den Intrazellulärraum
 - Mg^{++} -Präzipitation im Gewebe
 - Respiratorische Alkalose

- Vermehrte renale Mg^{++} -Ausscheidung
 - Diuretika
 - Expansion des Extrazellulärraums
 - Pharmaka
 - Kongenitaler Defekt der tubulären Mg^{++} -Rückresorption

- Verminderte enterale Mg^{++} -Aufnahme
 - Mangel-/Unterernährung
 - Malabsorption (u.a. chronische Durchfall)
 - Parenterale Ernährung

- Chronischer Alkoholismus

Ein Magnesiummangel kann zur gestörten Erregungsübertragung an der synaptischen Membran führen. Außerdem bewirkt ein Magnesiummangel die Freisetzung von Parathormon. Magnesium – Konzentrationen in Plasma zwischen 0,75 und 0,6 mmol/l verursacht keine wesentlichen klinischen Symptome. Schwere Hypomagnesiämien fangen erst bei einem Magnesium – Spiegel ab $< 0,4$ mmol/l an. In diesem Fall steigert sich die neuromuskuläre Erregbarkeit. Insgesamt können folgende Symptome auftreten:

➤ Zentralnervöse Störungen:

- Muskelkrämpfe, Parästhesie, Tremor, Reflexsteigerung, Schwindel, Ataxie.

➤ Psychische Störungen:

- Erschöpfungszustände, Depressionen, Psychosen.

➤ Kardiovaskuläre Störungen:

- ST–Senkung, T–Negativierung, HRST vom Typ Torsade de Pointes.

➤ Magen – Darm Störungen:

- Darmkrämpfe, Krämpfe der Speiseröhre, Schluckstörungen.

➤ Nieren – Störungen:

- Nierensteine (Oxalatsteine) sowie Nierenparenchymverkalkungen.

➤ Blut – Störungen:

- Hämolytische Anämie mit Retikulozytose.

➤ Eklampsie

Die Rolle der Hypomagnesiämie bei der Entstehung des essentiellen arteriellen Hypertonus und des Metabolischen Syndromes wird bekanntlich diskutiert.

Unter normalen Ernährungsbedingungen werden im Mittel ca. 30% des mit der Nahrung zugeführten Magnesium entlang des gesamten intestinalen Trakts aufgenommen. Bei schwankenden Zufuhrmengen kann die intestinale Absorptionsrate jedoch durch den Mechanismus der erleichterten Diffusion variiert werden: Diese verhält sich umgekehrt proportional zur Magnesium-Zufuhr und schwankt zwischen 23% und 76% [Graham et al. 1960]. Während eines Magnesium- Mangelzustandes wird weiterhin durch eine Verlängerung der intestinalen Transitzeit eine kompensatorische Erhöhung der intestinalen Magnesium- Resorption erreicht [Landin et al. 1979]. Andere regulierende Resorptionsfaktoren sind bisher nicht beschrieben.

Das Hauptausscheidungsorgan für Magnesium stellt der Darm dar (ca. 60 – 79%). Die renale Exkretion beträgt ca. 21 – 40%. Magnesium wird im Dünndarm resorbiert. Welche Einflüsse die Resorption fördern bzw. verringern, ist noch nicht geklärt.

Außerdem ist die Magnesium - Homöostase vom endokrinen System abhängig. Durlach beschreibt die 4 „homöostatischen“ Hormone Parathormon/Calcitonin und Adrenalin/Insulin, die in einem komplexen, neuroendokrinen System interagieren [Durlach 1988]. Obwohl Magnesium sich überwiegend intrazellulär befindet, ist über die Mechanismen der Homöostase der Magnesium- Konzentrationen kaum etwas bekannt. Trotzdem lässt die

Stabilität der Magnesium- Homöostase auf eine ziemlich genaue Regulation schließen [Flatman 1984; Quamme et al. 1993; Romani und Scarpa 1992; Zhang et al. 1992A].

Zur Zeit ist auch nicht geklärt, durch welche Mechanismen bzw. Transporter Magnesium intrazellulär freigesetzt wird [Cefaratti et al. 1998].

1.4 Magnesiumhaushalt, Blutdruck und Metabolisches Syndrom.

Zusammenhänge zwischen Ernährung und Hypertonie wurden in einer Vielzahl von Studien, zumeist Querschnitts -, aber auch Interventionsstudien, untersucht. Verschiedene nutritive Faktoren sind bekanntlich bei der Pathogenese einer essentiellen Hypertonie beteiligt. Die Kochsalzzufuhrhöhe und Kalziumbalancen korrelieren direkt mit einer Blutdruckerhöhung bei einem Großteil aller essentiellen Hypertoniker [Law MR et al.1991, Cutler JA et al. 1991].

Einen zusätzlichen Aspekt der Faktoren, die in letzter Zeit zunehmend bei der Pathogenese einer essentiellen Hypertonie und des Metabolischen Syndroms diskutiert werden, stellt eine Störung im Mg⁺⁺-Haushalt dar.

Viele Studien lassen schon lange einen Zusammenhang zwischen Magnesium und Blutdruckregulation vermuten. In parenteraler Form wird Magnesium seit langem bei Frauen mit Eklampsie erfolgreich angewendet.

Diabetiker verlieren besonders bei schlecht eingestelltem Blutzuckerspiegel viel Magnesium mit dem Urin und weisen daher häufig einen Magnesiummangel auf. Dadurch wird die Aktivität des magnesiumabhängigen Enzyms Tyrosinkinase im Insulinrezeptor herabgesetzt und die Insulinwirkung beeinträchtigt. Ein

Magnesiummangel trägt deshalb auch zur Entstehung einer Insulinresistenz bei. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde bei 63 Typ 2 Diabetikern mit Serum-Magnesiumspiegeln $< 0,74$ mmol/l die Auswirkung einer oralen Magnesiumsupplementierung auf die Insulinempfindlichkeit und auf die Stoffwechselkontrolle untersucht. Die Studie zeigt den deutlichen Nutzen einer oralen Magnesiumsupplementierung als Begleittherapie von Typ 2 Diabetikern, die mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe behandelt werden und erniedrigte Serum-Magnesiumspiegel aufweisen. Es kommt zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Magnesiumspiegels; die Insulinsensitivität und die Kontrolle des diabetischen Stoffwechsels werden verbessert. Die vorliegende Studie bestätigt frühere Untersuchungen, in denen bereits die wesentliche Bedeutung von Magnesium für die insulinvermittelte Glucoseaufnahme in die Zelle gezeigt wurde [Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F 2003].

Es wurden in vielen verschiedenen Studien Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Magnesium – Konzentration im Serum bzw. Einnahmedosis und dem Entstehen von metabolischem Syndrom, arteriellem Hypertonus und kardiovaskulärer Morbidität gefunden. So beschreibt Schroeder eine signifikante Korrelation zwischen höheren Härtegraden des Trinkwassers, also dem Gehalt von Magnesium sowie Kalzium, und einer erniedrigten Prävalenz der hypertensiven, kardiovaskulären Mortalität [Schroeder 1966].

Interventionelle Studien erbringen unterschiedliche Bilanzen. Weder Cappuccio und Mitarbeiter noch die Arbeitsgruppe von Ferrara finden durch das mit der Nahrung aufgenommene Magnesium eine signifikante Änderung des Blutdrucks im Vergleich zur Placebogabe [Cappuccio et al. 1985; Ferrara et al. 1992].

In einer weiteren Studie bekommen 21 Männer mit arteriellem Hypertonus täglich ein Gramm Magnesium. Signifikante Senkungen des Blutdrucks können daraufhin beobachtet werden [Motoyama et al. 1989]. Zum gleichen Schluss

kommt Widman, der in seiner Studie über 21 Wochen steigende Magnesiumdosen oder Placebo gegeben hat [Widman et al. 1993]. Widman beschreibt eine signifikante Senkung des arteriellen Hypertonus [Widman et al. 1993].

Magnesium moduliert mechanische, elektrische und strukturelle Funktionen von Herz- und Gefäßzellen. Geringfügige Änderungen der extra- und / oder intrazellulären Magnesiumkonzentration könnten sowohl einen deutlichen Einfluss auf die Erregbarkeit des Herzen, als auch auf den Gefäßwandtonus und das Kontraktionsvermögen haben [Laurant P und Touyz RM 2000].

Dyckner und Wester untersuchten den Effekt einer oralen Magnesiumeinnahme auf Patienten, die schon ein Jahr Diuretika bei Hypertonie oder Herzinsuffizienz erhielten [Dyckner und Wester 1983]. Die Autoren haben keine signifikante Senkung des Blutdrucks dieser Patienten im Vergleich zu fehlenden Veränderungen des Blutdrucks in der Kontrollgruppe, welche kein zusätzliches Magnesium bekommt, festgestellt. Sie postulieren, dass die Entwässerungstherapie zu einer defizitären Magnesiummenge des Organismus geführt habe, die durch Magnesiumeinnahmen ausgeglichen werden kann [Dyckner und Wester 1983].

Eine Studie von Dorup bestätigt erniedrigte Magnesium-Spiegel im Serum während einer diuretischen Therapie [Dorup et al. 1988].

In einer weiteren Studie untersuchen Tillmann und Semple den Magnesium - Metabolismus bei 38 unbehandelten Patienten mit arteriellem Hypertonus und vergleichen diesen mit einer Kontrollgruppe [Tillmann und Semple 1988]. Obwohl die Magnesium – Konzentration fast gleich war, werden verschiedene Magnesiummengen im Urin beobachtet. Die Magnesium-Exkretion zeigt eine indirekte Korrelation mit dem Hypertonus bei allen Patienten [Tillmann und Semple 1988].

Touyz beschreibt den Zusammenhang zwischen Elektrolyten im Serum- und dem Blutdruck in einer hypertensiven Patientengruppe im Vergleich mit der normotensiven Kontrollgruppe [Touyz et al. 1987]. Sie zeigte eine erniedrigte Kalzium-, Kalium-, - Magnesium-Konzentrationen bei den hypertensiven Patienten. Die Magnesium-Konzentrationen im Serum korrelierten indirekt mit erhöhtem Blutdruck [Touyz et al. 1987].

Messungen der intrazellulären, ionalen Magnesium- Konzentrationen in Erythrozyten und in vaskulären, glatten Muskelzellen bei spontan hypertensiven Ratten zeigen signifikante Erniedrigungen im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollstämmen [Matuura et al. 1987; Ng et al. 1992]. Darüber hinaus stellen Matuura und Mitarbeiter eine negative Korrelation zwischen den gemessenen Magnesium - Ionenkonzentrationen und den Blutdruckwerten bei allen untersuchten Tieren fest [Matuura et al. 1987]. Eine konstante, negative Korrelation zwischen der Magnesium- Ionenkonzentrationen und dem Blutdruck konnte durch Woods und Mitarbeiter wiederum nicht bestätigt werden [Woods et al . 1988].

