

# Diagnostik des Magnesiummangels

## Aktuelle Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V.

VON L. SPÄTLING, H. G. CLASSEN, W. R. KÜLPMANN, F. MANZ, P. M. ROB, H. F. SCHIMATSCHKEK, W. VIERLING,  
J. VORMANN, A. WEIGERT, K. WINK

Die Bedeutung der Konzentration des Serummagnesiums (Serum-Mg) muss aufgrund verschiedener epidemiologischer Studien, die seit 1986 publiziert wurden, neu bewertet werden. Diese Studien haben Hinweise erbracht, dass das kardiovaskuläre Risiko mit fallendem Serum-Mg ansteigt, und zwar schon bei Konzentrationen innerhalb des bisherigen Referenzbereichs (0,70–1,10 mmol/L) [7, 8, 22, 32, 36]. Diese neuen Erkenntnisse bei der Bewertung des Serummagnesiums haben die Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. veranlasst, die Empfehlungen zur Diagnostik des Magnesium(Mg)mangels aus dem Jahr 1986 [2] unter Zuziehung des oben aufgeführten Expertengremiums zu aktualisieren.

### Anamnestische Hinweise

#### ► Allgemeine Anamnese

- Ernährung: Diät, Fasten, magnesiumarme Lebensmittel
- Körperliche Aktivität mit starkem Schwitzen
- Schwangerschaft

#### ► Vor- und Begleiterkrankungen

- Malabsorptionssyndrome, angeborene Störung der Mg-Resorption
- Schlecht eingestellter Diabetes mellitus [10–12]
- Isolierte und komplexe Tubulopathien der Nieren (z. B. Bartter-Syndrom)
- Über- und Unterfunktion der Nebenschilddrüsen
- Hyperaldosteronismus
- Alkoholabusus.

#### ► Medikamente

- Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide, Etacrynsäure u. a.)
- Laxanzien
- Digitalis
- Aminoglykoside
- Cisplatin, Carboplatin
- Cyclosporin
- Amphotericin B
- Pentamidin
- Biphosphonat Pamidronsäure.

#### Klinische Symptomatik [6, 25, 31]

- Neurovegetativ-funktionelle Störungen [27, 29]

- Krämpfe der Skelettmuskulatur (z. B. Wadenkrämpfe)
- Spasmen glatter Muskulatur (gastrointestinale Spasmen, Dysmenorrhö, vorzeitige Wehen)
- Extrasystolen, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden [7, 8, 22, 32, 34, 36].

### Klinisch-chemische Messgrößen

#### Routinemethoden

##### ► Plasma-/Serummagnesium

Als Untersuchungsmaterial zur Erkennung einer Hypomagnesiämie wird zunächst Serum- oder Heparinplasma verwendet. Es besteht dabei kein Unterschied, ob Plasma oder Serum zur Analyse verwendet wird. Die Messung mit der Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS) ist der „Goldstandard“ [21]. Für die orientierende Routinediagnostik kann man sich auf photometrische Methoden (Xylidylblau) verlassen [15], aber auch der Einsatz von trockenchemischen Systemen wie Vitros 250 (Ortho, früher KODAK) ist akzeptabel [18, 26].

Prof. Dr. med. L. Spätling, Direktor der Frauenklinik des Klinikums Fulda, Präsident der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V.; Prof. Dr. med. H. G. Classen, Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft, Universität Hohenheim; Prof. Dr. med. W. R. Külpmann, Institut für Klinische Chemie I, Medizinische Hochschule Hannover; Prof. Dr. med. F. Manz, Forschungsinstitut für Kinderernährung, Dortmund; Prof. Dr. med. P. M. Rob, Universität Lübeck, Abteilung Innere Medizin/Nephrologie; Priv.-Doz. Dr. rer. nat. H. F. Schimatschek, Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft, Universität Hohenheim; Prof. Dr. med. W. Vierling, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität München; Prof. Dr. rer. nat. J. Vormann, Protina Pharmazeutische GmbH, Ismaning; Dr. rer. nat. A. Weigert, Verla-Pharm, Tutzing; Prof. Dr. med. K. Wink, Medizinische Fakultät der Universität Freiburg.

Siehe auch die kommentierte Kurzfassung dieser Arbeit: L. Spätling et al.: Kardiovaskuläres Risiko korreliert mit Serummagnesium. MMW-Fortschr. Med. 142 (2000), 341–342.

