

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K.H. Rahn -

**Magnesium- Konzentrationen in Erythrozytenzellmembranen und im
Plasma präeklampsischer Schwangerer - Vergleich mit gesunden
Schwangeren und gesunden, nichtschwangeren Frauen.**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

Jens Koerner
aus Bielefeld

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. med. M. Hausberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kisters

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K.H. Rahn -
1. Berichterstatter: PD Dr. med. M. Hausberg
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kisters

ZUSAMMENFASSUNG

Magnesium- Konzentrationen in Erythrozytenzellmembranen und im Plasma präeklampsischer Schwangerer - Vergleich mit gesunden Schwangeren und gesunden, nichtschwangeren Frauen.

Jens Koerner

Die Präeklampsie stellt zum heutigen Zeitpunkt noch immer eine potentiell lebensgefährliche Erkrankung für Mutter und Fetus dar. Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische, hypertensive Erkrankung, deren Ätiologie und pathogenetischen Zusammenhänge weiterhin unklar bleiben. Erniedrigte (zelluläre) Magnesium- Konzentrationen scheinen in die Pathogenese der Präeklampsie involviert zu sein.

Um die Veränderungen im Magnesium- Metabolismus von präeklampsischen Schwangeren nahe des Geburtstermins zu untersuchen, wurden plasmatische und erythrozytenmembranäre Magnesium- Konzentrationen in einer klinischen Studie mit denen von gesunden Schwangeren bzw. gesunden, nichtschwangeren Frauen verglichen. Bekanntermaßen beträgt der Magnesium- Gehalt im Plasma nur ungefähr 1%. Daher wurden zusätzlich membranäre Magnesium- Konzentrationen bestimmt und als Membranmodell Erythrozyten gewählt.

25 gesunde Frauen, 22 gesunde Schwangere und 20 präeklampsische Schwangere wurden untersucht. Die Magnesium- Konzentrationen im Plasma sowie in den Zellmembranen der Erythrozyten wurden mittels Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt. In der Gruppe der präeklampsischen Schwangeren wurde die Konzentration von Magnesium im Plasma zusätzlich nach der intravenösen Gabe von Magnesium- Salzen gemessen.

Die Magnesium- Konzentrationen im Plasma waren in der Gruppe der gesunden Schwangeren ($0,63 \pm 0,11$ mmol/l) und der präeklampsischen Schwangeren ($0,70 \pm 0,12$ mmol/l) signifikant erniedrigt, verglichen mit der Gruppe der gesunden Frauen ($0,93 \pm 0,06$ mmol/l) ($p < 0,0001$), jedoch gegeneinander nicht signifikant verschieden. Die Magnesium- Konzentrationen in den Zellmembranen der Erythrozyten waren in der Gruppe präeklampsischer Schwangerer ($0,28 \pm 0,09$ mmol Magnesium/g membranäres Protein) signifikant erniedrigt im Vergleich mit der gesunder Schwangerer ($0,52 \pm 0,08$ mmol Magnesium/g membranäres Protein) und der gesunder Frauen ($0,55 \pm 0,13$ mmol Magnesium/g membranäres Protein) ($p < 0,001$).

Ein veränderter Magnesium- Haushalt in Form von erniedrigten plasmatischen und membranären Magnesium- Konzentrationen ist also in präeklampsischen Schwangeren nachzuweisen und könnte zur Entwicklung einer Vasokonstriktion, wie sie bei der Präeklampsie pathophysiologisch nachzuweisen ist, beitragen.

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2003

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Magnesium	1
1.2.	Magnesium und Hypertonie	6
1.3.	Magnesium und Präeklampsie	12
2.	Patientinnen, Material und Methodik	16
2.1.	Patientinnenkollektiv	16
2.2.	Material	17
2.2.1.	Reagenzien	17
2.2.2.	Lösungen	18
2.2.3.	Geräte	19
2.3.	Methodik	20
2.3.1.	Prinzip der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)	20
2.3.2.	Messungen der Magnesium- Konzentrationen im Plasma und in Erythrozytenmembranen	21
2.3.3.	Proteinbestimmung nach Bradford	22
2.4.	Statistik	23
3.	Ergebnisse	24
3.1.	Patientinnenkollektiv	24
3.2.	Magnesium- Konzentrationen im Plasma	25
3.3.	Magnesium- Konzentrationen in Erythrozytenmembranen	26
3.4.	Korrelation der Magnesium- Konzentrationen mit den Blutdruckwerten	27
4.	Diskussion	28
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	56
7.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	75
8.	Danksagung	76

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Magnesium- Metabolismus in gesunden Schwangeren und präeklampsisch erkrankten Frauen.

Die Präeklampsie ist auch in der heutigen Zeit weltweit eine bedeutende Ursache für maternale Morbidität und Mortalität. Dabei sind Ätiologie sowie Pathogenese weitestgehend noch unklar. Erniedrigte Magnesium- Konzentrationen scheinen in die Pathogenese der Präeklampsie involviert zu sein.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Magnesium- Status von präeklampsischen Schwangeren nahe dem Geburtstermin anhand von Konzentrationsmessungen in Erythrozytenmembranen und im Plasma mittels Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) zu untersuchen und mit dem gesunder Schwangerer und gesunder, nichtschwangerer Frauen zu vergleichen.

1.1 Magnesium

Magnesium ist ein essentielles Mineral für das Leben auf der Erde [AIKAWA 1981]. Es kommt im menschlichen und tierischen Organismus in allen Zellen vor [AIKAWA 1981] und ist im menschlichen Körper ein bedeutendes und intrazellulär das zweithäufigste Kation [FLATMAN 1984; REINHART 1988].

Als essentieller Kofaktor vieler Zellfunktionen wird es unter anderem benötigt für enzymatische Reaktionen und transmembranäre Ionenbewegungen [GÜNTHER 1981; FLATMAN 1991], zur Regulation der Operation von Kanälen, Rezeptoren und intrazellulären Signalmolekülen [WHITE ET AL. 1989], zur Kontrolle und Regulation des Zellzyklusses und des Zellwachstums [MAGUIRE 1988; WALKER 1986] und für die physikalische Integrität der DNA- Doppelhelix [WATANABE UND ISO 1984]. Magnesium formt mit Phospholipiden Komplexe, die integrale Bestandteile

verschiedener zellulärer Membranen darstellen [GÜNTHER 1981] und dient so auch der Stabilisation der Membranstruktur [FLATMAN 1984]. Zudem hat es Bedeutung bei der Beeinflussung oder Kontrolle des vasomotorischen Tonus und der vaskulären Reaktivität [ALTURA UND ALTURA 1981].

Eine große Anzahl von Enzymen wird durch Magnesium nicht nur aktiviert oder inhibiert, sondern benötigt das Mineral auch zur Synthese derselben. Sowohl Auf- als auch Abbau von energiereichen Bindungen und die Utilisation von Phosphometaboliten in der Zelle benötigen Magnesium [REINHART 1988]. Magnesium ist in der Zelle in die meisten Reaktionen des Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinmetabolismus involviert [GÜNTHER 1981]. Magnesium scheint außerdem einen Einfluss auf den Kalzium- Metabolismus von Zellen, wie z.B. glatten Gefäßmuskelzellen, im Sinne eines Antagonismus zu entfalten [ALTURA UND ALTURA 1981; GILBERT D'ANGELO ET AL. 1992; WHITE UND HARTZELL 1988].

Weiterhin postuliert Flatman, Magnesium könne der wichtigste Mediator der Zelle zwischen Ionentransport und Metabolismus sein [FLATMAN 1991]. Die Aktivität der Mg^{2+} - ATPase könnte ein nonspezifischer Marker für alle ATPase-Aktivitäten in der Zellmembran sein [FLATMAN 1984].

Während Corkey und Mitarbeiter aus ihren Untersuchungen eine kurzfristige regulatorische Funktion von Magnesium ablehnen [CORKEY ET AL. 1986], leiten Quamme und Mitarbeiter aus ihren Ergebnissen ab, dass freies Mg^{2+} wohl ein sehr mobiles, divalentes Kation sei, welches sich intrazellulär rasch zwischen Kompartimenten bewegt [QUAMME ET AL. 1993]. Dennoch wird die Konzentration vorsichtig, jedoch schnell [ZHANG ET AL. 1992A], durch multifaktorielle Prozesse reguliert und kann Quamme und Mitarbeitern zufolge dadurch selbst physiologische Prozesse regulieren [QUAMME ET AL. 1993]. Nach Walker kann Magnesium sogar der wesentliche Regulator und Koordinator der Zellaktivitäten sein [WALKER 1986].

Das Wissen über die Magnesium- Homöostase im menschlichen Organismus ist z. Zt. begrenzt. Der Gesamtbestand an Magnesium beträgt bei einem 70kg schweren Erwachsenen etwa 24g [SCHROEDER ET AL. 1969]. Das plasmatische Magnesium, welches ca. 1% des gesamten Magnesium im Körper ausmacht [AIKAWA 1981;

SEELIG 1980], wird zu einem Drittel unspezifisch an Plasmaproteine gebunden. Die verbleibenden ca. 65% des plasmatischen Magnesium, die ionisierte Mg^{2+} -Fraktion, scheint die biologisch wirksame zu sein [AIKAWA 1981]. Das Skelett enthält ca. 60% des Gesamtkörper- Magnesium und stellt den größten Magnesium- Speicher des Körpers dar [AIKAWA 1981]. Dieser dient weiterhin als Magnesium- Reservoir der Erhaltung der extrazellulären Magnesium- Konzentration und steht scheinbar mit dem plasmatischen Magnesium in einem Gleichgewicht [AIKAWA 1981]. Das verbleibende Magnesium ist gleichmäßig auf muskuläres und nicht- muskuläres Gewebe verteilt [AIKAWA 1981]. Studien der Kinetik von Magnesium im menschlichen Organismus mittels $^{28}Mg^{2+}$ demonstrierten, dass nur 12,5 - 15% des gespeicherten Magnesium mit dem Plasma- Pool innerhalb von 6 Tagen austauschbar sind. Diese Ergebnisse deuten an, dass die großen Magnesium- Kompartimente im Körper Halbwertszeiten von 63 – 181 Tagen haben müssen und somit nur langsam austauschbar sind [WATSON ET AL. 1979].

Der normale Tagesbedarf an Magnesium ist vom Alter, Geschlecht und der Ernährungsart abhängig, sollte jedoch beim gesunden Erwachsenen zwischen 300 bis 350mg Magnesium pro Tag betragen [DGE 1991]. Unter normalen Ernährungsbedingungen werden im Mittel ca. 30% des mit der Nahrung zugeführten Magnesium entlang des gesamten intestinalen Trakts aufgenommen. Bei schwankenden Zufuhrmengen kann die intestinale Absorptionsrate jedoch durch den Mechanismus der erleichterten Diffusion variiert werden: Diese verhält sich umgekehrt proportional zur Magnesium- Zufuhr und schwankt zwischen 23% und 76% [GRAHAM ET AL. 1960]. Während eines Magnesium- Mangelzustandes wird weiterhin durch eine Verlängerung der intestinalen Transitzeit eine kompensatorische Erhöhung der intestinalen Magnesium- Resorption erreicht [LANDIN ET AL. 1979]. Andere regulierende Resorptionsfaktoren sind bisher nicht beschrieben.

Das Hauptausscheidungsorgan für Magnesium stellt die Niere dar und die dynamische, renale Exkretion ist zugleich wichtiger Regulationsmechanismus der Magnesium- Homöostase des Organismus [QUAMME UND DIRKS 1986].

Neben der Nierenfunktion und der intestinalen Magnesium- Aufnahme ist die Stabilität der Magnesium- Konzentration im Blut und intrazellulär sowie dessen Auswirkungen auf andere Ionenkonzentrationen auch vom endokrinen System abhängig. Durlach beschreibt hierfür die 4 „homöostatischen“ Hormone Parathormon/Calcitonin und Adrenalin/Insulin, die in einem komplexen, neuroendokrinen System interagieren [DURLACH 1988]. Interaktionen mit dem Knochengewebe werden durch die Antagonisten Parathormon/Calcitonin und Austauschvorgänge mit Muskel- und anderem Gewebe durch Adrenalin/Insulin realisiert und mittels Feedback- Mechanismen können so die Magnesium- und Ionenkonzentrationen stabilisiert werden [DURLACH 1988].

Trotz der Tatsache, dass Magnesium in großen Mengen intrazellulär vorkommt [FLATMAN 1991], ist über die Mechanismen der Homöostase der zellulären Magnesium- Konzentrationen, insbesondere die der ionalen Mg^{2+} - Fraktion, wenig bekannt. Doch lässt die Stabilität der Magnesium- Homöostase, die unter verschiedenen Bedingungen und in unterschiedlichen Zellen nachgewiesen wurde, höchstwahrscheinlich auf eine sehr präzise Regulation schließen, die insbesondere Transportprozesse über die Plasmamembran und Pufferungsprozesse durch Zellorganellen miteinbezieht [FLATMAN 1984; QUAMME ET AL. 1993; ROMANI UND SCARPA 1992; ZHANG ET AL. 1992A].

Für den plasmalemalen Transport benötigt Magnesium eigene Transportsysteme, da die Magnesium- Ströme zu groß und die Permeabilität der Plasmamembranen für Magnesium- Ionen, trotz der intrazellulären Mobilität, anscheinend zu gering sind, um nur mit passiver Diffusion erklärt zu werden [FLATMAN 1984; SASAKI ET AL. 1997; SMITH UND MAGUIRE 1993]. Ob Ein- und Ausstrom von Magnesium verschiedene Wege benutzen oder ob alternativ die Magnesium- Ströme über die Plasmamembran mit denselben Mechanismen operieren, die abwechselnd in die verschiedenen Richtungen arbeiten, ist eine immer noch ungelöste Frage [ROMANI UND SCARPA 1992]. Zur Zeit ist auch nicht geklärt, ob die zelluläre Freisetzung von

Magnesium durch die gleichen oder durch andere Transporter ausgeführt wird [CEFARATTI ET AL. 1998] oder ein gänzlich anderer Mechanismus benutzt wird.

Magnesium könnte sowohl über eine Mg^{2+} -ATPase in die Zelle [SNAVELY ET AL. 1991] als auch aus der Zelle geschleust werden [FLATMAN 1991]. Flatman postuliert, dass der Magnesium-Transport obligat an die Verschiebung anderer Ionen in Richtung deren elektrochemischen Gradienten gekoppelt sei [FLATMAN 1984].

Feray und Garay sowie Günther und Mitarbeiter beschreiben einen Na^+/Mg^{2+} -Antiporter in humanen und Hühner-Erythrozyten, bei dem es zu einem Natrium-Einstrom bei gleichzeitigem Magnesium-Ausstrom unter Verbrauch von intrazellulärem ATP kommt [FERAY UND GARAY 1986; GÜNTHER ET AL. 1984]. Dieser Ionenaustauscher kann auch in die entgegengesetzte Richtung operieren [GÜNTHER UND VORMANN 1995]. Weiterhin scheint der Na^+/Mg^{2+} -Antiport Ähnlichkeiten mit dem Na^+/Ca^{2+} -Austauscher aufzuweisen. Auch wenn Flatman sowie Günther und Mitarbeiter eine Interaktion von Magnesium mit den Kalzium-Pumpen ablehnen [FLATMAN 1991; GÜNTHER ET AL. 1984], konnten Cefaratti- und Tashiro et al. unter experimentellen Bedingungen einen Magnesium-Transport mit dem Na^+/Ca^{2+} -Austauscher nachweisen [CEFARATTI ET AL. 1998; TASHIRO ET AL. 2000]. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass der Na^+/H^+ -Austauscher als Na^+/Mg^{2+} -Antiport dienen könnte [GÜNTHER UND VORMANN 1995; TOUYZ UND SCHIFFRIN 1999].

Die zelluläre Magnesium-Homöostase muss nicht immer unbedingt einen Magnesium-Transport über die Plasmamembran reflektieren. Durch Redistribution innerhalb der Zelle, welche sich entweder aus veränderten intrazellulären Bindungen oder durch Aufnahme bzw. Freisetzung aus intrazellulären Organellen und Kompartimenten ergibt, können ebenfalls Veränderungen der Magnesium-Konzentration erfolgen [QUAMME ET AL. 1993; ROMANI UND SCARPA 1992; ZHANG ET AL. 1992A]. Mitochondrien stellen ein zelluläres Kompartiment dar, welches als großer Speicher für Magnesium agieren und es in jede Richtung mobilisieren könnte, wie auch das sarkoplasmatische Retikulum Konzentrationsänderungen abpuffern kann [ALTURA ET AL. 1993; ROMANI UND SCARPA 1992]. Untersuchungen weisen auf

eine Beeinflussung der ionisierten Mg^{2+} -Konzentration in verschiedenen Zellen, wahrscheinlich über Freisetzung von Mg^{2+} via eines Natrium-abhängigen Mechanismus aus diesen intrazellulären Magnesium-Speichern, hin [DAI UND QUAMME 1992; ZHANG UND MELVIN 1996]. Unter physiologischen Bedingungen wird Corkey und Mitarbeitern zufolge die Konzentration von ionisiertem Mg^{2+} vor allem durch niedrig-affinitive Bindungsstellen in der Zelle konstant gehalten [CORKEY ET AL. 1986].

1.2 Magnesium und Hypertonie

Bereits seit 1925 ist durch Blackfan und Hamilton bekannt, dass Magnesium hohe Blutdrücke bei hypertensiven Patienten zu senken imstande ist [BLACKFAN UND HAMILTON 1925].

Epidemiologische und experimentelle Daten deuten eine möglicherweise auch kausale Verbindung zwischen Alterationen im Magnesium-Status eines Organismus und der Entwicklung einer hypertensiven Erkrankung an.

Verschiedene epidemiologische Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Magnesium bzw. dessen Aufnahme und der Entwicklung von Hypertension und kardiovaskulärer Morbidität beim Menschen hin. So demonstriert Schroeder eine signifikante Korrelation zwischen höheren Härtegraden des Trinkwassers, also dem Gehalt von Magnesium sowie Kalzium, und einer erniedrigten Prävalenz der hypertensiven, kardiovaskulären Mortalität [SCHROEDER 1966]. Kesteloot postuliert, dass Magnesium der protektive Faktor im Trinkwasser sein könnte, der für die negative Korrelation von Wasserhärte und kardiovaskulärer Morbidität verantwortlich sei [KESTELOOT 1984]. Allerdings konnte eine von ihm in der Bevölkerung von Korea angefertigte Untersuchung diese Hypothese nicht bestätigen [KESTELOOT 1984].