Außerdem wurde in experimentellen Studien die Korrelation zwischen der Änderung des Magnesiumspiegels und dem erhöhten peripheren Widerstand bewiesen. Ferrara stellte fest, dass sich nach der Magnesiumeinnahme eine zwar nicht signifikante, jedoch zu bemerkende Erhöhung des Blutflusses in muskulären Arterien des Unterarms einstellte, die mit einer Reduktion des peripheren Widerstands einhergeht [Ferrara et al. 1992].

Neben den Daten, die auf eine ätiologische Bedeutung von Magnesium bei der Entwicklung einer Hypertonie hinweisen, stellen die Ergebnisse von Altura und Mitarbeitern die Beteiligung von Magnesium in der Regulation von Gefäßvolumengröße und Gefäßtonus und damit des anatomischen Korrelates des peripheren Widerstands und des Blutdrucks dar. Magnesium kann also glatte, vaskuläre Muskelzellen und damit den vaskulären Tonus, schließlich den Blutdruck beeinflussen. Erniedrigte Magnesium- Konzentrationen werden bei

hypertensiven Ratten und Menschen beobachtet und führen experimentell zu erhöhten Blutdrücken.

Andere Autoren konnten diesen positiven Effekt des Magnesiums auf die Blutdrucksenkung jedoch nicht nachweisen [Laragh JH et al. 1995]. Obwohl Querschnittsstudien auf einen Zusammenhang von Magnesium und Blutdruck hinweisen, ergaben Interventionsstudien auch gegenteilige Ergebnisse [Sacks FM et al. 1998 Yamamoto ME et al. 1995]. Auch prospektive Kohortenstudien lassen einen unabhängigen Effekt der alimentären Magnesiumzufuhr auf das Erkrankungsrisiko unwahrscheinlich erscheinen [Ascherio A et al. 1996, 1992; Peacock JM 1999], so dass diese Problematik immer noch kontrovers diskutiert wird.

2. Patienten, Methodik.

2.1 Patienten.

Untersucht wurden 40 unbehandelte Patienten einer hausärztlichen Praxis. Alle Magnesium-Bestimmungen erfolgten nach venöser Blutentnahme in der Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Dr. Stein und Kollegen in Mönchengladbach.

Es wurden bei 20 Patienten mit einem Pulsdruck > 60 und 20 Patienten mit einem Pulsdruck < 50 Magnesiumplasma - Spiegel untersucht. In jede Gruppe befanden sich 10 Patienten mit erhöhten Cholesterin- bzw. Triglyzeridespiegeln im Serum und 10 Patienten mit unauffälligen Lipidwerten. Die klinischen Daten der ersten Untergruppe mit erhöhten Lipidwerten sind in Tabelle 1 (Pulsdruck > 60) und Tabelle 2 (Pulsdruck < 50) dargestellt.

An der ersten Untergruppe mit einem Pulsdruck > 60 beteiligten sich 2 weibliche und 8 männliche Patienten im Alter von 36 bis 81.

Tab. 1. Klinische Daten des Patienten mit erhöhten Lipidwerten und einem Pulsdruck > 60.

	Gesamt(10)	Frauen(2)	Männer(8)	Normbereich
Alter	56,6 ± 13,3	63 ± 2	55 ± 14,4	
Systol. Blutdruck(mmHg)	153,5 ± 8,08	150 ± 0	154 ± 8,82	
Diastol. Blutdruck(mmHg)	79,5 ± 9,34	77,5 ± 7,5	80 ± 9,68	
Pulsdruck(mmHg)	74 ± 8,88	72,5 ± 7,5	74,4 ± 9,16	
Cholesterin (mg/dl)	238 ± 97,3	261 ± 11	232,4 ± 39,3	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	221 ± 83,2	256 ± 86	212,4 ± 80,1	> 200
Glukose (mg/dl)	131 ± 66,26	191,5 ± 116,5	116 ± 30,9	55-115
Magnesium (mmol/l)	0,76 ± 0,05	0,77 ± 0,07	0,76 ± 0,04	0,7-1,1

In der Untergruppe mit einem Pulsdruck < 50 wurden 7 weibliche und 3 männliche Patienten im Alter zwischen 36 und 79 untersucht.

Tab. 2. Klinische Daten von Patienten mit erhöhten Lipidwerten und einem Pulsdruck < 50.

	Gesamt(10)	Frauen(7)	Männer(3)	Normbereich
Alter	51,2 ± 12,07	53,86 ± 12,07	45 ± 6,38	
Systol. Blutdruck(mmHg)	148,5 ± 7,43	149,9 ± 8,63	146,67 ± 2,36	
Diastol. Blutdruck(mmHg)	101 ± 11,1	100 ± 14,14	101,7 ± 2,89	
Pulsdruck(mmHg)	48 ± 5,57	49,3 ± 6,07	45 ± 5	
Cholesterin (mg/dl)	233,7 ± 21,16	241,86 ± 18,6	214,7 ± 99,97	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	130 ± 64,2	100 ± 29,12	200,3 ± 86,52	> 200
Glukose (mg/dl)	86,4 ± 20,04	88,7 ± 11,9	81 ± 39	55-115
Magnesium (mmol/l)	0,88 ± 0,1	0,88 ± 0,11	0,88 ± 0,066	0,7-1,1

Die klinische Daten der zweiten Untergruppe mit unauffälligen Lipidwerten sind in Tabelle 3 (Pulsdruck > 60) und Tabelle 4 (Pulsdruck < 50) dargestellt. In der Untergruppe mit Pulsdruck > 60 sind 9 weibliche und 1 männlicher Patient im Alter vom 35 bis 59 eingeschlossen.

Tab. 3. Die klinische Daten der Patienten mit unauffälligen Lipidwerten und Pulsdruck > 60.

	Gesamt(10)	Frauen(9)	Männer(1)	Normbereich
Alter	49,5 ± 7,07	51,1 ± 5,2	35	
Systol. Blutdruck(mmHg)	157 ± 7,14	156,7 ± 7,9	160	
Diastol. Blutdruck(mmHg)	81,5 ± 10,97	80,56 ± 11,84	90	
Pulsdruck(mmHg)	75,5 ± 9,07	76,1 ± 9,93	70	
Cholesterin (mg/dl)	171,7 ± 33,54	171 ± 37,42	178	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	85,9 ± 35,09	86,3 ± 39,2	82	> 200
Glukose (mg/dl)	97,4 ± 14,35	98,89 ± 16,2	84	55-115
Magnesium (mmol/l)	0,719 ± 0,1	0,69 ± 0,09	0,93	0,7-1,1

In der Untergruppe mit Pulsdruck < 50 wurden 8 weibliche und 2 männliche Patienten im Alter zwischen 23 und 64 untersucht.

Tab. 4. Die klinische Daten der Patienten mit unauffälligen Lipidwerten und Pulsdruck < 50.

	Gesamt(10)	Frauen(8)	Männer(2)	Normbereich
Alter	43,2 ± 12,3	46,5 ± 11,45	30 ± 2,8	
Systol. Blutdruck(mmHg)	147 ± 2,45	147,5 ± 2,67	145	
Diastol. Blutdruck(mmHg)	99,5 ± 4,15	100 ± 4,63	97,5 ± 3,53	
Pulsdruck(mmHg)	47,5 ± 3,35	47,5 ± 3,78	47,5 ± 3,35	
Cholesterin (mg/dl)	197,8 ± 27,15	195,5 ± 31,96	207 ± 2,12	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	94,8 ± 36,71	96,75 ± 41,36	87 ± 36,77	> 200
Glukose (mg/dl)	82,06 ± 27,86	79,95 ± 32,9	90,5 ± 2,12	55-115
Magnesium (mmol/l)	0,88 ± 0,07	0,895 ± 0,07	0,835 ± 0,09	0,7-1,1

2.2 Statistik.

Die Ergebnisse der Messreihen wurden als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung vom Mittelwert dargestellt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels ANOVA.

Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse.

3.1 Untergruppe mit normalen Lipidwerten.

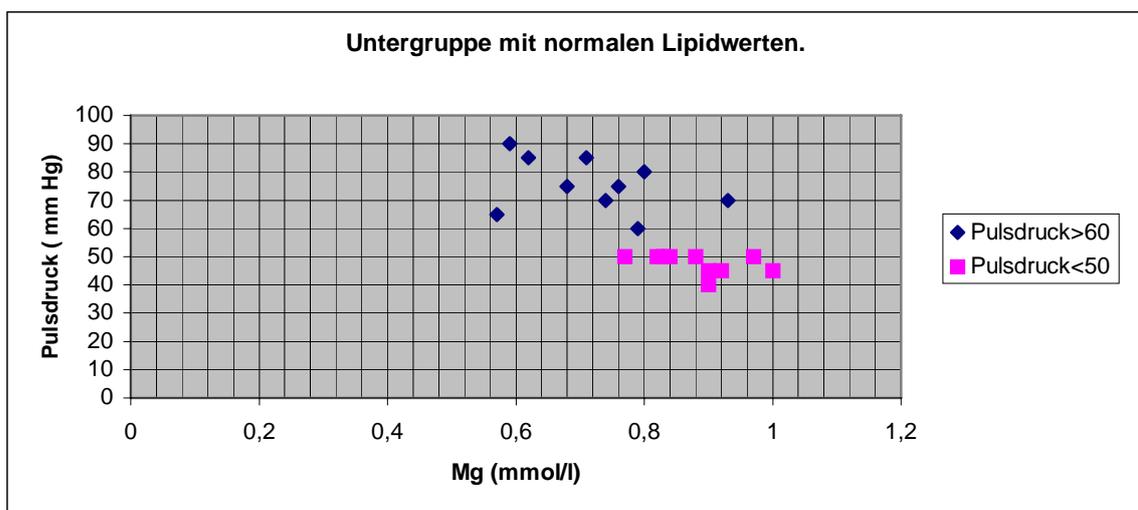
Die Bestimmung der mittleren Magnesium – Konzentrationen im Plasma erbrachte in der Untergruppe mit Pulsdruck > 60 0,719 mg/dl, in der Untergruppe mit Pulsdruck < 50 0,883 mg/dl (Tab. 5).

Tab.5. Untergruppe mit normalen Lipidwerten.

	Pulsdruck>60	Pulsdruck<50	Gesamt	Normbereich
Alter	49,5 ± 7,07	43,2 ± 12,3	46,4 ± 10,27	
M/F	1/9	2/8	3/17	
Systol. Blutdruck (mmHg)	157 ± 7,14	147 ± 2,45	152 ± 7,31	
Diastol. Blutdruck (mmHg)	81,5 ± 75,5	99,5 ± 4,15	90,5 ± 12,24	
Cholesterin (mg/dl)	171,7 ± 33,54	197,8 ± 27,15	184,75 ± 33,18	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	85,9 ± 35,09	94,8 ± 36,71	90,35 ± 36,19	> 200
Glukose (mg/dl)	82,06 ± 14,35	82,058 ± 27,86	89,73 ± 23,45	55-115
Magnesium (mmol/l)	0,719 ± 0,1	0,883 ± 0,067	0,80 ± 0,12	0,7-1,1

In der Abbildung 2 ist die Korrelation zwischen Magnesium – Konzentration im Plasma und Pulsdruck in der Untergruppe mit normalen Lipidwerten dargestellt.

