

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

**Plasma-Magnesium-Status bei der Langzeittherapie
der essentiellen Hypertonie mit
Angiotensin-II-Antagonisten (Follow-Up Studie)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Rempel, Viktor

aus Saran/Kasachstan

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

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

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.07.2007

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

Referent: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
Koreferent: Prof. Dr. med. K. Kisters

Zusammenfassung

Plasma-Magnesium-Status bei der Langzeittherapie der essentiellen Hypertonie
mit Angiotensin-II-Antagonisten (Follow-Up Studie)

Rempel

Die arterielle Hypertonie ist der bedeutsamste Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie einer der wichtigsten Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit und Nierenerkrankungen in den Industrienationen.

Nur auf der Grundlage einer wirklich effektiven Langzeittherapie der arteriellen Hypertonie kann das Risiko von arteriosklerotisch bedingten Spätkomplikationen signifikant gesenkt werden.

In mehreren Studien konnte man einen Zusammenhang und erhöhte Morbidität zwischen einer Hypomagnesiämie und kardiovaskulären Erkrankungen und arterieller Hypertonie nachweisen und bestätigen. Dies erfordert eine magnesiumneutrale bzw. magnesiumschonende antihypertensive Therapie.

In der vorliegenden Follow-Up Untersuchung (wie bereits in der Primärlarbeit von 2004) über 36 ± 3 Monate konnte bestätigt werden, dass eine antihypertensive Therapie mit verschiedenen AT II-Antagonisten (Sartanen) den Plasma-Magnesiumspiegel nicht signifikant beeinflusst und somit einen neutralen Effekt auf den Magnesiumhaushalt im Rahmen einer antihypertensiven Langzeittherapie hat.

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	7
1.1	Arterielle Hypertonie	7
1.1.1	Definition der arteriellen Hypertonie	7
1.1.2	Epidemiologie	8
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	10
1.1.4	Spätfolgen und Risikoeinschätzung	14
1.1.5	Diagnostik	16
1.1.6	Klinischer Verlauf der Hypertonie	17
1.1.7	Therapie	18
1.2	Angiotensin Rezeptor Antagonisten	24
1.2.1	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	24
1.2.2	Sartane	32
1.3	Magnesiumstoffwechsel	42
1.3.1.	Bestand und Verteilung	43
1.3.2.	Resorption	45
1.3.3.	Diagnostik	48
1.3.4.	Hypermagnesiämie	49
1.3.5.	Hypomagnesiämie	53
2.	Patientengut und Methodik	60
2.1.	Klinische Daten	60
2.2.	Methoden	63
2.2.1.	Atomabsorptionsspektroskopie	63
3.	Ergebnisse	70

4.	Diskussion	72
5.	Literaturverzeichnis	78
6.	Lebenslauf	98
7.	Danksagung	99

1. Einleitung

1.1. Arterielle Hypertonie

1.1.1. Definition der arteriellen Hypertonie

Eine Definition und Klassifikation der Hypertonie wurde bekannterweise von verschiedenen nationalen und internationalen Fachgesellschaften vorgenommen. Als Hypertonie wird eine Blutdruckerhöhung von 140/90 mm Hg und darüber definiert. Nach Einteilung der Deutschen Hochdruckliga 2001 werden in der Abb. 1 zusammengefasste Blutdruckbereiche unterschieden.

Definition der Hypertonie

Systolischer Blutdruck von mindestens 140 mmHg
und/oder
Diastolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg

leichte Hypertonie:	140-159 mmHg systolisch / 90-99 mmHg diastolisch
Grenzwerthypertonie:	140-149 mmHg systolisch / 90-94 mmHg diastolisch
mittelschwere Hypertonie:	160-179 mmHg systolisch / 100-109 mmHg diastolisch
schwere Hypertonie:	über 179 mmHg systolisch / über 109 mmHg diastolisch

Abb. 1: Definition der Hypertonie nach Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga 2001

Die Zuordnung in optimale bzw. normale Blutdruckwerte basiert auf großen prospektiven Studien, die belegen, dass die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses bei diesen Blutdruckwerten weitgehend dem normalen Risiko in den meisten industrialisierten Bevölkerungen entspricht. Personen mit ‚noch‘-normalem Blutdruck weisen zwar bereits ein deutlich gesteigertes Risiko gegenüber der Gruppe mit optimalem Blutdruck auf, doch fehlen hier kontrollierte klinische Studien, die die Effektivität einer Therapie belegen. Bei den Hypertonieformen Grad 1 bis 3 und der isolierten systolischen Hypertonie existieren dagegen Nachweise für die Effektivität einer medikamentösen Intervention. Die Höhe des Blutdrucks allein ist aber nach heutiger Ansicht für die therapeutische Entscheidung nicht mehr ausreichend, weil auch der damit verbundene organprotektive Aspekt der antihypertensiven Therapie eine zunehmende Bedeutung erfährt. Aus ärztlicher Sicht besitzt vor allem ein Blutdruck > 140/90 mm Hg praktische Relevanz, da er Anlass für eine weitere Abklärung, Diagnostik und eventuell für eine Therapie gibt.

1.1.2 Epidemiologie

Bei einer hohen Dunkelziffer ist eine genaue Aussage über die Prävalenz der arteriellen Hypertonie schwer zu treffen. In den westlichen Industrieländern liegt sie insgesamt ca. zwischen 20-25 %, bei den Erwachsenen zwischen 30-40 % und jenseits des 50. Lebensjahres um 50 %. In der Region Augsburg wurde im

Rahmen des WHO-MONICA-Projektes in den Jahren 1984/85, 1989/90, 1994/95 unter anderem eine alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der Hypertonie (systolisch über 160 mm Hg und/oder diastolisch über 90 mm Hg und/oder Einnahme von Antihypertensiva) ermittelt (Margetts et al 1999).

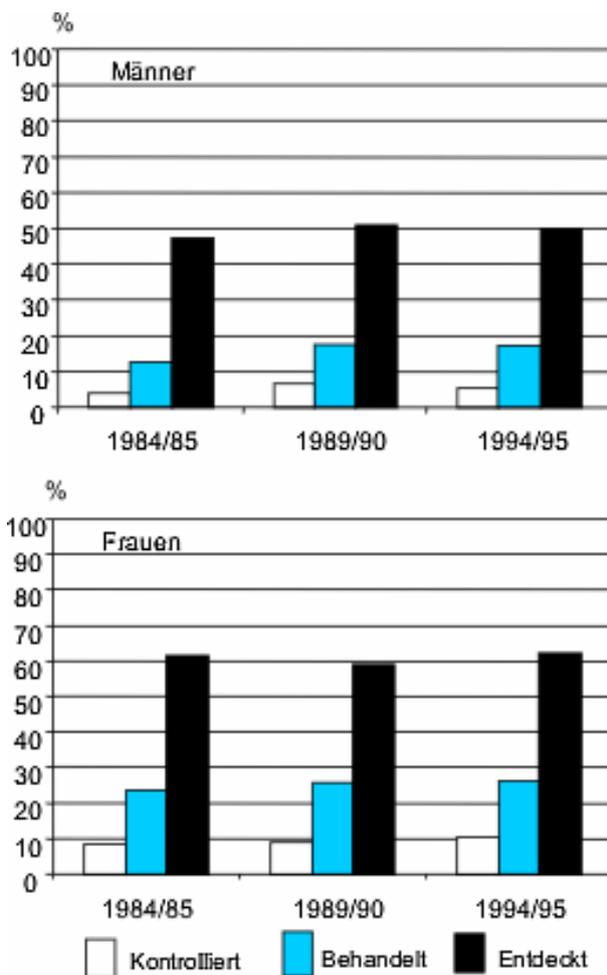


Abb. 2:

Entdeckungs-, Behandlungs- und Kontrollgrad der Hypertonie ($\geq 140/90$ mm Hg oder Antihypertensiva), 25 bis 64 Jahre, altersstandardisiert. MONICA Projekt Augsburg, (Surveys 1984/85, 1989/90 und 1994/95)

1.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Nach der Ätiologie werden zwei Formen der arteriellen Hypertonie, die primäre (essentielle) und die sekundäre Hypertonie, unterschieden.

Primäre essentielle Hypertonie:

Bei ca. 90 % aller Hypertoniker liegt eine essentielle Hypertonie vor. Die Pathogenese dieser Krankheitsform schließt viele Faktoren ein. Dazu gehören neben einer häufig erfragbaren familiären Disposition (mögliche genetische Ursachen) zahlreiche äußere Einflüsse wie Ernährung, körperliche Aktivität, Alkohol-Konsum, psychischer und inadäquater physischer Stress u. a., deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf im konkreten Fall aber nur schwer zu belegen ist. Eine besondere Bedeutung scheint hierbei einer überhöhten Kochsalzzufuhr zuzukommen (De Wardener und Mac Gregor 1980).

Ein weiterer möglicher Risikofaktor für die Entstehung der arteriellen Hypertonie scheint Insulin zu spielen. Bereits 1966 wurde von Welborn und et al. erstmalig eine Assoziation von einer arteriellen Hypertonie und Glukoseintoleranz festgestellt. Von Mehnert wurde dies 1968 als das sogenannte Wohlstandssyndrom (Metabolisches Syndrom) beschrieben.

Metabolisches Syndrom

Dieses Syndrom kommt in industrialisierten Ländern immer häufiger vor. Das Metabolische Syndrom 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 " Metabolisches Syndrom " ist eine neue Bezeichnung für eine Gruppe von Zivilisationskrankheiten, die gemeinsamen 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 (vermehrtes VLDL, erniedrigtes HDL)

Bei der arteriellen Hypertonie handelt es sich physikalisch gesehen um ein Missverhältnis vom Herzzeitvolumen (HZV) zum totalen peripheren Widerstand (TPR). Nach dem Ohmschen Gesetz $BD = TPR \times HZV$. Die Erhöhung des HZV steht am Anfang der arteriellen Hypertonie, anschließend kommt es zu einer Erhöhung des TPR. Im folgendem eine mögliche Erklärung des vorbeschriebenen Mechanismus beim Metabolischen Syndrom:

Im Rahmen der bestehenden Insulinresistenz der quergestreiften Muskulatur kommt es zu einer Hyperinsulinämie. Dieses Überangebot an Insulin bewirkt über Natrium- und Wasserretention eine Hypervolämie und damit eine Zunahme des TPR.

Außerdem führt eine proliferative Wirkung des Insulins zu einer Hypertrophie der Myozyten in der Tunica media der glatten Gefäßmuskulatur. Dies führt ebenfalls zur einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes.

Eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration z. B. als Folge einer Störung des Natrium-Kalium-Austausches (Na-K-ATPase) (Wessels et al. 1967) oder eines Defektes von Natrium-Membrankanälen (Haddy et al. 1978) scheint ebenso eine wichtige Rolle zu spielen. Außerdem existieren weitere Untersuchungen, die zeigen, dass eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums an der Entstehung der arteriellen Hypertonie beteiligt ist (Resnisk et al. 1991; Zidek et al. 1982).

Neue epidemiologische Studien und Ernährungsuntersuchungen zeigten einen Zusammenhang zwischen Magnesiumaufnahme, kardialen Erkrankungen und arteriellen Hypertonie. Schon 1997 konnten Kisters et al. eine Korrelation zwischen verminderter intrazellulären Mg Konzentration in den Erythro- und Lymphozyten und dem Vorkommen der essentiellen Hypertonie feststellen. Später konnte in den glatten Gefäßmuskelzellen der spontan hypertensiven Ratten eine verminderte Mg Konzentration gemessen werden (Kisters et al. 2000).

Kosch et al 2001 konnten bei magnesiumdefizienten Patienten eine Besserung der Grenzwerthypertonie sowie einer Hyperlipidämie durch eine Magnesium-Substitution nachweisen. Außerdem scheint eine Verschiebung des Ca/Mg-Verhältnisses zugunsten des Kalzium bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie eine wichtige Rolle zu spielen.

Sekundäre arterielle Hypertonie:

Die sekundäre arterielle Hypertonie kommt in ca. 5 bis 10% der Fälle vor.

1. Die renale Hypertonie ist mit Abstand mit ca. 8% die häufigste Form der sekundären Hypertonie. Es werden zwei Unterformen unterschieden:

- Renoparenchymatöse Hypertonie ca. 5 % (z. B. durch Glomerulonephritiden, chronische Pyelonephritiden, Zystennieren u. a.)
- Renovaskuläre Hypertonie ca. 1% (z. B. bei signifikanten Nierenarterienstenosen)

2. Endokrine Hypertonie (< 1 %)

Phäochromozytom

Cushing-Syndrom

Conn-Syndrom

Akromegalie

Hyperthyreose

3. Aortenisthmusstenose (<1%) tritt besonders häufig bei jugendlichen Hypertonikern auf.

4. Neurogene Hypertonie: zum Beispiel bei neurovaskulärer Kompression des Hirnstamms (Geiger et al. 1998).



Abb. 3: Prozentuale Verteilung von primärer und sekundärer arterieller Hypertonie und Ursachen der sekundären Form.

1.1.4 Risikoeinschätzung und Folgen der Hypertonie

Risikoeinschätzung und Prognose bedeutet im Falle der arteriellen Hypertonie, dass zusätzliche Risikomarker und –faktoren erfasst werden und aus diesen Informationen das individuelle Risiko des Patienten, eine bestimmte Folgeerkrankung zu erleiden, abgeschätzt wird.

Nach Vorgaben der WHO (basierend auf Daten der Framingham Studie) kann eine Risikoeinschätzung wie folgt durchgeführt werden:

1. Erfassung der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren

Männlich und älter als 55 Jahre/ weiblich und älter als 65 Jahre

Raucher

Gesamtcholesterin > 250 mg/dl

Familienanamnese früh manifester kardiovaskulärer Erkrankungen

2. Erfassung beginnender Zielorganschäden und manifester assoziierter Erkrankungen

Organ	Zielorganschaden	Manifeste assoziierte Erkrankungen
Kardial	Linksventrikuläre Hypertrophie	Myokardinfarkt, Angina pectoris, KHK, Herzinsuffizienz
Zerebrovaskulär	Zerebrovaskuläre Atherosklerose	Schlaganfall, TIA, vaskuläre Demenz
Vaskulär	Atherosklerose	Symptomatische pAVK, dissezierendes Aortenaneurysma
Renal	Pathologische Eiweißausscheidung im Urin, mäßige Kreatininerhöhung (1,2-2 mg/dl)	Nephropathie, Nierenversagen (Kreatinin über 2 mg/dl)
Retinal	Generalisierte oder fokale Verengung der Retinalgefäße	Fundus hypertonicus mit Hämorrhagien oder Exudaten oder Papillenödem

Tabelle 1: Zielorganschäden und assoziierte Erkrankungen der arteriellen Hypertonie

Bereits bei geringen Blutdruckerhöhungen steigt das kardiovaskuläre Risiko. Zur Risikoabschätzung wurden unterschiedliche Instrumente mit verschiedenen Vor- und Nachteilen entwickelt, so z. B. neuseeländische Cardiovascular Disease Risk-Benefit Prediction Guide (Leys et al 2002), die Sheffield-Tables (Lindquist et al. 1997), das dänische PRECARD-Programm (Mac Mahon et al 1990) und der deutsche PROCAM-Risiko-Score.

In den grossen Interventionsstudien wurde gezeigt, dass die dauerhafte (länger als 3 Jahre) Senkung des Blutdrucks um etwa 10/5 mm Hg zu relativ etwa 40 % weniger Schlaganfälle, 17 % weniger Herzinfarkte und insgesamt zu 33 % weniger relevanten kardiovaskulären Ereignissen führt (Arroll et al. 1995).

Aus prognostischer Sicht ist die arterielle Hypertonie der Hauptrisikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (Böhm et al. 2000). Wie die Studie von Reid et al. 1976 erstmals gezeigt hat, besteht je nach seiner Höhe nicht nur für den systolischen Druck (Stamler et al. 1993), sondern auch für den diastolischen Blutdruck ein statistisch signifikantes Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall:

diastolischer Blutdruck (mmHg)	der Hypertonie zurechenbare Todesfälle (in %, kumulativ)	
	koronare Herzkrankheit	Schlaganfall
<90	21	14
<100	47	25
<110	67	73
>110	100	100

Tabelle 2: Risiko für KHK und Schlaganfall in Abhängigkeit von der Blutdruckhöhe

1.1.5. Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Nach den Richtlinien der WHO-ISH wird die Diagnose einer Hypertonie erst nach mehrfachen repräsentativen Blutdruckmessungen und Feststellung eines Blutdrucks systolisch ≥ 140 mm Hg und diastolisch ≥ 90 mm Hg gestellt. Ist ein Bluthochdruck ausreichend gesichert, so sind die Ziele der weiteren Diagnostik:

1. Schwere und Dauer des Hochdrucks
2. Hochdruckfolgen und kardiovaskuläre Komplikationen
3. Zusätzliche prognostische relevante Begleiterkrankungen und weitere Cardiovasculäre Risikofaktoren
4. Hochdruckursache primär (=essentiell) /sekundär?

