

Magnesiumhaushalt und -therapie bei Hypertonie

Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V.

K. Kisters, H.G. Classen, J. Vormann, T. Werner, R. Smetana und O. Micke

Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V., Tutzing

Schlüsselwörter

Magnesium – Hypertonie – kardiovaskuläre Erkrankungen

Key words

magnesium – hypertension – cardiovascular disease

Magnesiumhaushalt und Therapie bei Hypertonie

Magnesium ist für den lebenden Organismus ein essentieller Mineralstoff, der in ausreichenden Mengen zugeführt werden muss. Die klinische Bedeutung der Magnesiumüberladung bzw. -intoxikation ist eher gering. Ein Magnesiummangel tritt jedoch beim Menschen häufig auf und kann trotz normaler Ernährung nicht immer komplett ausgeglichen werden. Als primären Effekt eines Magnesiummangels beobachtet man eine Reduktion von Enzymaktivitäten mit Schrittmacheraufgaben in den Stoffwechselwegen der Energieproduktion. Die beeinträchtigte Energieproduktion wirkt sich auf die Membranfunktion, die intrazelluläre Calcium-Relokation, Elektrolytgradienten, die Bildung von sekundären Botenstoffen und auch Synthesaufgaben der Zelle aus. Daraus resultieren Konsequenzen für die Funktion der Organe und das Ausmaß der Reaktion des menschlichen Körpers auf äußeren und inneren Stress. Bei einer Vielzahl von interistischen Erkrankungen ist deshalb ein Magnesiummangel anzutreffen. Dies gilt auch für die arterielle Hypertonie. Die Magnesiummangeltheorie bei Hypertonikern ist bekanntlich gut dokumentiert. Ebenfalls zeigen Interventionsstudien der letzten Jahre eine positive Wirkung von Magnesium sowohl auf systolisch als auch diastolisch erhöhte Blutdruckwerte. Dies gilt sowohl bei Hypertonie als auch bei Grenzwerthypertonie. Insofern empfiehlt die Gesellschaft für Magnesium-Forschung bei jedem Hypertoniker den Magnesiumstatus zu überprüfen und im Bedarfsfall eine Therapie mit Magnesium einzuleiten, therapeutisch 300 – 600 mg Magnesium täglich, im Einzelfall auch höher.

Magnesium balance and therapy in hypertension

Magnesium is an essential electrolyte in living organisms, which has to be supplied in a sufficient amount. The clinical importance of magnesium overload or magnesium

intoxication is low. However, magnesium deficiency can occur in humans despite normal magnesium intake. The primary effect of magnesium deficiency is a reduction of several enzyme activities in metabolism and energy production. The reduced energy production can result in disturbed membrane function, calcium magnesium antagonism, and cell dysfunction. Consequences may be organ dysfunction and an altered answer to external and internal stress. The reduced energy status affects recovery from several conditions, such as cardiac arrhythmias, primary hypertension, pre-eclampsia, cramps, allergic reactions, etc. The special importance of oral or intravenous magnesium supplementation has often been described in a variety of diseases. Additional focus lies on the use of magnesium in critically ill patients in intensive care medicine. In this context, magnesium deficiency in primary hypertension is of special interest. The German Society for Magnesium Research recommends oral magnesium supplementation (300 – 600 mg/d) for patients with hypertension.

Einleitung

In der Zelle ist Magnesium für die Aktivierung einer Vielzahl von Enzymen und Transportproteinen verantwortlich (ca. 600 nach aktuellem Stand) [1, 2, 9, 10, 11, 21, 30, 32, 37, 39]. Hypermagnesiämien und Magnesiumintoxikationen sind ein eher seltenes Problem in der Medizin. Dies trifft jedoch nicht zu bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (CKD) sowie akutem Nierenversagen (AKI). CKD kommt mit 10 – 15% in der Bevölkerung vor. Todesfälle durch eine Magnesiumintoxikation sind in Deutschland in den letzten 50 Jahren erfreulicherweise nicht beobachtet worden. Dahingehend ist die Klinik des Magnesium-

Hauptspeicherorte von Magnesium sind Knochen und Muskeln

mangels sehr vielfältig. Hierzu zählen insbesondere Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (Abb. 1). Wesentlicher Bestandteil hiervon ist die Hypomagnesiämie bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie [1, 2, 3, 6, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 33, 34].