Abbildung 2. Beziehung zwischen Pulsdruck und Mg.-Spiegel im Plasma.



Aus der Abbildung 2 ist eine deutliche indirekte Proportionalität zwischen Magnesium – Spiegel und Pulsdruck zu ersehen.

Die Abbildung 3 und Abbildung 4 stellen die Beziehung zwischen Mg.-Spiegeln und Cholesterin bzw. Triglyzeriden dar.

Abbildung 3. Beziehung zwischen Cholesterin und Mg.-Spiegeln im Plasma.

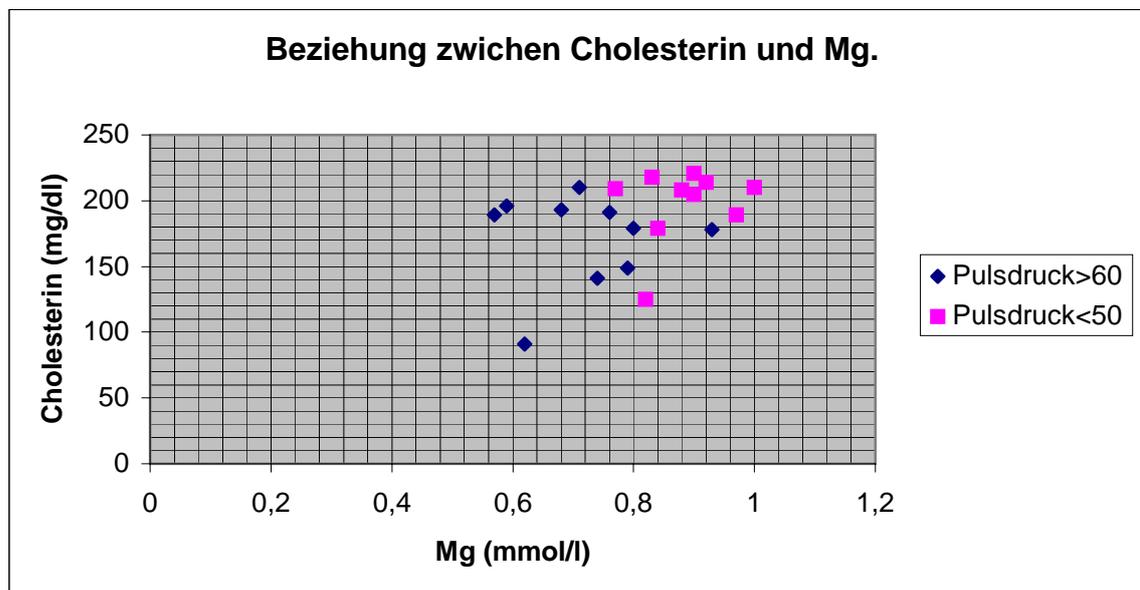
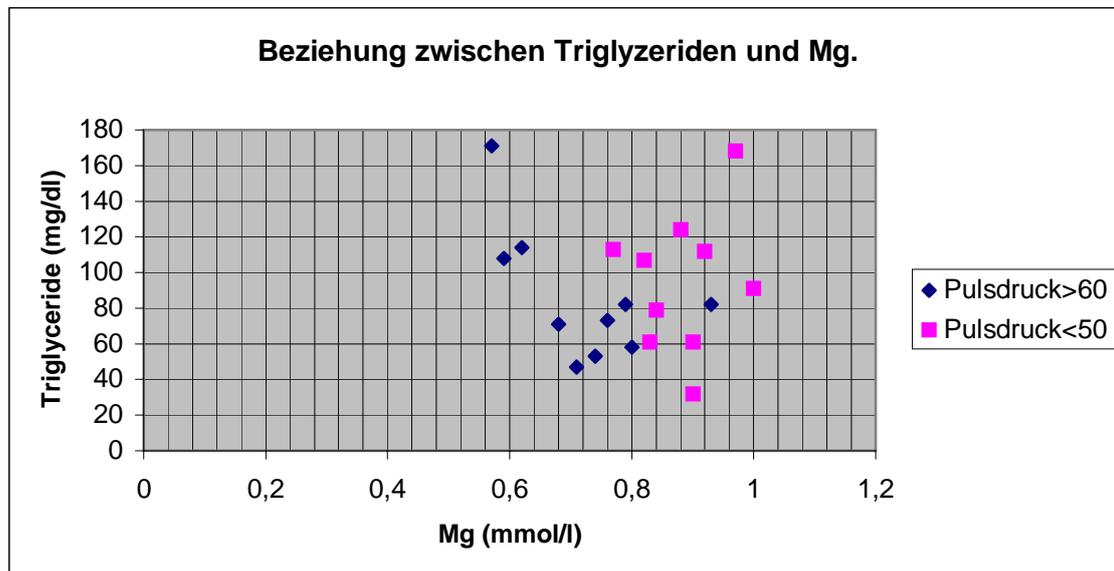


Abbildung 4. Beziehung zwischen Triglyzeriden und Mg.-Spiegel im Plasma.



Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Mg.-Spiegeln im Plasma und Lipidwerten beobachtet werden.

3.2 Untergruppe mit erhöhten Lipidwerten.

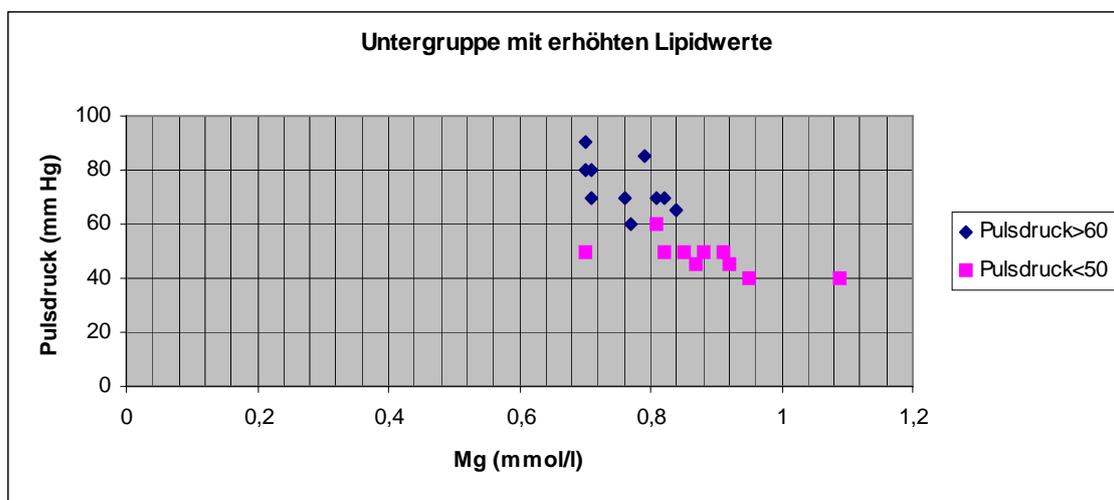
Der Plasma Magnesium – Spiegel beträgt 0,761 mg/dl in der Untergruppe mit Pulsdruck > 60 und 0,88 mg/dl mit Pulsdruck < 50 (Tab. 6).

Tab.6. Untergruppe mit erhöhten Lipidwerten.

	Pulsdruck>60	Pulsdruck<50	Gesamt	Normbereich
Alter	56,6 ± 13,3	51,2 ± 12,07	53,9 ± 7	
M/F	8/2	3/7	11/9	
Systol. Blutdruck (mmHg)	153,5 ± 8,08	148,5 ± 7,43	151 ± 8,2	
Diastol. Blutdruck (mmHg)	79,5 ± 9,34	100,5 ± 11,1	90 ± 15	
Cholesterin (mg/dl)	238,1 ± 97,3	233,7 ± 21,17	235,9 ± 30,4	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	221,1 ± 83,2	130,1 ± 64,2	175,6 ± 87,1	> 200
Glukose (mg/dl)	131,1 ± 66,26	86,4 ± 20,04	108,8 ± 53,8	55-115
Magnesium (mmol/l)	0,761 ± 0,05	0,88 ± 0,097	0,82 ± 0,1	0,7-1,1

In der Abbildung 5 ist die Korrelation zwischen Magnesium – Konzentration im Plasma und Pulsdruck in der Untergruppe mit erhöhten Lipidwerten abgebildet.

Abbildung 5. Beziehung zwischen Pulsdruck und Mg.-Spiegeln im Plasma.



Die Abbildung 5 zeigt, dass, wie auch in der Untergruppe mit unauffälligen Lipidwerten, Patienten mit niedriger Magnesium – Konzentration erhöhte Pulsdruckwerte haben und Patienten mit erhöhten Magnesium – Konzentrationen einen niedrigen Pulsdruck.

Die Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen das Verhältnis zwischen Magnesium – Konzentration im Plasma und Cholesterin bzw. Triglyzeriden in der Untergruppe mit erhöhten Lipidwerten.

Abbildung 6. Beziehung zwischen Cholesterin und Mg.-Spiegeln im Plasma.