Hinweise auf ein mögliches Vorliegen der sekundären Ursachen der Hypertonie können sein:

- Hinweise aus der Basisdiagnostik
- Schwere, insbesondere maligne Hypertonie
- Therapieresistenz (unzureichende Einstellung mit >2 Antihypertensiva)
- Dauerhafter Anstieg des Blutdrucks nach längerer Zeit guter Einstellung
- Plötzlich auftretender Hochdruck
- Ungewöhnliches Manifestationsalter (Alter < 30 oder > 60 Jahre)
- Non-Dipping
- Bluthochdruck und Niereninsuffizienz

Bei der Suche nach sekundären Ursachen der Hypertonie sind ergänzende diagnostische Maßnahmen erforderlich. Zum Beispiel: endogene Kreatinin-clearance, perkutane Nierenbiopsie, Duplexsonographie der Nierengefäße, Computertomographie, Digitale Substraktionsangiographie, Magnetresonanztomographie, hormonelle Serum- und Urindiagnostik.

1.1.6. Klinischer Verlauf der Hypertonie

Das Auftreten von Folgeschäden und Spätkomplikationen im Verlauf der arteriellen Hypertonie ist unabhängig von der Ätiologie und Pathogenese. Der klinische Verlauf der arteriellen Hypertonie lässt sich mit Bezug auf solche Folgeschäden in drei Stadien einteilen. (Tab. 3)

Stadium I	Hypertonie ohne Organschäden.
Stadium II	Hypertonie mit reversiblen Organschäden (z.B. LV-Hypertrophie, Proteinurie).
Stadium III	Hypertonie mit irreversiblen Organschäden (z.B. Myocardinfarkt, cerebraler Insult, Aortenaneurysma, Nephrosklerose)

Tabelle 3: - Klinische Stadien der arteriellen Hypertonie.

1.1.7. Therapie

Die Behandlung bei sekundären arteriellen Hypertonien zielt in erster Linie auf die Grunderkrankung; sie wird daher im Rahmen von Leitlinien zur Erkennung und Behandlung dieser Erkrankungen berücksichtigt. Das Hauptziel jeder therapeutischen Intervention ist eine Senkung der Morbidität und Mortalität der arteriellen Hypertonie. Wie bereits erwähnt, steigt mit der Höhe des Blutdrucks auch das Risiko von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Krankheiten (Port et al. 2000).

Diese Tatsache erfordert eine konsequente Behandlung des Hypertonus.

Allgemeinmaßnahmen:

Für verschiedene nichtmedikamentöse Maßnahmen konnte anhand kontrollierter klinischer Studien eine Blutdrucksenkung belegt werden (Bütikofer 1974).

Zu den nichtmedikamentösen Maßnahmen gehören: Gewichtsreduktion bei Übergewicht, gesteigerte körperliche Aktivität, Kochsalz- und Alkohol-Restriktion, Stressabbau.

Tabelle 4: Empfohlene nichtmedikamentöse Maßnahmen, deren blutdrucksenkende Wirkungen belegt (I.) oder von denen günstige Wirkungen auf das Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen (II.) zu erwarten sind.

I. Senkung des Blutdruckes

- Gewichtsreduktion bei Übergewicht
- Vermehrte körperliche Aktivität (z. B. dynamisches Ausdauertraining $\geq 3 \times 30$ Min./Woche)
- Reduktion der Kochsalzaufnahme auf 5–6 g/Tag anstreben
- Reduktion des Alkoholkonsums (< 30 g/Tag)

II. Prävention von Folgeerkrankungen, jedoch kein oder nur geringer Einfluß auf den Blutdruck:

- Einstellen des Rauchens
- Cholesterinsenkende Ernährung
- Gesundheitsfördernde Ernährung (obst- und gemüsereiche, fettarme und fettmodifizierte Kost)

Tabelle 4: -Empfohlene nichtmedikamentöse Maßnahmen bei Hypertonie.

Medikamentöse Therapie:

Eine medikamentöse Therapie kommt zum einen in der Akutbehandlung erhöhter Blutdruckwerte - zum Beispiel bei hypertensiven Krisen oder Notfällen zum Einsatz, zum anderen ist sie notwendig, wenn der Blutdruck mit nicht-medikamentösen Mitteln nicht oder nur unzureichend gesenkt werden kann.

Vor allem sollte dabei das individuelle Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis beachtet werden (Jönsson et al. 1999).

Die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie ist bezüglich ihrer günstiger Wirkung auf die Mortalität und Morbidität gut dokumentiert und belegt (Collins et al 1994; Stamler et al. 1993).

Verschiedene Medikamenten-Stoffklassen stehen zur Verfügung. Ist bei Grad 1- und Grad 2-Hypertonie nach WHO-Klassifikation eine medikamentöse Therapie nötig, empfiehlt die Deutsche Hochdruckliga in ihren Leitlinien eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie.

Dabei können verschiedene Substanzklassen eingesetzt werden:

- Beta-Rezeptorblocker
- Diuretika
- ACE-Hemmer
- Kalziumantagonisten
- Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptorantagonisten
- Alpha-Rezeptorblocker

Bei Patienten, bei denen bereits kardiovaskuläre Begleiterkrankungen oder Endorganschäden vorliegen, ist eine konsequente Blutdruckeinstellung erforderlich; hier empfiehlt die deutsche Hochdruckliga einen raschen Beginn mit einer Kombinationstherapie (Zidek et al. 2004).

In der medikamentösen Therapie einer essentiellen arteriellen Hypertonie bei den Patienten mit Übergewicht oder Metabolischen Syndroms muss beachtet werden, dass die Kinetik sich hinsichtlich des Gewichts des Patienten deutlich unterscheidet (Pischon et al. 2001).

Aus pathophysiologischen und pharmakologischen Gründen sind für eine antihypertensive Therapie beim adipösen Patienten folgende Substanzklassen sinnvoll:

- ACE-Hemmer
- Kalziumantagonist
- Alpha-Rezeptorblocker
- niedrig dosierte Diuretika
- Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptorantagonisten

Ihre Vorteile gegenüber anderen Substanzklassen liegen in der Erhöhung der Insulinsensitivität (Angiotensin-II-(AT1)-Rezeptorantagonisten) und einer Verbesserung des Metabolismus (Alphablocker); außerdem steigern sie weder das Diabetesrisiko (Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer), noch das Dyslipidämierisiko (ACE-Hemmer).

Da ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten am wenigsten in den Stoffwechsel eingreifen, erscheinen sie für die antihypertensive Therapie bei

übergewichtigen Patienten am besten geeignet und sollten primär eingesetzt werden (Diaz et al. 2002).

<p>Risikostratifizierung zu Beurteilung von Prognose und Therapieindikation zur Blutdrucksenkung. Unabhängig davon grundsätzlich Diagnostik und ggf. Behandlung aller vorhandenen Risikofaktoren/Endorganschäden/Begleiterkrankungen. kursiv/fett: Therapieindikation: Ø = keine Maßnahmen; MON = weiteres Blutdruckmonitoring, um ggf. veränderte Situation zu erfassen. MED = Medikamentöse Therapie; MED ? = Medikamentöse Therapie zu erwägen; fett umrandete Zellen: medikamentöse Therapie nach erfolglosem Versuch mit Allgemeinmaßnahmen und Monitoring (Empfehlung der ESH – EG C); # = Vorgehen in Abhängigkeit von Begleiterkrankung: bei Niereninsuffizienz/Proteinurie > 1g/d Zielwert < 125/75 mm Hg und damit ggf. Behandlungsindikation, sonst Monitoring/Behandlung von Risikofaktoren/Begleiterkrankungen/Endorganschäden</p>					
	Blutdruck (mm Hg)				
Risikofaktoren (RF) / Begleiterkrankungen / Endorganschäden	120-129 syst. oder 80-84 diast.	130-139 syst. oder 85-89 diast.	140-159 syst. oder 90-99 diast.	160-179 syst. oder 100-109 diast.	> 180 syst. oder > 110 syst.
keine anderen RF	durchschnittl. Risiko Ø	durchschnittl. Risiko Ø	geringes zusätzl. Risiko MED ?	mittleres zusätzl. Risiko MED	hohes zusätzl. Risiko MED
1-2 Risikofaktoren	geringes zusätzl. Risiko MON	geringes zusätzl. Risiko MON	mittleres zusätzl. Risiko MED	mittleres zusätzl. Risiko MED	sehr hohes zusätzl. Risiko MED
>3 RF oder Endorganschäden oder Diabetes	mittleres zusätzl. Risiko MON	hohes zusätzl. Risiko MED	hohes zusätzl. Risiko MED	hohes zusätzl. Risiko MED	sehr hohes zusätzl. Risiko MED
kardiovaskuläre/ renale Begleiterkrankungen	hohes zusätzl. Risiko #	sehr zusätzl. Risiko MED	sehr hohes zusätzl. Risiko MED	sehr hohes zusätzl. Risiko MED	sehr hohes zusätzl. Risiko MED

Aus der **Tabelle 5** ist zu entnehmen, dass die Therapieentscheidung nicht nur von der Höhe des Blutdrucks, sondern vom gesamten Profil der kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abhängt.

Auswahl der Medikamente:

Durch Monotherapie, in der Mehrzahl der Fälle jedoch eher durch Kombination von Vertretern verschiedener Substanzklassen, sollte heute angestrebt werden alle Hypertoniker auf Werte $<140/90$ mmHg einzustellen, falls keine Kontraindikationen vorliegen. Anforderungen an ein effektives Antihypertensivum:

Grundsätzlich wird von einem modernen Antihypertensivum verlangt, dass es fünf Kriterien erfüllt:

1. Es muss den Blutdruck effizient senken.
2. Es darf keine Probleme im Sinne der Arzneimittelsicherheit aufwerfen.
3. Es muss von hoher Verträglichkeit sein.
4. Es muss organprotektive Eigenschaften aufweisen.
5. Es muss die hypertoniebedingte Mortalität senken.

Zu den Antihypertensiva der ersten Wahl zählen β -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker (Sartane), Diuretika und langwirkende Ca-Antagonisten-Dihydropyridine (Zidek et al 2004).

Strategien der medikamentösen Hochdruckbehandlung: A: Stufentherapie (Monotherapie \rightarrow Kombinationstherapie)
B: primäre Kombinationstherapie
C: sequentielle Monotherapie (Wechsel des Monotherapeutikums bei Ineffizienz und Nebenwirkungen)

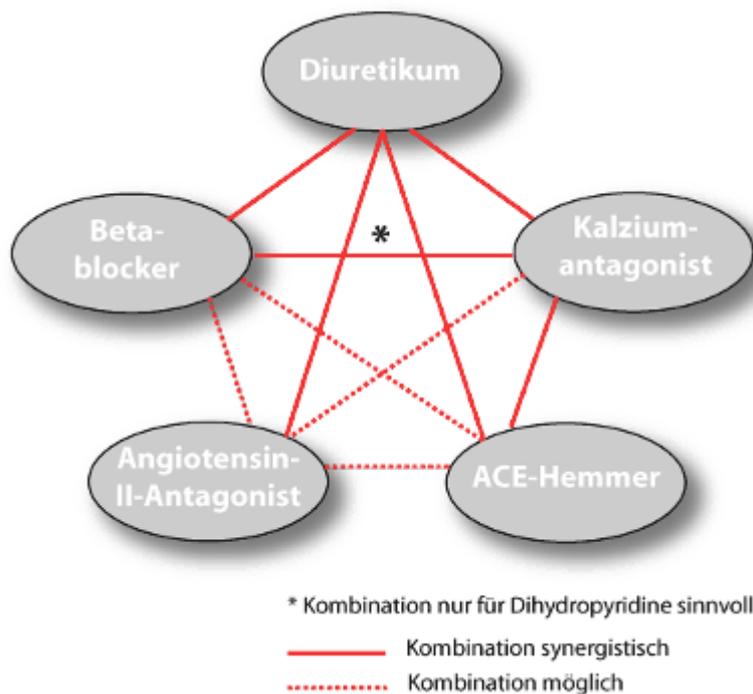


Abb. 3: Antihypertensive Kombinationstherapie mit den Medikamenten der ersten Wahl. (Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga 2004)

Bei der Differenzialtherapie sind bei vielen Patienten auch Begleiterkrankungen und Zusatzkriterien zu berücksichtigen, dies gibt den Anlass bestimmte Antihypertensiva bei bestimmten Begleiterkrankungen bevorzugt einzusetzen. (z. B. ACE-Hemmer bei der Nieren- und Herzinsuffizienz und Diabetes, AT II-Antagonisten bei der Niereninsuffizienz, β -Blocker bei der KHK, Alpha-Methyldopa bei der Gravidität)

1.2. AT II-Antagonisten (Sartane)

1.2.1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Der Organismus muss in der Lage sein, den Blutdruck den Erfordernissen anzupassen, das Extrazellulärvolumen konstant zu halten und dabei von äußeren

Faktoren wie Flüssigkeits- oder Salzzufuhr möglichst unabhängig sein. Eine entscheidende Bedeutung kommt dabei dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu. Es ist eines der physiologisch ältesten Hormonsysteme und spielt neben dem Sympathikus eine zentrale Rolle bei der Regulation von Blutdruck sowie Wasser- und Elektrolythaushalt. Das RAAS wird vor allem durch Blutdruckabfall und Salzverlust aktiviert. Die Folge ist eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks, des Herzminutenvolumens, der kardialen Vor- und Nachlast und eine Steigerung der Wasser- und Natriumrückresorption in der Niere (Abb. 7) (Danilczyk et al. 2003; Gallinat et al. 1999; Grobecker et al. 1999).

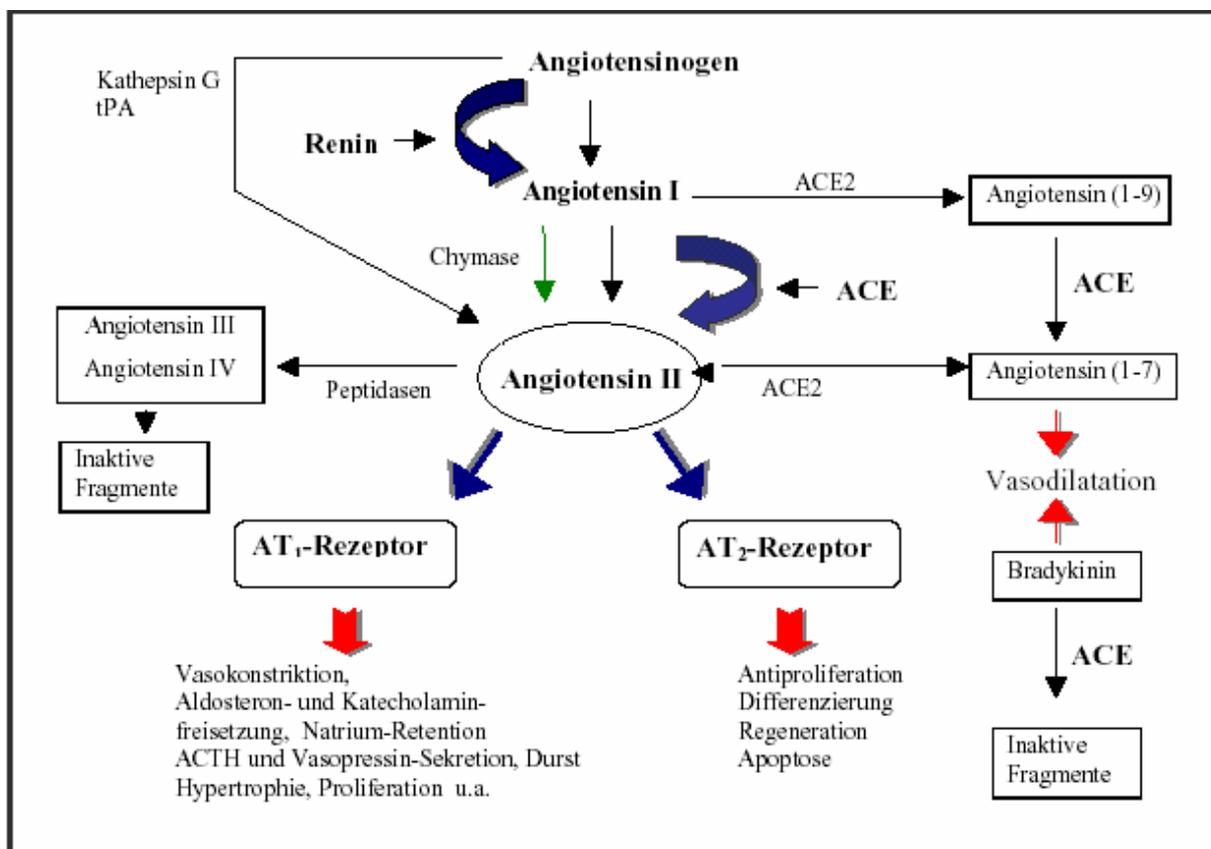


Abb. 4: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die aktive Form der Aspartylprotease Renin ist ein Glykoprotein aus 340 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 37 - 40 kDa. Es wird hauptsächlich von den juxtaglomerulären Zellen in der Niere als Präprorenin synthetisiert, bestehend aus 406 Aminosäuren, das in das inaktive Prorenin umgewandelt wird. Prorenin wird durch Abspaltung von 43 Aminosäuren am N-terminalen Ende in die aktive Form der Protease überführt. Prorenin kann durch eine Azidifikation oder längere Kühlung in Renin umgewandelt werden (Hsueh et al. 1981). Durch eine renale Ischämie kommt es zu einer Umsetzung von Prorenin und Renin (Braun-Menendez et al. 1981).

