

Zur Abhängigkeit peripherer Noradrenalinwirkungen von der Serum-Magnesium-Konzentration

H. Ising, G. Hengst, E. Rebentisch, E. Havenstadt

Zusammenfassung

Die Abhängigkeit Noradrenalin-induzierter peripherer Effekte von der Serum-Magnesium-Konzentration wird am Menschen untersucht. Unter Noradrenalin-Infusionen und nach intravenöser Noradrenalin-Kurzzeitapplikation steigt der systolische Blutdruck und der Mitteldruck sowie der periphere Widerstand, wohingegen die Herzfrequenz absinkt. Die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum nimmt zu. Durch Erhöhung der Serum-Magnesium-Konzentration um 0,22-0,24 mmol/l werden diese Noradrenalin-Effekte vermindert: Die Wirkung von Noradrenalin auf den peripheren Widerstand wird um 32-50 %, die Zunahme der Blutdruckwerte um 15-50 %, die Zunahme der Blutdruckamplitude um 62 % und die Zunahme der freien Fettsäuren um 40 % reduziert. Magnesium-Ionen-Konzentrationsveränderungen im Serum innerhalb des physiologischen Variationsbereichs – wie sie unter Streß auftreten – modifizieren wirksam periphere Effekte von Noradrenalin, was auf die Einbeziehung der Serum-Magnesium-Konzentration in biologische Regulationsvorgänge, insbesondere zur Verringerung der Vasokonstriktion bei streßbedingter Katecholaminfreisetzung, verweist.

Summary

The dependence of norepinephrine induced peripheral effects from serum magnesium concentration was investigated in man. After norepinephrine infusion, the systolic and mean blood pressure and the total peripheral resistance increase, while the heart rate decreases. After an increase of serum magnesium concentration by 0.22-0.24 mmol/l, these norepinephrine effects were reduced: The increase of peripheral resistance was diminished by 32-50 %, the increase of blood pressure by 15-50 %, the rise of blood pressure amplitude by 62 %, and the increase of free fatty acids in serum by 40 %. Thus, changes of magnesium ion concentration in serum within physiological limits – as evoked in stress conditions – modify peripheral effects of norepinephrine to a substantial size. This result suggests, that the serum magnesium concentration is included in regulation processes, e.g. in reduction of vasoconstriction due to catecholamine release induced by stress.

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des BGA, W-1000 Berlin 33.

Résumé

Les auteurs ont étudié la relation entre les effets périphériques de la noradrénaline et la concentration sérique de magnésium chez l'homme. Sous l'effet d'une perfusion et d'une administration intraveineuse brève de noradrénaline, la pression artérielle systolique et moyenne augmente, de même que les résistances périphériques, alors que la fréquence cardiaque diminue. La concentration sérique d'acides gras libres augmente. En présence d'une augmentation de 0,22-0,24 mmol/l de la magnésémie, ces effets de la noradrénaline sont atténués: l'effet de la noradrénaline sur les résistances périphériques est diminué de 32-50 %, l'augmentation de la pression artérielle est diminuée de 15-50 %, l'augmentation de l'amplitude de la pression artérielle est diminuée de 62 % et celle des acides gras libres de 40 %. Les modifications de la concentration sérique en ions magnésium dans les limites physiologiques – comme il s'en produit lors des stress – modifient donc fortement les effets périphériques de la noradrénaline, ce qui indique que la concentration sérique de magnésium intervient dans des processus régulateurs biologiques, notamment en diminuant l'effet vasoconstricteur des catécholamines libérées lors des stress.

1. Einleitung

Sympathikomimetische Wirkung unter Streß werden unter physiologischen Bedingungen insbesondere auch durch Noradrenalin vermittelt, wobei über alpha-adrenerge Rezeptoren eine arteriolare Vasokonstriktion zustande kommt, so daß der periphere Widerstand und damit der systolische und diastolische Blutdruck erhöht werden. Akuter Streß erhöht auch die Serum-Magnesium-Konzentration (SMg) als Folge der Katecholamin-Ausschüt-

tung (Rayssiguier et al. 1973, Ising et al. 1986). Dabei wird intrazelluläres Magnesium freigesetzt und der Mg-Einstrom in die Zellen gehemmt (Günther 1981, Ebel und Günther 1983). Diese Veränderungen werden auch unter Lärmbelastung beobachtet (Ising et al. 1981). Dieser Phase der Erhöhung des SMg folgt eine Verminderung, verursacht durch eine gesteigerte Ausscheidung über die Nieren (Ising et al. 1981) und die Bindung von Mg in Form von Mg-Seifen bei erhöhter Serum-Konzentration der

freien Fettsäuren (FFS) infolge einer catecholaminbedingten Steigerung der Lipolyse (Ebel und Günther 1983). Die Katecholamin-Freisetzung, z.B. bei Streßbelastung, ist unter Hypermagnesiämie vermindert, im Magnesium-Mangel in Abhängigkeit von dessen Umfang dagegen erhöht (Günther 1977, Günther et al. 1978, Douglas und Rubin 1964, Brecht et al. 1973, James et al. 1989). Im Mg-Mangelzustand ist der initiale Anstieg des SMg um so geringer, je ausgeprägter der Mg-Mangel ist (Ising et al. 1981).

Auch die streßbedingte Blutdruckerhöhung hängt von der SMg ab (Ising et al. 1981).

Der initiale reaktive SMg-Anstieg nach akuter Streßbelastung, der mit einer verminderten Katecholaminfreisetzung verbunden ist, schließt eine „temporäre Streßdämpfung“ ein. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob beim Menschen eine angehobene SMg die peripheren Wirkungen der Katecholamine hemmt, speziell die durch Noradrenalin (NA) ausgelöste Vasokonstriktion. Dabei werden die Reaktionen einiger Kreislaufparameter auf Noradrenalinapplikation unter normo- und hypermagnesiämischen Bedingungen miteinander verglichen.

2. Methodik

Im ersten Experiment wurde die Beeinflussung phasischer NA-Effekte (Bolusinjektion) durch Erhöhung von SMg untersucht. Im zweiten Experiment wurde über einen längeren Zeitraum eine erhöhte NA-Konzentration über eine Infusion erzeugt und SMg erhöht.

Experiment 1

An 5 gesunden männlichen Vpn. im Alter zwischen 25 und 45 Jahren wurden folgende Parameter registriert:

- EKG-Brustwandableitung zur Aufzeichnung von Herzrhythmus und zur Registrierung der Herzfrequenz
- Blutdruck, intraarteriell gemessen: Die Art. radialis wurde mit einem Abbocath (Fa. Abbott, Irland) punktiert und mit einem Infusionssystem verbunden (0,9% NaCl-Lösung), das an einem Druckwandler angeschlossen war (Hewlett und Packard)
- Bestimmung des Schlagvolumens mittels Impedanz-Kardiographie (Fa. IFM, Minnesota). Alle Daten wurden frequenzmoduliert auf einem Magnetbandgerät aufgezeichnet (Minilog, Fa. Philips).

Zur Blutentnahme und intravenösen NA- und Mg-Applikation:

Auf beiden Seiten wurde am Arm eine Venenverweilkanüle gelegt. Auf

der Seite der Blutdruckmessung wurde Mg injiziert, auf der Gegenseite Noradrenalin appliziert und Blut entnommen.

