

Änderungen der Laborparameter durch Calciuminfusion bei Patienten mit intestinalem Laktasemangel

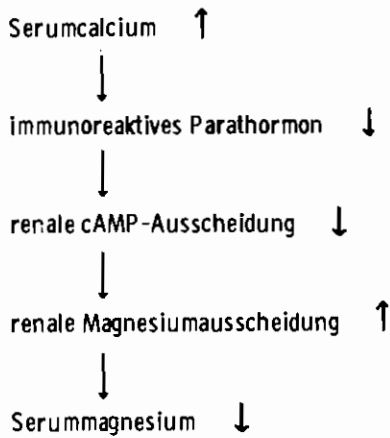


Abb. 4

bleibender glomerulärer Filtration eine Erhöhung der renalen Magnesiumausscheidung [3, 6] und damit eine Abnahme der Serummagnesiumkonzentration, wenn nicht genügend Magnesium aus der Peripherie zugeführt wird. Ob dieser Magnesiumverlust in der relativ kurzen Zeitspanne der Calciuminfusionen behandlungsbedürftig ist, bleibt abzuwarten.

Es ist bekannt, daß es durch einen Abfall des Serummagnesium zu einer vermehrten Ausschüttung von immunreaktivem PTH kommen kann [11, 12]. Auf eine molare Basis bezogen, scheint jedoch Calcium hinsichtlich der Regulation der PTH-Sekretion mindestens doppelt so wirksam wie Magnesium [4] zu sein. Daß der Abfall des Serummagnesium eine Erhöhung der PTH-Sekretion bewirken könnte, ist also bei der gleichzeitigen Erhöhung des Serumcalcium eher unwahrscheinlich. Ob aber durch den Abfall des Magnesium im Serum andere Störungen der hormonellen Regulation auftreten können, ist bisher nicht bekannt.

Literatur

- [1] ARNAUD, C. D., TSAO, H. S., LITLEDIKE, T.: Radioimmunoassay of Human Parathyroid Hormone in Serum. *J. Clin. Invest.* **50** (1971) 21—34.
- [2] BIRGE, S. J., KEUTMANN, H. T., CUATRECASAS, P., WHEDON, G. D.: Osteoporosis, Intestinal Lactase Deficiency and Low Dietary Calcium Intake. *New Engl. J. Med.* **276** (1967) 445—448.
- [3] CLARK, J., RIVERA-CORDERO, F.: Effects of Endogenous Parathyroid Hormone on Calcium, Magnesium and Phosphate Metabolism in Rats. *Endocrinology* **92** (1973) 62—71.
- [4] HABENER, J. F., POTTS, J. T. jr.: Relative Effectiveness of Magnesium and Calcium on the Secretion and Biosynthesis of Parathyroid Hormone in Vitro. *Endocrinology* **98** (1976) 197—202.
- [5] JOWSEY, J., HOYE, R. C., PAK, C. Y. C., BARTTER, F. C.: The Treatment of Osteoporosis with Calcium Infusions. *Amer. J. Med.* **47** (1969) 17—22.
- [6] KECK, E., SCHNEIDER-SCHULTES, B., GÖBBELER, K. H., KRÜSKEMPER, H. L.: Magnesiumausscheidung bei primärem Hyperparathyreoidismus, Parathormon- und Calcitonininfusionen. *Magnesium-Bulletin* **1** (1979) 59—61.
- [7] KECK, E., VON LILIENFELD-TOAL, H., SCHNEIDER-SCHULTES, B., SAILER, G., KESER, G., KRÜSKEMPER, H. L.: Postoperatives Verhalten Parathormon-abhängiger Parameter nach Entfernung von Nebenschilddrüsenadenomen. *Med. Welt* **30** (1979) 136—140.
- [8] KERN, F., STRUTHERS, J. E., ATTWOOD, W. L.: Lactose Intolerance as a Cause of Steatorrhea in an Adult. *Gastroenterology* **45** (1963) 477—487.
- [9] NEWCOMER, A. D.: Disaccharidase Deficiencies. *Mayo Clin. Proc.* **48** (1973) 648—652.
- [10] NORDIN, B. E. C.: Pathogenesis of Osteoporosis. *Lancet* **1** (1961) 1011—1015.
- [11] OLDHAM, SUSAN, B., FISCHER, J. A., CAPAN, C. C., SIZEMORE, G. W., ARNAUD, C. D.: Dynamics of Parathyroid Hormone Secretion in Vitro. *Amer. J. Med.* **50** (1971) 650—657.
- [12] TARGOVNIK, I. H., RODMAN, J. S., SHERWOOD, L. M.: Regulation of Parathyroid Hormone Secretion in Vitro: Quantitative Aspects of Calcium and Magnesium Ion Control. *Endocrinology* **88** (1971) 1477—1482.
- [13] WELSH, I. D.: Isolated Lactase Deficiency in Humans: Report on 100 Patients. *Medicine (Baltimore)* **49** (1970) 257—277.