Das freie Renin kommt in mehr als 80% der Fälle als Prorenin vor (Sealey et al. 1980).

Die physiologische Regulation der Reninsekretion lässt sich in vier Ebenen gliedern:

- die neuronale/nervale Ebene: die sympathische Innervierung der Niere
- die mechanische Ebene: den Barorezeptormechanismus
- die Ebene der Salzkonzentration im Tubulus: den Macula Densa-Mechanismus
- die humorale/endokrine Ebene:
die negative Rückkopplung durch ANG II mit ihren Auswirkungen auf:
 - die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration
 - und das Membranpotenzial

Stimulierend auf die Reninfreisetzung wirken:

1. Perfusionsdruckabfall in der Niere (durch eine Hypotonie, Hypovolämie, Nierenarterienstenose)
2. Verminderung des Kochsalzbestandes des Organismus (z. B. unter bestehenden Diuretikatherapie)
3. β -Rezeptor vermittelte Sympathikusinnervation

Hemmend auf die Reninfreisetzung wirken:

1. Vasokonstriktion
2. Feedbackhemmung bei Anstieg der Angiotensin II Konzentration
3. Hormone: Antidiuretisches Hormon (ADH) (Hackenthal et al. 1990)

Renin spaltet mit hoher Substratspezifität von seinem einzigen bekannten Substrat, dem in der Leber gebildeten Glykoprotein Angiotensinogen Molekulargewicht (54 000-60 000 Dalton), das Dekapeptid Angiotensin I (ANG I) ab, aus dem dann durch weitere Abspaltung eines Dipeptids mit Hilfe der Protease Angiotensin Converting-Enzyme (ACE) das hochaktive Oktapeptid Angiotensin II (Asp1-Arg2-Val3-Tyr4-Ile5-His6-Pro7-Phe8; Angiotensin (1-8); ANG II) entsteht.

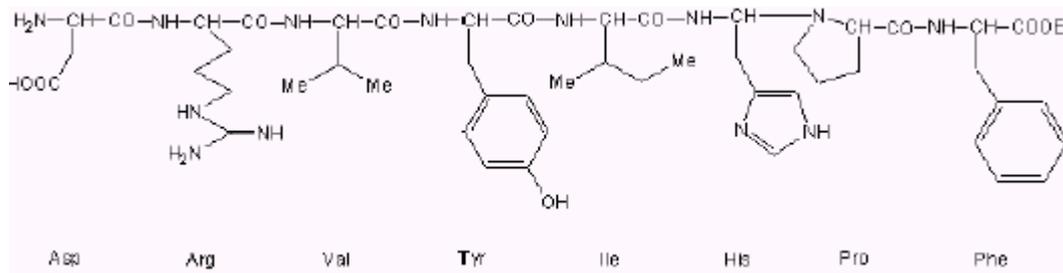


Abb. 5: Angiotensin II

ACE stellt eine unspezifische Dipeptidylcarboxypeptidase mit einem MG von 150 000 Dalton dar, die die Fähigkeit besitzt, von verschiedenen Peptiden C-terminale Dipeptide abzuspalten. Unter anderem inaktivieren sie als Kininase II Kinine (z. B. Bradykinin).

Das ACE wird in vielen Geweben synthetisiert und ist hauptsächlich auf dem Endothel von Lungengefäßen und im Plasma zu finden (Caldwell et al. 1976; Gohlke et al. 1992; Rogerson et al. 1992).

Darüber hinaus konnte ACE in verschiedenen anderen Geweben nachgewiesen werden (Chai et al. 1987; Pipile et al. 1989; Welches et al. 1991).

Es existieren mehrere Enzymsysteme die ANG II ACE-unabhängig synthetisieren können. Dazu gehören zum Beispiel: H-Chymase im humanen Herzen (Urata et al. 1990), das Chymostatin-sensitive ANG II bildende Enzym (CAGE) dies konnte aus der Adventitia der Aorta isoliert werden (Okunishi et al. 1987)

Andere Enzyme (Kathepsin, Tonin, tPA) können z. B. ANG II direkt aus dem Reninsubstrat synthetisieren (Tang et al. 1989; Weintraub et al. 1984).

Dzau et al. 1988 stellte die Hypothese auf, das es sich im Organismus zwei Renin-Angiotensin-Systeme befinden. Ein zirkulierendes RAAS mit der

Aufgabe der Regulation der Natrium-, Volumen- und Herz-Kreislauf-Homöostase. Sowie ein gewebständiges RAAS, das für langfristige Effekte wie Gefäß- und Herzmuskelhypertrophie und Proliferation der glatten Muskelzellen verantwortlich ist (Campbell-Boswell et al. 1981; Geisterfer et al. 1988; Griffin et al 1991).

Das Angiotensin II stellt das Endprodukt der Renin-Angiotensin-Kaskade dar und hat eine HWZ von ca. 3 min (Admiraal et al. 1993).

Biologische Wirkungen :

- Vasokonstriktion im venösen und arteriellen System
- Natrium-Retention über die direkte Wirkung am proximalen Tubulus und indirekt über die Stimulation der Aldosteron-Freisetzung aus der Nebennierenrinde (Zona glomerulosa). Hyponatriämie stellt einen besonders starken Reiz dar (Oelkers et al. 1974).
- Aktivierung des sympathoadregen Systems (Zimmermann et al. 1981).
- Wachstum: es konnte gezeigt werden, dass Angiotensin II in der Lage ist, DNA-, RNA- und Proteinsynthese im isolierten Herzgewebe und in den kultivierten glatten Gefäßmuskelzellen zu stimulieren (Berk et al. 1989).

Angiotensin II-Rezeptoren

Man findet zwei Angiotensin II-Rezeptortypen: Angiotensin 1 (AT₁)- und Angiotensin 2 (AT₂)-Rezeptoren. Beide unterscheiden sich in der ihrer Verteilung und Lokalisation im Organismus sowie in ihrer biologischen Aktivität.

Angiotensin II-Rezeptoren	
AT₁-vermittelte Wirkungen	AT₂-vermittelte Wirkungen
Gefäße: Vasokonstriktion, Hypertrophie	Wachstumshemmung, Zelldifferenzierung,
Niere: Renin-Sekretion, Natriumretention	Hemmung der Neointimabildung
Nebenniere: Aldosteron-, Katecholamin-Freisetzung	
Sympathikus: Noradrenalin-Freisetzung	
Herz: Hypertrophie, Inotropie, Chronotropie	
Gehirn: Durst, Verstellung der RR-Regulation, synaptische Transmission	
Hypophyse: ADH-, ACTH-, LH-, u.a.- Freisetzung	

Abb. 6: Angiotensin II-Rezeptoren vermittelte Wirkungen

AT₁-Rezeptoren

Die Dichte der Angiotensin-Rezeptoren ist nicht konstant. Experimentelle Untersuchungen zeigten ein negatives Feedback von ANG II-Konzentration und Expression des AT₁-Rezeptors, wobei hohe ANG II-Konzentrationen zu einer

Abnahme und geringe zu einer Zunahme der AT 1-Rezeptordichte führen (Douglas et al. 1982).

In jüngerer Zeit sind vielfältige Faktoren und Umstände beschrieben worden, die mit einer Veränderung der AT 1-Rezeptordichte einhergehen. AT 1-Rezeptoren sind in den Blutgefäßen, Nieren, Nebennieren, Herz und Leber. Funktion der Rezeptoren: Vasokonstriktion, Aldosteronfreisetzung, Einfluß auf den renalen Fluß und die glomeruläre Filtration, kardiale und vaskuläre Hypertrophie, zentrale Osmoregulation. Es gibt zwei Isoformen der AT-Rezeptoren: AT Ia-Rezeptor, AT Ib-Rezeptor (Keidar et al. 2002; Kijima et al. 1996; Mento et al. 1998; Nickenig et al. 1994; Wang et al. 2003).

AT2-Rezeptoren

Über die biochemischen und physiologischen Funktionen des AT 2-Rezeptors ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt weniger bekannt. Der AT 2 ist in der Fötalperiode stark exprimiert (Grady et al. 1991; Tsutsumi et al. 1991), weshalb ihm eine Beteiligung an Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen (Antiproliferation, Hemmung der Neointimabildung, Zelldifferenzierung) zugeschrieben wird. Postnatal nimmt die Expression des AT 2-Rezeptors innerhalb weniger Wochen ab und beschränkt sich auf bestimmte Organe (Nebenniere, Ovarien, Uterus, Gefäßendothel, Myokard) und Gehirnregionen (Grady et al 1991; Jöhren et al. 1996; Tsutsumi et al. 1991).

1.2.2. Sartane

Das Prinzip der ACE-Hemmung geht bereits auf die erste Hälfte der 80er Jahre (Entwicklung des ersten ACE-Hemmers Captopril) zurück und wurde zunächst in der Therapie der essentiellen Hypertonie und in weiterer Folge auch in der Therapie der Linksherzinsuffizienz und der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt eingesetzt. 1995 folgte mit Losartan der erste Angiotensin-1-Rezeptorblocker.

Chemische Struktur der Sartane

Die bisher verfügbaren Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten leiten sich, mit Ausnahme von Eprosartan, von einem Imidazol-Biphenyl-Gerüst ab (Bovy et al. 1992; Criscione et al. 1995; Nisato et al. 1992). Eprosartan ist ein Imidazol-5-Acrylsäurederivat und besitzt keinen Biphenylgerüst (Furakawa et al. 1982).

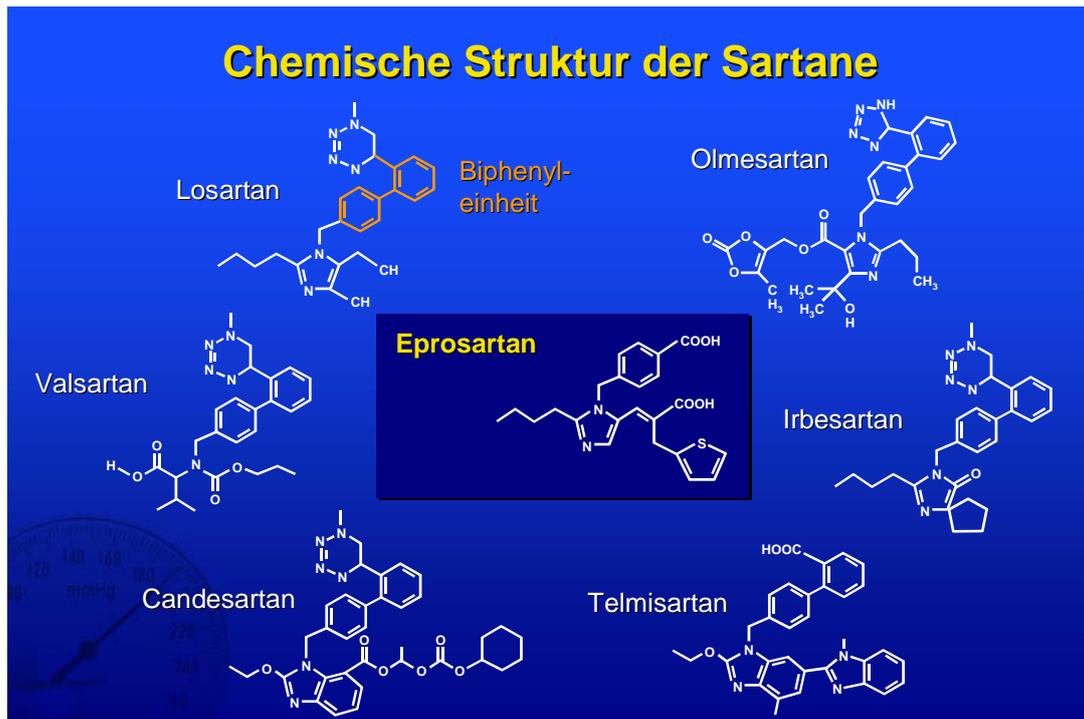


Abb. 7: Chemische Struktur der Sartane

Pharmakodynamik

Die Wirkung der Sartane ist durch zahlreiche Studien belegt. Die Wirkung beruht auf Hemmung des Angiotensin Converting Enzymes bzw. der Kininase II. AT 1-Antagonisten hemmen selektiv die Wirkung von Angiotensin II am AT 1-Rezeptor, der an den Gefäßen eine Vasokonstriktion vermittelt. Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern, die an einer vorgeschalteten Stelle innerhalb der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Kaskade angreifen, werden hier die Wirkung des Konversionsenzym und der Abbau von Bradykinin nicht gehemmt. Das ANG II wirkt über die Bindung an den AT 1- (G-Protein gekoppelt) und AT 2-Rezeptoren. Durch die Bindung an dem Rezeptor kommt es zu einer Stimulation

des second messenger IP₃ und Diazylglycerol und damit zum Anstieg des intrazellulären Kalziums, dabei wird die Adenylatzyklase gehemmt (Bauer et al 1991; Jöhren et al. 1996; Timmerman et al. 1993; Unger et al. 1996).

Wie bereits oben erwähnt, ist wahrscheinlich der im fetalen und embryonalen Gewebe vorkommende AT 2-Rezeptor für diese Differenzierung verantwortlich. Einige Effekte des Rezeptors scheinen G-Protein unabhängig zu sein, dies führt über die Guanylatzyklaseaktivierung zur Bildung von NO mit einer bekannten endothelprotektiven und vasodilatierenden Eigenschaft (Gohlke et al. 1998).

Losartan und Eposartan hemmen den AT 1-Rezeptor kompetitiv. Candesartan, Ibersartan, Valsartan sowie der aktive Losartan-Metabolit EXP 3174 blockieren den Rezeptor nicht kompetitiv (Criscione et al. 1995; Wong et al. 1990).

Hauptindikationen und Wirkungen

Nur auf der Grundlage einer wirklich effektiven Langzeittherapie der arteriellen Hypertonie kann das Risiko von atherosklerotisch bedingten Spät-komplikationen wie Schlaganfall, Herzinfarkt und Nierenfunktionsstörungen dauerhaft minimiert werden. Gerade unter dieser Prämisse haben sich die Substanzen aus der Klasse Sartane einen hohen Stellenwert in der antihypertensiven Therapie erobert. Sartane sind nicht nur ausgesprochen nebenwirkungsarm, sondern überzeugen vor allem durch eine berechenbare Prävention von Endorganschäden. In der LIFE-Studie erwiesen sich Sartane im

direkten Vergleich zu β -Blockern effizienter in der Reduktion von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (Dahlh f et al 2002).

Herzinsuffizienz:

Die bisherigen klinischen Studien weisen daraufhin, dass Sartane bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die keinen ACE-Hemmer einnehmen können, die kardiovaskuläre Mortalität und Letalität verringern können (CHARM-Alternative). Im Rahmen der ELITE 1 Studie konnte für die AT 1-Blocker-Therapie (Losartan)  hnlich positive Effekte wie bei ACE-Hemmer (Captopril) gezeigt werden. Bezüglich der Gesamtmortalität war Losartan sogar überlegen (Aikawa et al. 1981). Diese Ergebnisse konnten in den nachfolgenden Studien (ELITE II, RESOLVD) (noch) nicht bestätigt werden. Außerdem könnte die Gabe von AT 1-Rezeptorblockern zusätzlich zu ACE-Hemmern und der üblichen etablierten Herzinsuffizienz-Therapie einen zusätzlichen Nutzen für die Morbidität der Patienten bringen (ValHeFT und CHARM-Added). Nach Myokardinfarkt scheinen die AT 1-Rezeptorblocker ebenso wirksam zu sein wie ACE-Hemmer (VALIANT). Eine Überlegenheit von Sartanen gegenüber ACE-Hemmern wurde jedoch in keiner Studie zur Therapie der chronischen Insuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt nachgewiesen (Arzneimitteltherapie 2005).

Arterielle Hypertonie:

Die Behandlung der arteriellen Hypertonie gehört zu den therapeutischen Hauptindikationen der Sartane (First-Line Therapie nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga).