Blutentnahmen erfolgen vor Versuchsbeginn (20 ml, Bestimmung von Mg, K, Na, Ca, freie Fettsäuren (FFS), Glucose) und 28, 38, 58 und 78 min nach Versuchsbeginn (12 ml, Bestimmung von SMg, FFS, Glucose).

Zeitregime der Substanzapplikation:

Insgesamt wurden 5 NA-Bolusinjektionen und 2 Mg-Infusionen bzw. -Injektionen gegeben.

Beginn: Test NA 1 - i.v. Noradrenalin-Bolusinjektion 0,2 µg/kg KG (Arterenol (Höchst), Verdünnung 2 µg/ml)

10 min.: Muskelarbeit (kreisförmige Bewegung der Beine in Rückenlage)

20 min.: Test NA 2 - i.v. 0,2 µg/kg KG Noradrenalin

30 min.: Mg-Applikation (Mg 1) - bei 2 Vpn. Infusion einer 4%igen Magnesiumascorbat-Lösung mittels Motorspritze, wobei innerhalb von 13 min 65 mg Mg infundiert wurden (Magnorbin (Merck),

bei 3 Vpn. i.v. Injektion von 65 mg Magnesium innerhalb von 4 min (Magnorbin (Merck), Mg-ascorbat 20%)

40 min.: Test NA 3 - i.v. 0,2 µg/kg KG Noradrenalin

50 min.: Mg-Applikation (Mg 2) - bei 2 Vpn. Wiederholung der Mg-Infusion zum Zeitpunkt 30 min. und bei 1 Vp. Mg-i.v.-Injektion wie zum Zeitpunkt 30 min.

60 min.: Test NA 4 - i.v. 0,2 µg/kg KG Noradrenalin

80 min.: Test NA 5 - i.v. 0,2 µg/kg KG Noradrenalin (bei 3 Vpn.)

Experiment 2

An 20 gesunden männlichen Vpn. im Alter zwischen 20 und 30 Jahren wurden EKG-Brustwandableitungen registriert und nach der Riva-Rocci-Methode der Blutdruck 5mal vor dem Experiment (Ausgangswert) und weiterhin im Abstand von 2 min gemessen (halbautomatisches Gerät der Fa. Lange, Berlin) und die Herzfrequenz ausgezählt.

Zur Blutentnahme und Noradrenalininfusion wurde eine i.v. Verweilkanüle

gelegt. Noradrenalin (intravenös mit Motorspritze) und Mg (intramuskulär) bzw. 0,9% NaCl in entsprechenden Volumina wurden in folgenden Kombinationen appliziert:

Gruppe 1: i.v. Infusion NaCl und i.m. NaCl

Gruppe 2: i.v. Infusion NaCl und i.m. Mg

Gruppe 3: i.v. Infusion Noradrenalin und i.m. NaCl

Gruppe 4: i.v. Infusion Noradrenalin und i.m. Mg

Zum Zeitpunkt 0 wurde Mg bzw. NaCl i.m. injiziert (200 mg Mg/4 ml i.m. (Magnesium Diasporal B6, Protina)).

Nach 15 min. wurde die NA-Infusion begonnen, wobei 25 min. lang 0,05 µg/kg KG/min. und weitere 25 min. 0,1 µg/kg KG/min. NA (Arterenol Höchst, Verdünnung 5 µg/ml) appliziert wurden. Blutentnahmen erfolgten vor der Substanzapplikation (zur Bestimmung von SMg, K, Na, Ca) und zum Zeitpunkt 25 min., 66 min (Ende der NA-Infusion) und 75 min. Ziel der Noradrenalinapplikation war eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes um ca. 30 mm Hg. Wegen möglicher Unterschiede in der Katecholaminempfindlichkeit wurde in der ersten Hälfte der 50 minütigen Infusionsperiode nur die halbe Dosis verwendet.

Da zusätzlich die Beeinflussung der lärmbedingten temporären Hörschwellenverschiebung (TTS) durch Mg untersucht werden sollte, wurde im Zeitintervall 10 min. bis 40 min. nach Beginn der Infusion über Kopfhörer weißes Rauschen mit 100 dB (A) dargeboten.

Bei der Gruppe 3 und 4 (Noradrenalin-Applikation) wurde die Blutdruckmessung bis zur Normalisierung der Blutdruckwerte fortgesetzt, bei den Gruppen 1 und 2 bei Abschluß der Infusion beendet.

Chemische Analysemethoden:

Die Elektrolyte wurden mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie gemessen (vgl. Ising et al. 1987).

Die FFS im Serum wurden mit einer enzymatischen kolorimetrischen Methode bestimmt (Wako NEFAC Test, Wako Chemicals GmbH).

Glucose im Serum wurde mit dem UV-Test der Fa. Boehringer-Mannheim photometrisch bestimmt (Testkombination Gluco-quant® Glucose, Boehringer Mannheim GmbH).

Bei der intraarteriellen Blutdruckmessung (Experiment 1) wurde der pulsatorische Druckverlauf über ein Tiefpaß-Filter (Fa. Kemo) gemittelt und als Mitteldruckkurve ausgeschrieben. Im Experiment 2 wurde ein Mitteldruck aus den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten nach der Formel $p_m = p_d + 1/3 (p_s - p_d)$ bestimmt (Gauer et al. 1972, Siegenthaler 1973).

Die Herzfrequenz wurde in Experiment 1 über eine Zeitmessung des RR-Abstandes bestimmt und ebenso über einen Tiefpaß gefiltert, um eine exakte zeitliche Zuordnung zwischen Blutdruck und Herzfrequenz zu ermöglichen.

Der periphere Widerstand bestimmt sich als Quotient aus Druck und Herzzeitvolumen. In einer ersten Näherung wurde der Quotient aus mittlerem Druck und Herzfrequenz als Maß für die relative Änderung des peripheren Widerstandes benutzt. Speziell für den Vergleich der Noradrenalinwirkung bei unterschiedlichem SMg ist diese Näherung gültig, da die Änderung der Schlagvolumenwerte durch NA-Injektion kaum vom SMg abhängig war.

Eine kontinuierliche Auswertung der Impedanzkardiogramme (zur Schlagvolumenbestimmung) war wegen häufiger Artefakte nicht möglich.

3. Ergebnisse

Resultate des Experimentes 1

Der Blutdruck blieb nach der Noradrenalin-Bolusinjektion für ca. 20 s konstant und stieg dann innerhalb einiger Herzperioden auf das Maximum an. Die Herzfrequenz fiel nach Noradrenalin ab und erreichte ihr Minimum erst nach dem Maximum der Blutdruckwerte. Ein typischer Verlauf ist in Abb. 1 dargestellt.

Die Serum-Magnesium-Konzentration (SMg) wurde durch die i.v. Mg-Gabe von 65 mg um $0,22^{***} \pm 0,089$ mmol/l (= 25 %) erhöht.