### ZUSAMMENFASSUNG

Das kardiovaskuläre Risiko steigt mit fallendem Serummagnesiumspiegel an, und zwar bereits bei Konzentrationen innerhalb des bisherigen Referenzbereichs (0,70–1,10 mmol/L). Daher hat die Gesellschaft für Magnesiumforschung e. V. ihre Empfehlungen von 1986 zur Diagnostik des Magnesiummangels aktualisiert. Die Diagnostik gründet auf Anamnese, klinischer

Symptomatik und klinisch-chemischen Messmethoden in Plasma/Serum und Urin. Weiterführende Methoden sind die Bestimmung des ionisierten Serum-magnesiums und der Magnesium-Retentionstest. Die optimale Serum-magnesiumkonzentration liegt über 0,80 mmol/L.

**Schlüsselwörter:** Magnesiummangel – kardiovaskuläres Risiko – Diagnostik

Eingereicht 3.11.1999 – Revision 25.11.1999 – akzeptiert 4.2.1999

**Tabelle 1: Häufigkeit einer Hypomagnesiämie [%] in Abhängigkeit von der Untergrenze des Referenzbereichs [mmol/L] und dem Probandenkollektiv.**

Referenzbereich Untergrenze	Probanden	% Hypomagnesiämie	Literatur
0,625	Hospit. Patienten	10	[40]
0,67	Frauen, 18–24 Jahre	20	[14]
0,67	Erwachsene	10	[14]
0,74	Hospit. Patienten	47	[41]
0,76	<b>Kinder und Jugendliche</b>		28
	0–6 Jahre (n = 3291)	13	
	7–12 Jahre (n = 5947)	15	
	13–18 Jahre (n = 1627)	17	
	<b>Erwachsene</b> (n = 893)	27	

Zur Bestimmung von Mg im Serum/Plasma lautet die Vorgabe gemäß Richtlinie der Bundesärztekammer, dass die Impräzision von Tag zu Tag 4% und die Abweichung vom Referenzmethodenwert 12% nicht überschreiten darf.

Insbesondere bei stationären und Intensivpatienten muss bei erniedrigtem Serum-Mg stets eine Pseudohypomagnesiämie durch Bestimmung der Albuminkonzentration ausgeschlossen werden: Ca. 25% des Mg sind an Albumin gebunden. Eine erniedrigte Albuminkonzentration führt zu einer erniedrigten Gesamt-Mg-Konzentration, ohne dass ein echter Mangel vorliegt. Die andere (bessere) Möglichkeit zum Ausschluss einer Pseudohypomagnesiämie besteht in der Messung des ionisierten Mg.

Zusätzlich zum Serum-Mg ist die Bestimmung der Konzentration von Kalium, Kalzium und Kreatinin zu empfehlen.

Fehlermöglichkeiten:

- Hämolyse (Blutentnahmetechnik, -material, Standzeiten, Zentrifugation),
- unterschiedliche Entnahmebedingungen (Standard: morgens, nüchtern, liegend)

#### Beurteilung des Serummagnesiums.

Zurzeit liegt kein nach den Kriterien der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) bestimmtes Referenzintervall für die Konzentration von Mg im Serum/Plasma vor. In der neueren Literatur wird als untere Grenze 0,75 mmol Mg/L angegeben [6, 39]. Die Angaben für die obere Referenzbereichsgrenze schwanken in der Literatur um den Wert 1,10 mmol Mg/L [5, 38].

Die wünschenswerte Mg-Konzentration im Serum liegt entsprechend zahlreicher Studien jedoch höher als 0,75 mmol/L. So bestanden in einer Prävalenzstudie bei 199 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Serum-Mg unter 0,80 mmol/L häufiger ventrikuläre Extrasystolen und Episoden ventrikulärer Tachykardie als bei Konzentrationen über 0,80 mmol/L [8]. In der Framingham Heart Studie [36] mit 3327 Patienten waren ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei einem Serum-Mg < 0,89 mmol/L häufiger und komplexer als bei Konzentrationen ≥ 0,89 mmol/L.

In der NHANES-I-Studie [7] mit 8251 Studienteilnehmern kam es bei einem Serum-Mg ≥ 0,81 mmol/L zu einer Abnahme des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu niedrigeren Konzentrationen.