In mehreren Studien und Untersuchungen konnte eine signifikante Blutdrucksenkung festgestellt werden. Für die Effizienz der blutdrucksenkenden Wirkung erwies sich dessen Affinität zum AT 1-Rezeptor als entscheidend (Criscione et al 1995; van den Meiracker et al. 1995).

Cerebrovaskuläres Risiko:

Die antihypertensive Therapie ist entscheidend bei der Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls. Die günstige Wirkung der Sartane konnte in der LIFE-Studie nachgewiesen werden. Hier wurde eine Therapie mit Atenolol versus Losartan bei den Hypertonikern mit einer linksventrikulären Hypertrophie verglichen. Dabei traten unter Losartan-Therapie signifikant weniger Schlaganfälle auf (Dahlhög et al. 2002).

Gefäßschäden und endotheliale Dysfunktion:

Angiotensin II ist nicht nur ein starker Vasokonstriktor, sondern begünstigt auch die endotheliale Dysfunktion. Erhöhte AT II-Spiegel führen zu einer chronischen Schädigung der Gefäßwand und fördern die Entstehung atherosklerotischer Plaques. Vor allem wirken die Substanzen als starke Wachstumsfaktoren und beeinflussen daher die Hypertrophie von Herz und Gefäßen. Sartane inhibieren all diese AT II-Wirkungen effizient und vermögen daher auch günstige Effekte auf die endotheliale Dysfunktion zu entfalten und das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu senken. Bei Knock-Out-Mäusen, bei denen das apoE-Gen ausgeschaltet wurde, konnte durch Keider et al. gezeigt werden, dass es zu einer Verhinderung der Bildung atherosklerotischer Plaques kommt (Keider et al. 1995, 1997).

Diabetes Typ II, Niereninsuffizienz:

Sartane überzeugen auch durch ein ausgewiesenes nephroprotektives Potenzial. Tierexperimentell konnte eine Verringerung der Mikroalbuminurie und eine Verzögerung der morphologischen und funktionellen Schädigung des Glomerulus gesehen werden (Williams et al. 1998; Wong et al. 1991).

Die renoprotektive Wirkung von AT 1-Rezeptorblockern bei Typ II Diabetikern konnte in großen klinischen Studien nachgewiesen werden (RENAAL, IRMA 2,

IDNT). Bei Typ II Diabetikern mit Hypertonie oder Nephropathie werden sowohl ACE-Hemmer als auch AT II-Antagonisten empfohlen.

In der DETAIL-Studie wurde Telmisartan bei Diabetes Typ II mit Nephropathie untersucht. Telmisartan reduziert den Rückgang der glomerulären Filtrationsrate und schützt die Nieren von Typ II Diabetikern mit Nephropathie ähnlich wirksam wie ACE-Hemmer Enalapril. Telmisartan ist somit eine geeignete Behandlungsform der ersten Wahl bei hypertensiven Typ II Diabetikern im Frühstadium der Nephropathie (Barnett et al. 2004).

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Eigenschaften der zugelassenen AT₁-Rezeptorantagonisten (mod. nach Dominiak et al 2003)

Pharmakokinetik der AT ₁ -Blocker (1/2)							
Substanz	Eprosartan	Losartan/EXP	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Prodrug (akt. Metabolit)	Nein	Ja (14%)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja
Rezeptoraffinität (nM)	1,5	19/3,7	2,4	1,2-4,1	0,7-7,4	1,2	n.b.
Inhibition des Rezeptors	Kompetitiv	Kompetitiv/ Nicht-kompetitiv	Nicht-kompetitiv	Nicht-kompetitiv	Nicht-kompetitiv	Nicht-kompetitiv	Kompetitiv
Bioverfügbarkeit (%)	13	33	25	60-80	42	43	26
Verringerte Resorption durch Nahrungsaufnahme	Nein	Minimal	Bis 40-50%	Nein	Nein	Nein	Minimal
Zeitpunkt der Maximalkonzentration (h)	1-2	1-3	1-2	2	3-4	1-5	2-6

Abb. 8: Pharmakokinetik der zugelassenen Sartane (Teil 1)

Pharmakokinetik der AT₁-Blocker (2/2)

Substanz	Eprosartan	Losartan/EXP	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Halbwertszeit (h)	5-9	2/6-9	6-7	11-15	4/9-29	9-17	≈15
Proteinbindung (%)	98	98,7/99,8	95	90	99,8	99	>99
Distributionsvolumen (L)	13	34/12	16-17	53-93	9,1	500	15-20
Interaktion mit Cytochrom P450	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
Exkretion (% hep./renal)	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	98/2	60/40
Erhaltungsdosis (mg)	600	50-100	80-160	150-300	8-16	40-80	10-140

Abb. 9: Pharmakokinetik der zugelassenen Sartane (Teil 2)

Einige AT II-Antagonisten werden als aktive Substanzen appliziert (Eprosartan, Irbesartan, Telmisartan, Valsartan), andere (Candesartan und Olmesartan) werden als Prodrugs verabreicht, die schon während der gastrointestinalen Absorption vollständig zu einer aktiven Form metabolisiert werden.

Bei Losartan und Valsartan ist bei überwiegend hepatischer Elimination eine entsprechende Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberleistung erforderlich.

Bei Candesartan wird eine Dosisanpassung bei schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (Barnett et al. 2004). Laut Firmenangaben ist bei den anderen Sartanen keine Dosisanpassung erforderlich. Sartane können nicht dialysiert werden (Rote Liste 2006).

Nebenwirkungen (Rote Liste 2006)

1. Unspezifische Nebenwirkungen:

- Grippeähnliche Symptomatik
- Kopfschmerzen
- Palpitationen
- Bauchschmerzen
- Reizhusten (*)
- Benommenheit, Schwindelgefühl
- Muskelschmerz und Arthralgien
- Erhöhungen des Kreatitins, Harnstoffs oder Kaliums

2. Blutbildendes System: selten

- Neutropenie
- Thrombopenie
- Anämie
- Agranulozytose

3. Angioödem

4. Allergien, Hautauschlag, Urtikaria, Pruritus

(*) Aufgrund einer fehlenden Kumulation von Bradykinin tritt der Reizhusten seltener auf als unter Therapie mit einem ACE-Hemmer.

Kontraindikationen

Nur wenige Daten liegen über die Anwendung von Sartanen bei Schwangeren vor. Diese Daten sind nicht ausreichend, um Schlussfolgerungen über die möglichen Risiken für den Feten bei Anwendung während des ersten Schwangerschaftstrimenon zu ziehen. Deshalb muss vor Einnahme der Sartane bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es ist ebenfalls nicht bekannt, dass Sartane in die Muttermilch sezerniert werden. Sie werden aber in die Milch laktierender Raten abgegeben. Wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen beim Säugling dürfen die Sartane während der Stillzeit nicht gegeben werden.

Anwendungseinschränkungen

Bei folgenden Erkrankungen sollten AT 1-Rezeptorblocker nicht oder nur unter stationärer Einstellung mit ein- bis zweitägiger Elektrolyten/Kreatitinkontrolle (wie bei ACE-Hemmern) eingesetzt werden:

- Nierenarterienstenose (insbesondere bei doppelseitiger Nierenarterienstenose oder bei einseitiger Stenose mit funktioneller Einzelniere)
- Sehr hohem Bedarf an Diuretika
- Herzinsuffizienz mit hochgradiger Niereninsuffizienz

- Leberzirrhose mit terminaler Niereninsuffizienz (Dominiak et al. 1999)

1.3. Magnesiumstoffwechsel

Magnesium ist ein Ion, das von Wissenschaftern und Therapeuten lange Zeit weniger beachtet wurde, dessen biologische Bedeutung jedoch heute durch zahlreiche Publikationen belegt wird. Der volle Umfang seiner Beteiligung an physiologischen Vorgängen ist wahrscheinlich noch immer nicht bekannt. Da Magnesium ubiquitär vorkommt, beeinflusst ein Mangel zahlreiche Stoffwechselfvorgänge; ausserdem kann als Begleiterscheinung vieler Krankheitszustände eine Störung des Magnesium-Stoffwechsels resultieren, die ihrerseits als erschwerender Faktor wirken kann. In letzter Zeit wurden mehrere Untersuchungen publiziert, die sich sowohl mit der physiologischen Rolle als auch mit den pathologischen Auswirkungen der Störungen des Magnesiumhaushaltes befassten. Dies erklärt das vermehrte medizinische Interesse an diesem Elektrolyt (Classen et al. 1990; Kisters et al. 1998, 2000, 2004).

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.

1.3.1. Bestand und Verteilung

Die tägliche Magnesium-Aufnahme wurde durch die moderne Ernährung verändert. Die Umfragen über die Ernährungsgewohnheiten haben gezeigt, dass sie heute bei einem Teil der Bevölkerung der Industrieländer unterhalb der empfohlenen Richtwerte liegt. Magnesium kommt vorwiegend intrazellulär vor, nur etwa 1% des gesamten, im Organismus vorhandenen Magnesiums, befindet sich im Extrazellulärraum. Der Körper eines erwachsenen Menschen enthält ungefähr 25 g Magnesium (1025 mmol). 55 bis 60% davon befinden sich in den Knochen, der Rest in den Weichteilen, wovon etwa die Hälfte in der quergestreiften Skelettmuskulatur vorkommt (Aikawa et al. 1981; Classen et al. 1990; Holtmeier et al. 1995).

Der Magnesiumgehalt im Urin beträgt: 0,6 bis 12 mmol im 24 Stunden Urin. Die Serum-Magnesium-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. Der Erythrozyten/Serummagnesium Konzentrationsgradient beträgt ca. 2,5 (Seeling et al. 1980, 1986; Zidek et al. 1990).

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

Na⁺-K⁺-ATPase,

Pyruvatdehydrogenase,

Ca⁺⁺-ATPase,

Propionyl – CoA – Carboxylase,

H⁺-ATPase,

Phosphoenolpyruvat – Carboxylase,

Mg⁺⁺-ATPase,

Ornitincarbamoyltransferase,

Membranproteine (Kisters et al. 2000; Zidek et al. 1990),

Hexokinase und andere glykolytische Enzyme,

Mg⁺⁺-abhängige Nukleinsäurepolymerasen

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. Nach den neueren Untersuchungen einiger Autoren beträgt die empfohlene Tagesdosis bis 1200 mg/d. Schwangere sollten 310 mg (unter 19 Jahren 350 mg) zu sich nehmen. Um das mit der Muttermilch abgegebene Magnesium zu ersetzen, wird für Stillende eine Aufnahme von 390 mg empfohlen (Díaz et al. 2002).

1.3.2. Resorption

Die intestinale Absorption beträgt bei normalen Ernährungsbedingungen zwischen 30 und 50 %. Magnesium wird auf der gesamten Länge des Darmes absorbiert, vom Duodenum bis zum Kolon, vor allem jedoch im distalen Bereich. Die Resorption entspricht der des Eisens (Mukosablock). Je größer das Magnesiumdefizit desto mehr Magnesium wird aufgenommen (Landin et al. 1979).

Es werden zwei Absorptionsmechanismen beschrieben: passiver und aktiver, bei dem eine Sättigung möglich ist. Der aktive Transportmechanismus kommt offenbar nur bei geringer Magnesiumzufuhr zum Zug. Je löslicher und je geringer die Magnesium-Konzentration im Darmlumen, desto besser wird Magnesium resorbiert. Kalzium verhindert die Absorption vom Magnesium nur

dann wenn es in großen Mengen von mehr als 2 Gramm aufgenommen wird (Galan et al. 1997).

Die Hauptausscheidungsorgane für Magnesium stellen die Niere und der Darm dar (Kisters et al. 1998). Vermehrtes Schwitzen kann zu einem messbaren Magnesiumverlust führen. Die renale Magnesiumrückresorption wird beim Magnesiummangel verstärkt, bei einer zu hohen Zufuhr von Magnesium nimmt die Ausscheidung zu. Ein latenter Magnesiummangel ist somit durch die Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Urin feststellbar.

Die Rückresorption des Magnesiums in der Niere erfolgt im proximalen Tubulus, ist natriumabhängig und wird bei Hypovolämie/Hypervolämie wie bei Natrium-Resorption gesteigert bzw. vermindert. Ca. 95 % des im Glomerulum filtrierte Magnesium wird entlang des Nephrons rückresorbiert. In der Henle-Schleife wird der Transport an Chloridkanäle gebunden. Dies führt dazu, dass die meisten Diuretika (außer kaliumsparender Diuretika), die zu einer vermehrten Kaliumausscheidung führen auch eine vermehrte Magnesiumexkretion bewirken (Hänze et al. 1992; Holtmeier et al. 1995; Zidek et al 1990).

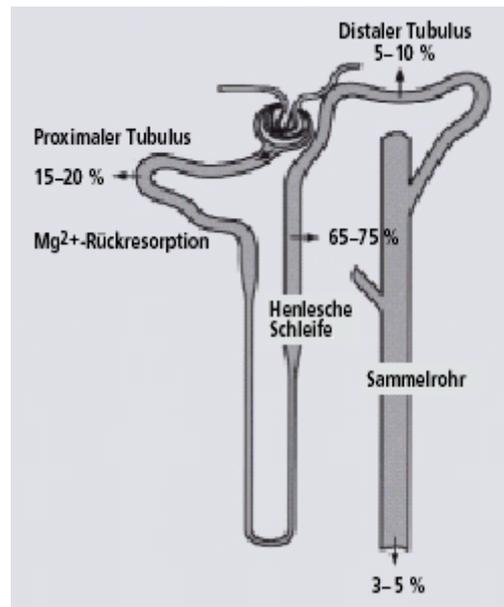


Abb. 10: Übersicht eines Nephrons. Die Mg^{++} Rückresorptionsraten sind für jeden Tubulusabschnitt in Prozent des glomerulär filtrierten Magnesium angegeben.

Neben der Nierenfunktion und der intestinalen Magnesiumaufnahme ist die Stabilität der Magnesium-Konzentration im Blut und intrazellulär sowie dessen Auswirkungen auf andere Ionenkonzentrationen auch vom endokrinen System abhängig. Durlach beschreibt hierfür die vier „homöostatischen“ Hormone Parathormon/Calcitonin und Adrenalin/Insulin, die in einem komplexen neuroendokrinen System interagieren. Interaktionen mit dem Knochengewebe werden durch die Antagonisten Parathormon/Calcitonin und Austauschvorgänge mit Muskel- und anderem Gewebe durch Adrenalin/Insulin realisiert und mittels Feedback-Mechanismen können so die Magnesium- und Ionenkonzentrationen stabilisiert werden (Durlach et al. 1992).

1.3.3. Magnesiumdiagnostik

Magnesium wird nüchtern morgens im Heparinplasma und/oder Heparinserum gemessen. Dabei besteht aber kein Unterschied ob Plasma oder Serum zur Analyse des Magnesiums verwendet wird (Spätling et al. 2000). Außerdem kann Magnesium in der Erythrozytenmembran sowie auch im Urin bestimmt werden.

Für eine orientierende Routinediagnostik kann Magnesium mit photometrischen Methoden (z.B. Xylidylblau) bestimmt werden (Külpmann et al. 1989).

Als Goldstandard für eine Magnesiumdiagnostik hat sich aber die Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS) erwiesen und bewährt (Bertram et al. 1983; Külpmann et al. 1989; Wills et al 1988).

Bei der Magnesiumbestimmung ist der Proteingehalt (insbesondere Albumingehalt) des Plasmas zu beachten. Bei einem verminderten Magnesiumspiegel bei stationären Patienten und bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ist zusätzlich Albumin zu bestimmen um eine Pseudohypomagnesiämie auszuschließen. Bei verminderten Albumingehalt des Plasmas ist ein Magnesiummangel durch die hohe Plasmaeiweißbildung vorgetäuscht. In diesem Falle empfiehlt sich die Bestimmung des freien ionisierten Magnesiums.

Andere mögliche Fehlbestimmungsquellen sind: Hämolyse und unterschiedliche Entnahmezeiten und Techniken. Standard für die optimale Magnesiumbestimmung ist morgens, nüchtern und liegend.

1.3.4. Hypermagnesiämie

Als eine Hypermagnesiämie wird ein Gehalt des Magnesiums im Serum über 1,25 mmol/l bezeichnet. Aufgrund der relativ untoxischen Wirkung von Magnesium ist eine Hypermagnesiämie mit entsprechenden klinischen Symptomen relativ selten. Erst ab einer Dosis von über 30 Gramm Mg-Sulfat können toxische Wirkungen auftreten. Ab 50 Gramm Mg-Sulfat spricht man von einer tödlichen Dosis. Übrige verwendbare Magnesiumverbindungen sind eher untoxisch (Kisters et al. 2000).