(Anschriften der Verfasser über: Dr. med. Elmar Keck, Medizinische Klinik C und Poliklinik der Universität, Moorenstraße 5, 4000 Düsseldorf 1)

Untersuchungen über die Häufigkeitsverteilung des Mg^{2+} im Plasma sowie über die Frage einer rechnerischen Abhängigkeit von Zn^{2+} und Mg^{2+} im Plasma

Von H. HEINRICH, H. FEIST, L. LUCKNER und W. SEELING

Department für Anästhesiologie (Prof. Dr. med. F. W. AHNEFELD, Prof. Dr. med. W. DICK, Prof. Dr. Dr. med. A. GRÜNERT) des Zentrums für Interdisziplinäre Medizinische Einheiten der Universität Ulm

Zusammenfassung

Bei 495 männlichen Blutspendern wurde die Mg^{2+} -Konzentration im Li-Heparinatplasma bestimmt (AAS). Die Verteilung der klassifizierten Häufigkeiten zeigt eine symmetrische

Glockenform ($\bar{x} = 0,83$ $\bar{M} = 0,81$ mmol/l). Wie der Test auf Güte der Anpassung zeigt, liegt keine Normalverteilung vor. Es handelt sich um eine symmetrische Verteilung mit positivem Exzeß. Die Vertrauensgrenzen der Mg^{2+} -Konzentration im Plasma gesunder männlicher Probanden werden diskutiert.

Das Mg²⁺ im Plasma weiblicher Blutspender ist lognormal verteilt ($\bar{M} = 0,78 : 1,08$ mmol/l). 68 % der Meßwerte liegen zwischen 0,73 und 0,84 mmol/l (1 s-Bereich), 99 % der Meßwerte liegen zwischen 0,64 und 0,95 mmol/l (3 s-Bereich).

Eine rechnerische Abhängigkeit zwischen den Mg²⁺- und Zn²⁺-Konzentrationen gesunder Blutspender besteht nicht (Berechnung der Regression II. Ordnung, $r = 0,001$).

Summary

The Mg²⁺ concentration was measured in the plasma of 495 healthy male blood donors with AAS. The distribution of the classified values was found to be symmetrical ($\bar{x} = 0,83$ $\bar{M} = 0,81$ mmol/l). As shown by the goodness-of-fit test plasma Mg²⁺ concentrations in males are not normally distributed but show a positive excess.

The Mg²⁺ concentrations in the plasma of 146 female blood donors are normally distributed in a logarithmic scale ($\bar{M} = 0,78 : 1,08$ mmol/l). 68 % of the values are between 0,73 and 0,84 mmol/l (corresponding $\bar{x} \pm 1s$ of a normal distribution), 99 % of the values are between 0,64 and 0,95 mmol/l (corresponding $\bar{x} \pm 3s$).

On calculation of the regression lines between the Mg²⁺ and Zn²⁺ concentrations in plasma no statistical relevant interdependence could be demonstrated.