Pathophysiologie und Regulation des Magnesiumhaushalts

Magnesiumbestand und -verteilung

Der Magnesiumgesamtbestand eines 70 kg schweren, gesunden Menschen liegt etwa bei 1.200 mmol oder ca. 29 g. Mengemäßig steht damit das Magnesium nach den Alkalionen Natrium und Kalium und dem anderen biologisch wichtigen Erdalkalium Calcium an vierter Stelle. Legt man die Maßeinheit mmol zugrunde, so beträgt der Magnesiumgehalt des Organismus etwa ein Viertel desjenigen von Natrium und von Kalium. Vom Gesamtkörperbestand sind etwa 50 – 60% im Knochen und ca. 30% in der Muskulatur lokalisiert. 1% des gesamten Magnesiums befindet sich im Extrazellulärraum. Die Verteilung des Magnesiums zwischen Intra- und Extrazellulärraum verläuft im Skelettmuskel zum Teil parallel dem Kalium-Gradienten an der Zellmembran. Bisher existieren keine einheitlichen Grenzwerte für

das Serum-Magnesium. Vorgeschlagen wird ein Referenzbereich von 0,76 – 1,10 mmol/l, wobei aus präventiver Sicht > 0,80 mmol/l anzustreben sind. Aktuellen Stoffwechselstudien zufolge muss selbst im Bereich von 0,76 – 0,85 mmol/l mit Magnesium-Mangelzuständen gerechnet werden. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft des Serum-Magnesium sollte gezielt auf die Mangelsymptomatik und Anamnese geachtet werden. Im Blut liegen etwa 60% des Magnesiums in freier Form vor. 15% sind komplexgebunden, zum Beispiel in Form von Phosphaten oder Zitraten, und bei 25 – 32% gibt es eine Proteinbindung, insbesondere an Albumine gebunden. Der Erythrozyten/Serummagnesium-Konzentrationsgradient beträgt ca. 2,8 [10, 11, 37, 39, 42].

In der Zelle ist Magnesium für die Aktivierung einer Vielzahl von ca. 600 Enzymen und Transportproteinen verantwortlich. Erwähnt seien hier einige zytosolische und mitochondriale Enzyme: Die Natrium-Kalium-ATPase benötigt Magnesium ebenso wie die Kalium ATPase und H^+ ATPase und Calcium-, Kalium- und Magnesium-Kanäle werden in ihrem Gleichrichtungsverhalten durch Magnesium auf der zytosolischen Seite kontrolliert (Abb. 1). Ebenso ist der Natrium-Magnesium-Exchange von Bedeutung [8, 12, 13, 14, 20, 22, 26, 36, 42].

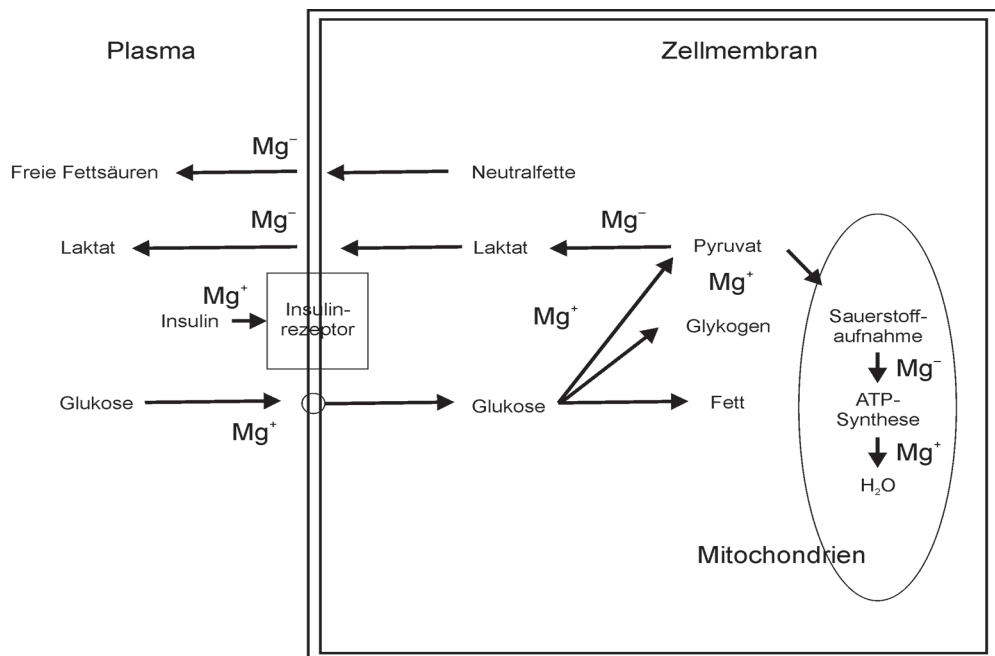


Abb. 1. Physiologische Bedeutung von Magnesium und Stoffwechsel.

