

## Magnesiummangel und Elektrolytinteraktionen im Erwachsenenalter

R. und R. Fehlinger

### Zusammenfassung

Magnesium- und Kalzium- bzw. Cholecalciferolmangel sind zumindestens in unseren gemäßigten Breitengraden entwicklungsbedingte „Engpässe“, die im Zusammenhang gesehen werden müssen. Dabei induziert schon jeder genannte Mangel für sich eine ganze Kette sekundärer Veränderungen im Elektrolythaushalt und so im gesamten Stoffwechsel, die nicht bei allen, aber bei einem bestimmten Prozentsatz der Bevölkerung zu entsprechenden Erkrankungen führen können.

Im Erwachsenenalter rangiert hier das tetanische Syndrom (t. S.) an 1. Stelle. Bei einem kombinierten Magnesium- und Kalziumdefizit ist der klinische Schweregrad stärker ausgeprägt und die Komplikationsrate (transitorische zerebralischemische Attacken — TIA's — und himorganische Psychosyn-drome) erhöht. Die o. g. „Engpässe“ sind besonders während der Schwangerschaft zu berücksichtigen, da ansonsten irreversible Schäden bei den Kindern gesetzt werden können. Die hochdosierte generelle Magnesium-Supplementation bei allen Schwangere-n ist ein erster notwendiger Schritt in diese Richtung. Das Problembewußtsein muß al-lerdings für die Familiarität des t. S. und für die Interaktionen mit anderen Elektrolyt-imbilanzen erweitert werden.

### Summary

Magnesium, Calcium as well as Cholecalciferol Deficiencies are — in our countries at least — “narrow passages” linked to socio-cultural development, and they must be examined in close connexion. Each one of these Deficiencies, when assessed separately, provokes already a series of secondary changes in electrolytes and in the overall metabolism, which may lead in a significant percentage of the population, to clinical disorders.

In adults, the Tetany Syndrome (T.S.) appears as the first clinical presentation. If Magnesium and Calcium Deficiencies are both present at the same time, the clinical manifestations will be increased and there will be more severe complications (Transient Ischemic Attacks and Psycho-organic Syndromes).

These “narrow passages” are particularly frequent during pregnancy and possibly associated to irreversible damage to children: the oral highly dosed Magnesium supply as a general rule to all pregnant women is a mandatory step in this direction. Physicians must get aware and familiar with T.S. and electrolyte disturbances.

### Résumé

Les déficits en Magnésium, en Calcium et en Cholecalciférol représentent — tout au moins dans nos régions — des «passages obligés» du développement socio-économique et culturel, et ils doivent être examinés conjointement. Chacun de ces déficits examiné isolément provoque déjà une série de modifications secondaires de l'équilibre hydro-électrolytique et du métabolisme en général, susceptible d'entraîner dans un pourcentage significatif de la population des désordres cliniques.

A l'âge adulte, le syndrome tétanique (s. t.) apparaît comme la première des manifestations cliniques. Si le déficit en Magnésium et en Calcium est combiné, la présentation clinique est plus intense et les complications plus sévères (ischémie cérébrale transitoire — TIA — et syndromes psycho-organiques). Ces «passages obligés» sont particulièrement fréquents au cours de la grossesse, et peuvent aboutir par ailleurs à des dommages irréversibles chez l'enfant: la supplémentation orale à forte dose en Magnésium au cours de toute grossesse représente un pas essentiel d'une bonne prophylaxie, dans cette perspective. La prise de conscience de ce problème doit être étendue et permettre au clinicien de se familiariser avec la notion de s.t. et des déséquilibres électrolytiques associés.

### Magnesium und Humanbiologie

Zum besseren Verständnis der heutigen Mg-Versorgung unserer Bevölkerung seien einige Bemerkungen zur Evolution des Lebens und zur Medizinhistorie vorangestellt:

Aikawa [2] geht dabei bis in die früheste Erdgeschichte zurück. Das nach Abkühlung der Erdkruste vor-

herrschende Mineral Olivine ((Mg, Fe)<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>) lieferte durch Erosion hohe Mg-Konzentrationen an Boden und Wasser. So ist bis heute noch das Magnesium nach dem Natrium das zweithäufigste Metall des Meerwassers. Magnesium war möglicherweise schon bei den anorganischen Kondensationsreaktionen wesentlich mitbeteiligt, die dann über organische Verbindungen zur Entwicklung anaerober Bakterien, der ersten Form des Lebens führten. Ein weiterer wesentlicher Schritt in

der Evolution und gleichzeitig die Grundbedingung für die Entwicklung höherer Lebensformen, die Umwandlung von Sonnenenergie in potentielle chemische Energie, wurde durch den Einbau von Magnesium in die Chloroplasten ermöglicht. Die frühzeitige Integration von Magnesium in die Entwicklung des Lebens spiegelt sich in der bekannten Vielzahl ganz basaler biologischer Prozesse wider, die alle Mg-abhängig sind. Das Prinzip der biologischen Wirkung des Magnesiums

Aus den Neurologisch-Psychiatrischen Kliniken des Klinikums Berlin-Buch, DDR-1115 Berlin/GDR

beruht auf seiner Fähigkeit zur Bildung reversibler chelatartiger Verbindungen mit zahlreichen organischen Substanzen (Substrat oder Enzym) und mit Bestandteilen der Zell- und Mitochondrienmembranen.

Die erste Arbeit zur biologischen Essentialität des Magnesiums publizierte *J. Leroy* im Jahre 1926 (zit. in [11]). Bis zu den ersten Hinweisen auf Mg-Mangel bedingte Erkrankungen des Menschen im Sinne des tetanischen Syndroms (t.S.) vergingen dann nochmals über 3 Jahrzehnte [9, 45], obzwar bereits 1942 *Duchwort* und *Warnock* [7] nach Auswertung von Bilanzstudien zu dem Ergebnis kamen, daß bei 30 % der Bevölkerung mit einer Mg-Versorgung im Grenz- bzw. Mangelbereich zu rechnen ist. Eine Brücke zur Klinik konnte damals noch nicht geschlagen werden.

*Seelig* [47] postulierte dann 1964 erstmals Zusammenhänge zwischen alimentär bedingtem Mg-Mangel und kardiovaskulären Erkrankungen. Bemerkenswert ist die große zeitliche Kluft zwischen der frankophonen [9, 45] und angloamerikanischen Literatur: Die erste Kasuistik einer nicht iatrogen induzierten hypomagnesiämischen Tetanie in den USA wurde nach 15jähriger Latenz publiziert [48].

