

Korrelation von Freiem (ionisiertem) und Gesamtmagnesium im Serum während der Schwangerschaft

W. Lechner¹, E. Jarosch², A. Bachmann¹, A. Bergant¹, A. Zeimet¹

Zusammenfassung

Zur Feststellung des Magnesiumstatus wird im allgemeinen Gesamtmagnesium (TMg) im Serum bestimmt. Biologisch aktiv ist aber nur das ionisierte Mg⁺⁺, das bisher nur nach Ultrafiltration des eiweißgebundenen Mg bestimmt werden konnte. Erst vor kurzem ist es gelungen, eine ionenselektive Elektrode zu entwickeln, mit der Mg⁺⁺ direkt gemessen werden kann. TMg und Mg⁺⁺ wurde bei 37 klinisch gesunden Schwangeren, die zur Geburt aufgenommen waren, bestimmt. Die TMg-Werte lagen bei 27 Patientinnen unter dem Normalbereich, die Mg⁺⁺ Werte lagen bei allen (!) unter dem von der Firma angegebenen Referenzbereich. Die Korrelation zwischen beiden Werten war ausgezeichnet ($r = 0,7313$, $p < 0,0001$).

Summary

The determination of total magnesium (TMg) is used generally as an indicator of the Mg status in clinical praxis. But only ionised Mg⁺⁺ is biologically relevant and was determined indirectly by ultrafiltration of protein-bound Mg. Only recently it was possible to develop an ion sensitive electrode for direct measurement of Mg⁺⁺. TMg and Mg⁺⁺ were determined in 37 healthy pregnant women admitted to birth. TMg values were below the normal range in 27 patients, Mg⁺⁺ values were below the company's reference in all of them. There was an excellent correlation between the two values ($r = 0,7313$, $p < 0,0001$).

Résumé

Pour dresser un bilan actuel concernant le magnésium, la concentration sérique totale de magnésium est généralement déterminée. Mais seulement le magnésium ionisé connaît une activité biologique. Jusqu'à présent la fraction ionisée n'a pu être déterminée qu'après l'élimination du magnésium lié aux protéines par ultrafiltration. Depuis peu on vient de développer une électrode iono-sélective, qui permet une quantification directe du magnésium ionisé. La concentration totale de magnésium ainsi que la fraction ionisée a été déterminée à la fin de 37 grossesses cliniquement normales. Dans 27 grossesses les concentrations totales du magnésium étaient en-dessous du niveau limite et dans tous les cas étudiés les concentrations du magnésium ionisé étaient en-dessous la norme ainsi qu'elle fut indiquée par le producteur. La corrélation entre les valeurs obtenues pour la fraction ionisée et pour le magnésium totale était excellente ($r = 0,7313$, $p < 0,0001$).

Einleitung

Die Bedeutung von Magnesium in der Medizin im allgemeinen und in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe im besonderen ist in den letzten Jahren in vielen Untersuchungen dargestellt worden. In seiner Eigenschaft als zweithäufigstes intrazelluläres Kation nach dem Kalium spielt Magnesium eine bedeutende Rolle bei der Bildung von Gelenen mit verschiedenen intrazellulären anionischen Liganden, vor allem ATP [2, 7] und konkurriert mit Kalzium um Bindungsstellen an Proteinen und Membranen [3, 8, 17]. Magnesium aktiviert über 300 Enzyme und ist damit ein essentieller Kofaktor bei der Glykolyse, der Zellatmung und dem

Transport von Natrium und Kalzium durch die Zellmembran.

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem weit verbreiteten Magnesiummangel [16] mit der Folge eines vermehrten Auftretens von EPH-Gestosen, Dystrophien und Frühgeburten. Eigene Untersuchungen an verschiedenen Geweben wie Myometrium, Plazenta, Nabelschnur, Blut und Muttermilch haben auch bei unseren Schwangeren einen gravierenden Magnesiummangel nachgewiesen [11]. Neueste Untersuchungen mit Hilfe der ³¹P-NMR-Spektroskopie haben einen Abfall des freien intrazellulären Magnesiums während der Schwangerschaft im Gehirn und Skelettmuskel um ca. 35% ergeben [4].

