

# Magnesium im kindlichen Organismus

Von

K. LUDMÁNY

Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 9. Juni 1971)

Nach einem kurzen Überblick von Lage und Bedeutung des Magnesiums in der anorganischen und organischen Welt werden die wichtigeren physiologischen Daten des Magnesiumumsatzes und der Verteilung im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter erläutert und anschließend den in den erwähnten Altersgruppen vorkommenden, mit Hypermagnesämie einhergehenden Krankheitsbildern beschrieben.

Die sich im Neugeborenenalter meldenden Hypomagnesämien finden eine ausführliche Beschreibung. Das zirkulierende Magnesium folgt den physiologischen Expansionsänderungen des Plasmavolumens nur verzögert, so daß in gewissen Fällen von keine Symptome verursachenden niedrigeren Magnesämien der Dilutionseffekt der mäßigen Hydrämie zur Geltung kommt.

In der Folge werden die bei Säuglingen und Kleinkindern am häufigsten vorkommenden Erscheinungsformen der Hypomagnesämie erläutert und die bezüglichen pathogenetischen und therapeutischen Fragen dargelegt.

Die im letzten Jahrzehnt erschienenen experimentellen sowie klinischen Abhandlungen [24, 48, 51, 57, 86, 92, 94, 97, 111, 112] haben die Aufmerksamkeit auf das lange vernachlässigte Gebiet des Magnesiummetabolismus gelenkt. Das nach dem Kalium zweitwichtigste Zell-Kation erweckte früher weder diagnostisch, noch therapeutisch jenes Interesse, welches es anhand seiner vielseitigen essentiellen Funktion berechtigterweise verdient hätte.

Das Magnesium spielt im Aufbau der anorganischen Umgebung eine bedeutende Rolle: es bildet rund 2% der festen Erdrinde, so daß sein Anteil fast mit dem des Kalziums identisch ist. Die Magnesiumkonzentration (160 mg%) des Meerwassers steht an zweiter Stelle nach der Na-

triumkonzentration, so daß der Magnesiumgehalt der Ozeane etwa 8 Trillionen Doppelzentner ausmacht. Auf die Erdoberfläche gelangen mit dem Regen je Hektar jährlich 1 kg Magnesium.

Vom Standpunkt der Entwicklung und des Fortbestehens des Lebens auf der Erde betrachtet, gehört Magnesium unter die grundlegend wichtigen Elemente, zumal es im Mg-Metalloporphyrin, d.h. im Chlorophyllmolekül des Pflanzenblattes eine zentrale Stellung einnimmt und eine wesentliche Rolle spielt. Der entscheidende Lebensprozeß der grünen Vegetation, die photosynthetische Assimilation, wird durch die Lichtenergie der Sonne innerhalb des Chlorophyllmoleküls, im Magnesiumatom in Gang gesetzt [63]. Ein Drei-S-Elektron die-

ses Atoms wird durch das Photon aktiviert und auf ein höheres Energieniveau induziert. Auf diese Weise wird der Wasserstoff- und Elektronentransport in den komplexen Oxydo-Reduktionssystemen des Chloroplasts induziert und schließlich das absorbierte Lichtquantum in chemischen Bindungen gespeichert, so daß sich aus den energiearmen anorganischen

Herstellung energiereicher Phosphatverbindungen, unter denen das Adenosintriphosphat eine leitende Rolle spielt. Laut SZENTGYÖRGYI [105] ist in der räumlichen Konfiguration von Adenosintriphosphat der zwischen der Phosphorylgruppe des Kettenendes und dem Adeninring zustandekommenen Magnesium-Chelat-Bildung eine wichtige Rolle beizumessen (Abb. 1);

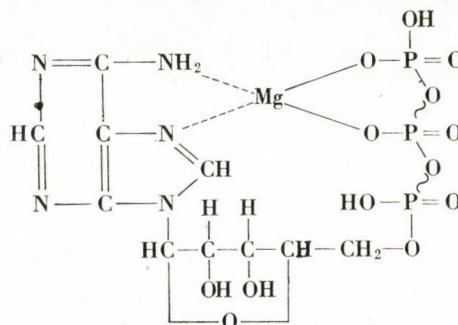


ABB. 1 Magnesiumchelat des Adenosintriphosphats

Verbindungen unter Verwendung des Sonnenlichts energiereiche organische Verbindungen bilden und sich makroergische Phosphatverbindungen synthetisieren.

Wo also das Leben beginnt, ist auch Magnesium als energieübernehmendes und fortpflanzendes Zentrum anwesend, welcher Eigenschaft jene 3 000 Trillionen kg-Kalorienmengen, die auf der Erde durch die grüne Vegetation im Jahr aus der Sonnenenergie verwertet werden, zu verdanken sind. (Ein »Nebenprodukt« dieser Funktion ist der atmosphärische Sauerstoff.) Magnesium ist aber nicht nur zum Ingangsetzen, sondern auch zum Aufrechterhalten der Lebensprozesse unerlässlich. Ein wesentliches Ergebnis der Photosynthese ist die

auf diese Weise wird nämlich das ATP-Molekül aktiviert und zur Versorgung seiner weitverzweigten Funktion fähig. Magnesium spielt somit in jedem Prozeß, in dem ATP mitwirkt — Glukoseverwertung, Eiweißaufbau, Fett- und Nukleinsäuresynthese, Muskelkontraktion, Transportprozesse biologischer Grenzmembranen — eine Rolle und zwar hauptsächlich dadurch, daß es jedes Enzym, welches von ATP oder auf ADP ein Phosphatrest übertragen kann, aktiviert wird [57].

In der vorliegenden Arbeit wollen wir aufgrund von Literaturangaben, eigener Beobachtungen und Versuchsdaten Rolle und Bedeutung von Magnesium in der Pädiatrie erläutern und jene physiologischen bzw. patho-

physiologischen Beziehungen des Magnesiummetabolismus im Säuglings- und Kindesalter zusammenfassen, welche sich von den entsprechenden Daten der Erwachsenen unterscheiden.

#### PHYSIOLOGISCHE WERTE

Laut der sich auf die ante- und perinatale Verhältnisse gerichteten Untersuchungen von WIDDOWSON und Mitarb. [113] macht die Magnesiumkonzentration der Amnionflüssigkeit 0,78 mg% aus; der intrauterin produzierte, aber nach der Geburt entleerte Harn hat einen Magnesiumgehalt von 0,07 mg%, welcher sich innerhalb von 24 Stunden auf 0,54% erhöht. Das Mekonium ist überraschend reich an Magnesium, in dem es 47,7 mg% enthält.

Der Magnesiumgehalt des menschlichen Körpers beläuft sich auf 45 mg/100 g Körpergewicht [97]. Etwa ebensoviel Magnesium wird zur Vermehrung von 100 g Körpersubstanz durch den Organismus des gesunden, eutrofischen Säuglings bei gemischter Nahrung eingebaut.

Der Magnesiumgehalt der Muttermilch beträgt 3,5 mg% (Randwerte 1,8—5,7 mg%) [68]. Bei ausschließlicher Muttermilchernährung werden je Körpergewichtskilogramm 300 mg Magnesium eingebaut. Der Magnesiumanteil der Kuhmilch liegt etwa viermal so hoch als der der Muttermilch (13 mg%); der Einbau macht bei Kuhmilchernährung 680 mg/kg

Körpergewicht aus. Bei gemischter Kost beträgt dieser Quotient 450 mg/kg Körpergewicht, was mit dem Magnesiumgehalt des erwachsenen Körpers übereinstimmt.

Der Tagesbedarf an Magnesium ist beim Säugling, wegen der stetigen Vermehrung der Körpersubstanz gesteigert und beläuft sich auf rund 20 mg/kg Körpergewicht, d. h. etwa auf das Fünffache des Erwachsenenbedarfs. Im Dünndarm wird kaum ein Drittel der zugeführten Magnesiummenge absorbiert, die Absorption hängt in hohem Maße von der jeweiligen Magnesiumkonzentration des Darminhalts ab. Wird aus der absorbierten Menge die mit dem Harn erfolgte Entleerung in Abzug gebracht, bleibt diejenige im Tagesdurchschnitt etwa 15—20 mg ausmachende Magnesiumretention zurück, welche bei künstlich ernährten Säuglingen bereits SWANSON [106] beobachtet hat.

Die renale Magnesiumausscheidung beträgt etwa 30% der täglichen Gesamtausscheidung. In der Erwachsenenliteratur sind diesbezüglich Tages-Gesamt Mengen angegeben: Frauen 50—175 mg/Tag, Männer 75—200 mg/Tag (6—12 mÄq/Tag) [86]. Die Tagesausscheidung macht beim gesunden, mit Muttermilch ernährten Säugling 6—12 mg [16] und beim künstlich ernährten Neugeborenen 9 mg [23a] aus. Da das Maß der Magnesiumausscheidung von zahlreichen Faktoren — Menge des mit der Nahrung zugeführten Magnesiums, Konzentration der übrigen Mineralien im Organismus, momen-

tanes Stoffwechselverhältnis, Rhythmus des Zellaufbaus, Harn-pH-Wert, usw. [70] — abhängig ist, dürfen allgemeingültige Durchschnittswerte nur unter standardisierten Ernährungs- und Betreuungsverhältnissen angegeben werden.

Angesichts dessen, daß die Menge des sich mit dem Harn entleerten Magnesiums mit der Zunahme der Körpersubstanz proportional erhöht [24, 48, 97, 112], können die Tagesausscheidungswerte im Kindesalter — bei verschiedenen Alters- und Gewichtsgruppen — nicht verglichen werden. In einer Untersuchungsreihe haben wir die Magnesiumausscheidungswerte verschiedener Lebensalter und Gewichtskategorien auf das aktuelle Körpergewicht bezogen. Als Probanden dienten die Betreuten eines Kinderheimes, die Jahre hindurch unter auf identischen Prinzipien beruhenden Ernährungs- und Betreuungsbedingungen leben.

Die Angaben der Tabelle I lassen folgende Feststellungen zu:

TABELLE I  
Serum- und Harnmagnesiumwerte

n	Körpergewicht kg	Serum-Magnesium mg%	Harn-Magnesium	
			mg/die	mg/Körpergewicht/die
9	> 20	1,81	17—40	1,66
20	20—29	1,78	27—58	1,78
21	30—39	1,82	45—90	1,72
21	40—49	1,90	51—101	1,78
20	50—59	1,84	63—125	1,79
8	60 <	1,75	93—166	1,63

a) Im Einklang mit der Literatur fanden wir, daß die mit dem Harn ausgeschiedene Magnesium-Tagesgesamtmenge dem Körpergewicht proportional ansteigt.

b) Der mit dem Körpergewicht dividierte Tageswert der Harnmagnesium-Konzentration bleibt — unter den diätetischen Verhältnissen eines geschlossenen Instituts — im Laufe der Schuljahre auffallend konstant.

c) Die mg/kg/Tag Körpergewichtswerte des Harnmagnesiums befanden sich annähernd in der Umgebung derselben arithmetischen Durchschnittswerte, wie die in mg% ausgedrückten Werte des Serum-Magnesiumgehalts.

