

## Marginaler Magnesium-Mangel bei Kindern mit akuten Abdominalbeschwerden\*

S. Nowitzki<sup>1)</sup>, M. Lehner<sup>2)</sup>, H. F. Schimatschek<sup>1)</sup> und H. G. Classen<sup>1)</sup>

### Zusammenfassung

Bei 94 mit Verdacht auf Appendizitis stationär aufgenommenen Kindern wurden die Serum-Konzentrationen an Mg, Ca und P ermittelt. Eine Appendektomie wurde bei 20 Patienten durchgeführt, in 17 Fällen fand sich eine akute Entzündung. Abweichende Diagnosen wurden bei 38 Kindern gestellt, 36mal handelte es sich um unklare bzw. „funktionale“ Beschwerden. Ein erniedrigtes Serum-Ca, P oder Mg fand sich in 20 %, 7,4 % und 5,4 % aller Fälle, es bestand eine positive Korrelation zwischen Mg und Ca ( $r=0,494$ ,  $N=94$ ,  $p<0,001$ ). Wurden die Elektrolyte auf Klassen verteilt und die Häufigkeit in den Klassen mit gesunden Kontrollen gleichen Geschlechts und Alters verglichen, so waren die Patienten signifikant gehäuft in niedrigen, obschon noch normalen Klassen vertreten. Diese Daten unterstützen die therapeutische Wirksamkeit von Mg-Gaben bei Kindern mit funktionalen, neurovegetativen Beschwerden.

### Summary

Serum Mg, Ca and P were measured in 94 children hospitalized under the tentative diagnosis of acute appendicitis. Appendectomy was performed in 20 patients revealing inflammatory reactions in 17 cases. Different diseases were diagnosed in 38, and unclear, resp. "functional" disorders in 36 children. Hypocalcemia, hypophosphatemia and hypomagnesemia were present in 20 %, 7.4 % and 5.4 % of all cases; there was a significant positive correlation between Mg and Ca ( $r=0.494$ ,  $N=94$ ,  $p<0.001$ ). Comparing the frequency distribution of serum elec-

trolytes, divided into different classes, to healthy controls of same sex and age revealed that in patients low although still normal concentrations significantly occur at higher incidence rates. These data support the therapeutic efficacy of Mg supplements in children with functional neurovegetative disorders.

### Résumé

Les auteurs ont dosé les taux sanguins de Mg, Ca et P chez 94 enfants hospitalisés, présentant une suspicion d'appendicite aiguë. Une appendicectomie a été pratiquée chez 20 de ces enfants et a révélé l'existence de réactions inflammatoires chez 17 d'entre eux. Parmi les 74 enfants restants, on a posé un diagnostic d'affection autre que l'appendicite dans 38 cas et de troubles «fonctionnels» dans les 36 autres cas. Une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie ont été enregistrées dans respectivement 20 %, 5,4 % et 7,4 % des cas. Il y avait une nette corrélation positive entre les taux de Mg et de Ca ( $r=0,494$ ,  $n=94$ ,  $p<0,001$ ). Par comparaison à des témoins en bonne santé de même âge et de même sexe, les enfants malades présentaient un nombre significativement plus grand de valeurs des taux d'électrolytes se situant à la limite inférieure de la normale. Ces résultats confirment l'efficacité thérapeutique de l'administration d'une supplémentation en Mg chez des enfants présentant des troubles fonctionnels neuro-végétatifs.