In einer prospektiven Studie an fast 60000 amerikanischen Krankenschwestern werden über 60 mögliche, konsumierte Nahrungsmittel sowie das Risiko der

Probandinnen, einen Hypertonus zu entwickeln, untersucht [WITTEMAN ET AL. 1989]. Lediglich für das aufgenommene Magnesium und Kalzium wird eine negative Korrelation mit dem Risiko der Entwicklung einer Hypertonie festgestellt [WITTEMAN ET AL. 1989]. Diese signifikante, negative Korrelation wird in der in China durchgeführten Yi - Bevölkerungsstudie bestätigt [HE ET AL. 1991]. Auch Joffres und Mitarbeiter zeigen eine enge Beziehung von Magnesium mit dem arteriellen Blutdruck ihrer untersuchten Personen [JOFFRES ET AL. 1987]. Erniedrigte Inzidenzen eines Hypertonus sind auch bei Vegetariern, deren Ernährung reich an Magnesium ist, bekannt [ALTURA UND ALTURA 1996].

Epidemiologisch werden somit Hinweise auf einen möglichen Beitrag von Magnesium in der Entwicklung einer Hypertonie gefunden. Interventionelle Studien erbringen kontroverse Ergebnisse. Weder Cappuccio und Mitarbeiter noch die Arbeitsgruppe um Ferrara stellen durch das mit der Nahrung aufgenommene Magnesium eine signifikante Beeinflussung des Blutdrucks im Vergleich zur Placebogabe fest [CAPPUCCIO ET AL. 1985; FERRARA ET AL. 1992]. In einer weiteren, über 4 Wochen durchgeführten Studie erhalten 21 Männer mit milder bis moderater essentieller Hypertonie täglich ein Gramm Magnesium verabreicht. Signifikante Senkungen des Blutdrucks können daraufhin beobachtet werden [MOTOYAMA ET AL. 1989]. Ähnliche Ergebnisse erzielen Widman und Mitarbeiter [WIDMAN ET AL. 1993]. Sie ermitteln in ihrer doppel - blinden, placebo - kontrollierten, randomisierten Cross - over Studie über 21 Wochen mit 3 - wöchentlich steigenden, oralen Dosen, entweder von Magnesium (15 bis 40mmol Magnesium/d) oder Placebo, ohne Nebenwirkungen wie Diarrhöe oder Änderungen des Körpergewichts zu beobachten, eine signifikante, dosisabhängige Senkung sowohl des diastolischen als auch des systolischen Blutdrucks nach oraler Einnahme von Magnesium [WIDMAN ET AL. 1993].

In der Studie der „Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group“ testen die Autoren die Effizienz von nichtpharmakologischen Interventionsmaßnahmen bei Personen mit hoch normalem Blutdruck [TOHP COLLABORATIVE RESEARCH GROUP 1992]. In der über 6 Monate laufenden Studie mit

227 Männern und Frauen, deren Ernährung mit 360mg Magnesium pro Tag angereichert wurde, ergeben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede des Verhaltens der Blutdruckwerte im Vergleich zur Placebogruppe [TOHP COLLABORATIVE RESEARCH GROUP 1992]. Hier muss jedoch angeführt werden, dass die untersuchten Probanden diastolische Drücke zwischen 80 und 89 mmHg aufwiesen, die nach der Definition von Hypertonie der WHO noch zum, wenn auch erhöhten, dennoch normalen Bereich zu zählen sind [WHO 1999]. Daher müssen die in dieser Studie erzielten Ergebnisse kritisch bewertet werden. In bisherigen Untersuchungen wurde die blutdrucksenkende Wirkung von Magnesium nur bei einer manifesten Hypertonie, also zu einem Zeitpunkt, bei dem der Magnesium-Haushalt der Patienten bereits potentiell pathologisch sein musste, beobachtet.

Auch Lind und Mitarbeiter untersuchen 71 Personen mit hochnormalen Blutdrücken oder milder Hypertonie in einem 6- monatigen Versuch auf Veränderungen ihres Blutdrucks durch die tägliche Einnahme von 15 mmol Magnesium pro Tag [LIND ET AL. 1991]. Es ergibt sich kein signifikanter hypotensiver Effekt durch Magnesium [LIND ET AL. 1991]; ähnlich dem Ergebnis der TOHP Collaborative Research Group Studie [TOHP COLLABORATIVE RESEARCH GROUP 1992]. Jedoch werden auf individueller Ebene hypotensive Wirkungen bei solchen Patienten gefunden, die vor Beginn der exogenen Magnesium- Zufuhr niedrige Magnesium- Ausscheidungen im Urin aufwiesen, welche sich nach Magnesium- Gabe, zusammen mit den Magnesium- Konzentrationen im Serum, erhöhten. Dieses repräsentiert möglicherweise ein Magnesium- Defizit oder eine erniedrigte Magnesium- Aufnahme [LIND ET AL. 1991]. Tendenziell stehen in dieser Studie also die Änderungen des diastolischen Blutdrucks mit den Magnesium- Spiegeln im Serum in Zusammenhang [LIND ET AL. 1991].

Dyckner und Wester studieren den Effekt von oralen Magnesium- Gaben auf Patienten, die bereits seit Jahren Diuretika gegen Hypertonie oder Herzinsuffizienz erhielten [DYCKNER UND WESTER 1983]. Sie können signifikante Erniedrigungen des Blutdrucks dieser Langzeit - Patienten im Vergleich zu fehlenden Veränderungen des Blutdrucks in der Kontrollgruppe, welche kein zusätzliches Magnesium bekommt,

erreichen. Sie ziehen den Schluss, die diuretische Therapie könne zu einer defizitären Magnesium- Situation des Organismus geführt haben, die durch Magnesium- Gaben ausgeglichen werden kann und ohne zugrunde liegende Magnesium- Metabolisierungsstörung so in einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks mündet [DYCKNER UND WESTER 1983]. Eine Bestätigung erniedrigter Magnesium- Konzentrationen während einer diuretischen Therapie erbringt eine Studie mittels Muskelbiopsien an diuretisch anbehandelten Patienten [DØRUP ET AL. 1988].

Tillmann und Semple untersuchen den Magnesium- Metabolismus in 38 unbehandelten, essentiellen Hypertonikern und vergleichen diesen mit einer gesunden Kontrollgruppe [TILLMAN UND SEMPLE 1988]. Trotz ähnlicher Magnesium- Spiegel im Serum werden signifikante Unterschiede in der Magnesium- Ausscheidung mit dem Urin beobachtet. Diese Magnesium- Exkretion zeigt eine negative Korrelation mit dem Blutdruck in allen untersuchten Patienten, die von den beiden Autoren nicht nur durch Differenzen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumen erklärt werden kann [TILLMAN UND SEMPLE 1988].

Die sich darstellenden Zusammenhänge einer möglichen Beziehung zwischen Magnesium und der Manifestation einer Hypertonie können nur inkonstant durch interventionelle Studien bestätigt werden. Es lässt sich nachvollziehen, dass in der inhomogenen Gruppe der essentiellen Hypertoniker nur bestimmte hypertensive Patienten oder Untergruppen auf die Gabe von Magnesium mit einer Senkung des Blutdrucks reagieren und eine Störung des Magnesium- Haushalts eine Rolle in der Pathogenese der Hypertension spielen könnte.

Messungen des Magnesium- Status sowie der Versuch eines Nachweises von Korrelationen zwischen Magnesium- Konzentrationen und der Höhe des Blutdrucks in hypertensiven Patienten werden von verschiedenen Forschergruppen durchgeführt. In einer klinischen Studie mit 73 zufällig ausgewählten Männern und Frauen, die keine den Magnesium- Metabolismus beeinflussenden Pharmaka einnehmen, sehen Petersen und Mitarbeiter eine inverse Korrelation zwischen Serum- Magnesium- Konzentration und der Höhe des Blutdrucks [PETERSEN ET AL. 1977]. Kjeldsen et al.

finden in ihrer Studie an zehn, medikamentös nicht eingestellten, essentiellen Hypertonikern erhöhte intraerythrozytäre Magnesium- Konzentrationen, die positiv und signifikant mit den Blutdrücken korrelieren [KJELDSEN ET AL. 1990].

Touyz und Mitarbeiter publizieren eine Studie, welche die Relationen zwischen Serum- und intraerythrozytären Elektrolyten und dem Blutdruck in einer hypertensiven Studienpopulation im Vergleich mit normotensiven Kontrollen beschreibt [TOUYZ ET AL. 1987]. Die Ergebnisse zeigen neben erniedrigten Kalzium- und Kalium- Konzentrationen eine signifikante Erniedrigung der Magnesium- Konzentrationen im Serum der hypertensiven Patienten. In dieser Studienpopulation korreliert von allen gemessenen Elektrolytkonzentrationen die von Magnesium am stärksten mit dem Blutdruck und es können signifikante, inverse Korrelationen sowohl zwischen den Magnesium- Konzentrationen im Serum als auch den intraerythrozytären Konzentrationen mit dem Blutdruck gefunden werden [TOUYZ ET AL. 1987].

In anderen Untersuchungen an Erythrozyten von hypertensiven Patienten mittels ^{31}P - NMR Spektroskopie werden erniedrigte intrazelluläre Konzentrationen an freiem Magnesium im Vergleich zu Normotonikern ermittelt [RESNICK ET AL. 1984]. Weiterhin können erneut konstante, inverse Korrelationen zwischen den intraerythrozytären Konzentrationen und der Höhe des Blutdrucks für alle eingeschlossenen Patienten beobachtet werden. Bei acht von neunzehn untersuchten Hypertonikern können nach erfolgreicher, therapeutischer Normalisierung ihrer Blutdrücke signifikant erhöhte, intrazelluläre Konzentrationen an freien Magnesium- Ionen in Erythrozyten im Vergleich zu den nicht behandelten Hypertonikern, die zusätzlich nicht von denen der normotensiven Kontrollpatienten zu unterscheiden waren, festgestellt werden [RESNICK ET AL. 1984]. Resnick und Mitarbeiter postulieren eine für sie eindeutige pathophysiologische Beziehung zwischen einem intrazellulären Magnesium- Mangel und essentieller Hypertension [RESNICK ET AL. 1984].

Messungen der intrazellulären, ionalen Magnesium- Konzentrationen in Erythrozyten und in vaskulären, glatten Muskelzellen bei spontan hypertensiven Ratten zeigen signifikante Erniedrigungen im Vergleich zu gleichaltrigen

Kontrollstämmen [MATUURA ET AL. 1987; NG ET AL. 1992]. Darüber hinaus stellen Matuura und Mitarbeiter eine negative Korrelation zwischen den gemessenen Magnesium- Ionenkonzentrationen und den Blutdruckwerten bei allen untersuchten Tieren fest [MATUURA ET AL. 1987]. Eine konstante, negative Korrelation zwischen der Magnesium- Ionenkonzentrationen und dem Blutdruck konnte durch Woods und Mitarbeiter wiederum nicht bestätigt werden [WOODS ET AL. 1988].

Experimentelle Studien dokumentieren den Zusammenhang von Veränderungen der Magnesium- Konzentration und dem anatomischen Korrelat des erhöhten, peripheren Widerstands, einem erhöhten vaskulären Tonus. Die Gruppe um Ferrara beschreibt mittels oralen Magnesium- Gaben eine zwar nicht signifikante, jedoch zu bemerkende Erhöhung des Blutflusses in muskulären Arterien des Unterarms, die mit einer Reduktion des peripheren Widerstands einhergeht [FERRARA ET AL. 1992]. In Versuchen an isolierten Aorta - Präparaten von Ratten werden mit der Senkung der extrazellulären, ionalen Magnesium- Konzentration Tonuszunahmen und spontane Kontraktionen der untersuchten Gefäßmuskelzellen festgestellt, während Steigerungen der Magnesium- Konzentration die spontane, mechanische Aktivität inhibieren und zusätzlich auch den basalen Tonus senken [ALTURA UND ALTURA 1981]. Es besteht also eine direkte Abhängigkeit des basalen Tonus und der spontanen, mechanischen Aktivität vaskulärer, glatter Muskelzellen von der Konzentration des freien Magnesium im extrazellulären Milieu dieser Zellen [ALTURA UND ALTURA 1981].

Neben den Daten, die auf eine ätiologische Bedeutung von Magnesium in der Entwicklung einiger Formen der Hypertonie hinweisen, stellen die Ergebnisse von Altura und Mitarbeitern die Beteiligung von Magnesium in der Regulation von Gefäßlumengröße und Gefäßtonus und damit des anatomischen Korrelates des peripheren Widerstands und des Blutdrucks dar. Magnesium kann also glatte, vaskuläre Muskelzellen und damit den vaskulären Tonus, schließlich den Blutdruck beeinflussen. Erniedrigte Magnesium- Konzentrationen werden in hypertensiven Ratten und Menschen beobachtet und führen experimentell zu erhöhten Blutdrücken.

Diesen Daten zufolge könnte eine unzureichende Magnesium- Aufnahme mit der Nahrung und/oder Störungen im Magnesium- Metabolismus zu einem defizitären Magnesium- Status beitragen und in einen erhöhten peripheren Widerstand der Blutgefäße, der charakteristisch für einige Formen hypertensiver Erkrankungen ist, münden.

1.3 Magnesium und Präeklampsie

Das präeklampsische Syndrom oder kurz Präeklampsie ist eine potenziell schwere, schwangerschaftsspezifische, hypertensive Erkrankung. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von wahrscheinlich schwangerschaftsinduzierten Veränderungen in einem komplexen, weitgehend unverstandenen pathophysiologischen Prozess unklarer Ätiologie, welche mehr oder weniger alle Organe und Systeme des Körpers betreffen und nach der Geburt rückläufig sind. Es stellt weltweit einen wichtigen Grund für maternale und fetale Mortalität dar [LENFANT ET AL. 1990; LYALL UND GREER 1994].

In der dritten Welt gehört die Präeklampsie mit zu den häufigsten maternalen Todesursachen [ROYSTON UND ARMSTRONG 1989]. In einer Erhebung zwischen 1980 und 1985 zählten Präeklampsie und andere hypertensive Erkrankungen der Schwangerschaft zu den fünf häufigsten Ursachen maternaler Mortalität in den USA [ROCHAT ET AL. 1988]. In Europa sind derzeit ungefähr 2% aller Schwangerschaften, in den USA ungefähr 5% durch eine Präeklampsie verkompliziert [SAFTLAS ET AL. 1990; SKAJAA 1996].

Hypertonie und Proteinurie sowie Ödeme sind die hervorragenden Symptome, mit denen das mütterliche Syndrom definiert und auch klassifiziert wird [LENFANT ET AL. 1990]. Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg nach der 20. SSW oder Erhöhungen ≥ 30 mmHg systolisch oder ≥ 15 mmHg diastolisch im Vergleich zu vorherigen gemessenen Blutdruckwerten gelten als ausreichendes Kriterium, um eine

Hypertonie in der Schwangerschaft zu diagnostizieren [LENFANT ET AL. 1990; WHO 1999]. Die Proteinurie ist normalerweise ein Spätsymptom, eine Proteinexkretion von $\geq 0,3$ g/l gilt als diagnostisches Kriterium für eine Proteinurie [LENFANT ET AL. 1990]. Des Weiteren können Ödeme, ZNS- Dysfunktionen (z.B. verschwommenes Sehen, starke Kopfschmerzen), Oligurie bis zum akuten Nierenversagen, pulmonale Ödeme, cerebrovaskuläre Insulte beobachtet werden, selten auch schwerwiegende Koagulations- und Leberfunktionsstörungen (HELLP- Syndrom) als Komplikationen auftreten [NORWITZ ET AL. 1999]. Schließlich kann die Erkrankung bis in ihr schwerstes, ein mit Krampfanfällen verbundenes Stadium, Eklampsie, fortschreiten, die vor allem zu zerebralen Hämorrhagien und zum Tod führen kann [LENFANT ET AL. 1990]. Die Präeklampsie zeigt also ein klinisches Spektrum, welches von mild über stark bis in kürzester Zeit potentiell lebensbedrohlich für Mutter und Fetus reichen kann. Betroffene Patientinnen durchlaufen alle Phasen. Jedoch geht diese Progression in den meisten Fällen nie über die milde Form hinaus [LENFANT ET AL. 1990].

Zum heutigen Zeitpunkt der Forschung muss die Präeklampsie immer noch als unheilbar angesehen werden, außer man beendet die Schwangerschaft, mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen für Mutter und Fetus, vorzeitig. Eine Therapie zielt deshalb auf eine Linderung der Symptome und eine baldige Beendigung der Schwangerschaft zum bestmöglichen Zeitpunkt für Mutter und Kind ab [LENFANT ET AL. 1990].

Diverse Autoren haben in jüngster Zeit den Versuch unternommen, Risikofaktoren des präeklampsischen Syndroms zu bestimmen oder mit der Erkrankung in Verbindung zu bringen [KLONOFF-COHEN ET AL. 1996; MITTENDORF ET AL. 1996]. Doch immer noch ist die Präeklampsie durch die Unvorhersagbarkeit eine kritische Erkrankung sowohl was den Ausbruch, als auch das Fortschreiten der Krankheit betrifft, wodurch eine Prävention unmöglich erscheint. Da sich die Prävention gegen andere maternale Todesursachen (z.B. Infektionen, Hämorrhagien u.a.) effektiver gestaltet, wird Duley's Ansicht zufolge, insbesondere die Präeklampsie ein Problem mit relativ wachsender Bedeutung in der Zukunft sein [DULEY 1992].

Visser und Wallenburg beschreiben die Hämodynamik in unbehandelten, präeklampsischen Patientinnen anhand ihrer Untersuchungen als mehr oder weniger uniform: Neben einem niedrigen kardialen Index und normalen Füllungsdrücken ist das präeklampsische Syndrom durch einen hohen systemischen, vaskulären Widerstand gekennzeichnet [VISSER UND WALLENBURG 1991]. Die vaskuläre Konstriktion bzw. der Vasospasmus, welcher ein grundlegendes pathophysiologisches Element dieser Störung darstellt, führt zu diesem hohen Widerstand und schließlich zur arteriellen Hypertension [LENFANT ET AL. 1990]. Vasospasmus und assoziierte, vaskuläre Schäden, die kapilläre Leckagen verursachen, führen zusammen mit der lokalen Hypoxie der umgebenden Gewebe vermutlich zu Hämorrhagien, Nekrosen und anderen Endorganschädigungen der schweren Präeklampsie [LENFANT ET AL. 1990].