Etwa ein Prozent des Gesamt-magnesium-Bestands des Organismus befindet sich extrazellulär. Die Serumkonzentration ist ein zwischen engen Grenzen schwankender konstanter Wert, und bildet somit die am häufigsten untersuchte Valenz der praktischen Magnesiumdiagnostik und Magnesiumforschung. Etwa 35% sind zu den Eiweißen, in erster Linie zu Albumin und  $\beta$ -Globulin gebunden [2, 11].

Die mit verschiedenen Methoden ermittelten Serum-Magnesiumwerte werden von den einzelnen Verfasser zwischen 1,5 und 2,7 mg% angegeben. Laut der ausführlichen Zusammenstellung von SIMON [97] scheinen die meisten Verfasser einen Durchschnittswert von 1,70—1,80 mg% anzunehmen. In Tabelle II sind die sich auf das Säuglings- und Kindesalter beziehenden Angaben einiger Verfasser zusammengefaßt.

TABELLE II

Verfasser	Lebensalter der Untersuchten	Se-Magnesiumwerte
HÜTHER [55]	Kindesalter	1,8 $\pm$ 0,26 mÄq/l
BAJPAI und Mitarb. [8]	Neugeborene	1,5 $\pm$ 0,12 mÄq/l
FERLAZZO und Mitarb. [33]	1 Monat	1,75—2,50 mg%
	3 Jahre	2,34—2,85 mg%
ANAST [3]	Neugeborene	1,92 mg%
SALMI [93]	Neugeborene	2,80 mg%
	1—12 Monate	1,88 mg%
DI CAGNO und Mitarb. [15]	1 Monat	2,89 mg%
GITTLEMAN und Mitarb. [41]	Neugeborene	2,00 mg%
FEROLA und Mitarb. [34]	1 Tag	2,16 mg%
	10 Tage	2,80 mg%
	30 Tage	3,00 mg%
BRETON und Mitarb. [13]	unreifes Neugeborenes	2,61 mg%
	reifes Neugeborenes	3,26 mg%
	1—24 Monate	2,57 mg%
	2—15 Jahre	2,57 mg%
KOBAYASHI [60]	Neugeborene	0,96 mg%
	über 1 Jahr	2,70 mg%
TAKASHI und Mitarb. [107]	Neugeborene	1,54 mg%
	über 1 Monat	2,16 mg%
HARVEY und Mitarb. [47]	1 Tag	0,9—1,8 mg%
	6 Tage	0,8—1,9 mg%
LUDMÁNY und Mitarb. [66]	Neugeborene	1,61 $\pm$ 0,27 mg%
	kleines Schulkind	1,92 $\pm$ 0,23 mg%

Mit der Rolle der Nahrung in der Entwicklung der Serum-Magnesiumkonzentration bei Säuglingen haben sich mehrere Verfasser beschäftigt. Italienische Forscher [3, 15, 33, 34] gelangten ziemlich einheitlich zur Folgerung, daß die Kuhmilch — im Vergleich zur Muttermilch — eine bessere Magnesiumretention sichert, so daß (oder deshalb) die Magnesiumkonzentration der künstlich ernährten Säuglinge bewertbar höher liegt, als die der mit Muttermilch ernährten. IVÁDY und BARTUCZ [56] vermochten dagegen keine solchen Unterschiede zu finden.

Der Magnesiumgehalt der Erythrozyten ist etwa dreimal so hoch als der des Serums (im Durchschnitt: 4,9  $\pm$  0,7 mÄq/l) [48].

Die Magnesiumkonzentration des Liquors ist höher als die des Serums und beläuft sich bei Kindern auf 25—40% [55].

#### KLINISCHER TEIL

Da es sich um ein charakteristisches intrazelluläres Kation handelt, würde sich zur Diagnostizierung des pathologischen Magnesiumstoffwechsels die

Bestimmung des Magnesiumgehalts der Gewebe bzw. Organe am besten eignen. Es wurden auch Versuche mittels Muskelbiopsie vorgenommen [78, 99], das Verfahren hat sich aber verständlicherweise nicht als Routine-methode eingebürgert. Leichter zugänglich ist der Erythrozyt, dessen regelmäßige Magnesiumuntersuchung stets nachdrücklicher empfohlen wird, obwohl es noch fraglich ist, inwiefern die kreisenden roten Blutkörperchen die intrazellulären Geschehnisse der Gewebe und der Parenchymorgane repräsentieren.

Das ausgedehnteste Forschungsgebiet — dessen Literatur sich bereits kaum überblicken lässt — ist aber das der Bestimmung der Serum-Magnesiumkonzentration, dessen Maß in den klinischen Laboratorien am einfachsten nachzuweisen ist und dessen Wert die Grundlage der Magnesiumpathologie bildet. Die sich mit der Frage befassenden ausführlichen Abhandlungen besprechen die klinischen Beziehungen des pathologischen Magnesiumstoffwechsels aufgrund der Serumkonzentration unter dem Titel Hyper- bzw. Hypomagnesämie.

#### *A. Hypermagnesämie im Säuglings- und Kindesalter*

Die Ursachen, welche zur Erhöhung des Magnesiumblutspiegels führen, können ähnlich wie in der Erwachsenenpathologie auch im Säuglings- und Kindesalter in zwei Hauptgruppen geteilt werden.

#### *1. Gesteigerte Zufuhr*

Dieser Fall ereignet sich bei intakter Nierenfunktion zumeist zufolge eines therapeutischen Irrtums, aber auch dann nur selten. Eine lange Zeit hindurch nahm man an, daß Magnesium aus dem Darmtrakt schlecht absorbiert wird, worauf oral und rektal Magnesiumsalze unbeschränkt verabreicht wurden. Auf dieser Weise konnten demnach nach rektaler  $MgSO_4$ -Dauerinfusion [102], nach Anwendung von  $MgSO_4$  als Abführmittel im Laufe einer Wurm-treibekur [95, 108] sowie nach Einläufen bei Megakolon [22] ausdrückliche Hypermagnesämie und klinisch regelrechte Magnesiumintoxikation beobachtet werden.

Eine besondere neonatale Erscheinung der gesteigerten Zufuhr und auf diese Weise der indirekten therapeutischen Hypermagnesämie stellt die *intrauterine Magnesiumintoxikation der Frucht* dar. Magnesiumsulphat wurde zur Behandlung der Schwangerschaftssekampsie zuerst 1906 angewandt [52], sodann nach einer zweijahrzehntigen Pause abermals empfohlen [62]. Selbst un längst erschienene Mitteilungen behaupten, daß das  $MgSO_4$  ein ungefährliches, zur Behandlung der Präekampsie gut bewährtes Medikament darstellt [18, 37, 44], welches sich auch der Frucht gegenüber nicht toxisch verhält. LIPSITZ und ENGLISH [64] mahnen dagegen im Zusammenhang mit den den Kreißenden verabreichten großen Magnesiumsalzdosen zur Vorsicht; sie sammelten im Verlauf von

anderthalb Jahren 16 Fälle, in denen es wegen präpartaler Krampfbereitschaft während der Geburt vorangehenden 10—40 Stunden zur Verabreichung von 20—60 g (!)  $MgSO_4$  enthaltende Infusionen kam. Diese riesigen Dosen vermögen wegen der raschen Plazentarpassage für die Frucht eine Lebensgefahr zu bedeuten [1, 54]. Das Ingangsetzen der Lebensfunktionen der mit ausdrücklicher Hypermagnesämie und den entsprechenden klinischen Symptomen auf die Welt kommenden Säuglinge ist nicht selten nur mittels Resuszitation möglich. In der Literatur fanden wir einen Fall, indem das Leben des mit totaler motorischer und Respirationsparalyse auf die Welt gekommenen Säuglings nur durch eine unverzügliche Austauschtransfusion zu retten war [12].

## 2. Verminderte Ausscheidung

Die zweite große Gruppe der Hypermagnesämien bilden jene Fälle, in denen wegen unzureichender Exkretion eine gesteigerte Magnesiumretention entstand. Dieser Zustand lässt sich in der oligoanurischen Phase der akuten und chronischen Niereninsuffizienz, d. h. nebst eingeengter Glomerulärfiltration beobachten.

Abbildung 2 veranschaulicht die Gestaltung der Serum-Ionkonzentrationen im Laufe der letzten drei Lebenswochen einer unserer urämischen Patienten. Bei dem 9½jährigen Knaben fanden im Verlauf dieser Zeit sechs Untersuchungen statt [65]. Ursprüngliche Diagnose: SCHÖNLEIN—

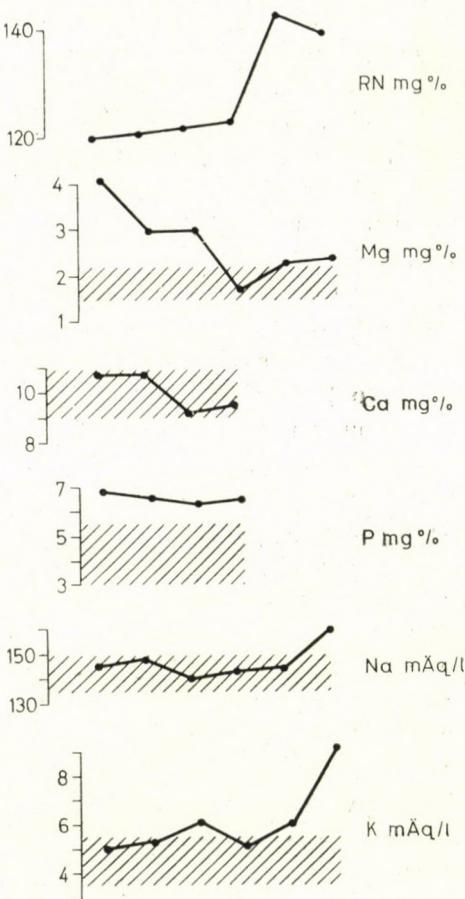


ABB. 2

HENOCHSche Nephropathie. Der ausdrücklichen Azotämie entsprechend betrug der Serum-Magnesiumwert mehr als das Doppelte des physiologischen Wertes. Mit Vertiefung der Urämie steigerte sich jedoch die Magnesämie nicht, die Werte begannen sich eher der Norm zu nähern. Die Kalzämie blieb innerhalb der physiologischen Streuung. Im Übereinstimmen mit den in der Literatur angegebenen Erwachsenenwerten war bis zuletzt eine bedeutende Hy-

perphosphatämie zu registrieren. Die Serum-Natrium und -Kaliumkonzentration zeigten nur terminal eine extreme Erhöhung.