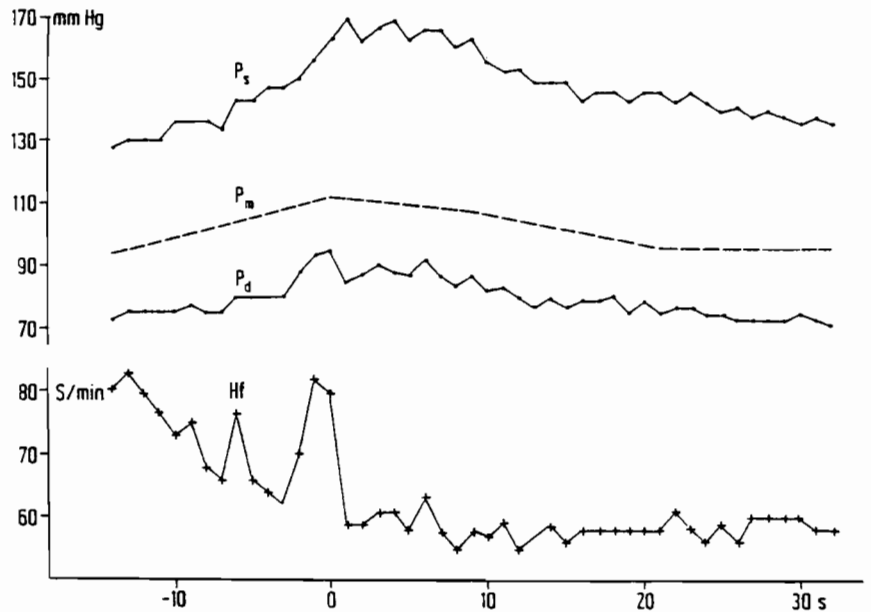


Abb. 1: Beispiel des zeitlichen Verlaufs des systolischen (p_s), diastolischen (p_d) und mittleren (p_m) Blutdruckes und der Herzfrequenz (Hf) nach NA-Bolus-Injektion (Experiment 1).

Die Änderung des Schlagvolumens durch NA war gering und die Unterschiede zwischen normomagnesiämischen und hypermagnesiämischen Bedingungen vernachlässigbar klein.

Als Maßzahl für die Reaktion des Mitteldruckes auf NA wurde die mittlere Drucksteigerung über einen Zeitraum von 100 s nach Erreichen des Maximums des Druckanstieges gewählt (Δp_m). Der Mittelwert von Δp_m über alle Vpn. betrug für die Bolusinjektion von 0,2 $\mu\text{g/kg KG}$ NA 28 mm Hg. Der Mittelwert von Δp_m wird nach Erhöhung der SMg (um 0,22 mmol/l) signifikant vermindert (um $4,23^{***} \pm 3,49$ mm Hg, entsprechend um 15% des NA-

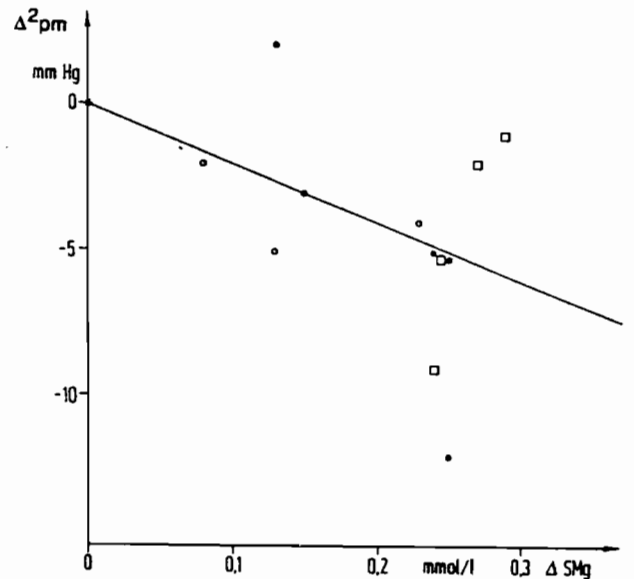


Abb. 2: Beziehung zwischen der Veränderung der SMg durch die Mg-Applikation (ΔSMg) und der Differenz der Δp_m -Werte vor und nach SMg-Erhöhung ($\Delta^2 p_m = \Delta p_m (\text{nach Mg}) - \Delta p_m (\text{vor Mg})$).

- Test NA 3 (während der ersten Mg-Infusion bzw. 6 min. nach der ersten Mg-Injektion).
- Test NA 4 (während der zweiten Mg-Infusion bzw. 6 min. nach der zweiten Mg-Injektion).
- Test NA 5 (30 min. nach Beginn der zweiten Mg-Applikation).

Effektes im normomagnesiämischen Falle). Die Korrelation zwischen der Änderung von SMg durch die Mg-Applikation und dem Unterschied von

Δp_m zwischen der normo- und hypermagnesiämischen Bedingung ist negativ ($r = -0,62^{**}$, vgl. Abb. 2).

Die Herzfrequenz nimmt nach NA ab. Nach Erhöhung von SMg wird die Herzfrequenz signifikant vermindert (um $0,071^{**} \pm 0,079 \text{ s}^{-1}$ bzw. $4,3 \text{ min}^{-1}$). Die Korrelation zum SMg beträgt $r = 0,57^*$ (vgl. Abb. 3).

Der Quotient aus Mitteldruck und Herzfrequenz (entspricht näherungsweise dem peripheren Widerstand) wird durch NA erhöht. Der Mittelwert für pm/Hf nach NA-Applikation beträgt 98 mm Hg s . Nach SMg-Erhö-
hung vermindert sich pm/Hf um $10,77 \pm 6,13 \text{ mm Hg s}$. Die Korrelation zum SMg beträgt $r = -0,84^{***}$ (vgl. Abb. 4). Die Blutdruckamplitude stieg unter NA von 60 ± 6 auf 76 ± 4 , bei gleichzeitiger SMg-Erhö-
hung nur auf $66 \pm 5^{**} \text{ mm Hg}$. Mithin wurde die Blutdruckamplitudensteigerung durch NA unter Hypermagnesiämie um $62,5 \%$ reduziert. Dieser besonders starke Effekt der SMg-Erhö-
hung auf

die Blutdruckamplitude ist über eine deutliche Reduzierung der systolischen Spitzenwerte zu erklären.

Die FFS im Serum steigen nach NA im normomagnesiämischen Fall von $0,64 \pm 0,28 \text{ mval/l}$ auf $1,18^{***} \pm 0,45 \text{ mval/l}$ an, bei Hypermagnesiämie nur auf $0,96 \pm 0,33$. Das entspricht einer Reduktion des Anstieges um $40,7\%$. Glucose im Serum wird durch NA ohne oder mit SMg-Anstieg nicht signifikant verändert.

Subjektive Körperempfindungen nach NA-Bolusinjektion entsprachen denen einer emotionalen Reaktion bei plötzlichem Erschrecken.

Resultate des Experiments 2

Die SMg war bei i.m.-Applikation von $8,2 \text{ mmol Mg}$ nach 25 min. um $0,17^{***} \text{ mmol/l}$ und nach 75 min. um $0,24^{***} \text{ mmol/l}$ (entsprechend um 2% und 30%) erhöht.

Die Effekte der NA-Infusion wurden durch gleichzeitige Erhöhung von SMg reduziert:

Die zeitliche Struktur des Experimentes 2 läßt eine Unterteilung in 4 aufeinanderfolgende Zeitintervalle zu:

1. Beginn der NA-Infusion bis Beginn Lärm

2. Beginn Lärm bis zur Verdopplung des infundierten NA

3. Verdopplung des infundierten NA bis Ende Lärm

4. Ende Lärm bis Ende NA-Infusion.

Für diese Zeitintervalle wurden Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes der Herzfrequenz und des Quotienten aus Mitteldruck und Herzfrequenz gebildet. Zur Ermittlung der NA-bedingten Änderung dieser Werte ohne Erhöhung des SMg wurden die Mittelwerte der Gruppe 1 (s. Methodik) von den Mittelwerten der Gruppe 3 abgezogen.

