

Transport von Magnesium durch Membranen

S. Golf

Zusammenfassung

Grundlage der elektrochemischen und biochemischen Kompartimentierung im Menschen ist die energiebedürftige Einrichtung und Aufrechterhaltung von Membrangradienten zwischen Zellen, Interstitium und anderen Körperräumen. Die unterschiedlichen Konzentrationen von z.B. Elektrolyten in den Kompartimenten können durch aktive und passive Transportmechanismen sichergestellt werden. Für Magnesium wird auch ein Konzentrationsgradient zwischen dem Knochen, dem Intrazellulärraum und dem Interstitium beobachtet. Bei den Mammalia existieren vier aktive Transportmechanismen für Magnesium. Im Dünndarm wird Magnesium neben einer passiven Aufnahme unter Energieaufwand aktiv aus dem Nahrungsbrei absorbiert. Die aktive Rückresorption von Magnesium in der Niere steht unter der Wirkung von PTH, Vasopressin, Calcitonin und Glucagon. In der Placenta wird Magnesium unter der Mitwirkung eines dem PTH verwandten Proteins aktiv in das Nabelschnurblut transportiert. Die gegenüber dem Plasma um etwa 30% erhöhte Magnesium-Konzentration des Liquors wird durch einen aktiven Transport sichergestellt. Weitere aktive Mechanismen für den Transport von Magnesium in die Zellen sind beim Menschen nicht bekannt. Die Konzentration des freien, nicht an andere Moleküle gebundenen Magnesiums im Extrazellulärraum und in Cytosol liegt in vergleichbaren Größenordnungen. Offensichtlich wird der Konzentrationsgradient von Magnesium zwischen dem zellulären und dem extrazellulären Raum durch die Art und Zahl der Magnesium-bindenden Moleküle, zu denen energiereiche Phosphat-Derivate und Proteine gehören, aufrechtgehalten. Demgegenüber existieren zahlreiche Daten über den Efflux von Magnesium aus verschiedenen Zellen in das Interstitium; das Effluxsystem der Erythrozyten für Magnesium wurde weitgehend charakterisiert.

Summary

The basis of electrochemical and biochemical compartments in man is the energy dependent formation and maintenance of membrane gradients between cells, interstitial space and other body spaces. Different concentrations of, for example, electrolytes in those compartments can only be maintained by active and passive transport mechanisms. With regard to magnesium a concentration gradient has been observed between bones, cells and extracellular liquid. In mammalia, four active transport mechanisms exist for magnesium: In the intestinal mucosa, magnesium is absorbed by an active, energy dependent mechanism from ingested food. The active reabsorption of magnesium in the kidney is controlled by PTH, vasopressin, calcitonin and glucagon. In the placenta, magnesium is actively transferred to the umbilical cord by a protein, which is related to PTH. Finally, magnesium is actively transported from the plasma to the cerebrospinal fluid (CSF), so that an increase of a concentration of 30% of magnesium is maintained in the CSF. No other active transport mechanisms for magnesium in man are known. The concentration of free magnesium not bound to other molecules in extracellular fluids and in the cytosol is located in comparable dimensions. Obviously, the concentration gradient between magnesium in cells and in the plasma is maintained by the variety and number of magnesium binding molecules existing in cells, such as phosphate derivatives rich in energy and proteins. In comparison, numerous data exist for the magnesium efflux from cell to the extracellular fluid while the efflux system for magnesium in the erythrocytes has been characterized extensively.

Résumé

C'est la formation et le maintien des gradients de membranes entre les cellules, la zone interstitielle et les autres zones du corps humaine exigeant beaucoup d'énergie qui et la base du compartimentage électrochimique et biochimique chez l'homme. Par exemple, les concentrations différentes des électrolytes dans les compartiments peuvent être sauvegardées par des mécanismes de transport actifs et passifs. En ce qui concerne le magnésium, on a aussi observé un gradient de concentration entre les os, les cellules et le liquide extracellulaire. Concernant les mammalia il existe quatre mécanismes de transport actifs pour le magnésium. C'est à un grand renfort énergétique que dans les intestines grêles le magnésium est absorbé activement de la nourriture absorbée, à côté d'un apport passif de la nourriture. La réabsorption active de magnésium dans les reins est contrôlée par PTH, vasopressin, calcitonin et glucagon. Dans la placenta le magnésium est transporté au sang du cordon ombilical à l'aide d'un protéine analogue au PTH. Une concentration du magnésium dans la liquidité qui est augmentée par 30% par rapport au plasma est assurée par un transport actif. Autre mécanismes actifs pour le transport de magnésium dans les cellules humains ne sont pas connus. La concentration du magnésium libre qui n'est pas lié à des autres molécules dans la zone extracellulaire et dans le cytosol s'élève à des ordres comparables. Evidemment le gradient de concentration du magnésium entre l'espace cellulaire et extracellulaire est maintenu par le genre et la quantité des molécules, dont les dérivés de phosphate et les protéines font partie et qui lient le magnésium. À ce propos il existe une quantité énorme de données sur l'efflux de magnésium des cellules différentes dans l'interstitium, tandis que le système de l'efflux des érythrocytes pour le magnésium a été caractérisé considérablement.

Einleitung

Im menschlichen Organismus müssen zur Aufrechterhaltung der katabolischen und anabolen Stoffwechsel-

wege sowie der Signalübermittlung essentielle Molekül-Gradienten durch effektive Transportsysteme aufgebaut und erhalten werden. Diese Gradienten

entstehen sowohl zwischen Interstitium und dem Intrazellulärraum, als auch zwischen Zellkompartimenten und zwischen extra- und intrakorpora-

Transport von Magnesium durch Membranen

len Räumen. Die Molekülgradienten werden in der Regel mit hohem Energieaufwand aufrechtgehalten. So muß der Mensch z.B. etwa 40% seines Grundumsatzes aufwenden, um alle Membrangradienten in den Zellen einzurichten und zu sichern.