Résumé

Nous avons déterminé la concentration du Mg²⁺ dans le plasma traité par l'héparinate de Li chez 495 donneurs de sang de sexe masculin. La répartition des fréquences classifiées a présenté une forme en cloche symétrique ($\bar{x} = 0,83$ $\bar{M} = 0,81$ mmol/l). Ainsi qu'il apparaît d'après le test de la qualité de l'adaptation, il n'existe pas de répartition normale. Il s'agit d'une répartition symétrique avec un excès positif. Les limites de confiance de la concentration du Mg²⁺ dans le plasma des sujets d'étude, de sexe masculin, sains, sont discutées.

Le Mg²⁺ dans le plasma des donneurs de sang de sexe féminin présente une répartition logarithmique normale ($\bar{M} = 0,78 : 1,08$ mmol/l) 68 % des valeurs mesurées se situent entre 0,73 et 0,84 (domaine 1s), 99 % des valeurs mesurées se situent entre 0,64 et 0,95 mmol/l (domaine 3s).

Il n'existe pas de relation obtenue par le calcul entre les concentrations du Mg²⁺ et du Zn²⁺ des donneurs de sang sains (calcul de régression d'ordre II, $r = 0,001$).

* * *

Einleitung

Normalwerte für Magnesium im Plasma oder Serum werden in der Literatur von den meisten Autoren mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung als statistisches Verfahren ist nur zulässig, wenn die geprüfte Stichprobe einer normal verteilten Grundgesamtheit entstammt.

Sehr viele biologische Meßgrößen sind aber nicht normal, sondern log-normal verteilt. Eine Übersicht gibt Abb. 1. Auf der nächsten Abbildung sehen Sie beim Beispiel für die Serumamylase, was passieren kann, wenn ein ungeeignetes statistisches Verfahren angewandt wird (Abb. 2).

Über die Häufigkeitsverteilung des Magnesiums im Plasma fanden wir in der Literatur nur wenige Angaben. In 3 Arbeiten wird über eine Normalverteilung berichtet.

Art der Häufigkeitsverteilung bei 25 Serum- oder Blutbestandteilen

Faktor VIII	Log - normal	Magnesium	normal
Aldolase	Log - normal	Reststickstoff	Log - normal
Amylase	Log - normal	pH (venös)	normal
Gesamtbilirubin	Log - normal	Kalium	Log - normal
Calcium	normal	Alk. Phosphatase	Log - normal
Chlorid	normal	Säure Phosphatase	Log - normal
Fr. Cholesterin	Log - normal	SGOT	Log - normal
CO ₂	Log - normal	SGPT	Log - normal
CPK	Log - normal	Natrium	normal
Kreatinin	Log - normal	Glucose	normal
Fibrin	Log - normal	Harnstoff - N	Log - normal
Eisen (Serum)	Log - normal	Harnsäure	normal
Lipase	Log - normal		

Michael J. Caputo, Am. J. Med. Tech. Vol 38 Nr.1 1-6 (1972)

Abb. 1

Mittelwert und Normalbereich für Serum Amylase und Harnsäure bei 100 gesunden Probanden

Berechnung für eine Normalverteilung und für eine Lognormalverteilung

	Mittelwert		Normalbereich (99,7)	
	arith. \bar{x}	Log (\bar{M})	arith.	Log
Amylase	77	73	-7 - 161	24 - 219
Harnsäure	4,0	4,0	1,8 - 6,2	--

Amylase: Log - normal verteilt
Harnsäure: normal verteilt

Michael J. Caputo, Am. J. Med. Tech. Vol 38 Nr. 1-6 (1972)

Abb. 2

Material und Methodik

Für unsere Untersuchungen haben wir bei 495 männlichen und 146 weiblichen Blutspendern die Plasmamagnesiumkonzentration mit der Atomabsorptionsspektrophotometrie bestimmt.

Das heparinisierte Plasma wurde 1:100 mit einer Strontiumchloridlösung nach den Angaben von PASCHEN [2] verdünnt. Zur Eichung des Gerätes wurden Arbeitseichlösungen der Konzentrationen 5, 10 und 20 µmol/l angefertigt. Der Nullabgleich erfolgte gegen eine wäßrige Strontiumchloridlösung.