Im allgemeinen wird aus labortechnischen Gründen Gesamtmagnesium (TMg) im Serum bestimmt (Normal-

wert: 0,70–0,96 mmol/l). Biologisch aktiv ist jedoch das freie ionisierte Magnesium (Mg⁺⁺) (Normalwert: 0,53–0,67 mmol/l), welches wegen der freien Membranpassage in einem sehr engen dynamischen Gleichgewicht mit dem intrazellulären Magnesium steht [15]. Das Differenzkompartiment zwischen beiden ist an Protein und verschiedene Komplexe gebunden und biologisch inaktiv.

Die Mg⁺⁺/TMg-Ratio ist normalerweise bemerkenswert konstant, kann aber bei Intensivpatienten aus der Herzchirurgie und Neonatologie auch weitgehend differieren, so daß die Bestimmung von TMg nicht mehr das biologisch aktive Mg⁺⁺ darstellt. Über das Verhältnis von Mg⁺⁺ zu TMg in der Schwangerschaft existieren keinerlei Untersuchungen. Bisher behält man sich zur Bestimmung des ionisier-

¹ Universitätsklinik für Frauenheilkunde.

² Zentrallabor, Universität Innsbruck.

Korrelation von Freiem (ionisiertem) und Gesamtmagnesium im Serum während der Schwangerschaft

ten Mg mit der Darstellung von ultrafiltrablem Mg bei Neugeborenen [10] und bei Patienten aus der Herzchirurgie [1].

Prinzipiell möglich ist die Bestimmung von freiem Magnesium in verschiedenen Zellen mit Hilfe von Mikroelektroden, was aber für die Praxis bei weitem zu aufwendig ist. Seit kurzem ist es möglich, mit Hilfe einer ionenselektiven Elektrode ionisiertes Magnesium im Serum direkt zu bestimmen. Es war daher für uns von großem Interesse, Mg^{++} und TMg im Serum von Schwangeren zu bestimmen und der Frage nachzugehen, ob eine mangelhafte Korrelation zwischen TMg und Mg^{++} diese aufwendige Bestimmung von ionisiertem Magnesium in der Schwangerschaft erforderlich macht.

Material und Methode

Bei 37 Patientinnen, die an der Universitäts-Frauenklinik, Innsbruck, entbunden wurden, wurde im Rahmen der Laboruntersuchungen vor der Geburt TMg und Mg^{++} im Serum bestimmt. TMg wurde komplexometrisch mit einem Hitachi-Analyzer 717 mit der Testkombination der Fa. Boehringer, Mannheim, bestimmt. Mg^{++} wurde mit Hilfe einer neuentwickelten, ionenselektiven Elektrode (Stat. profile 8 NOVA, Fa. Biomedical, Waltham, USA) gemessen. Korrelation und Signifikanzberechnungen wurden mit Hilfe der Spearman-Rang-Korrelation durchgeführt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Die Mittelwerte mit Standardabweichungen betragen 0,69–0,12 für TMg und 0,41–0,07 mmol/l für Mg^{++} (Abb. 1). Die Korrelation zwischen den beiden war ausgezeichnet ($r=0,7313$, $p < 0,0001$) (Abb. 2).

Diskussion

Magnesium ist ein essentieller Kofaktor für ATP-abhängige Ionenpumpen in der Membran verschiedener Körperzellen. Es aktiviert die Natrium-Kalium-ATPase, die für einen intrazellulären Kaliumgehalt sorgt, der mehr als 30x über dem extrazellulären liegt und

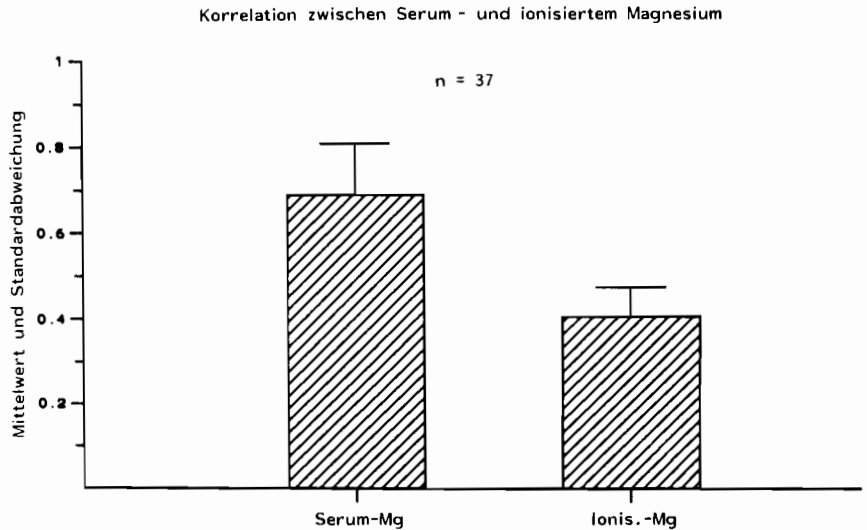


Abb. 1.