Als einer der bekanntesten Gradienten beim Menschen gilt die Verteilung von Calcium (Ca) im Knochen (6 Mol/kg), im Plasma (2 mmol/l) und den Zellen (1 μ Mol/l). Auch für Magnesium (Mg) wird ein Gradient zwischen Knochen (50-60 mmol/kg), den Zellen (10 mmol/l) und dem Plasma (1 mmol/l) eingerichtet; dieser weist aber im Vergleich zum Calcium eine um den Faktor 100-1000 kleinere Steigung auf (Abb. 1).

Geladene Moleküle oder Atome können in der Regel nicht ungehindert durch Zell- oder Organellmembranen dringen, sondern benötigen dazu Kanäle, Poren oder spezifische Transportproteine. Transportsysteme können durch die Anzahl und Richtung (gegen oder mit einem Gradienten) der transportierten Teilchen charakterisiert werden. Ein Uniport-System transportiert ein Teilchen bidirektional. In einem Cotransportsystem werden simultan oder sequentiell stöchiometrische Mengen zweier verschiedener Teilchen transportiert. Ein Symport bewegt diese Teilchen in die gleiche Richtung, ein Antiport in entgegengesetzte Richtungen. Für die Bewegung von Molekülen mit einem elektrochemischen Gradienten gibt es die passive und die erleichterte Diffusion. Diese spontane Bewegung eines Teilchens bis zum Entstehen eines Gleichgewichts steht im Gegensatz zu einem aktiven Transport, durch welchen ein Molekül gegen einen elektrochemischen Gradienten bewegt wird. Die erleichterte Diffusion und der aktive Transport weisen viele Gemeinsamkeiten auf. Beide Transportmechanismen scheinen Transportproteine mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Spezifität zu benötigen. Die Kinetiken beider Mechanismen gleichen Enzym-Substrat-Reaktionen, allerdings ohne kovalente Interaktionen. Das Carriersystem kann gesättigt werden und es existieren Bindungskonstanten. In der Regel können beide

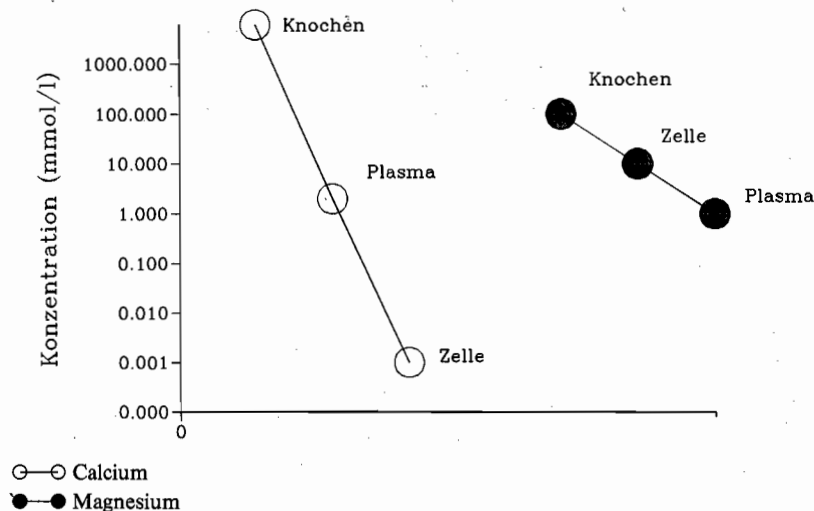


Abb. 1: Konzentrationsgradient von Calcium und Magnesium in Knochen, Plasma und Zellen.

Mechanismen durch kompetitive Inhibitoren blockiert werden. Zwischen beiden Transportmechanismen bestehen auch Unterschiede. Die erleichterte Diffusion kann bidirektional, der aktive Transport nur in einer Richtung, in der Regel gegen einen Konzentrationsgradienten und unter Energieaufwand ablaufen.

Mg-Homöostase und -Verteilung im Menschen

Der gesunde Mensch (70 kg Gewicht) enthält etwa 1 mol Mg, das in den Körperflüssigkeiten in unterschiedlichen Konzentrationen verteilt ist. Die kernhaltigen Zellen weisen Mg-Konzentrationen von etwa 4-12 mmol/l, die Erythrozyten etwa 2 mmol/l, das Plasma weniger als 1 mmol/l und der Knochen, welcher als Extrazellulärraum gilt, etwa 50-60 mmol Mg/kg auf. Abb. 2 zeigt die Mg-Gehalte der Organe eines Menschen. Die Erhaltung dieses Zustandes wird bestimmt durch:

- Mg-Absorption aus der Nahrung
- Mg-Verlust durch Urin, Pankreassaft, Speichel, Schweiß und anderen Flüssigkeiten
- Aufnahme von Mg durch die Organe
- Aufnahme und Abgabe von Mg aus dem Knochen von und an die extrazelluläre Flüssigkeit.

Der Konzentrationsgradient von Mg zwischen Knochen, Zellen und Plasma wird flacher, wenn der Mensch weniger Mg aufnimmt als abgibt. In den letzten 10-20 Jahren ist in zunehmendem Maß eine Unterversorgung des Menschen mit Mg zu beobachten, die sich, ähnlich wie beim Ca, ursächlich auf eine Verminderung der Mg-Gehalte des landwirtschaftlich genutzten Böden gründet. Durch die Nahrungskette Pflanze, Tier, Mensch setzt sich diese verminderte Verfügbarkeit von Mg bis zum Menschen durch.