Aber selbst die französischen Pionierarbeiten hinken der Veterinärmedizin um 3 Jahrzehnte hinterher: Anfang der 30er Jahre wurde das erste Auftreten der sog. Weidetetanie der Rinder beobachtet, die bald ein sehr ernstes veterinärmedizinisches Problem wurde [50].

Die Schwierigkeiten einer exakten Mg-Bestimmung wirkten sich ebenfalls lange Zeit hemmend auf die Entwicklung der Magnesiumforschung aus. Bis in die heutige Zeit gibt es auch in den Industriestaaten noch zahlreiche Gesundheitseinrichtungen ohne entsprechende apparative Ausrüstung. Dieser Zustand ändert sich jetzt allmählich durch das zunehmende Problembewußtsein für besonders 2 Tatsachen:

1. Bedingt durch die Evolution des Lebens hat Magnesium eine her-

ausragende biologische Bedeutung. Die physiologische Regulation der Mg-Homöostase ist entwicklungsbedingt auf einen externen Mg-Überschuß ausgerichtet und kann die jetzt ungewohnte Mangelversorgung nur schwer bzw. unzulänglich kompensieren.

2. Diese Unterversorgung ist seit der Jahrhundertwende zunehmend wirksam, bedingt durch jahrzehntelange fehlerhafte Minereraldüngung, durch Verfeinerung und Umstellung der Ernährung, durch zunehmende Streßbelastung u.a. Faktoren [10]. Die RDA-Norm liegt bei 300-350 mg Mg/d (12,3-14,4 mmol), für Risikogruppen (Schwangerschaft und Laktation, Kinder, alte Menschen, Alkoholiker, Diabetiker) bei 600 mg (24,7 mmol) und höher [5]. Jüngste Ernährungsanalysen deuten auf eine Tageszufuhr unter 200 mg (8,2 mmol) [1, 35, 36, 41, 47, 53], für Frauen im reproduktionsfähigen Alter („high-school-girls“) sogar nur 150 mg (6,1 mmol) [38]. Bedauerlicherweise werden selbst solche alarmierenden Zahlen seit vielen Jahren völlig falsch interpretiert, indem Mg-Mangel-Versuche an jungen Normalpersonen „in a robust state of health“ unzulässig verallgemeinert werden. *Barnes* et al. [3] hielten danach eine Tageszufuhr („adult mainten-

ce requirement“) von 0,5 mmol Mg/d für ausreichend.

### Tetanisches Syndrom, Kalzium-„boom“ und Magnesium-„boom“

Das t.S. gehört nach dem jetzigen Erkenntnisstand zu den häufigsten Krankheitsbildern, bei dem der Mg-Mangel eine dominierende pathogenetische Rolle einnimmt [5]. Aber auch hier ist jedes einseitig-ätiologische Denken irreführend. Nach der ersten klinischen Beschreibung des t.S. durch *Steinheim* (zit. in [25]) unter dem Titel „Zwei seltene Formen von hitzigem Rheumatismus“ im Jahre 1830 vergingen fast 80 Jahre bis zum ersten Ansatz einer wissenschaftlichen Interpretation: *MacCallum* et al. ([40] zit. in [26]) fanden tierexperimentell Zusammenhänge zwischen der Nebenschilddrüseninsuffizienz und der Tetanie.

Seit dieser Zeit wurde die Tetanie praktisch mit Hypokalzämie gleichgesetzt; die Behandlung konzentrierte sich ausschließlich auf „kalziumorientierte“ Maßnahmen. Patienten mit normalen Kalziumkonzentrationen wurden fast automatisch als Neurotiker etikettiert, besonders wenn sie das Pech hatten, gleichzeitig an Hyperventilationsattacken zu leiden. Diese völlig unbegründete Schematisierung wurde erst in jüngster Zeit widerlegt (Tab. 1).

Tab. 1: Ca- und Mg-Konzentrationen im Serum (mmol/l) bei Normalpersonen und Tetaniepatienten mit und ohne Hyperventilations- (HV) Symptomatik

Gruppe	Normalpersonen (A)	Tetanie-Gesamtgruppe (B)	Subgruppe mit HV-Attacken (C)	Subgruppe ohne HV-Attacken (D)
n <sup>1)</sup>	102	170	127	41
	(46 Nps.)	(87 Pat.)	(67 Pat.)	(20 Pat.)
Ca: $\bar{x}$	2,53	2,42	2,43	2,38
s	0,16	0,23	0,24	0,17
	----- p < 0,01 -----		----- n. s. -----	
	----- p < 0,01 -----			
	----- p < 0,001 -----			
Mg: $\bar{x}$	0,84	0,82	0,80	0,86
s	0,08	0,12	0,11	0,15
	----- p < 0,05 -----		----- p < 0,001 -----	
	----- p < ,01 -----			
	----- n. s. -----			

1) Zahl der Bestimmungen

Die Anfang der 60er Jahre ausgelöste „Magnesiumwelle“ drohte nun wiederum, jegliches Wissen über die Rolle des Kalziums in der Tetaniepathogenese zu überspülen. So schrieb *Holtmeier* [31], daß „Ca-Mangeltetanien außerordentlich selten“ und nur bei strumektomierten Patienten anzutreffen sind. Noch heute kann man eine „Kalzium-Schule“ von einer „Magnesium-Schule“ abgrenzen, die sich erst in den letzten Jahren auf einer sachlichen wissenschaftlichen Basis zusammenfinden. Es ist auch nur teilweise richtig, die Störungen der Ca-Homöostase beim t.S. nur als Folge eines Mg-Mangels zu sehen, z.B. als „sekundäre Hypokalzämie“, was im Einzelfall sicher richtig sein mag [13]. Viele Teilschritte der Ca-Homöostase sind Mg-abhängig, beim Absinken der Mg-Konzentration im Blut kann es regelrecht zu einem Zusammenbruch der Ca-Homöostase kommen (Abb. 1). Umgekehrt lassen sich viele Hypocalcämien beim t.S. allein durch eine Mg-Monotherapie normalisieren. Diese Medikation ist weitaus einfacher (und preiswerter) als die Cholecalciferol- bzw. Tachystingabe: man umgeht das Risiko hyperkalzämischer Krisen und kann die Kontrolle der Kalziumkonzentrationen im Serum wesentlich dilatieren.