HÄNZE [48] hielt es für möglich, daß nebst der tiefen Depression der Glomerularfiltration auch die den Krankheitszustand begleitenden Azidose, Hyperphosphatämie und Hypokalzämie (diese letzterwähnte Erscheinung war in unserem Fall nicht zu beobachten) auf die Nebenschilddrüse stimulierend einwirken, so daß in der Steigerung des Serum-Magnesiumspiegels auch der Hyperparathyreoidismus eine Rolle mitspielt.

Einige Verfasser vertraten die Ansicht, daß die sich im Laufe der Urämie meldende Somnolenz und Bewußtseinstörung mit der erhöhten Serum-Magnesiumkonzentration zusammenhängen [30, 45, 96, 100, 101, 110]. Nach der Meinung anderer For- scher entwickelt sich die eine nennenswerte Depression des Zentralnervensystems herbeiführende Erhöhung des Serumspiegels dagegen nicht einmal in der fortgeschrittenen Phase [48, 71]. Laut der Hypothese von RANDALL u. Mitarb. [84] ent-wickeln sich die klinischen Symptome der Hypermagnesämie bei an chroni- schen Nierenkrankheiten leidenden Patienten früher, als bei Patienten mit intakter Nierenfunktion.

Im Hintergrund der Retentions- hypermagnesämie steht sinngemäß eine verminderte Magnesiumausschei- dung [49, 88]. Umgekehrt ist diese Feststellung nicht gültig, d. h. daß sich die mit dem Tagesharn aus- geschiedene Magnesiummenge ver-

mindern kann, ohne daß die Plasma- Magnesiumkonzentration deshalb ansteigen würde [112]. Nach CLARKSON u. Mitarb. [20] verringert sich bei chronischer Niereninsuffizienz die intestinale Magnesiumabsorption, so daß die reduzierte Ausscheidung durch die reduzierte Zufuhr einigermaßen ausgeglichen wird, oder umgekehrt.

Die angeführten Angaben sprechen eindeutig dafür, daß im Falle der Einengung der Nierenfunktion — welchen Ursprungs der Prozeß auch ist — die Verabreichung von Magne- siumpräparaten (mit antazidem oder purgativem Zweck, zur Lösung der Krämpfe bzw. Behebung der Hyper- tension) wegen der Gefahr einer Magnesiumintoxikation keineswegs wünschenswert ist.

Die Hypermagnesämie der asphykti- schen Neugeborenen läßt sich heute noch in keine der oben angeführten Gruppen einteilen.

### 3. *Hypermagnesämie asphyktischer Neugeborener*

ENGEL und Mitarb. [31] berichteten unlängst darüber, daß im Falle einer perinatalen Asphyxie die Plas- ma-Magnesiumkonzentration mit dem APGARSchen Score in umgekehrter Proportion steht. Dies ist die erste Mitteilung, in der als Ursache der perinatalen Hypermagnesämie nicht exogene Überdosierung, sondern ein pathologischer Zellstoffwechselprozeß angegeben wird. Obwohl der Ent- stehungsmechanismus des hohen Se- rum-Magnesiumspiegel teilweise noch ungeklärt ist, darf angenommen wer-

den, daß auf Wirkung des hypoxischen Zellmetabolismus und der darauffolgend auftretenden metabolischen Azidose der Ionaustausch-Mechanismus eine Störung erleidet und sich das Magnesium extrazellulär anhäuft. Die sich auf diese Weise entwickelnde Hypermagnesämie ist offensichtlich eine sekundäre Erscheinung, welche sich nach Korrektion der auslösenden Säure-Basen-Gleichgewichtsstörung spontan normalisiert.

Außer den oben angeführten pathologischen Zuständen kann die Hypermagnesämie noch als Begleitsymptom folgender Krankheiten beobachtet werden: Hyperlipämie, verschiedene neuroendokrine Krankheiten wie CUSHINGSche Krankheit, Hyperthyreose, diabetisches Koma. Die Analyse der mit dem Magnesiumumsatz verbundenen Probleme der juvenilen Erscheinungsformen dieser Krankheiten bildet die Aufgabe der Zukunft.

#### B) *Hypomagnesämie bei Neugeborenen*

Die neonatalen Erscheinungsformen der Hypomagnesämie wurden in der Literatur der letzten Jahre genau umschrieben [19, 25, 27, 32, 40, 82, 83, 89, 90, 98, 103, 109]. Die sich im Laufe der ersten Lebensstage und -wochen meldenden Hypomagnesämien wollen wir aufgrund der Aufteilung von SALET und FOURNET [90] erläutern.

##### 1. *Hypomagnesaemia congenitalis chronica neonatorum*

Das Krankheitsbild wurde zuerst 1966 unter der Bezeichnung »durch

kongenitale Hypomagnesämie herbeigeführte rezidivierende hypokalzämische Tetanie« beschrieben [89]. Der Untertitel ließ darauf schließen, daß es sich um eine neue, bislang noch nicht dargelegte Stoffwechselkrankheit handelt. Anhand der seitdem veröffentlichten ähnlichen Falldarstellungen stehen die wichtigeren klinischen Charakteristika bereits klar [40, 83, 98, 103]. Bisher sind 7 Fälle bekannt.

Die ersten Symptome — auf Wirkung eines verhältnismäßig geringen taktilen oder Tonreizes einsetzendes feines Zittern der Extremitäten so dann mit Weinen begleitete Muskelhypertonie — melden sich nicht unmittelbar nach der Geburt, sondern nach einer mehrtägigen oder einwöchigen symptomfreien Periode. Auf die angeführten Symptome folgen oft schwere, langhaltende klonische Krampfanfälle, welche ohne kausale Behandlung mehrmals rezidivieren. Zwischen den Anfällen können mittels klinischer Untersuchung diffuse Hyperexzitabilität sowie positive Chvostek- und Troussausche Symptome nachgewiesen werden. Am wichtigsten sind die blutchemischen Angaben: Hypokalzämie unter 5 mg%, Hypomagnesämie von 0,8—0,2 mg%, die obere Grenze des physiologischen Wertes erreichender Serum-Phosphorspiegel, erhöhte alkalische Phosphataseaktivität, niedrige Magnesurie, Kalziurie und Phosphaturie.

Die überraschende Beobachtung der Verfasser, die das Krankheitsbild als erste beschrieben haben, war, daß die Normalisierung der schweren Hy-

pokalzämie nicht einmal durch die venöse Zufuhr von Kalziumpräparaten erreicht werden kann — und wenn ja, dann höchstens nur vorübergehend — während die orale Kalziumverabreichung völlig wirkungslos ist. Der Serum-Kalziumspiegel konnte nicht einmal durch große Dosen von Vitamin D beeinflußt werden. Desto eindrucksvoller ist der Erfolg der Magnesiumtherapie: die klinischen Symptome verschwanden rasch und vollkommen, die Magnesämie erhöhte sich auf 1,4—1,6 mg%, während die Kalzämie (ohne besondere Kalziumverabfolgung) den physiologischen Wert von 10 mg% erreichte. Die Einstellung der Magnesium-Substitution hatte im Verlauf von 5—10 Tagen das erneute Auftreten der lebensgefährlichen klinischen Symptome und die Entwicklung der geschilderten blutchemischen Abweichungen zur Folge.

Die Differentialdiagnose gegenüber der klassischen hypokalzämischen Tetanie kann entweder anhand der Untersuchung des Serumchemismus oder ex juvantibus — d. h. ob Kalziumzufuhr wirksam oder unwirksam ist — gestellt werden.

Die Pathogenese ist ungeklärt. Sämtliche Zeichen sprechen dafür, daß die Hypokalzämie nur als die Folgeerscheinung des primären pathologischen Charakteristikums, der Hypomagnesämie entsteht. Die Frage jedoch, welcher Mechanismus für die durch den niedrigen Serum-Magnesiumspiegel bedingte Hypokalzämie verantwortlich ist, wird nur dann genau zu beantworten sein, wenn

sich unsere Kenntnisse in bezug auf die Regulation des Magnesiumsatzes entsprechend erweitern.

Zur Klärung des Ursprungs der Magnesiumstörung kommen folgende Möglichkeiten in Frage: 1. gesteigerter Verlust mit dem Harn, 2. allgemeine intestinale Malabsorption, 3. die alkalischen Erdmetalle betreffende isolierte Absorptionsstörung, und 4. übermäßiger Magnesiumbedarf der Knochen. Die sich auf den Beweis dieser Möglichkeiten gerichteten Experimente blieben ausnahmslos erfolglos.

Die Tatsache, daß innerhalb einer Familie, unabhängig vom Geschlecht, mehrere Kinder betroffen sein können, während die Eltern an keiner Form der Stoffwechselstörung leiden, spricht für eine autosome rezessive Vererbung.

Die Therapie der Wahl ist die Verabreichung von Magnesiumsalzen; in dringenden Fällen werden intravenös täglich 2—3mal 0,5—1,0 ml 33%ige  $MgSO_4$  verabreicht, die orale Tagesdosis schwankt zwischen 150 und 300 mg. Die Verabfolgung von Kalziumsalzen ist überflüssig.

Anlässlich der im 5jährigen Alter vorgenommenen Kontrolluntersuchung des ersten in der Literatur beschriebenen neonatalen Falles erwies sich das Kind körperlich und seelisch als wohlentwickelt und gesund, der symptomfreie Zustand kann aber nur durch ununterbrochene orale Magnesiumzufuhr aufrechterhalten werden [90].

## 2. *Hypomagnesaemia transitorica idiopathica neonatalis*

In den ersten Lebenstagen ist eine niedrige Serum-Magnesiumkonzentration kein seltener Befund. Dieser, in der Mehrzahl der Fälle nicht definitive Zustand normalisiert sich im Verlauf einiger Wochen. Falls die Hypomagnesämie gleichzeitig zur Entwicklung von Hypokalzämie führt, können Hyperexzitabilität und sogar Konvulsionen erscheinen. Die genaue Beschreibung dieses ziemlich seltenen Krankheitsbildes stammt aus den letzten fünf Jahren [19, 25, 27, 32, 82, 109].

Die Symptome manifestieren sich während der ersten Lebenstage, aber allenfalls während der ersten Wochen, d. h. daß es nach der Geburt ein gewisses freies Intervall gibt. Die klinische Erscheinungsform ist die klassische hypokalzämische Tetanie, was auch die Laboratoriumsuntersuchungen zu unterstützen scheinen. Dagegen spricht aber, daß sich der Prozeß therapeutisch als Kalzium-refraktär erweist; die kausale Behandlung besteht aus Magnesiumersatz.