Im Plasma wird Mg zu etwa 30% an Albumin und anderen Proteinen, sowie zu einem kleinen Teil an organischen Säuren gebunden. In den Zellen geht Mg zu etwa 90% mit Proteinen und organischen Säureresten, wie sie z.B. an der DNA, RNA, am ATP existieren, eine Verbindung ein. Durch die Bindung an die genannten Teilchen in der Zelle entfaltet Mg die biologische Wirkung, die in Abb. 3 im Zusammenhang dargestellt ist. Während die freie Mg-Konzentration im Plasma bei etwa 0,6 mmol/l liegt, ist sie in den Zellen größeren Schwankungen unterworfen, die zwischen 0,3 [1, 2] und 2,5 mmol/l [3] liegen können. Im Durchschnitt ist die Konzentration des freien Mg in den Zellen aber mit der im Plasma [4] vergleichbar (Abb. 4).

Transport von Magnesium durch Membranen

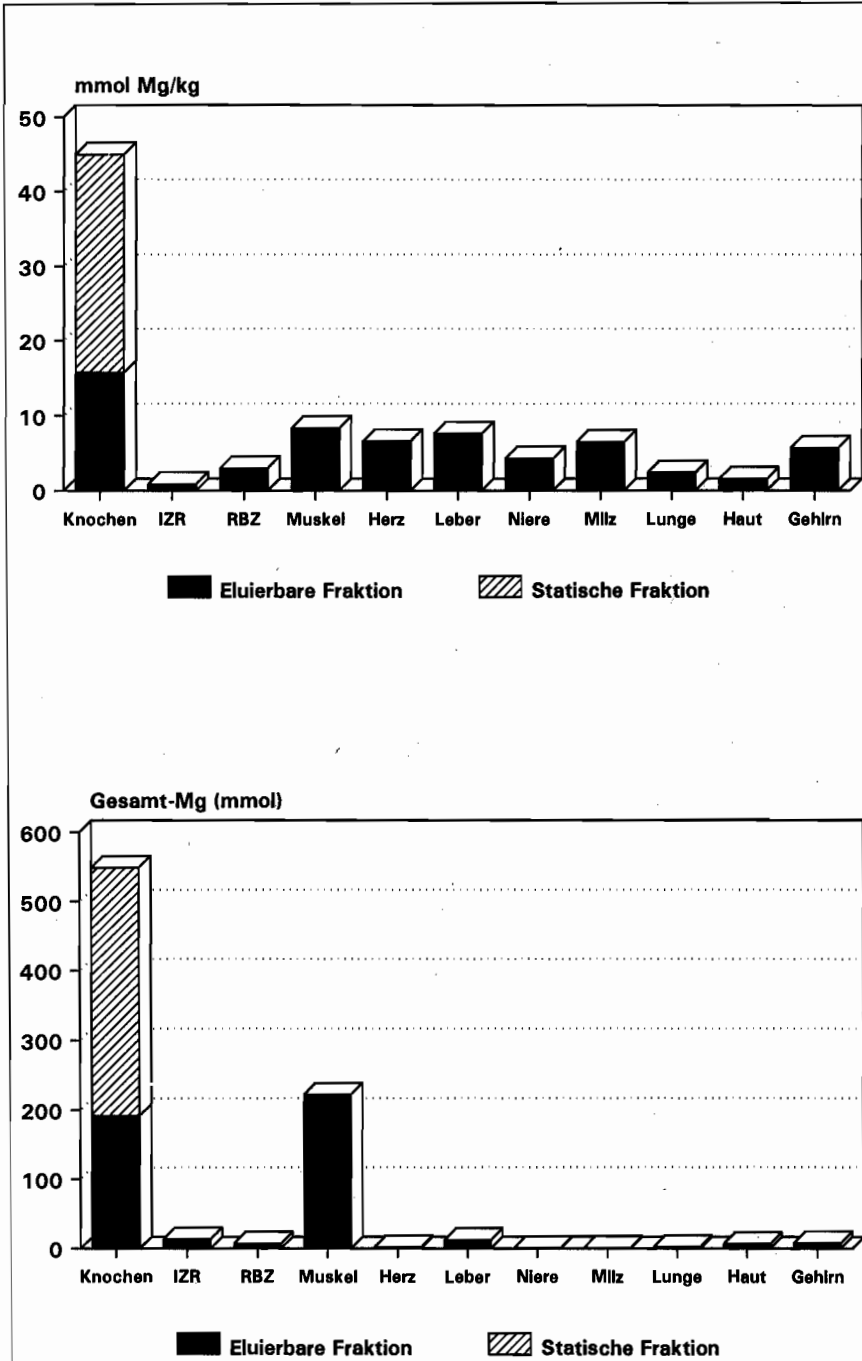


Abb. 2: Relative und absolute Verteilung von Mg im Menschen.

Transport von Mg aus dem extrazellulären in den intrazellulären Raum

Da alle eukaryotischen Zellen eine freie, nicht gebundene Mg-Konzentration mit einem elektro-chemisch niedrigeren Potential unterhalten als im Plasma, konnte bislang ein aktiver

Transport aus dem Plasma in die Zelle weder postuliert noch bestätigt werden [5]. Trotz der lebensbedrohlichen Wirkungen einer pathologisch niedrigen Konzentration in Plasma und Zellen wurde ein den Mg-Influx regulierendes Hormon nicht gefunden [6]. Die Indizien eines Transportes deuten auf „Influx-leaks“ über Membran-Kanäle

oder unspezifische Carrier hin. Aus diesen Gründen hat sich die Forschung über Mg-Transport durch Zellmembranen auf Efflux-Phänomene beschränkt. Sekundäre aktive Transportmechanismen im Sinn eines Na-/Mg-Austausches durch die Membran scheinen dabei häufig in eukaryotischen Zellen vorzukommen [7, 8]. Dabei wird der Mg-Efflux allein durch den Na-Influx angetrieben [9]. Neuere Studien haben jedoch Beweise geliefert, daß der durch den Na-Influx angetriebene Mg-Efflux energieabhängig verläuft; diese Eigenschaft des Mg-Effluxes würde den Transfer von Na in die Zelle als einen aktiven Transport charakterisieren [10]. In den letzten Jahren wurden die meisten Untersuchungen über den Mg-Efflux mit intakten Erythrozyten als Zellmodell durchgeführt [11]. Dieser Transport ist weitgehend charakterisiert [12]. Der Na-abhängige Transport ist durch Amilorid und Chinidin hemmbar, der Na-unabhängige Transfer von Mg aus der Zelle wird durch SITS und Chlorid inhibiert. Im Menschen beträgt der Mg-Efflux aus beladenen Erythrozyten unter 1 mmol/l Zellen pro 30 Minuten [13].