Entsprechend wurden für die erhöhte SMg die Mittelwerte der Gruppe 2 von denen der Gruppe 4 subtrahiert. Die Blutdruck- und Herzfrequenz-Ergebnisse sind in Abb. 5 dargestellt. Die Erhöhung des systolischen Blut-

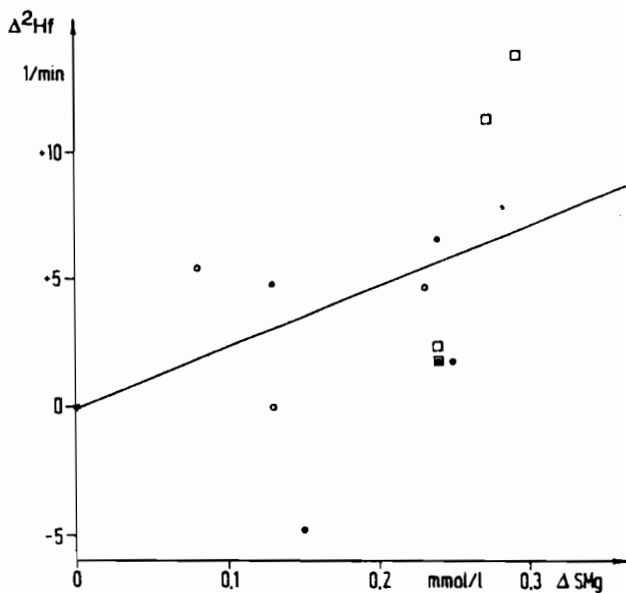


Abb. 3: Beziehung zwischen der Veränderung der SMg durch die Mg-Applikation (ΔSMg) und der Differenz der ΔHf -Werte vor und nach SMg-Erhö-
hung (ΔHf : mittlere Frequenzänderung durch die NA-Applikation über einen Zeitraum von 100 ms nach Erreichen des Maximums des Blutdruckes ($\Delta^2 \text{Hf} = \Delta \text{Hf} (\text{nach Mg}) - \Delta \text{Hf} (\text{vor Mg})$, ΔHf ist negativ).

- Test NA 3 (während der ersten Mg-Infusion bzw. 6 min. nach der ersten Mg-Injektion).
- Test NA 4 (während der zweiten Mg-Infusion bzw. 6 min. nach der zweiten Mg-Injektion).
- Test NA 5 (30 min. nach Beginn der zweiten Mg-Applikation).

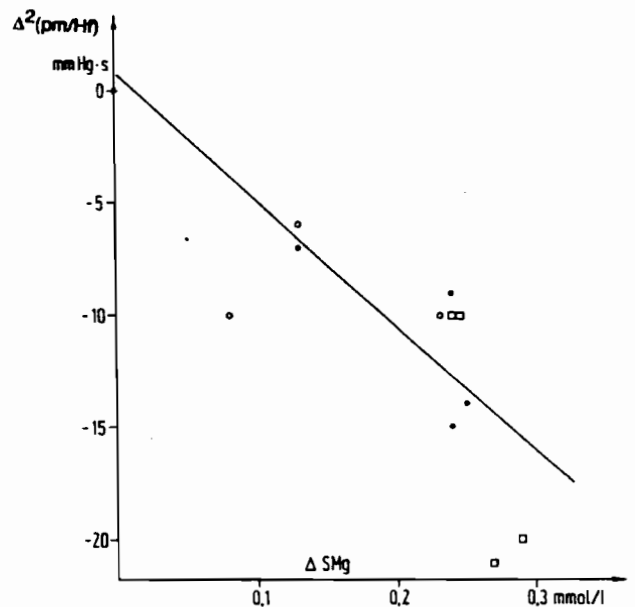


Abb. 4: Beziehung zwischen der Veränderung der SMg durch die Mg-Applikation (ΔSMg) und der Differenz der $\Delta (\text{pm}/\text{Hf})$ -Werte (= Veränderung des Quotienten durch NA-Applikation) vor und nach SMg-Erhö-
hung ($\Delta^2 (\text{pm}/\text{Hf}) = \Delta (\text{pm}/\text{Hf})_{\text{nach Mg}} - \Delta (\text{pm}/\text{Hf})_{\text{vor Mg}}$).

- Test NA 3 (während der ersten Mg-Infusion bzw. 6 min. nach der ersten Mg-Injektion).
- Test NA 4 (während der zweiten Mg-Infusion bzw. 6 min. nach der zweiten Mg-Injektion).
- Test NA 5 (30 min. nach Beginn der zweiten Mg-Applikation).

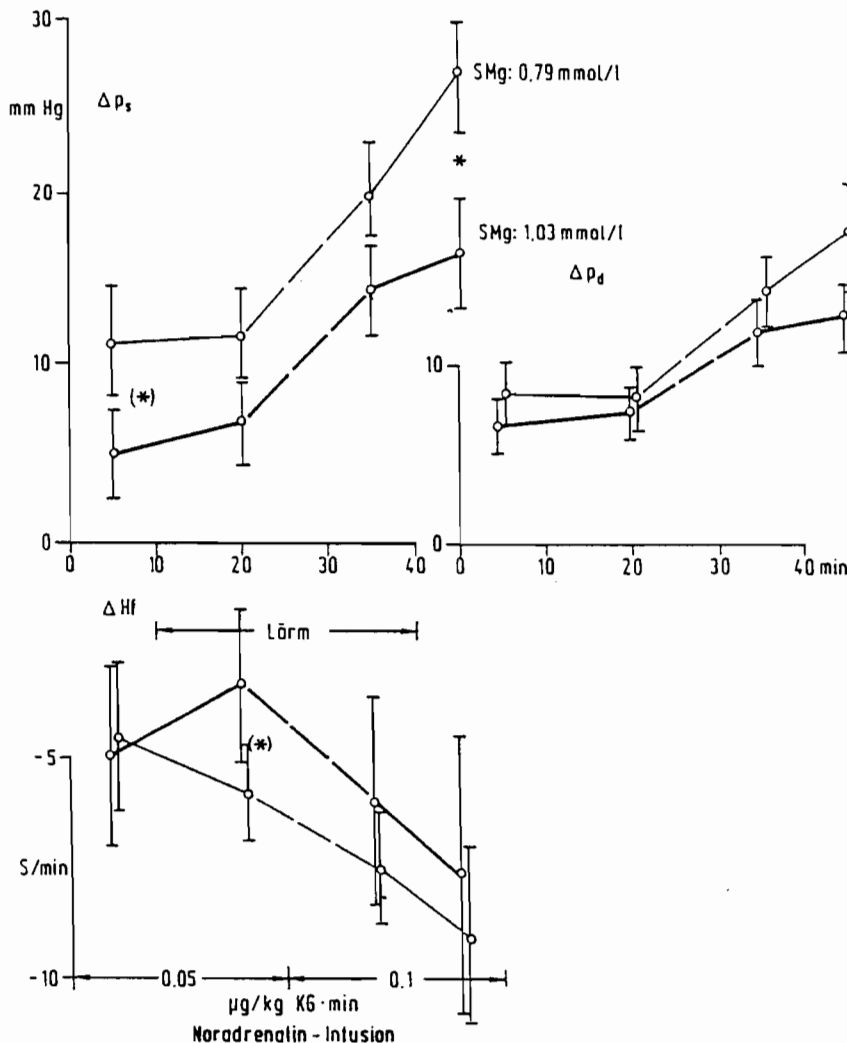


Abb. 5: Veränderung des systolischen (Δp_s) und diastolischen (Δp_d) Blutdruckes und der Herzfrequenz während NA-Infusion (Mittelwert für die Zeitintervalle 1 bis 4, 0,05 bzw. 0,1 $\mu\text{g/kg KG NA}$) bei 20 Männern mit normaler SMg (o—o 0,79 \pm 0,05 mmol/l) und bei experimentell erhöhter SMg (o—o 1,03 \pm 0,08 mmol/l)

* $p < 0,05$ (*) $p < 0,1$.

druckes und die Herabsetzung der Herzfrequenz durch NA fiel bei erhöhtem SMg geringer aus. Der Unterschied erreichte nicht in allen Zeitintervallen die Signifikanzgrenze, beträgt aber beim systolischen Druck innerhalb des 4. Zeitintervalls (maximale SMg-Steigerung) 38 %.