Die Differenzierung gegenüber der im vorangehenden Abschnitt besprochenen chronischen kongenitalen Hypomagnesämie sichern zwei Umstände: einerseits kann mit einer einzigen Magnesiuminjektion eine endgültige Lösung erreicht werden (mitunter erweist sich einige Tage hindurch eine orale Magnesiumnachbehandlung als erforderlich), anderseits sind gesteigerte Kalzium- und Magnesium-

ausscheidung mit dem Harn charakteristisch; parallel mit den Serumwerten normalisieren sich auch diese Werte.

Was die Pathogenese anbelangt, wird angenommen, daß die Ursache der Hypomagnesämie eine unzureichende Magnesium-Reserve bei der Geburt ist. Der Magnesiumvorrat der Frucht ist offensichtlich die Funktion der Magnesiumversorgung der Mutter, woraus folgt, daß sich ein eventueller und wenn auch nur latenter Magnesiummangel der Mutter auch bei der Frucht bemerkbar macht. In einem Fall von neonataler Hypomagnesämie kam in der Anamnese Zöliakie, ein bekanntlich mit Magnesiummangel einhergehender Zustand vor [25]. In weiteren zwei Fällen litt die Mutter an Diabetes [19] bzw. Hyperparathyreose [32]; beide Krankheiten werden durch einen Magnesium-Verlust durch die Nieren gekennzeichnet. In der Mehrzahl der neonatalen Hypomagnesämien ist aber der kausale Faktor noch ungeklärt.

Es gibt auch eine vorübergehende Erscheinungsform der neonatalen Hypomagnesämie, welche ohne klinische Symptome verläuft und allein anhand des niedrigen Serum-Magnesiumspiegels zu erkennen ist. Zur Diagnose verhelfen nur regelmäßige Reihenuntersuchungen, mit denen bei asymptotischen Neugeborenen in einer überraschend hohen Prozentzahl Serum-Magnesiumwerte von 1,40 mg% und weniger registriert werden können. Die Kenntnis der abweichenden Magnesiumwerte kann, falls sich der

Prozeß wegen irgendeiner Ursache (Exsikkation, Azidose) in klinischen Symptomen manifestiert, wichtig sein. Der Serum-Magnesiumspiegel erhöht sich übrigens binnen einiger Wochen spontan auf das physiologische Niveau.

um eine Manifestation des für dieses Alter charakteristischen spezifischen Körpераufbaus, in dessen Hintergrund sich kein pathologischer Prozeß verbirgt.

Die prozentuale Konzentration eines jeden Serumparameters wird

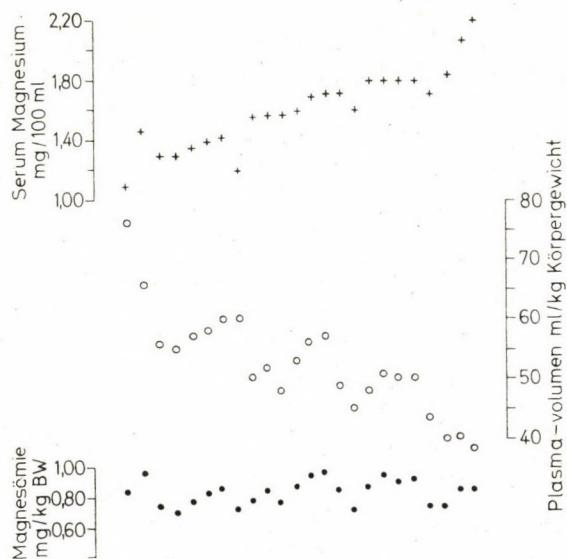


ABB. 3

Auch wir haben bei gesunden Neugeborenen Serum-Magnesium-Reihenuntersuchungen vorgenommen und hierbei bei 7 von 24 symptomfreien Säuglingen (nahezu 30%) Werte von 1,40 mg% oder niedriger vorgefunden. Angesichts der Tatsache, daß bei diesen Neugeborenen nicht die geringsten klinischen Symptome der Hypomagnesämie zu beobachten waren, erhob sich die Frage, ob es sich wohl um eine echte Hypomagnesämie handelt, welche in der erwähnten Gruppierung von SALET u. FOURNET einen eigenen Platz verdient, oder

durch die aktuelle Ausbreitung des Plasmavolumens bekanntlich stark beeinflußt. Bei Neugeborenen kann sich die Menge des kreisenden Plasmas auch unter Normalverhältnissen von Fall zu Fall unterscheiden. Im Laufe unserer Untersuchungen wurde deshalb auch das Plasmavolumen bestimmt und mit Hilfe dieses Wertes die Gesamtmenge des zirkulierenden Magnesiums ausgerechnet und mit dem Körpergewicht dividiert.

Laut unserer Versuchsergebnisse weisen die Serum-Magnesiumkonzentration und die auf 1 kg Körper-

gewicht fallende Plasmamenge ein reziprokes Verhalten auf: die im Vergleich zum physiologischen Niveau niedrigere oder höhere Konzentration wird durch die in entgegengesetzter Richtung verlaufende Veränderung des Plasmavolumens verursacht. Die unten in Abbildung 3 angeführten in mg/kg Körpergewicht ausgedrückten Werte der zirkulierenden Magnesämie gestalteten sich praktisch in sämtlichen Fällen identisch, d. h., daß in der Gefäßbahn je Körpergewichtseinheit eine nahezu standarde Magnesiummenge zirkuliert. Dies vermag aber die aktuelle Schwankung des Plasmavolumens dermaßen zu verdünnen bzw. zu konzentrieren, daß z. B. in unseren Fällen die in mg% ausgedrückten Grenzwerte gerade das Doppelte von einander ausmachen (1,10—2,20 mg%). Bei diesen Neugeborenen bedeuten Serum-Magnesiumwerte von und unter 1,40 mg% offensichtlich nur eine scheinbare Hypomagnesämie, welche verständlicherweise keine klinischen Symptome herbeiführt.

Der Umstand, daß sich die Serum-Magnesiumkonzentration in den bisher beschriebenen Fällen mit neonataler asymptotischer Hypomagnesämie im Laufe der ersten Lebenswochen spontan normalisierte [90], ist unseres Erachtens nicht so sehr der Ausbildung der Magnesiumregulation, sondern viel eher der Stabilisierung des Plasmavolumens zu verdanken.

Laut der Beobachtung von BROWN u. Mitarb. [13a] folgt das zirkulierende Magnesium den physiologischen Ex-

pansionsdifferenzen des Plasmavolumens nur verzögert oder überhaupt nicht; hinsichtlich der bei Schwangeren vorgefundenen signifikant niedrigen Serum-Magnesiumwerten vertraten diese Autoren die Ansicht, daß diese auf den Dilutionseffekt der Graviditätshypervolämie zurückzuführen sind.

Die Betonung der reziproken Wirkung der physiologischen Plasmenschwankung halten wir deshalb für wichtig, weil diese Erscheinung einen Gegensatz zur pathologischen Plasmaveränderung bildet. Bei mit Exsikkose einhergehende Krankheiten kann nicht Hyper-, sondern gerade eine Hypomagnesämie registriert werden, was sich damit erklären läßt, daß der zu Exsikkose führende hochgradige Körpersaftverlust stets auch einen bedeutenden Magnesiumverlust zur Folge hat.

### *3. Austauschtransfusion und Hypomagnesämie*

Nach mit Zitratblut vorgenommenen Austauschtransfusionen kann eine signifikante Verminderung des ionisierten Serum-Magnesium beobachtet werden [9]; das Gesamt镁esium kann sich bis auf 0,5 mg% reduzieren. Vorläufig ist es noch fraglich, ob in der Auslösung dieser Erscheinung ein mit der Hypokalzämie identischer Mechanismus mitwirkt, daß aber der tödliche Ausgang einiger Austauschtransfusionen entscheidend zu Lasten der Hypomagnesämie zu schreiben wäre — dürfte schlechterdings als unglaublich bezeichnet werden.

C) *Hypomagnesämie nach dem Neugeborenentalter*

1. *Magnesium und Rachitis*

Die Besprechung der mit dem Magnesium-Stoffwechsel verbundenen Beziehungen der Rachitis indiziert auch die wohlbekannte Tatsache, daß sich rund 70% des Magnesiumvorrats des menschlichen Körpers in den Knochen befindet. Obwohl die absolute Menge des Magnesiums im Vergleich zu Kalzium gering ist ( $\text{Ca} : \text{Mg} = 40 : 1$ ), kann es doch als ein wichtiges Strukturelement betrachtet werden. Zur Steigerung der Härte der Matrix ist die Anwesenheit von Magnesium erforderlich [29]; unsere diesbezüglichen Kenntnisse sind aber ziemlich lückenhaft. Das Magnesium-Ion aktiviert die alkalische Phosphatase und nimmt als der essentielle Katalisator der Phosphorylationsprozesse in der biochemischen Regulation des physiologischen Auf- und Abbaus der Knochengewebe teil [24].

Der Magnesiumstoffwechsel der mit Vitamin D-Mangel einhergehenden manifesten Rachitis ist ungeklärt. Es fehlen die Bilanzversuche, die sich auf Absorption, Ausscheidung und Verwertung beziehenden Daten, aber auch bezüglich des Magnesiumumsatzes der rachitischen Muskulatur und Knochen wären ausführlichere Kenntnisse erforderlich. FOURMAN und MORGAN [38] haben darauf hingewiesen, daß bei klassischer Rachitis der Magnesiumgehalt der Knochen — um das Kalziumdefizit auszugleichen — ansteigt. Eine indirekte Literatur-

angabe spricht dafür, daß bei Osteomalazie und im Falle eines allgemeinen Kalziummangels der Magnesiumgehalt der Knochenasche höher als üblich ist [24].

BRETON und Mitarb. [13] betonten, obwohl sie in der Mehrzahl der Rachitisfälle normale Serum-Magnesiumwerte ermittelten, daß dieser Parameter in gewissen Fällen niedrig ist, wozu sich Hypokalzämie und die Zeichen neuromuskulärer Hyperexzitabilität gesellen. AVCIN [6] sowie ANSALDI und Mitarb. [5] fanden bei ausgeprägter Rachitis signifikant niedrige Serum-Magnesiumwerte, welche sich im Laufe der erfolgreichen Vitamin D-Behandlung, im allgemeinen in 1–3 Monaten (auch ohne Magnesiumverabreichung) stufenweise normalisierten. AVCIN [6] beobachtete ferner, daß falls der Serum-Kalziumspiegel während der Vitamin D-Behandlung auf den »tetanischen Wert« sank, sich die früher subnormale Serum-Magnesiumkonzentration vorübergehend kompensatorisch über den Normalwert erhöhte und auf diese Weise das Auftreten des Krampfanfalls verzögerte. Insofern der Patient auch weiterhin kein Magnesium erhielt, fiel die Magnesämie plötzlich ab.