Es scheint, als ob ein deutlicher Durchbruch hinsichtlich der Aufklärung des aktiven Magnesiumtransports nur mit Zellen erreicht werden kann, in welchen die Transportmechanismen klarer definiert sind. Dazu gehören offensichtlich Thrombozyten, die einen durch Insulin induzierbaren Mg-Transport in die Zelle aufweisen [14]. Auch Tumorzellen können Mg gegen einen steilen Konzentrationsgradienten aufnehmen [15, 16]. Bei Mikroorganismen wurden ebenso aktive Transportmechanismen für Mg lokalisiert, charakterisiert und z.T. geklont [17-21].

Es bleibt abzuwarten, ob für den Menschen ein aktiver Transport für den Transfer von Mg aus dem Plasma in die Zelle gefunden wird. Die bislang vorliegenden Beobachtungen sind eher pessimistisch einzuschätzen. Ein aktiver Transport würde den zahlreichen, in vielen industrialisierten Ländern der Erde beobachteten Magnesiummangel beim Menschen weitgehend widersprechen.

Biochemische Wirkungen von Magnesium

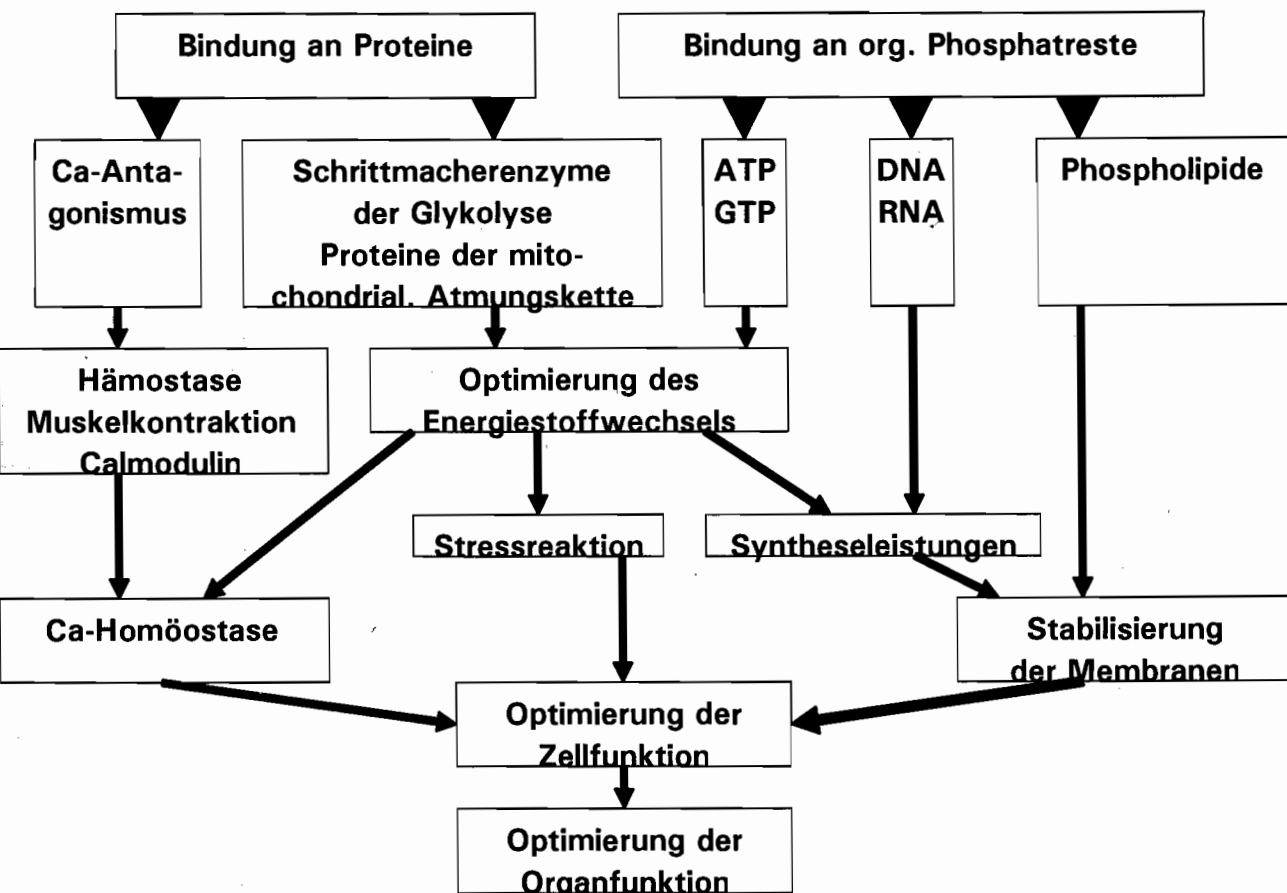


Abb. 3: Biochemische Wirkungen von Magnesium.