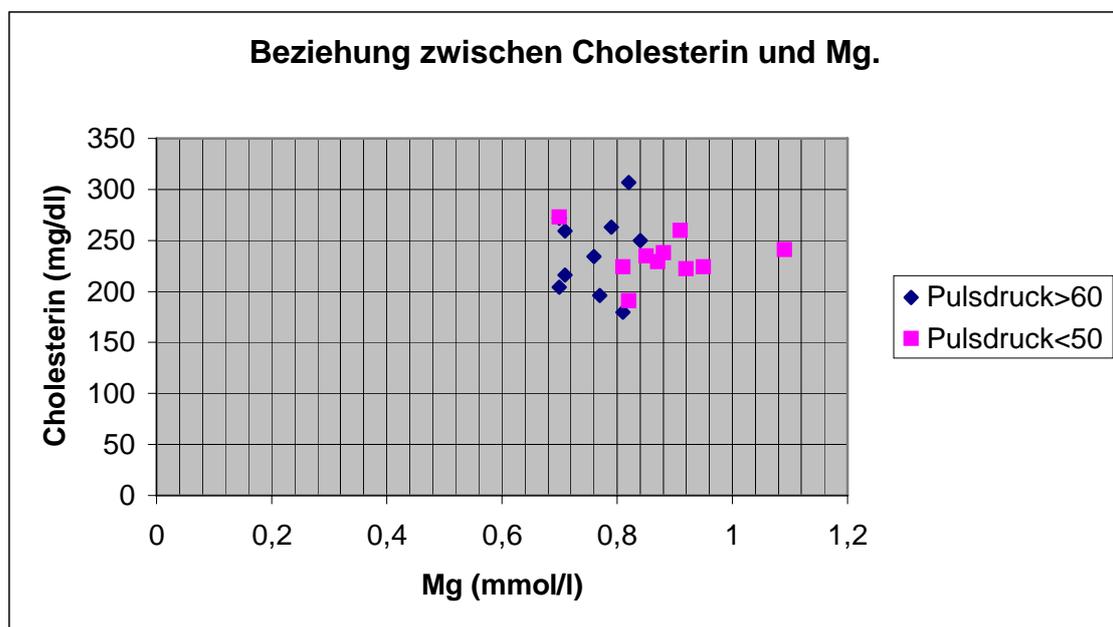
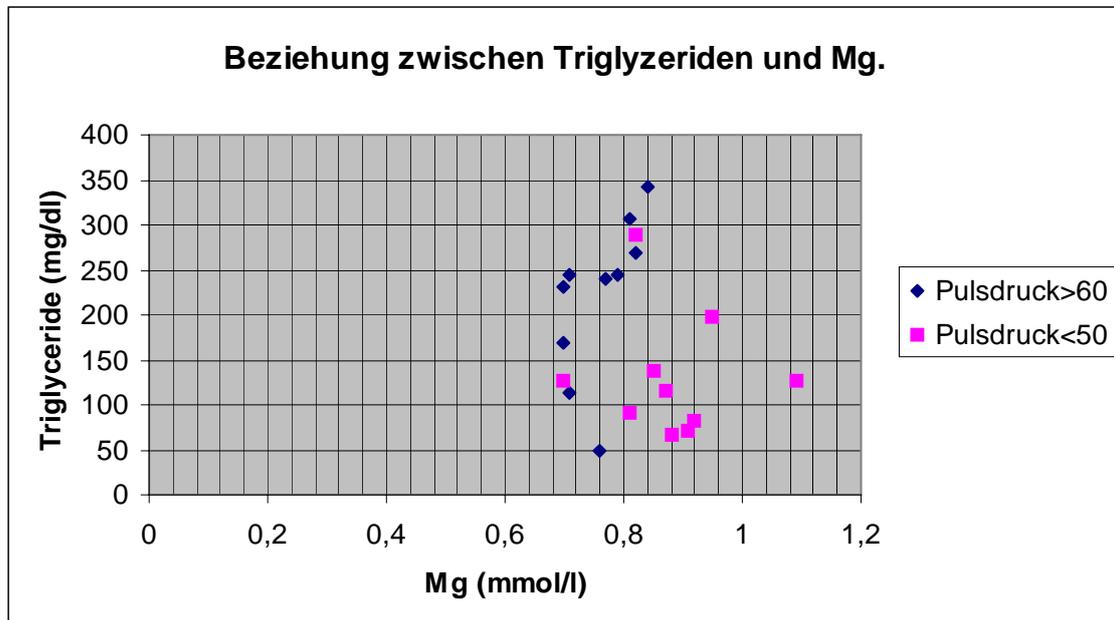


Abbildung 7. Beziehung zwischen Triglyzeriden und Mg.-Spiegeln im Plasma.



Auch in dieser Untergruppe ist keine signifikante Korrelation zwischen Magnesium - Spiegeln und Lipidwerten feststellbar.

3.3 Untergruppe mit einem Pulsdruck > 60.

Die Bestimmung der mittleren Magnesium – Konzentrationen im Plasma erbrachte in der Untergruppe mit Metabolischem Syndrom 0,76 mg/dl, in der Untergruppe ohne Metabolisches Syndrom 0,72 mg/dl (Tab. 7).

Tab.7. Untergruppe mit einem Pulsdruck > 60.

	Pat. mit Metab. Syndrom	Pat. ohne Metab. Syndrom	Normbereich
Alter	56,6 ± 13,3	49,5 ± 7,07	
F/M	2/8	9/1	
Systol. Blutdruck (mmHg)	153,5 ± 8,08	157 ± 7,14	
Diastol. Blutdruck (mmHg.)	79,5 ± 9,34	81,5 ± 10,97	
Cholesterin (mg/dl)	238 ± 97,3	171,7 ± 33,54	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	221 ± 83,2	85,9 ± 35,09	> 200
Magnesium (mmol/l)	0,76 ± 0,05	0,72 ± 0,1	0,7-1.1

Das Verhältnis zwischen Magnesium – Konzentration im Plasma und Cholesterin wird in der Abbildung 8 bzw. Triglyzeride in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 8. Beziehung zwischen Cholesterin und Mg.-Spiegeln im Plasma.

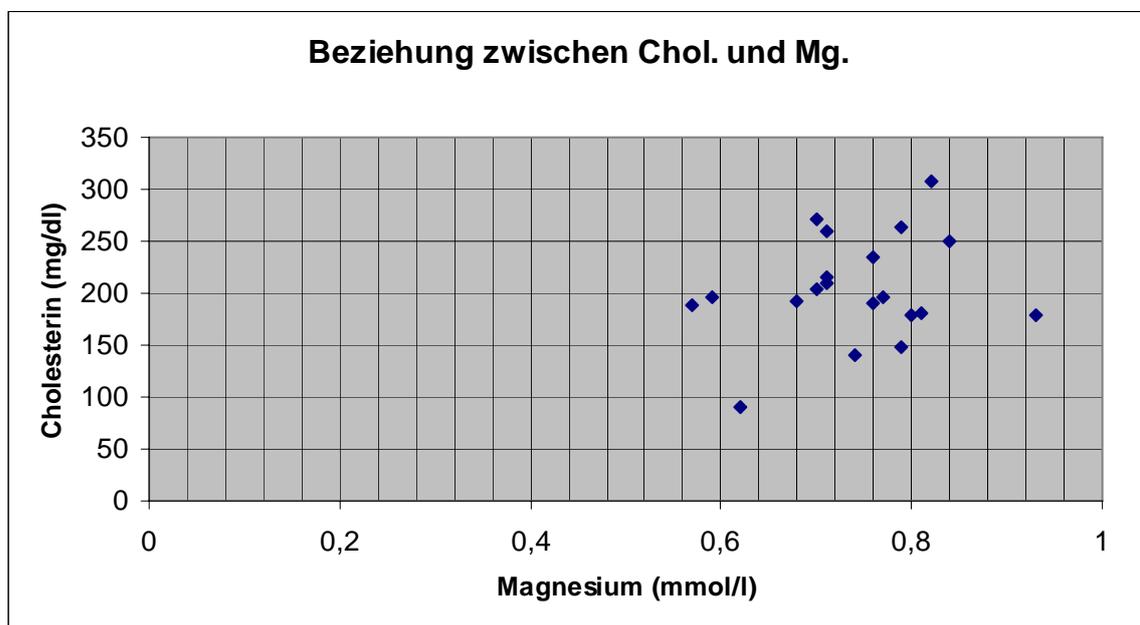
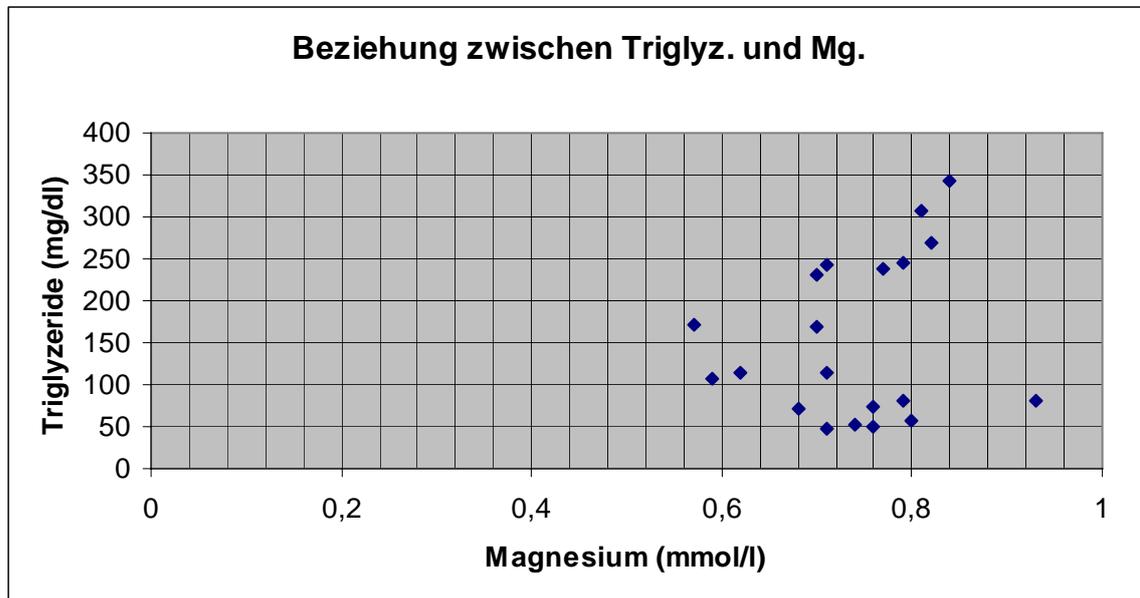


Abbildung 9. Verhältnis zwischen Triglyzeriden und Mg.-Spiegeln im Plasma.



Auch in dieser Untergruppe ist keine signifikante Korrelation zwischen Magnesium – Spiegeln im Plasma und Lipidwerten feststellbar.

3.4 Untergruppe mit einem Pulsdruck < 50.

Der Magnesium – Spiegel im Plasma beträgt bei Patienten mit Metabolischem Syndrom 0,76 mmol/l, bei Patienten mit unauffälligen Lipidwerten 0,88 mmol/l (Tab. 8).

Tab.8. Untergruppe mit einem Pulsdruck < 50.

	Pat. mit Metab. Syndrom	Pat. ohne Metab. Syndrom	Normbereich
Alter	51,2 ± 12,07	43,2 ± 12,3	
F/M	7/3	8/2	
Systol. Blutdruck (mmHg)	153,5 ± 8,08	147 ± 2,45	
Diastol. Blutdruck (mmHg.)	79,5 ± 9,34	99,5 ± 4,15	
Cholesterin (mg/dl)	238 ± 97,3	197,8 ± 27,15	> 220
Triglyzeride (mg/dl)	221 ± 83,2	94,8 ± 36,71	> 200
Magnesium (mmol/l)	0,76 ± 0,05	0,88 ± 0,067	0,7-1.1

Die Abbildung 10 und Abbildung 11 stellen eine Gegenüberstellung Mg.-Spiegel und Cholesterin bzw. Triglyzeride dar.

Abbildung 10. Beziehung zwischen Cholesterin und Mg.-Spiegeln im Plasma.