„Bauchschmerzen“ gehören zu den häufigsten Symptomen im Kindesalter, weswegen der Pädiater aufgesucht wird. Akute Abdominalbeschwerden werden bekanntlich nicht nur bei Erkrankungen des G. I.-Traktes oder anderer Bauchorgane empfunden, sondern nicht selten auch bei Af-

fektionen des Respirations- und Urogenitaltraktes, bei Stoffwechselstörungen und Intoxikationen oder im Verlauf der sogenannten Kinderkrankheiten geäußert. Bei häufigen Rezidiven ist zusätzlich an funktionelle Störungen wie Laktoseintoleranz, allergische Reaktionen und psychische Faktoren zu denken [7]. Ein Mangel an Magnesium (Mg) ist stets von sekundären Elektrolytstörungen begleitet, u. a. von einer Hypocalcämie bei erniedrigtem oder erhöhtem Serum-P [10] und intrazellulär von K-Verlusten bei gleichzeitiger Überladung mit Na und Ca [2]. Entsprechend finden sich langfristig gesehen stets — allein oder in Kombination — Symptome seitens des ZNS (Spasmophilie, Tetanie, Neurasthenie), des neuromuskulären Systems (Faszikulationen, Wadenkrämpfe), des Herz-Kreislauf-Apparates (Arrhythmien, Koronarspasmen), des weiblichen Genitaltraktes (erhöhte Neigung zu Fehl- und Frühgeburten), trophische Störungen und eine allergische Disposition [2]. Kinder mit Spasmophilie bzw. funktionell-neurovegetativer Symptomatik geben — je nach Untersucher — in 20 bis 65 % der Fälle rezidivierende, spastische Abdominalbeschwerden an [5, 6, 9, 11], anamnestisch finden sich gehäuft Appendektomien [6]. Übereinstimmend wird über beachtliche Langzeitbesserungen

\* Mit Unterstützung des Ministeriums für Wissenschaft und Kunst des Landes Baden-Württemberg, Fachgebiet: Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung, Universität Hohenheim<sup>1)</sup> und Kinderchirurgische Klinik des Olgahospitals Stuttgart<sup>2)</sup>

dieser Beschwerden in 50 bis 75 % der Fälle nach ausreichend hoher, oraler Mg-Supplementation (4,5 bis 10 mg Mg/kg Körpergewicht) berichtet; chloridhaltige Salze wie das Monomagnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid<sup>1)</sup> ohne alkalisiertes Potential werden bevorzugt [5, 6, 9]. Hiermit stimmen Messungen an isolierten Dünndarmpräparaten überein: Nach Steigerung der extrazellulären Mg-Konzentration von 0 auf 0,8 mmol/l sinkt z. B. die Amplitude spontaner Kontraktionen des Ratten-Jejunum um 50 % ab [3], ein Befund, der schon in den klassischen Nährlösungen von *Krebs-Henseleit*, *Sund* und *Tyrode* berücksichtigt wurde, die 1,05 bis 2,10 mmol Mg/l enthalten zur Stabilisierung des Ausgangstonus isolierter Organpräparate.

Allerdings konnte in den zitierten klinischen Studien vor Beginn der Mg-Therapie nur in 0,5 bis 16 % der Fälle eine Hypomagnesiämie ( $\leq 0,70$  mmol/Mg/l Serum) nachgewiesen werden [6, 5]. Daher schien es von Interesse, die Serumelektrolyte bei Kindern zu untersuchen, die unter der Verdachtsdiagnose einer akuten Appendizitis stationär eingewiesen wurden. Als Kontrollwerte dienten Daten, die im Rahmen einer multizentrischen ambulanten Studie an klinisch gesunden, gleichaltrigen Jungen und Mädchen erhoben worden waren [11].

## Patienten, Material und Methoden

### Patienten

Im Zeitraum Mitte bis Ende 1987 wurden auswertbare Daten von 94 Kindern (54 Mädchen, 40 Jungen) im Alter zwischen 3 und