Die Gruppe um Roberts postuliert eine endotheliale Zelldysfunktion an sich als möglichen Faktor in der Pathogenese der Präeklampsie [ROBERTS ET AL. 1989] wie auch andere Autoren der Meinung sind, dass die vaskuläre, endotheliale Dysfunktion, welche zu einer reduzierten Organperfusion und schließlich zu Organschäden führt, das gemeinsame, pathologische Element einer noch zu klärenden Ätiologie sein könnte [DEKKER UND SIBAI 1998; LYALL UND GREER 1994].

Bereits seit 1918 wird von Volhard zur Behandlung der Präeklampsie Magnesium in Form seiner Salze eingesetzt [VOLHARD 1918]. Lazard beschrieb 1933 seine Erfahrungen nach der Anwendung von Magnesium- Sulfat an 228 präeklampsischen Frauen und entdeckte mit seiner Untersuchung die Sicherheit und Effektivität des Magnesium- Sulfats in der Prävention des Fortschreitens einer Präeklampsie in das eklampsische Stadium [LAZARD 1933]. In der Gegenwart haben mittlerweile zahlreiche randomisierte, klinische Studien die Wirksamkeit und Überlegenheit von Magnesium auch gegenüber herkömmlichen und sonst üblichen Medikamenten wie Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin oder Diazepam) in der Prävention der Eklampsie in präeklampsischen Patientinnen belegt [ABI-SAID ET AL. 1997; ECLAMPSIA TRIAL COLLABORATIVE GROUP 1995; LUCAS ET AL. 1995].

Auf der Basis der therapeutischen Effekte von Magnesium und seiner bekannten, vasodilatierenden Wirkungen wird vermutet, dass Änderungen oder Störungen im Magnesium- Metabolismus der Zelle aufgrund oder mit der Folge eines Defizits im Magnesium- Status zur Entwicklung der Vasokonstriktion in der Präeklampsie beitragen und eine Rolle in der Pathogenese dieser hypertensiven Erkrankung der Schwangerschaft spielen könnten [ALTURA ET AL. 1983; SEELIG 1980].

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 25 gesunden Frauen, 22 gesunden Schwangeren und 20 an Präeklampsie erkrankten Schwangeren.

Die erhobenen klinischen Daten sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Klinische Daten der 25 gesunden Frauen, der 22 gesunden schwangeren Frauen und der 20 präeklampsisch erkrankten Frauen bei Geburtsbeginn.

	gesunde Frauen	gesunde Schwangere	präeklamps. Schwangere
Alter (Jahre)	26,9 ± 6,6	28,7 ± 5,1	27,5 ± 6,3
Anzahl an Geburten	0	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,8
Gewicht (kg)	57,3 ± 9,1	60,3 ± 8,7	64,3 ± 7,4
Blutdruck (mmHg)			
systolisch	121,3 ± 4,4	125,1 ± 7,7	158,6 ± 9,5
diastolisch	79,4 ± 3,7	80,1 ± 4,4	98,8 ± 6,3
Proteinausscheidung (g/d)	0,08 ± 0,03	0,12 ± 0,05	1,39 ± 0,75
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,80 ± 0,04	0,82 ± 0,07	0,86 ± 0,08
Serum Na ⁺ (mmol/l)	142 ± 5	142 ± 4	140 ± 5
Serum K ⁺ (mmol/l)	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,4
vorbestehende Nierenerkrankung	0	2	3
Dauer der Schwangerschaft (Wochen)	0	33,6 ± 2,2	34,9 ± 2,0

Klinische Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung vom Mittelwert.

In die Studiengruppe der an einer Präeklampsie erkrankten Schwangeren konnten 20 Schwangere aufgenommen werden. Die Diagnose einer Präeklampsie wurde anhand eines absoluten Blutdrucks von ≥ 140 / ≥ 90 mmHg oder einem Anstieg im systolischen Blutdruck von ≥ 30 mmHg oder diastolisch von ≥ 15 mmHg bei mindestens zwei unabhängigen Messungen und einer Proteinausscheidung im Urin von $\geq 0,3$ g/l gestellt [LENFANT ET AL. 1990; WHO 1999].

In die beiden Vergleichsgruppen wurden zum einen 22 gesunde Schwangere mit vergleichbarer Schwangerschaftsdauer, die bis zu dem Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie weder anamnestisch noch klinisch einen Hinweis auf eine präeklampsische Erkrankung nach den oben genannten Kriterien erkennen ließen, aufgenommen. In die andere Gruppe wurden 25 gesunde Frauen aufgenommen, die bis zum Zeitpunkt der Studie weder anamnestisch noch klinisch einen Hinweis auf eine Schwangerschaft oder eine Erkrankung erkennen ließen.

2.2 Material

2.2.1 Reagenzien:

Firma Merck, Darmstadt:

Magnesium- Standardlösungen (Seronorm Charge Nr. 176; Pathonorm H Charge Nr. 21; Pathonorm L Charge Nr. 20), Natriumchlorid, Di- Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat.

Firma Bernd Kraft, Duisburg:

1M Salzsäure, 1M Natronlauge.

Firma Baker Chemicals, Deventer, Holland:

Ortho- Phosphorsäure (85%).

Firma Carl Roth, Karlsruhe:

Ethanol abs. (95%).

Firma Serva, Deisenhofen:

Serva Blue G- 250 brillant (Coomassie Blau).

Firma Sigma Chemicals Co., St. Louis, USA:

Rinderserumalbumin – Standardlösung A7906.

Firma Sigma- Chemie, Deisenhofen:

(Ionen-) Austauscherharz Chelex.

2.2.2 Lösungen:

Erythrozytenmembranpräparation:

Phosphatgepufferte Salzlösung:

150 mmol/l NaCl, 5 mmol/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Die Einstellung auf pH 8,0 erfolgte mit 1M HCl und 1M NaOH.

Hämolyselösung:

5 mmol/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Die Einstellung auf pH 8,0 erfolgte mit 1M HCl und 1M NaOH.

Farbstofflösung:

40 mg Serva Blue G- 250 brillant, 23,4 ml Ethanol abs., 53,9 ml Ortho-Phosphorsäure 85%, ad 1000 ml Aqua dest..

Proteinbestimmung:

Bradford – Puffer:

8,0 g NaCl, 1,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 1\text{H}_2\text{O}$. Die Einstellung auf pH 7,2 erfolgte mit 1M NaOH.

Protein – Stammlösung:

50 mg Rinderserumalbumin und 50 ml Puffer. Durch Verdünnung dieser Lösung mit dem Puffer von 1:10 wurde eine Proteinkonzentration der Stammlösung von $c = 10$ mg/dl erreicht.

2.2.3 Geräte:

Atomabsorptionsspektroskop (AAS)	Thermo Jarell Ash Video 12, Thermo Jarrell Instrumentation Laboratory, Andover, Mass., USA
Hohlkathodenlampe	Element Magnesium, Cat. No. 87230, Thermo Jarrell Instrumentation Laboratory, Andover, Mass., USA
Laborzentrifuge	3E-1, Sigma Laborzentrifugen, Osterode
Ultrazentrifuge	L8-70M, mit Schwenkbecher- Rotor SW-28, Beckmann Instruments, München
Photometer	PCP 6121, Eppendorf- Gerätebau, Hamburg
Pipetten und Küvetten	Eppendorf, Hamburg

2.3 Methodik

In den Gruppen der gesunden Frauen, der gesunden Schwangeren und der an Präeklampsie erkrankten Patientinnen wurden die plasmatischen und membranären Magnesium- Konzentrationen am Geburtstermin gemessen.

In der Gruppe der präeklampsischen Patientinnen wurden zusätzlich 4 Tage nach Ansetzen der intravenösen Magnesium- Therapie von $1,12 \pm 0,33$ g/die die plasmatischen Magnesium- Konzentrationen bestimmt.

Die Magnesium- Konzentrationen wurden mittels der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) als Referenzmethode bestimmt [BERTRAM 1983; WILLS ET AL. 1986].

2.3.1 Prinzip der Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

Die Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) macht Gebrauch von der Eigenschaft, dass die Atome eines Elementes im Grundzustand elektromagnetische Strahlung eines sehr engen, genau definierten Wellenlängenbereiches absorbieren können. Die Stärke der Absorption hängt dabei von der Anzahl der Atome im Lichtstrahl ab, die ein Maß für die Konzentration des Elementes ist.

Die sich in Lösung befindende Blutprobe wird als feiner Nebel in eine Flamme aspiriert und in einen atomaren Dampf umgewandelt. Die meisten dieser Atome verbleiben zunächst im Grundzustand und sind deshalb fähig, die Strahlung einer bestimmten Wellenlänge zu absorbieren. Die diskrete Strahlung von 285,2 nm wird durch eine Hohlkathodenlampe emittiert. Da generell nur die Atome des zu testenden Elementes, in diesem Fall also Magnesium, diese diskrete Strahlung absorbieren können, ist die Methode zusätzlich zu ihrer Sensitivität sehr spezifisch [WILLS ET AL. 1986]. Die ausgesendete und durch den Dampf geleitete Strahlung wird dann mittels eines Monochromators isoliert und die so erhaltene Resonanzlinie wird durch einen Detektor erfasst. Die Schwächung dieser Resonanzlinie durch die Probe ist ein Maß

für die Konzentration des Elementes in der Probe und ergibt nach Ermittlung einer Eichgeraden mittels Standardkonzentrationen schließlich die Konzentration von Magnesium in der Probe.

2.3.2 Messungen der Magnesium- Konzentrationen im Plasma und in Erythrozytenmembranen

Zwanzig Milliliter heparinisiertes Vollblut wurden den Frauen durch Venenpunktion zum Zeitpunkt der Geburt entnommen und bei ca. 2500 g für 10 Minuten in einer Laborzentrifuge zentrifugiert. Anschließend wurden das Plasma sowie die Restzellen des Überstandes mithilfe einer Wasserstrahlpumpe gründlich und separat entfernt und das Plasma für die Bestimmung der Magnesium- Konzentration aufgefangen. Im so erhaltenen Plasma wurden die Magnesium- Konzentrationen mittels der AAS gemessen.

Richtigkeitskontrollen der AAS- Bestimmungen wurden mithilfe von Eichstandardlösungen mit bekannten Magnesium- Konzentrationen erstellt. Für jede Probe wurde ein Durchschnittswert aus drei Messungen errechnet. Die intra-assay Variabilität lag bei 4,6% in 10 aufeinanderfolgenden Messungen und die interassay Variabilität lag zwischen 4 und 7%.

Die weitere Präparation der Erythrozytenmembranen wurde, wie von Forder und Mitarbeitern beschrieben, durchgeführt [FORDER ET AL. 1985].

Die in der unteren Schicht der obigen Präparation des Vollblutes enthaltenen Erythrozyten wurden anschließend dreimal durch Zentrifugation und Sedimentation in einer Ultrazentrifuge mit Schwenkbecher- Rotor bei etwa 2300 g für 10 Minuten und Resuspension des erhaltenen Erythrozytenklumpens in 5 Volumenanteilen (etwa 10ml) phosphatgepufferter Salzlösung (pH 8,0) gewaschen. Der entstandene 'buffy coat' sowie Plasma wurden jedesmal vorsichtig von der Oberfläche des Erythrozytenklumpens mittels der Wasserstrahlpumpe abgesaugt und verworfen. Durch anschließendes schnelles und vollständiges Vermischen von etwa 1ml so

konzentrierten Erythrozyten mit dem 40fachen Volumen an Natriumphosphatlösung bei pH 8,0 wurde die Hämolyse initiiert.

Die hämolysierten Erythrozyten wurden dann bei 22000 g für 10 Minuten in einer Ultrazentrifuge zentrifugiert und verklumpten. Der Überstand wurde vorsichtig abpipettiert. Nach zwei weiteren, identischen Waschzyklen konnte ein cremig - weißes Sediment aus morphologisch intakten Erythrozytenmembranen gewonnen werden [FORDER ET AL. 1985]. Das Sediment aus Erythrozytenmembranen wurde dann in einem Milliliter bidestillierten Wassers gelöst, dessen Magnesium-Konzentration zuvor durch die Behandlung mit einem Austauscherharz zur Entfernung zweiwertiger Ionen reduziert worden war. Der Magnesium- Gehalt in den Erythrozytenmembranen wurde dann mittels AAS direkt gemessen.

Als Bezugsgröße für den membranösen Magnesium- Gehalt wurde das membranöse Protein gewählt, das photometrisch nach der Methode von Bradford bestimmt wurde [BRADFORD 1976].

2.3.3 Proteinbestimmung nach Bradford

Zur Messung des Proteingehaltes wurde Coomassie - Blau in Übereinstimmung mit der Methode nach Bradford benutzt [BRADFORD 1976].

Die Bindung des Farbstoffes an Proteine erzeugt eine Verschiebung des Extinktionsmaximums des Farbstoffes von 465 auf 595 nm und es ist die Absorptionzunahme bei 595 nm, die photometrisch gemessen wird. Der Bindungsprozess des Farbstoffes ist nach etwa zwei Minuten abgeschlossen und ca. eine Stunde stabil [BRADFORD 1976].

Aus der Protein- Stammlösung aus Rinderserumalbumin und Puffer wurden mittels entsprechender Verdünnungen Lösungen mit unterschiedlichen Proteinkonzentrationen hergestellt, die nach Mischung mit der Farbstofflösung und anschließender Extinktionsmessung am Eppendorf- Photometer Punkte für eine Eichgerade ergaben. Das Gewicht der Proteine wurde gegen die korrespondierenden

Extinktionen aufgezeichnet. Die unterschiedlichen Proteinkonzentrationen waren 10,0 mg/dl, 7,5 mg/dl, 6,0 mg/dl, 5,0 mg/dl, 2,5 mg/dl, 2,0 mg/dl, 1,0 mg/dl und 0,5 mg/dl.

Nach tausendfacher Verdünnung der oben erhaltenen, konzentrierten Erythrozytenmembransuspension mit dem von Bradford benutzten Puffer, wurden die Extinktionen der Proben photometrisch am Eppendorf- Photometer gemessen. Mithilfe der vorher an der Stammlösung erstellten Eichgerade und anschließender Rückrechnung der Verdünnung war es nun möglich, die Proteingehalte der Erythrozytenmembranen zu bestimmen.

Schließlich wurde der Magnesium- Gehalt auf den Protein- Gehalt der Membranen bezogen. So wurde eine Darstellung der Magnesium- Konzentration mit Bezug auf den membranären Proteingehalt erreicht, die eine Unabhängigkeit von Volumen oder Masse der Erythrozytenmembranen und eine Vergleichbarkeit zwischen Geweben schafft [ELIN 1987].

2.4 Statistik

Die Ergebnisse der Messreihen wurden als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung vom Mittelwert dargestellt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels ANOVA durch den Bonferroni- post hoc Tests.

Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Die Daten sind in der Form arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung vom Mittelwert (s.d.) dargestellt.

3.1 Patientinnenkollektiv

Der systolische bzw. diastolische Blutdruck und die Proteinausscheidung der präeklampsischen Patientinnen lagen bei $158,6 \pm 9,5$ mmHg bzw. $98,8 \pm 6,3$ mmHg und bei $1,39 \pm 0,75$ g/die und waren damit im Vergleich mit den gemessenen Werten in der Gruppe der gesunden Schwangeren und gesunden, nichtschwangeren Frauen signifikant erhöht.

Auszug aus Tabelle 1: Klinische Daten der 25 gesunden, nichtschwangeren Frauen, der 22 gesunden, schwangeren Frauen und der 20 an Präeklampsie erkrankten Frauen bei Geburtsbeginn.

	gesunde Frauen	gesunde Schwangere	präeklamps. Schwangere
Blutdruck (mmHg)			
systolisch	$121,3 \pm 4,4$	$125,1 \pm 7,7$	$158,6 \pm 9,5^*$
diastolisch	$79,4 \pm 3,7$	$80,1 \pm 4,4$	$98,8 \pm 6,3^*$
Proteinausscheidung (g/d)	$0,08 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,05$	$1,39 \pm 0,75^*$

Klinische Daten sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung vom Mittelwert.

* : $p < 0,01$ im Vergleich mit gesunden schwangeren und gesunden Frauen.

Sowohl in Alter, Gewicht und Gestationswoche, als auch in den anderen klinischen Parametern (Kreatinin im Serum sowie Natrium- und Kalium- Konzentration im

Serum) wiesen die untersuchten Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

3.2 Magnesium- Konzentrationen im Plasma

Die Bestimmung der Magnesium- Konzentrationen im Plasma erbrachte in der Gruppe der gesunden Frauen $0,93 \pm 0,06$ mmol Magnesium/l Plasma, in der Gruppe der gesunden, schwangeren Frauen $0,63 \pm 0,11$ mmol/l und in den an Präeklampsie erkrankten Schwangeren $0,70 \pm 0,12$ mmol/l.

Der Vergleich der Magnesium- Konzentrationen in der Gruppe der gesunden, schwangeren Frauen mit denen der gesunden, nichtschwangeren Frauen ergab eine signifikante Erniedrigung der Plasmakonzentration von Magnesium ($p < 0,0001$) in der Gruppe der gesunden, schwangeren Frauen.

Im Plasma der an Präeklampsie erkrankten, schwangeren Frauen war die Magnesium- Konzentration signifikant niedriger, als die in der Gruppe der gesunden, nichtschwangeren Frauen bestimmten Konzentration ($p < 0,0001$).

Die Konzentrationsunterschiede von Magnesium im Plasma zwischen gesunden Schwangeren und präeklampsischen Schwangeren waren hingegen nicht signifikant verschieden.

Nach der intravenösen Behandlung mit Magnesium von $1,12 \pm 0,33$ g/die über 4 Tage konnte ein signifikanter Anstieg ($p < 0,0001$) der plasmatischen Magnesium- Konzentration in der Gruppe der präeklampsischen Frauen auf $0,88 \pm 0,18$ mmol/l, im Vergleich zu den vor der Behandlung in dieser Gruppe ermittelten Werte, beobachtet werden.

3.3 Magnesium- Konzentrationen in Erythrozytenmembranen

In der Abbildung 1 sind die Magnesium- Konzentrationen in den untersuchten Erythrozytenmembranen in der Gruppe der gesunden, nichtschwangeren Frauen ($0,55 \pm 0,13$ mmol Magnesium/g membranäres Protein), der gesunden, schwangeren Frauen ($0,52 \pm 0,08$ mmol Magnesium/g membranäres Protein) und der an Präeklampsie erkrankten Schwangeren ($0,28 \pm 0,09$ mmol Magnesium/g membranäres Protein) abgebildet.