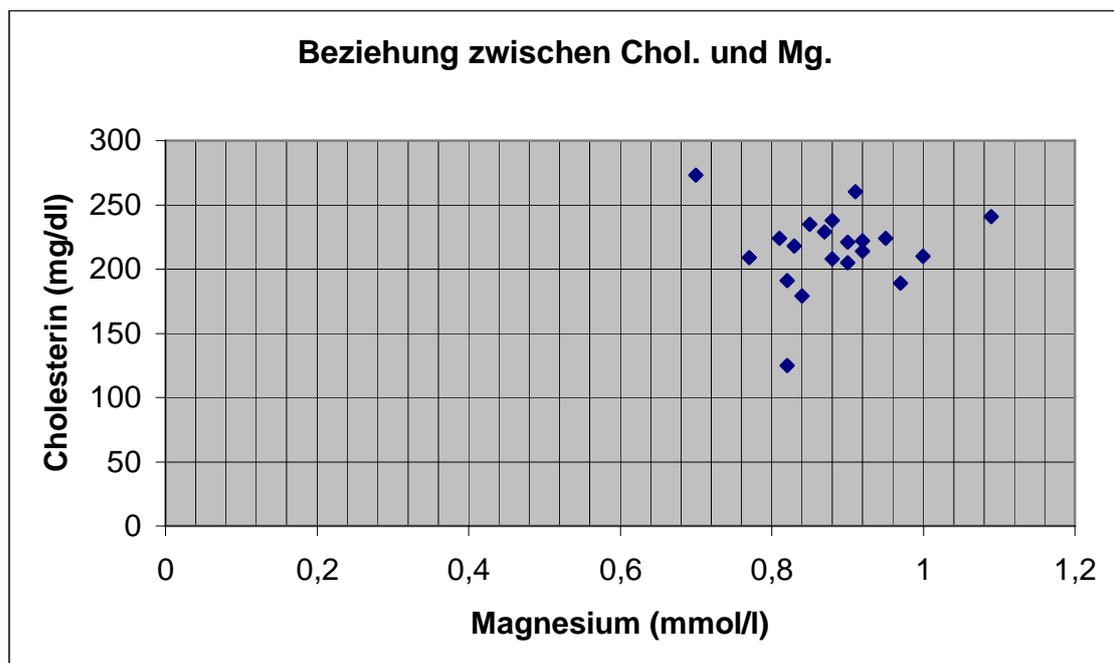
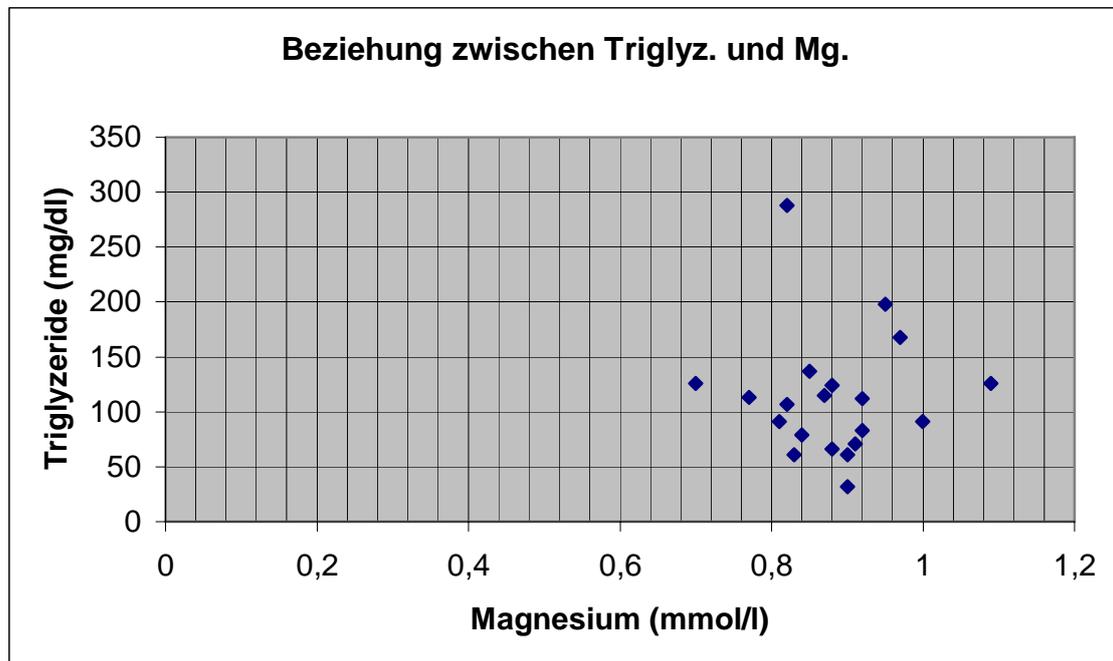


Abbildung 11. Beziehung zwischen Triglyzeriden und Mg.-Spiegeln im Plasma.

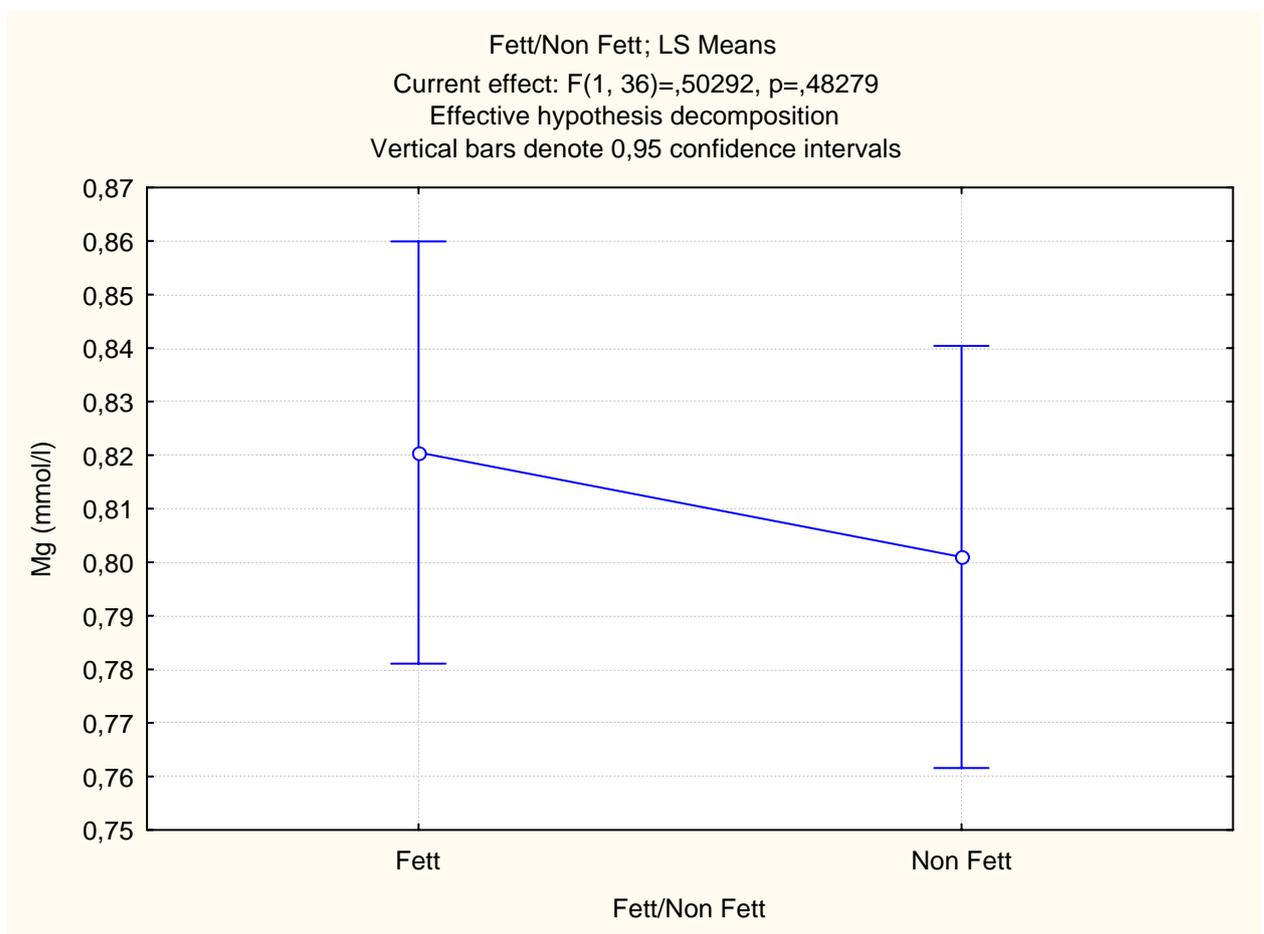


Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Mg.-Spiegeln im Plasma und Lipidwerten beobachtet werden.

3.5 Korrelation zwischen Plasmamagnesium – Spiegeln, Lipidwerten und Pulsdruck.

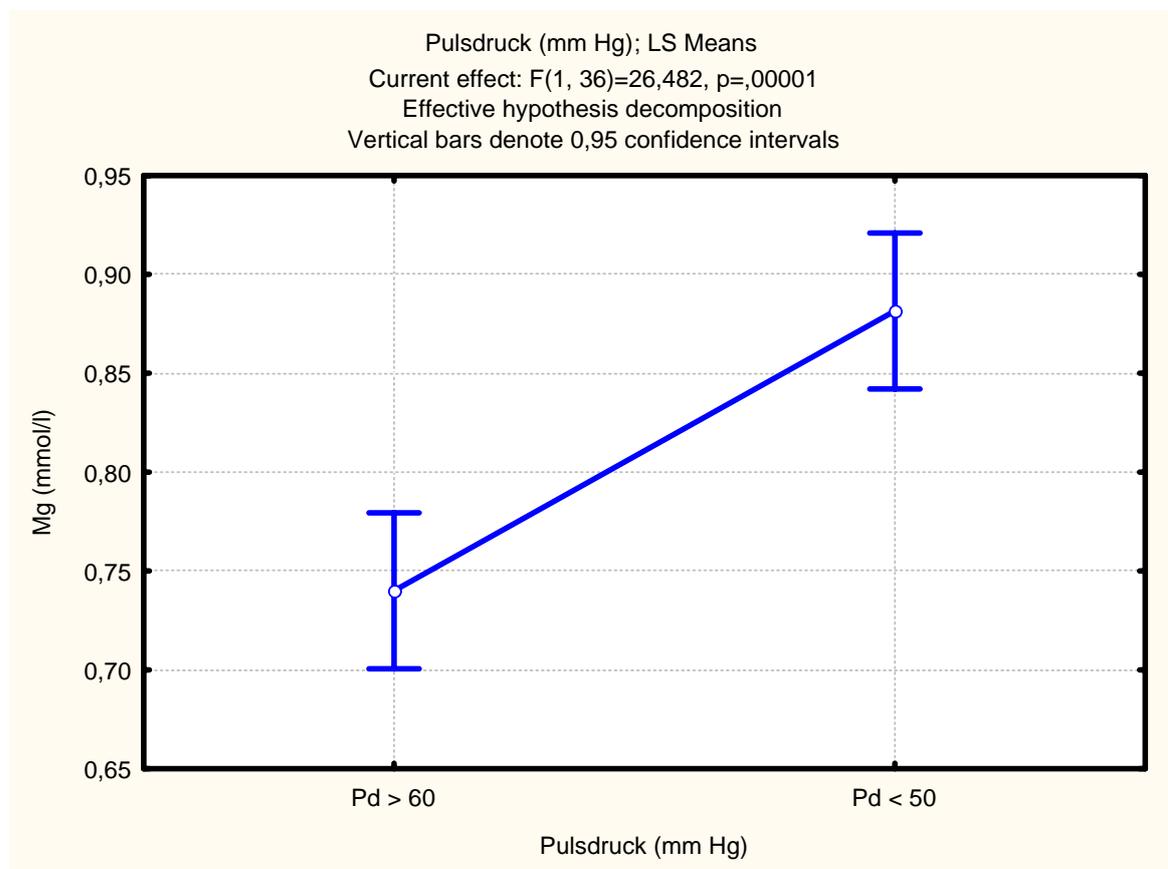
Abbildung 12 zeigt die Plasmamagnesium – Konzentration in der Fettgruppe ($0,82 \pm 0,1$ mg/dl) und in der Non Fettgruppe ($0,80 \pm 0,1$ mg/dl).