Auch in einer Prävalenzstudie [32] fand sich bei 314 Teilnehmern eine inverse Korrelation zwischen Serum-Mg und der Häufigkeit koronarer Herzkrankheiten. Bei Personen, bei denen sich keine koronare Herzkrankheit entwickelte, betrug das Serum-Mg im Mittel 0,86 mmol/L, im Gegensatz zu Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit einem mittleren Serum-Mg von 0,80 mmol/L. In der ARIC-Studie [22] (13 922 Teilnehmer) nahm das relative Risiko für eine koronare Herzkrankheit mit steigendem Serum-Mg ab. Personen mit einem Serum-Mg unter 0,80 mmol/L hatten ein höheres Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit als Personen mit Serum-Mg über 0,80 mmol/L.

#### Häufigkeit einer Hypomagnesiämie.

Ein Überblick über die Studien, die sich mit der Häufigkeit einer Hypomagnesiämie befassten, wurde von Solomon [33] erstellt. Danach schwanken die Angaben über die Häufigkeit einer Hypomagnesiämie sehr stark, zwischen 5% bei ambulanten Hypertonikern und 50 bis 60% bei Patienten auf Intensivstationen bzw. bei Alkoholikern, zum Teil allerdings deshalb, weil unterschiedliche Referenzintervalle zugrunde gelegt werden. Die Angaben schwanken in den verschiedenen Studien in Abhängigkeit von der Untergrenze des Referenzbereichs und dem Probandenkollektiv (Tabelle 1). Sie zeigen aber auch, dass Patienten, die einen Mg-Mangel haben, nicht erkannt werden, wenn Konzentrationen ≤ 0,75 mmol/L noch nicht als hypomagnesiämisch betrachtet werden.

In der Schwangerschaft liegt im zweiten und dritten Trimenon das Serum-Mg häufig unter 0,75 mmol/L [13]. Diese Erniedrigung kann nur teilweise durch Hämodilution erklärt werden. Daneben spielt sicher der erhöhte Bedarf, aber auch eine vermehrte renale Ausscheidung [35] von Mg eine Rolle.

#### ► Urin-Mg

Bei Gesunden beträgt die Ausschei-

dung im 24-h-Urin 4–5 mmol Mg. Bei einer Ausscheidung unter 2 mmol/24h besteht der begründete Verdacht auf einen Mg-Mangel.

**Weiterführende Methoden**

► **Ionisiertes Serummagnesium**

Seit etwa zehn Jahren kann über die Aktivität die Konzentration des extrazellulären, ionisierten („freien“) Magnesiums (z. B. im Rahmen einer Blutgasanalyse) bestimmt werden. Dazu wird eine ionensensitive Messkette eingesetzt, mit der ionisiertes Magnesium und andere Ionen (z. B. Kalzium-, Kalium- und Wasserstoffionen) erfasst werden können. Bei der Messung wird das „freie“, physiologisch aktive und nicht das protein- oder komplexgebundene Magnesium im Plasma ermittelt. Da die Mg-sensitive Elektrode auch auf Kalzium anspricht, wird gleichzeitig die Kalziumionen-Konzentration mitgemessen und der Magnesiumwert vom Gerät entsprechend korrigiert. Es empfiehlt sich (besonders bei Verdacht auf Azidose oder Alkalose) die Probe unter anaeroben Bedingungen zu gewinnen und zu messen, um Änderungen des pH

und damit der Ionenkonzentrationen zu vermeiden. Das Referenzintervall für ionisiertes Mg wird mit 0,46 bis 0,60 mmol Mg/L angegeben [1], ist jedoch etwas unterschiedlich für die Messgeräte verschiedener Hersteller.

**Beurteilung:** Die Bestimmung des ionisierten Magnesiums ist insbesondere indiziert bei „Pseudohypomagnesiämie“ infolge Hypalbuminämie [17, 20]. Bei Transfusion mit Übertragung großer Mengen Citrat droht eine extreme Erniedrigung des ionisierten Magnesiums durch Komplexbildung mit Citrat, die bei Bestimmung des Gesamtmagnesiums nicht erkannt werden kann [16, 19].

► **Magnesium-Retentionstest**

Der Mg-Retentions-Test ist – eine nicht wesentlich eingeschränkte Nierenfunktion (bis zu einer Serumkreatininkonzentration  $\leq 150 \mu\text{mol/L}$ ) vorausgesetzt – als bester Indikator eines Mg-Mangels akzeptiert [30]. Die Mg-Testdosis wird intravenös appliziert. Anschließend wird im 24-h-Sammelharn die Mg-Konzentration bestimmt.