Resorption und Ausscheidung von Magnesium

Die durchschnittliche tägliche Magnesiumzufuhr beträgt 10 – 15 mmol, wovon etwa 60 – 79% wieder mit den Faeces und 2 – 40% im Urin ausgeschieden werden. Magnesium wird im Dünndarm resorbiert. Dies bestätigten Isotopenmessungen mit ^{28}Mg . Welche Einflüsse die Resorption fördern bzw. verringern, ist noch nicht restlos geklärt. So führt eine gesteigerte Zufuhr an Magnesium nicht linear zu einer steigenden Magnesiumresorption und Ausscheidung durch Nieren. Je höher die orale Zufuhr von Magnesium ist, desto geringer wird die prozentuale Resorption [10, 11, 37, 39, 42].

Von wichtiger Bedeutung ist hierbei die physiologische Ausgangslage der Magnesiumspiegel. Bei einem Magnesiummangel wird mehr, bei Absättigung mit Magnesium weniger resorbiert. Hierbei spielen die TRPM-6 und -7-Kanäle eine wichtige Rolle. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist noch nicht geklärt [37, 38, 41]. So kann bei einem ausgeglichenen Magnesiumhaushalt trotz hoher oraler Magnesiumgaben keine wesentlich gesteigerte Magnesiumspeicherung über den oberen Normbereich erzielt werden. Die Ausscheidung von Magnesium erfolgt nach der Resorption im Darm überwiegend renal. Um einen signifikanten Anstieg der Serum-Magnesiumkonzentration im Blut zu vermeiden, erfolgt die Ausscheidung dort außerordentlich rasch. Hierbei spielt der TRPM-7-Kanal im Bereich der Henleschen Schleife eine große pathophysiologische Rolle [41, 42]. Dies erklärt unter anderem die lange Austauschzeit zwischen dem zellulären Magnesiumpool und dem extrazellulären Magnesium.

Die Filtration von Magnesium ist aufgrund der Proteinbindung inkomplett. Dazu kommt durch die Gibbs-Donnan-Verteilung eine geringfügige weitere Abnahme der Konzentration auf der Bowman-Kapsel(Filtrat)-Seite.

Die Rückresorption von Magnesium ist im proximalen Tubulus an die Natrium-Rückresorption gekoppelt und bei einer Hypovolämie gesteigert. Umgekehrt ist die Magnesiumresorption bei einer Hypervolämie vermindert. Hiermit hängen auch die Effekte der Mineralo- und Glukokortikoide

auf die Magnesiumausscheidung zusammen, während umgekehrt ein Mangel dieser Hormone eine Verminderung der Magnesiumausscheidung bewirkt.

Die Magnesiumresorption der Henleschen Schleife wird durch eine Zunahme der extrazellulären Calcium-Konzentration vermindert. Man nimmt eine Konkurrenz zwischen Calcium und Magnesium in Bezug auf die Resorption in der Henleschen Schleife an. Der Magnesiumtransport in der Henleschen Schleife ist mit dem Chloridtransport gekoppelt. Alle Diuretika, die zu einer vermehrten Kalium-Ausscheidung führen (Thiazide, Schleifendiuretika, Carboanhydrasemmer), weniger dagegen Kalium sparende Diuretika, verursachen auch gleichzeitig eine gesteigerte Magnesiumexkretion. Die Gründe hierfür sind nicht im Einzelnen bekannt, sind aber ein wichtiger Aspekt bei der Hypertonietherapie [27, 35].

Unter den hormonalen Effekten sind neben den Steroidwirkungen die des Parathormons zu erwähnen. Das Parathormon bewirkt eine Zunahme der Magnesiumresorption, die allerdings durch die entgegengesetzten Effekte der Hypercalcämie ganz oder teilweise antagonisiert wird. Daher erklären sich auch die unterschiedlichen Befunde hinsichtlich der Magnesiumexkretion beim primären Hyperparathyreoidismus. Die Magnesiumausscheidung ist auch beim Morbus Addison sowie bei der Gabe eines Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton) geringfügig herabgesetzt. Diese Beobachtung ist allerdings in der Regel praktisch nicht von klinischer Bedeutung [10, 11, 37, 39].