Abbildung 12. Die Plasmamagnesium – Konzentration in der Fettgruppe und in der Non Fettgruppe.



In der Abbildung 13 sind die Plasma-magnesium – Konzentration in der Gruppe mit Pulsdruck > 60 ($0,88 \pm 0,07$ mmol/l) und in der Gruppe mit Pulsdruck < 50 ($0,719 \pm 0,1$ mmol/l) abgebildet.

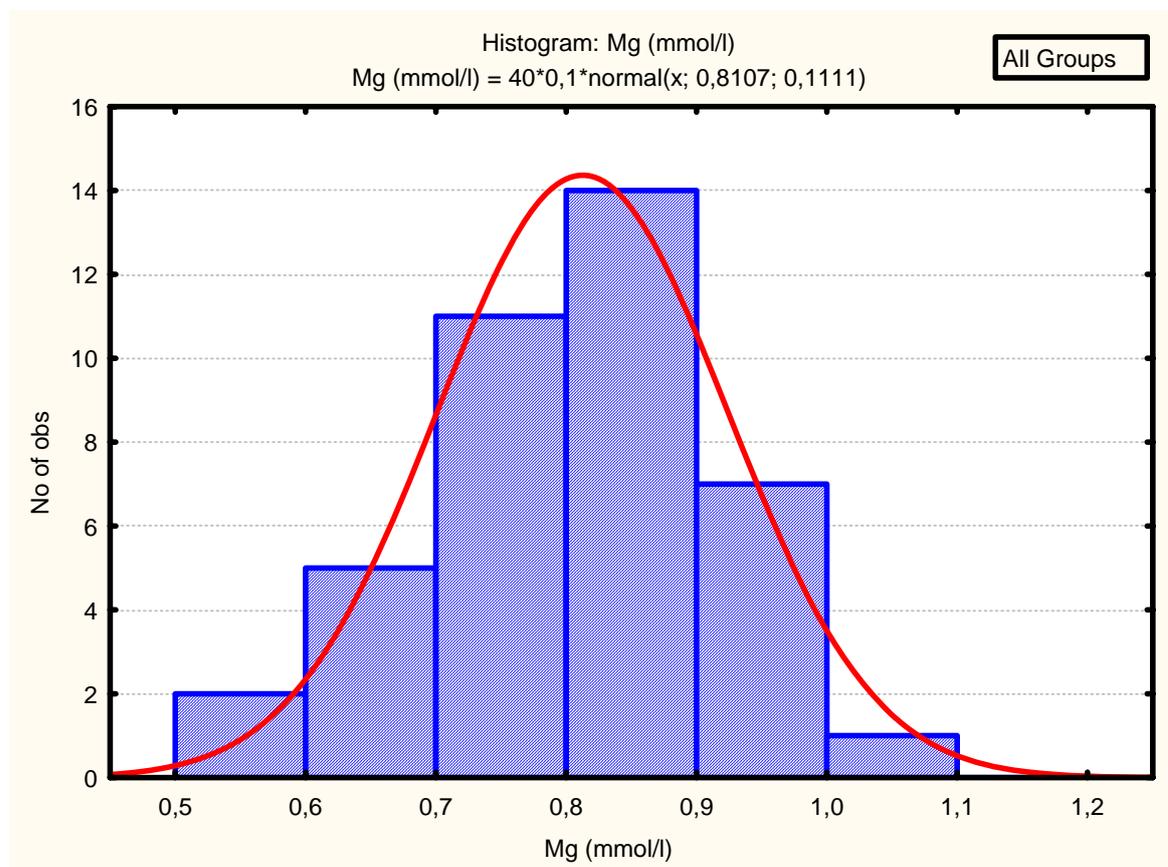
Abbildung 13. Die Plasmamagnesium – Konzentration in der Gruppe mit Pulsdruck > 60 und in der Gruppe mit Pulsdruck < 50.



Die Ergebnisse wurden nach Bonferroni post hoc Test überprüft:

	Fett/Non Fett	Pulsdruck (mm Hg)	{1}	{2}	{3}	{4}
1	Fett	Pd > 60		0,024980	1,000000	0,020352
2	Fett	Pd < 50	0,024980		0,001199	1,000000
3	Non Fett	Pd > 60	1,000000	0,001199		0,000955
4	Non Fett	Pd < 50	0,020352	1,000000	0,000955	

Als einen Beweis für wissenschaftlich begründete Verwendung von Anova in unserer Arbeit zeigt das dargestellte Histogramm eine normale Magnesium-Konzentrations-Verteilung.



Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde mit folgender Gleichung ermittelt:

$$r = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_i (y_i - \bar{y})^2}}$$

Die Korrelationskoeffizienten

für die Untergruppe mit Metabolischem Syndrom:

	Mg : Pulsdruck	Mg : Cholesterin	Mg : Triglyzeride
r	-0,737	-0,045	-0,209

für die Untergruppe ohne Metabolisches Syndrom:

	Mg : Pulsdruck	Mg : Cholesterin	Mg : Triglyzeride
r	-0,73	0,349	-0,12

In allen Untergruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, Lipidwerten konnte man eine signifikante indirekte Korrelation zwischen dem Mg -Spiegel und dem Pulsdruck ($r = -0,737$ in der Untergruppe mit Metabolisches Syndrom und $r = -0,73$ in der Untergruppe ohne Metabolisches Syndrom) feststellen, d.h. niedriger Magnesium-Spiegel im Plasma signifikant in der Gruppe mit Pulsdruck > 60 und unauffälliger Magnesium-Spiegel im Plasma in der Gruppe mit Pulsdruck < 50 .

Sowohl in der Untergruppe mit erhöhten als auch mit unauffälligen Lipidwerten wurde keine signifikante Korrelationen, jeweils $r = -0,045$ und $r = -0,209$ in der Untergruppe mit Metabolischem Syndrom und $r = 0,39$ und $r = -0,12$ in der Untergruppe ohne Metabolisches Syndrom zwischen dem Plasmamagnesium – Spiegeln und den Lipidwerten beobachtet.

4. Diskussion.

In der Literatur ist die Ansicht weit verbreitet, dass die Plasma/Serum-Magnesium-Bestimmung wegen der fehlenden Spezifität normaler Werte für einen normalen Gesamtkörper-Magnesium- Bestand für die Praxis und entsprechender Abschätzung möglicher Risikofaktoren wenig nützlich sei [Holtmeier HJ. Magnesium und Calcium Analytik, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik. WVG Stuttgart, 1995].

Unsere Erkenntnisse über den Magnesium - Metabolismus im menschlichen Körper sind nicht vollständig geklärt. Trotzdem kann man über die Prozesse der Magnesium-Homöostase, die in unterschiedlichen Zellen untersucht wurden, voraussichtlich eine sehr explizite Regulation annehmen. Diese beinhaltet neben den aufnehmenden und ausscheidenden Organen auf zellulärer Ebene insbesondere Transportprozesse über die Zellmembranen, aber auch eine Redistribution innerhalb der Zelle, welche sich entweder aus veränderten, intrazellulären Bindungen oder durch Aufnahme bzw. Freisetzung aus intrazellulären Organellen und Kompartimenten ergibt [Flatman 1984; Quamme et al. 1993; Romani und Scarpa 1992; Zhang et al. 1992A].

Es wurde bis jetzt angenommen, dass ein Magnesium - Defizit, z.B. durch eine verminderte Magnesium - Aufnahme und die dargestellten Kompensationsmechanismen nicht ausreichend erscheint, um die Reduzierung der plasmatischen oder membranösen (und intrazellulären) Magnesium-Konzentrationen zu erklären.

Magnesium ist ein wichtiges Kation im menschlichen Organismus [Flatmann 1984] und hat Bedeutung bei der Beeinflussung oder Kontrolle des vasomotorischen Tonus und der vaskulären Aktivität [Altura und Altura 1981]. Außerdem wird Magnesium als Co-Faktor für viele Zellfunktionen und

enzymatische Reaktionen, wie auch für transmembranöse Ionenbewegungen, benötigt [Günther 1981; Flatman 1991].

Der Einfluss einer Hypomagnesiumämie auf die Entstehung der essentiellen Hypertonie bzw. des metabolischen Syndroms wird diskutiert.

Bisherige Untersuchungen sowohl an gesunden Patienten wie auch an essentiell hypertensiven Patienten mit dem Ziel, mögliche Korrelationen zwischen Magnesium- Konzentration und Blutdruckwerten zu eruieren, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

In einer Studie wurden bei 40 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 der Magnesium – Spiegel und die Lipidwerte bestimmt und anschließend innerhalb von 12 Wochen 600 mg. Magnesium oral substituiert. Die Autoren beschreiben eine Hypomagnesiämie bei zuckerkranken Menschen und einen vorteilhaften Effekt auf das Lipidprofil aber ohne positiven Effekt auf das Blutglukoseniveaus [Lal J et.al., J Assoc Physicians India. 2003 Jan; 51:37-42].

Edgar R. von der John Hopkins Universität in Baltimore im US-Staat Maryland und seine Kollegen haben die gesamte englischsprachige Literatur zu diesem Thema durchforstet und sind auf 20 randomisierte Studien mit insgesamt 1220 Teilnehmern gestoßen. Die Analyse ergab einen dosis-abhängigen blutdrucksenkenden Effekt von oral aufgenommenem Magnesium, vor allem bei Dosen zwischen 20 und 40 mmol pro Tag, entsprechend etwa 486 und 927 mg. Pro 10 mmol (243 mg) sank der systolische Blutdruck um durchschnittlich 4,3 mmHg und der diastolische Blutdruck um 2,3 mmHg. Bei Dosen zwischen 10 und 15 mmol pro Tag seien keine signifikanten Effekte zu erwarten. Auch müsse bei den verschiedenen Applikationsformen mit unterschiedlichen Resorptionsraten und unterschiedlicher Bioverfügbarkeit gerechnet werden.

Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F postulieren, dass die orale Magnesiumsupplementierung die Insulinwirkung und die Stoffwechselkontrolle

bei Typ 2 Diabetikern verbessert. Die Studie zeigt den deutlichen Nutzen einer oralen Magnesiumsupplementierung als Begleittherapie von Typ 2 Diabetikern, die mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe behandelt werden und erniedrigte Serum-Magnesiumspiegel aufweisen. Es kommt zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Magnesiumspiegels; die Insulinsensitivität und die Kontrolle des diabetischen Stoffwechsels werden verbessert. Die vorliegende Studie bestätigt frühere Untersuchungen in denen bereits die wesentliche Bedeutung von Magnesium für die insulinvermittelte Glucoseaufnahme in die Zelle gezeigt wurde.