Die ausgeschiedene Mg-Menge wird errechnet und zur applizierten Dosis in Beziehung gesetzt. Bei der Berechnung kann man die basale Mg-Ausscheidung mitberücksichtigen.

Bei gesunden Personen wurde nach intravenöser Applikation unterschiedlicher Mg-Testdosen eine mittlere prozentuale Mg-Retention von 20% [30], 6% [9] oder 26% [23] angegeben. Gullestad et al. [9] konnten mit dem Retentionstest bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch gastrointestinalen Erkrankungen, Hypertonie und kongestivem Herzversagen einen Mg-Mangel nachweisen (Retention > 40%). Bei bisher üblichen Mg-Retentions-Testvarianten wird die Testdosis über 4–8 Stunden appliziert. Dies ist nicht mit einer ambulanten Situation vereinbar. Daher wurde eine Kurzzeitversion des Mg-Retentionstests etabliert [4, 24].

► **Spezialanalysen**

Für spezielle Fragestellungen kann Magnesium auch im Vollblut, in den Erythrozyten, Lymphozyten und in den Zellen oder im Gewebe gemessen werden.

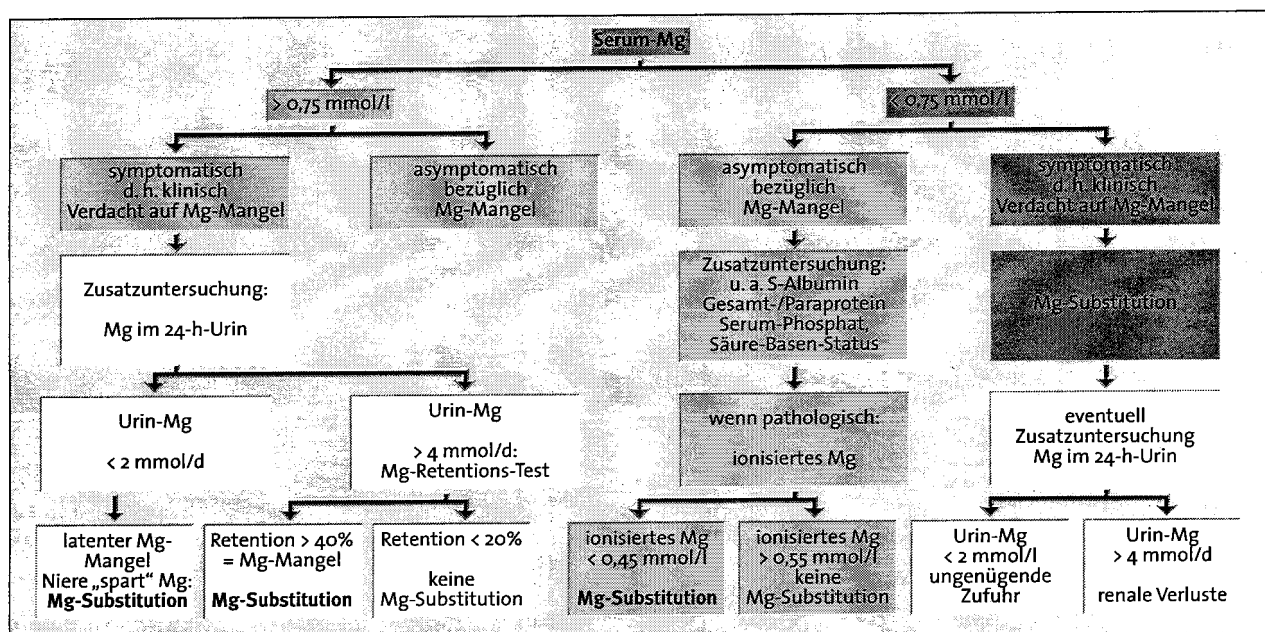


Abb. 1: Diagnostisches Vorgehen zur Überprüfung des Magnesiumhaushalts.

### Diagnostische Strategie

Ergeben die anamnestischen Hinweise einen Verdacht auf einen Magnesiummangel, wird gezielt nach klinischen Symptomen gesucht. Bei Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik muss zunächst von einem Mg-Mangel ausgegangen werden. Zur Sicherung der Diagnose wird das Serummagnesium bestimmt (Abb. 1).

► Bei einer Konzentration  $\leq 0,75$  mmol/L und klinischen Symptomen liegt ein Magnesiummangel vor. Durch Zusatzuntersuchungen, z. B. Mg-Ausscheidung im 24-h-Urin, können die Ursachen des Mangels aufgedeckt werden. Bei renaler Ausscheidung über 5 mmol/d ist von renalen Verlusten (z. B. Diuretika, Cyclosporin; polyurische Phase nach akutem Nierenversagen; tubuläre Defekte; Conn-Syndrom, metabolische Azidose; Polyurie bei Diabetes mellitus) auszugehen, bei renaler Ausscheidung von unter 2 mmol/d von ungenügender Zufuhr (z. B. magnesiumarme Ernährung, Alkoholismus, magnesiumarme Infusionstherapie) bzw. gestörter enteraler Resorption (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Malabsorption, Dünndarmresektion).

► Wird bei der Routinediagnostik Serum-Mg  $\leq 0,75$  mmol/L bestimmt, ohne dass klinische Symptome eines Magnesiummangels vorliegen, so muss eine Pseudohypomagnesiämie z. B. infolge Hypalbuminämie ausgeschlossen werden, entweder durch die Bestimmung von Gesamtprotein und Albumin oder (besser) durch die Bestimmung des ionisierten Mg. Bei normaler Albuminkonzentration oder erniedrigter Konzentration des ionisierten Mg ist von einem Mg-Mangel auszugehen. Bei erniedrigter Albuminkonzentration kann die Mg-Konzentration erst nach entsprechender Korrektur auf normale Albuminkonzentration beurteilt werden.

Zur weiteren Abklärung kann die Mg-Ausscheidung im 24-h-Urin überprüft werden. Eine Ausscheidung unter 2 mmol/d spricht für eine renale

Kompensation und damit einen (noch) symptomlosen Mg-Mangel. Wenn trotz einer Ausscheidung über 5 mmol/d der Verdacht auf einen Mg-Mangel fortbesteht, kann ein Mg-Retentionstest endgültige Klärung bringen. Eine Retention über 40% spricht für das Vorliegen eines Mangels (s. o.).

► Bei Serum-Mg  $> 0,75$  mmol/L, aber klinischen Symptomen besteht ein Verdacht auf Magnesiummangel. Zur weiteren Abklärung kann – wie oben – die Magnesiumausscheidung im 24-h-Urin überprüft werden. Eine Ausscheidung unter 2 mmol/d spricht für einen Magnesiummangel. Wenn trotz einer Ausscheidung über 5 mmol/d der Verdacht auf einen Magnesiummangel fortbesteht, kann ein Mg-Retentionstest endgültige Klärung bringen. In diesem Zusammenhang muss auch daran gedacht werden, dass eine Hypomagnesiämie durch eine vorübergehende Freisetzung von Magnesium aus dem intrazellulären Kompartiment überdeckt werden kann. Die intrazelluläre Magnesiumkonzentration unterliegt einer intensiven Kontrolle durch regulierte Mg-Transporter [37]. Das u. a. bei starker körperlicher Belastung oder unter Stressbedingungen aus der Zelle heraustransportierte Magnesium führt zu einer vorübergehenden Erhöhung des Serum-Mg.

► Bei einem Serum-Mg  $> 0,75$  mmol/L ohne klinische Symptome liegt kein manifester Mg-Mangel vor, obwohl die Konzentration im Sinn der Sekundärprävention suboptimal sein kann, wie verschiedene epidemiologische Studien gezeigt haben.

### Serum-Mg: Optimale Konzentration

Aus neueren Studien [7, 8, 22, 32, 36] ergeben sich Hinweise dafür, dass es günstig ist, ein Serum-Mg über 0,80 mmol/L anzustreben. Eine obere Grenze, die nicht überschritten werden sollte, ergab sich aus den Studien nicht. Das Risiko der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen bzw. von korona-

rer Herzkrankheit nahm mit Zunahme des Serum-Mg ab. Die von Gottlieb et al. [8] gefundene Zunahme der Letalität bei Patienten mit Serum-Mg über 1,05 mmol/L wurde von den Autoren auf den höheren Schweregrad der Grunderkrankung in dieser Patientengruppe zurückgeführt.

### Fazit

Magnesiummangel findet sich häufiger als allgemein angenommen. Wegen seiner pathogenetischen Bedeutung ist es gerechtfertigt, diagnostische Maßnahmen vermehrt einzusetzen, zumal daraus therapeutische Konsequenzen mit günstigem Nutzeffekt ohne Risiken resultieren.

### Summary: Diagnosing Magnesium Deficiency. Current Recommendations of the Society for Magnesium Research

The cardiovascular risk increases with decreasing serum levels of magnesium, and this already at concentrations within the previous reference range (0.70–1.10 mmol/L). For this reason, the Society for Magnesium Research has updated its 1986 recommendations for the diagnosis of magnesium deficiency. The diagnosis is based on the patient's history, his clinical symptoms, and the results of clinical-chemical investigations of plasma/serum and urine. Further diagnostic methods used include the determination of ionized serum magnesium and the magnesium retention test. The optimal serum magnesium concentration is  $> 0.80$  mmol/L.

**Keywords:** Magnesium deficiency – cardiovascular risk – diagnosis

### Literatur

1. Altura, B. T., Shirey, T. L., Young, C. C., et al.: Characterization and studies of a new ion selective electrode for free extracellular magnesium ions in whole blood, plasma and serum. In: D'Orazio, P., Burritt, M. F., Sena, S. F. (eds.): Electrolytes, Blood Gases and Other Critical Analytes: The Patient, the Measurement and the Government. Vol 14, Omnipress, Madison (1992).
2. Classen, H. G., et al.: Magnesium: Indikationen zur Diagnostik und Therapie in der Humanmedizin. Mag-Bull 8 (1986), 127–135.
3. Cohen, L., Laor, A.: Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium loading test. Magn. Res. 3 (1990), 271–274.
4. Dick, K., Bley, N., Seyfert, T., et al.: How to diagnose magnesium deficiency in outpatients. Trace Elem. Electr. 15 (1998), 8–10.
5. Durlach, J. (ed): Magnesium in der klinischen Praxis. Gustav Fischer, Jena–Stuttgart 1992.
6. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academy Press, Washington, D. C. 1997
7. Gartside, P. S., Glueck, Ch. J.: The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: The prospective NHANES I follow-up study. J. Amer. Coll. Nutr. 14 (1995), 71–79.

8. Gottlieb, St. S., Baruch, L., Kukin, M. L., et al.: Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 16 (1990), 827–831.
9. Gullestad, L., Mieltevedt, K., Dolva, L. O., et al.: The magnesium loading test: reference values in healthy subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 54 (1994), 23–31.
10. Gurlek, A., Bayraktar, M., Ozaltin, N.: Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type I diabetes. *Horm. Metab. Res.* 30 (1998), 99–102.
11. Hua, H., Gonzales, J., Rude, R. K.: Magnesium transport induced ex vivo by a pharmacological dose of insulin is impaired in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Magnes. Res.* 8 (1995), 359–366.
12. Husmann, M. J., Fuchs, P., Truttmann, A. C., et al.: Extracellular magnesium depletion in pediatric patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Miner. Electrolyte Metab.* 23 (1997), 121–124.
13. Jaspers, V., Spätling, L., Fallenstein, F., et al.: Magnesium, Kalzium, Hämoglobin, Hämatokrit, Östrial und HPL unter Magnesiumsubstitution in der Schwangerschaft. *Geburtsh. Frauenheilkd.* 50 (1990), 628–633.
14. Kübler, W., Anders, H. J., Heeschen, W. (Hrsg.): Versorgung Erwachsener mit Mineralstoffen und Spurenelementen in der Bundesrepublik Deutschland. VERA-Schriftenreihe, Band V, Wissenschaftlicher Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen 1995.
15. Külpmann, W. R., Buchholz, R., Dyrssen, C., et al.: A comparison of reference method values for calcium, lithium and magnesium with method-dependent assigned values. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 27 (1989), 631–637.
16. Külpmann, W. R., Fiene, A., Kadar, J., et al.: Monitoring serum concentrations of ionized magnesium and calcium in platelet donors during aphereses. *Proceedings of the XVI Int. Congr. of Clin. Chem., London (1996)* p. 136.
17. Külpmann, W. R., Gerlach, M.: Relationship between ionized and total magnesium in serum. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 56 (1996), Suppl. 224, 251–258.
18. Külpmann, W. R., Maibaum, P., Sonntag, O.: Analyses with the KODAK-Ektachem. Accuracy control using reference method values and the influence of protein concentration. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 28 (1990), 825–833.
19. Külpmann, W. R., Rademacher, E., Bornscheuer, A.: Ionized magnesium concentration during liver transplantation, resection of the liver and cardiac surgery. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 56 (1996), Suppl. 224, 235–243.
20. Külpmann, W. R., Rößler, J., Brunkhorst, R., Schüler, A.: Ionized and total magnesium serum concentrations in renal and hepatic diseases. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 34 (1996), 257–264.
21. Külpmann, W. R., Ruschke, D., Büttner, J., Paschen, K.: A candidate reference method for the determination of magnesium in serum. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 27 (1989), 33–39.
22. Liao, F., Folsom, A. R., Brancati, F. L.: Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Amer. Heart J.* 136 (1998), 480–490.
23. Mazur, A., Felgines, C., Feillet, C., et al.: Parenteral magnesium loading test in the assessment of magnesium status in healthy adult French Subjects. *Magnes. Res.* 10 (1997), 59–64.
24. Rob, P. M., Dick, K., Bley, N., et al.: Can one really measure magnesium deficiency using the short term magnesium loading test? *J. Int. Med.* 246 (1999), 373–378.
25. Rude, R. K.: Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *Bone Miner. Res.* 13 (1998), 749–758.
26. Ryan, M. F., Barbour, H.: Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann. Clin. Biochem.* 35 (1998), 449–459.
27. Sandrini, G., Ruiz, L., Antonaci, P., et al.: Neurophysiological markers of neural hyperexcitability syndrome. III. *Europ. Congr. Magnesium 12.–15.3.1990, Genf.*
28. Schimatschek, H. F., Classen, H. G.: Age, sex and seasonal effects on plasma magnesium and calcium levels of 4859 children. In: *Golf, S., Dralle, D., Vecchiet, L. (eds.): Magnesium. John Libbey & Company Ltd. 1994, p. 135–146.*
29. Schimatschek, H. F., Classen, H. G., Baerlocher, K., Thöni, H.: Hypomagnesiämie und funktionell-neurovegetative Beschwerden bei Kindern: Eine Doppelblindstudie mit Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid. *Der Kinderarzt* 28 (1997), 196–203.
30. Seelig, Ch.: Magnesium deficiency in two hypertensive patient groups. *South Med. J.* 83 (1990), 739–742.
31. Shits, M. E.: Magnesium. In: *O'Dell, B. L., Sunde, R. A. (eds.): Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements. Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 1997, p. 117–152.*
32. Singh, R. B., Gupta, U. C., Mittal, N., et al.: Epidemiologic study of trace elements and magnesium on risk of coronary artery disease in rural and urban Indian populations. *J. Amer. Coll. Nutr.* 16 (1997), 62–67.
33. Solomon, R.: The Relationship between disorders of  $K^+$  and  $Mg^{2+}$  homeostasis. *Semin. Nephrol.* 7 (1987), 253–262.
34. Späth, G.: Magnesium in der Kardiologie. *Wien. Med. Wschr.* 138 (1988), 382–415.
35. Spätling, L., Kunz, P., Huch, R., et al.: Magnesium and calcium excretion during pregnancy. *Mag-Bull* 7 (1985), 91–93.
36. Tsuji, H., Venditti, Jr., F. J., Evans, J. C., et al.: The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Amer. J. Cardiol.* 74 (1994), 232–235.
37. Vormann, J., Günther, T.:  $Mg^{2+}$  transport mechanisms. In: *Birch, N. J. (ed.): Magnesium and the cell. Academic Press, London 1993, p. 137–155.*
38. Wacker, W. E. C. (ed.): *Magnesium and man. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts and London, England (1980).*
39. Weisinger, J. R., Bellorin-Font, E.: Magnesium and Phosphorus. *Lancet* 352 (1998), 391–396.
40. Whang, R.: Magnesium deficiency. Causes and clinical implications. *Drugs* 28 (1984), Suppl. 1, 143–150.
41. Whang, R., Ryder, K. W.: Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs. routine. *J. Amer. Med. Assoc.* 263 (1990), 3063–3064.

### Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Ludwig Spätling,  
Präsident der Gesellschaft für Magnesium-  
Forschung, Pacelliallee 4, D-36043 Fulda.