Für die statistische Auswertung der Meßwerte wurden diese der Größe nach geordnet, in Klassen eingeteilt und die absoluten und relativen Klassenbesetzungshäufigkeiten bestimmt. Die absoluten Klassenbesetzungshäufigkeiten wurden als Stabdiagramm aufgetragen.

Die relativen Summenhäufigkeiten der oberen Klassengrenzen wurden im Wahrscheinlichkeitsnetz mit linear oder logarithmisch geteilter Abszisse aufgetragen.

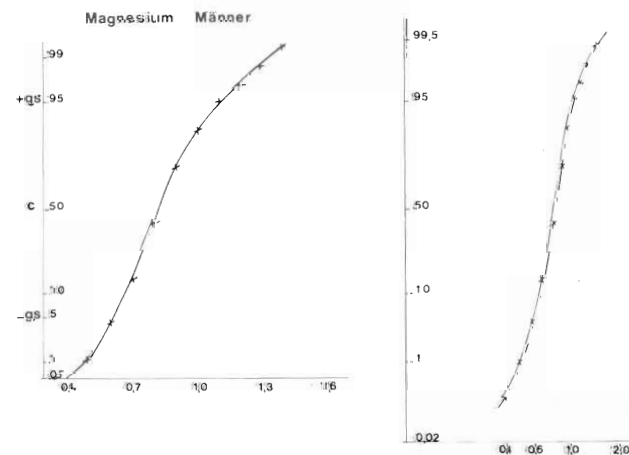
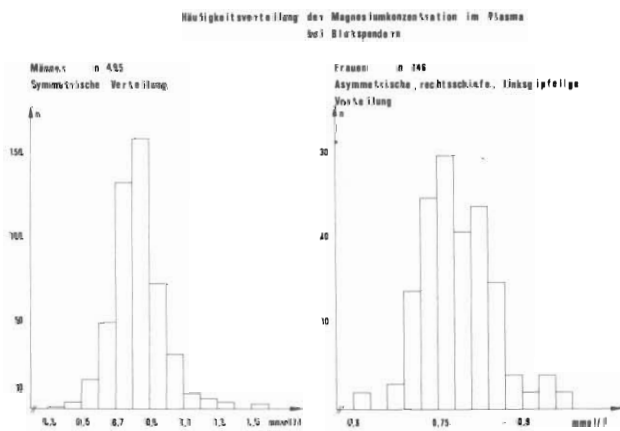
Aus dieser zeichnerischen Aufarbeitung der Meßwerte wurde eine erste Aussage über die Häufigkeitsverteilung möglich. Die angenommene Verteilung wurde gegen eine Wahrscheinlichkeitsverteilung (normal oder log-normal) mit dem χ^2 -Anpassungstest nach PEARSON geprüft.

Von den gleichen Probanden wurde die Zinkkonzentration im Plasma bestimmt und eine mögliche Beziehung mit Hilfe der Regressionsanalyse überprüft.

Die Präzisionskontrolle in der Serie ergibt im unteren Meßbereich einen VK von 3,91 % und im oberen Meßbereich einen VK von 1,44 %.

Ergebnisse

Abb. 3 zeigt im Stabdiagramm die Häufigkeitsverteilung der Magnesiumkonzentration im Plasma von Männern und Frauen. Bei den Männern finden wir eine symmetrische, glockenförmige Verteilung, ähnlich einer Normalverteilung.

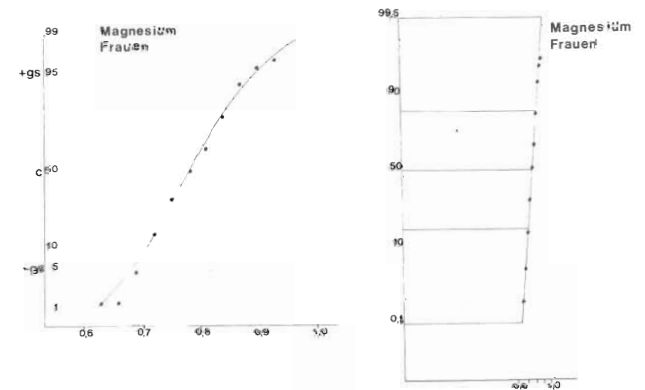


Bei den Frauen ergibt sich dagegen eine asymmetrische, linksgipflige und rechtsschiefe Verteilung.