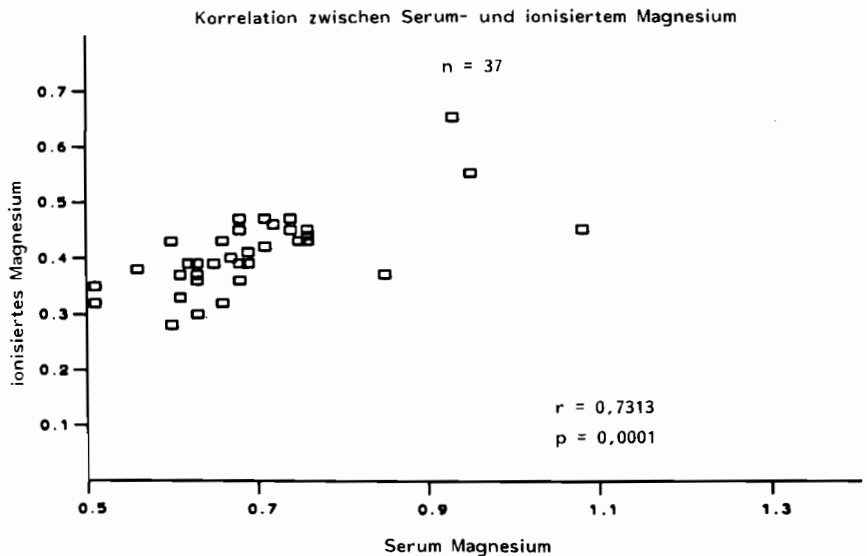


Abb. 2.

damit ein stabiles Ruhepotential garantiert. Ebenso bedeutsam ist die magnesiumabhängige Kalzium-ATPase, die den intrazellulären Kalziumgehalt etwa 10000x niedriger hält als den extrazellulären. Wie schon erwähnt, stellt ionisiertes Magnesium die physiologisch aktive Fraktion von Gesamtmagnesium dar, wie es für Kalzium schon länger bekannt ist. Bei den meisten Normalpatienten ist die Korrelation zwischen Mg^{++} und TMg ziemlich stabil. Das kann sich jedoch bei kritisch kranken Patienten ändern, bei denen Anionen, wie Lactat, Phosphat, Bicarbonat und Protein, einem raschen Wandel unterliegen. So steigt der Lactat Spiegel während einer Hypoxie, der

Phosphat Spiegel wegen Katabolismus von Nucleinsäuren, der Bicarbonat Spiegel wegen einer Azidosetherapie und der Proteinspiegel bei der Therapie von Hypovolämien.

Der intrazelluläre totale Magnesiumgehalt ist etwa 10x höher als der extrazelluläre mit großer Schwankungsbreite [15], während der ionisierte Anteil in beiden Kompartements im Gleichgewicht steht [8].

Mehrere klinische Studien bei herzchirurgischen und pädiatrischen Intensivpatienten haben abnorme Magnesiumspiegel bei bis zu 66% der kritisch Kranken gezeigt [5, 6, 13]. Aglio [1] fand bei 71 von 100 Herzoperationspatienten ein erniedrigtes ionisiertes Magne-

Korrelation von Freiem (ionisiertem) und Gesamtmagnesium im Serum während der Schwangerschaft

Tab. 1: Totales und ionisiertes Mg im Serum von Schwangeren (mmol/l).