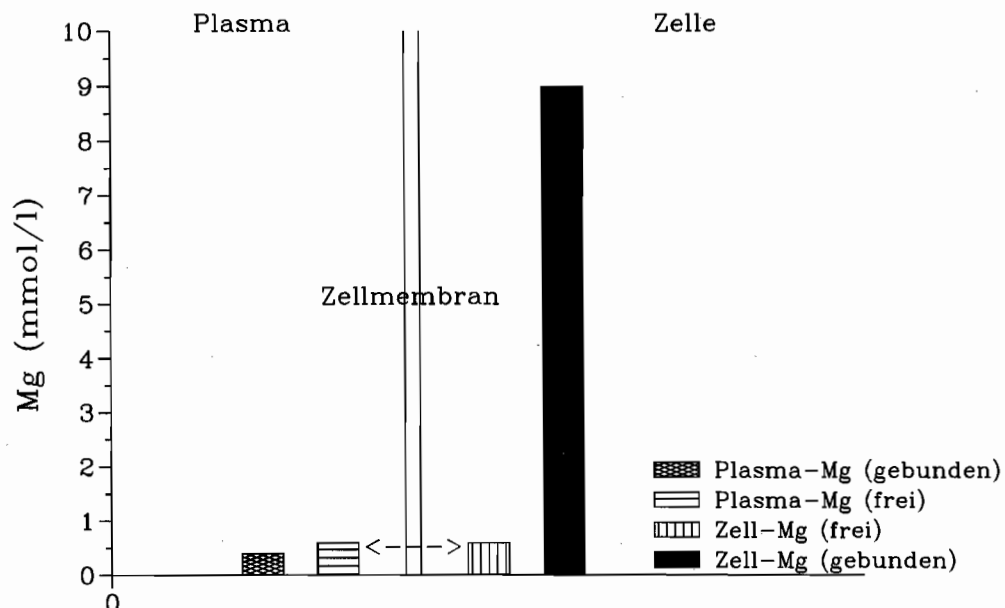


Abb. 4: Konzentration von freiem und gebundenem Magnesium in Plasma und Zelle.

Mg-Transport

Zur Sicherstellung der Mg-Versorgung des Menschen haben sich während der Evolution vier aktive Transportsysteme entwickelt: Blut-Hirn-Schranke, Placenta, Niere und Intestinum (Abb. 5).

Placenta und Liquor

Besonders anspruchsvoll hinsichtlich der Magnesiumversorgung sind das Zentralnervensystem und der Fötus. Im Menschen besteht zwischen den Mg-Konzentrationen des Nabelschnurblutes und dem natürlichen Blut ein Gradient und es wird angenommen, daß die um etwa 30% höhere Konzentration im Fötus durch einen aktiven Transport aufrechterhalten wird [22]. Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß der Transport im Sinne eines Na/Mg-Antiportes stattfindet [23, 24]. Die Anwesenheit von einem fötalen, dem PTH verwandten Protein (PTHrP) wurde sowohl in der Placenta als auch der Nebenschilddrüse des Fötus nachgewiesen [25]. Vor allem die mittleren Regionen dieses Moleküls sind in der Lage, im Schlaf den plazentalen Transport von Mg und auch Ca zu stimulieren [24].

Die Magnesiumkonzentration im Liquor ist großen Schwankungen unterworfen und kann von 0,8-1,3 mmol Mg/l reichen [26]. Generell liegt sie aber etwas über 1 mmol/l Liquor in Normzustand und ist damit etwa 30% höher als im Plasma. Betrachtet man jedoch die Konzentrationen des freien, nicht proteingebundenen Mg im Plasma (ca. 0,6 mmol/l) und im Liquor (ca. 1,1 mmol/l), dann stellt sich etwa ein Gradient mit dem Faktor 2 ein. Ein aktiver Transport wird als Grundlage der Einstellung dieses Gradienten angenommen. Die Effizienz des Transportes ist nicht sehr hoch, da sich bei einer Abnahme der Plasma-Mg-Konzentration die Mg-Konzentration im Liquor auch rasch erniedrigt; sie bleibt aber immer höher als im Plasma [27]. Hemmstoffe dieses Transportes sind unbekannt; lediglich hohe Kaliumkonzentrationen auf der serösen Seite der Blut-Hirn-Schranke können den Mg-Influx in den Liquor hemmen [28]. Dies spricht für einen Mg/K-Antiport.

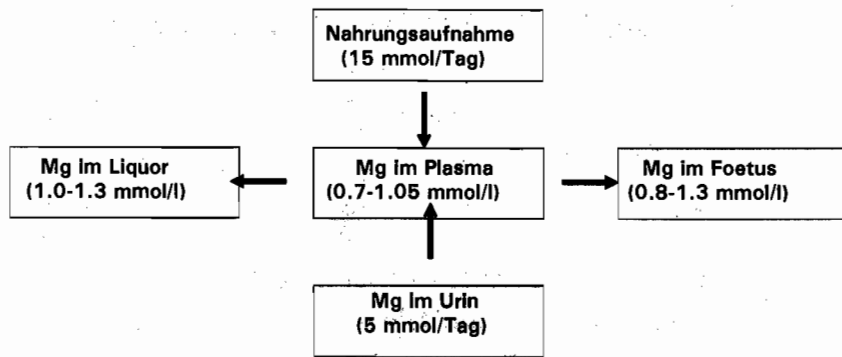


Abb. 5: Aktive Transportsysteme für Magnesium beim Menschen.