### Kalzium und Humanbiologie

Der Kalzium- bzw. Vitamin-D-Mangel hat für den Menschen im allgemeinen und für die Pathogenese des t.S. im besonderen auch eine ganz wesentliche Bedeutung, die mit dem Mg-Mangel vergleichbar ist: Das für die Regulation des Ca-Haushaltes essentiell notwendige Vitamin D wird beim Menschen etwa zu 80 % durch die lichtinduzierte Eigensynthese in der Haut gedeckt und nur zu 20 % nutritiv zugeführt [28]. Man kann davon ausgehen, daß der Mensch über riesige Zeitabschnitte primär entwicklungsgeschichtlich auf „Ganzkörperinsolation“ in lichtreichen Regionen adaptiert war. Die

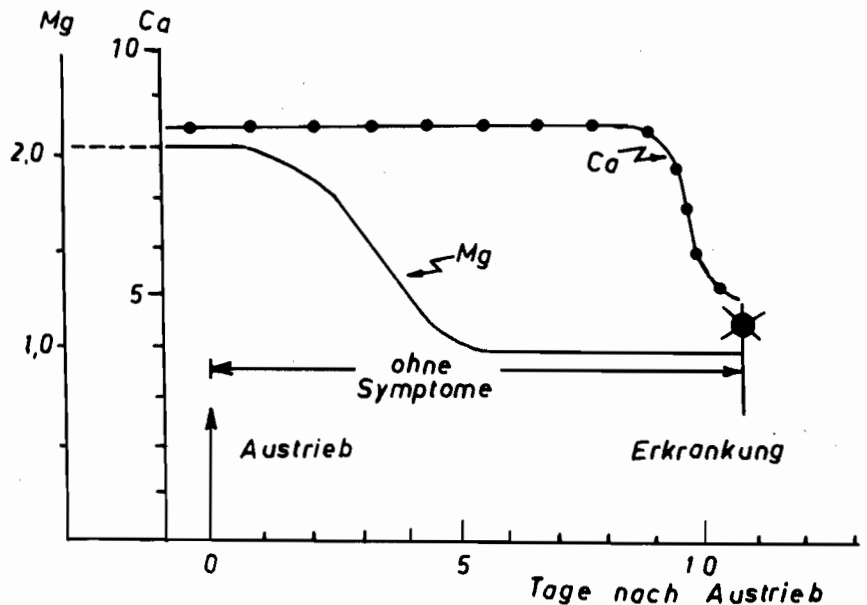


Abb. 1: Rascher Zusammenbruch der Kalziumhomöostasen nach langsamerem Absinken der Mg-Konzentrationen im Serum bei tetaniekranken Kühen [49]

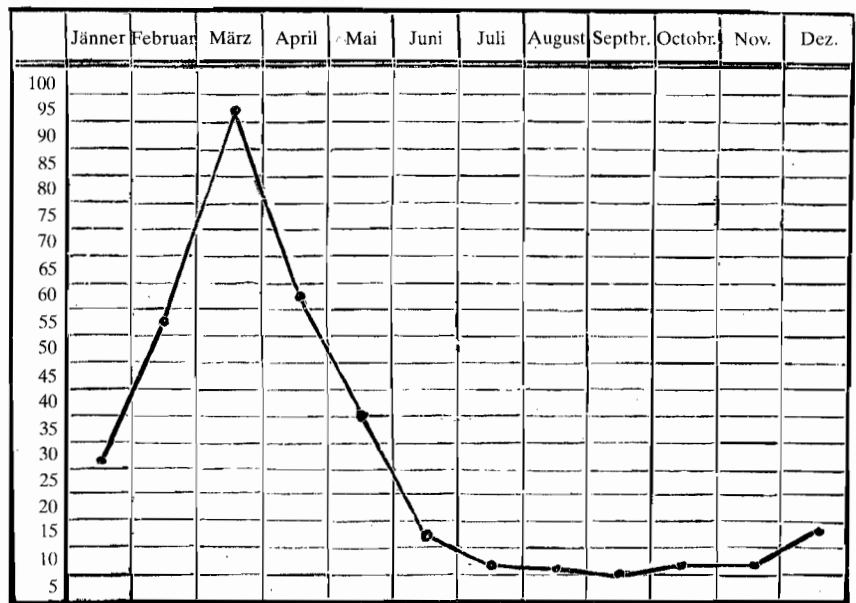


Abb. 2: „Übersicht über die Aufnahme von Tetaniekranken im allgemeinen Krankenhaus in Wien vom Jahre 1880-1889“ [25]

schrittweise Eroberung der gemäßigten Breitengrade führte z. B. schon bei den Neandertalern zu schweren rachitischen Zahn- und Knochenveränderungen [34]. Noch um die Jahrhundertwende fand man bei 50-80 % aller Kinder in Deutsch-

land Rachitiszeichen [29]. Die von *Frankl-Hochwart* [25] erstmals beschriebene jahreszeitliche Akzentuierung tetanischer Erkrankungen (Abb. 2) kann man nach dem heutigen Wissensstand nur durch das dazu fast spiegelbildliche Verhalten der

Vitamin-D-Metaboliten im Serum erklären (Abb. 3).

Bei 1/3 unbehandelter Tetaniepatienten findet man Hypokalzämien und bei 1/4 Hypomagnesiämien, teils als einzigen pathologischen Befund, teils in unterschiedlichsten Kombinationen (Tab. 2). Bei der Häufigkeit entsprechender Mischformen entfällt die alte strenge Gegenüberstellung hypokalzämischer und hypomagnesiämischer Tetanien, zumal auch übernormale Konzentrationen — allerdings mehr in Form kurzzeitiger Oszillationen und niemals über längere Zeit konstant — vorkommen können.

### Kaliummangel und tetanisches Syndrom

Zusätzlich fanden wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren [10] bei ca. 10 % der Tetaniker Hypokalzämien, nach unserer Erfahrung aber niemals Hyperkaliämien (im seltenen Einzelfall wohl eher präanalytische Hämolyse im Reagenzglas). Der Kaliummangel ist besonders häufig mit Hypomagnesiämien assoziiert und scheint — im Gegensatz zu den Hypokalzämien — wohl kaum nutritiv, sondern hier tatsächlich Folge des Mg-Mangels zu sein. *Classen* [6] nennt in diesem Zusammenhang besonders die

- (a) erhöhte Membrandurchlässigkeit („leaky membranes“) im Mg-Mangel,
- (b) die reduzierte Aktivität der Mg-abhängigen Na-K-ATPase,
- (c) die Senkung der mitochondrialen ATP-Produktion und
- (d) den sekundären Hyperaldosteronismus.