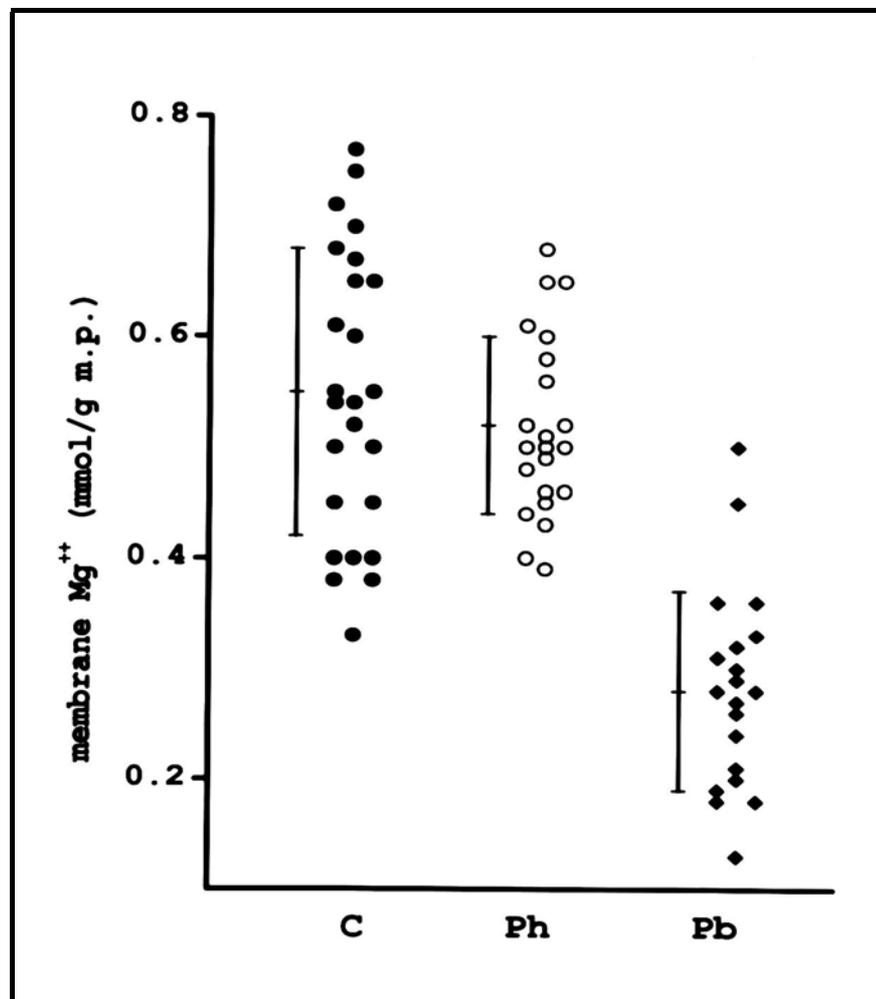


Abbildung 1: Magnesium- Konzentrationen erythrozytärer Zellmembranen in gesunden, nichtschwangeren Frauen (C), gesunden Schwangeren (Ph) und präeklaptischen Schwangeren (Pb, $p < 0,001$ verglichen mit gesunden, nichtschwangeren Frauen und gesunden Schwangeren). Die Konzentrationen sind angegeben als arithmetischer Mittelwert \pm s.d.

Kein signifikanter Unterschied der membranären Konzentration von Magnesium konnte zwischen den Gruppen der gesunden, nichtschwangeren Frauen und der gesunden, schwangeren Frauen festgestellt werden.

In der Gruppe der an Präeklampsie erkrankten Schwangeren wurden Magnesium-Konzentrationen in den Membranen gemessen, die signifikante Erniedrigungen verglichen sowohl mit den Magnesium-Konzentrationen in den Erythrozytenmembranen gesunder, nichtschwangerer Frauen ($p < 0,001$) als auch denen gesunder, schwangerer Frauen ($p < 0,001$) darstellen.

3.4 Korrelation der Magnesium- Konzentrationen mit den Blutdruckwerten

Sowohl in der Gruppe der normotensiven Frauen als auch in der Gruppe der präeklampsischen Frauen konnten keine signifikanten Korrelationen sowohl zwischen den Blutdruck - Werten und der Konzentration von Magnesium im Plasma ($r = -0,16$ bzw. $-0,10$) als auch zwischen den Blutdruck - Werten und der Konzentration von Magnesium in den Erythrozytenmembranen ($r = -0,19$ bzw. $-0,11$) beobachtet werden.

4. Diskussion

Bereits seit Anfang des Jahrhunderts wird eine schwere Präeklampsie mit Magnesium behandelt, um das Fortschreiten in das Stadium der Eklampsie zu vermeiden [VOLHARD 1918]. Die Ätiopathogenese der Präeklampsie blieb dabei bisher noch weitestgehend unklar.

Erniedrigte zelluläre Konzentrationen an Magnesium scheinen jedoch in die Pathogenese der Präeklampsie involviert zu sein. Noch ist allerdings die Feststellung eines Magnesium- Defizits in der Präeklampsie nicht ausreichend verifiziert, da zwar einige Daten über Magnesium- Konzentrationen im Plasma, aber nur wenige über Konzentrationen in anderen Geweben verfügbar sind.

Um die Veränderungen im Magnesium- Metabolismus präeklampsisch erkrankter Schwangerer und gesunder Schwangerer zu untersuchen, wurden in dieser Arbeit die plasmatischen und membranären Magnesium- Konzentrationen nahe des Geburtstermins bestimmt und mit denen gesunder, nichtschwangerer Frauen verglichen. Im weiteren werden zudem potentielle Mechanismen einer durch erniedrigte Magnesium- Konzentrationen induzierten Vasokonstriktion diskutiert.

Die zu untersuchende Stichprobe bestand aus 20 präeklampsischen Schwangeren, 22 gesunden Schwangeren und 25 gesunden, nichtschwangeren Frauen, bei denen die Magnesium- Konzentrationen im Plasma und in den Zellmembranen der Erythrozyten nahe des Geburtstermins bestimmt wurden. Der Blutdruck und die Proteinausscheidung der präeklampsischen Patientinnen waren im Vergleich mit den gemessenen Werten in der Gruppe der gesunden, schwangeren und gesunden, nichtschwangeren Frauen signifikant erhöht. Sowohl in Alter, Gewicht und Gestationswoche, als auch in den anderen klinischen Parametern (Kreatinin im

Serum sowie Natrium- und Kalium- Konzentration im Serum) wiesen die untersuchten Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Die Magnesium- Konzentrationen im Plasma und in den Zellmembranen der Erythrozyten wurden mittels der Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt [BERTRAM 1983]. Die AAS stellt die Referenzmethode zur Messung der Magnesium- Konzentration im Organismus dar und bietet unter geeigneten Bedingungen unübertroffene Vorteile, was die Sensitivität, Selektivität und die Reproduktivität der Ergebnisse angeht [ROMANI UND SCARPA 1992; WILLS ET AL. 1986].

Magnesium ist im menschlichen Organismus ein bedeutendes Kation und als essentieller Kofaktor vieler Zellfunktionen wird es unter anderem benötigt für enzymatische Reaktionen und transmembranäre Ionenbewegungen [FLATMAN 1984/1991; GÜNTHER 1981]. Altura und Altura zufolge hat es zudem Bedeutung bei der Beeinflussung oder Kontrolle des vasomotorischen Tonus und der vaskulären Reaktivität [ALTURA UND ALTURA 1981]. Quamme postuliert mit seinen Mitarbeitern, Magnesium könnte physiologische Prozesse regulieren [QUAMME ET AL. 1993] und nach Walker könnte Magnesium sogar der wesentliche Regulator und Koordinator der Zellaktivitäten sein [WALKER 1986].

Die Beziehungen zwischen plasmatischer, membranärer und intrazellulärer totaler sowie ionisierter Magnesium- Konzentration sind ebenso wenig geklärt, wie es die Regulation der Konzentration von freien Magnesium- Ionen und der Konzentrationsunterschiede von Magnesium innerhalb der Zelle ist. Das im Skelett, als größtes Magnesium- Reservoir, gespeicherte Magnesium dient zur Erhaltung der extrazellulären Magnesiumkonzentration und steht scheinbar mit dem plasmatischen Magnesium in einem Gleichgewicht [AIKAWA 1981]. Dyckner und Mitarbeitern gelang es anhand von perkutanen Muskelbiopsien nicht, eine Beziehung zwischen extrazellulären und intrazellulären Elektrolytkonzentrationen zu finden [DYCKNER ET AL. 1988], doch konnten andere Forschergruppen in verschiedenen Zellarten eine positive Korrelation zwischen der intrazellulären Konzentration von Magnesium- Ionen und der totalen Magnesium- Konzentration im Serum nachweisen [RESNICK ET

AL. 1984; ZHANG ET AL. 1992A]. Somit könnte die totale Magnesium- Konzentration im Serum, wie auch der intrazelluläre Magnesium- Spiegel [FUJISE ET AL. 1991; MOTOYAMA ET AL. 1989], indirekt die intrazelluläre Konzentration an biologisch wirksamem, ionisierten Mg^{2+} repräsentieren. Man geht außerdem davon aus, eine Hypomagnesiämie mit einem Magnesium- Mangel des Organismus gleichzusetzen [MORDES UND WACKER 1978; WHANG 1987]. Somit besteht eine Methode zur Erkennung eines pathologischen Magnesium- Status in der Messung der Magnesium- Konzentration im Serum [REINHART 1991; ROMANI UND SCARPA 1992]. Allerdings erwähnen Wacker und Parisi eine mögliche Dissoziation zwischen den Serum- und zellulären Magnesium- Konzentrationen [WACKER UND PARISI 1968].

In dieser Studie wurden zunächst die plasmatischen Konzentrationen von Magnesium in allen Gruppen bestimmt. Die ermittelten Magnesium- Plasmakonzentrationen in der Gruppe der präeklampsischen Frauen ($0,70 \pm 0,12$ mmol/l) und auch die in der gesunden, schwangerer Frauen ($0,63 \pm 0,11$ mmol/l) lagen unter dem von Seelig und Berger mit $0,9$ mmol/l (im Bereich von $0,75 - 1,0$ mmol/l) bzw. von Durlach mit $0,88 \pm 0,005$ mmol/l angegebenen, physiologischen Konzentrationsbereich für Magnesium im Blut [DURLACH 1988; SEELIG UND BERGER 1974]. Die ermittelten Magnesium- Plasmakonzentrationen in der Gruppe der gesunden, nichtschwangeren Frauen ($0,93 \pm 0,06$ mmol/l) befanden sich dagegen in diesem, als physiologisch angegebenen Bereich.

Die Magnesium- Konzentration im Plasma der untersuchten gesunden, schwangeren Frauen ($0,63 \pm 0,11$ mmol/l) war im Vergleich zu der Konzentration der gesunden, nichtschwangeren Frauen ($0,93 \pm 0,06$ mmol/l) signifikant erniedrigt ($p < 0,0001$). Ebenso war die Plasmakonzentration von Magnesium der präeklampsischen Patientinnen ($0,70 \pm 0,12$ mmol/l) im Vergleich mit der gesunden, nichtschwangerer Frauen signifikant niedriger ($p < 0,0001$). Die Konzentrationsunterschiede von Magnesium im Plasma zwischen gesunden Schwangeren und präeklampsischen Schwangeren ($0,63 \pm 0,11$ mmol/l vs. $0,70 \pm 0,12$ mmol/l) unterschieden sich hingegen nicht signifikant.

Bereits 1957 erarbeitete Hall gesenkte Plasmakonzentrationen von Magnesium in präeklampsischen Schwangeren [HALL 1957]. Die Feststellung erniedrigter Magnesium- Konzentrationen im Plasma präeklampsischer und gesunder, schwangerer Frauen im Vergleich zu gesunden, nichtschwangeren Frauen deckt sich mit denen anderer Autoren [RYZEN ET AL. 1987; STANDLEY ET AL. 1997]. Achari und Mitarbeiter stellten eine Hypomagnesiämie im erkrankten, schwangeren Organismus bei Untersuchungen im fortgeschrittenen, eklampsischen Erkrankungsstadium fest [ACHARI ET AL. 1961]. Die Serumkonzentration von Magnesium im Vergleich zu gesunden Schwangeren war in diesen Patientinnen signifikant erniedrigt. Sie schlossen daraus, dass somit auch bei präeklampsischen Patientinnen eine Senkung der Magnesium- Konzentration im Serum vorliegen müsse [ACHARI ET AL. 1961].

In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Magnesium- Konzentrationsunterschiede zwischen gesunden Schwangeren und präeklampsischen Schwangeren im Plasma eruiert werden. Die Plasmakonzentrationen waren jedoch jeweils signifikant erniedrigt im Vergleich mit der Magnesium- Konzentration im Plasma gesunder, nichtschwangerer Frauen.

In einer gesunden Schwangerschaft könnte man die erniedrigten Magnesium- Konzentrationen noch mit der physiologischen Hämodilution erklären, obwohl Seelig auch nach Korrektur dieses Faktors von einer erniedrigten Konzentration an Magnesium im Serum ausgeht [SEELIG 1980]. Doch muß bei präeklampsischen Schwangerschaften eher von einem reduzierten Plasmavolumen ausgegangen werden, welches die gemessenen Magnesium- Konzentrationen erhöht erscheinen lassen sollte [HAYS ET AL. 1985].

Betrachtet man des Weiteren einige schwangerschaftsspezifische Veränderungen, so lässt dies den Schluss zu, dass speziell in der Schwangerschaft die Magnesium- Bedürfnisse des sich verändernden, weiblichen Organismus deutlich zunehmen. Viele Organe (z.B. Uterus, Brustdrüsengewebe, rote Zellreihe u.a.) benötigen zur Gewebe- und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

vermehrt Magnesium und es kommt zu einer Konsumierung mütterlicher Mineralien durch das wachsende, fetale Skelett [STANDLEY ET AL. 1997].

Den erhöhten energetischen Anforderungen an die Nahrung während einer Schwangerschaft kann leicht nachgekommen werden. Ob jedoch diese gesteigerte oder geänderte Nahrungsaufnahme auch die qualitativ deutlich gesteigerten Bedürfnisse des schwangeren Organismus nach Magnesium erfüllen kann, ist in Frage zu stellen.

Eine Studie in den USA an Frauen der Mittelschicht fand heraus, dass die Probandinnen bereits im Alltag durch ihre selbstgewählte Ernährung weniger als die täglich empfohlene Menge an Magnesium zu sich nahmen [MORGAN ET AL. 1985]. Drohende Magnesium- Mangelzustände können durch Kompensationsmechanismen wie Verlängerung der intestinalen Transitzeit [LANDIN ET AL. 1979] und die Steigerung der intestinalen Resorption [GRAHAM ET AL. 1960], zusammen mit einer Mobilisierung von Magnesium aus den Magnesium- Speicherkompartimenten unter normalen Umständen noch kompensiert werden. In der Niere, welches das Hauptausscheidungsorgan für Magnesium darstellt [QUAMME UND DIRKS 1986], wurde während einer Schwangerschaft jedoch eine Steigerung der renalen Magnesium- Clearance festgestellt. Diese könnte wiederum zu einer Dekompensation des Systems und im Verlauf der Schwangerschaft zu einem Magnesium- Defizit führen [HYTTEN 1976].

Insgesamt sind Frauen in einer Schwangerschaft prädestiniert, einen Magnesium- Mangelzustand, verbunden mit einer Abnahme der Magnesium- Konzentration in den Körperflüssigkeiten und verschiedenen Geweben, zu entwickeln [SPÄTLING ET AL. 1989]. Stärkere und frühzeitigere Abnahmen der Magnesium- Konzentration im Plasma mit zunehmender Schwangerschaftsdauer wurden von Standley und Mitarbeitern allerdings in den Schwangerschaften beobachtet, die sich im weiteren Verlauf zu einer Präeklampsie entwickelten [STANDLEY ET AL. 1997].

Aufgrund dieser experimentellen Daten muss zumindestens von erniedrigten Magnesium- Plasmakonzentrationen im schwangeren Organismus, möglicherweise

auch von entleerten Magnesium- Speichern im präeklampsischen Organismus ausgegangen werden. Jedoch ist nur aufgrund der plasmatischen Magnesium- Konzentrationen keine substanzielle Abgrenzung des Magnesium- Status präeklampsischer Schwangerer zu dem gesunder Schwangerer mit ebenfalls erniedrigten Plasmakonzentrationen möglich. Entweder ist beim Nachweis einer Hypomagnesiämie von einem defizitären, pathologischen Magnesium- Status in Schwangeren (also in beiden Gruppen) auszugehen oder die Interpretation ist, wie von Wacker und Parisi angenommen, eventuell eingeschränkt bei ausschließlicher Auswertung von Plasmaproben der schwangeren Organismen [WACKER UND PARISI 1968].

Nur die Bestimmung der Plasmakonzentration von Magnesium kann also, z.B. im Hinblick auf mögliche Volumenschwankungen des Plasmas, nicht ausreichend sein, um den Magnesium- Status von schwangeren Frauen hinreichend zu evaluieren. Außerdem werden Seelig zufolge physiologische Magnesium- Speicher durch die plasmatische Magnesium- Konzentration nicht ausreichend charakterisiert, da das Plasma nur ca. 1% des gesamten Magnesium- Körpergehaltes repräsentiere [SEELIG 1980].

Untersuchungen weiterer Gewebe waren also notwendig, um weiterführende Daten über den präeklampsischen Organismus zu sammeln und differenziertere Aussagen über den Status des Magnesium- Metabolismus von Schwangeren, besonders im Hinblick auf potentielle Unterschiede zu dem Status präeklampsischer Schwangerer, treffen zu können.

In mononukleären Zellen bestimmte die Arbeitsgruppe um Ryzen die Magnesium- Konzentrationen und stellte keine erniedrigten Magnesium- Spiegel in diesen Zellen präeklampsischer Schwangerer fest, obwohl die Magnesium- Konzentrationen im Serum erniedrigt waren [RYZEN ET AL. 1987]. Kisters und Mitarbeiter beschrieben in Erythrozyten von präeklampsischen Schwangeren signifikant erniedrigte, intrazelluläre Konzentrationen von Magnesium im Vergleich mit gesunden Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt [KISTERS ET AL. 1990]. In

gesunden Menschen konnte zudem keine signifikante Korrelation zwischen der Konzentration an Magnesium in mononukleären Blutzellen und der intraerythrozytären Magnesium- Konzentration gefunden werden [ELIN UND HOSSEINI 1985; HOSSEINI ET AL. 1983]. Elin konnte insgesamt in seinen Untersuchungen keine eindeutigen Korrelationen zwischen dem Magnesium- Gehalt in verschiedenen Zellen und den Konzentrationen in verschiedenen Geweben etablieren [ELIN 1987].