Die direkte Wirkung von Vitamin D auf den Magnesiumhaushalt wurde hauptsächlich im Tierexperiment untersucht. Nach MEINTZER u. STEENBOCK [73] wird bei der Ratte die intestinale Magnesiumabsorption durch Vitamin D nicht erhöht. HANNA [46] fand ebenfalls bei Ratten, daß durch Vitamin D die Magnesiumabsorption wesentlich gesteigert wird,

während nach MILLER und Mitarb. [74] Vitamin D-Verabreichung die Retention des zugeführten Magnesiums fördert.

In Vitamin D resistenten Rachitisfällen ließ sich vor dem Beginn der Vitamin D-Therapie mit großen Dosen ein negatives und nach Beendigung derselben ein positives Magnesiumgleichgewicht verzeichnen [43, 72]. Unlängst vermochte ANAST [4] — im Gegensatz zu den vorangehend erwähnten Verfassern — bei unbehandelten Vitamin D-resistenten rachitischen Kindern keine Magnesium-Stoffwechselstörung zu beobachten. Nach Verabreichung von 200 000—300 000 IE Vitamin D pro Tag hat sich der Magnesiumspiegel vermindert, während Absorption, Ausscheidung und Retention unverändert blieben (die entsprechenden Parameter von Kalzium zeigten gleichzeitig eine Erhöhung). Wurde die Tagesdosis von Vitamin D auf 350 000 IE erhöht, stiegen Absorption und Ausscheidung von Magnesium an, die Steigerung der Retention dauerte aber nur so lange, bis die renale Ausscheidung die gesteigerte Absorption auszugleichen vermochte.

Die Frage, ob der die Magnesiumabsorption betreffende Effekt großer Vitamin D-Dosen eine direkte Darm- und Nierenwirkung oder die sekundäre Folge der Änderungen des Kalzium- und Phosphormetabolismus ist, kann mangels entsprechender Kenntnisse nicht entschieden werden.

ANAST vertrat die Ansicht, daß die Tatsache, daß Vitamin D-Verabreichung den Serum-Magnesiumspiegel,

noch bevor sich die fäkale und urinäre Magnesiummenge ändern würde, herabsetzt, dafür spricht, daß durch Vitamin D die Redistribution des Magnesiumvorrats des Organismus dem gegebenen Bedarf entsprechend beeinflußt wird.

Anschließend sei erwähnt, daß neuestens dem Magnesium in der Ausbildung der Härte des Zahnschmelzes eine wichtigere Rolle beigemessen wird als dem Fluor [87]; in diesen Themenkreis gehört auch die Beobachtung von BARNETT [10], daß Magnesium gegen Karies einen beseren Schutz bietet als Fluor.

## *2. Die zu Hypomagnesämie führenden Krankheiten des Magen-Darmtrakts*

- a) Exzessiver Darmsaftverlust*  
(akute und chronische Diarrhoe, wiederholte Magen- bzw. Darmsaftabsaugung)
- b) Andere intestinale Absorptionsstörungen*  
(Zöliakie,  
Darmresektion,  
Darmfisteln)
- c) Ernährungsstörungen*  
(schlechte Ernährung wegen Eiweiß- und Kalorienmangels,  
Mangel an Verdauungssäften,  
Pankreatitis,  
Leberzirrhose,  
übermäßige orale Kalziumzufuhr).

Des weiteren wollen wir einige wichtigere Krankheitsbilder, mit denen sich auch die pediatriche Literatur eingehend befaßt, ausführlicher besprechen.

a) *Akute und chronische Diarrhöe.* Die zur raschen Verschlechterung des Zustands führenden gastrointestinalen Krankheiten des Säuglings- und Kindesalters, die akuten und chronischen Diarrhöen sind durch den Mangel des exogenen Magnesiumersatzes charakterisiert. Angesichts der Tatsache, daß infolge der akuten Darmwandentzündung das oral zugeführte Magnesium mit dem Stuhl restlos entleert wird, dürfte mit Recht angenommen werden, daß gleichzeitig mit dem Durchfall auch Hypomagnesämie auftritt. Die Wahrheit ist aber, daß dies eine seltene Erscheinung ist, und zwar nicht zuletzt auch deshalb, weil hinter der sich parallel entwickelnden Anhydrämie der Magnesiumverlust für lange Zeit im Hintergrund bleiben kann. Trotzdem besteht aber die Möglichkeit, daß bei Säuglingen, im Falle eines profusen, massiven Durchfalls, der schnell zur Exsikkose führt, eine echte Hypomagnesämie auftritt. BACK und Mitarb. [7] berichteten 1962 über zwei Fälle mit Dehydrationskonvulsion, in denen die übliche antikonvulsive Behandlung erfolglos blieb und sich nur die Zufuhr von Magnesiumsalzen als wirksam erwies. Diese Verfasser erwogen die Möglichkeit, daß die Ergänzung der Rehydrationsbehandlung mit Magnesiumpräparaten wegen der sich eventuell nur im Laufe des Salz- und Flüssigkeitersatzes manifestierenden Dehydrationshypomagnesämie indiziert ist. In einem Fall von SAVAGE u. MCADAM [94] traten die tetanischen Krämpfe in der Heilungsperiode der prolonzierten profusen Diarrhöe auf. Wäh-

rend der Krankheit entwickelte sich annehmbar ein latenter Magnesium-Mangelzustand so daß die erneute Zufuhr großer Kuhmilchmengen (Kalzium!) eine manifeste Tetanie herbeiführte. Die Erklärung sahen die Verfasser in dem sich während der Absorption aus dem Darm abspielenden Wettstreit der Kalzium- und Magnesiumionen im gemeinsamen Transportsystem. SALET und FOURNET [91] vertraten die Ansicht, daß die Normalisierung der Ernährung und der Ersatz der verlorenen Flüssigkeit im Laufe der Heilung der Diarrhöe eine bedeutende Erweiterung des extrazellulären Raumes zur Folge haben, welcher Umstand jene Hypomagnesämie, die sich in der Periode des extremen Darmsaftverlustes entwickelte, bis zur Behandlung aber durch die Exsikkation bedeckt war, durch den Dilutionseffekt in den Vordergrund stellt.

b) *Zöliakie-Syndrom.* Das Krankheitsbild wird im unbehandelten Zustand bekanntlich durch bedeutenden Stuhl-Fettverlust charakterisiert. Dies bedeutet sekundär einen weiteren Nutritivverlust. Die Ursache eines Kalzium-Mangelzustandes kann z. B. auch darin liegen, daß mit dem Stuhl große Kalziummengen enthaltende unlösbare Fettseifen entleert wurden. Magnesium bildet aber mit den Fettsäuren (nach einem ähnlichen Mechanismus) ebenfalls Seifen, deren Entleerung die gesteigerte Stuhl-Magnesiumkonzentration der an Zöliakie leidenden Patienten verursacht. Auf diese Weise kann nur ein geringer Anteil des oral zugeführten Magne-

siums absorbiert werden, und es besteht sogar die Möglichkeit, daß sich in unbehandelten Fällen ein negatives Magnesiumgleichgewicht entwickelt.

In dem von GOLDMANN u. Mitarb. [42] veröffentlichten Fall war die mit dem Stuhl entleerte Magnesiummenge viermal größer als die Zufuhr. Obwohl die entsprechend konservierende Niere in den Harn nur wenig Magnesium abgab, vermochte dies den fäkalen Verlust nicht auszugleichen. Die sich auf diese Weise gesetzmäßig entwickelnde Hypomagnesämie manifestierte sich mit neuralen Symptomen. Durch Verabreichung einer Gluten-freien Diät konnte das Magnesiumgleichgewicht normalisiert werden.

Bei den an Steatorrhöe leidenden Patienten von FOURMAN u. MORGAN [38] lagen weder Hypomagnesämie, noch klinische Zeichen eines Magnesiummangels vor. Dessen ungeachtet entleerten sie aber nach intravenöser Magnesiumbelastung wesentlich weniger Magnesium mit dem Harn, als die Patienten der Kontrollgruppe — also lag bei ihnen trotzdem ein Magnesiummangel vor. Nach Ansicht der Verfasser steht dem Organismus bei mit Steatorrhöe einhergehender Osteomalazie zur Ersetzung des Kalziums im Knochen nicht genügend Magnesium zur Verfügung, so daß ein Magnesiummangel auch ohne klinische Symptome auftreten kann.

In den »einfachen« Fällen der intestinalen Malabsorption werden zum Ausgleich des exogenen Kalziummangels und der sich darauffolgend entwickelnden Hypokalzämie (wahrschein-

lich durch sekundären Hyperparathyreoidismus) die Knochenmineralien mobilisiert, und es entsteht eine regelrechte Osteomalazie.

Es gibt auch eine seltene sog. tetanische Form des Krankheitsbildes, mit der sich bisher nur die Literatur der Erwachsenen befaßte [80]. Die interessantesten Kennzeichen sind nebst ausdrücklicher Hypokalzämie ein niedriger Serum-Magnesiumspiegel und eine radiologisch intakte Knochenstruktur. Da sich in diesen Fällen mehrere Stoffwechselfaktoren (Serum-Magnesium, -Kalzium, alkalische Phosphatase, renale Phosphat-Clearance), deren Regulation eigentlich die Aufgabe der Nebenschilddrüse ist, auf Wirkung der Magnesiuminfusion prompt normalisierten, darf angenommen werden, daß in den durch die Malabsorption bedingten Magnesium-Mangelzuständen Sekretion oder Aktivität des Parathormons insuffizient sind. Das in großen Mengen zugeführte Magnesium entfaltet somit eine »parathormonartige« Wirkung [80, 114] und zwar entweder dadurch, daß es die Paraphosphatase — den essentiellen Faktor der kalziummobilisierenden Wirkung von Parathormon — aktiviert [85], oder dadurch, daß es die Empfindlichkeit der Zielorgane (Darmwand, Knochen, Niere) Parathormon gegenüber wiederherstellt [39] oder aber dadurch, daß es durch Hemmung der Kalzitoninproduktion die Wiederherstellung der Normokalzämie fördert [80].