Eine signifikante Korrelation zwischen intrazellulärer Mg^{++} -Konzentration und primärem Hypertonus beschreiben Kisters und Mitarbeiter. Es wurde Magnesium in Lymphozyten sowie im Plasma mittels Atom - Absorptionsspektroskopie, untersucht. Bei Patienten mit Hypertonus im Vergleich zur normotensiven Gruppe zeigte sich ein signifikant niedriger Magnesium – Spiegel in Lymphozyten : $0,07 \pm 0,05$ mmol/g versus $0,11 \pm 0,05$ mmol/g bei fast gleicher Magnesium – Konzentration im Plasma [Kisters et al. 1997].

Kisters und Mitarbeiter diskutieren auch über einen denkbaren veränderten magnesiumabhängigen Phosphatmetabolismus bei arteriellem Hypertonus. Die Autoren beschreiben einen zellulären Magnesium- Verlust bzw. einen Verlust an Phosphatverbindungen wie Mg - ATP und Kreatinphosphat in glatten Gefäßmuskelzellen, der besonders bei hypertensiven Organismen ausgeprägt ist. Es zeigten sich deutlich erniedrigte Magnesium - und Phosphat – Spiegel intrazellulär in glatten Gefäßmuskelzellen bei hypertensiven Ratten und ein veränderter ATP- ase Metabolismus. Es wird vermutet, dass nicht nur ein Membrandefekt, sondern vor allem ein Magnesium- Defizit eine wichtige Rolle spielt. Die Autoren erwägen, dass der Anstieg der ATP- Synthetase- Aktivität mit den niedrigen Phosphat- und Magnesium- Konzentrationen in glatten Gefäßmuskelzellen zusammenhängt. Man kann vermuten, dass die eingeschränkte Funktion von ATP- asen sowie Phosphatspeichern und ein Magnesiummangel die Veränderungen in der Regulation des glatten

Gefäßmuskeltonus und endotheliale Dysfunktionen verursacht [Kisters et al. 2000].

Bei sowohl gesunden als auch praeklamptisch erkrankten Schwangeren spielt ein intrazellulärer Magnesiummangel eine Rolle. [Kisters et al. 1990].

Ebenso postulierten Matuura et al. eine inverse Korrelation zwischen der intraerythrozytären- und der Magnesium - Konzentration im Serum und dem Blutdruck bei der spontan hypertensiven Ratte [Matuura et al. 1987; Petersen et al. 1977; Resnick et al. 1984]. Resnick und Mitarbeiter beschreiben pathophysiologische Zusammenhänge zwischen einem intrazellulären Magnesium- Mangel und dem Entstehen des arteriellen Hypertonus [Resnick et al. 1984].

Auch die Arbeitsgruppe um Kjeldsen et al entdeckte eine Korrelation von intraerythrozytärer Magnesium- Konzentration mit der Höhe des Blutdrucks [Kjeldsen et al. 1990].

Aufgrund unserer durchgeführten Untersuchungen kann man eine Korrelation zwischen den Plasma-Mg Spiegel und dem Pulsdruck ermitteln. In allen Untergruppen, unabhängig von Alter, Geschlecht, Lipidwerten, besteht ein statistisch signifikant Zusammenhang zwischen niedrigem Magnesium-Spiegel im Plasma und erhöhtem Pulsdruck.

Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von erhöhten Lipidwerten und erniedrigten Magnesium- Konzentrationen konnte in der hier vorliegenden Untersuchung keine Korrelation gefunden werden. Sowohl in der Untergruppe mit erhöhten als auch mit unauffälligen Lipidwerten wurde keine signifikante Korrelation zwischen Plasma Magnesium – Spiegeln und den Lipidwerten festgestellt.

Ob eine höhere Aufnahme von Magnesium den Pulsdruck und entsprechend die kardiovaskuläre Mortalität signifikant reduziert, werden weitere notwendige Studien zur Thematisierung und Klärung dieser Fragen in Zukunft zeigen müssen.

5. Zusammenfassung.

Eine Reihe von Studien belegt die gute Korrelation des Pulsdrucks mit Surrogatendpunkten der kardiovaskulären Mortalität wie der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie oder einer Herzinsuffizienz. Die wegweisende Antwort auf die Frage zur Bedeutung des Pulsdrucks geben die Daten der Framingham Heart Study, die zeigen, dass bei Personen unter 50 Jahren zwar der diastolische Blutdruck das kardiovaskuläre Risiko am besten vorhersagt, bei Personen über 60 Jahren aber der Pulsdruck (unabhängig vom systolischen Blutdruck!). Bei jüngeren Personen stellt der erhöhte periphere Widerstand (erhöht den diastolischen Blutdruck) das pathophysiologische Korrelat der Hypertonie dar, bei älteren die Steifigkeit der großen Gefäße. Es kommt zu einer Störung der Windkesselfunktion und, dadurch bedingt, zum erhöhten Pulsdruck und systolischen Blutdruck.

Zahlreiche epidemiologische Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen einem Magnesiummangel der Entwicklung einer Hypertonie und kardiovaskulären Morbidität und Mortalität beim Menschen hin.

Magnesium ist für den lebenden Organismus ein essentieller Mineralstoff, der in ausreichenden Mengen zugeführt werden muss.

Als primären Effekt eines Magnesiummangels beobachtet man eine Reduktion von Enzymaktivitäten mit Schrittmacheraufgaben bei den Stoffwechselwegen der Energieproduktion. Die beeinträchtigte Energieproduktion wirkt sich auf die Membranfunktion, die intrazelluläre Kalzium-Konzentration, Elektrolytgradienten, die Bildung von sekundären Botenstoffen und auf Synthesaufgaben der Zelle, aus. Daraus resultieren Konsequenzen für die Funktion der Organe und das Ausmaß der Reaktion des menschlichen Körpers auf äußeren und inneren Stress. Im Krankheitszustand begrenzt der eingeschränkte Energiestatus die Prognose des Patienten und verstärkt klinische

Zeichen der Krankheit, wie z.B. Arrhythmien, Hypertonie, Präeklampsie, allergische Reaktionen und andere. Der Einfluss einer Hypomagnesiämie auf die Entstehung der essentiellen Hypertonie bzw. des Metabolischen Syndroms wird bekanntlich diskutiert.

Neben den Daten, die auf eine pathologische Bedeutung eines Magnesiummangels bei der Entwicklung der Hypertonie hinweisen, stellen die Ergebnisse von Altura und Mitarbeitern die Beteiligung von Magnesium in der Regulation von Gefäßvolumengröße und Gefäßtonus und damit des anatomischen Korrelates des peripheren Widerstands und des Blutdrucks dar. Magnesium kann also glatte, vaskuläre Muskelzellen und damit den vaskulären Tonus, schließlich den Blutdruck beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Plasma Magnesium - Spiegel bei unbehandelten Patienten mit essentiellen Hypertonus mit oder ohne Metabolisches Syndrom.

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Plasma -Magnesium Spiegel und erhöhten Pulsdruck ermitteln. Es wurde bei 20 Patienten mit einem Pulsdruck > 60 und 20 Patienten mit einem Pulsdruck < 50 die Magnesium Konzentration im Plasma untersucht. In jeder Gruppe befanden sich 10 Patienten mit erhöhten Cholesterin- bzw. Triglyzeridespiegel im Serum und 10 Patienten mit unauffälligen Lipidwerten. In allen Untergruppen, unabhängig von Alter, Geschlecht, Lipidwerten, konnte man eine signifikante Korrelation zwischen Magnesium - Spiegeln und dem Pulsdruck feststellen, d.h. niedrige Magnesium-Spiegel im Serum korrelieren mit einem erhöhten Pulsdruck ($p < 0,05$).

Des weiteren wurde die Frage um eine mögliche Korrelation zwischen Plasma Magnesium – Konzentration und Lipidwerten diskutiert; diese Korrelationen fielen jedoch negativ aus.

Möglicherweise reflektieren diese Ergebnisse auch eine zugrunde liegende Störung im Magnesium – Metabolismus im Sinne eines zellulären Magnesium – Membrantransport Defekts, der eine Rolle in der Pathogenese der Vasokonstriktion und des erhöhten Pulsdruckes spielt. Bezüglich einer Substitution, bzw. Verbesserung des Magnesium – Transportes über die Zellmembran und Reduzierung des Pulsdruckes und entsprechend der kardiovaskulären Mortalität, werden weitere Studien zur Thematisierung und Klärung dieser Fragen in der Zukunft benötigt.

6. Literaturverzeichnis.

1. Aikawa JK (1981) Magnesium: Its biologic significance. CRC Press Inc., Boca Raton
2. Altura BM, Altura BT (1981) Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular diseases. Fed Proc 40: 2672 - 2679
3. Altura BM, Altura BT, Carella A (1983) Magnesium deficiency – induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation. Science 221: 376 - 378
4. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Gunther T (1984) Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium - deficient diets and microcirculatory changes in situ. Science 223: 1315 - 1317
5. Altura BM, Zhang A, Altura BT (1993) Magnesium, hypertensive vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca²⁺ and Mg²⁺ and vascular contractility. Miner Electrolyte Metab 19: 323 - 336
6. Altura BM, Altura BT (1996) Role of magnesium in pathophysiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes. Scand J Clin Lab Invest 56(8224): 211 - 234
7. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, et al. (1996) Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. Hypertension 27(5):1065 - 1072

8. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, MacGregor GA (1985) Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study.

Br Med J 291:235 - 238

9. Classen HG, Nowitzki S (1990) Die klinische Bedeutung von Magnesium.

Vortsch. Med. 10: 198 - 200

10. Cefaratti C, Romani A, Scarpa A (1998) Characterization of two Mg²⁺ transporters in sealed plasma membrane vesicles from rat liver.

Am J Physiol 275: C995 - 1008

11. Cutler JA; Follmann D; Elliott P; Suh I (1991) An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure.

Hypertension;17(suppl 1):I27 –I33

12. DGE - Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr.

Umschau Verlag, Frankfurt a.M., 5. überarb. Auflg.

13. Dorup I, Skajaa K, Clausen T, Kjeldsen K (1988) Reduced concentrations of potassium, magnesium and sodium – potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics.