Somit bleibt die Erkennung eines Magnesium- Defizits im Organismus schwierig, da es keine einheitliche Meinung über repräsentative Zellen und Gewebe gibt. Außerdem steht zur Zeit noch kein Test zur Verfügung, der sensitiv und valide diesen Zustand feststellen kann [REINHART 1991].

In dieser Studie wurden zusätzlich Messungen in Erythrozytenmembranen, als weitere Möglichkeit den Magnesium- Status eines humanen Organismus darzustellen, vorgenommen. Erythrozyten sind nicht von allen Arbeitsgruppen als Indikator der zellulären Magnesium- Speicher anerkannt [WOODS ET AL. 1988], wurden jedoch in vielen Studien von anderen Forschern als solche benutzt [BOSTON ET AL. 1989]. Es konnte in humanen Erythrozyten eine positive Korrelation zwischen der intrazellulären Konzentration von ionisiertem Magnesium und der Magnesium- Konzentration im Serum nachgewiesen werden [RESNICK ET AL. 1984; ZHANG ET AL. 1992A]. Auch intrazelluläre Magnesium- Konzentrationen in Erythrozyten und anderen Zellen in präeklampsischen Schwangeren sind schon bestimmt worden [BOSTON ET AL. 1989; KISTERS ET AL. 1990; RYZEN ET AL. 1987].

Dennoch gibt es keine detaillierten Messungen über membranäre Magnesium- Konzentrationen in Erythrozyten als möglichen, weiteren Indikator eines Magnesium- Defizits im präeklampsischen Organismus. Die Aufarbeitungs- und Bestimmungsmöglichkeiten zur Magnesium- Messung in Erythrozytenzellmembranen sind gut durchführbar und direkte Messungen des Magnesium- Gehaltes möglich. Des Weiteren ist gerade die Zellmembran von besonderem Interesse in Bezug auf die Magnesium- Homöostase sowie Magnesium- Transportsysteme [KISTERS ET AL. 1995]. Magnesium besitzt eigene, separate Transportsysteme

innerhalb der Zellmembran [SMITH UND MAGUIRE 1993], in denen es im Austausch mit anderen Ionen transportiert werden kann [FERAY UND GARAY 1986; FLATMAN 1984; SASAKI ET AL. 1997]. Diese Struktur könnte somit auch für die Regulierung und Aufrechterhaltung des (ionisierten) Magnesium- Gehalts in der Zelle und damit der Magnesium- Homöostase mitverantwortlich sein [FERAY UND MAGUIRE 1986] und ein Abbild des aktuellen Magnesium- Status wiedergeben.

Aus diesen Gründen sind neben den Plasmakonzentrationen auch die membranären Magnesium- Konzentrationen der Erythrozyten aller untersuchten Gruppen des Studienkollektivs bestimmt worden.

Als Bezugsgröße für den membranären Magnesium- Gehalt ist das membranäre Protein gewählt worden, das photometrisch nach der Methode von Bradford bestimmt wurde [BRADFORD 1976]. So wurde eine Darstellung der Magnesium- Konzentration in Bezug auf den Proteingehalt der Membran erreicht, die eine Unabhängigkeit von Volumen oder Masse der Erythrozytenmembranen und eine Vergleichbarkeit zwischen Geweben schafft [ELIN 1987].

Die Bestimmung der Magnesium- Konzentration in den Erythrozytenmembranen erbrachte zwischen den Gruppen der gesunden, nichtschwangeren Frauen und der gesunden, schwangeren Frauen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der membranären Magnesium- Konzentrationen ($0,55 \pm 0,13$ mmol Magnesium/g membranäres Protein vs. $0,52 \pm 0,08$ mmol Magnesium/g membranäres Protein). Die in der Gruppe der an Präeklampsie erkrankten Frauen gemessene membranäre Magnesium- Konzentration lag mit $0,28 \pm 0,09$ mmol Magnesium/g membranäres Protein jeweils signifikant unter den Magnesium- Konzentrationen, die in den beiden anderen Gruppen bestimmt worden waren (jeweils $p < 0,001$). Somit fanden sich in der Gruppe der präeklampsischen Schwangeren signifikant niedrigere Magnesium- Konzentrationen in den Erythrozytenmembranen verglichen mit denen der gesunden, schwangeren sowie der gesunden, nichtschwangeren Frauen.

Der möglicherweise eingeschränkten Aussagefähigkeit über den Status des Magnesium- Haushalts bei ausschließlicher Auswertung von Plasmaproben eines schwangeren Organismus können nun die membranären Messungen entgegengesetzt werden. Die Messungen der membranären Magnesium- Konzentrationen stellen dar, ein Magnesium- Defizit im präeklampsischen Organismus im Gegensatz zum gesunden, schwangeren oder auch gesunden, nichtschwangeren weiblichen Organismus anzunehmen. Standley und Mitarbeiter berichteten von stärkeren und frühzeitigeren Magnesium- Konzentrationsabnahmen gerade in den Schwangerschaften, die sich im weiteren Verlauf zu einer Präeklampsie entwickeln sollten [STANDLEY ET AL. 1997].

Berthelot und Esposito präsentierten an hypertensiven Ratten die Verbindung zwischen Magnesium- Aufnahme und Hypertonie derart, dass ein durch die Nahrung erzeugtes Magnesium- Defizit in diesen Tieren die Entwicklung einer Hypertonie modulieren konnte. Setzten sie den Gehalt an Magnesium in der Nahrung der Ratten herauf, so zeigte der Blutdruck der Tiere anschließend abfallende Werte und umgekehrt [BERTHELOT UND ESPOSITO 1983].

Entsprechend ausgelegte Studien, potenzielle Defizite im Magnesium- Status des schwangeren Organismus durch Magnesium- Gaben frühzeitig auszugleichen und so eine Reduktion der Inzidenz präeklampsischer Erkrankungsfälle bei den schwangeren Frauen herbeizuführen, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Doyle und Mitarbeiter schlossen aus ihren Untersuchungen, dass jedweder Einfluss einer Magnesium- Ergänzung für einen optimierten Ausgang der Schwangerschaft nach dem ersten Trimester wirkungslos bleibe und dieser somit auf das erste Trimester begrenzt sein müsste [DOYLE ET AL. 1989]. In einer retrospektiven Studie demonstrierten Conradt und Mitarbeiter, dass die Frequenz von Präeklampsie in Zusammenhang mit Magnesium- Gaben reduziert war [CONRADT ET AL. 1984]. In einer prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie an 985 schwangeren Frauen, die entweder Magnesium oder Placebo erhalten hatten, beobachteten die Autoren anschließend eine signifikante Senkung der Inzidenz von Präeklampsie in

der Gruppe der Schwangeren, die Magnesium- Ergänzungen erhalten hatten (3,7% gegen 5,6%) [KOVÁCS ET AL. 1988]. Sibai und Mitarbeiter konnten dagegen in ihrer randomisierten, doppelblinden Studie an 374 Patientinnen, die von Beginn der 13. – 24. SSW an täglich entweder Placebo oder 365 mg elementares Magnesium per os eingenommen hatten, keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der Präeklampsie zwischen beiden Gruppen eruieren [SIBAI ET AL. 1989]. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass in der letztgenannten Studie beide Probandinnen- Gruppen gegen Ende der Studie, trotz der partiellen Magnesium-Ergänzung, noch magnesiumdefizient erschienen, was fehlende Inzidenzunterschiede in dieser Studie erklären könnte.

In der hier vorliegenden Studie fanden sich nach Magnesium- Supplementation der präeklampsischen Schwangeren signifikante Anstiege der Plasmakonzentration von Magnesium. Nach einer Behandlung mit Magnesium ($1,12 \pm 0,33$ g/die i.v.) konnte ein signifikanter Anstieg ($p < 0,0001$) der Magnesium- Konzentration im Plasma in der Gruppe der präeklampsischen Frauen auf $0,88 \pm 0,18$ mmol/l im Vergleich zu den vor der Behandlung in dieser Gruppe ermittelten Werte und damit eine Normalisierung beobachtet werden.

Kisters und Mitarbeiter beschrieben signifikant erniedrigte, intraerythrozytäre Konzentrationen von Magnesium in präeklampsischen Schwangeren verglichen mit gesunden Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt. Doch verblieben in dieser Studie die intrazellulären Konzentrationen an Magnesium auch nach der Gabe von Magnesium- Salzen weiterhin vermindert, während die Plasma Magnesium- Konzentrationen in normwertige Bereiche anstiegen [KISTERS ET AL. 1990].

Entsprechende Bestimmungen der membranären Magnesium- Konzentrationen wurden hier nicht durchgeführt und eine pauschale Übertragung dieser Ergebnisse auf membranäre Konzentrationsbewegungen ist kritisch zu betrachten. Jedoch scheinen diese Ergebnisse im Krankheitsbild der Präeklampsie auf eine Störung in der transmembranären Magnesium- Verteilung oder auf einen gestörten Magnesium- Metabolismus schließen zu lassen. Erniedrigte, intrazelluläre Magnesium- Konzentrationen könnten sich somit nicht komplett durch einen Anstieg der

extrazellulären Magnesium- Konzentration normalisieren lassen. Einflüsse einer extrinsischen Magnesium- Ergänzung für einen optimierten Ausgang einer präeklampsischen Schwangerschaft sollten demnach, wie an den vorliegenden Studien von Kovács und Sibai et al. erkennbar, nur inkonstante Wirkungen erzielen [KOVÁCS ET AL. 1988; SIBAI ET AL. 1989], scheinen aber das Fortschreiten in eine Eklampsie im Vergleich mit herkömmlichen Antikonvulsiva verhindern zu können [ABI-SAID ET AL. 1997; ECLAMPSIA TRIAL COLLABORATIVE GROUP 1995; LUCAS ET AL. 1995].

Insgesamt ist das Wissen über die Magnesium- Homöostase im menschlichen Organismus sehr begrenzt. Doch lässt die normalerweise stabile Magnesium- Homöostase, die unter verschiedenen Bedingungen und in unterschiedlichen Zellen nachgewiesen wurde, höchstwahrscheinlich auf eine sehr präzise Regulation schließen. Diese bezieht neben den aufnehmenden und ausscheidenden Organen auf zellulärer Ebene insbesondere Transportprozesse über die Plasmamembran, aber auch eine Redistribution innerhalb der Zelle, welche sich entweder aus veränderten, intrazellulären Bindungen oder durch Aufnahme bzw. Freisetzung aus intrazellulären Organellen und Kompartimenten ergibt, mit ein [FLATMAN 1984; QUAMME ET AL. 1993; ROMANI UND SCARPA 1992; ZHANG ET AL. 1992A].

So lassen die bisherigen Ergebnisse vermuten, dass ein Magnesium- Defizit, möglicherweise auf der Grundlage einer verminderten Magnesium- Aufnahme und den dargestellten Kompensationsmechanismen nicht ausreichend erscheint, um die Reduzierung der plasmatischen oder membranären (und intrazellulären) Magnesium- Konzentrationen zu erklären. Ob nun jedoch ein möglicherweise entstehender, transmembranärer Magnesium- Gradient durch einen zugrunde liegenden intrinsischen Defekt der Membrantransportsysteme im präeklampsischen Organismus oder als eine Konsequenz möglicherweise hormoneller Umstellungen oder Störungen in der präeklampsischen Schwangerschaft erzeugt wird, kann aus den hier vorliegenden Daten nicht endgültig bestimmt werden.

Wie bereits erläutert wurde, ist Magnesium im menschlichen Organismus ein wichtiges Kation [FLATMAN 1984] und hat Bedeutung bei der Beeinflussung oder Kontrolle des vasomotorischen Tonus und der vaskulären Reaktivität [ALTURA UND ALTURA 1981]. Des Weiteren wird Magnesium als Kofaktor für viele Zellfunktionen und enzymatische Reaktionen, wie auch für transmembranäre Ionenbewegungen, benötigt [GÜNTHER 1981; FLATMAN 1991].

Flatman postuliert, dass signifikante Mengen von Magnesium nur über die Plasmamembran einer Zelle transportiert werden können, wenn diese Magnesium-Bewegungen an die Bewegungen anderer Ionen in Richtung deren elektrochemischen Gradienten gekoppelt sind [FLATMAN 1984]. Sollte also der transmembranäre Magnesium-Transport gestört sein, so hätte das Folgen für weitere Ionenbewegungen. Ein magnesiumdefizitärer Status könnte nach Nishiyama et al. eine intrazelluläre Akkumulation von Kalzium und sogar im weiteren zelluläre Dysfunktionen bis hin zum zellulären Schaden zur Folge haben [NISHIYAMA ET AL. 1989].

Magnesium entfaltet einen Einfluß auf den Kalzium- Metabolismus von Zellen, wie z.B. glatten Gefäßmuskelzellen, der sich im Sinne eines Antagonismus verhält [ALTURA UND ALTURA 1981; GILBERT D'ANGELO ET AL. 1992; WHITE UND HARTZELL 1988] und beeinflusst so kontraktile Aktivitäten vaskulärer Muskelzellen und deren Zellgeometrie in Richtung einer konsekutiven Vasokonstriktion [ZHANG ET AL. 1992B].

Die Entwicklung einer Vasokonstriktion während eines Magnesium- Defizits scheint also im Zusammenhang mit Abnahmen des Magnesium- Gehalts im Plasma und lokaler Magnesium- Konzentrationen in und an der Zellmembran glatter Gefäßmuskelzellen und wiederum dessen Einfluss auf den Metabolismus und die lokalen Konzentrationen von Kalzium zu stehen.

Die Arbeitsgruppen um Altura und Altura zeigten in verschiedenen Experimenten, dass erniedrigte Magnesium- Konzentrationen die Kontraktilität verschiedener vaskulärer Gefäßsysteme, inklusive koronarer Arterien, mesenterialer und umbilikaler Gefäße, verstärken konnten [ALTURA UND ALTURA 1981; ALTURA ET AL.

1983/1984]. In Versuchen an isolierten Aorta - Präparaten von Ratten wurden mit der Senkung der extrazellulären ionalen Magnesium- Konzentration Tonuszunahmen und spontane Kontraktionen der untersuchten Gefäßmuskelzellen festgestellt, während Steigerungen der Magnesium- Konzentration die spontane, mechanische Aktivität inhibierten und zusätzlich auch den basalen Tonus senkten [ALTURA UND ALTURA 1981]. Es bestand also eine direkte Abhängigkeit des basalen Tonus und der spontanen, mechanischen Aktivität vaskulärer, glatter Muskelzellen von der Konzentration des freien Magnesium im extrazellulären Milieu dieser Zellen [ALTURA UND ALTURA 1981].

Eine Studie an Ratten, die 12 Wochen lang mit unterschiedlich defizitären Magnesium- Ernährungen gefüttert wurden, zeigte einen daraus resultierenden hypomagnesiämischen Status und den deutlichen Einfluss eines solchen, defizitären Status in intakten Organismen auf vaskulären Tonus und Blutdruck [ALTURA ET AL. 1984]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich bei den magnesiumdefizienten Ratten signifikant erhöhte, arterielle Blutdruckwerte. Anschließende Untersuchungen der mesenterialen Mikrozirkulation in situ diagnostizierten in der Gruppe der Ratten, die mit den geringeren Magnesium- Mengen in der Nahrung gefüttert wurden, reduzierte kapilläre, postkapilläre und venöse Blutflüsse, begleitet von reduzierter Lumengröße präkapillärer Sphinkter. Je geringer der Magnesium- Gehalt der Nahrung, desto stärker war die Reduktion der mikrovaskulären Lumengröße [ALTURA ET AL. 1984]. Altura und Mitarbeiter fanden also in den mikrozirkulatorischen Änderungen ein in situ - Korrelat zu den schon klinisch beobachteten Änderungen des Blutdrucks durch Veränderungen im Magnesium- Haushalt in Richtung eines Magnesium- Defizits [ALTURA ET AL. 1984].

Weitere Studien an isolierten, umbilikalen Arterien und Venen von gesunden, schwangeren Frauen nahe des Geburtstermins in einer Magnesium- Lösung erbrachten, dass nach Entzug von Magnesium sich der basale Tonus der Arterien und Venen erhöhte, während dieser sich erniedrigte, wenn der Magnesium- Gehalt der Lösung erhöht wurde [ALTURA ET AL. 1983]. Nach ihren Untersuchungen könnte ein Magnesium- Defizit für Spasmen umbilikaler und plazentarer Gefäße, wie es für präeklampsische Zustände charakteristisch ist, verantwortlich sein. Eine progressive

Hypomagnesiämie während der Schwangerschaft könnte also eine fortschreitende Vasokonstriktion produzieren, die in Spasmen der umbilikalen und placentaren Arterien und Venen, sowie weiterer peripherer Gefäße von Mutter und Fetus mündet [ALTURA ET AL. 1983].

Auf der Basis experimenteller Daten sind die im weiteren diskutierten Mechanismen einer durch ein Magnesium- Defizit oder durch erniedrigte Magnesium-Konzentrationen induzierten Vasokonstriktion, welche zu dem von Visser und Wallenburg beschriebenen, uniformen Bild des hohen systemischen Widerstands in der Präeklampsie führen könnte [VISSER UND WALLENBURG 1991], denkbar.

Studien an isolierten, aortalen, glatten Muskelzellen von Ratten zeigten, dass schon kleinere Konzentrationserhöhungen von extrazellulären Magnesium- Ionen in der Lage sind, die vasokonstriktiven Wirkungen einer Anzahl von im Blut zirkulierenden Agonisten, wie z.B. Kalium und Ouabain, signifikant abzuschwächen [ALTURA UND ALTURA 1981]. Goldstein und Zsotér beschrieben den Effekt von Magnesium auf Ileummuskelzellen des Meerschweinchens sowie von isolierten, mesenterialen Arterien und Venen des Kaninchens auf 5- Hydroxytryptamin (5- HT) [GOLDSTEIN UND ZSOTÉR 1978]; wurde die Konzentration von Magnesium in einer Krebs- Lösung erhöht, so unterdrückte dies zunehmend die spontane, kontraktile Aktivität von glatten Gefäßmuskelzellen der Mesenterialvenen. Die kontraktile Antwort auch der glatten Ileummuskelzellen auf 5- HT war dann maximal, wenn die Krebs - Lösung frei von Magnesium war [GOLDSTEIN UND ZSOTÉR 1978]. Weiterhin wurde durch Altura und Altura ein potenzierender Effekt einer Hypomagnesiämie auf die vasokonstriktive Reaktivität nicht nur verschiedener isolierter, arterieller, sondern auch venöser Gefäße von Ratten und Kaninchen durch zirkulierende, endogene, neurohumorale Substanzen wie Katecholamine und Angiotensin, nachgewiesen [ALTURA UND ALTURA 1981]. Die Gruppe um England schloss weiterhin aus ihren Untersuchungen mit hypotonen Effekten von Magnesium in präeklampsischen Schwangeren, dass die Senkung des peripheren Widerstandes auf vaskulärer Ebene stattfinden musste und nicht durch direkte Beeinflussung der Katecholaminspiegel

im Blut zustande kam [ENGLAND ET AL. 1990]. Eine Hypomagnesiämie könnte also durch Verstärkung der Aktivität von zirkulierenden, konstriktiven Mediatoren durch Mechanismen auf vaskulärer Ebene die Lumen von Arteriolen und Arterien reduzieren und so für Erhöhungen des peripheren Widerstands verantwortlich sein.