Magnesium wird bekanntlich aus dem Dünndarm mit niedrigem Wirkungsgrad absorbiert. Demnach ist es

verständlich, daß sich im Falle einer extensiven Dünndarmresektion ein schwerer Magnesium-Mangelzustand entwickelt. In den in der Literatur veröffentlichten Fällen handelt es sich um Erwachsene [35, 81], nach ähnlichen Eingriffen müssen aber auch die kinderchirurgischen Abteilungen mit der Behebung eines eventuellen Magnesiummangels rechnen.

c) *Ernährungsstörungen.* Bei durch Kalorie- und Eiweißmangel bedingten Ernährungsstörungen (Kwashiorkor, protein calorie malnutrition) entwickelt sich im Säuglings- und Kindesalter regelmäßig ein Magnesiummangel [26, 28, 76, 79]. Charakteristisch dafür ist der — nebst Normomagnesämie — durch Magnesiumgleichgewicht [77] und Muskelbiopsie eindeutig bestätigte Mangelzustand. Dies ist nicht so sehr die Folge der unzureichenden Zufuhr (die Versorgung der betroffenen Kinder mit grüner Pflanzennahrung ist im allgemeinen befriedigend), sondern viel eher die der sich im Zusammenhang mit der unzureichenden intestinalen Absorption bzw. der hungerbedingten Stoffwechselstörung entwickelten insuffizienten Magnesiumverwertung. Wie darauf die im Laufe der Belastung beobachtbare niedrige Harn-Magnesiumkonzentration hinweist, ist die magnesiumkonservierende Funktion der Niere nahezu intakt. Dies erklärt einerseits den für lange Zeit normalen Blutspiegel, anderseits aber auch den Umstand, daß der Mangelzustand der Gewebe (hauptsächlich der Muskeln) nur nach langer Zeit entdeckt wird. Der Magnesium-

gehalt der Erythrozyten vermindert sich ebenfalls nicht. In unbehandelten Kwashiorkor-Fällen können unerwartet Hyperexzitabilität, Spasmophilie und sogar auch generalisierte Krampfanfälle auftreten, die auf Kalziumverabreichung nicht reagieren und nur durch Darreichung von Magnesiumsalzen zu beheben sind [7, 14, 79].

Wie darauf CADDELL [14] nachdrücklich hingewiesen hat, ist in der Behandlung des Kwashiorkors — auch was die Beschleunigung der Besserung anbelangt — dem Ersatz des früher erlittenen Magnesiummangels eine bedeutende Rolle beizumessen. Ohne Magnesiumverabreichung kann — auch wenn die Diät noch so reich an Nährstoffen ist — keine Besserung erzielt werden, der klinische Zustand des Patienten vermag sich sogar zu verschlechtern, da durch den hohen Kalzium-, Phosphor- und Kalium-, besonders aber durch den reichen Eiweißgehalt der Diät die Vermehrung der Gewebemassen in Gang gesetzt wird, dazu ist aber der vorhandene Magnesiumvorrat der Gewebe zu wenig. Die sich auf diese Weise entwickelnde relative Disproportion ist dafür verantwortlich, daß der latente Magnesium-Mangelzustand oft auf dramatische Weise in den Vordergrund dringt und sich der Zustand des Patienten gerade wegen der reichlichen Alimentation mitunter sogar bis zu tetanischen Krämpfen verschlechtert (therapeutische Tetanie). Um dies zu vermeiden, ist die vom Serumspiegel unabhängige, prophylaktische Magnesiumverabreichung

(täglich ein-, zweimal 1—2 ml 50%ige  $MgSO_4$ -Lösung i. m.) empfehlenswert; in der späteren Periode der Diätbehandlung erweist sich die orale Supplementation zumeist als ausreichend.

d) *Leberzirrhose*. Die Leberzirrhose der Erwachsenen geht mit Hypomagnesämie einher [36, 48, 104]. Die pädiatrischen Beziehungen des Problems wurden von japanischen Verfassern untersucht [58]. Bei Leberkrankheiten verschiedenen Typs ließ sich im allgemeinen ein verminderter Serum-Magnesiumspiegel vorfinden, bei kongenitaler biliarer Atresie war aber die Verringerung derartig ausgeprägt, daß anhand dieses Parameters das Krankheitsbild der neonatalen Hepatitis gegenüber mit Sicherheit zu differenzieren war. Mit der Zirrhose im Kindesalter haben sich COHEN und Mitarb. [21] befaßt.

Der Entwicklungsmechanismus der Hypomagnesämie gründet sich in diesen Fällen lediglich auf Hypothesen. Nach der Voraussetzung von HÄNZE [48] ist die bei Zirrhose zustandekommende wesentliche Abnahme der Magnesium-bindenden Albuminfraktion (nebst gleichzeitiger Vermehrung des zur Magnesium-Bindung unfähige Gamma-Globulins) jene Ursache, welche — soz. mechanisch — einen niedrigen Serum-Magnesiumspiegel zur Folge hat.

Die andere Erklärung ist mit der Regulation des Magnesiumumsatzes verbunden. Wie darauf mehrere Verfasser [53, 69, 75] hingewiesen haben, wird die renale Magnesiumausscheidung durch Aldosteronüberproduktion beschleunigt. Laut COPPAGE und Mitarb.

[23] liegt die Erklärung der bei Leberzirrhose registrierbaren erhöhten Plasma-Aldosteronkonzentration darin, daß die erkrankte Leber zur normalen Zersetzung unfähig ist. Diese Angaben erlauben die Folgerung, daß die bei Leberzirrhose beobachtbare — fallweise bedeutende — Hypomagnesämie eine sekundäre Erscheinung darstellt: angesichts dessen, daß die aldosteronaktivierende Funktion der Leber eingeengt ist, wird durch den sekundären Hyperaldosteronismus einerseits die renale Magnesiumausscheidung gesteigert, andererseits der Serum-Magnesiumspiegel andauernd auf niedrigem Niveau gehalten. Im Interesse der Bestätigung der Theorie haben COHEN u. Mitarb. [21] an biliarer Atresie leidenden Patienten Spironolakton verabreicht, worauf sich die Magnesämie in kurzer Zeit normalisierte.

### 3. *Nephrose-Syndrom*

Nach der Feststellung von KOBAYASHI [59] ist der Serum-Magnesiumspiegel in den unbehandelten Fällen des sich im Kindesalter meldenden nephrotischen Syndroms signifikant niedrig. Die Serum-Magnesiumkonzentration zeigte mit dem Serum-Gesamteiweißspiegel eine gerade und mit dem Serum-Cholesterinwert eine umgekehrte Proportion. Nach Annahme des Verfassers wäre für die Hypomagnesämie der sich im Laufe der Krankheit entwickelnde sekundäre Hyperaldosteronismus verantwortlich, aber auch der Verlust des eiweißgebundenen Magnesiums durch

TABELLE III  
Laborwerte von 4 Patienten

Name	Alter (Jahre)	Serum Mg mg%	Harn Mg mg/kg/die	Serum RN mg%	Serum Eiweiß g%	Serum-Cholesterin mg%	Serum-Kreatinin mg%
B. B.	4	1,8	1,57	18,7	4,87	417	1,05
	4, 6/12	2,7	0,86	21,6			
	5	2,5	1,93	22,5	6,16	275	0,75
Sz. L.	4	1,7	0,53	12,8	5,43	184	0,75
	4, 6/12	1,5	0,90				
K. B.	3, 9/12	1,5	0,88	15,2	4,87	240	1,00
	4, 2/12	1,7	0,96				
	4, 8/12	1,9	0,75	26,2	5,95	204	0,85
D. I.	13	1,4	1,09	30,0	5,32	516	0,85

die Nieren (oder durch den Darm) dürfte nicht ausgeschlossen werden. Steroidtherapie bewirkt eine Wiederherstellung der normalen Serumkonzentration.

Wir haben bei vier wegen Nephrose-Syndrom behandelten Kindern 9 Untersuchungen durchgeführt. Außer der Serum-Magnesiumkonzentration wurde der Magnesiumspiegel des 24-Stunden-Harns bestimmt und die ermittelten Werte mit dem aktuellen Körpergewicht dividiert. In Tabelle III sind nebst diesen Werten auch die Ergebnisse der parallel vorgenommenen Laboratoriumsbestimmungen angeführt.

Wie in Tabelle III ersichtlich, lag bei diesen nephrotischen Patienten mit relativem serumchemischen Gleichgewicht keine Hypomagnesämie vor; in der Mehrzahl der Untersuchungen entleerten sie aber weniger Magnesium als die gleichaltrigen Kinder mit intakter Nierenfunktion (1,6—1,9 mg/kg Körpergewicht/Tag). CLARK-

SON u. Mitarb. [20], die bei Erwachsenen zu ähnlichen Ergebnissen gelangten, bezeichneten als Ursache der Hypomagnesurie die mangelhafte intestinale Absorption. Die Frage, ob bei juveniler genuiner Nephrose die Magnesiumabsorption aus dem Darm vermindert ist, könnte mittels Magnesium-Bilanz-Versuchen entschieden werden.

#### 4. Andere Ursachen

a) *Prolongierte venöse Infusion.* Da die gebräuchlichen Infusionslösungen entweder keine oder eine dem Bedarf des behandelten Patienten nicht entsprechende Menge von Magnesiumsalzen enthalten, vermag eine prolongierte intravenöse Infusion eine milde — fallweise auch eine ausgeprägte — Hypomagnesämie zu verursachen. Der sich auf diese Weise entwickelnde Magnesium-Mangelzustand ist zumeist leicht, ohne jegliche Folgen, wenn aber der Flüssigkeitersatz mehrere

Tage lang anhält, kommt in erster Linie intrazellulär ein Magnesiummangel zustande. Nach Auftreten der wohlbekannten klinischen Symptome wird die Beurteilung der Pathogenese durch den normalen Serum-Magnesiumspiegel erschwert.

Als Folge einer magnesiumfreien venösen Infusion können sich bislang latente Mangelzustände — besonders bei an Durchfall oder Malnutrition leidenden Patienten — manifestieren. Einige Stunden nach Ingangesetzung der Infusion deutet die neuromuskuläre Hyperexzitabilität auf die wahrscheinlich durch die rapide Reextension des extrazellulären Flüssigkeitsraumes verursachte relative Hypomagnesämie.

5. *Vorübergehende idiopathische Hypomagnesämie im Kindesalter* [91, 92]

Anlässlich gezielter Reihenuntersuchungen ist die Anzahl der Fälle mit niedriger Serum-Magnesiumkonzentration mitunter überraschend hoch. Die Pathogenese ist unklar; falls sich die im allgemeinen latenten Zustände in Form einer Krampfbereitschaft manifestieren, erweist sich die orale Magnesiumverabfolgung einige Tage oder Wochen hindurch zumeist als ausreichend. Die Hypomagnesämie ist annehmbar primär, die einzelnen Erscheinungsformen können aber noch nicht im Rahmen einer einheitlichen Ätiologie zusammengefaßt werden. Als Ursachen kommen mangelhafte Zufuhr, selektive

Magnesium-Absorptionsstörung oder eine gestörte Verteilung des Magnesiums zwischen dem extra- und intrazellulären Raum in Frage.