Unter Mg-Monotherapie, auf die gut 2/3 der Patienten klinisch gut ansprechen, kommt es sehr häufig auch zu einer Normalisierung des Serumkaliums, ein Phänomen, das im Einzelfall häufig beschrieben und jetzt erstmals auch in einer kontrollierten Studie nachgewiesen werden konnte (Tab. 3).

Für einen bestimmten Patientenkreis muß zu der sog. Mg-Basisedikation

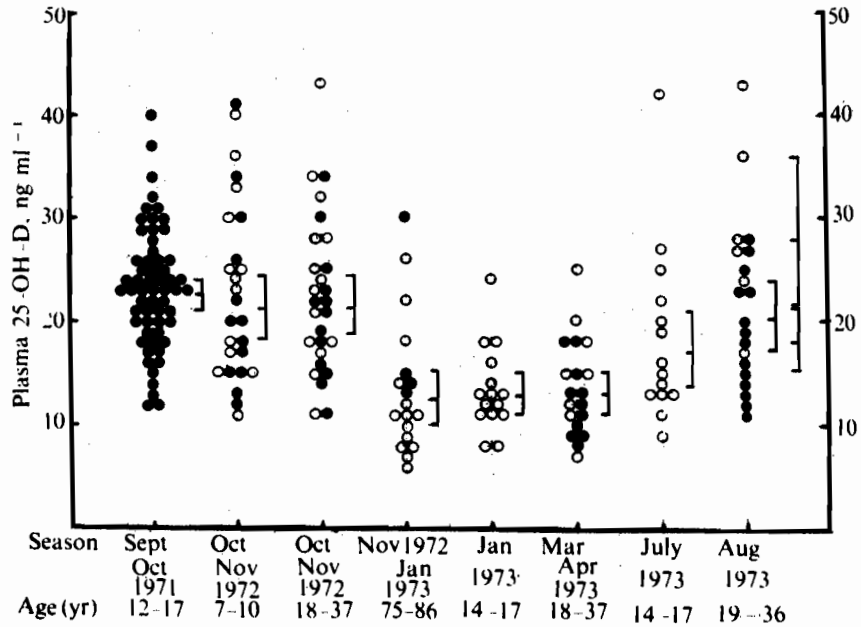


Abb. 3: 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen im Serum von 198 weißrassigen Normalpersonen in England. Die Klammern bezeichnen die Durchschnittswerte und den 2 s-Bereich; • – Männer, ○ – Frauen [52]

dennoch ständig Kalium dazu substituiert werden, manchmal sogar zusammen mit „kalziumorientierten“ Maßnahmen wie UV-Bestrahlung, orale Kalziumsupplementation bzw. Gabe von Tachystin oder Cholecalciferolen. Auch die Psychotherapie ist gerade für diese Klientel außerordentlich wichtig und steht zwischenzeitlich manchmal sogar im Vordergrund.

Patienten mit gleichzeitig erniedrigten Mg-, Ca- und K-Konzentration

Tab. 2: Häufigkeit der unterschiedlichen Kombinationen von normabweichenden Kalzium- und Magnesiumkonzentrationen im Serum bei 70 unbehandelten Tetaniepatienten (2–3 Meßwerte pro Patient; Angaben in mmol/l; Ca-flammenphotometrisch, Mg-Atomabsorptionsspektralphotometrie)

1.	Ca ↓ (≤ 2,25)	22,4 %
2.	Mg ↓ (≤ 0,74)	11,8 %
3.	Ca ↑ (≥ 2,75)	7,9 %
4.	Mg ↑ (≥ 1,1)	7,9 %
5.	Ca ↓ Mg ↓	6,6 %
6.	Ca ↓ Mg ↑	3,9 %
7.	Ca ↑ Mg ↓	2,6 %

Tab. 3: Elektrolytkonzentrationen (mmol/l;  $\bar{x} \pm SE$ ) in Plasma und Erythrozyten vor und nach einer 4wöchigen Behandlung mit 360 mg Mg/d als Mg-Pyrrolidincarbonsäure<sup>1)</sup> (MgPc) (n = 32) bzw. Placebo (n = 31)

Magnesium in Plasma	MgPc-Gruppe	0,80 ± 0,09	0,83 ± 0,07 <sup>2)</sup>
	Placebo-Gruppe	0,82 ± 0,06	0,81 ± 0,07
Magnesium i. Erythrozyten	MgPc-Gruppe	2,13 ± 0,40	2,08 ± 0,27
	Placebo-Gruppe	2,07 ± 0,39	2,06 ± 0,30
Kalzium in Plasma	MgPc-Gruppe	2,48 ± 0,27	2,51 ± 0,15
	Placebo-Gruppe	2,55 ± 0,14	2,51 ± 0,12
Kalium in Plasma	MgPc-Gruppe	4,24 ± 0,48	4,47 ± 0,44 <sup>3, 4)</sup>
	Placebo-Gruppe	4,33 ± 0,32	4,20 ± 0,46

<sup>1)</sup> Fa. MERAM (Paris)

<sup>2)</sup> P = 0,02, t-Test für verbundene Stichproben

<sup>3)</sup> P < 0,001, t-Test für verbundene Stichproben

<sup>4)</sup> P < 0,003, t-Test für unabhängige Stichproben

nen im Serum haben zumeist einen ausgeprägten klinischen Schweregrad, eine hohe Chronizität und erhöhte Komplikationsraten im Sinne von transitorischen zerebralschämischen Attacken (TIA) und hirnorganischen Psychosyndromen [23].

### Epidemiologie

Die Häufigkeitsangaben zur Rachitisprävalenz vor Einführung der Vitamin-D-Prophylaxe und die drastische Abnahme der Mg-Versorgung unserer Bevölkerung lassen schon für sich auf eine weite Verbreitung entsprechender Mangelerkrankungen schließen. Dazu kommt noch die negative Beeinflussung der Mg-Bilanz durch die zunehmende Streß-Belastung [6, 10]. Die häufigste klinische Erscheinungsform dieser Elektrolytimbalancen im Erwachsenenalter ist das t.S. bzw. in abgeschwächter Form die sog. tetanoide Dystonie bzw. tetanische Disposition, die man etwa bei 20 % unausgelesener Frauen findet. Frauen erkranken etwa 6mal häufiger als Männer und deutlich schwerer [16]. So fanden wir unter 106 Studentinnen nach 2maliger Bestimmung bei 13,2 % Hypomagnesiämien, bei 8,5 % Hypokalzämien und bei 11,3 % Hyperkalzämien. Unter der Standardprovokation zeigten 32 % dieser jungen Frauen im EMG Zeichen tetanischer Übererregbarkeit. Sicher sind nicht alle diese Probanden mit „pathologischen“ Elektrolytkonzentrationen tatsächlich auch krank. Erst beim Zusammentreffen verschiedener negativer Faktoren, wobei die genetische Disposition [30], die Streßwirkung und physiologische Belastungszeiten wie Schwangerschaft und Laktation eine besondere Rolle spielen, können krankhafte und zumeist chronische Prozesse in Gang gesetzt werden.