Da bis zu 80% des zugeführten Magnesiums mit dem Stuhlgang verloren gehen können („Stuhlion“), ergeben sich Schwierigkeiten bei der Magnesiumresorption im Darm, zum Beispiel bei Diarrhoe. Wenn bei einem intrazellulären Magnesiummangel eine erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit der glatten Muskulatur im Darm besteht, als deren Folge eine Diarrhö auftreten kann, zieht dies wieder eine Minderresorption von Magnesium nach sich [10, 37, 39].

Eine Hypomagnesiämie ist häufig bei kardiovaskulären Erkrankungen

Hypomagnesiämie: Symptome – Therapie – Ursachen

Magnesium und Hypertonie

Die Symptome eines Magnesiummangels lassen sich zum Teil auf die Beeinflussung der Erregungsübertragung an der synaptischen Membran erklären und auch über direkte Effekte auf die Muskelzellmembranen. Von Bedeutung ist außerdem, dass ein Magnesiummangel die Freisetzung von Parathormon beeinträchtigt und gleichzeitig die Empfindlichkeit der Zielorgane gegenüber PTH herabsetzt.

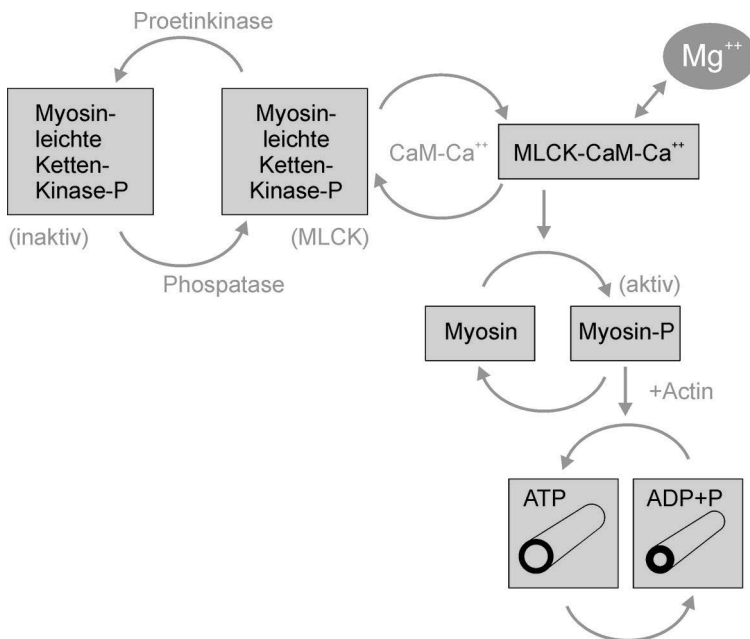


Abb. 2. Calcium-Magnesium-Antagonismus und Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen via Calciumcalmodulinkomplex und Myosinleichte Kettenkinase.

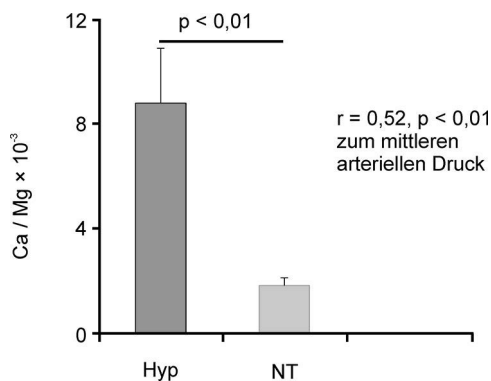


Abb. 3. Erhöhte Calcium-Magnesium-Ratio in Zellmembranen von Erythrozyten bei unbehandelten essenziellen Hypertonikern und Normotonikern.