Diese Verteilungsform ist typisch für eine Log-normalverteilung.

Log-normal verteilte Daten kann man durch Logarithmieren in eine Normalverteilung transformieren. Man kann dann statistische Verfahren anwenden, die sonst nur bei einer normal verteilten Stichprobe zulässig wären.

Nach dieser ersten Sichtung im einfachen Stabdiagramm ist es günstig, zur weiteren Klärung der Verteilungsart, die gefundenen Werte im Wahrscheinlichkeitsnetz mit linear und logarithmisch geteilter Abszisse aufzutragen (Abb. 5).



Normal verteilte Werte ergeben im Wahrscheinlichkeitsnetz mit linear geteilter Abszisse eine Gerade.

Log-normal verteilte Werte ergeben bei logarithmisch geteilter Abszisse eine Gerade.

Wie Sie sehen, ergeben nur die logarithmierten Werte der Frauen eine Gerade.

Wir vermuten daher:

1. Bei den Männern liegt weder eine Normal- noch eine Log-normalverteilung vor.
2. Magnesiumkonzentrationen im Plasma von Frauen sind log-normal verteilt.

Die rechnerische Nachprüfung ergibt folgende zentrale Parameter der Häufigkeitsverteilung:

Zunächst bei den Männern:

Mittelwert $\bar{x} = 0,83$ mmol/l, Median $\bar{M} = 0,81$ mmol/l, Standardabweichung $s = 0,16$, Modale Klasse 0,8—0,85 mmol/l. Der Quotient aus Median und Mittelwert beträgt 0,976.

Nach den Empfehlungen von IMMICH [4] erlauben Plausibilitätskontrollen eine grobe Aussage darüber, ob es sich um normal verteilte Daten handelt (Abb. 6).

Normal verteilte Daten sind danach wahrscheinlich, wenn

1. der Quotient aus Median und Mittelwert zwischen 0,9 und 1,1 liegt,

2. wenn Modus, Median und Mittelwert übereinstimmen und
3. wenn die Standardabweichung kleiner als $\frac{1}{3}$ des Mittelwertes ist.

Plausibilitätskontrolle auf Normalität einer Häufigkeitsverteilung

Median	=	0,9 - 1,1
arithm. Mittelwert		
Modus oder Modalklasse	=	arithm. Mittelwert
Standardabweichung	<	$\frac{1}{3}$ arithm. Mittelwert

nach H. Immich, Med. Statistik 1974

Abb. 6

Wenn Sie die erhaltenen Daten bei den Männern mit den Kriterien der Plausibilitätskontrolle vergleichen, so sollte es sich um eine Normalverteilung handeln. Auf der anderen Seite hat die graphische Darstellung im Stabdiagramm und Wahrscheinlichkeitsnetz keine Normalverteilung ergeben.

Die Plausibilitätskontrolle versagt also in unserem Fall. Wir haben daher unsere Verteilung mit dem χ^2 -Anpassungstest geprüft.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ ist der kritische Punkt der entsprechenden χ^2 -Verteilung 24,9. Unser errechnetes χ^2 beträgt 88,6 und ist damit wesentlich größer. Somit sind die geprüften Werte nicht normal verteilt. Als zusätzliches graphisches Verfahren haben wir noch die Kurve der zu dieser Stichprobe gehörenden Normalverteilung errechnet und zusammen mit der gefundenen Verteilungskurve aufgezeichnet (Abb. 7).