Mögliche Ursachen einer Hypermagnesiämie sind:

Vermehrte Magnesiumzufuhr (meistens im Rahmen einer i. v. Therapie)

Fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz (Kisters 1998)

Rhabdomyolyse

Die Ursachen für eine erhöhte Magnesiumzufuhr entstehen im Rahmen einer Therapie mit hochdosiertem Magnesium (zum Beispiel bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen und Präeklampsie) und/oder mit magnesiumhaltigen

Präparaten (zum Beispiel Antazida). Bei einer normalen Nierenfunktion kann nur eine zu hohe intravenöse Dosis zu einer gefährlichen Hypermagnesiämie führen (Kisters 1998, Spätling et al. 1988).

Die Ausprägung der Hypermagnesiämie und das Vorhandensein von klinischen Symptomen bei einer chronischen Niereninsuffizienz hängt vom Grad der Niereninsuffizienz, der aktuellen Diurese und der aktuellen Magnesiumzufuhr ab. Während einer kompensierten Niereninsuffizienz liegt die Magnesium-Serumkonzentration meist im Normbereich, kann aber auch vermindert sein.

In der nicht kompensierten Phase der Niereninsuffizienz ist die Resorption aus dem Verdauungstrakt normal, die Elimination im Urin ist aber vermindert. Die Serumkonzentration des Magnesiums wird erhöht, hauptsächlich in Folge einer erhöhten diffundierenden Fraktion, die eine Komplexverbindung mit Phosphaten und Zitraten bildet. Die Konzentration des ionisierten Magnesiums ist uncharakteristisch: es kann erhöht, normal oder vermindert sein. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min besteht ein hohes Risiko einer Hypermagnesiämie (Martyka et al. 1996).

Im Rahmen einer Rhabdomyolyse kann es zur einer Freisetzung des Magnesiums aus dem Intrazellularraum kommen und so zu einer Hypermagnesiämie führen. Eine Magnesiumverschiebung von intra- nach extrazellulär beobachtet man auch bei einer Verminderung des Extrazellulärvolumens (z. B. Morbus Addison) (Hänze et al. 1977; Zidek et al. 1990).

Symptomatik der Hypermagnesiämie

Eine Hypermagnesiämie stellt in den meisten Fällen einen asymptomatischen Laborbefund dar. Die eigentlichen Symptome einer Hypermagnesiämie treten erst ab einer Serumkonzentration von über 3 mmol/l auf. Zu den ungünstigen Folgen der Hypermagnesiämie gehören die depressive Wirkung auf das zentrale Nervensystem, Blockierung der neuromuskulären Leitung sowie der Erregungsleitung der Herzmuskulatur, Schwächung der Reflexe, arterielle Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen (Peterson et al. 1997; Vormann et al. 1981; Zidek et al. 1990).

Ab 3 mmol/l → Motorische Schwäche, Verschwinden der Muskeleigenreflexe, Vigilanzminderung. Erschlaffung der glatten Muskulatur des Uterus, GI-Traktes und des Herzens. EKG: PQ-Verlängerung, QRS-Verbreiterung

Ab 5 mmol/l → Schlaffe motorische Lähmung, Atemmuskelähmung.

Ab 6 mmol/l → Somnolenz, Koma (Magnesiumnarkose)

Ab 7 mmol/l → Tod

Bei Dialyse-Patienten kann eine Hypermagnesiämie eine Bedeutung bei der Entstehung von Kalzifikationen und Hautjucken haben, es wurde auch eine Rolle bei der Entstehung der adynamischen Knochenkrankheit beschrieben. Eine negative lineare Korrelation zwischen Magnesium- und Parathormonblutkonzentration bei Patienten, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse

(Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) behandelt wurden, konnte ebenso festgestellt werden (Navarro et al. 1997).

Therapie der Hypermagnesiämie

Erste therapeutische Maßnahme ist die Beendigung der Magnesiumgabe bzw. Zufuhr bei einer möglichen iatrogenen Ursache.

Bei der mit Polyurie verlaufenden Niereninsuffizienz kann die Supplementierung mit Magnesiumpräparaten begründet sein. Die Patienten mit einer nicht kompensierten Niereninsuffizienz dagegen, sollen keine überflüssigen Magnesiumpräparate bekommen (z. B. einige Antazida oder Laxantien), weil diesbezüglich sogar vereinzelt Todesfälle beschrieben wurden (Kumar et al. 1986).

Bei den Hämodialysepatienten wird die Magnesiumkonzentration im Plasma durch die Auswahl entsprechender Magnesiumkonzentrationen im Dialysat (0,75 oder 0,25 mmol/l) reguliert (Agrapiotes et al. 1982).

Antagonist einer Magnesiumwirkung an der Muskulatur ist bekanntlich Kalzium intravenös (z. B. Kalziumglukonat 10%) (Zidek et al. 1990).

Außerdem können Glukose-Insulin-Infusionen und Hämodialyse zur Behandlung einer Hypermagnesiämie eingesetzt werden.

1.3.5. Hypomagnesiämie

Im Vergleich zu einer Hypermagnesiämie spielt die Hypomagnesiämie im klinischen Alltag eine größere Rolle. Referenzbereiche des Magnesiums im Serum/Plasma wurden von der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) nicht eindeutig definiert. In der Magnesium-Literatur wird meistens die untere Grenze mit 0,75 angegeben (Food and Nutrition Board 1997; Weisinger et al. 1988). Eine Obergrenze wird mit 1,20 mmol/l angegeben (Durlach et al. 1992).

Eine Hypomagnesiämie tritt häufig in Kombination mit anderen Elektrolytstörungen auf: in absteigender Häufigkeit mit Hypokaliämie (40%), Hypophosphatämie (30%) oder Hypokalziämie (23%) (Weisinger et al. 1988).

Spätling und Mitarbeiter konnten 2000 feststellen, dass das kardiovaskuläre Risiko mit dem fallenden Serummagnesiumspiegel ansteigt, und zwar bereits bei Konzentrationen innerhalb des bisherigen Referenzbereichs (0,70–1,10 mmol/L). Die optimale Magnesiumkonzentration im Serum liegt entsprechend zahlreicher Studien jedoch höher als 0,75 mmol/L (Spätling et al. 2000).

So traten in einer Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Serum-Magnesium Spiegeln unter 0,80 mmol/L häufiger ventrikuläre Extrasystolen und Episoden ventrikulärer Tachykardie auf, als bei Konzentrationen über 0,80 mmol/L (Gottlieb et al. 1990).

In der Framingham Heart Studie waren ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei einem Serum-Magnesium $<0,89$ mmol/L häufiger und komplexer als bei Konzentrationen über 0,89 mmol/L (Tsuji et al. 1994).

In der NHANES-I-Studie kam es bei einem Serum-Magnesium über 0,81 mmol/L zu einer Abnahme des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu niedrigeren Konzentrationen (Gartside et al. 1995).

Kisters et al. konnten außerdem feststellen, dass ein intrazellulärer Magnesiummangel bei noch normalen Serummagnesiumspiegel ähnliche Symptome verursachen kann, z. B. im Rahmen einer Hypertonie oder Präeklampsie (Kisters et al. 1998).

Daher hat die Gesellschaft für Magnesiumforschung e.V. ihre Empfehlungen von 1986 zur Diagnostik des Magnesiummangels aktualisiert. Die optimale Serummagnesiumkonzentration liegt derzeit über 0,80 mmol/L.

Häufigkeit der Hypomagnesiämie

Die wissenschaftlich exakte Diagnose eines Magnesiummangels gilt als schwierig und aufwendig. Intrazelluläre Messungen und i.v. Belastungstests sind für die Routinediagnostik eher ungeeignet. Die Prävalenz des Magnesiummangelsyndroms ergibt die Größenordnung von 10–20%. Dies konnte unter insgesamt ca. 9.000 ambulanten Patienten dokumentiert werden.

Auf den Intensivstationen weisen etwa zwei Drittel der Patienten einen Magnesiummangel auf (Wong et al. 1983).

Patienten mit einem chronischen Alkoholabusus haben ebenfalls sehr häufig einen Magnesiummangel.

Bei schwangeren Frauen liegen die Serummagnesiumwerte im zweiten und dritten Trimenon unter 0,75 mmol/l. Als Ursache dafür kommen mehrere Faktoren in Frage: Hämodilution, erhöhter Bedarf und eine vermehrte Ausscheidung (Spätling et al. 1985).

Ursachen der Hypomagnesiämie:

Es wird grundsätzlich zwischen primären angeborenen Magnesiumverlustkrankungen (selten) und sekundären erworbenen Hypomagnesiämien (häufig) unterschieden.

- Primäre angeborene Magnesiumverlustkrankungen

Die molekulargenetische Aufklärung verschiedener angeborener Störungen der Magnesiumhomöostase hat das Verständnis der Regulation des Magnesiumstoffwechsels erweitert. Man unterscheidet intestinale von renalen Mg^{2+} -Verlustkrankungen mit autosomalem Erbgang. Die Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie wird rezessiv vererbt und weist einen primären

intestinalen Mg²⁺-Absorptionsdefekt auf. Durch hohe Mg²⁺-Dosen kann der Krankheitsverlauf beeinflusst werden.

Tabelle 1
Angeborene Störungen der Magnesiumhomöostase und ihre genetischen Grundlagen

Krankheitsform	Erbgang	Chromosomale Lokalisation	Gen	Genprodukt	OMIM #
Intestinale Mg ²⁺ -Reabsorptionsstörung: Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie	Autosomal rezessiv	9q12-9q22.2	?	?	602014
Renale Störungen der Mg ²⁺ -Homöostase: Primäre Hypomagnesiämie	Autosomal dominant	11q23	FXD2	g-Untereinheit der Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	154020
Primäre Hypomagnesiämie	Autosomal rezessiv	?	?	?	248250
Hypokalzämischer Hypoparathyreoidismus	Autosomal dominant	3q13.3-q21	CASR	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -Sensing-Rezeptor (aktiviert)	601198/ 601199
Familiäre benigne hypokalziurische Hyperkalzämie	Autosomal dominant	3q13.3-q21	CASR	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -Sensing-Rezeptor (inaktiviert)	145980
Neonataler Hyperparathyreoidismus	Autosomal rezessiv	3q13.3-q21	CASR	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -Sensing-Rezeptor (inaktiviert)	239200
Familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalzurie und Nephrokalzinose	Autosomal rezessiv	3q27	PCLN1	Tight-junction-Protein Paracellin-1	603959
Gitelman-Syndrom	Autosomal rezessiv	16q13	SLC12A3	Thiazid-sensitiver Na ⁺ -Cl ⁻ -Kotransporter	263800/ 600968
Klassisches Bartter-Syndrom	Autosomal rezessiv	1p36	CLCNKB	Renaler Chloridkanal	602023

OMIM, online mendelian inheritance of men (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

Tabelle 6: Übersicht der angeborenen Störungen der Magnesiumhomöostase (aus Deutsches Ärzteblatt Jg. 99 Heft 18 3. Mai 2002)

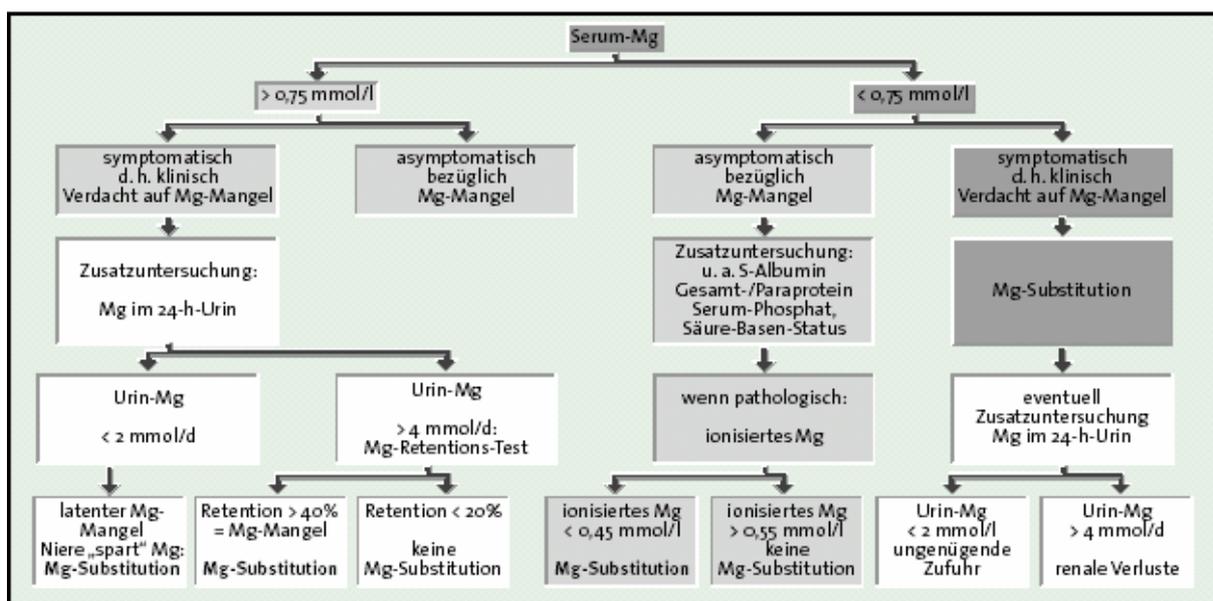
- Sekundär erworbene Hypomagnesiämie
 1. Veränderung der Lebensweise und Lebensgewohnheiten (Alkoholismus, parenterale Ernährung)
 2. Enterale Verluste bei Malabsorptionssyndromen, Diarrhoe
 3. Renale Verluste bei osmotischer Diurese, Medikamente: Diuretika, Aminoglykoside, Cisplatin, Cyclosporin A
 4. Magnesiumshift bei einer akuten Pankreatitis

5. Laxantienabusus

6. Endokrine Ursachen: Diabetes mellitus, Hyperthyreose (Dyckner et al. 1982; Kisters et al. 1998; Zidek et al. 1990).

Diagnostik

Tabelle 7: Diagnostisches Vorgehen zur Überprüfung des Magnesiumhaushaltes (nach Spätling et al. 2000)



Symptomatik der Hypomagnesiämie

Klinische Symptome einer Hypomagnesiämie lassen sich zum Teil auf Beeinflussung der Erregungsübertragung an der synaptischen Membran erklären und auch über direkte Effekte auf den Muskelzellmembranen. Wichtig ist außerdem, dass ein Magnesiummangel die Freisetzung von Parathormon beeinträchtigt und die Empfindlichkeit der Zielorgane gegenüber Parathormon herabsetzt. Ein geringer Magnesiummangel mit Serumkonzentrationen zwischen

0,75 mmol/l und 0,6 mmol/l ruft in der Regel bereits klinische Symptome hervor. Die schweren klinisch symptomatischen Hypomagnesiämien treten bei Serum-Magnesium-Spiegeln von $< 0,4$ mmol/l auf (Zidek et al. 1990).

- Neurologische Symptomatik

Ataxie, Schwindel, Karpopedalspasmen, Krämpfe und teilweise Tetanie, gesteigerte muskuläre Erregbarkeit (Chvostek-Zeichen)

- Kardiovaskuläre Symptome

EKG-Veränderungen: Im EKG können bei einem Magnesiummangel verbreiterte QRS-Komplexe, spitze und überhöhte T-Wellen neben ST-Senkungen beobachtet werden. Liegt ein sehr schweres Defizit vor, können auch T-Negativierungen resultieren (Hänze et al. 1992). Es wurde außerdem über eine Verlängerung des QT-Intervalls, abgeflachte und breite T-Wellen, das Auftreten von U-Wellen und Niedervoltage berichtet. Das verlängerte QT-Intervall könnte eine gestörte und verlängerte Repolarisierungsphase zur Ursache haben, welche durch Veränderungen im Membrantransport des Kalium entsteht. Die QT-Verlängerung ist nach Wehr eine der meist angetroffenen Randbedingungen bei Torsade de pointes-Tachykardien und prädisponiert zu aberrierender Leitung, Reentry und Kammerflimmern (Wehr et al. 1988).

- Gastrointestinale Symptome, Übelkeit, Erbrechen, Darmspasmen

- Hämatopoetisches System

Verkürzte Erythrozytenlebensdauer, hämolytische Anämie, Retikulozytose mit verformten Erythrozyten ähnlich wie bei einer Kugelzellanämie.

- Niere

Eine Hypomagnesiämie führt zur Nierenparenchymverkalkungen und Bildung von Oxalatsteinen (Kisters et al 2000).

Therapie der Hypomagnesiämie

Die orale Magnesiumzufuhr wird bei Magnesiummangelzuständen leichter Art bzw. ohne schwerwiegende klinische Symptome sowie prophylaktisch bei zu erwartendem Magnesiummangel (z. B. Cisplatintherapie) vorgenommen. Bei gering ausgeprägtem Magnesiummangel, sowie zur Prophylaxe sollte eine orale Magnesiumtherapie mit 20-50 mmol/d durchgeführt werden. Magnesium kann in Form von MgO oder Magnesiumorotat bzw. Magnesiumaspartat zugeführt werden. Als Nebenwirkung kann es zu einer Diarrhoe kommen (Anke et al 2006; Zidek et al. 2004).