### Klinische Aspekte

Die Symptomatologie des t.S. wurde bereits im alten Schrifttum so

präzise beschrieben [25, 26, 44], daß heute kaum noch etwas hinzuzufügen ist. Einige neue Gesichtspunkte ergaben sich bei der klinischen Langzeitbeobachtung allerdings dahingehend, daß diese sehr häufigen und in der Lebensmitte zumeist funktionellen Störungen nicht immer so harmlos sind, wie heute noch die überwiegende Zahl der Ärzte annimmt. Dies soll an 3 Formen von Komplikationen und Risiken dieses Patientenkreises verdeutlicht werden:

1. **menschliche Reproduktion und Elektrolytimbalancen,**
2. **neurologische gefäßbedingte Komplikation und**
3. **vorzeitige Hirnalterung.**

#### ad 1

Die ersten klinischen Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen **Tetanie und Schwangerschaft** gehen ebenfalls in das vorige Jahrhundert zurück. *Steinheim* (zit. in [25]) beschrieb die ersten tetanischen Anfälle erstmals bei Schwangeren. *Nothmann* [44] kam dem Problem schon näher, indem er 1937 feststellte: „Der Einfluß der Tetanie ist nicht günstig. Gelegentlich tritt eine Fehlgeburt ein und damit ein Schwinden der Tetanie“.

Eine ungarische Arbeitsgruppe legte dann erstmals die Ergebnisse einer Studie vor, die auf den positiven Einfluß oraler Mg-Gaben auf verschiedene Schwangerschaftskomplikationen und auf die Geburtsgewichte hinwies, nachdem bereits entsprechende tierexperimentelle Hinweise vorlagen [32].

*Spätling* und *Spätling* [51] gelang dann eine methodisch weiter ausgereifte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie: mit 460 mg Mg/d (18,9 mmol) als Mg-Aspartathydrochlorid ab 16. Schwangerschaftswoche wurde die Frühgeburtlichkeit reduziert, es gab weniger Schwangerschaftskomplikationen und der Zustand der Neugeborenen war in mehreren Parametern verbessert.

Andererseits beobachteten fast alle Kliniker, die sich intensiv mit dem t.S. beschäftigten, die ausgeprägte Neigung der Tetanikerinnen zu Aborten, Fehl- und Frühgeburten [25, 26, 44].

Die weite Verbreitung der tetanischen Disposition ließ nun annehmen, daß es besonders die Schwangeren dieser großen Risikogruppe sind, die von einer generellen Mg-Supplementation profitieren. Die Mg-Mangelversorgung ist schließlich ubiquitär, aber nur 5-10 % der Schwangeren reagieren unter diesen Bedingungen mit dem sehr multifaktoriellen Syndrom der Frühgeburtsbestrebungen.

Wir untersuchten 58 Mütter von Frühgeborenen (Gruppe F) und 51 Mütter von Normalgeborenen (Gruppe N) durchschnittlich 18 Monate post partum [18]. Beide Gruppen hatten gleichermaßen besonders erythrozytär erniedrigte Mg-Konzentrationen; klinisch und elektromyographisch kam es allerdings zu deutlichen Unterschieden (Tab. 4). Die klinische Konsequenz: Der generellen Mg-Supplementation während der Schwangerschaft ist unbedingt zuzustimmen [5, 51], die Schwangeren mit einer tetanischen Disposition und/oder Elektrolytimbalancen sollten aber besonders kontrolliert und gezielt substituiert werden, ggf. incl. Kalzium- und Kaliumsupplementationen, Vitamin D bzw. Cholecalciferolmetaboliten etc.; Tetanie läßt sich nicht auf Mg-Mangel reduzieren.

Tab. 4: Klinische und elektromyographische Hinweise auf tetanische Reaktionsbereitschaft bei Müttern mit Normalgeburten (N) und Frühgeburten (F)

	Gruppe N	Gruppe F
Klinische Hinweise	34,5 %	80,4 %
	----- p < 0,001 -----	
repetitive Potentialc über 2 Min. Dauer	(n = 34) <sup>1)</sup> 2,9 %	(n = 31) 58,1 %
	----- p < 0,001 -----	

<sup>1)</sup> n = Zahl der untersuchten Frauen (Erläuterungen im Text)

Der negative Einfluß der Frühgeburtlichkeit auf die Kindermortalität braucht hier nicht weiter ausgeführt zu werden. Es gibt zusätzlich aber auch eine ganze Reihe von Hinweisen, daß Mg-Mangel — im weiteren Sinne mit allen begleitenden primären und sekundären Elektrolytimbalancen — und tetanische Disposition der Mutter bis in das adulte Alter der Nachkommenschaft hinein negative Folgen haben kann [17, 37]. Bei 2/3 der Kinder tetanischer Mütter findet man wieder die gleiche Disposition [39].

Kleber et al. [38] hat kürzlich die indessen 2-3jährigen Kinder aus der o. g. Studie [18] stomatologisch untersucht: Die Frühgeborenen von Müttern mit tetanischer Disposition hatten im Vergleich zu den Frühgeborenen „normaler“ Mütter signifikant häufiger Karies und im Trend eine verspätete Dentition und vermehrt Schmelzdefekte.

Die kindliche Tetanie hat symptomatologisch allenfalls erst Ähnlichkeit mit der Erwachsenenform. Ducroux [8] stellt zurecht die Konstellation „fatigant et fatigué“ als besonders typisch heraus. Schimatscheck et al. [46] fanden bei 452 Kindern mit „vegetativen Beschwerden“, signifikant erniedrigte Ca-, Mg- und P-Konzentrationen im Plasma. Interessanterweise hatten die Mütter dieser „nervösen“ Kinder gehäuft Wadenkrämpfe, Dysmenorrhöen und Abortneigung.

### ad 2: Neurologische gefäßbedingte Komplikationen

Tetaniker neigen zu einer ganzen Reihe neurologischer Komplikationen, die in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten: Das Spektrum reicht vom Morbus FAHR über das Hirnödem bis zu großen epileptischen Anfällen, um nur einige Beispiele zu nennen.