Die Wirkung von NA bei normaler und erhöhter SMg auf den Quotienten aus Mitteldruck und Herzfrequenz, der dem totalen peripheren Widerstand genähert entspricht, ist in Abb. 6 wiedergegeben. Bei erhöhter SMg wird der periphere Widerstand

durch NA weniger gesteigert als bei normaler SMg. Im 2. Zeitintervall z.B. ist der NA-Effekt bei erhöhter SMg nur halb so groß wie bei normaler SMg, im 4. Zeitintervall beträgt die SMg-bedingte Verringerung des NA-Effektes auf den peripheren Widerstand 32 %.

Ein Einfluß des Lärmes im 2. und 3. Zeitintervall auf die durch NA verursachten Parameteränderungen sowie ein Einfluß der SMg-Erhöhung auf die lärmbedingte temporäre Hörschwellenverschiebung konnte nicht gesichert werden.

4. Diskussion

Da alpha-Rezeptoren zahlenmäßig gegenüber Beta-Rezeptoren überwiegen, führt NA zu einer Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (Gauer et al. 1972).

Die mittlere Steigerung des Mitteldruckes durch NA betrug während 100 ms im Experiment 1 im Gruppenmittel 28 mm Hg bzw. 34 % des Ausgangswertes. In Experiment 2 war der systolische Blutdruck über die ganze Infusionszeit (50 min.) erhöht, und der Anstieg erreicht in der letzten Phase 23 % des Ausgangswertes.

Die Herzfrequenz sank reflektorisch in Reaktion auf die Blutdrucksteigerung. Entsprechend wird das Minimum der Herzfrequenz auch erst nach dem Maximum des Blutdruckanstieges erreicht. Unabhängig von dieser Gegenregulation bedingt die beta 1-sympathikomimetische Wirkung des NA eine Herzfrequenzsteigerung (Gauer et al. 1972).

Im Experiment 1 wurde SMg um maximal 0,22 mmol/l, entsprechend 25 % erhöht, im Experiment 2 um 22 % bis 30 % (i.m.-Injektion mit langsamerer Resorption im Vergleich zu Experiment 1).

Diese Anhebung entspricht quantitativ den physiologischen Veränderungen von SMg in Stresssituationen, z.B. während eines akuten Infektes (35 % Steigerung von SMg, Perger 1956).

Abhängigkeit des Blutdruckes und der Herzfrequenz von der SMg

Akute und chronische Blutdrucksenkungen nach Mg-Applikation sind seit langem bekannt (Hazard und Wurmser 1932, Winkler et al. 1942, Pritchard 1955, Cheesley et al. 1957, Ebel et al. 1975, Classen et al. 1980, Dyckner und Wester 1983, Charbon 1983, Motoyama et al. 1986, Altura und Altura 1987, Rüdell et al. 1989). Bei Normotonikern ist eine Blutdrucksenkung durch Mg geringer ausgeprägt (Mroczek et al. 1977). Diese Wirkungen werden über eine Vasodilatation vermittelt. Dagegen ist eine verminderte SMg von einer Vasokonstriktion, einem Anstieg des peripheren Widerstandes und einer Blutdruckerhöhung, be-

Zur Abhängigkeit peripherer Noradrenalinwirkungen

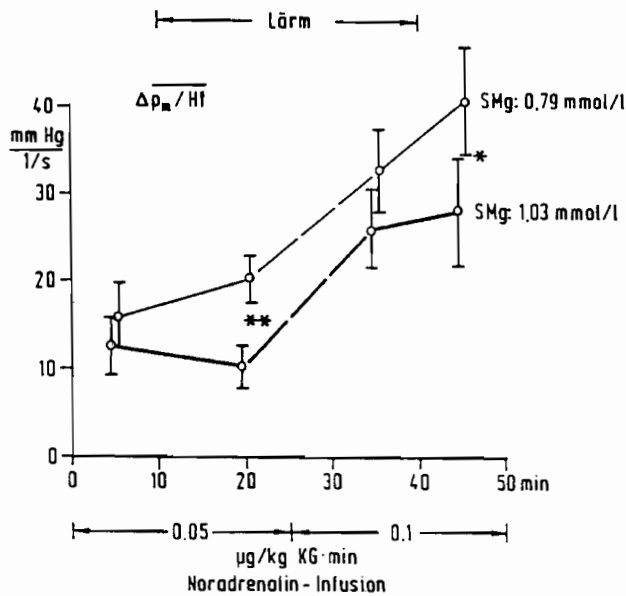


Abb. 6: Veränderung des Quotienten aus Mitteldruck und Herzfrequenz während NA-Infusion (Mittelwerte für die Zeitintervalle 1 bis 4, 0,05 bzw. 0,01 $\mu\text{g/kg KG NA}$) bei 20 Männern mit normaler SMg (\circ — \circ 0,79 \pm 0,05 mmol/l) und bei experimentell erhöhter SMg (\square — \square 1,03 \pm 0,08 mmol/l)
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$.

gleitet (Haddy und Seelig 1980, Altura et al. 1984). So führte auch eine plötzliche Senkung der extrazellulären Mg-Ionen-Konzentration in vitro zu einer schnellen Tonuserhöhung der Koronargefäße (Turlapaty und Altura 1980) und bei Hunden traten unter einer Mg-Mangel-Diät Koronarspasmen auf (Chadda et al. 1981).

Die SMg bzw. das Erythrozyten-Mg und der Blutdruck korrelieren beim Menschen miteinander (Petersen et al. 1977, Resnick et al. 1984), und bei Hypertonikern wurde eine signifikant niedrigere SMg im Vergleich zu Normotonikern gefunden (Bauer et al. 1965, Cappuccio et al. 1985).

Zur Wirkung von Mg auf die Herzfrequenz existieren unterschiedliche Angaben. Während Classen (1986) eine Abnahme der Herzfrequenz beobachtete, geben Seelig et al. (1983) und Wester und Dyckner (1987) eine Steigerung der Herzfrequenz bei Erhöhung der SMg an. Zur Frage der alleinigen Wirkung von Mg auf Kreislaufparameter liefern die vorstehend dargestellten Untersuchungen keinen Beitrag.

Zum Einfluß einer SMg-Zunahme auf die lokale NA-Wirkung waren bislang nur wenige Angaben verfügbar. Haddy (1960), Frohlich et al. (1962), Classen et al. (1980) und Lee et al. (1984) berichten über eine Abschwächung der Katecholaminwirkung durch eine erhöhte Mg-Ionen-Konzentration am Wirkungsort.