Als ein wesentliches Symptom tritt hierbei eine Hypertonie auf [1, 18, 22, 24, 26]. Der Einfluss einer Hypomagnesiämie auf die Entstehung der essenziellen Hypertonie ist in zahlreichen Publikationen gut dokumentiert worden. Wesentlicher Bestandteil des Magnesiummangels bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie ist der Calcium-Magnesium-Antagonismus (Abb. 2) [10, 25, 26]. Via Myosinleichte Kettenkinase wirkt Magnesium über den Calcium-Calmodulin-Komplex, ATP-abhängig, über die Myosinleichte Kettenkinase auf die Muskelkontraktibilität. Dies bedeutet, dass eine Gabe von Magnesium mit calciumantagonistischer Wirkung zu einer Relaxation der Muskulatur an der glatten Gefäßmuskulaturzelle führt. Dieser Calcium-Magnesium-Antagonismus konnte in Zellmodellen bei Menschen, aber auch in Gefäßmodellen spontan hypertoner Ratten gut dokumentiert werden [25, 26]. Ebenso gibt es eine Regulation über den Natrium-Magnesium-Exchange [20, 22]. Hier kommt es an der Zellmembran zu einem Austausch zwischen Natrium und Magnesiumionen, wodurch dann eine Vasorelaxation erfolgt und eine Blutdrucksenkung resultiert. In diesem Zusammenhang ist die Zellmembran von wesentlicher Bedeutung. In Zellmembranen von essenziellen Hypertonikern konnte ebenso eine erhöhte Calcium-Magnesium-Ratio nachgewiesen werden (Abb. 3) [25, 26]. Große epidemiologische Studien liegen zur Zeit diesbezüglich nicht vor. In einer Studie bei unbehandelten essenziellen Hypertonikern konnten in Zellbramen von Erythrozyten eine erniedrigte Magnesiumkonzentration und statische, signifikant erhöhte Calciumspiegel gemessen werden. Calcium-Magnesium-Ratio war bei den essenziellen Hypertonikern signifikant erhöht im Vergleich zu Normotonikern. Hierdurch wurde die Entstehung einer Arteriosklerose-Hypertonie erklärt [19, 33].

Auch wird über die Zellmembran der Glykosestoffwechsel via Magnesium reguliert. Lipoprotein Lipase und Lecitylcholesterol Acetyltransferase regulieren den Lipidmetabolismus (Abb. 1) [7, 15, 17]. Ebenfalls von Bedeutung ist die Zellmembran in der Regulation des Laktathaushaltes. Hierbei gilt, dass eine gute Magnesiumversorgung besonders beim Sport zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und auch der Laktat-

Eine Magnesiumtherapie ist bei Hypertonie von Vorteil

werte beitragen kann. Dies gilt sowohl für körperlichen als auch psychischen Stress. Die in den letzten Jahren gefundenen eigenständigen Magnesiumtransportkanäle TRPM6 und -7 sind ebenso in der Regulation eines intakten Magnesiumhaushaltes und bei der Hypertonieentstehung beteiligt. Zunächst wurden diese eigenständig im Darm, später im Bereich der Niere, des Herzens und auch glatten Gefäßmuskelzellen beschrieben. Diese eigenständigen Magnesiumtransportkanäle regulieren den intra- zu extrazellulären Magnesiumgradienten. Mittlerweile gibt es erste genetische Untersuchungen, die auf Polymorphismen im Bereich dieser Kanäle hinweisen, wobei die betroffenen Patienten alle eine Hypertonie aufweisen. Insofern kommt in den letzten Jahren auch dem genetischen Aspekt von gestörten Transportmechanismen und Störungen im Bereich der Nierenfunktion pathogenetische Bedeutung zu. Ebenfalls kommt hierbei der Analytik ionisierter Magnesiumkonzentrationen, die in den letzten 2 – 3 Jahren ebenfalls routinemäßig leichter möglich ist als früher, große pathogenetische Bedeutung zu [10].

Therapie mit Magnesium bei Hypertonie

In den letzten Jahren sind Metaanalysen und Interventionsstudien zur Therapie mit Magnesium bei Hypertonie durchgeführt worden. Hierbei zeigen die letzten großen Metaanalysen eine Korrelation zwischen Magnesiummangel bei Hypertonie und dessen erfolgreicher Therapie mit Magnesium,

und einen positiven Effekt auf erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte. Mit einer Gabe von 10 – 20 mmol Magnesium täglich konnte hierbei eine durchschnittliche Blutdrucksenkung um 10 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch erzielt werden (Abb. 4) [10].

Eine Meta-Analyse von 34 randomisierten Doppel-Blind-Placebo-kontrollierten Studien mit 2.028 Patienten aus dem Jahr 2016 zeigte einen positiven Effekt bei einer Magnesiumtherapie mit 368 mg/d für 3 Monate sowohl auf den systolischen als auch diastolischen Blutdruck. Der Magnesiumspiegel stieg im Mittel um 0,05 mmol/l in der Magnesiumgruppe an. Eine Therapie mit 300 mg Magnesium hatte nur einen positiven Effekt auf den diastolischen Blutdruck gezeigt [43].

Eine weitere Metaanalyse von 7 Studien bei Patienten mit systolischem Blutdruck > 155 mgHg zeigte einen positiven Effekt auf systolische Blutdruckwerte (-18,7 mmHg, $p < 0,0001$) und diastolische Blutdruckwerte (-10,9 mmHg, $p < 0,0001$). Die Magnesiumtherapie wurde mit 250 – 500 Magnesium über 6 Monate durchgeführt [36].