Der Zusammenhang zwischen TIA und Tetanie kristallisierte sich erst bei der Langzeitbeobachtung einer großen Patientenpopulation heraus [16, 20]. Rund 10 % unserer Patienten neigen zu solchen fokalen Ausfällen, die ein hohes Risiko für einen

ischämischen Insult (stroke) und/oder irreversible hirnanorganische Leistungsminderungen darstellen. Besonders häufig sehen wir Halbseitenlähmungen, Aphasien, Gesichtsfelddefekte und Hörstürze. Das rhoenzephalographische Korrelat zu dieser Symptomatik ist eine deutlich gesteigerte Vasokonstriktionsneigung, die wir bereits nach 4wöchiger oraler Mg-Medikation positiv beeinflussen konnten [20]. Das t.S. spielt somit auch umgekehrt bei der allgemein wachsenden TIA-Morbidität eine wichtige Rolle: Unter 106 unausgelesenen TIA-Patienten unterhalb des 50. Lebensjahres fanden wir bei 25,5 % eine tetanische Disposition (Gruppe C), bzw. bei 38 % aller weiblichen TIA-Patienten [12]. Im Gegensatz zu TIA-Patienten mit vorzeitiger Arteriosklerose (Gruppe A) und Migraine accompagnée (Gruppe B) imponierte die hohe Frequenz dieser Attacken (3,2/Jahr) bei wechselnden Stromgebieten und das Überwiegen des weiblichen Geschlechts (83 %). Serumkalzium und -magnesium waren signifikant niedriger als in Gruppe A. Die gleiche Geschlechtsdominanz fanden wir dann ebenfalls bei unausgelesenen Hörsturzpacienten (Tab. 5). Auch bei den Hörsturzpacienten ließ sich — ähnlich wie bei den Frühgeborenen-Müttern — über die Serum-elektrolyte keine Abgrenzung gegenüber Normalpersonen herstellen. Allerdings hatten die Hörsturzpacientinnen mit schlechter Prognose (irreversible Hörminderung bzw. weitere Verschlechterung) niedrigere Mg-Konzentrationen in Erythrozyten als die Frauen mit gebessertem Hörvermögen (2,03 : 2,35 mmol Mg/l;  $p < 0,05$ ).

### ad 3: Mg-Mangel und vorzeitige Hirnalterung

Die Problematik der passageren neurologischen Ausfälle geht nahtlos in den 3. Komplex klinischer Komplikationen beim t.S. über, zum vorzeitigen Altern. Dieses Phänomen war bisher in der Humanmedizin weitgehend unbekannt, wenn

auch bereits einige tierexperimentelle Hinweise vorlagen: Ising et al. [33] fanden bei Mg-Mangelratten eine raschere Zunahme des Kollagengehaltes im Herzen und eine Verstärkung dieses Prozesses bei gleichzeitiger Streßbelastung. Diese Kollagenzunahme korreliert bei Ratten praktisch mit der Alterung. M. Bleuler [4] erfaßte diese Zusammenhänge allgemein beim Herausarbeiten des „endokrinen Psychosyndroms“; die Kranken bleiben „übertrieben lange kindlich oder vergeisen früh“. „Auch die senile Hirndegeneration tritt wie schon erwähnt, oft vorzeitig auf.“ (S. 38).

Tab. 5: Häufigkeit klinischer und elektromyographischer Zeichen tetanischer Reaktionsbereitschaft bei unausgelesenen Hörsturzpacienten [19]

	männliche Hörsturzpac. (n = 42)	weibliche Hörsturzpac. (n = 28)
tetanische Reaktionsbereitschaft klinisch positiv	38,0 %	92,8 %
elektromyographisch positiv	9,5 %	75,0 %

Tab. 6: Erniedrigte Elektrolytkonzentrationen im Serum bei Tetaniepatienten mit vorzeitiger Invalidisierung und bei unausgelesenen Tetaniepatienten [23]

	Tetaniepatienten mit vorzeitiger Invalidität (n = 79)	unausgelesene Tetaniepatienten (n = 874)
Hypokalzämie 1,95 mmol/l	42 %	33 % *
Hypokaliämie 2,25 mmol/l	19 %	10 % **
Hypomagnesiämie 0,70 mmol/l	42 %	21 % ***

\*) = alpha = 0,05 (Binominal-Test)

\*\*) = alpha = 0,01

\*\*\*) = alpha = 0,001



M. Bleuler hatte zwar persönlich keine praktischen Erfahrungen mit Tetaniepatienten, ordnete das t.S. jedoch aufgrund seiner Literaturkenntnisse zurecht aus psychiatrischer Sicht dem endokrinen Psychosyndrom zu.

Bei der näheren Untersuchung unserer bisher 79 vorzeitig berenteten Patienten bei einem durchschnittlichen Eintritt in die Invalidität um das 44. Lebensjahr (ca. 10 % des Gesamtkrankengutes), haben sich viele Ergebnisse bestätigt, die wir schon bei Querschnittsanalysen unserer unselektierten Patienten teils nur vermuten, teils auch schon statistisch sichern konnten (Tab. 6): der höhere klinische Schweregrad beim weiblichen Geschlecht, bei gleichzeitig erniedrigten Ca- und Mg-Konzentrationen im Serum sowie der langfristige ungünstige Verlauf bei unseren TIA-Patienten [19]. Der Anteil der Frauen in dieser Klientel beträgt 90 % (unausgelesene Patienten 70 %) und die Häufigkeit von TIA's 37 %. Die führende Invaliditätsdiagnose ist das chronische diffuse hirnorganische Psychosyndrom (72 %), weniger therapieresistente Anfälle (19 %).

Bei der epidemiologischen Wertung dieses heute noch kaum beeinflussbaren Leistungsverfalls muß eingeschätzt werden, daß sich unser Patientengut weit überdurchschnittlich aus chronischen und komplizierten Verläufen rekrutiert.

Paraklinisch konnten wir einige Befunde abgrenzen, die auf einige Teilmechanismen des außerordentlich komplexen Prozesses der Voralterung hinweisen. Rheoenzephalographisch fanden wir neben der Vasokonstriktionsneigung auch überdurchschnittlich häufig Hinweise auf eine verminderte Elastizität der Gefäßwände infolge regressiver Veränderungen [42].

Auf biochemischer Ebene bestätigten sich die tierexperimentell bereits nachgewiesenen reduzierten ATP-Konzentrationen bei Mg-Mangel, die nach Mg-Supplementation deutlich anstiegen, aber nicht den Normalwert erreichten [15].