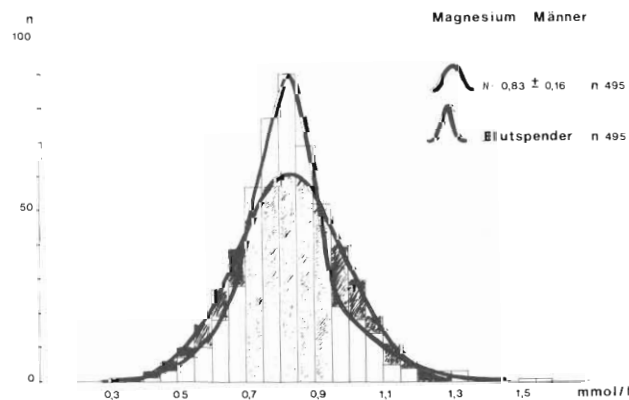


Abb. 7

Wenn es sich um eine Normalverteilung handeln würde, so müßten sich beide Kurven annä-

hernd decken. Wie Sie sehen, ist dies nicht der Fall. Unsere Verteilungsform ist zwar symmetrisch, aber die Meßwerte um den Mittelwert sind häufiger vertreten, als es bei einer Normalverteilung zu erwarten gewesen wäre.

Auf der anderen Seite sind Werte im unteren und oberen Bereich seltener vertreten.

Man nennt eine solche Verteilung symmetrisch mit positivem Exzeß.

Wir stellen also fest, die Häufigkeitsverteilung der Magnesiumkonzentration im Plasma von Männern wird durch eine symmetrische, glöckenförmige Verteilung mit positivem Exzeß beschrieben.

Wie Sie wissen, enthält der 1 s-Bereich 68 % aller Meßwerte symmetrisch um den Mittelwert einer Normalverteilung. Beim 2 s- und 3 s-Bereich sind es 95 % bzw. 99 %.

Wegen des positiven Exzeß' unserer Verteilung, d. h. einer größeren Häufung der Werte um den Mittelwert, sind diese 68 % auf einem schmäleren Bereich zusammengedrängt. Das gleiche gilt natürlich auch für den 95%- und 99%-Bereich.

Wenn Sie die übliche Formel zur Berechnung der Standardabweichung anwenden, so erhalten Sie breitere Vertrauensbereiche, als sie der tatsächlichen Verteilung entsprechen, weil diese Formel eben nur für normal verteilte Daten gültig ist.

Wir haben daher darauf verzichtet, die Standardabweichung nach der Formel zu berechnen und statt dessen die Vertrauensbereiche ausgezählt.

Für unsere Stichprobe ergibt sich nach dieser Methode ein 1 s-Bereich von 0,70—0,94 mmol/l, ein 2 s-Bereich von 0,56—1,18 mmol/l und ein 3 s-Bereich von 0,43—1,39 mmol/l.

Nun zu den Ergebnissen bei den Frauen:

Die graphische Darstellung hat uns schon den Hinweis gegeben, daß es sich um eine Log-normalverteilung handelt. Es ergeben sich folgende zentrale Parameter der Häufigkeitsverteilung: Median = 0,77 mmol/l, 1 s-Bereich 0,73 bis 0,84 mmol/l.

Die Vertrauensbereiche gruppieren sich in logarithmischer Skala symmetrisch um den Mittelwert. Weil aber Addition im logarithmischen Maßstab Multiplikation im numerischen Maßstab bedeutet, sind diese Bereiche asymmetrisch um den Median angeordnet.

Deswegen haben wir nach IMMICH den sog. Standardabweichungsfaktor anstatt der Standardabweichung eingesetzt. Um die obere Grenze des

Vertrauensbereiches zu erhalten, wird der Median mit diesem Faktor multipliziert, für die untere Grenze wird er dividiert.

Der Standardabweichungsfaktor beträgt für den 1 s-Bereich 1,08, für den 2 s-Bereich 1,18 und für den 3 s-Bereich 1,28. Der χ^2 -Anpassungstest bestätigt die vermutete Log-normalverteilung. Für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ beträgt das χ^2 16,9. Das errechnete $\chi^2 = 16,0$.

Wir stellen also fest, die Magnesiumkonzentrationen im Plasma von Frauen sind log-normal verteilt.