Levine und Coburn postulierten, Änderungen der intra- oder extrazellulären Magnesium- Konzentration könnten Zellfunktionen über Effekte auf den Kalzium- Metabolismus beeinflussen [LEVINE UND COBURN 1984] und fanden mit dieser Hypothese durch weitere Arbeiten anderer Autoren Bestätigung [WHITE UND HARTZELL 1988; ZHANG ET AL. 1992B]. Andere Arbeitsgruppen präzisierten, die modifizierenden Wirkungen vasoaktiver, neurohumoraler Substanzen durch Magnesium seien auf die Beeinflussung des transmembranären Kalzium- Transportes und Inhibierung des Kalzium- Einstromes durch extrazelluläres Magnesium zurückzuführen [GILBERT D'ANGELO ET AL. 1992; ZHU ET AL. 1995]. Goldstein und Zsotér vermuteten weiterhin, dass möglicherweise die durch Magnesium gehemmte 5- HT- Antwort in Teilen durch die Reduktion der zur Verfügung stehenden Kalzium- Ionen aus dem sich schnell equilibrierenden, intrazellulären Pool erreicht worden sein könnte [GOLDSTEIN UND ZSOTÉR 1978].

Die Gruppe um Zhu testete, wie Veränderungen der intrazellulären, ionisierten Kalzium- Konzentration ausgelöst durch verschiedene Agonisten, durch Veränderungen der extrazellulären Magnesium- Konzentration moduliert wurden [ZHU ET AL. 1995]. Untersucht wurde deshalb, ob und wie die Verstärkung der Agonisten- induzierten Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen durch das zelluläre Handling mit Kalzium vermittelt wurde. Die Studie zeigte, dass die Antwort auf die intrazelluläre Konzentration der Kalzium- Ionen auf einige, aber nicht alle Vasopressoren durch die extrazelluläre Magnesium- Deprivation potenziert wurde und dass die Modulation des Kalzium- Einstroms den Hauptmechanismus darstellte. Die Unterschiede, mit der die Konzentrationsveränderungen reagierten, legten den Schluss nahe, dass der Mechanismus nicht nur mit einem generellen, inhibitorischen Effekt des extrazellulären Magnesium auf transmembranäre Kalzium- Kanäle zu

erklären ist. Die extrazelluläre Magnesium- Konzentration scheint vorwiegend den Kalzium- Einstrom zu modulieren, nicht aber die intrazelluläre Kalzium-Freisetzung. Das unterschiedliche Verhalten der intrazellulären Kalzium-Konzentrationen auf die Vasopressoragonisten könnte differenzierte Wirkungen des Magnesium auf Subtypen der transmembranären Kalzium- Kanäle reflektieren. Insgesamt zeigte die Studie, dass die Änderungen der intrazellulären Kalzium-Ionenkonzentration, die durch verschiedene Agonisten ausgelöst wurde, mittels der extrazellulären Magnesium- Konzentration moduliert werden konnte [ZHU ET AL. 1995]. Auch Perales und Mitarbeiter schlossen, dass Magnesium durch interferieren mit dem transmembranären Kalzium- Einstrom, der der alpha-Adrenozeptoraktivierung folgt, die Wirkung von Noradrenalin auf glatte Gefäßmuskelzellen abschwächen könne [PERALES ET AL. 1997].

White und Hartzell fanden als einen Ort der Interaktion zwischen Magnesium und Kalzium den Kalzium- Einstrom über die Plasmamembran in kardialen Myozyten des Frosches [WHITE UND HARTZELL 1988]. Dort beeinflussten Konzentrationsänderungen der intrazellulären, freien Mg^{2+} - Fraktion die Kalzium-Ströme durch Bindung an spannungsabhängige Kalzium- Kanäle und Veränderung der Kanalaktivierung [WHITE UND HARTZELL 1988]. Zudem scheint Magnesium in Membranen glatter Gefäßmuskelzellen nicht nur an spannungsabhängigen, rezeptoroperierenden, sondern auch an weiteren Subtypen von Kalzium- Kanälen zu agieren [ALTURA ET AL. 1987].

In ihrer Studie zeigten Delpiano und Altura, dass durch Aktivierung und Inaktivierung von Kalzium- Kanälen in endothelialen Zellen, so auch z.B. von Gehirnmikrogefäßen, die Kontraktilität von Blutgefäßen, die durch die extrazelluläre, ionisierte Magnesium- Konzentration bedingt ist, beeinflussbar war [DELPIANO UND ALTURA 1996]. Altura und weitere Mitarbeiter hatten schon früher beobachtet, dass sich der Kalzium- Einstrom in die Zellen bei einem Abfall der Magnesium-Konzentration im Serum erhöhte. Dieses führte wiederum zu einer Vasokonstriktion mit einem erhöhten, peripheren Widerstand und einem erhöhten Blutdruck [ALTURA

ET AL. 1983]. Auch die Kalzium- Mobilisation in Form der Bereitstellung freier Ca^{2+} - Ionen in glatten Gefäßmuskelzellen könnte so reguliert werden.

In, durch extrazelluläre Konzentrationserhöhung von Mg^{2+} - Ionen relaxierten, arteriellen, glatten Muskelzellen, wurden signifikant erniedrigte, intrazelluläre Konzentrationen an Ca^{2+} - Ionen bestimmt [GILBERT D'ANGELO ET AL. 1992]. Zhang und Mitarbeiter erniedrigten den Gehalt an Magnesium im Inkubationsmedium ihrer Versuchsreihe an aortalen, glatten Gefäßmuskelzellen der Ratte von 1,2 mM auf physiologische Werte von 0,3 mM und sahen neben einer Zunahme der intrazellulären Konzentration des freien Ca^{2+} eine Veränderung der Zellgeometrie in vielen der untersuchten glatten Gefäßmuskelzellen, die auf eine Zunahme des basalen Tonus schließen ließ [ZHANG ET AL. 1992B].

Extrazelluläres Magnesium scheint somit in der Lage zu sein, Ströme von Ca^{2+} - Ionen über die Zellmembran und dadurch deren intrazelluläre Konzentration zu regulieren. Über diesen Mechanismus kann der periphere, vaskuläre Widerstand und der arterielle Blutdruck gesenkt werden [ALTURA ET AL. 1987].

Die Arbeitsgruppe um Altura hält es auch für möglich, dass über Änderungen der extrazellulären, freien Mg^{2+} - Konzentration eine substanzielle Potenzierung oder Inhibierung von weiteren, endothelialen Funktionen durch Beeinflussung der Konzentration an freien Ca^{2+} - Ionen durch entsprechende Regulierung der transmembranären Kalzium- Bewegungen induziert werden könnten [ALTURA ET AL. 1993].

Die komplexen Beziehungen zwischen Magnesium und Kalzium und der Einfluss von Änderungen extra- oder intrazellulärer Magnesium- Konzentrationen auf Zellfunktionen durch Effekte auf den Kalzium- Metabolismus könnten darüber hinaus noch über weitere Wege geschehen.

Als einen weiteren Einflussmechanismus einer magnesiuminduzierten Vasodilatation scheint es auch eine Konkurrenz um funktionelle Bindungsstellen mit Kalzium zu geben [LEVINE UND COBURN 1984]. Experimente an glatten Gefäßmuskelzellen mit Konzentrationsänderungen des extrazellulären Magnesium

induzierten inverse Veränderungen des Kalzium- Gehaltes der glatten Muskelzellen und des austauschbaren, freien Ca^{2+} [GOLDSTEIN UND ZSOTÉR 1978; GOODFORD 1967; PALATÝ 1971]. Reinhart fasst zudem Studienergebnisse zusammen, die ebenfalls Hinweise darauf geben, dass Magnesium mit Kalzium um gemeinsame, funktionelle Bindungsstellen in den glatten Gefäßmuskelzellen konkurriert. Auch so könnte das für die kontraktile Mechanismen zur Verfügung stehende Kalzium in den glatten Gefäßmuskelzellen moduliert werden [REINHART 1991].

Magnesium ist ein Kofaktor der Ca^{2+} ATPase, die den aktiven Transport von Ca^{2+} - Ionen aus dem Zytoplasma heraus ins SR katalysiert [ALVAREZ-LEEFMANS ET AL. 1987]. Erniedrigte Magnesium- Konzentrationen scheinen einen inhibitorischen Einfluß auf Natrium- und Kalzium- Pumpen in den Membranen von Zellen ausüben [ZHANG UND MELVIN 1996]. Das als Kofaktor fungierende und die Ca^{2+} ATPase- Aktivität stimulierende Magnesium könnte in erniedrigter Konzentration die Ca^{2+} ATPase- Aktivitäten inhibieren und somit auch den Ca^{2+} - ATPase vermittelten Kalzium- Einstrom ins SR [STEPHENSON UND PODOLSKY 1977]. Konsekutiv könnten diese verantwortlich sein für erhöhte Konzentrationen der intrazellulären, freien Ca^{2+} - Ionen und damit für das intrazelluläre Korrelat einer Vasokonstriktion.

Daten von Gilbert D'Angelo et al. unterstützen die von Paul und Rüegg beschriebene Hypothese, dass die Effekte von Magnesium auf den vaskulären Tonus auch direkte Effekte auf kontraktile Mechanismen beinhalten könnten [GILBERT D'ANGELO ET AL. 1992; PAUL UND RÜEGG 1988]. Vermutlich ist der Mechanismus zur Regulation der Kraftentwicklung in der glatten Gefäßmuskelzelle abhängig vom Kalzium und es könnte zu einer Dissoziation der Myosin- Phosphorylisation von der myoplasmatischen Kalzium- Konzentration und somit der Kraftentwicklung während einer Magnesium- induzierten Relaxation kommen [GILBERT D'ANGELO ET AL. 1992].

Des Weiteren dürfte Magnesium auch die Bindung von Kalzium an die Zellmembran, die neben anderen Faktoren auch abhängig vom Vorhandensein

divalenter Kationen, insbesondere von Magnesium ist, modulieren. Eine veränderte Kalzium- Bindungsfähigkeit von Erythrozyten als Teil eines Membrandefektes ist in der essentiellen Hypertonie beschrieben worden [TOUYZ ET AL. 1993].

Magnesium kann möglicherweise den Blutdruck auch über Effekte auf den Metabolismus weiterer Ionen beeinflussen. Neben dem intrazellulären Kalzium-Haushalt spielt auch der Natrium- Metabolismus eine Rolle. Mazzanti und Mitarbeiter zeigten, dass Magnesium die Aktivität der Na^+/K^+ - ATPase beeinflusst. Sie konnten an trächtigen Kaninchen eine Aktivitätserniedrigung der erythrozytären Na^+/K^+ - ATPase nach magnesiumdefizitärer Ernährung in der Schwangerschaft nachweisen [MAZZANTI ET AL. 1991]. Motoyama und Mitarbeiter fanden in Patienten mit essentieller Hypertonie auch eine Abhängigkeit der membranären Natrium-Austauscherpumpen von Magnesium [MOTOYAMA ET AL. 1989]. Nach 4- wöchiger, oraler Magnesium- Gabe, konnten sie eine Aktivierung der zellmembranären Natrium- Austauscherpumpen sowie intrazelluläre Natrium- Konzentrationsabnahmen feststellen. Die nachgewiesene Senkung des Blutdrucks korrelierte positiv mit der Anhebung der $^{22}\text{Na}^+$ - Ausstromgeschwindigkeitskonstanten. Jedoch blieben in dieser Studie die Serumkonzentrationen von Kalium und Kalzium unverändert, was eine selektive Aktivierung des $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ - Austauschers annehmen ließ [MOTOYAMA ET AL. 1989]. Jelicks und Gupta bestätigten erhöhte Natrium-Konzentrationen in glatten Gefäßmuskelzellen hypertensiver Organismen mittels ihrer NMR- Studien. Sie fanden in aortalen, glatten Gefäßmuskelzellen von spontan hypertensiven Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant höhere, intrazelluläre Konzentrationen von Na^+ - Ionen und Ca^{2+} - Ionen [JELICKS UND GUPTA 1990].

Eine magnesiumdefiziente Ernährung oder ein intrazelluläres Magnesium- Defizit ist also in der Lage zu einer Aktivitätserniedrigung der Na^+/K^+ - ATPase und somit zu einer Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Natrium führen. Durch eine anschließend erhöhte, „reversed“ Aktivität des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - Austauschers [BLAUSTEIN 1977] könnte dieses, zusammen mit der herabgesetzten Aktivität der Ca^{2+} - ATPase

[ALVAREZ-LEEFMANS ET AL. 1987], zu einer erhöhten Kalzium- und Natrium-Konzentration in der Zelle führen; ein Zustand der in Patienten mit essentieller Hypertonie mehrfach nachgewiesen wurde [KISTERS ET AL. 1995; ZIDEK ET AL. 1989]. Für Jelicks und Gupta ist vorstellbar, dass eine mögliche Konzentrationszunahme von intrazellulärem Natrium den von Na^+ - Ionen hergestellten Energiegradienten, der für einen Ausstrom von Ca^{2+} - Ionen über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher der Zellmembran zur Verfügung stünde, reduzieren und es somit zu einem Konzentrationsanstieg von Ca^{2+} - Ionen in den Zellen der glatten Gefäßmuskulatur kommen könnte [JELICKS UND GUPTA 1990].

Möglich erscheint also auch, dass erniedrigte, intrazelluläre Magnesium-Konzentrationen den Ca^{2+} ATPase vermittelten Kalzium- Ausstrom aus dem Zytoplasma reduzieren, die intrazelluläre Kalzium- Mobilisation verstärken, Natrium- und Kalzium- Pumpen inhibieren und so die Konzentration des intrazellulären Kalzium erhöhen könnten. Dieses würde in der Folge dann zu einer verstärkten Exzitation- Kontraktions- Kopplung und einem erhöhten, vaskulären Tonus sowie vaskulärer Reaktivität, also zu einem erhöhten, systemischen Gefäßwiderstand führen.

Auf die Funktion des Gefäßendothels hat Magnesium anscheinend auch modulatorische Wirkungen, indem es dessen Fähigkeit, den eigenen Tonus durch Synthese und Freisetzung einer Breite von verschiedenen endothelium- derived relaxing factors (EDRF) zu verändern, beeinflusst.

Nadler und Mitarbeiter zeigten, dass Ströme von Ca^{2+} - Ionen und die Freisetzung von PGI_2 in der Vermittlung der vaskulären Aktionen von Mg^{2+} - Ionen beim Menschen eine Rolle spielen, wobei Ihnen zufolge vasodilatierenden Prostaglandinen, wie das von ihnen untersuchte Prostaglandin I_2 (PGI_2), eine Schlüsselrolle in der Vermittlung vasodilatierender Effekte von Magnesium beim Menschen zukommen könnte. Ihre Ergebnisse offenbarten eine durch Magnesium induzierte Vasodilatation in Verbindung mit der gesteigerten Freisetzung von PGI_2 bei den untersuchten Studienobjekten [NADLER ET AL. 1987]. Magnesium könnte

also durch Prostaglandin- Freisetzung via Veränderungen im Ca^{2+} - Ionenstrom eine Vasodilatation hervorrufen [RUDE ET AL. 1989].

Ku und Ann isolierten Koronararterien von Kaninchen, um Effekte von Magnesium auf die Freisetzung von EDRF zu erforschen [KU UND ANN 1991]. Ihre Ergebnisse wiesen bei nicht intaktem Endothel der Koronararterien auf einen reziproken, spasmogenetischen Effekt des extrazellulären Magnesium auf die spontane EDRF- Freisetzung und/oder Produktion hin. Eine Hypomagnesiämie resultierte in einer verminderten EDRF- Freisetzung und einer deutlichen, EDRF- abhängigen Vasokonstriktion der Koronararterien [KU UND ANN 1991]. Jedoch fanden sie in Koronararterien mit intaktem Endothel einen direkt inhibitorischen Effekt des extrazellulären Magnesium mit einer deutlichen, EDRF- abhängigen Relaxation der Koronarien. Der exakte Effekt einer Hypomagnesiämie erscheint ihnen variabel und abhängig von vielen Faktoren, wie z.B. des funktionellen Status oder des Grades der basalen Produktion und/oder Freisetzung von EDRF [KU UND ANN 1991]. Howard und Mitarbeiter stellten in ihrer Studie an aortalen Endothelzellen von Schweinen keinen akuten Einfluss von Magnesium auf die Stickstoffmonoxid (NO)- Freisetzung aus den Zellen fest, doch fanden sie eine dosisabhängige Inhibierung der NO- Synthetase- Aktivität, die spezifisch auf Magnesium und nicht auf Veränderung anderer Parameter zurückzuführen war [HOWARD ET AL. 1995].

Da die Konzentration an extrazellulärem Magnesium die Produktion von EDRF und NO anscheinend beeinflusst, ist es durchaus vorstellbar, dass dessen elektrophysikalische Wirkungen einen entscheidenden Einfluss auf die sorgfältige Ausarbeitung von EDRF und NO in der Endothelzelle hat [DELPIANO UND ALTURA 1996]. Dieser Einfluss basiert wahrscheinlich auch auf einem Kalzium-Antagonismus in der Zelle [HOWARD ET AL. 1995]. Andere Untersuchungen fasst Reinhart zusammen und diese zeigen, dass Magnesium und Kalzium einen nahezu antagonistischen Effekt auf die EDRF- Synthese und/oder Ausschüttung und die Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen bewirken. Auch Reinhart schließt daraus, dass eine Reduktion des zirkulierenden Magnesium klinisch zu einem kalziumvermittelten Vasospasmus führen könnte [REINHART 1991].

Insgesamt ist vorstellbar, dass dieser noch weiter zu erschließende Pfad der Modifikation von Funktionen des Gefäßendothels vielleicht auf den von Roberts postulierten, dann gemeinsamen Weg, die Präeklampsie sei eine Erkrankung des vaskulären Endothels, mündet [ROBERTS ET AL. 1989].