Bei hoch mit Magnesium substituierten chronischen hypomagnesiämischen Tetanien fanden wir gleichermaßen derangierte Elektrolytgradienten (intraerythrozytäres Kalzium um den Faktor 3,67 und Natrium um 1,28 erhöht [26]) wie bei unbehandelten, „frisch“ erkrankten Patienten und erreichten hier auch nach 4wöchiger Mg-Medikation keine wesentliche Änderung [21]. Inwieweit für die Resistenz dieser gestörten Membranpermeabilität genetische Faktoren oder Elektrolytimbalancen in der frühen Ontogenese verantwortlich sind, ist derzeit schwer voneinander abzugrenzen.

Im Sinne einer möglichst gezielten Prophylaxe und Therapie sind hier weitere Forschungsaktivitäten dringend erforderlich.

### Literatur

- [1] *Abdulla, M.*: Subclinical deficiency of magnesium and the suggested treatment. Fifth International Magnesium Symposium, August 8–12, 1988, Kyoto/Japan. Abstracts, 49.
- [2] *Aikawa, J. K.*: Magnesium. *Western J. Med.* **133** (1981) 333–334.
- [3] *Barnes, B. A., Cope, O. and Harrison, T.*: Magnesium conservation in human being on low magnesium diet. *J. clin. Invest.* **37** (1958) 430–440.
- [4] *Bleuler, M.*: Endokrinologische Psychiatrie. Thieme-Verlag, Stuttgart 1954.
- [5] *Classen, H. G., Achilles, W., Bachem, M. G., Conrad, A., Fehlinger, R., Gossmann, H. H., Günther, T., Münzenberg, K. J., Paschen, K., Schreiber, G., Schroll, A., Spätling, L., Wischnik, A. and Zumkley, H.*: Magnesium — Indikationen zur Diagnostik und Therapie in der Humanmedizin. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 117–135.
- [6] *Classen, H. G. und Schimatschek, H.*: Kardioprotektive Wirkung des Magnesiums unter Streß. In: *Lasserre, B.* (Hrsg.): 1. Schweizerisches Magnesium-Symposium, Bern 1986, 17–25. Pansicenta-Verlag, Hedingen/Zürich 1987.
- [7] *Duckworth, J. and Warnock, G. M.*: The magnesium requirements of man in relation to calcium requirement, with observations on the adequacy of diets in common use. *Nutrition Abstr. Rev.* **12** (1942–43) 167–183.
- [8] *Ducroux, Th.*: L'enfant spasmophile — aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Mag.-Bull.* **6** (1984) 9–16.
- [9] *Durlach, J. et Lebrun, R.*: Magnésium et pathogénie de la spasmophilie con-

stitutionnelle idiopathique. *C. R. Soc. Biol.* **153** (1959) 1973–1975.

- [10] *Durlach, J.*: Le magnésium en pratique clinique. Ed. Méd. International J. B. Baillière, Paris 1984.
- [11] —: Magnesium research: a brief historical account. *Magnesium Research* **1** (1988) 91–99.
- [12] *Fauk, D. und Fehlinger, R.*: Transitorische zerebralischemische Attacken (TIA) vor dem 50. Lebensjahr. Klinische Untersuchungsergebnisse. *Z. Klin. Med.* **42** (1987) 2053–2057.
- [13] *Fehlinger, R.*: Kalzium-Magnesium-Homöostase und tetanisches Syndrom. *Z. ärztl. Forth.* **72** (1978) 24–28.
- [14] —: Über Störungen des Kalzium-Magnesium-Haushalts unter besonderer Berücksichtigung von Umweltfaktoren. *Aus d. Arb. Plenum u. Kl. AdW d. DDR* **4** (1979) 1–71.
- [15] *Fehlinger, R., Franke, L., Kitzrow W. und Uebelhack, R.*: Intraerythrozytäre 2,3-DPG- und ATP-Konzentrationen beim tetanischen Syndrom. *Mag.-Bull.* **3** (1981) 93–95.
- [16] *Fehlinger, R.*: Klinische Studien zur Diagnostik und Therapie des tetanischen Syndroms. *Habil.-Schrift. Humboldt-Universität zu Berlin, Med. Fak.* 1981.
- [17] *Fehlinger, R., Massow, S., Hecht, K., Poppei, M., Seidel, K. und Glatzel, E.*: Der Einfluß einer suboptimalen Mg-Versorgung bei trächtigen und laktierenden Ratten auf Lernverhalten und Streßtoleranz der adulten Nachkömmlinge. In: *Anke, M.* (Hrsg.): Arbeitstagung der Agrarwissenschaftlichen und Chemischen Gesellschaft der DDR vom 13. und 14. Dezember 1982 in Leipzig. Karl-Marx-Universität, Leipzig 1982, 453–461.
- [18] *Fehlinger, R., Kemnitz, C., Dreißig, P., Egert, M. und Seidel, K.*: Frühgeburtlichkeit, tetanische Reaktionsbereitschaft und Magnesiummangel: Eine retrospektive Untersuchung an 132 Müttern. *Mag.-Bull.* **6** (1984) 52–59.
- [19] *Fehlinger, R., Meyer, E. D., Egert, M., Fauk, D., Seidel, K. und Jerzynski, P.*: Hörsturz, tetanische Reaktionsbereitschaft und Magnesiummangel. *Mag.-Bull.* **7** (1985) 40–44.
- [20] *Fehlinger, R., Mielke, U., Fauk, D. und Seidel, K.*: Rheographic indications for reduced cerebral vasoconstriction after oral magnesium-medication in tetanic patients. A double-blind, placebo-controlled trial. *Magnesium* **5** (1986) 60–65.
- [21] *Fehlinger, R., Kemnitz, C., Seidel, K. und Günther, T.*: Electrolyte content of serum and erythrocytes of patients with a tetanic syndrome before and after treatment with magnesium. *Mag.-Bull.* **9** (1987) 115–117.
- [22] *Fehlinger, R., Kemnitz, C., Stephan, A., Fauk, D., Franke, L., Fehlinger Ruth and Glatzel, E.*: Clinical study of the ef-