Br Med J 296: 455 – 458

14. Durlach J (1988) Magnesium in clinical practice.

John Libbey, London Paris

15. Dyckner T, Wester PO (1983) Effect of magnesium on blood pressure.

Br MedJ 286: 1847- 1849

16. Dyckner T, Wester PO; Widman L; (1988) Effects of peroral magnesium on plasma and skeletal muscle electrolytes in patients on long-term diuretic therapy. *Int J Cardiol* 19(1): 81 - 87
17. Ferrara LA, Iannuzzi R, Castaldo A, Iannuzzi A, Dello Russo A, Mancini M (1992) Long term magnesium supplementation in essential hypertension. *Cardiology* 81:25 - 33
18. Flatman PW (1984) Magnesium transport across cell membranes. *J Membr Biol* 80: 1 - 14
19. Flatman PW (1991) Mechanisms of magnesium transport. *Annu Rev Physiol* 53: 259 - 271
20. Golf SW (1993) Biochemistry of magnesium in man. In: Golf SW, Dralle D, Vecchiet L (eds) *Magnesium 1993*. John Libbey, London, pp 31 - 41
21. Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV (1960) Gastrointestinal absorption and excretion of Mg²⁸ in man. *Metabolism* 9 (5): 646 - 659
22. Günther T (1981) Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Magnesium - Bull* 1a: 91 - 101
Am J Obstet Gynecol 151: 958 - 966
23. Holtmeier HJ. *Magnesium und Calcium Analytik, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik*. WVG Stuttgart, 1995.
24. Holtmeier HJ (1995) Das Magnesiummangelsyndrom beim Menschen. In: Holtmeier HJ (Hrsg) *Magnesium und Calcium*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 3 - 25

25. Kario K, et al. (2004) Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients.
Am J Hypertens. May;17(5 Pt 1):439 - 450

26. Kisters K, Niedner W, Fafera I, Ziedk W (1990) Plasma and intracellular Mg concentrations in preeclampsia.
J Hypertens 8: 303 - 306

27. Kisters K, Krefting ER, Hausberg M, Kohnert KD, Honig A, Bettin D (2000) Importance of decreased intracellular phosphate and magnesium concentrations and reduced ATPase activities in spontaneously hypertensive rats.
Magnes Res 13 (3): 183 - 188

28. Kisters, K., M. Tepel, C. Spieker, K.H. Dietl, M. Barenbrock, K.H. Rahn, W. Zidek (1997) Decreased cellular Mg⁺⁺ concentrations in a subgroup of hypertensives - cell models for the pathogenesis of primary hypertension.
Journal of Human Hypertension 11: 367 - 372

29. Kisters, K., E.R. Krefting, C. Spieker, W. Zidek, K.H. Dietl, M. Barenbrock, K.H. Rahn (1998) Increased Na⁺ and decreased Mg⁺⁺ intracellular concentrations in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats.
Clinical Science 95 (5): 583 - 587

30. Kisters, K., M. Tepel, C. Spieker, W. Zidek, M. Barenbrock, F. Tokmak, M. Kosch, M. Hausberg, K.H. Rahn (1998) Decreased membrane Mg⁺⁺ concentrations in a subgroup of hypertensives - membrane model for the pathogenesis of primary hypertension.
American Journal of Hypertension 11: 1390 - 1393

31. Kisters, K., Schaefer R.M., Kosch M. (1999) Bedeutung eines intakten Magnesiumhaushaltes.
Der Urologe (A) 39:64 - 70
32. Kosch, M., Hausberg M., Louwen F., Barenbrock M., Rahn K.H., Kisters K. (2000) Alterations of plasma calcium and intracellular and membrane calcium in erythrocytes of patients with pre-eclampsia.
J. Hum. Hypertens. 14(5): 333
33. Kjeldsen SE, Sejersted OM, Frederichsen P, Leren P, Hide IK (1990) Increased erythrocyte magnesium in never treated essential hypertension.
Am J Hypertens 3: 573 - 575
34. Landin WE, Kendall FM, Tansy MF (1979) Metabolic performance and gastrointestinal function in magnesium deficient rats.
J Pharm Sci 68 (8): 978 – 983
- 35- Law MR, Frost CD, Wald NJ. (1991) By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III. Analysis of data from trials of salt reduction.
BMJ 302: 819 - 824
36. Laurant P und Touyz RM (2000) Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension .
J Hypertens 2000 Sep;18(9): 1177
37. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: (1995) Pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;. p. 465
38. Lal J et al. (2003) Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type 2 diabetes mellitus
J Assoc Physicians India. 51:37 - 42.

39. Matuura T, Kohno M, Kanayama Y, Yasunari K, Murakawa K, Takeda T, Ishimori K, Morishima I, Yonezawa T (1987) Decreased intracellular free magnesium in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats.
Biochem Biophys Res Commun 143: 1012 - 1017
40. Motoyama T, Sano H, Fukuzaki H (1989) Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension.
Hypertension 13: 227 – 232
41. Ng LL, Davies JE, Ameen M (1992) Intracellular free magnesium levels in vascular smooth and striated muscle cells of the spontaneously hypertensive rat.
Metabolismus 41(7): 772 - 777
42. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK, Eckfeldt JH, Szklo M. (1999) Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.
Ann Epidemiol.;9(3): pp.159 - 165.
43. Petersen B, Schroll M, Christiansen C, Transbol I (1977) Serum and erythrocyte magnesium in normal elderly danish people.
Acta Med Scand 201: 31 - 34
44. Quamme GA, Dirks JH (1986) The physiology of renal magnesium handling.
Renal Physiol 9: 257 - 269
45. Quamme GA, Dai LJ, Rabkin SW (1993) Dynamics of intracellular free Mg²⁺ changes in a vascular smooth muscle cell line.
Am J Physiol 265: H281 - H288

46. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F (2003) Oral Magnesium Supplementation Improves Insulin Sensitivity and Metabolic Control in Type 2 Diabetic Subjects: A randomized, double blind controlled trial.

Diabetes Care 2003 Apr; 26(4):1147

47. Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH (1984) Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertensives: relation to blood pressure and serum divalent cations.

Proc Natl Acad Sci USA 81:6511 - 6515

48. Romani A, Scarpa A (1992) Regulation of cell magnesium. Arch Biochim Biophys 298: 1 – 12
Royston E, Armstrong S (1989) Causes of maternal death.

In: Preventing maternal deaths. World Health Organization (WHO), Geneva, pp 75 - 106

49. Sacks FM et al. (1998) Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial.

Circulation 97(15): 1446

50. Schroeder HA (1966) Municipal drinking water and cardiovascular death rates.

J Am Med Assoc 95: 125 - 129

51. Schroeder HA, Nason AP, Tipton IH (1969) Essential metals in man: magnesium.

J Chronic Dis 21: 815 - 841

52. Seelig MS, Berger AR (1974) Range of normal serum magnesium values.

N Engl J Med 290: 974 - 975

53. Seelig MS (1980) Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease.

Plenum Press, New York

54. Seelig MS (1986) Nutritional status and requirements of magnesium. Mag.-Bull. 8: 170 - 185

55. Tillmann DM, Semple PF (1988) Calcium and magnesium in essential hypertension.

Clin Sci 75:395 - 402

56. TOHP The Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group (1992) The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the trials of hypertension prevention, phase I.

JAMA 267: 1213 - 1220

57. Touyz RM, Milne FJ, Seftel HC, Reinach SG (1987) Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents.

S Afr Med J 72:377 - 381

58. Touyz RM, Milne FJ, Reinach SG (1993) Altered calcium binding to erythrocyte membranes in essential hypertension: relation to magnesium.

J Hum Hypertens 7: 59 - 64

59. Touyz RM, Schiffrin EL (1999) Activation of the Na⁺- H⁺ exchanger modulates Angiotensin II-stimulated Na⁺- dependent Mg²⁺ transport in vascular smooth muscle cells in genetic Hypertension.

Hypertension 34: 442 – 449

60. Wacker WE, Parisi AF (1968) Magnesium metabolism.
N Engl J Med 278 (12,13,14): 658 - 663, 712 - 717, 772 - 776
61. WHO (1999) International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension.
J Hypertens 17: 151 - 183
62. Widman L, Wester PO, Stegmayr BK, Wirell M (1993) The dose – dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double blind placebo controlled cross - over study.
Am J Hypertens 6: 41 - 45
63. Woods KJ, Walmsley D, Heagerty AM, Turner DL, Lian LY (1988) ³¹P nuclear magnetic resonance measurement of free erythrocyte magnesium concentration in man and its relation to blood pressure.
Clin Sci 74:513 - 517
64. Yamamoto ME., et al. (1995) Lack of blood pressure effect with calcium and magnesium supplementation with adults with high-normal blood pressure results from phase I of the Trials of Hypertension and Prevention (TOHP).
Ann Epidem, 1995;5:96 - 107
65. Zhang A, Cheng TPO, Altura BT, Altura BM (1992A) Extracellular magnesium regulates intracellular free Mg²⁺ in vascular smooth muscle cells.
Pflügers Arch 421:391 -393
66. Zhang A, Cheng TPO, Altura BM (1992B) Magnesium regulates intracellular free ionized calcium concentration and cell geometry in vascular smooth muscle cells.
Biochim Biophys Acta 1134: 25 – 29

67. Zhang GH, Melvin JE (1996) Na dependent release of Mg²⁺⁺ from an intracellular pool in rat sublingual mucous acini.

J Biol Chem 271: 29067 - 29072

68. Zidek W, Krefting ER, Kisters K, Spieker C, Rahn KH (1989) Electronprobe X-ray microanalysis of sodium ion content in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive and normotensive rats.

J Hypertens 7:S 150 - 151

69. Zidek W, Zumkley H (1990) Magnesiumstoffwechsel. Hyper- und Hypomagnesiämie

In: Zidek W, Zumkley H (Hrsg) Elektrolytfibel. Fischer, Stuttgart New York, S 172 - 183

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
ATPase	Adenosin- Triphosphatase
Ca ²⁺ - TPase	Kalziumionen- Adenosin-Triphosphatase
EDRF	endothelium- derived relaxing factor(s)
ed(s).	Herausgeber
Mg- ATP	Magnesium- Adenosin- Triphosphat
Mg ²⁺ - Tpase	Magnesium- Adenosin- Triphosphatase
mM	milli Mol
m.p.	membranäres Protein
NMR	Magnet Resonanz Tomographie
NO	Stickstoffmonoxid
PG ₂	Prostaglandin 2
s.d.	standard deviation / Standard Abweichung
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
vs.	versus
5-HAT	5 - Hydroxytryptamin

8. Danksagung.

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei Herrn Prof. Dr. med. K. Kisters für das Überlassen des Themas dieser Arbeit, für seine exzellente Betreuung sowie vielfältige Unterstützung und seine nie enden wollende Geduld.

Des weiteren gilt mein herzlicher Dank Arzthelferinnen Frau Steinkaul und Frau Borzevskie für die freundschaftliche Atmosphäre und den Teamgeist.

Ein besonderen Dank der Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Dr. Stein und Kollegen im Mönchengladbach für die reibungslose Zusammenarbeit.

Ohne die Unterstützung meiner Familie besonderes meines Bruders Michael wäre eine Dissertation in dieser Form sicher nicht möglich gewesen. Auch natürlich meiner Frau Angelika, die viel Verständnis für eine aufwendige Doktorarbeit zeigte und mich trotzdem dabei bestmöglich unterstützte, gilt mein liebster und persönlichster Dank.