\*

Eine interessante Frage ist die der Rolle der verminderten Blut-Magnesiumkonzentration in der Herbeiführung der neurologischen Symptome. Der Grad der Magnesämie allein ist ein unzureichender Faktor, da ja nach alltäglicher Erfahrung zwischen klinischen Symptomen und Serumwerten keine Parallelität besteht. Bei mäßiger Verminderung tritt manchmal ein einen dringenden Eingriff erfordernder Krampfanfall auf, ein anderes Mal lassen sich bei äußerst niedrigen Serumsiegeln symptomfreie Zustände beobachten. Soviel steht fest, daß Menge und Relation des ionisierten und gebundenen kreisenden Magnesiums berücksichtigt werden müssen, nicht weniger wichtig ist aber die freie bzw. gebundene Form des zirkulierenden Kalziums. Zweifellos ist auch die intrazelluläre Magnesiumversorgung von entscheidender Bedeutung, obschon dieser letzterwähnte Parameter zur Zeit noch nicht mit Sicherheit beurteilt werden kann. Weiterhin darf angenommen werden, daß die Schwere der Magnesium-Tetanie auch von der konvulsiven Schwelle des betreffenden Organismus abhängig ist und die Magnesium-Stoffwechsel- bzw. Verteilungsstörung lediglich eine begünstigende Rolle spielt.

## LITERATUR

- AIKAWA, J. K., BRUNS, P. D.: Placental transfer and fetal tissue uptake of Mg<sup>28</sup> in the rabbit. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **105**, 95 (1960).
- ALCOCK, N. W., MACINTYRE, I., RADDE, I.: Concentration of magnesium in human plasma or serum. *Nature (Lond.)* **206**, 89 (1965).
- ANAST, C. S.: Serum magnesium levels in the newborn. *Pediatrics* **33**, 969 (1964).
- ANAST, C. S.: Magnesium studies in relation to vitamin D-resistant rickets. *Pediatrics* **40**, 425 (1967).
- ANSALDI, N., BALOCCHI, A., TREBBI, I.: Comportamento del magnesio serico nel rachitismo. *Minerva pediat.* **15**, 1379 (1963).
- AVCIN, M.: The role of magnesium in the pathogenesis of the rachitogenic tetany. *Helv. paediat. Acta* **14**, 529 (1959).
- BACK, E. H., MONTGOMERY, R. D., WARD, E. E.: Neurological manifestation of magnesium deficiency in infantile gastro-enteritis and malnutrition. *Arch. Dis. Childh.* **37**, 106 (1962).
- BAJPAI, P. C., SUGDEN, D., RAMOS, A., STERN, L.: Serum magnesium levels in the newborn and older child. *Arch. Dis. Childh.* **41**, 424 (1966).
- BAJPAI, P. C., SUGDEN, D., STERN, L., DENTON, R. L.: Serum ionic magnesium in exchange transfusion. *J. Pediat.* **70**, 193 (1967).
- BARNETT, K.: Magnesium gegen Zahnerfall. *Praxiskurier* **22**, 4 (1966).
- BAUM, P., CZOK, R., NIETH, H.: Die Bestimmung des ionisierten Mg und seine Bedeutung für die Klinik. *Klin. Wschr.* **38**, 80 (1960).
- BRADY, J. P., WILLIAMS, H. C.: Magnesium intoxication in a premature infant. *Pediatrics* **40**, 100 (1967).
- BRETON, A., WALBAUM, R., TRAISNEL, M.: Dosage de la magnésémie chez l'enfant dans divers états pathologiques. *Pédiatrie* **16**, 446 (1961).
- BROWN, D. F., GILLIE, E., McGANDY, R. B., DOYLE, J. T.: Magnesium, sodium and potassium in the serum of mothers and their newborns. *Amer. J. Dis. Child.* **96**, 509 (1958).
- CADDELL, J. L.: Magnesium in the therapy of protein-calorie malnutrition of childhood. *J. Pediat.* **66**, 392 (1965).
- DI CAGNO, L., BALOCCHI, A., CASTELLO, D.: Comportamento del magnesio serico nel lattante in rapporto ai vari tipi di alimentazione. *Minerva pediat.* **15**, 305 (1963).
- CZERNY-KELLER cit: J. BROCK: Biologische Daten für den Kinderarzt. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1954.
- CHANEZ-BEL, C., SWIERCZEWSKI, S., MINKOWSKI, A.: Le magnésium dans le sang de la veine ombilicale. *Biol. neonat. (Basel)* **3**, 311, (1961).
- CHESLEY, L. C., TEPPER, I.: Plasma levels of magnesium attained in magnesium sulphate therapy for pre-eclampsia and eclampsia. *Surg. Clin. N. Amer.* **37**, 353 (1957).
- CLARKE, P. C. N., CARRE, I. J.: Hypocalcemic hypomagnesemic convulsions. *J. Pediat.* **70**, 806 (1967).
- CLARKSON, E. M., McDONALD, S. J., DE WARDENER, H. E., WARREN, R.: Magnesium metabolism in chronic renal failure. *Clin. Sci.* **28**, 107 (1965).
- COHEN, M. I., McNAMARA, H., FINGERBERG, L.: Serum magnesium in children with cirrhosis. *J. Pediat.* **76**, 453 (1970).
- COLLINS, E. N., RUSSEL, P. W.: Fatal magnesium poisoning. *Cleveland clin. Quart.* **16**, 162 (1949).
- COPPAGE, JR. W. S., ISLAND, D. P., CONNER, A. E., LIDDLE, G. W.: The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.* **41**, 1672 (1962).
- CRONHEIM, W., MÜLLER, E.: Stoffwechselversuche an gesunden und rachitischen Kindern mit besonderer Berücksichtigung des Mineralstoffwechsels. *Biochem. Z.* **9**, 76 (1908).
- DANOWSKI, T. S.: Clinical Endocrinology. Vol. 3. P. 56. Williams & Wilkins. Baltimore 1962.
- DAVIS, J. A., HARVEY, D. R., YU, J. S.: Neonatal fits associated with hypomagnesaemia. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 286 (1965).
- DEAN, R. F.: Kwashiorkor. In: Recent Advances in Paediatrics. (ed.: D. Gairdner). J. & A. Churchill, London. 1965.
- DOOLING, E. C., STERN, L.: Hypomagnesemia with convulsions in a newborn infant. *Canad. Med. Ass. J.* **97**, 827 (1967).
- Editorial. Magnesium and malnutrition. *Lancet* **1**, 712 (1967).
- EICHLER, O.: Magnesiumstoffwechsel des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 83 (1957).
- ELKINTON, J. R.: Role of magnesium in body fluids. *Clin. Chem.* **3**, 332 (1957).

31. ENGEL, R. R., ELIN, R. J.: Hypermagnesemia from birth asphyxia. *J. Pediat.* **77**, 631 (1970).
32. ERTEL, N. H., REISS, J. S., SPERGEL, G.: Hypomagnesemia in neonatal tetany associated with maternal hyperparathyroidism. *New Engl. J. Med.* **260**, 1969 (1969).
33. FERLAZZO, A., LOMBARDO, G., ARENA, G., GUARNIERE, J.: Il ricambio del magnesio in fisiopatologia infantile. *Rass. Clin. Ter.* **64**, 69 (1965).
34. FEROLA, R., MORRONE, G.: Rilievi sul comportamento del magnesio serico nel neonato a termine, nell'immature e nel prematuro nel corso del prima mese di vita. *Pediatria (Napoli)* **72**, 883 (1964).
35. FLETCHER, R. F., HENLY, A. A., SAMMONS, H. G., SQUIRE, J. R.: Case of magnesium deficiency following massive intestinal resection. *Lancet* **1**, 522 (1960).
36. FLINK, E. B.: Magnesium deficiency syndrome in man. *J. Amer. med. Ass.* **160**, 1406 (1956).
37. FLOWERS, C. E.: Magnesium sulfate in obstetrics. *Amer. J. Obstet. Gynee.* **91**, 763 (1965).
38. FOURMAN, P., MORGAN, D.: Chronic magnesium deficiency. *Proc. Nutr. Soc.* **21**, 34 (1962).
39. FOURMAN, P.: Magnesium deficiency, acute and chronic. *Ned. T. Geneesk.* **107**, 54 (1963).
40. FRIEDMAN, M., HATCHER, G., WATSON, L.: Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcaemia in an infant. *Lancet* **1**, 703 (1967).
41. GITTLEMAN, I. P., PINKUS, J. B., SCHMETZLER, E.: Interrelationship of calcium and magnesium in the mature neonate. *Amer. J. Dis. Child.* **107**, 119 (1964).
42. GOLDMAN, A. S., FOSSAN, D. D., BAIRD, E. E.: Magnesium deficiency in celiac disease. *Pediatrics* **29**, 949 (1962).
43. GUNTHER, L., COHN, E. T., COHN, W. E., GREENBERG, D. M.: Metabolism of bone salts in resistant rickets. *Amer. J. Dis. Child.* **66**, 517 (1943).
44. HALL, D. G.: Serum magnesium in pregnancy. *Obstet and Gynee.* **9**, 158 (1957).
45. HAMBURGER, J. F., ALGOOD, M., SMITH, W. O.: Effect of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion and clearance of magnesium. *J. appl. Physiol.* **10**, 476 (1957).
46. HANNA, S.: Influence of large doses of vitamin D on magnesium metabolism. in rats. *Metabolism* **10**, 735 (1961).
47. HARVEY, D. R., COOPER, L. V., STEVENS, J. F.: Plasma calcium and magnesium in newborn babies. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 406 (1970).
48. HÄNZE, S.: Der Magnesiumstoffwechsel. G. Thieme, Stuttgart 1962.
49. HIRSCHFELDER, A. D., HAURY, V. G.: Clinical manifestations of high and low plasma magnesium. Dangers of epsom salt purgation in nephritis. *J. Amer. med. Ass.* **102**, 1138 (1934).
50. HOCHHEIMER, W.: Zur Klinik und Therapie des Asthma Bronchiale. *Mat. med.* **5**, 42 (1953).
51. HOLLÄNDER, E.: A calcium és a magnézium szerepe az ion-háztartásban. In: *Folyadék- és electrolyt-háztartás* (ed. Schwarczmann, P.) Medicina, Budapest 1969.
52. HORN, E.: cit. 12.
53. HORTON, R., BIGLIERI, E. G.: Effect of aldestosterone in the metabolism of magnesium. *J. clin. Endocr.* **22**, 1187 (1962).
54. HUTCHINSON, H. T., NICHOLS, M. M., KUHN, C. R., VASICKA, A.: Effects of magnesium sulfate on uterine contractility, intrauterine fetus and infant. *Amer. J. Obstet. Gynee.* **88**, 747 (1964).
55. HÜTHER, W.: Magnesiumuntersuchungen bei gesunden und kranken Kindern. *Msch. Kinderheilk.* **112**, 16 (1964).
56. IVÁDY, G., BARTUCZ, E.: Ernährung und Stoffwechsel. I. Magnesiumuntersuchungen im Blutserum gestillter und künstlich ernährter Säuglinge. *Msch. Kinderheilk.* **110**, 401 (1962).
57. KELLER, L.: A magnézium anyagcsere körélettani és klinikai jelentősége. *Orv. Hetil.* **105**, 1585 (1964).
58. KOBAYASHI, A., SHIRAKI, K.: Serum magnesium level in infants and children with hepatic diseases. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 615 (1967).
59. KOBAYASHI, A.: Serum magnesium level in idiopathic nephrotic syndrome. *Paediat. jap.* **15**, 12 (1968).
60. KOBAYASHI, A.: Neonatal hypomagnesemia. *Lancet* **2**, 100 (1967).
61. KRULL, F.: Klinische Erfahrungen mit Magnesium. *Ärztl. Prax.* **11**, 15 (1957).
62. LAZARD, E. M.: A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulfate in puerperal eclampsia. *Amer. J. Obstet. Gynee.* **9**, 178 (1925).
63. LEVITT, S. L.: The role of magnesium in photosynthesis. *Science* **120**, 33 (1954).
64. LIPSZIT, P. J., ENGLISH, I. C.: Hyper-