14 Jahren (Median: 10 Jahre) erhoben, die mit Verdacht auf Appendizitis in die Kinderchirurgische Klinik des Olgahospitals Stuttgart eingewiesen wurden. Nur in zwei Fällen war das Sollgewicht um 10 bzw. 40 % unterschritten. In 20 Fällen wurde operiert, 17 Mal wies der Wurmfortsatz akut-entzündliche Veränderungen auf, d. h. eine Appendizitis wurde nur in 18 % aller Fälle verifiziert. Bei den nicht operierten Kindern handelte es sich um Enteritiden (N=20), Obstipationen (N=10), Gastroenteritiden (N=4) und je einmal um eine Tonsillitis, einen Harnwegsinfekt, einen viralen Infekt und eine Ovarialzyste. Bei den übrigen 36 Kindern bestanden unklare, meist funktionelle Beschwerden. Zählt man diesem Kollektiv die drei Fälle mit negativem Op-Befund zu, so macht es mit 41,5 % den Hauptanteil der Gesamtstichprobe aus. Als Kontrolle wurde jedem Mädchen bzw. Jungen ein gleichaltriges, klinisch gesundes Kind zugewiesen; diese Daten stammen aus einer ambulanten multizentrischen Studie, an der derzeit 36 Pädiater mitarbeiten [11].

### Serum-Elektrolyte

Die Blutentnahme erfolgte bei Krankenhausaufnahme. Nach 30minütigem Gerinnen wurde das Serum gewonnen und bis zur Analyse in Eppendorf-Reaktionsgefäßen im Kühlschrank aufbewahrt. Magnesium und Calcium wurden nach Zugabe von  $\text{SrCl}_2$  und Verdünnung mit Aqua bidest auf 1:100 mit dem Atomabsorptionsspektrophotometer Perkin Elmer 1100 bestimmt. Als interne Kontrolle diente Precinorm®-S-Kontrollserum. Serum-Phosphor wurde nach Überführung in Phosphovanadomolybdänsäure bei 405 mm gemessen<sup>2)</sup>, als Kontrollserum diente Precipath®.

### Biometrische Verfahren

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik-Software-Programm SPSS-x am Großrechner ICL 2966 des Rechenzentrums der Universität Hohenheim. Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem Test nach *Kolmogoroff-Smirnow*, die auf Varianzhomogenität mit dem *Bartlett-Box-Test*. Mittelwertvergleiche wurden mit dem t-Test nach *Student* bzw. nach vorausgegangener Varianzanalyse mit dem *Scheffe-Test* auf Signifikanz durchgeführt. Die Festlegung von Klassenbreiten erfolgte nach *Sturges*, der Vergleich von Häufigkeitsverteilungen mit dem  $\chi^2$ -Test. Zusätzlich wurden Korrelationskoeffizienten berechnet [12].

### Ergebnisse

Normal- bzw. Referenzbereiche werden üblicherweise festgelegt, indem der doppelte Wert der Standardabweichung zum arithmetischen Mittelwert aufaddiert bzw. hiervon subtrahiert wird; die entsprechenden Bereiche für Serum-Mg, Ca und P sind in Tab. 1 zusammengestellt. Hierauf wurde zunächst das gesamte Patient-Kollektiv (PK), die appendektomierten (AK) und die nicht-operierten Kinder (NO) bezogen. Eine Hypocalciämie bestand bei 20 % PK (4/20 AK, 15/74 NO), eine Hypophosphorämie bei 7,4 % PK (2/20 AK, 6/74 NO) und eine Hypomagnesiämie bei 5,3 % PK (1/20 AK, 4/74 NO). Bei je einem AK und NO waren alle Parameter erniedrigt; eine kombinierte Hypomagnesiämie und Hypocalciämie bzw. Hypocalciämie und Hypophosphorämie fand sich bei je einem nicht operierten Mädchen. Minimal über die Norm erhöhte Werte ergaben sich nur in einem Fall (Serum-P von 1,84 mmol/l, nicht operiertes Mädchen).

<sup>1)</sup> Magnesiocard®, Verla-Pharm, Tutzing

<sup>2)</sup> Die Autoren danken Herrn Dr. W. Bayer, Stuttgart, für wertvolle Hinweise.