Ising (1981) wies auf die wechselseitige Abhängigkeit zwischen SMg und Katecholaminfreisetzung hin. Damit postulierte er zugleich einen Reaktionsmodus des Organismus auf Streßbelastung, der die SMg wesentlich einbezieht: Katecholaminfreisetzung bedingt eine SMg-Erhöhung durch eine initiale Mg-Abgabe aus den Zellen, diese dämpft die weitere Katecholaminfreisetzung. In einer zweiten Phase nimmt aber die erhöhte SMg ab (Ausscheidung über die Niere, Bindung an FFS), so daß bei Weiterbestehen einer ergotropen Reaktionslage die Katecholamine wieder ansteigen, ggf. verbunden mit einer erneuten SMg-Anhebung, wobei aber die Menge mobilisierbaren Magnesiums abgenommen hat. In hypomagnesiämi-

Katecholaminwirkung und SMg

Durch Erhöhung der SMg wurde der NA-bedingte Blutdruckanstieg, die Herzfrequenzabnahme und der Anstieg des totalen peripheren Widerstandes signifikant gesenkt, wobei signifikante Korrelationen zur SMg bestanden. Die Effekte von NA auf die einzelnen Parameter wurden durch experimentelle SMg-Erhöhung um 0,22–0,24 mmol/l um 15 bis 62 % reduziert (peripherer Widerstand 32–50 %, Blutdruckwerte 15–50 %, Blutdruckamplitude 62 %).

schon Zuständen fällt die reaktive SMg-Steigerung geringer aus.

Wichtige Kreislaufparameter reagieren auf einen erhöhten Sympathikotonus somit verzögert. Solange die SMg mäßig erhöht ist, wird eine maximale Vasokonstriktion und Ausschöpfung der Leistungsreserven des Herzens verhindert. Damit wird auch der Wirkungsgrad der Herztätigkeit erhöht, denn Arbeit gegen hohen Druck (hoher peripherer Widerstand) und hohe Wandspannung (starke Kontraktilitätssteigerung) sind mit einer Wirkungsgradabsenkung verbunden. Daß die Variation der SMg in organismische Regulationen einbezogen ist, wird auch durch die Ergebnisse von Haddy (1960) und Frohlich et al. (1962) nahegelegt. Sie stellten fest, daß selbst geringe SMg-Steigerungen, die den Gefäßwiderstand noch konstant lassen, die Katecholaminreaktionen schon deutlich abschwächen.

Auch die Herzfrequenz wird durch die SMg-Veränderung in Richtung einer Abschwächung der Katecholaminwirkung beeinflusst. Diese Feststellung gilt allerdings nur im phänomenologischen Kontext, da wegen des geringeren Blutdruckstiegs die gegenregulatorische Herzfrequenzsenkung geringer ausfällt.

Seit langem wird angenommen, daß das Mg-Ion als physiologischer Ca-Antagonist fungiert. Classen und Schimatschek (1987) stellten die Hypothese auf, daß durch Zunahme von SMg innerhalb des Normbereiches (0,7 mmol/l bis 1,1 mmol/l), d.h. eine Steigerung bis zu 55 %, deutliche Ca-antagonistische Effekte nachweisbar sein müßten, ohne daß definitionsgemäß bereits eine Hypermagnesiämie vorliegt.

Ca-Ionen bestimmen in zweifacher Hinsicht den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur:

1. Ca-Ionen fungieren als transmembranöse Ladungsträger für Vorgänge der lokalen bzw. fortgeleiteten Erregung, da ein schneller Na-Ionen-Kanal in den Gefäßmuskelzellen fehlt.

2. Ca-Ionen wirken als Vermittler zwischen Erregung und Kontraktion

im Prozeß der elektromechanischen Kopplung.

Die Ca-antagonistische Wirkung von Mg-Ionen bezieht sich auf beide Ca-abhängige Prozesse (Fleckenstein et al. 1987).

Die intrazelluläre Mg-Konzentration der Gefäßmuskelzellen verändert sich nicht, wenn Mg Ca-antagonistische Effekte entfaltet (Ebel und Günther 1980 und 1983). Daraus wurde geschlossen, daß für den Ca-Antagonismus Prozesse an der Zelloberfläche maßgeblich sind (Haddy und Seelig 1980).

Außerdem wurde wahrscheinlich gemacht, daß die elektromechanische Kopplung nicht durch Erhöhung der intrazellulären Ca-Konzentration realisiert wird, sondern daß der Ca-Ionen-Flux durch die Membran (Kreisstrom durch die Membran unter Ein-schluß der Ca-Pumpe) das adäquate Signal darstellt, das über bestimmte chemische Reaktionsketten zum Wirkungsort in der Zelle übertragen wird (Rasmussen 1986, Alkon et al. 1988).

Damit wäre auch die sehr kurze Latenz des Effektes einer SMg-Erhö-hung erklärbar (Shine et al. 1974).

Mg-Ionen schwächen die NA-Wirkung an der glatten Muskelzelle durch kompetitive Hemmung des Ca-Ein-stroms.

Bei Erhöhung der Mg-Ionen-Konzentration nimmt darüber hinaus auch die allgemeine Permeabilität der Membran ab, bei Mg-Ionen-Entzug oder bei Ca-Ionen-Überschuß steigt sie an. Bei einer Permeabilitätszunahme verändern sich sekundär die Elektrolytkonzentrationen in der Zelle (K und Mg nehmen ab, Na und Ca nehmen zu, Günther et al. 1978, Altura und Altura 1981, Turlapaty et al. 1980).

Mg-Ionen sind speziell an der Einwärtsgleichrichtung der K-Kanäle, d.h. der Aufrechterhaltung der Membranpolarisation, beteiligt (Matsuda et al. 1987, Horie et al. 1987, Vandenberg 1987). Auch über diese Mechanismen vermindern Mg-Ionen die Erregbarkeit der Membran.

Weitere Wirkungen einer angehobenen SMg:

– Minderung der Katecholaminfreisetzung:

Die Freisetzung von NA aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks wird bei gesteigerter Mg-Ionenkonzentration gehemmt (Ising et al. 1980, Brecht et al. 1973). Bei in vitro-Versuchen wurde diese Hemmung schon bei einer Steigerung von 15–20 % über den normalen Ausgangswert hinaus beobachtet. Solche Änderungen entsprechen qualitativ dem physiologischen Variationsbereich.

Die Freisetzung von NA und Adrenalin im Nebennierenmark, die durch das Acetylcholin der cholinergen präganglionären Neuronen der Nervi Splanchnici ausgelöst wird, ist ein von Ca-Ionen abhängiger Prozeß (Douglas und Rubin 1961 a, 1964), so daß auch diese Mg-Wirkung auf einem Ca-Antagonismus beruht.

– Beschleunigung der Aufnahme von Katecholaminen in die Speicher-vesikel:

Intraneuronales NA ist nahezu ausschließlich vesikulär gespeichert. Hierfür ist ein von Mg-Ionen und ATP abhängiger aktiver Transportmechanismus verantwortlich. Das synaptisch freigesetzte NA wird bis zu 90 % durch diesen in der Axonmembran lokalisierten Mechanismus wieder in das Neuron aufgenommen. Auch dieser Aufnahmemechanismus wird durch Mg-Ionen in Verbindung mit ATP stimuliert, wodurch die Katecholaminwirkung verkürzt wird (Brecht et al. 1973, von Euler et al. 1973).