Niere

Zur Aufrechterhaltung der Mg-Homöostase im Menschen existiert ein aktiver Transportmechanismus, welcher Mg aus dem Primärfiltrat, im wesentlichen in dem dicken aufsteigenden Tubulus der Niere [29], in den Körper zurücktransportiert. Im Vergleich zum aktiven Transport von Mg im Intestinaltrakt ist der aktive Transport in der Niere der wichtigere. Zum einen wird das ATP-abhängige [30] Transportsystem im Tiersystem durch die Hormone PTH, Vasopressin, Calcitonin, Glucagon und Adiuretin über den second messenger c-AMP [31, 32, 33] gemeinsam mit dem Ca-Transport reguliert (Abb. 6). Zum anderen ist die

Rückresorption von Mg in der Niere vom Volumen her sehr bedeutend. In der Rhinitis-Studie [34] betrug die Rückresorption in der Placebogruppe 101 ml/min, die in der Verumgruppe leicht auf 98 ml/min abfiel. Bei einem angenommenen Plasma-Gesamtvolumen von 3 Litern wird in 35 Minuten das gesamte Mg des Plasmas rückresorbiert. Bei einer Mg-Konzentration von 0,8 mmol/l Plasma werden somit am Tag 80 mmol Mg für den Körper wiedergewonnen. Diese Menge entspricht ungefähr der achtfachen Mg-Zufuhr mit der Nahrung. Trotz dieser scheinbar sehr effizienten Mg-Rückresorption in der Niere ist eine wirkungsvolle humorale Regulierung der Rückresorptionsrate notwendig. Nach den Daten der Rhinitis-Studie betrug die Mg-Clearance 4,5 ml/min in der Placebogruppe und 6 ml/min in der Verumgruppe. Daraus läßt sich berechnen, daß in ca. 11 Stunden (Placebogruppe) bzw. 8 Stunden (Verumgruppe) das Plasma-Mg den Körper über den Urin verlassen kann. Vor allem aus Versuchen mit Ratten ist bekannt, daß die Mg-Ausscheidung im Urin bei einem extrem erniedrigten Angebot von Mg in der Nahrung über oben beschriebene humorale Rückkoppelung stark gemindert wird. Vergleichbare Daten beim Menschen sind nicht bekannt. Thiazide und Schleifen-diuretika, sowie Furosemid hemmen den Mg-Transport in der Henleschen Schleife und erhöhen damit die Mg-Urinausscheidung [35, 36]. Als Mechanismus hierfür wird eine Modulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems angenommen [36]. Während

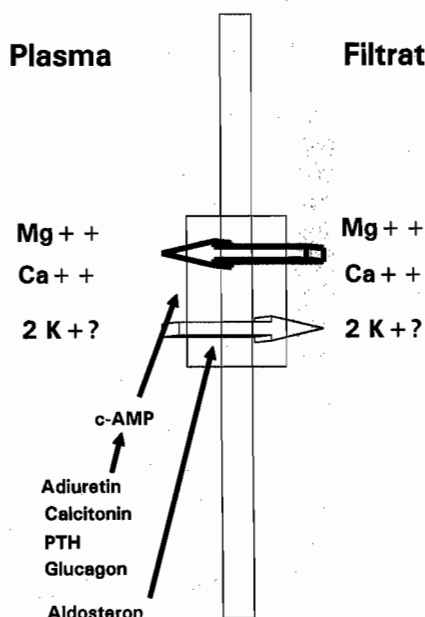


Abb. 6: Reabsorption von Magnesium im dicken aufsteigenden Ast der Niere.

Transport von Magnesium durch Membranen

über die Art des Mg-Transportes im Sinne eines Co- oder Antiportes nichts bekannt ist, lassen die Befunde über die Wirkung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf die Mg-Rückresorption in der Niere einen Na/Mg-Antiport als möglich erscheinen.

Intestinum

Im Colon, terminalem Ileum und Duodenum der Ratte und des Schafes wird Mg unter Energieaufwand (ATP-Hydrolyse) [37] und möglicherweise durch Mitwirkung von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D 3 [38, 39] in die Mucosazelle resorbiert. Das Transportprotein wird bei etwa 5 mmol Mg/l gesättigt [40]; Hemmstoffe des Transports sind Entkoppler der Atmungskette [37] und Ouabain [40]. Eine Hemmung des aktiven Transportes von der mucosalen zur serösen Seite durch Ca und umgekehrt wurde nicht beachtet [41]. Gleichzeitig findet aufgrund des „solvent drags“ eine passive Diffusion von Mg aus dem Intestinum in die Mucosazelle und umgekehrt als Funktion der Mg-Konzentration statt [42, 43], wobei der Fluß von der serösen zur mucosalen Seite durchaus stärker sein kann als umgekehrt [44]. Ca und Mg interferieren miteinander bei dem passiven Transport [39]. Beim Menschen werden bezüglich der Mg-Absorption ähnliche Beobachtungen gemacht. Es wurden sättigbare aktive und lineare passive Transportmechanismen beschrieben [45-47]. Bei Kindern wird die Sättigung des Transports schon mit 1-2 mmol Mg/l erreicht [48, 49]. Daher scheint der passive Transport für den Menschen wichtiger als der aktive zu sein. Abb. 7 zeigt die durch Mg-Messungen in Nahrung, Urin und Stuhl ermittelte durchschnittliche Mg-Bilanz von 60 Personen. Aufgrund eines im Vergleich zur Resorption überproportionalen Mg-Flusses von serös nach mucosal weisen die Bilanzen für ca. 66% der Personen negative Werte auf. Erst bei höheren Mg-Gehalten der Nahrung, die in der Verumgruppe durch 15 mmol Mg in Tablettenform erreicht wurden, wird die Bilanz aufgrund einer linearen Resorptionsrate von etwa 30% positiv [50]. Bei beiden Transportmechanismen wird aus Gründen der Elektroneutralität ein