- magnesemia in the newborn infant. *Pediatrics* **40**, 856 (1967).
65. LUDMÁNY, K., HARSÁNYI, M., JEZERNICZKY, J.: Magnéziumvizsgálatok gyermekkorú vesebetegségekben. In: Druck.
66. LUDMÁNY, K., HARSÁNYI, M., JEZERNICZKY, J.: Újszülöttek keringő magnesemiajá. In: Druck.
67. LUDMÁNY, K., TORNAI, A., JEZERNICZKY, J.: Intézeteti gyermekek és serdülők renalis magnézium-ürítése. In: Druck.
68. MACY, I. G.: Composition of human colostrum and milk. *Amer. J. Dis. Child.* **78**, 579 (1949).
69. MADER, I. J., ISERI, L. T.: Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of cortisone-like mineralocorticoid. *Amer. J. Med.* **18**, 976 (1955).
70. MARTIN, H. E., JONES, R.: The effect of ammonium chloride and sodium bicarbonate on the urinary excretion of magnesium, calcium and phosphate. *Amer. Heart J.* **62**, 206 (1961).
71. MASSON, M., MAURAT, J. P., RICHET, G.: Le magnésium plasmatique dans les néphrites chroniques. *Soc. Pathol. rénale (Paris)* **6**, 2 (1956).
72. MCCANCE, R. A.: Osteomalacia with Losser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Quart. J. Med.* **16**, 43 (1947).
73. MEINTZER, R. B., STEENBOCK, H.: Vitamin D and magnesium absorption. *J. Nutr.* **56**, 285 (1955).
74. MILLER, E. R., ULLREY, D. E., ZUTANT, C. L., HOEFER, J. A., LUECKE, R. W.: Mineral balance studies with the baby pig: effects of dietary vitamin D<sub>2</sub> level upon calcium, phosphorous and magnesium balance. *J. Nutr.* **85**, 255 (1965).
75. MILNE, M. D., MUEHRCKE, R. C., AIRD, I.: Primary aldosteronism. *Quart. J. Med.* **26**, 317 (1957).
76. MONTGOMERY, R. D.: Magnesium deficiency and tetany in kwashiorkor. *Lancet* **2**, 264 (1960).
77. MONTGOMERY, R. D.: Magnesium balance studies in marasmic kwashiorkor. *J. Pediat.* **59**, 119 (1961).
78. MONTGOMERY, R. D.: Muscle morphology in infantile protein malnutrition. *J. Clin. Path.* **15**, 511 (1962).
79. MONTGOMERY, R. D.: Magnesium metabolism in infantile protein malnutrition. *Lancet* **2**, 74 (1960).
80. MULDOWNEY, F. P., MCKENNA, T. J., KYLE, L. H., FREANEY, R., SWAN, M.: Parathormone-like effect of magnesium replenishment in steatorrhea. *New Engl. J. Med.* **282**, 61 (1970).
81. OPIE, L. H., HUNT, B. G., FINLAY, J. M.: Massive small bowel resection with malabsorption and negative magnesium balance. *Gastroenterology* **47**, 415 (1964).
82. PAUNIER, L., RADDE, I. C., KOOK, S. W., FRASER, D.: Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *J. Pediat.* **67**, 945 (1965).
83. PAUNIER, L., RADDE, I. C., KOOK, S. W., CONEN, P. E., FRASER, D.: Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics* **41**, 385 (1968).
84. RANDALL, R. E., COHEN, M. D., SPRAY, C. C., ROSSMEISL, E. C.: Hypermagnesemia in renal failure: etiology and toxic manifestations. *Ann. intern. Med.* **61**, 73 (1964).
85. RASMUSSEN, H., TENENHOUSE, A.: Thyrocalcitonin, osteoporosis and osteolysis. *Amer. J. Med.* **43**, 711 (1967).
86. RIGÓ, J., SZELÉNYI, I.: A magnézium szerepe a keringés pathológiájában. In: Az orvostudomány aktuális problémái (1969/1. Medicina, Budapest 1969).
87. RITCHIE, D. B.: Surface enamel magnesium and its possible relation to incidence of caries. *Nature (Lond.)* **190**, 456 (1961).
88. ROBINSON, R. R., MURDAUGH, H. V., PESCHEL, E.: Renal factors responsible for hypermagnesemia of renal disease. *J. Lab. clin. Med.* **53**, 572 (1959).
89. SALET, J., POLONOVSKI, C., DE GOUYON, F., PEAN, G., MELEKIAN, B., FOURNET, J.-P.: Tétanie hypocalcémique récidivante par hypomagnésémie congénitale. *Arch. franç. Pédiat.* **23**, 749 (1966).
90. SALET, J., FOURNET, J.-P.: Les hypomagnésémies néonatales. *Ann. Pédiat.* **17**, 837 (1970).
91. SALET, J., FOURNET, J.-P.: Les hypomagnésémies de l'enfant. *Ann. Pédiat.* **18**, 39 (1971).
92. SALET, J., FOURNET, J.-P.: Le métabolisme du magnésium et ses méthodes d'exploration en pédiatrie. *Ann. Pédiat.* **18**, 46, 1971.
93. SALMI, IRJA: On the influence of anoxia on plasma calcium. *Ann. Paediat. Fenn. Suppl.* **2** (1954-55).
94. SAVAGE, D. C. L., MCADAM, W. A. F.: Convulsions due to hypomagnesaemia in infant recovering from diarrhoea. *Lancet* **2**, 234 (1967).
95. SCHUMANN, H. J.: Tödliche Magne-

- siumvergiftung bei regelrecht durchgeführter Bandwurmkur. Münch. med. Wschr. **104**, 2462 (1962).
96. SCHWARTZ, W. B., POLAK, A.: Electrolyte disorders in chronic renal disease. J. chron. Dis. **11**, 319 (1960).
97. SIMON, K. H.: Magnesium. — Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967.
98. SKYBERG, D., STROMME, J. H.: Congenital primary hypomagnesemia, an inborn error of metabolism? Acta paediat. scand. Suppl. **177**, 26 (1967).
99. SMITH, H. L., FISCHER, R. L., ETTEL-DORF, J. N.: Magnesium and calcium in human muscular dystrophy. Amer. J. Dis. Child. **103**, 771 (1962).
100. SMITH, W. O., HAMMARSTEN, J. F.: Serum magnesium in renal diseases. Arch. intern. Med. **102**, 5 (1958).
101. SMITH, W. O., HAMMARSTEN, J. F.: Intracellular magnesium in delirium tremens and uremia. Amer. J. med. Sci. **237**, 413 (1959).
102. STEVENS, A. R., WOLFF, H. G.: Magnesium intoxication. Absorption from the intact gastrointestinal tract. Arch. Neurol. Psychiat. **63**, 749 (1950).
103. STROMME, J. H., SKYBERG, D., NES-BAKKEN, R.: A selective intestinal malabsorption of magnesium in an infant. Scand. J. clin. Lab. Invest. **19**, Suppl. 100; 103 (1967).
104. STUTZMAN, F. L., AMATUZIO, D. S.: Blood serum magnesium in portal cirrhosis and diabetes mellitus. J. Lab. clin. Med. **41**, 215 (1953).
105. SZENT-GYÖRGYI, A. — cit: SÁRKÁNY: A növények világa, Gondolat, Budapest 1969.
106. SWANSON, W. W.: The composition of growth. II. The full-term infant. Amer. J. Dis. Child. **43**, 10 (1932).
107. TAKASHI, I., TAKEO, T., TADASHI, K.: Neonatal hypomagnesemia. Lancet **2**, 560 (1967).
108. THURNHER, H., KRESBACH, E.: Beitrag zur Klinik und Behandlung der Magnesiumsulfatvergiftung. Wien. klin. Wschr. **73**, 356 (1961).
109. VAINSEL, M., VANDEVELDE, G., SMULDERS, J., VOSTERS, M., HUBAIN, P., LOEB, H.: Tetany due to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. Arch. Dis. Childh. **45**, 254 (1970).
110. WACKER, W. E. C., VALLEE, B. L.: A study of magnesium metabolism in acute renal failure. New Engl. J. Med. **257**, 1254 (1957).
111. WACKER, W. E. C., PARISI, A. F.: Magnesium metabolism. New Engl. J. Med. **278**, 658 (1968).
112. WALSER, M.: Magnesium metabolism. Ergeb. Physiol. **59**, 185 (1967).
113. WIDDOWSON, E. M., MCCANCE, R. A., HARRISON, G. E., SUTTON, A.: Metabolism of calcium, strontium and other minerals in the perinatal period. Lancet **1**, 373 (1962).
114. ZIMMET, P., BREIDALL, H. G., NAYLER, W. G.: Plasma ionized calcium in hypomagnesemia. Brit. med. J. **1**, 622 (1968).

DR. K. LUDMÁNY  
Gyermekklinika  
Debrecen, Ungarn