Tab. 1: Serum-Elektrolyte: Normalbereiche (Lit.-Werte) sowie Mittelwerte und Standardabweichungen bei symptomfreien Kindern und Patienten mit akuten Abdominalbeschwerden. Dieses Kollektiv wurde zusätzlich in appendektomierte und nicht operierte Kinder unterteilt.

++ :  $p < 0,01$  im Vergleich zur Kontrolle

	N	Serum-Mg	Serum-Ca	Serum-P
Normalbereich		0,70 – 1,10	2,15 – 2,55	1,03 – 1,82
Kontrollen	94	0,816 ± 0,058	2,28 ± 0,12	1,44 ± 0,19
Patienten	94	0,804 ± 0,066	2,26 ± 0,12	1,34 ± 0,20
Appendektomie	20	0,796 ± 0,061	2,25 ± 0,11	1,38 ± 0,24
Nicht-Op.	74	0,806 ± 0,068	2,26 ± 0,12	1,83 ± 0,19

In Tabelle 1 sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen der Vergleichskollektive zusammengestellt; alle Daten waren normal verteilt und wiesen Varianzhomogenität auf. Signifikante Unterschiede ließen sich nur bei den NO für Serum-P absichern.

Korrelationsberechnungen ergaben ein unterschiedliches Verhalten von Kontrollkindern und Patienten: Während bei den Kontrollen keine Beziehungen zwischen den drei Serum-Elektrolyten nachweisbar waren, korrelier-

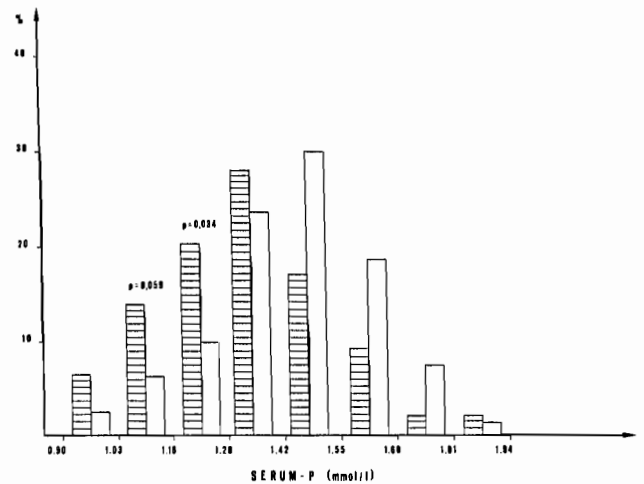
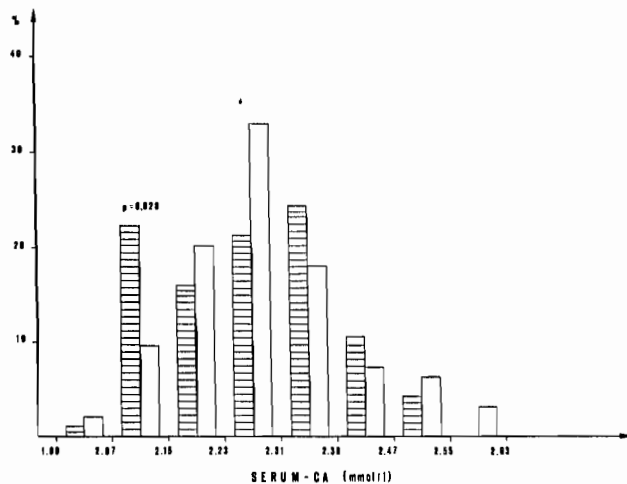
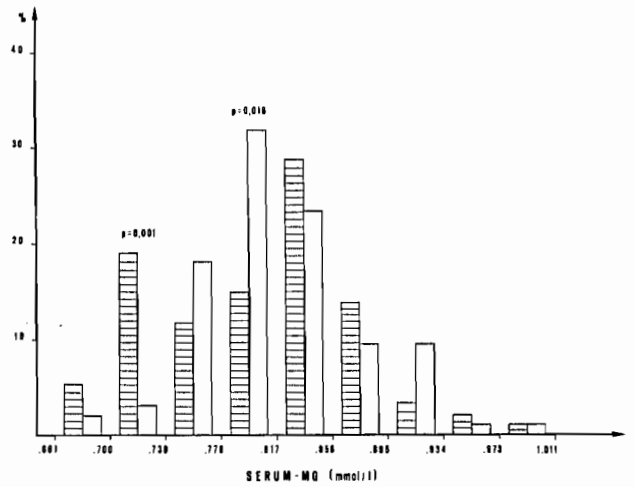
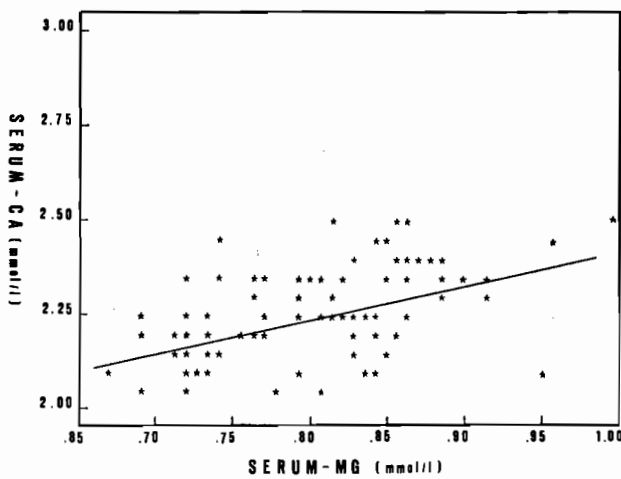