- fectiveness of a Pyrrolidone Carboxylic Acid Magnesium in the treatment of patients with a tetanic syndrome. *Curr. Ther. Res.* **43** (1988) 160-170.
- [23] *Fehlinger, R.*: Accelerated aging in magnesium-deficient man. *Magnesium Research* (in press).
- [24] *Fleckenstein, A., Fleckenstein-Grün, G. und Frey, M.*: Calcium-antagonistische Magnesium-Wirkungen. In: *Lasserre, B.* (Hrsg.): 1. Schweizerisches Magnesium-Symposium, Bern 1986, 66-87. Panscienta-Verlag, Hedingen/Zürich 1987.
- [25] *v. Frankl-Hochwarth, L.*: Die Tetanie. Verlag August Hirschwald, Berlin 1891.
- [26] *Fünfgeld, E.*: Die tetanischen Erkrankungen des Erwachsenen. Thieme-Verlag, Leipzig 1943.
- [27] *Günther, T., Höllriegel, V., Vormann, J., Fehlinger, R. und Seidel, K.*: Electrolyte metabolism in erythrocytes from patients with chronic hypomagnesaemic tetany. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 288-292.
- [28] *Haddad, J. G. Jr., and Hahn, T. J.*: Natural and synthetic sources of circulating 25-hydroxyvitamin D in man. *Nature* **244** (1973) 515-517.
- [29] *Hellbrügge, Th. und Pechstein, J.*: Rachitis-Prophylaxe. In: *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. III, 769-815. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966.
- [30] *Henrotte, J.-G.*: Magnésium erythrocytaire et groupes HLA. *C. R. Acad. Sc. Paris* **289** (1979) Série D, 445-447.
- [31] *Holtmeier, H. J.*: Das primäre und das sekundäre Magnesiummangelsyndrom. In: *Heilmeyer, L. und Holtmeier, H. J.* (Hrsg.): Ernährungswissenschaften, V. Symposium in Freiburg i. Br., 111-152. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- [32] *Hurley, L. S. und Cosens, G.*: Teratogenic Mg-deficiency in pregnant rats. *Teratology* **3** (1970) 202.
- [33] *Ising, H., Günther, Th., Merker, H. J., Haacke, M. und Parcell, J.*: Bindegewebsvermehrung in Rattenherzen bei Lärmbelästigung und Magnesiummangel. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B* **162** (1976) 550-557.
- [34] *Ivanhoe, F.*: Was Virchow right about Neandertal? *Nature* **227** (1970) 577-579.
- [35] *Karst, H. und Möhr, M.*: Durchschnittliche K-, Ca- und Mg-Aufnahme normal- und übergewichtiger Männer und Frauen. *Z. ges. Hyg. u. Grenzgeb.* **26** (1980) 1-8.
- [36] *Kimura, A., Nagai, K. und Itokawa, Y.*: Food habits and magnesium intake in the elderly. Fifth International Magnesium Symposium, August 8-12, 1988, Kyoto/Japan. Abstracts, 37.
- [37] *Kleber, M., Zuhrt, R., Schulz, J., Klug, H., Massow, S., Hecht, K., Fehlinger, R. und Seidel, K.*: Die Bedeutung des Magnesiums für die Zahnentwicklung. 2. Mitteilung: Auswirkungen eines ontogenetischen Mg-Mangels auf die Gewebe des Periodonts sowie auf die Zahnhartgewebe bei WISTAR-Ratten. *Mag.-Bull.* **5** (1983) 78-86.
- [38] *Kleber, M. und Fehlinger, R.*: Zur erhöhten Kariesdisposition bei Kindern tetanischer Mütter. Eine klinische Studie. *Mag.-Bull.* **11** (1989) 9-11.
- [39] *Klotz, H. P. et Tremolières, J.* (Ed.): *L'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle*. Expansion Scientifique Française, Paris 1962.
- [40] *MacCallum, W. G. und Voegtlin, C.*: On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and of the nature of tetany. *Bull. Hopkins Hosp.* **19** (1908) 91.
- [41] *Melchionda, N., Enzi, G., Gatto, A. M. R., Parenti, M. und Babini, A. C.*: Magnesium intake in the elderly. Italien multicentric study. Fifth International Magnesium Symposium, August 8-12, 1988, Kyoto/Japan. Abstracts, 154.
- [42] *Mielke, U., Fehlinger R. und Faulk, D.*: Rheoencephalographische Veränderungen bei Tetaniepatienten. *Z. Klin. Med.* **41** (1986) 43-46.
- [43] *Morway, F.*: Die laktogene Wirkung des Vitamin A und die Substitution des Magnesiums in der Mütter- und Säuglingsfürsorge. *Medicamentum Sonderheft* 1974 (20. Therapietagung vom 8.-10. Mai 1974 in Weimar), 12.
- [44] *Nothmann, M.*: Tetanie. In: *Bunke-Foerster's Handbuch der Neurologie*, Bd. XV, 173-239. Springer Verlag, Berlin 1937.
- [45] *Rosselle, N. et Doncker, K. D. E.*: Cryptotetany. Etude électromyographique de la défiance magnésique. *Acta Clin. Belg.* **14** (1959) 162-172.
- [46] *Schimatschek, H. F., Hickl, P. und Classen, H. G.*: Diagnostik und Therapie von Magnesium-Mangel-Zuständen bei Kindern mit funktionellen und neurovegetativen Beschwerden. *Sozialpädiatrie* **10** (1988) Nr. 3.
- [47] *Seelig, M. S.*: The requirement of magnesium by the normal adult. Summary and analysis of published data. *Am. J. Clin. Nutr.* **14** (1964) 342-390.
- [48] *Seelig, M. S., Berger, A. R. und Spielholz, M.*: Latent tetany and anxiety, marginal magnesium deficit, and normocalcemia. *Dis. Nerv. Syst.* **36** (1975) 461-465.
- [49] *Seidel, H. und Gürtler, H.*: Weidetetanie. Fischer Verlag, Jena 1974.
- [50] *Sjollema, B. und Seekles, L.*: Der Magnesiumgehalt des Blutes, besonders bei Tetanie. *Klin. Wschr.* **11** (1932) 989-990.
- [51] *Spätling, L. und Spätling, G.*: Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Brit. J. Obstet. Gynec.* **95** (1988) 111-116.
- [52] *Stamp, T. C. B. und Round, J. M.*: Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin D. *Nature* **247** (1974) 563-565.
- [53] *Touitou, Y.*: Prevalence of magnesium deficiency in the elderly. Fifth International Magnesium Symposium, August 8-12, 1988, Kyoto/Japan. Abstracts, 35.

Nach einem Vortrag, gehalten am 3. 11. 1988, auf dem 2. Schweizerischen Magnesium-Symposium in Bern

(Anschrift der Verfasser über: Prof. Dr. sc. med. *R. Fehlinger*, Direktor der Neurologisch-Psychiatrischen Kliniken, Klinikum Berlin-Buch, Zepernicker Str. 1, DDR-1115 Berlin/GDR)