Wie schon eingangs erwähnt, haben wir bei den gleichen Probanden auch die Zinkkonzentration im Plasma bestimmt.

Zink und Magnesium sind im Organismus an einer Vielzahl von Reaktionen beteiligt. Da es sich bei beiden um 2wertige Kationen handelt, wäre es denkbar, daß eine rechnerische Beziehung zwischen beiden Ionen besteht.

Die Regressionsanalyse ergibt jedoch einen Korrelationskoeffizienten um Null. Eine Beziehung zwischen der Magnesium- und Zinkkonzentration im Plasma von Blutspendern besteht damit nicht.

Diskussion

Aus unseren Ergebnissen glauben wir, folgende Empfehlungen für die Anwendung statistischer

Verfahren bei Untersuchungen über Magnesium im Plasma geben zu können:

1. Handelt es sich um Frauen, so sollte man mit den logarithmierten Werten rechnen, um Testverfahren anwenden zu können, die eine Normalverteilung voraussetzen.
2. Handelt es sich um Männer, verwendet man die Originalwerte. Man sollte mit diesen Werten verteilungsfrei testen.
3. Bei gemischten Kollektiven sollte man die Originalwerte verwenden und ebenfalls verteilungsfrei testen.

Mit der letzten Abbildung, mit der sich die Referenten verabschieden, möchte ich Ihnen noch ein neues photographisches Verfahren zur Darstellung von Vertrauensgrenzen demonstrieren.

Literatur

- [1] CAPUTA, J. M.: Am. J. Med. Techn. **38** (1972) Nr. 1.
- [2] PASCHEN, K.: Ärztl. Forsch. **24** (1970).
- [3] CHERIAN, A. G., HILL, J. G.: Am. J. Clin. Path. **69** (1978) (1).
- [4] IMMICH, H.: Med. Statistik, Schattauer-Verlag (1974).
- [5] REED, A. H.: Clin. Chem. **17** (1971) Nr. 4.

(Anschrift der Verfasser über: Dr. med. H. Heinrich, Dr. med. W. Seeling, Department für Anästhesiologie der Universität Ulm, Steinhövelstraße 9, 7900 Ulm/Donau)

Magnesium- und Calciumverteilung in Humanorganen — Pathophysiologische Abhängigkeiten

Von H. P. BERTRAM und F. H. KEMPER

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Münster
(Direktor: Prof. Dr. med. F. H. KEMPER)

Zusammenfassung

Änderungen des Plasma-Magnesium-Spiegels lassen sich häufig auch im Gewebe verschiedener Organe wiederfinden. So ist der Magnesium-Mangelstatus bei chronischem Alkoholismus auch in Leber, Skelettmuskel, Milz und Niere deutlich. In der Aorta fanden wir erhöhte Mg- und Ca-Konzentrationen mit steigendem Alter, ebenso steigt der Mg-Gehalt in einigen Organen proportional zum Schweregrad der Arteriosklerose. Der Quotient aus Mg- und Ca-Konzentration kann bei Patienten mit Carcinomen in Leber- und Muskelgewebe erniedrigt sein. Die Interpretation solcher Ergebnisse sollte im Rahmen eines Gesamt-Elektrolytmusters der Bulk- und Spurenelemente erfolgen, in dem Interferenzen mehrwertiger Kationen erkannt und möglicherweise pathogenetischen Prozessen zugeordnet werden können.

Summary

Changes in plasma magnesium level may be connected with alterations of magnesium content in organs. In chronic alcoholism a decrease of Mg concentration in liver, muscle, spleen and kidney was found. Aortal tissue showed increasing Mg- and Ca-content with age. In some organs the Mg level could be correlated to the degree of arteriosclerotic disease. The quotient Mg/Ca-concentration in liver and muscle was lowered in some cases of carcinoma patients. The interpretation of results like these should not be limited only to the Mg- and/or Ca-level, but must include the pattern of other bulk and trace elements thus discovering interactions of the cations and possible relations to pathogenetic processes.