Die Indikation zur intravenösen Magnesiumsubstitution ist streng zu stellen. Neben der Praeklampsie kommen hier nur schwere Hypomagnesiämien bei entsprechender klinischer Symptomatik wie Herzrhythmusstörungen in Frage. Höchstens die Hälfte der erforderlichen Dosis ist in den ersten 24 h zu

infundieren und der Rest auf einige Tage zu verteilen. Falls Magnesium intravenös zugeführt wird, ist auf eine kontinuierliche Infusion über 24 h zu achten. Ferner sind die Eigenreflexe, der Herzrhythmus, der Blutdruck und der Serum-Magnesium-Spiegel während der Infusion zu überwachen. Es sollten möglichst nicht mehr als 50 - 100 mmol Magnesium in 24 h zugeführt werden (Zidek et al. 1990).

2. Patientengut und Methodik

2.1. Klinische Daten und Patientengut

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Plasma-Magnesium-Konzentration der Patienten unter einer Langzeittherapie mit verschiedenen Angiotensin II-Antagonisten (Sartanen) in einer Langzeitbeobachtung über ca. 3 Jahre untersucht. Die Follow-Up-Dauer betrug 36 ± 3 Monate. Es handelt sich um eine Follow-Up Untersuchung der bereits 2004 durch Kabar untersuchten Patienten (60 Patienten). Damals wurde der Plasma-Magnesium-Status vor und unter einer 4 bis 6 wöchigen Kurzzeit-Monotherapie mit verschiedenen Sartanen bestimmt. Dabei erhielten je 12 Patienten 300 mg Ibersartan, 50 mg Losartan, 80 mg Valsartan oder 16 mg Candesartan. Die Diagnose einer primären essentiellen Hypertonie wurde nach den üblichen Kriterien der WHO gestellt (5 wiederholte unabhängige Messungen bei bis dahin unbehandelten Hypertonikern über

140/90 mmHg). Die sekundären Ursachen der Hypertonie wurden im Rahmen der üblichen Diagnostik ausgeschlossen. Von diesen 60 Patienten wurden 20 in die aktuelle Langzeitbeobachtung eingeschlossen. Die übrigen Patienten nahmen aus verschiedenen Gründen leider an der Verlaufsbeobachtung nicht teil (Behandlung durch den Hausarzt, Beginn einer Kombinationstherapie und etc.) Die Follow-Up Rate betrug somit 33,33%. Der Plasma-Magnesium-Spiegel wurde durch Atomabsorptionsspektroskopie nach einer standardisierten Methodik 2004 vor und unter der laufenden Monotherapie mit Sartanen und aktuell nach einer ca. dreijährigen Verlaufsbeobachtung bestimmt (Kabar 2005).

<u>Klinische Parameter</u>	<u>Vor Therapie</u>	<u>Nach 4-6 wöch. Therapie</u>	<u>Nach 36±3 monat. Langzeittherapie</u>
Anzahl	60	60	20
Geschlecht männl./weibl.	30/30	30/30	9/11
Alter	47,1 ± 3,4	47,2 ± 3,4	50,4 ± 4,3
RR systolisch	149,3 ± 4,4	138,3 ± 3,2	131,2 ± 5,1
RR diastolisch	89,4 ± 3,0	85,5 ± 2,4	84,4 ± 3,6
Serumkreatinin (mg/dl)	0,86 ± 0,1	0,80 ± 0,1	0,82 ± 0,2
Diabetes	0	0	0
Raucher	0	0	0
Natrium	143 ± 5	143 ± 6	144 ± 4
Kalzium	2,43 ± 0,17	2,40 ± 0,19	2,42 ± 0,14
Kalium	4,21 ± 0,32	4,34 ± 0,25	4,48 ± 0,31

Tabelle 8: Patientengut und Messdaten

Wie bereits 2004 nahmen die Patienten an der Langzeittherapie mit AT II-Antagonisten nach 36 ± 3 Monaten freiwillig teil.

Im nachfolgenden Diagramm sind die Serum-Kalium-Konzentrationen vor Beginn der Therapie, nach einer 4-6 wöchigen Kurzzeittherapie und unter einer Langzeittherapie nach 36 ± 3 Monaten aufgeführt. Es ergab sich keine statistisch signifikante Erhöhung der Kaliumspiegel unter der Therapie mit verschiedenen AT II-Antagonisten.

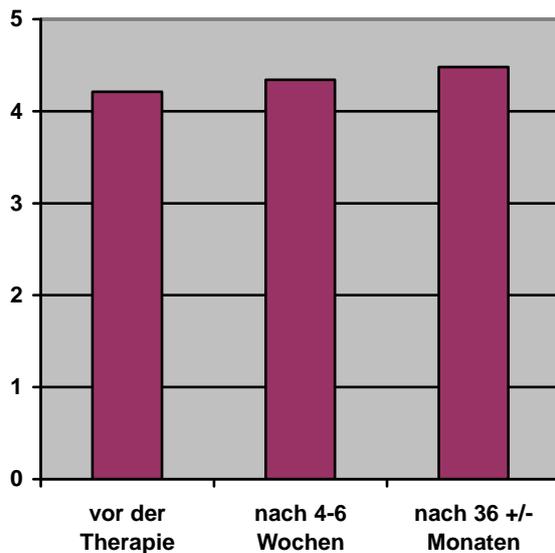


Diagramm 1: Serum-Kalium-Konzentrationen

Die statistische Analyse wurde nach ANOVA durchgeführt. Die Daten zeigen Mittelwerte +/- Standardabweichung, p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant berücksichtigt.

2.2. Methode

2.2.1. Prinzip der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

Die Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) macht Gebrauch von der Eigenschaft, dass die Atome eines Elementes im Grundzustand elektromagnetische Strahlung eines sehr engen, genau definierten Wellenlängenbereiches absorbieren können. Die Stärke der Absorption hängt dabei von der Anzahl der Atome im Lichtstrahl ab, die ein Maß für die Konzentration des Elementes ist. Die sich in Lösung befindende Blutprobe wird als feiner Nebel in eine Flamme aspiriert und in einen atomaren Dampf umgewandelt. Die meisten dieser Atome verbleiben zunächst im Grundzustand und sind deshalb fähig, die Strahlung einer bestimmten Wellenlänge zu absorbieren. Die diskrete Strahlung von 285,2 nm wird durch eine Hohlkathodenlampe emittiert. Da generell nur die Atome des zu testenden Elementes, in diesem Fall also Magnesium, diese diskrete Strahlung absorbieren können, ist die Methode zusätzlich zu ihrer Sensitivität sehr spezifisch. Die ausgesendete und durch den Dampf geleitete Strahlung wird dann mittels eines Monochromators isoliert und die so erhaltene Resonanzlinie wird durch einen Detektor erfasst. Die Schwächung dieser Resonanzlinie durch die Probe ist ein Maß für die Konzentration des Elementes in der Probe und ergibt nach Ermittlung einer Eichgeraden mittels Standardkonzentrationen schließlich die Konzentration von Magnesium in der Probe (Wills et al. 1986).

Bei der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) unterscheidet man zwischen Flammen-AAS, elektrotermaler AAS, Hybrid-AAS und der Kaltdampftechnik.

Aufbau eines Atomabsorptionsspektrometers:

Strahlenquelle → Einschleusen der Probe → Atomisator → Zerlegen
der Strahlung → Empfänger

Die Hohlkathodenlampe

Für jedes zu bestimmende Element existiert eine Hohlkathodenlampe. Manche AAS-Geräte verwenden mehrere Lampen gleichzeitig. Sie liefert nur Licht in einem sehr engen Wellenlängenbereich und kein Kontinuum, da die Lichtabsorption von Atomen im Vergleich zur Lichtabsorption von Molekülen sehr scharfbandig ist.

Die Hohlkathodenlampe wird mit Argon oder Neon bei einem Druck von 200-700 Pascal gefüllt. Die Absorptionslinien einzelner Atome sind schmal, deswegen wird für jedes einzelne Element eine Kathode aus dem entsprechenden Material gebraucht. Wenn eine Spannung erzeugt wird wandern die Elektroden von der Kathode zur Anode, dabei werden die Argonatome nach dem Zusammentreffen mit den Elektroden ionisiert.

Die Argonkationen (positiv geladene Argonionen) beschleunigen in Richtung der Kathode und schlagen beim Aufprall die Elementatome heraus. Diese entstandene Elementatome werden durch den Zusammenstoß mit den Elektronen geladen und senden Photonen aus. Diese verlassen dann die Lampe mit den charakteristischen Wellenlänge für das Atom.

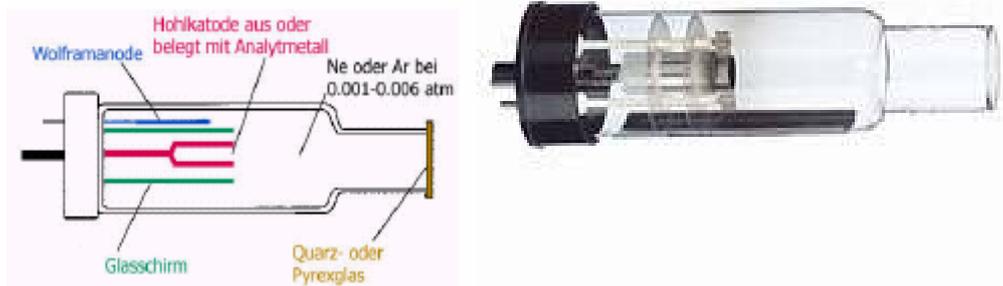


Abb. 11: Schema und Bild einer Hohlkathodenlampe

Atomisierung

In der AAS werden heute folgende bei kommerziellen Geräten folgende Atomisierungstechniken verwendet:

- Flammentechnik
- Graphitrohrtechnik
- Hydridtechnik
- Kaltdampftechnik

Flammentechnik

Bei der Flammentechnik wird die Probe, die als Lösung oder Flüssigkeit vorliegen muss, mit einem pneumatischen Zerstäuber in ein Aerosol überführt. Etwa 5% der Lösung werden so fein zerstäubt, dass sie in die Flamme gelangen. Alle größeren Tröpfchen werden an der Wandung des Zerstäubers abgeschieden und gelangen in den Ablauf. In der Flamme wird zuerst das Lösungsmittel verdampft. Die entstehenden Feststoffpartikel werden anschließend geschmolzen, verdampft und die dabei entstehenden Moleküle werden schließlich in Atome gespalten. Wegen der relativ geringen Verweilzeit der Atome im Strahlengang des AA-Spektrometers ist die Empfindlichkeit der Flammentechnik nicht sehr groß. Die Nachweisgrenzen liegen - je nach Element - bei der Flammentechnik im Bereich von einigen mg/l bis zu einigen µg/l.

Graphitrohrtechnik

Bei der Graphitrohrtechnik wird die Probe in einem kleinen elektrisch beheizten Graphitrohr von ca. 18 mm Länge und 6 mm Innendurchmesser atomisiert. Das Graphitrohr wird in der sogenannten Graphitrohrküvette zwischen zwei Graphitkontakten eingespannt und kann durch Anlegen einer Spannung von einigen Volt bei Stromstärken von bis zu 500 A auf Temperaturen von maximal 3000°C aufgeheizt werden. Damit das Rohr bei den hohen Temperaturen nicht verbrennt wird in einer Schutzgasatmosphäre (Argon) gearbeitet.

Üblicherweise besteht ein Programm aus 3-4 Einzelschritten:

1. Trocknen zum Entfernen des Lösungsmittels
2. Thermische Vorbehandlung, um die Matrix soweit wie möglich abzutrennen
3. Atomisieren
4. Ausheizen, um schwer verdampfbare Matrixreste zu entfernen und Memoryeffekt (Verschleppung) zu vermeiden.

Da die Verweilzeit der Atome im Strahlengang bei der Graphitrohrtechnik wesentlich länger ist als bei der Flammentechnik, ist die Graphitrohrtechnik deutlich empfindlicher. Es ergeben sich Nachweisgrenzen von einigen µg/l bis zu einigen ng/l. Neben der hohen Nachweisempfindlichkeit ist die Graphitrohrtechnik von Vorteil, wenn nur minimale Probenmengen zur

Verfügung stehen. Allerdings ist die Graphitrohrtechnik im Vergleich mit der Flamme störungsanfälliger und schwieriger zu bedienen.

Hybridtechnik

Mit der Hydridtechnik können die Elemente As, Se, Te, Sn, Bi, Ge bestimmt werden. Diese Elemente bilden mit naszierendem Wasserstoff leichtflüchtige Hydride. In einer geeigneten Apparatur wird die Probenlösung mit Natriumborhydridlösung versetzt. Die entstehenden Hydride werden mit einem Trägergas aus der Lösung ausgetrieben und in ein beheiztes, offenes Quarzrohr (Quarzküvette) überführt und atomisiert. Auf diese Weise können diese Elemente nahezu vollständig von der Matrix abgetrennt werden. Je nach verwendeter Apparatur können große Probenvolumina von bis zu 100ml eingesetzt werden, was die Hydridtechnik für diese Elemente zu einer außerordentlich nachweisstarken Methode macht.

Kaltdampftechnik

Quecksilber besitzt als einziges metallische Element bei Raumtemperatur einen merklichen Dampfdruck. Es kann daher zum Metall reduziert aus der Probenlösung ausgetrieben werden und mittels AAS bestimmt werden.

Messung

Die Absorptionsintensität bei einer bestimmten Wellenlänge wird durch die Extinktion nach dem Lambert-Beerschen-Gesetz gemessen.

$$E = \log I^{\circ}/I = e \cdot c \cdot d$$

E = Extinktion; I° = Intensität des eingestrahlt Lichts; I = Intensität des durchgelassenen Lichts; e = Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge; c = Konzentration des Atoms; d = Wellenlänge des Lichts durch die Flamme (Harris et al. 2003; Skoog et al. 1996).

3. Ergebnisse

Das unten abgebildete Diagramm zeigt die Plasma-Magnesium-Konzentrationen der zunächst 60 und aktuell 20 in der Verlaufsbeobachtung gebliebenen Hypertonikern vor, 4-6 Wochen nach Beginn und nach einer Follow-Up-Therapiedauer von 36 ± 3 Monaten mit einer antihypertensiven Monotherapie mit den AT II-Antagonisten.

Zu Beginn der Therapie lagen die Magnesiumkonzentrationen bei $0,91\pm 0,04$ mmol/l, nach 4-6 Wochen bei $0,89\pm 0,05$ mmol/l und in der aktuellen Arbeit nach einer Verlaufsbeobachtung von 36 ± 3 Monaten war die Magnesium-Konzentration mit $0,92\pm 0,06$ mmol/l bestimmbar.

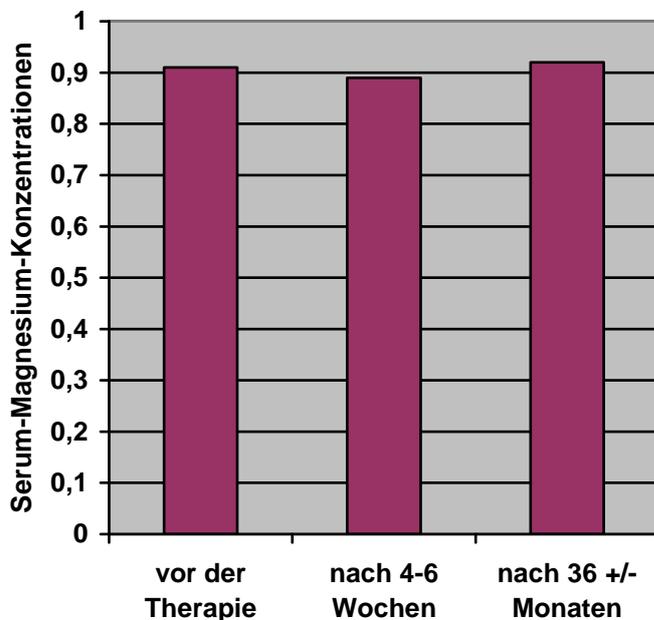


Diagramm 2: Plasma-Magnesium-Konzentration vor, nach 4-6 Wochen und nach 36 ± 3 Monaten der Therapie mit AT II-Antagonisten

Es ergab sich in der aktuellen Arbeit (Langzeittherapie), wie bereits vor der Therapie und nach 4-6 wöchentlichen Kurzzeittherapie, kein signifikanter Unterschied in den Plasma-Magnesium-Konzentrationen. Daraus lässt sich vermuten, dass alle angewendete AT II-Antagonisten auch im Rahmen einer antihypertensiven Langzeittherapie eine gleiche neutrale und stabile Wirkung auf den Magnesiumhaushalt haben, wobei aufgrund einer niedrigen Zahl der Probanden (n=20) eine Subanalyse der verschiedenen Wirkstoffen nicht möglich war.