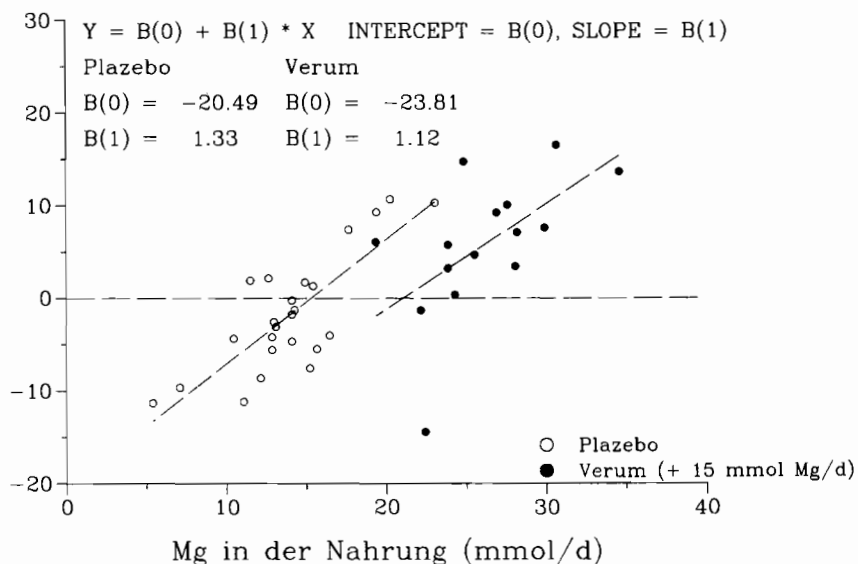


Abb. 7: Analytierte Mg-Bilanz von Kontroll- und Verumgruppe der Rhinitis-Studie. Die Verumgruppe wurde für 6 Wochen mit 15 mmol Mg/Tag supplementiert.

Anion, welches im wesentlichen Phosphat ist, im Verhältnis $Mg_3(PO_4)_2$ in der Form eines Cotransporters mittransportiert [50].

Literatur

- [1] Jelicks, L. A.; Gupta, R. K.: NMR measurement of cytosolic free calcium, free magnesium, and intracellular sodium in the aorta of the normal and spontaneously hypertensive rat. *J. Biol. Chem.* **265** (1990) 1394-1400.
- [2] Heinonen, E.; Akerman, K. E.: Intracellular free magnesium in synaptosomes measured with entrapped eriochrome blue. *Biochim. Biophys. Acta* **898** (1987) 331-337.
- [3] Wu, S. T.; Pieper, G. M.; Salhany, J. M.; Eliot, R. S.: Measurement of free magnesium in perfused and ischemic arrested heart muscle. A quantitative phosphorus-31 nuclear magnetic resonance and multiequilibria analysis. *Biochemistry* **20** (1981) 7399-7403.
- [4] Rotevatn, S.; Murphy, E.; Levy, L. A.; Raju, B.; Lieberman, M.; London, R. E.: Cytosolic free magnesium concentration in cultured chick heart cells. *Am. J. Physiol.* **257** (1989) C141-C146.
- [5] Beyenbach, K. W.: Transport of magnesium across biological membranes. *Magnes. Trace Elem.* **9** (1990) 233-254.
- [6] Beyenbach, K. W.: Unresolved questions of renal magnesium homeostasis. *Magnesium* **5** (1986) 234-247.
- [7] Flatman, P. W.: Magnesium transport across cell membranes. *J. Membr. Biol.* **80** (1984) 1-14.
- [8] Flatman, P. W.: Mechanisms of magnesium transport. *Annu. Rev. Physiol.* **53** (1991) 259-271.
- [9] Flatman, P. W.; Smith, L. M.: Sodium-dependent magnesium uptake by ferret red cells. *J. Physiol. (Lond)* **443** (1991) 217-230.
- [10] Günther, T.; Vormann, J.: Activation of Na+/Mg2+ antiport in thymocytes by CAMP. *FEBS Lett.* **297** (1992) 132-134.
- [11] Ellory, J. C.; Flatman, P. W.; Stewart, G. W.: Inhibition of human red cell sodium and potassium transport by divalent cations. *J. Physiol. (Lond)* **340** (1983) 1-17.
- [12] Günther, T.; Vormann, J.; Hollriegel, V.: Characterization of Na(+)-dependent Mg2+ efflux from Mg2(+)-loaded rat erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* **1023** (1990) 455-461.
- [13] Günther, T.; Vormann, J.: Characterization of Mg2+ efflux from human, rat and chicken erythrocytes. *FEBS Lett.* **250** (1989) 633-637.
- [14] Hwang, D. L.; Yen, C. F.; Nadler, J. L.: Insulin increases intracellular transport in human platelets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **76** (1993) 549-553.
- [15] Günther, T.; Vormann, J.; Averdunk, R.: Characterization of furosemide-sensitive Mg2+ influx in Yoshida ascites tumor cells. *FEBS Lett.* **197** (1986) 297-300.
- [16] Grubbs, R. D.; Wetherill, C. A.; Kutschke, K.; Maguire, M. E.: Magnesium transport in murine S49 lymphoma cells: Pharmacology and divalent cation selectivity. *Am. J. Physiol.* **248** (1985) C51-C57.
- [17] Snavely, M. D.; Gravina, S. A.; Cheung, T. T.; Miller, C. G.; Maguire, M. E.: Magnesium transport in Salmonella typhi-