Es liegen auch zwei Studien bei Patienten mit einer Grenzwerthypertonie vor. Diese Patientengruppen wurde mit einer Magnesiummonotherapie zwischen 10 und 20 mmol/d therapiert. Hierunter normalisierten sich die Blutdruckwerte in einen Bereich unter 140/90 mm Hg ohne weitere antihypertensive Therapie [28]. In einer Studie aus dem Jahre 2018 wurde ebenso der positive Effekt einer additiven Magnesiumtherapie (Magnesiumorotat) bei Patienten mit einer

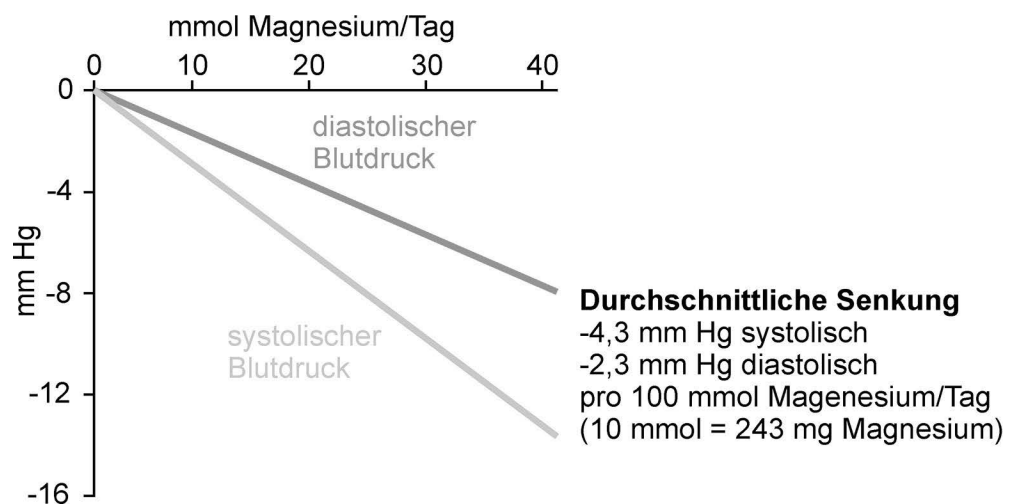


Abb. 4. Magnesiumtherapie und systolische und diastolische Blutdrucksenkung.

Die therapeutische Breite einer Magnesiumtherapie bei Hypertonie liegt in der Regel zwischen 300 und 600 mg Magnesium täglich

hypertensiven Herzerkrankung auf die Herzleistung beschrieben. Hierbei kam es ähnlich wie in der Jahre zuvor durchgeführten MACH-Studie zu einer Verbesserung der Lebenserwartung als auch der Lebensqualität. Insbesondere führte die Gabe von Magnesium zusätzlich zu einer Verbesserung des Blutdruckprofils und zu einer Reduktion der Inzidenz von Herzrhythmusstörungen. Die NT-pro-BNP-Werte, als Marker für Herzinsuffizienz, waren unter dieser Therapie statistisch signifikant verbessert [29].

Stressinduzierte Hypertonie mit einem Magnesiummangel tritt häufig auf [2, 4, 5, 31].

Die Therapie mit Magnesium wurde hierbei in oraler Therapie durchgeführt. Die Gesellschaft für Magnesium-Forschung empfiehlt auf Grund der aktuellen Datenlage hierbei eine Therapie von 300 – 600 mg Magnesium täglich einzusetzen, im Einzelfall auch höher. Magnesium sollte möglichst 3 × tgl. eingenommen werden.

Die Indikation zur intravenösen Magnesiumsubstitution ist streng zu stellen. Hierbei ergibt sich sicherlich eine Indikation bei der Preeklampsie und Eklampsie. Hierbei wird Magnesiumsulfat im Grammbereich i. v. verabreicht und bekanntermaßen eine rasche Entbindung angestrebt. Bereits in den 80er und 90er Jahren konnte bei diesen Frauen ein intrazellulärer und membranöser Magnesiummangel nachgewiesen werden, der sich bereits 4 Tage nach der Entbindung wieder zu normalisieren scheint [16, 23, 40]. Das Outcome für Mutter und Kind verbessert sich darunter statistisch signifikant.