Erst in jüngster Zeit wurde bezüglich einer essentiellen Hypertonie verstärkt auch über einen veränderten, magnesiumabhängigen Phosphatmetabolismus diskutiert. Kisters und Mitarbeiter erörtern einige Studien, die in glatten Gefäßmuskelzellen von essentiell hypertensiven Organismen (Ratten und Menschen) einen zellulären Magnesium- Verlust, der wiederum in einen Verlust an kritisch wichtigen Phosphatverbindungen wie Mg- ATP und Kreatinphosphat resultierte, beschrieben [KISTERS ET AL. 2000]. In ihren eigenen Untersuchungen an spontan hypertensiven Ratten bestimmten sie in den aortalen, glatten Gefäßmuskelzellen deutlich erniedrigte, zelluläre Phosphat- und Magnesium- Konzentrationen, sowie neben einem veränderten ATP- Metabolismus auch noch erniedrigte Na^+/K^+ - ATPase Aktivitäten. Als ursächlich nehmen sie neben einem Membrandefekt vor allem ein Magnesium- Defizit in hypertensiven Zellen an. Die Autoren spekulieren, dass der von ihnen beobachtete, insuffiziente Anstieg der ATP- Synthetase- Aktivität mit den niedrigen Phosphat- und Magnesium- Konzentrationen in glatten Gefäßmuskelzellen korrespondiert. Unter Bedingungen, in denen das zelluläre Magnesium unterdrückt ist, könnte deshalb die Funktion von ATPasen sowie Phosphatspeichern eingeschränkt sein und es sowohl zu Veränderungen in der Regulation des glatten Gefäßmuskeltonus als auch endothelialer Funktionen kommen [KISTERS ET AL. 2000]. Auch Jelicks und Gupta zeigten in ihren NMR- Studien an Herzmuskelzellen spontan hypertensiver Ratten ein erniedrigtes, theoretisches Phosphorylierungspotential mit allerdings erhöhten, intrazellulären, anorganischen Phosphaten und damit eine veränderte Bioenergetik in diesen Zellen hypertensiver Organismen [JELICKS UND GUPTA 1991]. In wieweit diese Ergebnisse auf die Präeklampsie übertragbar sein werden, bleibt durch weitere Studien zunächst abzuwarten.

Bisherige Forschungen sowohl an gesunden Patienten wie auch an essentiell hypertensiven Patienten mit dem Ziel, mögliche Korrelationen zwischen Magnesium- Konzentration und Blutdruckwerten zu eruieren, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Keine Korrelation zwischen Blutdruck und intrazellulärer Magnesium- Konzentration, weder in der Gruppe präeklampsisch erkrankter Schwangerer als auch in der gesunder Schwangerer, konnte von Kisters und Mitarbeitern eruiert werden [KISTERS ET AL. 1990]. Eine Forschergruppe um Kjeldsen fand eine positive Korrelation von intraerythrozytärer Magnesium- Konzentration mit der Höhe des Blutdrucks [KJELDSSEN ET AL. 1990], wohingegen andere Arbeitsgruppen inverse Korrelationen sowohl der intraerythrozytären als auch der Magnesium- Konzentration im Serum in essentiellen Hypertonikern und der spontan hypertensiven Ratte im Vergleich zu normotensiven Organismen darstellten [MATUURA ET AL. 1987; PETERSEN ET AL. 1977; RESNICK ET AL. 1984]. Resnick und Mitarbeiter formulierten schließlich für die essentielle Hypertension eine ihrer Meinung nach eindeutige pathophysiologische Beziehung zwischen einem intrazellulären Magnesium- Mangel und der Hypertonie [RESNICK ET AL. 1984].

Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von Blutdruckhöhe und erniedrigten Magnesium- Konzentrationen konnte in der hier vorliegenden Untersuchung keine Korrelation gefunden werden. Neben den gemessenen, signifikant erniedrigten, membranären Magnesium- Konzentrationen und den erniedrigten, plasmatischen Magnesium- Konzentrationen in präeklampsischen Schwangeren, konnte weder in dieser Gruppe noch in der Gruppe der normotensiven Frauen, eine signifikante Korrelation zwischen den Blutdruck - Werten und der Konzentration von Magnesium im Plasma ($r = - 0,10$ bzw $- 0,16$) oder dem membranären Gehalt an Magnesium ($r = - 0,11$ bzw $- 0,19$) demonstriert werden.

So kann letztlich, obwohl von einigen Arbeitsgruppen nachgewiesen und für die essentielle Hypertonie formuliert, in dieser Studie keine konstante, inverse Korrelation zwischen erniedrigten plasmatischen und membranären Magnesium-

Konzentrationen und den Blutdruck - Werten im präeklampsischen Organismus aufgezeigt werden.

Trotz der hier nicht nachgewiesenen Korrelation von Magnesium-Konzentrationen und Blutdruck- Werten, kann jedoch aufgrund der hier vorliegenden Daten und der dargestellten Zusammenhänge von erniedrigten Magnesium-Konzentrationen und Vasokonstriktion weiterhin ein potentielles Magnesium-Defizit, ob ein absolutes oder relatives als Folge noch weiterer, zugrunde liegender und noch nicht näher erschlossenen Veränderungen oder Defekte vielleicht in der Zellmembran, als pathophysiologischer Faktor in der Entwicklung einer Präeklampsie angenommen werden. Weitere Studien zur Thematisierung und Klärung dieser Fragen werden in der Zukunft benötigt.

5. Zusammenfassung

Das präeklampsische Syndrom oder kurz Präeklampsie ist eine potenziell schwere, schwangerschaftsspezifische, hypertensive Erkrankung. Eine Hypertonie sowie Proteinurie sind die hervorragenden Symptome. In der dritten Welt gehört die Präeklampsie zu den häufigsten, maternalen Todesursachen und wird ein Problem mit relativ wachsender Bedeutung in der Zukunft sein. Die Hämodynamik in unbehandelten, präeklampsischen Patientinnen wird als mehr oder weniger uniform beschrieben und ist besonders durch die vaskuläre Konstriktion bzw. Vasospasmus, als ein grundlegendes pathophysiologisches Element dieser Störung gekennzeichnet.

Magnesium ist im menschlichen Organismus ein bedeutendes Kation und kommt im gesamten Organismus vor. Ihm wird insbesondere eine regulatorische Funktion für den vaskulären Tonus, die vaskuläre Reaktivität und damit dem peripheren, vaskulären Widerstand zugeschrieben.

Erniedrigte Magnesium- Konzentrationen scheinen in die Pathogenese der Vasokonstriktion in der Präeklampsie involviert zu sein. Noch ist allerdings die Feststellung eines Magnesium- Defizits in der Präeklampsie nicht ausreichend verifiziert, da zwar einige Daten über Magnesium- Konzentrationen im Plasma, aber nur wenige über Konzentrationen in anderen Geweben verfügbar sind.

Ziel dieser Arbeit war es, Veränderungen im Magnesium- Metabolismus von präeklampsisch erkrankten Schwangeren nahe des Geburtstermins zu untersuchen und mit dem gesunder Schwangerer und gesunder, nichtschwangerer Frauen zu vergleichen. In einer klinischen Studie wurden dazu plasmatische und membranäre Magnesium- Konzentrationen in Erythrozyten mittels der AAS gemessen und verglichen.

Die Messung der plasmatischen Magnesium- Konzentrationen in den Gruppen der schwangeren Frauen zeigte im Vergleich mit denen gesunder, nichtschwangerer Frauen eine signifikante Erniedrigung. Die Konzentrationsunterschiede der

Plasmakonzentrationen von Magnesium zwischen den gesunden Schwangeren und den präeklampsischen Schwangeren waren jedoch in dieser Studie nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt erscheint der weibliche Organismus in einer Schwangerschaft prädestiniert, im Verlauf einer Schwangerschaft in einen Magnesiummangel zu geraten.

Die Bestimmung der Magnesium- Konzentrationen erfolgte zudem in der Zellmembran der Erythrozyten, da physiologische Magnesium- Speicher durch die plasmatische Magnesium- Konzentration nicht ausreichend charakterisiert erscheinen. Erythrozytenmembranen wurden aus verschiedenen Gründen, auch wegen der guten Aufarbeitungs- und Bestimmungsmöglichkeiten, ausgewählt. Intrazelluläre Verhältnisse waren bereits in präeklampsischen Schwangeren als erniedrigt bekannt. Detaillierte Messungen membranärer Magnesium- Konzentrationen als möglicherweise weiteren und deutlicheren Indikator eines Magnesium- Defizits im präeklampsischen Organismus lagen bisher jedoch nicht vor.

Es fanden sich in der Gruppe der präeklampsischen Schwangeren signifikant erniedrigte Magnesium- Konzentrationen in den Erythrozytenmembranen verglichen mit denen gesunder Schwangerer sowie gesunder, nichtschwangerer Frauen. Diese Ergebnisse deuten auf ein substanzielles Magnesium- Defizit, welches nur im präeklampsischen Organismus anzunehmen ist, hin.

Nach Magnesium- Supplementation der präeklampsischen Schwangeren fand sich ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentration von Magnesium. Bereits in früheren Studien war ein Ausgleich der plasmatischen, nicht aber der intraerythrozytären Magnesium- Konzentrationen nach Magnesium- Ergänzung gelungen. Entsprechende Bestimmungen der membranären Werte nach Magnesium- Supplementation wurden hier nicht durchgeführt und eine Übertragung dieser Ergebnisse auf membranäre Konzentrationen ist kritisch zu vermerken. Es könnte jedoch auf eine Störung in der transmembranären Magnesium- Verteilung oder auf

einen gestörten Magnesium- Metabolismus schließen lassen. Erniedrigte, intrazelluläre Magnesium- Konzentrationen könnten sich somit nicht komplett durch einen Anstieg der extrazellulären Magnesium- Konzentration durch Magnesium- Supplementation normalisieren. Ob ein transmembranärer Magnesium- Gradient nun aus einem intrinsischen Defekt der Membrantransportsysteme oder z.B. als Konsequenz hormoneller Störungen in der Präeklampsie resultiert, kann aus den hier vorliegenden Ergebnissen nicht entschieden werden.

Wie diskutiert, waren in Experimenten induzierte Magnesium- Defizite für Spasmen umbilikaler und plazentarer Gefäße, wie es für präeklampsische Zustände charakteristisch ist, verantwortlich und eine progressive Hypomagnesiämie während der Schwangerschaft war in der Lage eine progressive Vasokonstriktion weiterer maternaler und fetaler peripherer Gefäße hervorzurufen. Denkbare Mechanismen sind die Modifikation der Aktivität von zirkulierenden, konstriktiven Mediatoren und Effekte auf Ionen bzw. Ionenaustauscher in der Zellmembran. Insbesondere beeinflussen Änderungen der Magnesium- Konzentration Zellfunktionen glatter Gefäßmuskelzellen über Effekte auf deren Kalzium- Metabolismus. Des Weiteren ist ein Einfluss auf die Funktion des Endothels und die Regulation ihres Tonus über den Phosphatstoffwechsel oder auch über die Synthese und Freisetzung von EDRF durch Magnesium denkbar. Dieser noch zu erschließende Pfad der Modifikation von Gefäßendothelfunktionen mündet vielleicht auf den von anderen Autoren postulierten, dann gemeinsamen Weg, die Präeklampsie sei eine Erkrankung des vaskulären Endothels.

Des Weiteren wurde die Frage möglicher Korrelationen zwischen Blutdruckwerten und Magnesium- Konzentrationen in normotensiven und präeklampsischen Frauen bearbeitet; diese Korrelationen fielen jedoch negativ aus.

Die mit dieser Studie vorgelegten Ergebnisse untermauern den postulierten Mangel an Magnesium in präeklampsischen Schwangeren und zeigen in der Diskussion mögliche pathophysiologische Mechanismen der konsekutiven Entwicklung des

führenden Symptoms in der Präeklampsie, der Vasokonstriktion, auf. Möglicherweise reflektieren diese Ergebnisse auch eine zugrunde liegende Störung im Magnesium- Metabolismus im Sinne eines zellulären Magnesium- Membrantransport Defekts, der eine Rolle in der Pathogenese der Vasokonstriktion im präeklampsischen Organismus spielen könnte. Mithilfe der hier vorliegenden Daten ist jedoch nicht endgültig zu klären, ob die gemessenen Magnesium- Werte in den Zellmembranen der Erythrozyten präeklampsischer Patientinnen nicht eine Folge der Entwicklung dieser Krankheit und der Hypertension in der Schwangerschaft sein könnten. Hier werden weitere Studien benötigt, welche die Magnesium- Homöostase und den Magnesium- Transport über die Zellmembran hinweg im präeklampsischen Organismus aufschlüsseln und zudem die Kausalkette klären helfen.

6. Literaturverzeichnis

1. **Abi-Said D**, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Suki R, Frankowski RF, Willmore JL (1997) A case - control evaluation of treatment efficacy: the example of magnesium sulfate prophylaxis against eclampsia in patients with preeclampsia.
J Clin Epidemiol 50: 419 - 423
2. **Achari G**, Mishra KC, Achari K, Ramkissun R, Upadhyay SN (1961) Serum magnesium in women in the normal state and in certain conditions.
J Indian Med Assoc 36: 93 - 95
3. **Aikawa JK** (1981) Magnesium: Its biologic significance. CRC Press Inc., Boca Raton
4. **Altura BM**, Altura BT (1981) Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular diseases.
Fed Proc 40: 2672 - 2679
5. **Altura BM**, Altura BT, Carella A (1983) Magnesium deficiency - induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation.
Science 221: 376 - 378
6. **Altura BM**, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Günther T (1984) Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium - deficient diets and microcirculatory changes in situ.
Science 223: 1315 - 1317

7. **Altura BM**, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A (1987) Mg^{2+} - Ca^{2+} interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg^{2+} versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist - induced responsiveness of blood vessels.
Can J Physiol Pharmacol 65: 729 -745
8. **Altura BM**, Zhang A, Altura BT (1993) Magnesium, hypertensive vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca^{2+} and Mg^{2+} and vascular contractility.
Miner Electrolyte Metab 19: 323 - 336
9. **Altura BM**, Altura BT (1996) Role of magnesium in pathophysiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes.
Scand J Clin Lab Invest 56(S224): 211 - 234
10. **Alvarez-Leefmans FJ**, Giraldez F, Gamiño SM (1987) Intracellular free magnesium in excitable cells: its measurement and its biologic significance.
Can J Physiol Pharmacol 65: 915 - 925
11. **Berthelot A**, Esposito J (1983) Effects of dietary magnesium on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.
J Am Coll Nutr 4: 345 - 353
12. **Bertram HP** (1983) Analytik von Spurenelementen.
In: Zumkley H (Hrsg.) Spurenelemente. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp 1 - 11
13. **Blackfan KD**, Hamilton B (1925) Uremia in acute glomerular nephritis.
Boston Med Surg J 193(14): 617 - 628

14. **Blaustein MP** (1977) Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis.
Am J Physiol 232: C165 - 73
15. **Boston JL**, Beauchene RE, Cruikshank DP (1989) Erythrocyte and plasma magnesium during teenage pregnancy: Relationship with blood pressure and pregnancy-induced hypertension.
Obstet Gynecol 73: 169 - 174
16. **Bradford MA** (1976) Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.
Anal Biochem 72: 248 - 54
17. **Cappuccio FP**, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, MacGregor GA (1985) Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study.
Br Med J 291: 235 – 238
18. **Cefaratti C**, Romani A, Scarpa A (1998) Characterization of two Mg²⁺ transporters in sealed plasma membrane vesicles from rat liver.
Am J Physiol 275: C995 - C1008
19. **Conradt A**, Weidinger H, Algayer H (1984) Reduzierte Frequenz von Gestosen bei Betamimetika- behandelten Risikoschwangerschaften mit Magnesium - Zusatztherapie.
Geburtshilfe Frauenheilkd 44(2): 118 - 123
20. **Corkey BE**, Duszynski J, Rich TL, Matschinsky B, Williamson JR (1986) Regulation of free and bound Magnesium in rat hepatocytes and isolated mitochondria.
J Biol Chem 261: 2567 - 2574

21. **Dai LJ**, Quamme GA (1992) Cytosolic nucleotides alter intracellular free magnesium in renal epithelial cells.
Am J Physiol 262: F1100 - F1104
22. **Dekker GA**, Sibai BM (1998) Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts.
Am J Obstet Gynecol 179: 1359 - 1375
23. **Delpiano MA**, Altura BM (1996) Transmembrane currents in capillary endothelial cells are modulated by external Mg^{2+} ions.
Adv Exp Med Biol 410: 115 - 118
24. **DGE** - Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. Umschau Verlag, Frankfurt a.M., 5. überarb. Aufl.
25. **Dørup I**, Skajaa K, Clausen T, Kjeldsen K (1988) Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium - potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics.
Br Med J 296: 455 - 458
26. **Doyle W**, Crawford MA, Wynn AH, Wynn SW (1989) Maternal magnesium intake and pregnancy outcome.
Magnes Res 2 (3): 205 - 210
27. **Duley L** (1992) Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean.
Br J Obstet Gynaecol 99: 547 - 553
28. **Durlach J** (1988) Magnesium in clinical practice. John Libbey, London Paris

29. **Dyckner T**, Wester PO (1983) Effect of magnesium on blood pressure.
Br Med J 286: 1847 - 1849
30. **Dyckner T**, Wester PO; Widman L; (1988) Effects of peroral magnesium on plasma and skeletal muscle electrolytes in patients on long-term diuretic therapy.
Int J Cardiol 19(1): 81 - 87
31. **Eclampsia Trial Collaborative Group** (1995) Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial.
Lancet 345: 1455 - 1463
32. **Elin RJ**, Hosseini JM (1985) Magnesium content of mononuclear blood cells.
Clin Chem 31: 377 - 380
33. **Elin RJ** (1987) Status of the mononuclear blood cell magnesium assay.
J Am Coll Nutr 6: 105 - 107
34. **England MJ**, Panz VR, Joffe BI, Touyz RM, Shires R, Seftel HC (1990) The effect of magnesium sulphate infusion on circulating catecholamine levels in severe gestational proteinuric hypertension.
S Afr Med J 78: 688 - 690
35. **Feray JC**, Garay R (1986) An Na^+ -stimulated Mg^{2+} transport system in human red blood cells.
Biochim Biophys Acta 856: 76 - 84
36. **Ferrara LA**, Iannuzzi R, Castaldo A, Iannuzzi A, Dello Russo A, Mancini M (1992) Long term magnesium supplementation in essential hypertension.
Cardiology 81: 25 - 33