- murium. Regulation of mgt and mgtB expression. *J. Biol. Chem.* **266** (1991) 824-829.
- [18] *Gibson, M. M.; Bagga, D. A.; Miller, C. G.; Maguire, M. E.*: Magnesium transport in *Salmonella typhimurium*: The influence of new mutations conferring Co²⁺ resistance on the CorA Mg²⁺ transport system. *Mol. Microbiol.* **5** (1991) 2753-2762.
- [19] *Snavely, M. D.; Florer, J. B.; Miller, C. G.; Maguire, M. E.*: Magnesium transport in *Salmonella typhimurium*: 28 Mg²⁺ transport by the CorA, MgtA, and MgtB systems. *J. Bacteriol.* **171** (1989) 4761-4766.
- [20] *Snavely, M. D.; Florer, J. B.; Miller, C. G.; Maguire, M. E.*: Magnesium transport in *Salmonella typhimurium*: Expression of cloned genes for three distinct Mg²⁺ transport systems. *J. Bacteriol.* **171** (1989) 4752-4760.
- [21] *Hmiel, S. P.; Snavely, M. D.; Florer, J. B.; Maguire, M. E.; Miller, C. G.*: Magnesium transport in *Salmonella typhimurium*: Genetic characterization and cloning of three magnesium transport loci. *J. Bacteriol.* **171** (1989) 4742-4751.
- [22] *Lukacsi, L.; Lintner, F.; Zsolnai, B.; Somogyi, J.*: Magnesium transport in human pregnancy. *Acta Chir. Hung.* **32** (1991) 263-268.
- [23] *Shaw, A. J.; Mughal, M. Z.; Maresh, M. J. A.; Sibley, C. P.*: Sodium-dependent magnesium transport across in situ perfused rat placenta. *Am. J. Physiol.* **261** (1991) R369-R372.
- [24] *Dancis, J.*: Placental transport of amino acids, fats and minerals. *Mead. Johnson. Symp. Perinat. Dev. Med.* **39** (1981) 25-31.
- [25] *Care, A. D.; Abbas, S. K.; Pickard, D. W.; Barri, M.; Drinkhill, M.; Findlay, J. B. C.; White, I. R.; Caple, I. W.*: Stimulation of ovine placental transports of calcium and magnesium by mid-molecule fragments of human parathyroid hormone-related protein. *Exp. Physiol.* **75** (1990) 605-608.
- [26] *Liappis, N.; Schneider, A.*: Reference values of sodium, potassium, chloride, calcium, inorganic phosphate and magnesium levels in the cerebrospinal fluid of children. *Klin. Padiatr.* **196** (1984) 370-374.
- [27] *Thurnau, G. R.; Kemp, D. B.; Jarvis, A.*: Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: A preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **157** (1987) 1435-1438.
- [28] *Allsop, T. F.*: Transfer of magnesium across the perfused choroid plexus of sheep. *Aust. J. Biol. Sci.* **39** (1986) 161-169.
- [29] *Quamme, G. A.; Dirks, J. H.*: Renal magnesium transport. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **97** (1983) 69-110.
- [30] *Matsushima, Y.; Gemba, M.*: Divalent cation transport in kidney slices II. Magnesium transport in kidney cortex slices and effects of diuretics. *Jpn. J. Pharmacol.* **30** (1980) 137-143.
- [31] *Quamme, G. A.*: Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am. J. Physiol., Renal Fluid Electrolyte Physiol.* **256** (1989) 25(F197-25(F210).
- [32] *Roy, D. R.*: Acute effect of salmon calcitonin on renal magnesium transport in the magnesium-loaded rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **64** (1986) 66-71.
- [33] *Quamme, G. A.*: Effect of calcitonin on calcium and magnesium transport in rat nephron. *Am. J. Physiol.* **238** (1980) E573-E578.
- [34] *Wangemann, M.; Selzer, A.; Leltzmann, C.; Golf, S. W.; Lemmel, H.; Becker, C.; Graef, V.; Temme, H.; Katz, N.; Spornraft, P.; Schill, W. B.*: Magnesium supplementation in allergic diseases (rhinitis). In *Druck: Proceedings of the IVth European Congress on Magnesium* John Libbey, London, England 1994.
- [35] *Quamme, G. A.*: Effect of furosemide on calcium and magnesium transport in the rat nephron. *Am. J. Physiol.* **24** (1981) F340-F347.
- [36] *Melby, J. C.*: The renin-angiotensin-aldosterone complex. *Am. J. Med.* **81** (1986) 8-12.
- [37] *Martens, H.*: The effect of dinitrophenol on magnesium transport across an isolated preparation of sheep rumen epithelium. *Q. J. Exp. Physiol.* **70** (1985) 567-573.
- [38] *Karbach, U.; Ewe, K.*: Calcium and magnesium transport and influence of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: In vivo perfusion study at the colon of the rat. *Digestion* **37** (1987) 35-42.
- [39] *Karbach, U.; Schmitt, A.; Saner, F. H.*: Different mechanism of magnesium and calcium transport across rat duodenum. *Dig. Dis. Sci.* **36** (1991) 1611-1618.
- [40] *Martens, H.; Harmeyer, J.*: Magnesium transport by isolated rumen epithelium of sheep. *Res. Vet. Sci.* **24** (1978) 161-168.
- [41] *Karbach, U.*: Magnesium transport across colon ascendens of the rat. *Dig. Dis. Sci.* **34** (1989) 1825-1831.
- [42] *Karbach, U.*: Cellular-mediated and diffusive magnesium transport across the descending colon of the rat. *Gastroenterology* **96** (1989) 1282-1289.
- [43] *Karbach, U.; Feldmeier, H.*: New clinical and experimental aspects of intestinal magnesium transport. *Magnes. Res.* **4** (1991) 9-22.
- [44] *Karbach, U.; W. Rummel.*: Cellular and paracellular magnesium transport across the terminal ileum of the rat and its interaction with the calcium transport. *Gastroenterology* **98** (1990) 985-992.
- [45] *Classen, H. G.*: Magnesium and potassium deprivation and supplementation in animals and man: Aspects in view of intestinal absorption. *Magnesium* **3** (1984) 257-64.
- [46] *Roth, P.; Werner, E.*: Intestinal absorption of magnesium in man. *Int J Appl Rad Isotopes* **30** (1979) 523-6.
- [47] *Shills, M. E.*: Magnesium in health and disease. *Ann Rev Nutr* **8** (1988) 429-60.
- [48] *Milla, P.; Agett, P.; Wolff, O.; Harries, J.*: Studies in primary hypomagnesaemia: Evidence for a defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. *Gut* **20** (1979) 1028-33.
- [49] *Shills, M. E.*: Magnesium, S. 224-32. In: *Brown, M. L.* (ed.): Present knowledge in nutrition. International life sciences institute nutrition foundation, Washington DC 1990.
- [50] *Wangemann, M.*: Dissertation. Fachbereich Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen 1994.

Korrespondenz an:
 Dr. S. Golf, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Friedrichstraße 24, 35392 Gießen.