Zusammenfassung

Magnesium ist ein essenzielles Elektrolyt. Magnesiummangelzustände sind in der inneren Medizin häufig anzutreffen. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie sind Magnesiummangelzustände gut dokumentiert. Ebenso ist eine Therapie mit Magnesium in oraler Form signifikant wirksam. Dies gilt sowohl für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck. Auch profitieren Patienten mit einer Grenzwerthypertonie von dieser Therapie. Magnesium i. v. gegeben ist bei Pre-Eklampsie und Eklampsie indiziert.

Es sollte bei jedem Hypertoniker der Magnesiumstatus überprüft werden. Eine

Therapie mit Magnesium ist in vielen Fällen sinnvoll, auch additiv zu anderen Antihypertensiva. Die Gesellschaft für Magnesium-Forschung empfiehlt hier eine therapeutische Breite zwischen 300 und 600 mg Magnesium täglich, im Einzelfall auch höher. Kontraindikation hierfür ist lediglich eine schwere Niereninsuffizienz. Die Therapie ist sicher, kostengünstig und effektiver.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

- [1] *Altura BM, Altura BT.* Cardiovascular risk factors and magnesium: relationships to atherosclerosis, ischemic heart disease and hypertension. *Magn Trace Elem.* 1991-1992; 10: 182-192.
- [2] *Altura BM, Altura BT.* Interactions of Mg and K on blood vessels – aspects in view of hypertension. Review of present status and new findings. *Magnesium.* 1984; 3: 175-194.
- [3] *Cernak I, Savic V, Kotur J, et al.* Alteration in magnesium and oxidative status in acute stress. *Pharmacology.* 1971; 5: 287-294.
- [4] *Classen HG, Marquardt P, Späth M, Schumacher KA.* Hypermagnesemia following exposure to acute stress. *Pharmacology.* 1971; 5: 287-294.
- [5] *Classen HG.* Stress and magnesium. *Artery.* 1981; 9: 182-189.
- [6] *Dyckner T, Wester PO.* Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983; 286: 1847-1849.
- [7] *von Ehrlich B, Barbagallo M, Classen HG, Guerorero-Romero F, Kisters K, Rodriguez-Moran M, Vormann J, Weigert A, Vierling W.* Leitlinie Magnesium und Diabetes. *Nieren- und Hochdruckkrkh.* 2010; 38: 633-635.
- [8] *Gasser S, Scherr E, Gasser R.* An ion-selective microelektrode study in the effect of acidification on free intracellular magnesium in cardiac guinea pig papillary muscle. *Trace Elem Electrolytes.* 2008; 25: 14-20.
- [9] *Golf SW.* Biochemistry of magnesium in man. In: *Golf SW, Dralle D, Vecchiet L (Hrsg.) Magnesium 1993.* London: John Libbey LtdM; 1993, 31-41.
- [10] *Gröber U, Schmidt J, Kisters K.* Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015; 7: 8199-8226.
- [11] *Gröber U, Schmidt J, Kisters K.* Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 23: 1-19.
- [12] *Grubert C, Haas M, Behrens C, Spätling L, Faltenstein F, Classen Hg.* Klinische und tierexperimentelle Studien zur oralen Magnesiumtherapie. *Mag-Bull.* 1997; 19: 99-105.
- [13] *Günther T.* Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Artery.* 1981; 9: 167-181.