Pat. Nr.	TMg	Mg ⁺⁺
1	0,71	0,47
2	1,08	0,45
3	0,74	0,45
4	0,63	0,36
5	0,63	0,39
6	0,56	0,38
7	0,85	0,37
8	0,75	0,43
9	0,51	0,32
10	0,51	0,35
11	0,72	0,46
12	0,63	0,36
13	0,95	0,55
14	0,69	0,39
15	0,76	0,45
16	0,68	0,47
17	0,68	0,45
18	0,61	0,37
19	0,68	0,36
20	0,6	0,28
21	0,69	0,41
22	0,6	0,43
23	0,49	0,33
24	0,76	0,44
25	0,76	0,43
26	0,66	0,32
27	0,62	0,39
28	0,71	0,42
29	0,66	0,43
30	0,67	0,4
31	0,63	0,37
32	0,61	0,33
33	0,63	0,3
34	0,93	0,65
35	0,74	0,47
36	0,68	0,39
37	0,65	0,39
Normalwerte:	0,60-0,95	0,53-0,67

sium, wobei im Vergleich mit Normalwerten vor allem Rhythmusstörungen und die Notwendigkeit einer verlängerten künstlichen Beatmung wesentlich erhöht waren. Unter Verwendung

der Ultrafiltrationsmethode fand er keine Korrelation ($r = 0,16$) zwischen ultrafiltrierbarem und Gesamtmagnesium im Serum. Munoz [12] fand bei 22% von 69% von kritisch kranken Neugeborenen einen Mangel an ionisiertem Magnesium, gemessen mit der Ultrafiltrationsmethode. Khilnani [10] fand bei allen von 50 kritisch kranken Neugeborenen einen erniedrigten Spiegel von ionisiertem Magnesium. Wir fanden bei unseren 37 Patientinnen TMg-Werte im unteren Normbereich, 27 davon lagen darunter; ein weiterer Hinweis für den weitverbreiteten Mg-Mangel in der Schwangerschaft. Dagegen lagen alle (!) Werte für Mg⁺⁺ unter den in der Literatur angegebenen Normalwerten, wobei hinzuzufügen ist, daß zum einen noch sehr wenige Untersuchungen über Mg⁺⁺ existieren und zum anderen keine einzige Publikation über Mg⁺⁺ in der Schwangerschaft vorliegt. Obwohl nach unseren Ergebnissen die Korrelation zwischen TMg und Mg⁺⁺ ganz ausgezeichnet ist, sind weitere Arbeiten auf diesen Gebieten von großem Interesse.

Literatur

- [1] Aglio, S. L.: Hypomagnesemia is common following cardiac surgery. *J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 5 (1991) 201-208.
- [2] Aikava, J. K.: Magnesium – its biological significance. CRC Press, Boca Raton 1981.
- [3] Altura, B. M.; Altura, B. C.; Carella, A.; Turpalaty, P. D. M. V.: Ca⁺⁺ coupling in vascular smooth muscle – Mg⁺⁺ and buffer effects on contractility and membrane Ca⁺⁺ movements. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 60 (1982) 459-82.

- [4] Bardicef, M.: Cellular magnesium depletion in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994) 310.
- [5] Broner, C. W. et al.: *Crit. Care Med.* 18 (1990) 921.
- [6] Chernow, B. et al.: *Chest* 95 (1981) 391.
- [7] Gunther, T. H.: Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Mag.-Bull.* 3 (1981) 91-101.
- [8] Gupta, R. K.; Gupta, P.; Moore, R. D.: NMP studies of intracellular metal ions in intact cells and tissues. *Ann. Ret. Biophys. Bioeng.* 13 (1984) 221-246.
- [9] Iseri, L. T.; French, J. H.: Magnesium – nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart. J.* 108 (1984) 188-193.
- [10] Khilnani, P.: Hypomagnesemia and ionized hypocalcemia are prevalent findings in critically ill neonates. Abstracts, 56th Annual Scientific Assembly. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994) 42 S.
- [11] Lechner, W. et al.: Untersuchungen zum Magnesiumgehalt von Myometrium, Plazenta, Nabelschnur, Fruchtwasser und Muttermilch. *Mag.-Bull.* 10 (1988) 69-71.
- [12] Munoz, R.: Ionized hypomagnesemia – frequent problem in critically ill neonates. *Critical care Medicine*, (1991).
- [13] Nova medica press release to receive FDA clearance to market 1991, Jan. 8th.
- [14] Ryder, K. et al.: *Clin. Chem.* 35 (1989) 1130.
- [15] Shirey, L.: Ionized magnesium – a new assay. *Clin. chen. news* 19 (1993) 13.
- [16] Spätling, L.: Magnesium in Geburtshilfe und Frauenheilkunde. *Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch.* 33 (1993) 85-91.
- [17] Turlapaty, P. D. M. V.; Altura, B. M.: Extracellular Mg ions control calcium exchange and content of vascular smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 52 (1978) 421-423.

Correspondence to:
Doz. Dr. W. Lechner, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck.