

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Magnesium-Verbindungen

Sighart Golf, Gießen

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Magnesium-Verbindungen

Sighart Golf, Gießen / In Deutschland ist die Magnesium-Versorgung in der Regel unzureichend. Nur wenige Bürger nehmen täglich 400 mg mit der Nahrung auf. Physischer Stress, Erkrankungen wie Diabetes und zahlreiche Medikamente erhöhen den Bedarf. Zum Ausgleich können pharmazeutische Magnesium-Präparate eingenommen werden. Doch nur eine mehrwöchige Supplementierung erhöht die intrazelluläre Konzentration.

Im Menschen bindet Magnesium an Moleküle wie Nukleotide (ATP, DNA, RNA), Proteine (Enzyme) und niedermolekulare Verbindungen wie organische Säuren. Viele dieser Moleküle haben Schrittmacherfunktion im Stoffwechsel und erhalten durch Magnesium ihre Regulationseigenschaften. Biochemisch ist das Mineral unter anderem notwendig für Energietransfer, Calcium-Antagonismus, Molekülstabilisation und Stoffwechselregulation. Mit diesen Funktionen sind nahezu alle in der Literatur beschriebenen Eigenschaften von Magnesium biochemisch wie klinisch erklärbar. Eine perorale Magnesium-Therapie ist bei verschiedenen Krankheiten und Medikamenten-induziertem Mangel indiziert (Tabelle 1).

Im Sportbereich hat sich eine vorsorgliche Supplementation weitgehend durchgesetzt, da physischer Stress die häufigste Ursache für Magnesium-Mangel ist. Die Zufuhr schützt vor dem Sport-induzierten Muskelzellzerfall (39), verringert die Ausschüttung von Stresshormonen (40), verbessert Sauerstoffausschöpfung und Lactatelimination (41, 42) und kann zur Leistungssteigerung führen (43).

Die Erhaltung einer normalen Magnesium-Homöostase im Menschen wird bestimmt durch

- Absorption des Ions aus der Nahrung,
- Aufnahme durch die Organe,
- Aufnahme und Abgabe aus dem Knochen von der und an die extrazelluläre Flüssigkeit,
- Verlust durch Urin, Pankreassaft, Speichel, Schweiß und andere Flüssigkeiten.

Absorption im Magen-Darm-Trakt

Nach der peroralen Applikation muss Magnesium resorbiert, das heißt in den Blutkreislauf aufgenommen werden, um systemisch wirksam werden zu können. Die Resorptionsmechanismen setzen seine Freisetzung aus der Zubereitung sowie die Lösung im gastrointestinalen Flüssigkeitsmilieu voraus. Die Löslichkeit der Verbindungen hängt wesentlich von ihren physikochemischen Eigenschaften (pK-Wert als negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten), Molekulpolarität und dem pH-Wert am Resorptionsort

ab. Allgemein gilt, dass Magnesium in Verbindung mit schwachen Säuren wie Citrat eher im sauren Magenmilieu gelöst und resorbiert wird, während dies für Basen wie Mg-Oxid überwiegend im alkalischen Darmmilieu erfolgt. Weiterhin gilt, dass kleine Moleküle besser als große und nicht ionische Moleküle besser als ionische resorbiert werden (44).

In den meisten Fällen gelten für das wasserlösliche Magnesium die Prinzipien der passiven Passage mit dem Wasserfluss durch entsprechende Membranporen (45) oder durch aktive Carrier-Vorgänge. Im Kolon, terminalen Ileum und Duodenum der Ratte und des Schafs wird Magnesium unter Energieaufwand (ATP-Hydrolyse) (46) und möglicherweise durch Mitwirkung von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (47, 48) in die Mucosazelle aufgenommen. Das Transportprotein ist bei etwa 5 mmol Magnesium/l gesättigt (49).

Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorptionsprozesse lassen sich durch galenische Maßnahmen, zum Beispiel magensaftresistente Kapseln, pH-abhängige Freisetzungssysteme, Mikroverkapselung und Retardformulierung, beeinflussen.

Hauptort der Magnesium-Absorption ist der distale Abschnitt des Dünndarms (50). Es wird aber auch im Jejunum und Ileum (51) sowie im Kolon (52-54) und Rektum (55) resorbiert.



Magnesium ist ein silberweißes Metall, das sich an der Luft mit einer dünnen Oxidhaut überzieht. In der Natur kommt das Erdalkalimetall nur in Form von Verbindungen vor, am häufigsten in den Silikaten. Auch pharmazeutisch werden Magnesium-Verbindungen eingesetzt.

Die intestinale Transitzeit der Nahrung beträgt bei den meisten Erwachsenen mit der in westlichen Ländern üblichen Ernährung zwischen einem und drei Tagen (56). Mit stabilen Magnesium-Isotopen wurde jedoch eine intestinale Transitzeit von Magnesium von fünf bis sieben Tagen nachgewiesen (57). Bei einer magensaft-resistent überzogenen Tablette oder einer im sauren Milieu schlecht löslichen Präparation (Beispiel Mg-Oxid) löst sich der Tablettenmantel oder das Präparat erst im Dünndarm auf; mit dieser Verzögerung wird Magnesium freigesetzt, gelöst und resorbiert. Stabile Magnesium-Isotope konnten noch nach fünf Tagen im Stuhl und nach drei Tagen im Serum von Ratten nachgewiesen werden (58).

Im Dünndarm gelöst

Es ist anzunehmen, dass alle Magnesium-Verbindungen unabhängig davon, ob sie aus wässrigen Lösungen, magensaftlöslichen oder -resistenten Präparaten stammen, und unabhängig von dem anionischen Anteil während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt ihre Identität verlieren und in das ionisierte Magnesium und das negativ geladene Anion zerfallen. Dies gilt gleichfalls für Chelate (59). Auch in sehr hohen Dosen verabreichtes Magnesium ist in der fäkalen Flüssigkeit vollständig gelöst (60) und liegt daher vermutlich auch in der intestinalen Flüssigkeit in diesem Zustand vor (61). Magnesium wird nach Auflösung im Intestinum von einer Schicht aus Wassermolekülen umgeben und bleibt so in Lösung.

Von dem mit der Nahrung oder Medikamenten aufgenommenen Magnesium wird nur ein Teil absorbiert (Tabelle 2).

Homöostase im Menschen

Zahlreiche Beobachtungen deuten auf eine unzureichende Versorgung des Menschen mit Magnesium durch die Ernährung hin. Auf Grund des sauren Regens und anderer zivilisatorischer Entwicklungen verschlechtert sich die Magnesium-Verfügbarkeit in den landwirtschaftlich genutzten Böden (69-72). Durch die Nahrungskette setzt sich dies bis zum Menschen durch.

Erkrankungen, die durch Magnesium-Mangel ausgelöst oder verstärkt werden, sollten durch eine verminderte Verfügbarkeit vermehrt auftreten. Dazu gehören zum Beispiel Allergien, die durch Störung der Calcium-Homöostase begünstigt werden. In den letzten Jahren sind zunehmend Allergien zu beobachten, was auf eine parallele Störung der Magnesium-Homöostase hinweist. Dies wird bestätigt durch einen Vergleich der aktuellen Magnesium-Konzentrationen in den Erythrozyten (etwa 2 mmol/l (42)) mit den Werten, die vor 40 Jahren beobachtet wurden (etwa 2,8 mmol/l (73)). Eine ausgeglichene Bilanz kann für

Organsystem	Erkrankung (Literaturstelle)
Herz-Kreislauf-System	Herzrhythmusstörungen (1, 2), koronare Herzkrankheit (3-5), Herzinsuffizienz (6), instabile Angina pectoris (7), Vermeidung der Torsades de Pointes-Tachykardie (8), arterielle Hypertonie (9, 10)
Glucosestoffwechsel	Diabetes (11) hinsichtlich Manifestation (12), Retinopathie (13, 14) und kardiovaskulärem Risiko (15, 16)
Gastrointestinaltrakt	Malassimilationssyndrom und Sprue (17), Kurzdarmsyndrom (18), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (19)
Gynäkologie	vorzeitige Wehen (20)
Muskel- und Skelettsystem	tetanisches Syndrom (21), nächtliche Wadenkrämpfe (28)
Neurologische Erkrankungen	Migräne (22, 23)
Atemwegserkrankungen	Asthma (24-27)
Onkologie	Vorbeugung von Schwermetall-induzierten Tumoren (29)
Medikamenten-induzierter Magnesium-Mangel	Zum Beispiel durch Diuretika (30, 31), Cyclosporin (32, 33), Tacrolimus (34), Cisplatin (35, 36), Aminoglykoside (37), QT-Zeit verlängernde Medikamente wie Antiarrhythmika, Antihistaminika, Psychopharmaka, Antibiotika (8, 38)

Tabelle 1: Perorale Magnesium-Therapie bei verschiedenen Erkrankungen

den stressfreien erwachsenen Menschen erst mit einer Zufuhr von etwa 400 mg Magnesium pro Tag erreicht werden, während die tägliche Normalkost im Durchschnitt 250 bis 300 mg bereitstellt (74).

Der gesunde Mensch (70 kg Gewicht) enthält etwa 1 Mol Magnesium (24 g), das in den Körperflüssigkeiten in unterschiedlichen Konzentrationen verteilt ist. Die kernhaltigen Zellen weisen Konzentrationen von 4 bis 12 mmol/l, die Erythrozyten etwa 2 mmol/l, das Plasma weniger als 1 mmol/l und der Knochen, der als Extrazellulärraum gilt, etwa 50 bis 60 mmol/kg auf (74). Der Konzentrationsgradient zwischen Knochen, Zellen und Plasma wird flacher, wenn der Mensch weniger Magnesium aufnimmt als abgibt.

Im Plasma wird Magnesium zu etwa 30 Prozent an Albumin und andere Proteine sowie zu einem kleinen Teil an organische Säuren gebunden. In den Zellen geht es zu etwa 90 Prozent mit Proteinen und organischen Säureresten, zum Beispiel in DNA, RNA und ATP, eine Bindung ein. Dadurch entfaltet es seine biochemischen und physiologischen Wirkungen (Abbildung 1).

Transport in die Zellen

Während die freie Magnesium-Konzentration im Plasma bei etwa 0,6 mmol/l liegt, ist sie in Zellen größeren Schwankungen unterworfen, die zwischen 0,3 (75, 76) und 2,5 mmol/l (77) liegen können. Im Durchschnitt ist die Konzentration in den euka-

Testindividuen	Kost/Präparat	Resorption (in Prozent)	Literatur
Erwachsene	Normalkost	21(m), 27 (w)	62
Erwachsene	Mg-Aspartat-Hydrochlorid	12 (m), 25 (w)	63
Erwachsene	Magnesium (allgemein)	40	45
Erwachsene	Mg-Hydrogen-Aspartat	46	64
	Mg-Oxid	45	
Ratten	Mg-Oxid	37	58
Erwachsene	Mg-Oxid	23	65
	Mg-Diglycinat	24	
Schafe	Mg-Oxid	45	66
	Mg-Hydroxid	34	
Erwachsene	Mg-Carbonat/Mg-Oxid	60	67
	Mg-Carbonat	63	
Erwachsene	Mg-Chlorid	20	60
	Mg-Acetat	31	
	Mandeln	27	
Erwachsene	Mg-L-Aspartat	42	68
	Mg-DL-Aspartat	45	

Tabelle 2: Intestinale Absorption von Magnesium



Gute Magnesium-Lieferanten sind Getreideprodukte, Nüsse, Sonnenblumen- und Kürbiskerne. Auch Schokolade liefert viel Magnesium. Foto: DAK/Diercks

ryotischen Zellen aber mit der im Plasma vergleichbar (78-80) (Abbildung 2). Mit Ausnahme von Blut-Hirn-Schranke und Plazenta wurde bislang kein aktiver Transport aus dem Plasma in die Zelle bestätigt (81). Trotz der lebensbedrohlichen Wirkungen einer pathologisch niedrigen Konzentration in Plasma und Zellen wurde ein den Magnesium-Influx in die Zelle regulierendes Hormon nicht gefunden (82). Die Indizien eines Transports deuten auf »Influx-leaks« über Membrankanäle oder unspezifische Carrier hin.

Vier aktive Transportmechanismen für Magnesium im Menschen sind bekannt. Im Dünndarm wird es neben einer passiven Aufnahme mit dem Wasserfluss unter Energieaufwand aktiv aus dem Nahrungsbrei absorbiert (83-86). Die aktive Rückresorption in der Niere, die am Tag etwa 20-mal mehr Magnesium zur Verfügung stellt als die Nahrung (87), wird von Parathormon (PTH), Vasopressin, Calcitonin und Glucagon gesteuert (88-93). Aus der Plazenta wird das Ion unter Mitwirkung eines dem PTH verwandten Proteins (PTH-related pro-

tein) aktiv in das Nabelschnurblut transportiert (94-96). Die gegenüber dem Plasma um etwa 30 Prozent erhöhte Konzentration des Liquors wird ebenfalls durch aktiven Transport sichergestellt (97-100).

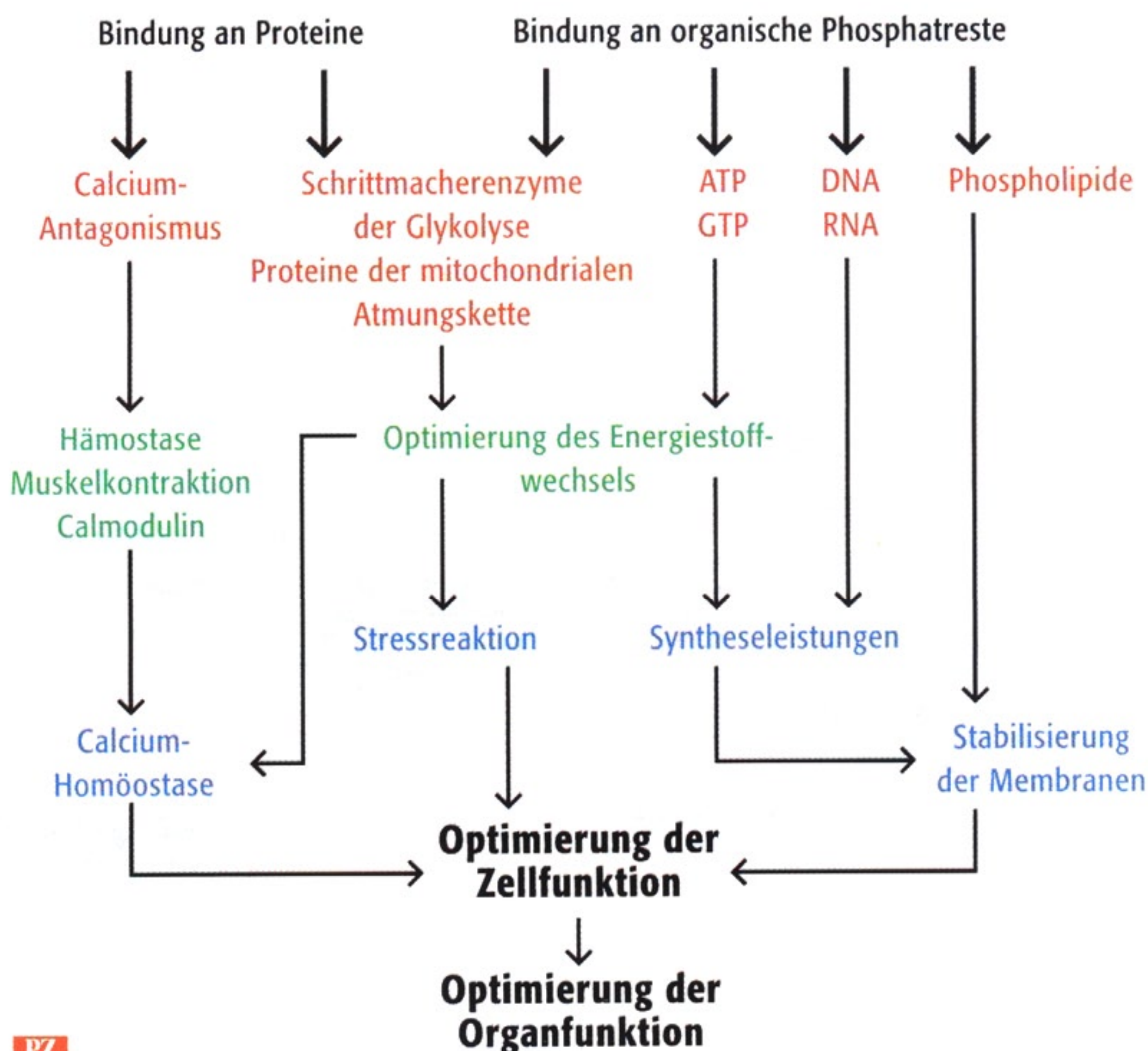
Offensichtlich wird der Konzentrationsgradient zwischen dem zellulären und dem extrazellulären Raum durch die Art und Zahl der Magnesium-bindenden Moleküle, zu denen energiereiche Phosphatverbindungen und Proteine gehören, aufrecht erhalten.

Demgegenüber existieren zahlreiche Daten über den Efflux von Magnesium aus verschiedenen Zellen in das Interstitium. Das Effluxsystem der Erythrozyten wurde weitgehend charakterisiert (101-103) und weist zellprotektiven Charakter auf (104). Eine der Hauptquellen für den Anstieg des freien Magnesiums in der Zelle ist die Energie liefernde Hydrolyse von ATP zu ADP und Phosphat. Durch Muskelkontraktion können die Spiegel innerhalb weniger Minuten um bis zu 1 mmol ansteigen, da die Bindungskonstante von ADP für Magnesium viel niedriger ist als die von ATP (105).

Da Magnesium als der natürliche Calcium-Antagonist gilt, muss der freie Anteil zum Erhalt der Calcium-Funktion möglichst schnell aus der Zelle und aus dem Körper entfernt werden. Die renale Ausscheidung verläuft sehr rasch mit einem Maximum schon nach zwei Stunden und einer Baseline von zehn Stunden (106). Bei Sportlern steigt während Wettkämpfen die Ausscheidung in Urin und Schweiß stark an (107-111).

Mehr als 50 Prozent des Magnesiums im Menschen befinden sich im Knochen, vor allem in den periostealen und endostealen Oberflächen (112). Im Lauf des Lebens sinkt der Knochengehalt wegen unzureichender Zufuhr, Medikamentenwirkung und Krankheiten wie Diabetes (113) um bis zu 70 Prozent (114). Im Tierversuch kann dieser Prozess durch eine Magnesium-Mangel diät stark beschleunigt werden (115-119). Bei Mangelzuständen, die häufig mit Protonenüberschuss (Lactat, Ketokörper) verbunden sind, wird das Mineral durch Protoneneffekte, aber auch durch die Wirkung von Osteoblasten und Osteoklasten aus dem trabekulären Anteil (119) des Knochens in die Zellen aufgenommen (120). Diese Vorgänge verlaufen sehr langsam; aus pharmakologischer Sicht kann der Knochen daher nicht als pharmakokinetisches Kompartiment betrachtet werden (121).

► Kurz gesagt: Magnesium kann aus der Nahrung oder Präparaten in den Zellen nur retiniert werden, wenn ungesättigte Magnesium-bindende Moleküle wie DNA, RNA oder ATP vorhanden sind. Da die Urinausscheidung des resorbierten Anteils um Dimensionen schneller verläuft als die Synthese der Magnesium-bindenden Moleküle oder die Deposition im Knochen, kann die Pharmakokinetik von Magnesium mit



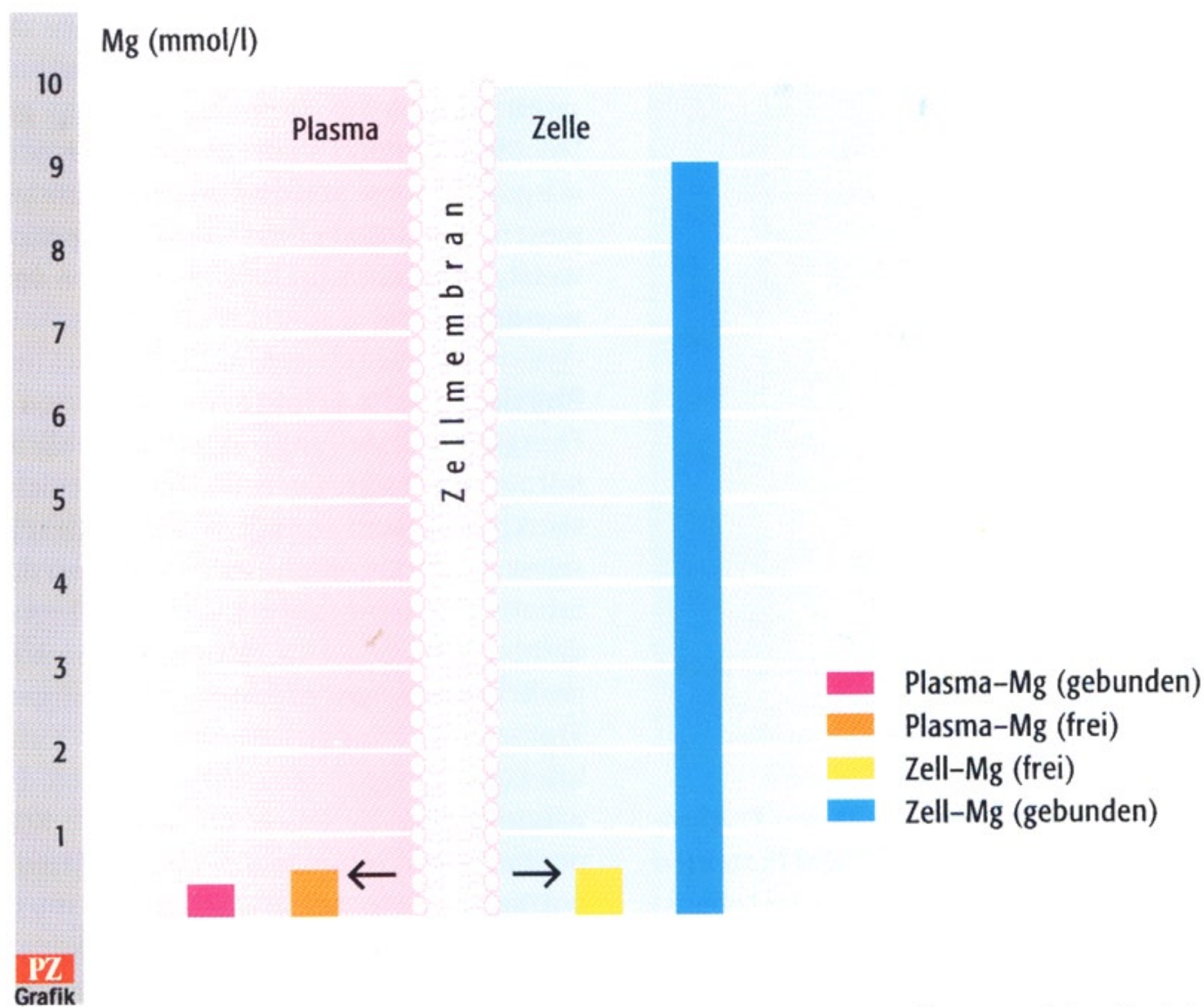


Abbildung 2: Freie und gebundene Magnesium-Konzentration im Serum und im Zytosol der Muskelzelle

dem Zwei-Kompartiment-System, bestehend aus dem Blut- und Urinvolumen, beschrieben werden.

Studien zur Bioverfügbarkeit

Nach den Regeln der Pharmakologie muss für eine perorale Magnesium-Therapie am Menschen ein Mangel vorliegen, das Präparat muss bioverfügbar sein und im Stoffwechsel müssen nach Behebung des Mangels metabolische Veränderungen und klinische Wirkungen nachweisbar sein (122).

Auf Grund des großen wässrigen Verteilungsvolumens im menschlichen Körper (50 Liter), der raschen Urinausscheidung des freien Anteils, der nur sehr langsamen Anreicherung in Zellen und Knochen sowie der Fehlerhaftigkeit der Messmethoden (123) ist der geforderte Magnesium-Anstieg im Plasma (124) und den Organen nicht oder nur schwierig nachweisbar. Nach der Idee eines Überlaufmodells könnte man die Bioverfügbarkeit von Magnesium-Verbindungen unter standardisierten Bedingungen anhand der gestiegenen Ausscheidung im Urin nachweisen (125).

Die Verfügbarkeit von Magnesium unterliegt zwei zeitlich stark abweichenden Kinetiken. Magnesium in der Zirkulation und im Zytosol der Zellen stammt aus der Nahrung und dem Primärharn. In einer Nettilanz scheidet der Mensch die aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierte Menge Magnesium nahezu komplett über die Niere aus. Die Magnesium-Clearance beträgt gerade mal 5 bis 6 ml/min (126). Lediglich minimale Mengen werden durch Bindung an Nukleotide oder Proteine und durch Deposition im Knochen retiniert.

In diesem Sinn ist das resorbierte Magnesium biologisch nur zu einem sehr klei-

nen Teil verfügbar. Die pharmakologische Verfügbarkeit kann am besten durch die Urinausscheidung beschrieben werden, während die Bioverfügbarkeit durch erzielte biochemische, physiologische und klinische Wirkungen nachgewiesen werden kann.

Pharmakologische Verfügbarkeit

In der wissenschaftlichen Literatur existieren wenige Informationen über die pharmakologische Verfügbarkeit von Magnesium beim Menschen. Die publizierten Daten sind auf Grund der unterschiedlichen Testprotokolle nur eingeschränkt vergleichbar.

Der Autor



Sighart Walter Golf

studierte Biochemie an der Kansas State University, USA, und wurde in Gießen promoviert. Er arbeitete am Biochemischen Institut der Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile, am Biochemischen Institut der Universität Gießen sowie jetzt am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums der Universität Gießen. Schwerpunkte seiner Forschungen sind der Stoffwechsel von Steroiden, Methodenentwicklung in der Klinischen Chemie sowie der Magnesium- und der Energiestoffwechsel.

○ Untersuchungen mit heterogenen Ergebnissen:

Eine Studie mit Mg-Oxid, -Aspartat und -Lactat ergab anhand der Urinausscheidung, dass das Metall aus dem Oxid deutlich schlechter resorbiert wird als aus den anderen Verbindungen (127).

Nach einer 60-Tage-Supplementation von Mg-Citrat, -Oxid oder Aminosäure-Mg wies die Studiengruppe mit der Citrat-Verbindung die höchste 24-h-Urinausscheidung auf und die mit der Oxid-Verbindung die niedrigste (128). Die Untersuchung weist jedoch einige Unklarheiten auf. Das Probandenkollektiv ist trotz einer durch Ernährungsprotokolle nachgewiesenen normalen Magnesium-Aufnahme (10 bis 12 mmol/Tag) durch einen äußerst homogenen Mangel (0,65 bis 0,68 mmol/l Serum) charakterisiert. Selbst unter klinischen Bedingungen treten solch niedrige Werte nur selten auf. Im Serum wurden während der Supplementierung sowohl fallende (Aminosäure-Mg-Komplex) wie auch steigende Magnesium-Konzentrationen (Mg-Citrat) beobachtet. Trotz einer sechs Monate andauernden Supplementierung konnte nur in der Citratgruppe bei wenigen Probanden die untere Grenze des Normbereichs (0,75 mmol/l) erreicht werden. Dies ist nicht als therapeutischer Erfolg zu werten.

Weiteres Problem: Bei der Bestimmung von Magnesium im Urin muss dieser mit konzentrierter Salzsäure angesäuert werden, da die im leicht sauren oder alkalischen Milieu gebildeten Mg-Phosphate ansonsten nicht mit komplexometrischen Methoden erfasst werden können. Bei Verwendung von Mg-Citrat als Supplement verhält sich es anders, da Anion und Kation in gleichem Maß ausgeschieden werden (129) und dadurch die Mg-Phosphatbildung verhindert wird.

○ Studien mit homogenen Ergebnissen: In mehreren Studien wurden verschiedene Zubereitungen mit unterschiedlichen (4 bis 20 mmol), im Paar aber vergleichbaren Applikationsdosen verglichen: Mg-Oxid mit Mg-Diglycinat (65), Slow-Mag-Tabletten (Mg-Chlorid mit kontrollierter Freisetzung) mit Mg-Acetat (gut löslich) und einer mit Mandeln angereicherten Mahlzeit sowie Slow-Mag-Tabletten mit Mg-Aspartat und Mg-Oxid (130), Magnesium in Lutschtabletten sowie in Trinkgranulat und Kautabletten (131, 132), Mg-DL-Hydrogenaspartat mit Mg-L-Hydrogenaspartat (68), Mg-Citrat mit -Hydroxid und -Chlorid (133), Mg-Carbonat in Form von Kautabletten mit Mg-Carbonat plus Mg-Oxid in Granulat (67), Mg-Citrat mit Mg-K-Citrat (134) und schließlich Mg-Oxid mit Mg-DL-Hydrogenaspartat (64, 68).

Die Präparate unterschieden sich hinsichtlich der Absorptionsrate nicht.

► In Zusammenfassung seiner Untersuchungen sieht Lücker (68) die in mehreren

Getestetes Präparat (Literatur)	Supplementierte Menge (mMol/d)	Dauer (Tage)	Mg im Erythrozyten (mMol/l)	
			vor	nach Supplementation
Mg-Asp-HCl (138)	15	118	1,96	2,17
Mg-Asp-HCl (137)	15	28	1,81	2,13
Mg-Asp-HCl (143)	15	28	1,74	1,88
Mg-Lävulinat + Mg-Citrat (144)	20,5	28	1,90	2,10
Mg-Orotat (145)	17,2	28	2,00	2,07
Mg-Pyrrolidon (136)	14,8	30	1,68	1,96
Mg-Oxid (146)	18,6	28	1,74	2,01
Mg-Brot (147)	12,5	28	2,05	2,97

Tabelle 3: Wirkung verschiedener chemischer Verbindungen auf die Magnesium-Konzentration in den Erythrozyten

Studien getestete Verfügbarkeit von verschiedenen Präparaten unter Äquivalenzaspekten innerhalb des Bereichs von 70 bis 143 Prozent als bioäquivalent an. Die intestinale Resorption des Magnesiums ist unabhängig von der verabreichten Verbindung.

Biologische Verfügbarkeit

Zahlreiche Studien zeigen, dass eine perorale Magnesium-Supplementierung erst nach längerer Dauer (etwa drei bis vier Wochen) in den Zellen messbare klinische oder physiologische Wirkungen zeigt.

Unter klinischen Bedingungen wird Magnesium lediglich im Serum oder Liquor, in den Erythrozyten und im Urin gemessen. Messungen in kernhaltigen Zellen wie Leukozyten sind routinemäßig nicht üblich. Während die Messung im Serum wegen der außerordentlich effizienten Rückresorption nur bei einem extremen Mangel indiziert ist, zeigt die Konzentration im 24-Stunden-Urin die Versorgung eines Tages an. Die

Magnesium-Konzentration in den Erythrozyten, wo es vor allem an ATP und Proteinen gebunden wird, zeigt auf Grund der Lebensdauer dieser Blutzellen hingegen die Versorgung der letzten drei bis vier Monate an (135).

Der Referenzbereich für die Konzentration in den Erythrozyten liegt zwischen 2,2 bis 2,8 mmol/l (73). In zahlreichen neueren Untersuchungen wurden jedoch erniedrigte Werte gemessen (136), vor allem bei männlichen Sportlern (41, 137, 138) und Männern mit Hyperlipoproteinämie (139). In gleicher Größenordnung lagen die Spiegel bei neun prämenopausalen Frauen (durchschnittlich 1,85 mmol/l). Frauen mit prämenstruellem Syndrom verzeichneten mit 1,28 mmol/l signifikant niedrigere Werte (140). Gleiches galt für Migräne-Patienten (141). Erniedrigte Magnesium-Konzentrationen in den Erythrozyten könnten eine verminderte biologische Verfügbarkeit des Minerals andeuten, was einen Mangel implizieren könnte (135).

Leistungsparameter	1500 m Schwimmen, Mg- Laevulinat, -Citrat	Laufband, Mg- Aspartat- HCl	Laufband, Dinkel- Amaranth- Brot	Fahrrad- ergometer, Mg-Oxid	Triathlon, Mg- Orotat
Leistung ↑	0	15	6,4	0	16
Lactatdehydrogenase ↓	3	4	0	19	2
Kreatinkinase ↓	0	9	12	13	13
Glucose ↓	25	21	4	13	13
Lactat ↓	0	23	3	36,2	17
Insulin ↓	67	38	0	–	25
Cortisol ↓	3	13	16	25	27
Aldosteron ↓	11	–	10	–	1
Leukozyten ↓	9	0	0	0	19
Literatur	144	143	147	146	145

Tabelle 4: Effekte verschiedener Magnesium-Formulierungen auf Leistung, Energie- und Stressstoffwechsel sowie Membranschutz während kontrolliertem physischen Stress; alle Angaben in Prozent

In den angegebenen Studien konnte die Magnesium-Konzentration in den Erythrozyten durch eine Supplementierung gesteigert werden (Tabelle 3), was bei einem ausgeglichenen Status nicht möglich gewesen wäre. Dabei war es unerheblich, welches Präparat und welches Anion verwendet wurde.

Physiologische Effekte

Energiebereitstellung: Der menschliche Körper benötigt Energie für zahlreiche strukturelle und funktionelle Stoffwechselwege. Zu den wichtigsten gehören der Erhalt von Membranfunktionen und -gradienten, die Muskelkontraktion bei körperlicher Bewegung, Syntheseleistungen, Transporte durch Membranen und Infektionsabwehr. Aus theoretischen Erwägungen ist zu erwarten, dass der Körper bei einem Magnesium-Mangel Stresshormone vermehrt ausschöpfen muss, um Stresssituationen zu bewältigen.

Sowohl bei einem Ruder- als auch bei einem Laufbandergometertest wurden deutliche Cortisol-, Aldosteron- und Katecholaminanstiege unter Belastung im Plasma gemessen (137, 148, 149). Nach einer Magnesium-Supplementierung war diese Reaktion der endokrinen Systeme aufgehoben oder stark abgeschwächt. Nach vierwöchiger Gabe (144, 146, 149) lagen die Stresshormon-Konzentrationen und teilweise die Leukozytenzahlen im peripheren Blut der Verumgruppen nach den Sporttesten signifikant unter denen der Kontrollgruppe (Tabelle 4).

Der Insulinrezeptor benötigt Magnesium für seine Aktivierung (150). Eine Supplementierung kann somit bei Diabetikern, die auf Grund der Glucosurie klassische Kandidaten eines Magnesium-Mangels sind, eine Insulinresistenz vermindern (151). Durch den Insulin-abhängigen Transport von Glucose in die Zelle wird auch das Mineral vermehrt eingeschleust (78).

Folgende Resultate wurden in Untersuchungen mit Wettkampf-Ruderern (137), Schwimmern (144), Triathleten (145, 152), Fechtern (146) und untrainierten Frauen (147) auf einem Fahrradergometer nach vierwöchiger Supplementierung mit unterschiedlichen Verbindungen (10 bis 20 mmol Magnesium/d) erhoben:

○ Die Glukosekonzentration im Serum der Verumgruppe lag nach den Tests in der Regel um etwa 10 Prozent unter denen der Kontrollgruppe.

○ Die Insulinkonzentration im Plasma war bei der Verumgruppe in der Regel nach den Tests im Mittel um 33 Prozent niedriger als nach Placebo.

Energieausbeute: Wichtige Indikatoren für die Effizienz der Energieausbeute sind das entstehende Lactat und der verbrauchte Sauerstoff.

Der zeitabhängige Verlauf der Lactatkonzentration im Blut gilt in der Sportmedizin als sicherer Parameter für die Übersäuerung bei sportlicher Belastung, die Lactateliminierung als Anhaltspunkt für die Erholungsfähigkeit des Organismus (153, 154). In allen Studien lagen die Lactatkonzentrationen direkt nach Belastung oder in den Erholungsminuten danach in den Verumgruppen, die mit unterschiedlichen Magnesium-Verbindungen supplementiert worden waren, niedriger als in den Kontrollgruppen (143-147, 152, 155). Im Durchschnitt (bei großer Schwankungsbreite) sank die Lactatkonzentration um 16 Prozent (Tabelle 4). Die Ergebnisse sprechen nach herkömmlicher sportmedizinischer Sichtweise für eine beschleunigte Erholungsfähigkeit des Organismus auf Grund einer schnelleren Beseitigung der Übersäuerung.

In der Physiologie des Menschen besteht eine sehr enge Beziehung zwischen Sauerstoff- und Energieverbrauch. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass diese Beziehung durch Magnesium-Mangel gestört sein kann. In Rattenlebermitochondrien mit einem Mangel sank die Energieausbeute durch Entkoppelung der Atmungskette von der ATP-Produktion (156). Diese Störung der oxidativen Phosphorylierung wurde ebenso bei Herzmuskelzellen beobachtet (157, 158). Wenn diese Ergebnisse auf die menschliche Muskelzelle übertragbar sind, ist ein geringerer Sauerstoffbedarf nach einer Substituierung von Muskelzellen mit Magnesium-Mangel zu erwarten. Genau dieser Effekt zeigte sich



bei den in Tabelle 4 angegebenen Untersuchungen, unabhängig von der verwendeten Formulierung. Die Sauerstoffersparnis, vor allem bei submaximaler Belastung, war zum Teil erheblich und erreichte bei Ruderern etwa 10 Prozent im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus konnten die Sportler nach der Magnesium-Gabe 6 bis 16 Prozent mehr Leistung erbringen, was teilweise Signifikanzniveau erreichte.

► Sauerstoffeinsparung sowie reduzierte Lactat-, Glucose- und Insulinkonzentrationen nach Stressbelastung sowie die gesteigerte Leistung bedeuten eine Verbesserung des Wirkungsgrads bei körperlicher Arbeit (153, 159) nach Supplementierung und damit eine Ökonomisierung des Stoffwechsels.

Zusammenfassung

In Deutschland wie in allen industrialisierten Ländern besteht eine unzureichende Magnesium-Versorgung; durchschnittlich nimmt jeder Bürger täglich etwa 250 bis 300 mg auf. Für eine ausgeglichene Bilanz sind jedoch etwa 400 mg/Tag nötig. Zusätzlicher Bedarf entsteht durch physischen Stress, Erkrankungen wie Diabetes oder Einnahme zahlreicher Medikamente. Zum Ausgleich dieser Unterversorgung können pharmazeutische Magnesium-Präparate verwendet werden.

Die im Dünndarm gelösten Formulierungen verlieren dort ihre chemische Identität; etwa ein Drittel der aufgenommenen Menge wird gemeinsam mit einem Anion im gesamten Darmbereich absorbiert. Magnesium wird von den Zellen aufgenommen, wenn organische Substanzen wie ATP oder Proteine anwesend sind, die freie Bindungsvalenzen für das Kation aufweisen. Der nicht gebundene Anteil wird mit dem Urin

ausgeschieden. 90 Prozent des im Primärurin befindlichen Ions werden rückresorbiert. Da Magnesium sehr rasch renal ausgeschieden und in den Zellen nur sehr langsam retiniert wird, entspricht in einer Nettobilanz die Menge des aus der Nahrung absorbierten Magnesiums dem im Urin ausgeschiedenen Anteil. Nur eine mehrwöchige Supplementierung erhöht die Magnesium-Konzentration in den Zellen.

Zahlreiche Studien beweisen, dass Verbindungen mit unterschiedlichen Anionen sowohl pharmakologisch (resorbierter Anteil ist gleich dem im Urin ausgeschiedenen) als auch biologisch (Erhöhung von Magnesium in Erythrozyten, Downregulation von Lactat- und Insulinkonzentration im Serum, verminderte Ausschöpfung des Stresspotenzials durch die Hormone Cortisol, Aldosteron und Katecholamine, erhöhter Schutz der Muskelzellmembranen) als auch klinisch (um etwa zehn Prozent gesteigerte physische Leistung) äquivalent sind.

Zellmembranen: Zellmembranen werden durch Erkrankungen wie Herzinfarkt, durch Alkohol oder physischen Stress, zum Beispiel Marathonlauf oder Tennisspielen, auf Grund eines Energiemangels in ihrer Funktion beeinträchtigt. Es kommt zum Verlust von Zellproteinen, die im Serum in ihrer Konzentration ansteigen, was in der Labormedizin zur Diagnostik dieser Erkrankungen genutzt wird. Der Mensch wendet etwa 60 Prozent seiner Grundumsatzenergie für den Erhalt der Integrität der Zellmembranen, zum Beispiel durch Protein- und Lipidbiosynthese, und Transportleistungen an Ionenkanälen auf. Dazu werden ATP und energieäquivalente Moleküle wie NADH und NADPH verbraucht, die bei einem Magnesium-Mangel nur eingeschränkt zur Verfügung stehen. Insofern wirkt eine Supplementierung indirekt membranstabilisierend.

Anhand der verminderten katalytischen Konzentrationen der Kreatinkinase (CK) und der Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum konnten diese Effekte auf die Muskelzellmembran nach Marathonlauf (160, 161), Triathlon, 1500-Meter-Schwimmtest (144), erschöpfendem Laufband- (143) und Fahrradergometertest (147) nach Supplementierung von Magnesium in unterschiedlichen Formulierungen reproduziert werden (Tabelle 4).

Indikationsausweitung gefordert

Am 11. Mai 2005 forderte der Vorstand der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. die Mitglieder des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen auf, über die akzeptierte und erstattungsfähige Indikation der angeborenen Magnesium-Verlusterkrankung hinaus zusätzliche Indikationen für eine orale Magnesium-Therapie als erstattungsfähig anzuerkennen, da für diese Indikationen hinreichende wissenschaftliche Grundlagen zur Verfügung stünden (www.magnesium-ges.de/BriefBundesausschuss.pdf). Insbesondere werden genannt: Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vorzeitige Wehen, Malassimilationssyndrome wie Sprue, Kurzdarmsyndrom oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, tetanisches Syndrom und Migräne. Weiterhin ist ein Nutzen nachgewiesen bei Aufnahme von Diuretika, Cyclosporin, Aminoglykosiden, Cisplatin sowie bei QT-Zeit-verlängernden Substanzen, bei denen der Ausgleich eines Magnesium-Mangels zur Vermeidung von Torsades de pointes vorgeschrieben ist. Darüber hinaus werden zahlreiche Studien beschrieben, die mit einer Ausnahme therapeutische Erfolge durch eine Magnesium-Therapie bei verschiedenen Erkrankungen nachweisen (siehe Tabelle 1).

Eine vorsorgliche Gabe hat sich im Sport weitgehend durchgesetzt zur Verhinde-

Zur Deklaration von Magnesium-Präparaten

1 mmol Mg entspricht 24,3 mg.
Deklarationsbeispiel: 1 Tablette enthält 1803 mg Magnesium-Hydrogenaspartat-3H₂O. Das heißt, 1 Tablette enthält 5 mmol Mg und 5 mmol Hydrogenaspartat-3H₂O oder – anders ausgedrückt – 121,5 mg Mg und 1682 mg Hydrogenaspartat-3H₂O.

rung von Muskelverletzungen (39), verringerten Inanspruchnahme von Stresshormonen, verbesserten Sauerstoffausschöpfung und Lactateliminierung (172).

Keine orale Intoxikation

Die Europäische Kommission »Health Consumer Protection Directorate General« hat 2001 durch das Scientific Committee on Food eine Empfehlung zur tolerierbaren Einnahme (tolerable upper intake level, TUL) von Magnesium-Präparaten auf Grund wissenschaftlicher Untersuchungen vorge-
nommen (<http://europa.eu.int/comm/>

food/fs/sc/scf/out105.pdf). Als erste Nebenwirkung einer oralen Supplementierung tritt bei etwa 10 Prozent der Personen eine milde transiente Diarrhö auf. Diese ist nicht mit einem Gesundheitsrisiko verbunden und normalisiert sich in der Regel nach einigen Tagen. Zudem wurden die Diarrhöen häufig als angenehm empfunden, da sie mit verminderter Obstipation verbunden waren. Leicht lösliche Formulierungen wie Mg-Chlorid, -Sulfat, -Aspartat und -Lactat weisen höhere laxative Eigenschaften auf als wenig dissoziierbare Verbindungen, zum Beispiel Phytate.

Die TUL wurde durch die Europäische Kommission auf 250 mg/Tag bei einer Supplementierung mit Magnesium-Präparaten festgesetzt. Eine toxische Hypermagnesiämie, die durch Muskelschwäche und Hypotension charakterisiert ist, ist (theoretisch) erst nach Einnahme von 2500 mg/Tag zu erwarten.

Langfristige Zufuhr nötig

Zahlreiche Publikationen in der wissenschaftlichen Literatur zeigen die klinischen Folgen eines gestörten Magnesium-Status beim Menschen. Durch eine kontinuierliche Aufnahme natürlicher Magnesium-reicher

Nahrungsmittel oder entsprechender pharmazeutischer Präparate kann ein Mangel in der Regel ausgeglichen werden. Magnesium aus Verbindungen mit unterschiedlichen Anionen ist hinsichtlich der Aufnahme im Dünndarm pharmakologisch äquivalent und hinsichtlich der Wirkung im Stoffwechsel bioäquivalent. Zur Behebung eines Mangels ist auf Grund der raschen Ausscheidung des absorbierten Magnesiums im Urin eine Supplementierung über zwei bis drei Monate mit täglich 10 bis 15 mmol Magnesium nötig. /

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Dr. Sighart Golf, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gaffkystraße 11, 35392 Gießen
E-Mail: sighart.golf@klinchemie.med.uni-giessen.de