Abb. 1: Positive Beziehung zwischen Serum-Mg und Serum-Ca bei Kindern mit akuten Abdominalbeschwerden.

Abb. 2 – 4: Serumelektrolyte bei Patienten (schraffierte Säulen) und Kontrollkindern (weiße Säulen): Es wurden jeweils ansteigende Konzentrations-, „Klassen“ gebildet (Sturges) und hierauf die prozentuale Häufigkeitsverteilung errechnet. Signifikante Häufigkeitsunterschiede (Chi<sup>2</sup>-Test) sind jeweils eingetragen.

Abb. 2: Serum-Mg, Abb. 3: Serum-Ca, Abb. 4: Serum-P

ten im PK alle drei Parameter positiv miteinander. Am deutlichsten war die Beziehung zwischen Serum-Mg und Serum-Ca mit  $r=0,494$ ,  $N=94$ ,  $p<0,001$ . Aus Abbildung 1 wird deutlich, daß niedrige Serum-Mg und niedrige Serum-Ca-Konzentrationen überzufällig gehäuft gleichzeitig vorliegen.

Die Klassenbreiten errechneten sich nach *Sturges* für Mg, Ca und P zu 0,038; 0,07 und 0,12 mmol/l. Die Häufigkeitsverteilungen sowohl der Kontrollen als auch des PK sind in den Abbildungen 2–4 graphisch dargestellt. Es zeigt sich, daß in den niedrigen Klassen das PK häufiger vertreten ist als die Kontrollen, während letztere in Klassen mit höheren Konzentrationen überwiegen. Für Serum-Mg (Abb. 2) beträgt im Bereich von 0,700 bis 0,738 mmol das Verhältnis PK: Kontrollen 19,1 %:3,2 % ( $p=0,001$ ) und im Bereich 0,778–0,816 mmol 14,9 %:31,9 % ( $p=0,016$ ). Analog verhalten sich Serum-Ca (Abb. 3) und Serum-P (Abb. 4): In der Klasse 2,07 bis 2,14 mmol Ca beträgt das Verhältnis PK: Kontrollen 22,3 %:9,6 % ( $p=0,029$ ), beim Serum-P beträgt in den beiden, den Bereich von 1,03 bis 1,28 mmol P umfassenden Klassen das Verhältnis 34,4 %:16,3 %.