37. **Flatman PW** (1984) Magnesium transport across cell membranes.
J Membr Biol 80: 1 - 14
38. **Flatman PW** (1991) Mechanisms of magnesium transport.
Annu Rev Physiol 53: 259 - 271
39. **Forder F**, Scriabine A, Rasmussen A (1985) Plasma membrane calcium flux, protein kinase C activation and smooth muscle contraction.
J Pharmacol Exp Ther 235: 267 – 273
40. **Fujise H**, Cruz P, Reo NV, Lauf PK (1991) Relationship between total magnesium concentration and free intracellular magnesium in sheep red blood cells.
Biochim Biophys Acta 1094: 51 - 54
41. **Gilbert D'Angelo EK**, Singer HA, Rembold CM (1992) Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca^{2+} without changing intracellular Mg^{2+} .
J Clin Invest 89: 1988 - 1994
42. **Goldstein S**, Zsotér TT (1978) The effect of magnesium on the response of smooth muscle to 5 – hydroxytryptamine.
Br J Pharmacol 62: 507 - 514
43. **Goodford PJ** (1967) The calcium content of the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli.
J Physiol 192: 145 - 157
44. **Graham LA**, Caesar JJ, Burgen ASV (1960) Gastrointestinal absorption and excretion of Mg^{28} in man.
Metabolism 9 (5): 646 - 659

45. **Günther T** (1981) Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium.
Magnesium - Bull 1a: 91 - 101
46. **Günther T**, Vormann J, Förster R (1984) Regulation of intracellular magnesium by Mg^{2+} efflux.
Biochem Biophys Res Commun 119: 124 - 131
47. **Günther T**, Vormann J (1995) Reversibility of Na^+/Mg^{2+} antiport in rat erythrocytes.
Biochim Biophys Acta 1234: 105 - 110
48. **Hall DG** (1957) Serum magnesium in pregnancy.
Obstet Gynecol 9(2): 158 - 162
49. **Hays PM**, Cruikshank DP, Dunn LJ (1985) Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies.
Am J Obstet Gynecol 151: 958 - 966
50. **He J**, Tell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ (1991) Relation of electrolytes to blood pressure in men. The Yi people study.
Hypertension 17: 378 - 385
51. **Hosseini JM**, Johnston E, Elin RJ (1983) Comparison of two separation techniques for the determination of blood mononuclear cell magnesium content.
J Am Coll Nutr 4: 361 - 368
52. **Howard AB**, Alexander RW, Taylor WR (1995) Effects of magnesium on nitric oxide synthase activity in endothelial cells.
Am J Physiol 269: C612 - C618

53. **Hyttén FE** (1976) Renal physiology in normal pregnancy.
In: Ramon de Alvarez R (ed.) The kidney in pregnancy. John Wiley and Sons,
New York, pp 23 - 43
54. **Jelicks LA**, Gupta RK (1990) NMR measurements of cytosolic free calcium,
free magnesium and intracellular sodium in the aorta of the normal and SHR.
J Biol Chem 265: 1394 - 1400
55. **Jelicks LA**, Gupta RK (1991) Intracellular free magnesium and high energy
phosphates in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat
heart – a ^{31}P NMR study.
Am J Hypertens 4: 131 - 136
56. **Joffres MR**, Reed DM, Yano K (1987) Relationship of magnesium intake and
other dietary factors to blood pressure: the Honolulu Heart Study.
Am J Clin Nutr 45: 469 - 475
57. **Kesteloot H** (1984) Epidemiological studies on the relationship between
sodium, potassium, calcium and magnesium and the arterial Blood Pressure.
J Cardiovasc Pharmacol 6 (S1): S192 - S196
58. **Kisters K**, Niedner W, Fafera I, Ziedk W (1990) Plasma and intracellular Mg^{2+}
concentrations in preeclampsia.
J Hypertens 8: 303 - 306
59. **Kisters K**, Spieker C, Zidek W (1995) Plasma and membrane calcium and
magnesium content in hypertensive patients and controls.
Trace Elem Electrolyt 4: 169 - 172

60. **Kisters K**, Krefting ER, Hausberg M, Kohnert KD, Honig A, Bettin D (2000) Importance of decreased intracellular phosphate and magnesium concentrations and reduced ATPase activities in spontaneously hypertensive rats.
Magnes Res 13 (3): 183 - 188
61. **Kjeldsen SE**, Sejersted OM, Frederichsen P, Leren P, Eide IK (1990) Increased erythrocyte magnesium in never treated essential hypertension.
Am J Hypertens 3: 573 - 575
62. **Klonoff-Cohen HS**, Cross JL, Pieper CF (1996) Job stress and preeclampsia.
Epidemiology 7: 245 - 249
63. **Kovács L**, Molnár BG, Huhn E, Bódis L (1988) Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft – eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie.
Geburtshilfe Frauenheilkd 48 (8): 595 - 600
64. **Ku DD**, Ann HS (1991) Differential effects of magnesium on basal and agonist-induced EDRF relaxation in canine coronary arteries.
J Cardiovasc Physiol 17: 999 - 1006
65. **Landin WE**, Kendall FM, Tansy MF (1979) Metabolic performance and gastrointestinal function in magnesium deficient rats.
J Pharm Sci 68 (8): 978 - 983
66. **Lazard EM** (1933) An analysis of 575 cases of eclamptic and preeclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate.
Am J Obstet Gynecol 26: 647 - 656

67. **Lenfant C**, Gifford RW Jr, Zuspan FP (1990) National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 163: 1691 – 1712
68. **Levine BS**, Coburn JW (1984) Magnesium, the mimic / antagonist of calcium.
N Engl J Med 310: 1253 - 1255
69. **Lind L**, Lithell H, Pollare T, Ljunghall S (1991) Blood pressure response during long - term treatment with magnesium is dependent on magnesium status. A double - blind, placebo - controlled study in essential hypertension and in subjects with high - normal blood pressure.
Am J Hypertens 4: 674 - 679
70. **Lucas MJ**, Leveno KJ, Cunningham FG (1995) A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia.
N Engl J Med 333: 201 - 205
71. **Lyall F**, Greer IA (1994) Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy.
J Hypertens 12: 1339 - 1345
72. **Maguire ME** (1988) Magnesium and cell proliferation.
Ann NY Acad Sci 551: 201 - 217
73. **Matuura T**, Kohno M, Kanayama Y, Yasunari K, Murakawa K, Takeda T, Ishimori K, Morishima I, Yonezawa T (1987) Decreased intracellular free magnesium in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats.
Biochem Biophys Res Commun 143: 1012 - 1017

74. **Mazzanti L**, Palla G, Cester N, Tranquilli AL, Valensise H, Romanini C (1991) Effect of magnesium-deficient diet on cation transport in pregnant rabbits.
Magnes Res 4 (1): 45 - 48
75. **Mittendorf R**, Lain KY, Williams MA, Walker CK (1996) Preeclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions.
J Reprod Med 41: 491 - 496
76. **Mordes JP**, Wacker WEC (1978) Excess magnesium.
Pharmacol Rev 29: 273 - 300
77. **Morgan KJ**, Stampley GL, Zabik ME, Fischer DR (1985) Magnesium and calcium dietary of the US population.
J Am Coll Nutr 4: 195 - 206
78. **Motoyama T**, Sano H, Fukuzaki H (1989) Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension.
Hypertension 13: 227 - 232
79. **Nadler JL**, Goodson S, Rude RK (1987) Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans.
Hypertension 9: 379 - 383
80. **Nadler JL**, Rude RK (1995) Disorders of magnesium metabolism.
Endocrinol Metab Clin North Am 24: 623 - 641
81. **Ng LL**, Davies JE, Ameen M (1992) Intracellular free magnesium levels in vascular smooth muscle and striated muscle cells of the spontaneously hypertensive rat.
Metabolism 41 (7): 772 - 777

82. **Nishiyama S**, Saito N, Konishi Y (1989) Effect of severe and moderate magnesium deficiency on blood pressure, cardiac function and regional blood flow in male rats.
In: Itokawa Y & Durlach J (eds) Magnesium in Health and Disease. John Libbey & Co Ltd., pp 253 - 260
83. **Norwitz ER**, Robinson JN, Repke JT (1999) Prevention of preeclampsia: Is it possible ?.
Clin Obstet Gynecol 42 (3): 436 - 454
84. **Palatý V** (1971) Distribution of magnesium in the arterial wall.
J Physiol 218: 353 - 368
85. **Paul RJ**, Rüegg JC (1988) Role of magnesium in activation of smooth muscle.
Am J Physiol 255: C465 - C472
86. **Perales AJ**, Torregrosa G, Salom JB, Barbera MD, Jover T, Alborch E (1997) Effects of magnesium sulphate on the noradrenaline-induced cerebral vasoconstrictor and pressor responses in the goat.
Br J Obstet Gynaecol 104: 898 - 903
87. **Petersen B**, Schroll M, Christiansen C, Transbøl I (1977) Serum and erythrocyte magnesium in normal elderly danish people.
Acta Med Scand 201: 31 - 34
88. **Quamme GA**, Dirks JH (1986) The physiology of renal magnesium handling.
Renal Physiol 9: 257 - 269
89. **Quamme GA**, Dai LJ, Rabkin SW (1993) Dynamics of intracellular free Mg²⁺ changes in a vascular smooth muscle cell line.
Am J Physiol 265: H281 - H288

90. **Reinhart RA** (1988) Magnesium metabolism. A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels.
Arch Intern Med 148: 2415 - 2420
91. **Reinhart RA** (1991) Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system.
Am Heart J 121 (5): 1513 - 1521
92. **Resnick LM**, Gupta RK, Laragh JH (1984) Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertensives: relation to blood pressure and serum divalent cations.
Proc Natl Acad Sci USA 81: 6511 - 6515
93. **Roberts JM**, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK (1989) Preeclampsia: an endothelial cell disorder.
Am J Obstet Gynecol 161: 1200 - 1204
94. **Rochat RW**, Koonin LM, Atrash HK, Jewett JF -- The Maternal Mortality Collaborative (1988) Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative.
Obstet Gynecol 72: 91 - 97
95. **Romani A**, Scarpa A (1992) Regulation of cell magnesium.
Arch Biochim Biophys 298: 1 - 12
96. **Royston E**, Armstrong S (1989) Causes of maternal death.
In: Preventing maternal deaths. World Health Organization (WHO), Geneva, pp 75 - 106

97. **Rude R**, Manoogian C, Ehrlich L, DeRusso P, Ryzen E, Nadler J (1989) Mechanisms of blood pressure regulation in man.
Magnesium 8: 266 - 273
98. **Ryzen E**, Greenspoon JS, Diesfield P, Rude RK (1987) Blood mononuclear cell magnesium in normal pregnancy and preeclampsia.
J Am Coll Nutr 6: 121 - 124
99. **Saftlas AF**, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R (1990) Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979 - 1986.
Am J Obstet Gynecol 163: 460 - 465
100. **Sasaki N**, Oshima T, Matsuura H, Yoshimura M, Yashiki M, Higashi Y, Ishioka N, Nakano Y, Kojima R, Kambe M, Kajiyama G (1997) Lack of effect of transmembrane gradient of magnesium and sodium on regulation of cytosolic free magnesium concentration in rat lymphocytes.
Biochim Biophys Acta 1329: 169 - 173
101. **Schroeder HA** (1966) Municipal drinking water and cardiovascular death rates.
J Am Med Assoc 95: 125 - 129
102. **Schroeder HA**, Nason AP, Tipton IH (1969) Essential metals in man: magnesium.
J Chronic Dis 21: 815 - 841
103. **Seelig MS**, Berger AR (1974) Range of normal serum magnesium values.
N Engl J Med 290: 974 - 975
104. **Seelig MS** (1980) Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease.
Plenum Press, New York

105. **Sibai BM**, Villar MA, Bray E (1989) Magnesium supplementation during pregnancy: a double - blind randomized controlled clinical trial.
Am J Obstet Gynecol 161: 115 - 119
106. **Skajaa K** (1996) Established role of magnesium sulfate as prophylactic anticonvulsive agent in preeclampsia / eclampsia.
Acta Obstet Gynecol Scand 75: 313 - 315
107. **Smith DL**, Maguire ME (1993) Molecular aspects of Mg^{2+} transport systems.
Miner Electrolyte Metab 19: 266 – 276
108. **Snavely MD**, Miller CG, Maguire ME (1991) The *mgtB* Mg^{2+} transport locus of *Salmonella typhimurium* encodes a P-type ATPase.
J Biol Chem 266: 815 - 823
109. **Spätling L**, Disch G, Classen HG (1989) Magnesium in pregnant women and the newborn.
Magnes Res 2: 271 - 280
110. **Standley CA**, Whitty JE, Mason BA, Cotton DB (1997) Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation.
Obstet Gynecol 89: 24 - 27
111. **Stephenson EW**, Podolsky RJ (1977) Regulation by magnesium of intracellular calcium movement in skinned muscle fibers.
J Gen Physiol 69: 1 - 16
112. **Tashiro M**, Konishi M, Iwamoto T, Shigekawa M, Kurihara S (2000) Transport of magnesium by two isoforms of the Na^+ - Ca^{2+} exchanger expressed in CCL 39 fibroblasts.
Pflügers Arch 440: 819 - 827

113. **Tillmann DM**, Semple PF (1988) Calcium and magnesium in essential hypertension.
Clin Sci 75: 395 - 402
114. **TOHP** -- The Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group (1992) The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the trials of hypertension prevention, phase I.
JAMA 267: 1213 - 1220
115. **Touyz RM**, Milne FJ, Seftel HC, Reinach SG (1987) Magnesium, calcium, sodium and potassium status in normotensive and hypertensive Johannesburg residents.
S Afr Med J 72: 377 - 381
116. **Touyz RM**, Milne FJ, Reinach SG (1993) Altered calcium binding to erythrocyte membranes in essential hypertension: relation to magnesium.
J Hum Hypertens 7: 59 - 64
117. **Touyz RM**, Schiffrin EL (1999) Activation of the Na^+ - H^+ exchanger modulates Angiotensin II- stimulated Na^+ - dependent Mg^{2+} transport in vascular smooth muscle cells in genetic Hypertension.
Hypertension 34: 442 - 449
118. **Visser W**, Wallenburg HCS (1991) Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients.
Hypertension 17: 1072 - 1077
119. **Volhard F** (1918) Bilateral haemogenetic renal diseases (in German). Springer Verlag, Berlin

120. **Wacker WE**, Parisi AF (1968) Magnesium metabolism.
N Engl J Med 278 (12,13,14): 658 - 663, 712 - 717, 772 - 776
121. **Walker GM** (1986) Magnesium and cell cycle control: an update.
Magnesium 5: 9 - 23
122. **Watanabe K**, Iso K (1984) Magnesium binding and conformational change of DNA in chromatin.
Biochemistry 23 (7): 1376 - 1383
123. **Watson WS**, Hilditch TE, Horton PW, Davies DL, Lindsay R (1979) Magnesium metabolism in blood and the whole body in man using ²⁸Magnesium.
Metabolism 28: 90 - 95
124. **Whang R** (1987) Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence, and clinical implications.
Am J Med; 82 (S3A): 24 - 29
125. **White RE**, Hartzell HC (1988) Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes.
Science 239: 778 - 780
126. **White RE**, Hartzell HC (1989) Magnesium ions in cardiac function: regulator of ion channels and second messengers.
Biochem Pharmacol 38: 859 - 867
127. **WHO** (1999) International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension.
J Hypertens 17: 151 - 183

128. **Widman L**, Wester PO, Stegmayr BK, Wirell M (1993) The dose - dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double blind placebo controlled cross - over study.
Am J Hypertens 6: 41 - 45
129. **Wills MR**, Sundermann FW, Savory J (1986) Methods for the estimation of serum magnesium in clinical laboratories.
Magnesium 5: 317 – 327
130. **Witteman JCM**, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH (1989) A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women.
Circulation 80: 1320 - 1327
131. **Woods KJ**, Walmsley D, Heagerty AM, Turner DL, Lian LY (1988) ^{31}P nuclear magnetic resonance measurement of free erythrocyte magnesium concentration in man and its relation to blood pressure.
Clin Sci 74: 513 - 517
132. **Zhang A**, Cheng TPO, Altura BT, Altura BM (1992A) Extracellular magnesium regulates intracellular free Mg^{2+} in vascular smooth muscle cells.
Pflügers Arch 421: 391 - 393
133. **Zhang A**, Cheng TPO, Altura BM (1992B) Magnesium regulates intracellular free ionized calcium concentration and cell geometry in vascular smooth muscle cells.
Biochim Biophys Acta 1134: 25 – 29
134. **Zhang GH**, Melvin JE (1996) Na^+ dependent release of Mg^{2+} from an intracellular pool in rat sublingual mucous acini.
J Biol Chem 271: 29067 – 29072

135. **Zidek W**, Krefting ER, Kisters K, Spieker C, Rahn KH (1989) Electronprobe X-ray microanalysis of sodium ion content in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
J Hypertens 7: S150 - S151
136. **Zhu Z**, Tepel M, Spieker C, Zidek W (1995) Effect of extracellular Mg^{2+} concentration on agonist - induced cytosolic free Ca^{2+} transients.
Biochim Biophys Acta 1265: 89 - 92

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
ATPase	Adenosin- Triphosphatase
Ca ²⁺ - ATPase	Kalziumionen- Adenosin- Triphosphatase
EDRF	endothelium- derived relaxing factor(s)
ed(s).	Herausgeber
i.v.	intravenös
Mg- ATP	Magnesium- Adenosin- Triphosphat
Mg ²⁺ - ATPase	Magnesium- Adenosin- Triphosphatase
mM	milli Mol
m.p.	membranäres Protein
NMR	Magnet Resonanz Tomographie
NO	Stickstoffmonoxid
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
s.d.	standard deviation/Standard Abweichung
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
vs.	versus
5- HT	5- Hydroxytryptamin

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. K. Kisters möchte ich meinen ganz besonderen Dank für das Überlassen des Themas dieser Arbeit, für seine hervorragende Betreuung sowie vielfältige Unterstützung und seine nie enden wollende Geduld aussprechen.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. med. K.H. Rahn als Leiter der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik D für die Möglichkeit der Benutzung des Labors sowie Herrn Dr. med. F. Louwen als damaligen Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde für seine Unterstützung bei der Rekrutierung der Patientinnen.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Herrn Truc Lee, allen weiteren LaborantInnen des Labors von Herrn Prof. Dr. Rahn und den Hebammen des Universitätsklinikums der WWU Münster.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Marianne und Dieter Koerner, die mich kontinuierlich förderten und unterstützten und meiner Verlobten Katja Tiede, die unentwegt ihre konstruktive Kritik übte und mich seelisch und moralisch beieinander hielt.