– Hemmung der Acetylcholinfreisetzung:

Mg-Ionen hemmen auch die vom Influx von Ca-Ionen abhängige synaptische Freisetzung von Acetylcholin, z.B. in präganglionären sympathischen und parasympathischen Neuronen, was zur Herabsetzung des sympathischen Tonus beiträgt (Ebel und Günther 1988, Levine et al. 1984, Classen 1987, Feckenstein et al. 1987).

– Verminderung der Wirksamkeit anderer vasoaktiver Substanzen:

Angiotensin II und Serotonin sind nach Erhöhung der extrazellulären Mg-Ionen-Konzentration weniger wirksam. Auch dieser Effekt wird übereine Hemmung des Ca-Ein-

stroms erklärt (Turlapaty et al. 1980, Rude et al. 1989).

Freie Fettsäuren und Mg

Die Erhöhung der FFS nach NA kommt über eine Aktivierung der Fettgewebslipase über einige Zwischenschritte in Reaktion auf eine Stimulierung der Beta-Adrenoceptoren zustande. Sie spaltet Triglyzeride in Glycerin und FFS (Buddeke 1971). FFS steigen unter den verschiedensten Streßbeeinflüssen an: Kälteexposition (Uliasz-Poniewierska 1982), Katecholamininfusion (Rayssiguier 1977), nach Myokardinfarkt (Iseri 1984 a, Ebel und Günther 1983), im Mg-Mangel (Ising et al. 1986). Bei Typ A-Personen war der Anstieg der FFS in Streßsituationen höher als bei Typ B-Personen (Henrotte et al. 1985, Altura 1980). FFS werden durch Erhöhung von SMg über eine Minderung der Katecholaminfreisetzung sowohl bei langfristiger Applikation von Mg-Präparaten als auch bei akutem SMg-Anstieg gesenkt (Meysing 1979, Motoyama et al. 1989, Ebel und Günther 1980, Haddy und Seelig 1980). Mg-Mangel führt dagegen zum Anstieg der FFS im Serum (Rayssiguier 1981). Auch im Experiment 1 wurde eine Verminderung des Anstieges der FFS im Serum nach NA durch SMg-Erhöhung beobachtet.

Die Untersuchungsergebnisse belegen, daß auch die Wirkung der Katecholamine am Effektor in der Kreislauf-peripherie von der Serum-Konzentration der Mg-Ionen abhängt. Wirksame Konzentrationsveränderungen lagen innerhalb des normalen physiologischen Variationsbereichs von SMg. Damit wird die Hypothese, daß SMg-Anhebungen in Reaktion auf eine akute Tonussteigerung des sympathischen Systems reaktionsbeschränkend bzw. -dämpfend wirksam sind, bestätigt. Im Falle eines Mg-Mangels kann das Fehlen dieser „physiologischen Streßdämpfung“ pathogenetische Bedeutung erlangen.

Literatur

Alkon, D.L., Rasmussen, H.: A spatial-temporal model of cell activation. *Science* **239** (1988) 998–1005.