## Diskussion

Die vorstehenden Daten belegen, daß akute Abdominalbeschwerden zahlreiche Ursachen haben können; bei Anlegen strenger differentialdiagnostischer Kriterien ist die Indikation zur Appendektomie nur in  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{5}$  der Fälle gegeben. Nach Ausschluß anderer Ursachen bleibt die Pathogenese bei rund 40 % der Kinder aber unklar; es werden u. a. zugrundeliegende funktionelle Störungen diskutiert, an deren Zustandekommen ein marginaler Mg-Mangel beteiligt sein kann.

Ausgeprägte, zum Teil lebensbedrohliche Hypomagnesiämien sind in der Pädiatrie bekannt bei Vorliegen renaler Störungen der tubulären Mg-Rückresorption [8], insbesondere aber bei der autosomal-rezessiv vererbaren primären Hypomagnesiämie [1]: Hier wird als Ursache ein defektes Carrier-System diskutiert, das zusammen mit passiven Diffusionsprozessen die enterale Mg-Resorption steuert. Folgerichtig muß in solchen Fällen die orale Mg-Zufuhr beträchtlich, bis um das 5- bis 10fache des Bedarfs gesteigert werden, um den Magnesium-Mangel zu kompensieren. Möglicherweise bestehen zusätzlich geringgradige Defekte des Carrier-Systems, die ebenfalls familiär gehäuft auftreten: *J. G. Henrotte* (Paris, persönliche Mitteilung) ist es gelungen, einen Mäusestamm mit Hypomagnesiämie zu züchten, der ab Ende 1988 zur Verfügung steht. Weiter zeichnet sich im Rahmen einer multizentrischen Studie an Kindern mit funktionellen neurovegetativen Beschwerden ab, daß deren Mütter anamnestisch gehäuft Wadenkrämpfe (+19 %), Dysmenorrhöen (+16 %) und Fehlgeburten (+10 %) angeben [11], also typische Symptome des Mg-Mangels beim Erwachsenen, die durch erhöhte orale Mg-Zufuhr günstig beeinflusst werden können [2]. Leider konnten entsprechende Daten in der vorliegenden Studie aufgrund der Datenschutzbestimmungen nicht erhoben werden.

Geht man davon aus, daß bei einem Teil der Kinder mit funktionellen, neurovegetativen Beschwerden die enterale Mg-Resorption erschwert und zusätzlich die Nahrungsaufnahme auf Grund der typischen Beschwerden unzureichend war, so kann eine ungenügende Zufuhr resultieren. Diese spiegelt sich besonders in den Knochendepots wieder, die über 50 % des Gesamtbestandes ausmachen, während das

Serum-Mg — analog zum Serum-K — nur einen geringen Prozentsatz des Körperbestandes ausmacht, also einen zwar leicht gewinnbaren, aber wenig repräsentativen Parameter darstellt [2]. Das mobilisierbare Knochen-Mg kann das extrazelluläre Mg wirksam abpuffern: In Fütterungsstudien an jungen Ratten konnten wir kürzlich nachweisen, daß die Latenz bis zum Auftreten einer Mangelsymptomatik signifikant davon abhängt, ob während einer Vorphase diese Knochendepots optimal, mäßig oder nur schlecht aufgefüllt waren [4]. In Analogie zu diesen Befunden erscheint es gerechtfertigt, bei den untersuchten Patienten einen marginalen Mg-Mangel zu postulieren.