- [14] *Iseri LT, French JH.* Magnesium natures physiologic calcium blocker. *Am Hear J.* 1984; *108*: 188-193.
- [15] *Itoh K, Kawasaka T, Nakamura M.* The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br J Nutr.* 1997; *78*: 737-750.
- [16] *Kisters K, Niedner W, Fafera I, Zidek W.* Plasma and intracellular Mg²⁺ concentrations in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 1990; *8*: 303-306.
- [17] *Kisters K, Spieker C, Tepel M, Zidek W.* New data about the effects of oral physiological magnesium supplementation on several cardiovascular risk factors (lipids and blood pressure). *Magnes Res.* 1993; *6*: 355-360.
- [18] *Kisters K, Tepel M, Spieker C, Diel KH, Barenbrock M, Rahn KH, Zidek W.* Decreased cellular Mg²⁺ concentrations in a subgroup of hypertensives – cell models for the pathogenesis of primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997; *11*: 367-372.
- [19] *Kisters K, Tepel M, Spieker C, Zidek W, Barenbrock M, Tokmak F, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH.* Decreased membrane Mg²⁺ concentrations in a subgroup of hypertensives: membrane model for the pathogenesis of primary hypertension. *Am J Hypertens.* 1998; *11*: 1390-1393.
- [20] *Kisters K, Krefting ER, Spieker C, Zidek W, Diel KH, Barenbrock M, Rahn KH.* Increased Mg⁺⁺/Na⁺ exchange in vascular smooth muscle cells from SHR. *Clin Sci (Lond).* 1998; *95*: 583-587.
- [21] *Kisters K.* Störungen des Magnesiumhaushalts. *Internist (Berl).* 1998; *39*: 815-819.
- [22] *Kisters K, Krefting ER, Barenbrock M, Spieker C, Rahn KH.* Na⁺ and Mg²⁺ contents in smooth muscle cells in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1999; *12*: 648-652.
- [23] *Kisters K, Barenbrock M, Louwen F, Hausberg M, Rahn KH, Kosch M.* Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2000; *13*: 765-769.
- [24] *Kisters K, Krefting ER, Hausberg M, Kohnert K, Honig A, Bettin D.* Importance of decreased intracellular phosphate and magnesium concentrations and reduced ATPase activities in SHR. *Magnes Res.* 2000; *13*: 183-188.
- [25] *Kisters K, Wessels F, Tokmak F, Krefting ER, Gremmler B, Kosch M, Hausberg M.* Early-onset increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in SHR versus WKY. *Magnes Res.* 2004; *17*: 264-269.
- [26] *Kisters K, Wessels F, Küper H, Tokmak F, Krefting ER, Gremmler B, Kosch M, Barenbrock M, Hausberg M.* Increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: relation to arteriosclerosis. *Am J Hypertens.* 2004; *17*: 59-62.
- [27] *Kisters K, Gröber U.* Magnesium and thiazide diuretics. *Magnes Res.* 2018; *31*: 143-145.
- [28] *Kisters K.* Oral magnesium supplementation improves borderline hypertension. *Magnes Res.* 2011; *24*: 17-18, author reply 18.
- [29] *Kisters K, Gremmler B, Schmidt J, Gröber U, Tokmak F.* Positive effect of magnesium orotate therapy in hypertension heart disease. *Metabolism.* 2017; *7*: 1-4.
- [30] *Laires MJ, Monteiro C.* Exercise, magnesium and immune function. *Magnes Res.* 2008; *21*: 92-96.
- [31] *Porta S, Eppele A, Leitner G, Frise E, Liebmann P, Vogel WH, Pfeiffer KP, Eber O, Buchinger W.* Impact of stress and triiodothyronine on plasma magnesium fractions. *Life Sci.* 1994; *55*: PL327-PL332.
- [32] *Rayssiguier Y, Durlach J, Gueux E, Rock E, Mazur A.* Magnesium and ageing. I. Experimental data: importance of oxidative damage. *Magnes Res.* 1993; *6*: 369-378.
- [33] *Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH.* Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N Engl J Med.* 1983; *309*: 888-891.
- [34] *Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH.* Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984; *81*: 6511-6515.
- [35] *Rob PM, Dick K, Bley N, Seyfert T, Brinckmann C, Höllriegel V, Friedrich HJ, Dibbelt L, Seelig MS.* Can one really measure magnesium deficiency using the short-term magnesium loading test? *J Intern Med.* 1999; *246*: 373-378.
- [36] *Rosanoff A, Plesset MR.* Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res.* 2013; *26*: 93-99.
- [37] *Ryzen E.* Magnesium homeostasis in critically ill patients. *Magnesium.* 1987; *6*: 259-263.
- [38] *Schweigel M, Kolisek M, Nikolic Z, Kuzinski J.* Expression and functional activity of the Na/Mg exchanger, TRPM7 and MagT1 are changed to regulate Mg homeostasis and transport in rumen epithelial cells. *Magnes Res.* 2008; *21*: 118-123.
- [39] *Seelig M.* The magnesium factor. New York: Penguin Group Inc; 2003.
- [40] *Spätling L, Spätling G.* Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; *95*: 120-125.
- [41] *Touyz RM, Yao G.* Presence of functionally active Mg²⁺ uptake channels. TRPM6 and TRPM7 in vascular smooth muscle cells from WKY and SHR – differential regulation by aldosterone and angiotensin II. *Am J Hypertens.* 2004; *17*: 176.
- [42] *Vorman J.* Magnesium: Nutrition and Homeostasis. *AIMS Public Health.* 2016; *3*: 329-340.
- [43] *Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, Song Y.* Effects of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized double-blind placebo controlled trials. *Hypertension.* 2016; *68*: 324-333.



Prof. Dr. Klaus Kisters
 Med. Klinik I
 St. Anna Hospital Herne
 Hospitalstr. 19
 44649 Herne
 klaus.kisters@elisabethgruppe.de