- Altura, B.T.:* Type-A behavior and coronary vasospasm. A possible role of hypomagnesemia. *Med. Hypoth.* **6** (1980) 753–758.
- Altura, B.M., Altura, B.T.:* Role of magnesium ions in contractility of blood vessels and skeletal muscles. *Mg.-Bull.* **1a** (1981) 102–114.
- Altura, B.M., Altura, B.T.:* Magnesium, electrolyte transport and coronary vascular tone. *Drugs* **28**, Suppl. (1984) 120–142.
- Altura, B.M., Altura, B.T.:* Cardiovascular actions of magnesium: importance in etiology and treatment of high blood pressure. *Mg.-Bull.* **9** (1987) 6–21.
- Bauer, F., Martin, H., Mickey, H.:* Exchangeable magnesium in hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **120** (1965) 466–468.
- Brecht, H.M., Helber, A., Ganten, D., Hayduk, K., Nowaczynski, W., Genest, J.:* Effect of adrenal infusion of different Mg-concentrations on the spontaneous release of catecholamines in the anesthetized dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **143** (1973) 39–43.
- Buddecke, E.:* Grundriß der Biochemie. De Gruyter & Co., Berlin 1971.
- Cappuccio, F.P., Markandu, N.D., Bejnon, G.W., Shore, A.C., Sampson, B., McGregor, G.A.:* Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *Brit. Med. J.* **291** (1985) 235–238.
- Chadda, K.A., Schultz, N., Hamby, R.:* Coronary spasm and magnesium deficiency. *Circulation* **64** (1981) 321.
- Charbon, G.A.:* Unloading the heart by magnesium: The natural calcium competitor. *Magnesium* **2** (1983) 36–45.
- Chesley, L.C., Tepper, I.:* Plasma levels of magnesium obtained in magnesium sulphate therapy for pre-eclampsy and eclampsia. *Surg. Clin. North Am.* **37** (1957) 363.
- Classen, H.G., Marquardt, P., Ebel, H., Schumacher, K.A., Späth, M., Helbig, J.:* Experimental studies on the intestinal absorption of magnesium and its protective effects against cardiac hypertrophy and nonocclusive necroses. Spectrum Publications, Inc., Magnesium in Health and Disease (1980) 521–535.
- Classen, H.G.:* Systemic stress, magnesium status and cardiovascular damage. *Magnesium* **5** (1986) 105–110.
- Classen, H.G.:* Magnesium: Stellenwert in der Elektrotherapie. Münchn. med. Wschr. **129** (1987) 717–719.
- Classen, H.G., Schimatschek, H.:* Kardioprotektive Wirkung des Magnesiums unter Streß. Physiologische Aspekte für die Praxis, 1. Schweizerisches Magnesium-Symposium, Bern 1986. Panscientia Verlag Hedingen/Zürich 1987, S. 3–11.
- Douglas, W.W., Rubin, R.P.:* The role of calcium in the secretory response of the adrenal medulla to acetylcholine. *J. Physiol.* **159** (1961) 40–57.
- Douglas, W.W., Rubin, R.P.:* The effects of alkaline earths and other divalent cations on adrenal medullary secretion. *J. Physiol.* **175** (1964) 231–241.
- Dyckner, T., Wester, P.O.:* Effect of magnesium on blood pressure. *Brit. Med. J.* **286** (1983) 1847–1849.
- Ebel, H., Classen, H.G., Marquardt, P., Späth, M.:* Zur Pharmakologie und Pharmakokinetik von Magnesium. Münchn. Med. Wschr. **117** (1975) 1243–1248.
- Ebel, H., Günther, T.:* Magnesium metabolism: A review. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **18** (1980) 257–270.
- Ebel, H., Günther, T.:* Role of magnesium in cardiac disease. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **21** (1983) 249–265.
- v. Euler, U.S., Lishajko, F.:* Effect of Mg and Ca on noradrenaline release and uptake in adrenergic nerve granules in different media. *Acta Physiol. Scand.* **89** (1973) 415–422.
- Fleckenstein, A., Fleckenstein-Grün, G., Frey, M.:* Calcium-antagonistische Magnesium-Wirkungen. In: *Lassere, B., Petit-Lancy* (Hrsg.): Magnesium, Physiologische Aspekte für die Praxis. Panscientia Verlag, Hedingen, Zürich 1987, S. 12–27.
- Frohlich, E.D., Scott, J.B., Haddy, F.J.:* Effect of cations on resistance and responsiveness of renal and forelimb vascular beds. *Am. J. Physiol.* **203** (1962) 583–587.
- Gauer, O.H., Kramer, K., Jung, R.:* Physiologie des Menschen. Band 3, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1972.
- Günther, T.:* Stoffwechsel und Wirkungen des intrazellulären Magnesium. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **15** (1977) 433–438.
- Günther, T., Ising, H., Merker, H.J.:* Elektrolyt- und Kollagengehalt in Rattenherzen bei chronischem Magnesium-Mangel und Streß. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **16** (1978) 293–297.
- Günther, T.:* Biochemistry and Pathobiochemistry of magnesium. *Mg.-Bull.* **1a** (1981) 91–101.
- Haddy, F.J.:* Local effects of sodium, calcium and magnesium upon small and large blood vessels of the dog forelimb. *Circ. Res.* **8** (1960) 57–70.
- Haddy, F.J., Seelig, M.S.:* Magnesium and the arteries: II. Physiological effects of electrolyte abnormalities on arterial resistance. *Magnesium in Health and Disease*, Spectrum Publications, Holliswood (1980) 639–657.
- Hazard, R., Wurmser, L.:* Action de sels de magnésium sur les vasoconstricteurs rénaux. *C. r. Séanc. Soc. Biol.* **110** (1932) 525–528.
- Henrotte, I.G., Plouin, P.F., Lévy-Leboyer, C., Moser, G., Sidoroff-Girault, N., Franck, G., Santarromana, M., Pineau, M.:* Blood and urinary magnesium, zinc, calcium, free fatty acids and catecholamines in type A and type B subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* **4** (1985) 165–172.
- Horie, M., Irisawa, H., Noma, A.:* Voltage dependent magnesium block of ATP-sensitive potassium channel in guinea pig ventricular cells. *J. Physiol. (Lond.)* **387** (1987) 251–272.
- Iseri, L.T.:* Magnesium in coronary artery disease. *Drug* **28**, Suppl. **1** (1984) 151–160.
- Ising, H.:* Interaction of noise-induced stress and Mg decrease. *Artery* **9** (1981) 205–211.
- Ising, H., Günther, T., Havelstadt, C., Krause, C., Markert, H.U., Schoknecht, G., Thefeld, W., Tietze, K.W.:* Blutdrucksteigerung durch Lärm am Arbeitsplatz. Forschungsbericht Nr. 225 der BAU, Dortmund, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven 180.
- Ising, H., Günther, T., Handrock, M., Michalak, R., Schwarze, J., Vormann, J., Wüster, G.A.:* Magnesium und Lärmwirkungen. *Mg.-Bull.* **1a** (1981) 155–164.
- Ising, H., Bertschat, F., Ibe, K., Stoboy, V., Goossen, C., Hengst, G.:* Stress-induced Ca/Mg shifts and vascular response in animals and men; comparison to electrolyte alterations in myocardial infarction patients. *Mg.-Bull.* **8** (1986) 95–103.
- Ising, H., Günther, T., Bertschat, F., Ibe, K., Stoboy, V., Heldmann, E.:* Elektrolytveränderungen im Serum nach Myokardinfarkt. *Krankenhausarzt* **60** (1987) 374–382.
- James, M.F., Beer, R.E., Esser, J.D.:* Intravenous magnesium sulphate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. *Anesth. Analg.* **68** (1989) 772–776.
- Lee, M.J., Todd, H.M., Bowe, A.:* The effects of magnesium sulphate infusion on blood pressure and vascular responsiveness during pregnancy. *Am. J. Obstetrics and Gynecol.* **149** (1984) 705–708.
- Levine, B.S., Coburn, J.W.:* Magnesium, the mimic/antagonist of calcium. *New Engl. J. Med.* **310** (1984) 1253–1255.
- Matsuda, H., Saigusa, A., Irisawa, H.:* Ohmic conductance through the inwardly rectifying K channel and blocking by internal Mg²⁺. *Nature* **325** (1987) 156–159.
- Meysing, R.:* Wirkung von „Magnesiocard“ auf den Lipidstoffwechsel. *Ther. d. Gegenwart* **118** (1979) 1392–1401.
- Motoyama, T., Sano, H., Suzuki, H., Kawachi, K.J., Saito, K., Furuta, Y., Furuzaki, H.:* The effects of oral magnesium on blood pressure and erythrocyte sodium transport in patients with essential hypertension. 11th Scientific Meeting of the Int. Soc. of Hypertension, Heidelberg 1986, S. 224.
- Motoyama, T., Sano, H., Fukuzaki, H.:* Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Hypertension* **13** (1989) 227–232.
- Mroczek, W., Lee, W.R., Davidov, M.E.:* Effect of magnesium sulphate on cardio-

- vascular hemodynamics. *Angiology* **28** (1977) 720–724.
- Perger, F.*: Zur Frage der Wiederherstellung normaler, unspezifischer Abwehrleistungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. *Ärztl. Forschung* **11** (1956) 341–352.
- Petersen, B., Schroll, M., Christiansen, C., Transbol, I.*: Serum and electrolyte magnesium in normal elderly danish people. *Acts med. Scand.* **201** (1977) 31–34.
- Prüchard, J.A.*: The use of magnesium in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg. Gynecol. Obstet.* **100** (1955) 131.
- Rasmussen, H.*: The calcium messenger system. *New Engl. J. Med.* **314** (1986) 1094–1101, 1164–1170.
- Rayssignier, Y.*: *Horm. Metab. Res.* **9** (1977) 309–314.
- Rayssignier, Y.*: Magnesium and lipid interrelationship in the pathogenesis of vascular diseases. *Magnesium Bull.* **19** (1981) 165–177.
- Resnick, L.M., Gupta, R.K., Laragh, J.H.*: Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81** (1984) 6511–6515.
- Rude, R., Manoogian, C., Ehrlich, L., Derusso, P., Ryzen, E., Nadler, J.*: Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man. *Magnesium* **8** (1989) 266–273.
- Rüddel, H., Bähr, M., Schächinger, H., Schmieder, R., Ising, H.*: Positive effects of magnesium supplementation in patients with labile hypertension and low magnesium concentration. *Mg.-Bull.* **11** (1989) 93–98.
- Shine, K.I., Douglas, A.M.*: Magnesium effects on ionic exchange and medical function in rat venticle. *Am. J. Physiol.* **227** (1974) 317.
- Siegenthaler, W.*: *Klinische Pathophysiologie.* Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- Turlapaty, P.D.M.V., Altura, B.M.*: Magnesium deficiency produced spasmus of coronary arteries: relationship to ethiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* **208** (1980) 198–200.
- Uliasz-Poniewierska, M.*: Effects of expose to cold and catecholamines on the respiratory quotient and plasma levels of free fatty acids, glucose and urea in non-acclimated rats. *Acta Physiol. Polonica* **33** (1982) 327–336.
- Vandenberg, V.A.*: Inward rectification of a potassium channel in cardiac ventricular cells depends on internal magnesium ions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84** (1987) 2560–2564.
- Wester, P.O., Dyckner, T.*: Magnesium and hypertension. *J. of the Am. Coll. of Nutrit.* **6** (1987) 321–328.
- Winkler, A.W., Smith, P.K., Hoff, E.H.*: Intravenous magnesium sulphate in the treatment of nephritic convulsions in adults. *J. Clin. Invest.* **21** (1942) 207–216.

(Korrespondenz an: Prof. Dr. H. Ising, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des BGA, Corrensplatz 1, W-1000 Berlin 33)