Grundlegende Studien von *Rude* u. Mitarb. [10] haben gezeigt, daß Mg für die Sekretion von Parathormon und dessen Angriff am Knochen benötigt wird: Im Mg-Mangel findet man folglich obligatorisch eine Hypocalciämie, die auf Gabe von Calcium, Vitamin D und Parathormon nicht anspricht [10, 1, 5, 6]. Die signifikante positive Korrelation zwischen Serum-Mg und Serum-Ca (Abb. 1) bei dem Patientenkollektiv, nicht aber bei den Kontrollen, weist in dieselbe Richtung. Unklar bleibt hingegen, warum das Serum-P — ähnlich wie in den Studien von *Rude* u. Mitarb. [10] — ebenfalls erniedrigt und nicht der Erwartung eher entsprechend erhöht war, eine Tendenz, die sich auch in anderen Studien abzeichnet [11]. Die mitgeteilten Befunde rechtfertigen u. E. den Versuch, bei funktionellen neurovegetativen Beschwerden eine ausreichend hoch dosierte Mg-Therapie einzuleiten. Ausdrücklich betont werden muß aber in diesem Zusammenhang, daß ein Junge mit einer Hypomagnesiämie von 0,695 mmol Mg/l, einer Hypocalciämie von 2,07 mmol Ca/l

und einer Hypophosphorämie von 1,01 mmol P/l eine phlegmonöse Appendizitis aufwies! Eine kombinierte Elektrolytstörung schließt demnach eine Appendizitis nicht aus, hat aber im Rahmen der Differentialdiagnose sicher einen hohen Stellenwert, obwohl noch viele Fragen hinsichtlich der Pathogenese offen bleiben.

### Literatur

- [1] *Becker, K., I. Lombeck, H. J. Bremer*: Primäre Hypomagnesiämie. Klinischer Verlauf, diagnostische und therapeutische Untersuchungen bei drei Kindern. *Monatsschr. Kinderheilkd.* **128** (1979) 37–42.
- [2] *Classen, H. G., W. Achilles, M. Bachem, A. Conradt, R. Fehlinger, H. Gossmann, T. Günther, K. Münzenberg, K. Paschen, C. Schreiber, A. Schroll, L. Spätling, A. Wischnik, H. Zumkley*: Magnesium: Indikationen zur Diagnostik und Therapie in der Humanmedizin. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 127–135.
- [3] *Classen, H. G., H. Scherb, R. Hickl*: Gesteigerte Kontraktilität isolierter Ileum-Präparate der Ratte bei extrazellulärem Magnesium-Mangel. *Mag.-Bull.* **9** (1987) 107.
- [4] *Classen, H. G., G. Disch, J. Dolde*: Magnesium loading zur Prophylaxe akuter Magnesium-Mangelzustände. *VitaMinSpur* **3** (1988) 25–31.
- [5] *Classen, O., H. Fischer, H. G. Classen*: Magnesium-Mangel und Magnesium-Therapie bei Kindern mit funktionellen und neurovegetativen Störungen. *der Kinderarzt* **11** (1986) 1565–1568.
- [6] *Ducroux, Th., J. P. Paupe*: La magnésiothérapie chez l'enfant spasmodique. *Méd. et Nutr.* **16** (1980) 37–42.
- [7] *Illingworth, R. S.*: Leitsymptome der Kinderkrankheiten. Hippokrates, Stuttgart 1980.
- [8] *Manz, F., K. Scharer, D. Janka, J. Lombeck*: Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephrocalcinosis in siblings. *Europ. J. Pediat.* **28** (1978) 67–779.
- [9] *Ratzmann, G. W.*: Erfahrungen mit der Magnesium-Therapie bei Kindern mit funktionellem Atmungssyndrom. *Mengen- u. Spurenelemente* **6** (1986) 25–31.
- [10] *Rude, R. K., S. B. Oldham, F. R. Singer*: Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone and end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin. Endocrinol.* **5** (1976) 209–224.
- [11] *Schimatschek, H. F., R. Hickl, H. G. Classen*: Diagnostik und Therapie von Magnesium-Mangel-Zuständen. *Sozialpädiatrie* **10** (1988) 179–185.
- [12] *Schubö, W., H. M. Uehlinger*: Handbuch der Programmversion 2.2.SPSS-x. G. Fischer, Stuttgart 1986.

Kontaktadresse: Prof. Dr. med. H. G. Classen, Postfach 700 562, D-7000 Stuttgart 70 (Hohenheim)