Unter der antihypertensiven Therapie mit allen Sartanen zeigte sich eine suffiziente Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks.

Eine Korrelation zwischen den Plasma-Magnesium-Konzentrationen und den Blutdruckwerten konnte nicht festgestellt werden.

4. Diskussion

Fast in allen Fachgebieten in der Medizin ist in den letzten Jahren das Interesse an Magnesium gestiegen. Große epidemiologische Studien und mehrere kleinere Untersuchungen zeigen eine mögliche Beteiligung des Magnesiums an der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen und arteriellen Hypertonie. Mehrere Studien zeigen eine umgekehrt proportionale Wirkung zwischen Magnesium und Auftreten von kardialen Erkrankungen und Hypertonie (Kisters et al. 1998, 2006; Weisinger et al. 1988).

Die ARIC-Studie (The Arteriosclerosis Risk in Communities Study) hat gezeigt, dass eine zu geringe Magnesium-Zufuhr einen Risikofaktor für Koronarerkrankungen darstellt (Liao et al. 1998).

In einer im Jahre 2002 durchgeführten randomisierten Studie haben Klevay et al. festgestellt, dass bei einer Diät mit einem Magnesium-Gehalt von 130 mg/Tag (5,33 mmol) der Magnesium-Gehalt im Serum und in den Erythrozyten abnimmt und die Häufigkeit ventrikulärer und supraventrikulärer Extrasystolen signifikant zunimmt (Klevay et al. 2002).

In einer polnischen Untersuchung aus 2006 konnte bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und KHK eine niedrige Konzentration des Serum-Magnesiums als in der gesunden Kontrollgruppe bestätigt werden (Kozielec et al. 2006).

Ebenfalls kann sich ein Magnesiummangel bei der Entstehung der Arteriosklerose auswirken. Eine vermehrte Intima-Mediadicke (IMD) bei den Patienten mit verminderten Plasma-Magnesium-Konzentrationen wurde erst neulich beschrieben (Kisters et al. 2006).

Ein Magnesiummangel beeinflusst ferner die Höhe des Pulsdrucks (Differenz zwischen systolischen und diastolischen Blutdrucks). Ein höherer Pulsdruck (z. B. > 60 mmHg) begünstigt das Auftreten der arteriellen Hypertonie, Arteriosklerose, Schlaganfall oder Herzinfarkt (Anke et al. 2006; Kisters et al. 2005).

In einer großen Metaanalyse aus dem Jahre 2002 im American Journal of Hypertension konnte der dosisabhängige Effekt einer Magnesiummonotherapie sowohl auf den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck gut dokumentiert werden (Jee et al. 2002).

Die therapeutische vasodilatorische Wirkung des Magnesiums bei der Präeklampsie konnte bereits früher gut belegt werden.

Es mehren sich die Beobachtungen, dass auch ein Magnesiummangel neben anderen Elektrolytenstörungen die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie begünstigen kann. Die Zunahme des intrazellulären Kalziums dürfte nach dem heutigen Kenntnisstand für den erhöhten Gefäßtonus der Hypertoniker und damit für die Hochdruckentwicklung bedeutsam sein (Kisters et al. 2006).

Zahlreiche Untersuchungen haben belegt, dass durch eine Hypomagnesiämie es nicht nur zu einer Abnahme der intrazellulären Magnesiumkonzentration

kommt, sondern dass dadurch auch gleichzeitig die intrazellulären Natrium- und Kalziumkonzentrationen ansteigen und die Kaliumkonzentrationen sinkt. Eine Hypokaliämie stellt bekanntlich einen ungünstigen Faktor in der Entwicklung einer Hypertonie dar (Kisters et al. 2006, Zidek et al. 1982).

Im Jahre 2004 durchgeführte Untersuchung an spontan hypertensiven Raten (SHR) zeigte, dass eine Zunahme des intrazellulären Kalzium/Magnesiumgradienten in der glatten Muskulatur der Aorta, als ein pathogenetischer Faktor bei der Entwicklung der Atherosklerose und der arteriellen Hypertonie eine Rolle spielt (Kisters et al. 2004).

Diese und auch weitere Untersuchungen stellen die intrazelluläre Kalziumaktivität in den Mittelpunkt der Pathogenese der essentiellen Hypertonie. Wie bereits oben erwähnt entsteht die erhöhte Kalziumaktivität durch eine vermehrte Natriumzufuhr und/oder einen Kalium- und Magnesiummangel. Daraus ergeben sich wichtige therapeutische Konsequenzen. An der Erythrozytenmembran konnte ein Natriummagnesiumantiport nachgewiesen werden. Dies macht eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie ungünstig. Ebenso ist es denkbar, dass auch beim normalen extrazellulären Magnesium-Spiegel die intrazelluläre Kalziumaktivität beeinflusst werden kann, was dann einen blutdrucksenkenden Effekt nach sich zieht (Kisters et al. 2006).

Die intrazelluläre Kalziumaktivität ist über ATP-Verbrauch magnesium- und phosphatabhängig. Magnesium wäre dann möglicherweise als ein physiologischer Kalziumantagonist bei der Hochdrucktherapie einsetzbar. Auch wenn

bei alleiniger Gabe von Magnesium eine Blutdrucknormalisierung Schwerregrades II oder III nach WHO nur unzureichend und selten wäre, so konnte durch eine Zusatzsubstitution zu den anderen Antihypertensiva eine Dosisreduktion erreicht werden. Ausserdem ließen sich Nebenwirkungen der Hochdrucktherapie minimieren (Altura et al. 1983; Kisters et al. 2004, 2006).

Oben erwähnte Daten und Gründe, stellen eine Beteiligung des Magnesiumhaushaltes in der Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen und der essentiellen Hypertonie dar. Dies erfordert eine magnesiumneutrale bzw. magnesiumschonende antihypertensive Therapie.

Verschiedene Substanzklassen, der zur Verfügung stehenden Antihypertensiva haben unterschiedliche Effekte und Auswirkungen auf den Magnesiumhaushalt des Organismus. Als Negativbeispiel seien einige Diuretika genannt. Bei einer Langzeittherapie kommt es hierunter zu einer teilweise klinisch bedeutsamen Hypomagnesiämie.

Die Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane) sind in einer antihypertensiven Therapie fest etabliert (First-line Medikament nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga).

Diese jüngste Wirkstoffklasse blockiert hochselektiv den Angiotensin-AT1-Rezeptor, der für die pathologischen Effekte des RAAS (Vasokonstriktion, Renin- und Aldosteronsekretion, Natriumretention, Zellhypertrophie, Mediahypertrophie, oxidativer Streß, Endothelin-Stimulation und andere) verant-

wortlich ist. Unter ihrem Einsatz kommt es im Rahmen der dualen Wirkung zu einer zusätzlichen Stimulation des Angiotensin AT₂-Rezeptors, welche die günstigen Wirkungen einer AT₁-Rezeptorblockade noch verstärken kann. Sartane blockieren die Wirkung von Angiotensin II unabhängig von deren Bildungsquelle. Vom pathophysiologischen Standpunkt gesehen, sind sie daher der Blutdrucksenkung mit ACE-Hemmern prinzipiell überlegen.

Mit der Blockade des RAAS wird daher zwar in erster Linie ein antihypertensives Prinzip verfolgt, gleichzeitig bietet sie aber auch einen vorteilhaften Therapieansatz bei der Behandlung herzinsuffizienter Patienten.

Hinsichtlich ihrer Indikationsgebiete und Kombinationspartner gleichen die AT II-Antagonisten den ACE-Hemmern. Allerdings haben sie in den jüngsten Hypertonie-Studien gezeigt, dass sie den herkömmlichen Antihypertensiva wie Betablockern und Kalziumantagonisten hinsichtlich Organprotektion und Reduktion der Mortalität überlegen sein können. Nach den Kriterien der Evidence-based-medicine sind die Sartane dadurch, neben einer allgemeinen First-line-Indikation, zu den Antihypertensiva der ersten Wahl bei gleichzeitigem Vorliegen von Linksherz-Hypertrophie und Nephropathie bei Diabetes Typ II avanciert.

Die AT II-Antagonisten lassen sich besonders gut mit Diuretika, aber darüber hinaus auch mit allen anderen Antihypertensiva kombinieren. Ob eine Kombination mit ACE-Hemmern bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären

Risiko zusätzliche therapeutische Vorteile bringt, wird gegenwärtig in groß angelegten Studien untersucht.

Die AT II-Antagonisten zeichnen sich durch eine besondere Nebenwirkungsarmut aus. Wie auch bei der Therapie mit den ACE-Hemmern kann es in Rahmen der Dauertherapie zu einer Erhöhung des Kreatinins, Harnstoffs und Kalium kommen. Beim korrekten Einsatz unterscheidet sich ihr Nebenwirkungsprofil nicht von demjenigen einer Placebo-Therapie. Dieser Umstand stellt ein Novum in der kardiovaskulären Pharmakotherapie dar und er ist klinisch aus mindestens zwei Gründen bedeutsam: erstens fördert die Nebenwirkungsfreiheit die langjährige Patienten-Compliance, zweitens erlaubt sie den Einsatz höherer Dosen, deren organprotektive Wirkung in den obengenannten klinischen Studien nachgewiesen worden ist.

Bereits 2005 konnte durch Kabar eine neutrale Wirkung auf den Plasma-Magnesium-Haushalt im Rahmen einer vier bis sechs wöchigen Kurzzeittherapie mit verschiedenen Angiotensin II-Antagonisten gezeigt werden.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte erstmals durch eine Langzeitbeobachtung über 36 ± 3 Monate gezeigt werden, dass unter der Therapie mit verschiedenen Sartanen die Plasma-Magnesium-Konzentrationen nicht signifikant verändert waren. Dies lässt auf eine neutrale Wirkung der antihypertensiven Therapie mit Sartanen in der Langzeitbeobachtung auf den Magnesiumhaushalt vermuten.

5. Literaturverzeichnis

- Admiraal PJJ, Danzer AHJ, Sjoukje-Jong M, Pietermann H, Derkx FHM, Schalenkamp MADH (1993) Regional angiotensin II production in essential hypertension and renal artery stenosis. Hypertension 21: 173-184
- Agrapiotes A, Jaudon MC, Rottembourg J (1982) Effect of dialysate magnesium on known magnesaemia. Perit Dial Bull 2: 45–7
- Aikawa JK (1981) Magnesium: Its biologic significance. CRC Press Inc., Boca Raton
- Altura BM, Altura BT, Carella A (1983) Magnesium defizienz-induced spasm of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation. Science Vol 221 4608: 376-378
- Anke M, Gleis M, Vormann J, Müller R, Hoppe C, Schäfer U (2006) Magnesium in the nutrition of man. Advances in Magnesium Research: New Data: 175-86
- Arroll B, Beaglehole R (1995) Salt restriction and physical activity in treated hypertensives. NZ Med J 108: 266-268
- Arzneimitteltherapie 2005 23: 322-8
- Barnett A (2004) Angiotensin-receptor antagonist versus converting-enzymes antagonist in therapy diabetes 2 and nephropaty. Diabetes

Expeded to Terlisartan and Enalapril (DETAIL) N Engl J Med: 351 1953-1961

- Bauer PH, Chiu AT, Garrison JC (1991) Effects of nonpeptide Ang II receptor antagonists on Ang II stimulated second messenger production in rat liver FASEB J 5 (Part 5): A870

- Berk BC, Vekshtein V, Gordon VHM, Tsuda T (1989) Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. Hypertension 13: 305-314

- Bertram HP (1983) Analytik von Spurenelementen. In: Zumkley H (Hrsg.) Spurenelemente. Georg Thieme Verlag, Stuttgart NewYork, pp 1

- Böhm M, Diet F, Flesch M, Laufs U, Nickenig G, Schnabel P (2000) Arterielle Hypertonie in Erdmann E. (Hrsg.): Klinische Kardiologie, Springer, 5 Auflage 265-266/68

- Bovy PR, Olins GM (1992) Recent advances in nonpeptidic Ang II receptor antagonists. Current drugs: Renin Angiotensin System. Current Patents Ltd., Middlesex House, London: B17-B34

- Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir JF, Munoz JM (1981) The substance causing renal hypertention. J Physiol 98: 283-298

- Bütikofer E.: Diätetische Behandlung der Hypertonie (1974) Schweizer Rundschau Medizin (Praxis) 63: 1107-1109

- Caldwell PRB, Seegal BC, Hsu KC, Das M, Soffer RL (1976) Angiotensin converting enzyme: vasculare endothelial localisation. Science 191: 1050-1051
- Campell-Boswell M, Robertson AL (1981) Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. Exp Mol Pathol 35: 265
- Chai SY, McKinley MJ, Mendelsohn FAO (1987) Distribution of angiotensin converting enzyme in sheep hypothalamus and medulla oblongata visualized by in vitro autoradiographie. Clin Exper Theory and Practice A9 (2&3): 449-460
- Classen HG, Nowitzki S (1990) Die klinische Bedeutung von Magnesium. Fortschr Med; 108 (10): 198-200
- Collins R, MacMahon S (1994) Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. Br Med Bull: 272-298
- Criscione L, Bradley WA, Bühlmeier P, Whitebread S, Glazer R, Lloyd P, de Casparo M (1995) Valsartan, Preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin-II antagonist. Cardiovasc Drug Rev 13: 230-250
- Dahlhöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H (2002) Cardiovascular morbidity

and mortality in der Losartan Intervention For Endpoint in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 359: 995-1003

- Danilczyk U, Eriksson U, Crackower MA, Penninger JM (2003) A story of two ACEs. J Mol Med 81: 227-234

- de Zeeuw D, Remuzzi G, Kich W (1997) Pharmacokinetics of candesartan cilexetil in patients with renal or hepatic impairment. J Hum Hypertens 11 (suppl 2): S37-S42

- Deutsche Hochdruckliga (Hrsg.) (2005): Leitlinien der dt. Hochdruckliga, Dtsch Med Wschr Suppl 4, 126 Jahrg: 201-238

- DGE-Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1991) Empfehlungen für Nahrungszufuhr. Umschau Verlag, Frankfurt a. M. 5 überarb. Aufl.

- Díaz ME (2002) Hypertension and obesity, J Hum Hypertens 16: 18-22

- Dominiak P, Hauser W. (2003) Äquivalenzdosen der in Deutschland verfügbaren AT1-Antagonisten. Dtsch Med Wschr 128: 2315-8

- Dominiak P, Unger Th (1999) AT1-Rezeptor-Antagonisten II Steinkopff Darmstadt Verlag

- Douglas JG, Brown GP (1982) Effect of prolonged low dose infusion of angiotensin II and aldosterone on rat smooth muscle and adrenal angiotensin II receptors. Endocrinology 111: 988-992

- Durlach J (1988) Magnesium in clinical practice. John Libbey, London Paris
- Durlach J (ed); (1992) Magnesium in der klinischen Praxis. Gustav-Fischer, Jena-Stuttgart
- Dyckner T, Wester PO (1982) Magnesium in Cardiology. Acta Med Scand Suppl 661: 27-31
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (2000) Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington DC 1997
- Furakawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K (1982) Hypotensive imidazole derivatives and hypotensive imidazol-5-acetic acid derivatives. Patens issued to Takeda Chemical Industries Ltd. On July 20 an October 19, respectively, U.S. Patens 4: 340 598 and 4: 355 040 Osaka Japan
- Galan P, Presiosi, Durlach V, Valeix P, Ribas L, Bouzid D (1997) Dietary magnesium intake in a french adult population. Mag Res 10: 321-8
- Gallinat S, Edling O, Unger Th (1999) Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems. In: Dominiak P Unger Th (Hrsg.): AT1-Rezeptor-antagonisten Angiotensin II. Steinkopff, Darmstadt S 13-27
- Gartside PS, Glueck Ch J (1995) The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary

heart disease hospitalization and mortality (The prospective NHANES I follow-up study. *J Amer Coll Nutr* 14: 71–79.

- Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R (1998) Decrease of blood pressure by vertrolateral medullary dekompression in essential hypertention. *Lancet* 352: 446-449

- Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK (1988) Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat. Aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62: 749-756

- Gohlke P, Bünning P, Unger TH (1992) Distribution and metabolism of angiotensin I and II in the blood vessel wall. *Hypertension* 20: 151-157

- Gohlke P, Pees C, Unger T (1998) AT2 receptor stimulation increases aortic cGMP in SHRSP by a kinindependent mechanism. *Hypertension* 31: 349-355

- Golf SW (1993) Biochemistry of magnesium in man, in Golf SW, Dralle D, Vecchiet L (eds): *Magnesium*. London, John Libbey S 31-41

- Gottlieb St S, Baruch L, Kukin ML et al. (1990) Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Amer Coll Cardiol* 16: 827–831

- Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, Schambelan M, Kalinyak JE (1991) Expression of AT₂ receptors in the developing rat fetus. *J Clin Invest* 88: 921-933

- Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F (1991) Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a nonpressure mechanism. *Hypertension* 17: 626-635

- Grobecker H (1999) Physiologie und Biochemie des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). In: Grobecker H (Hrsg.): Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart S 17-27

- Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R (1990) Morphologie, physiologie and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 70: 1067-1116

- Haddy F, Pamnani M, Clough D (1978) Review The sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1(3): 295-336

- Hänze S (1977) Magnesiumhaushalt. Klinik der Hypermagnesiämie, in Zumkley H (ed) Klinik des Wasser-,Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts. Stuttgart, Thieme S 145-152

- Hänze S (1992) Störungen des Magnesiumhaushaltes. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornborstel H: Innere Medizin in Praxis und Klinik Band 2. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York S 6.41-6.46

- Harris DC (2003) Quantitative Chemical Analysis (6. Edition) W H Freeman and Company, New York
- Holtmeier HJ (1995) Das Magnesiummangelsyndrom beim Menschen, in Holtmeier (ed): Magnesium und Calcium. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft S 3-25
- Hsueh WA, Carlson EJ, Israel-Hagman M (1981) Mechanism of acid activation of renin: role of kallikrein in kinin activation. Hypertension 3(I): 122-129
- Jee SH, Miller III ER, Gudlar E, Singh VK, Appel LJ, Klug MJ (2002) The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Hypertens 15: 691-696
- Jöhren O, Saavedra JM (1996) Gene expression of angiotensin II receptor subtypes in the cerebellar cortex of young rats. Neuroreport 7: 1349-1352
- Jönsson B, Johannesson M (1999) Cost benefit of treating hypertension, Clin. and exper. Hypertension 21(5&6): 987-997
- Kabar, Iyad (2005) Plasma-Magnesium-Status bei der Therapie der essentiellen Hypertonie mit verschiedenen Angiotensin-II-Antagonisten. (Mikrofiche-Ausg.), 2005-83 Bl.; graph. Darstell. Münster (Westfalen)
- Keidar S, Attias J, Smith J, Breslow J, Hayek T (1997) The angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibits LDL lipid peroxidation and

atherosclerosis in apolipoprotein E-defizienz mice. *Biochem Biophys Res Com* 236: 622-625

- Keidar S, Heinrich R, Kaplan M, Aviram M (2002) Oxidative stress increases the expression of the angiotensin-II receptor type 1 in mouse peritoneal macrophages. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 3: 24-30

- Keider S, Kaplan M, Hofam A, Aviram (1995) Angiotensin II stimulates macrophage-mediated of low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 115: 201-215

- Kijima K, Matsubara H, Murasawa S (1996) Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 79: 887-897

- Kisters K (1998) Störungen des Magnesiumhaushalts. *Internist* 39 (8): 815-819

- Kisters K, Al-Tayar H, Kozianka J, Funke C, Franitza P, Gremmler B, Wessels F, Liebscher H, Tokmak F, Hausberg M, Büntzel J (2006): Hypertonie, Magnesiummangel und Intima-Media-Dicke. *Nieren-Hochdruckkrh* 35: 99-102

- Kisters K, Cziborra M, Funke C, Wessels F, Franitza P, Hausberg M, Tokmak F, Gremmler B, Hunger R, Liebscher H, Büntzel J (2006) Hypertonie und Magnesiumhaushalt. *Nieren-Hochdruckkrh* 35(11): 499-505

- Kisters K, Hoffmann O, Hausberg M, Funke C, Kozianka J, Gremmler B: (2005) Magnesium und Pulsdruck bei der Hypertonie. *Nieren-Hochdruckkrh* 10: 455-457

- Kisters K, Krefting ER, Hausberg M, Kosch M, Rahn KH (2000) Intracellular Mg⁺⁺ concentrations in smooth and striated muscle cells in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 13: 427-430

- Kisters K, Schaefer RM, Kosch M (2000) Bedeutung eines intakten Magnesiumhaushaltes. *Der Urologe Band* 39: 64-70

- Kisters K, Wessels F, Küper H, Tokmak F, Krefting ER, Gremmler B, Kosch M, Barenbrock M, Hausberg M (2004) Increased Calcium und Decreased Magnesium Concentration and an Increased Calcium/Magnesium Ratio in spontaneously Hypertensive Rats versus Wistar-Kyoto Rats: Relation to Arteriosclerosis. *Am J Hypertens* 17: 59-62

- Klevay LM, Milne DB (2002) Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am J Clin Nut* 75: 550–4.

- Kosch M, Hausberg M, Westermann G, Köneke J, Matzkies F, Rahn KH, Kisters K (2001) Alternations in calcium and Magnesium Content of red cell Membranes in Patients with Primary Hypertension. *Am J Hypertens* 14: 254-258

- Kozielec P, Kotkowiak L, Pozniak J, Salacka A, Honrnowska I, Brodowski J (2006) Assaement of serum ionized magnesium levels in healty volunTERS, in patients with coronary artery disease and/or hypertension and hypertension alone. *Magnes Res* 18(4): 241-4

- Külpmann WR, Buchholz R, Dyrssen C (1989) A comparison of reference method values for calcium, lithium and magnesium with methoddependet assigned values. *J Clin Chem Biochem* 27: 631-637

- Külpmann WR, Ruschke D, Büttner J, Paschen K (1989) A canididate reference method for the determination or magnesium in serum. *J Clin Chem Biochem* 27: 33-39

- Kumar DN, Michelis MF (1986) Conservative management of chronic renal failure in the geriatric nephrology patient. In: Michelis MF, Davis BB, Preus HG (eds). *Nephrology Today Series. Vol I, Geriatric Nephrology.* Field, Rich and Assoc., Inc. New York City, New York, S 114–5.

- Landin WE, Kendall FM, Tansy MF (1979) Metabolic performance and gastointestinal function in magnesium deficiens rats. *J Pharm Sci* 68 (8): 978-983

- Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani MA, Lucas C, Bordet R (2002) Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *J Neurol* 249 (5): 507-17

- Liao F, Folson AR, Brancati FL (1998) Is low magnesium concentration a risk for coronary heart disease? The Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 136: 480–90

- Lindquist TL, Beilin LJ, Knudman MW (1997) Influence of lifestyle, coping and job-stress on blood pressure in men and women. *Hypertension* 29: 1-7

- Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J (1990) Blood pressure, stroke and coronary heart disease, Part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774

- Margetts BM, Little P, Warm D (1999) Interaction between physical activity and diet: implications for blood pressure management in primary care. *Public Health Nutrition* 2 (3a): 377-382

- Martyka Z, Kotela A, Blady-Kotela A (1996) Kliniczne zastosowanie magnezu. *Przegl Lek* 53: 155–8.

- Mehnert H, Kuhlmann H (1968) Hypertonie und Diabetes mellitus. *Dtsch med J* 19: 567

- Mento PF, Pica ME, Hilepo J, Chang J, Hirsch L, Wilkes BM (1998) Increased expression of glomerular AT1-receptors in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1247-1253

- Navarro JF, Macia ML, Gallego E (1997) Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long-term chronic hypermagnesemia a risk factor for adynamic bone disease? *Scand J Urol Nephrol* 31: 275–80.

- Nickenig G, Harrison DG (2002) The AT(1)-Type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT(1) receptor regulation. *Circulation* 105: 530-536

- Nickenig G, Murphy TJ (1994) Down-regulation by growth factors of vascular smooth muscle angiotensin receptor gene expression. *Mol Pharmacol* 46: 653-659

- Nisato D, Cazaubon C, Lacour C, Gougat J, Giuraudou P, Bernhard C, Perreaut P, Breliere JC, LeFur G (1992) Pharmacological properties of SR 47436, a non-peptidic Ang II receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 105: 84

- Oelkers W, Brown JJ, Fraser R (1974) Sensitization of the adrenal cortex to angiotensin II in sodiumdeplete II man. *Circ Res* 34: 69

- Okunishi H, Miyazaki M, Okamura T, Toda N (1987) Different distribution of two types of angiotensin II-generating enzymes in the aortic wall. *Biochem Biophys Res Commun* 149: 1186-1192

- Peterson JC (1997) Zaburzenia gospodarek wapniowej, fosforanowej i magnezowej. In: CC Tisher, ChS Wilcox (Wyd. I polskie, M Klinger). *Nefrologia*. Wyd. Medyczne Urban & Partner, Wroclaw S 139–41.

- Pipile E, Manolopoulos V, Carravas J (1989) Angiotensin converting enzyme activity in present in the endothelium denuded aorta. Br J Pharmacol 98: 333-335

- Pischon T, Sharma AM (2001) Blutdrucksenkung beim adipösen Hypertoniker. Münch Med Wochenschr (143. Jg) 48: 34-38

- Pitt B, Segal R, Martinez FA for the ELITE Investigatores (1997) Rando- mized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). Lancet 349: 747-752

- Port S, Demer L, Jennrich R (2000) Systolic blood pressure and mortality. Lancet 335: 175-180

- Reid D, Hamilton P, McCartney P, Rose G, Jarrett Keen H (1976) Smoking and other risk factors for coronary heart disease in British civil servants, Lancet: 979-984

- Resnik L, Gupta RK, Lewanczuk RZ, Pang PKT, Laragh JH (1991) Intracellular ions in salt-sensitiv essential hypertension: possible role of calziumregulation hormones. In Calcium-Regulating Hormones I Role in Disease and Aging ed: H Morii Contrib Nephro 90: 88-93

- Rogerson FM, Chai SY, Schwale I, Marley PD, Mendelsohn FAO (1992) Presence of angiotensin converting enzyme in the adventitia of large blood vessels. J Hypertens 10: 615-620

- Rote Liste (2006): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich der EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Herausgeber: Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main

- Sealey JE, Atlas SA, Laragh JH (1980): Prorenin and other large moleculare weight forms of renin. Endocr Rev 1: 365-392

- Seeling MS (1980) Magnesium defiziency in the pathogenesis of disease. New York, Plenum Press

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

- Skoog DA, Leary JJ (1996) Instrumentelle Analytik, Springer Lehrbuch, Berlin

- Spätling L, Kunz P, Hunch R (1985) Magnesium und Calcium excretion during pregnancy. Mag-Bull 7: 91-93

- Spätling L, Spätling G (1988) Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. Br J Obstet Gynaecol 95(2): 120-125

- Spätling, L, Classen HG, Külpmann WR, Manz F, Rob PM, Vierling W, Vormann J, Weigert A, Wink K (2000) Fortschritte der Medizin 118. jg-Originalien Nr. II: 49-53

- Spieker, C, Kisters K, Rahn KH, Zidek W (1991) Plasma membrane calcium content in essential hypertension. *J Hyperts* 9: 292-293

- Staessen J, Gasowski J, Wang J, Thijs L, Den Hond, Boissel J-P (2000) Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: metaanalysis of outcome trials. *Lancet* 355: 865-872

- Stamler J, Stamler R, Neaton JD (1993) Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 153: 598-615

- Tang SS, Loscalzo J, Dzau VJ (1989) Tissue plasminogen activator activates renin-angiotensin in vitro. *J Vasc Med Biol* 1: 67-74

- Timmerman PBMWM, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JAM, Smith RD (1993) Ang II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 45: 205-251

- Tsuji H, Venditti Jr FJ, Evans JC (1994) The association of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Amer J Cardiol* 74: 232-235

- Tsutsumi K, Saveedra JM (1991) Angiotensin-II receptor subtypes in fetal tissue of the rat: autoradiography, guanine nucleotide sensitivity, and association with phosphoinositide hydrolysis. *Endocrinology* 129: 1075-1082

- Tsutsumi K, Saveedra JM (1991) Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. *Am J Physiol* 261: 209-216

- Unger T, Chung O, Csikos T, Culman J, Gallinat S, Gohlke P, Höhle S, Meffert S, Stoll M, Stroth U, Zhu Y-Z (1996) Angiotensin receptors. *J Hypertens* 14 (suppl 5): S95-S103

- Urata H, Kinoshita A, Minoso KS, Bumpus FM, Husein A (1990) Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 265: 22348-22357

- van den Meiracker AH, Admiraal PJ, Janseen JA, Kroodsmas JM, de Ronde, Schalekamp MADH (1995) Hemodynamic and biochemical effects of the AT1 receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 25: 22-29

- von Ehrlich B. (1997) Magnesiummangel in der internistischen Praxis. *Mag-Bull* 19: 29–30

- Vormann J, Günther T, Leder O (1981) Effekt of isoproterenol and phenylephrine an the hearts of Mg-deficient rats. *Mag-Bull* 3: 130-134

- Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, Li RK, Mickle DA, Verma S (2003) C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 107: 1783-1790

- Wehr M (1988) Praktische Elektrokardiographie und Elektrophysiologie des Herzens. Gustav Fischer, Stuttgart New York, S 51
- Weintroub B, Klickstein LB, Dzau VJ, Watt KWK (1984) Granulocyte-angiotensin system. Identification of angiotensinogen as substrate of leukocyte cathepsin G. *Biochemistry* 23: 227-232
- Weisinger JR, Bellorin-Front E (1988) Magnesium und Phosphorus. *Lancet* 352: 391-396
- Welches WR, Santos RAS, Chappell MC, Brosnihan KB, Green LC, Ferrario MC (1991) Evidence that prolyl endopeptidase participate in the processing of brain angiotensin. *J Hypertens* 9: 631-638
- Wessels F, Junge-Hülsing G, Losse H (1967) Untersuchung zur Natriumpermeabilität bei Hypertonikern und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung. *Z Kreislaufforschung* 56: 374-380
- Williams GH (1998) Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 319 (23): 1517-1525
- Wills MR, Sundermann FW, Savory J (1986) Methods for the estimation of serum magnesium in clinical laboratories. *Magnesium* 5: 317 – 327
- Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST, Jr. (1983) A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 79: 348-2

- Wong PC, Hart SD, Duncia JV (1991) Nonpeptide Ang II receptor antagonist. XIII. Studies with DuP 753 and EXP 3174 in dogs. Eur J Pharmacol 202: 323-330

- Wong PC, Price WA, Chiu AT, Duncia JV, Carini DJ, Wexler RR, Johnson AL, Timmermans PBMWM (1990) Nonpeptide Ang II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174, an active metabolite of Dup753-an orally active antihypertensive agent. J Pharmacol Exp Ther 255: 211-217

- Zidek W, Vetter H, Losse H (1982) Intracellular mono- and divalent cations in spontaneously hypertensive rats of the Münster strain.- In hypertensive Mechanisms eds: W Rascher, D Clough, D Ganten Schattauer Verlag S 317-320

- Zidek W, Zumkey H (1990) Magnesiumstoffwechsel. Hyper- und Hypomagnesiämie, in Zidek W, Zumkley H (eds) : Elektrolytfibel. Stuttgart, Gustav Fischer S 172-183

- Zidek W, Düsing R, Haller H, Middeke M, Paul M, Schmieder R, Schrader J (2004) Neue Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga zur medikamentösen Therapie der Hypertonie, Dtsch Med Wschr 128: 2468-2469

- Zimmermann BG (1981) Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function. Clin Sci 60: 343-348

6. Lebenslauf

Name: Rempel

Vorname: Viktor

Geburtsdatum: 22.06.1972

Geburtsort: Saran/Karaganda (Kasachstan)

Anschrift: An der Hütung 28
45327 Essen
E-mail: viktorrempel@web.de

Konfession: evangelisch

Familienstand: verheiratet, 1 Sohn

Schulbildung: Grundschule in Saran
1989 Allgemeine Hochschulreife in Orenburg
(Russland)

Studium: 1989-1992 Staatliche Medizinische Hochschule
in Orenburg
1993-1998 Westfälische Wilhelms-Universität
Münster
3/1995: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9/1997: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung
10/1997-10/1998: Praktisches Jahr am Klinikum
Minden

10/1998: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

1/1999 Arzt im Praktikum, Elisabeth-Krankenhaus Recklinghausen, Innere Medizin

2/1999-6/2000: Arzt im Praktikum, Innere Medizin, Marienhospital Altenessen in Essen

7/2000-7/2005: Assistenzarzt, Innere Medizin, Marienhospital Bottrop

2/2005: Erlangung der Bezeichnung Facharzt für Innere Medizin

Seit dem 1.08.2005 Assistenzarzt Medizinische Klinik II, St. Anna-Hospital in Herne

7. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. K. Kisters für die Überlassung des Themas, seine gute Betreuung, die vielen Diskussionen und seine unerschöpfliche Hilfsbereitschaft.

Vielen Dank an meine Frau Lilli, die sich über die Arbeit freute und mich dabei sehr unterstützt hatte.

Besonderer Dank geht an meine Eltern für ihre Unterstützung im Studium. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.