

Aus der Medizinischen Klinik I
Der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. H.-L. Fehm

**Magnesiumhaushalt bei Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit –
die mögliche regulatorische Bedeutung von Aldosteron, PTH und Ernährung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
Der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Britta Keßler
aus Uelzen
2006

1. Berichtstatter:	Prof. Dr. med. Peter Maria Rob
2. Berichtstatterin:	Priv.-Doz. Dr.med. Rebekka Lencer
Tag der mündlichen Prüfung:	02.05.2006
Zum Druck genehmigt, Lübeck, den	02.05.2006

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	7
1.1 Die Bedeutung von Magnesium in der Klinik.....	7
1.2 Magnesiummangel und seine Folgen	7
1.3 Magnesiumstoffwechsel beim Gesunden.....	8
1.3.1 Bedarf	8
1.3.2 Verteilung	8
1.4 Regulation der Magnesiumhomöostase.....	8
1.4.1 Enterale Absorption.....	8
1.4.2 Renale Magnesiumexkretion	8
1.5 Magnesiumstatus alkoholabhängiger Patienten.....	9
1.5.1 Spezielle Bedeutung eines Magnesiummangels für Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit	9
1.5.2 Ursachen für Magnesiummangel bei chronischem Alkoholkonsum	10
1.6 Diagnostik des Magnesiummangels	10
 2. Fragestellung	 12
 3. Patienten, Studien-Design und Probanden	 13
3.1 Patienten	13
3.2 Studiendesign	13
3.2.1 Gruppenverteilung.....	13
3.2.2 Untersuchungsgang.....	14
3.3 Probanden	15
 4. Material und Methoden	 16
4.1 Psychiatrische Instrumente	16
4.2 Magnesiumanalytik in Serum, Sammelurin und Erythrozyten.....	16
4.3 Harnproteinanalyse	16

4.4	Bestimmung von PTH, ADH und Aldosteron.....	17
4.4.1	Parathormon	17
4.4.2	Vasopressin.....	17
4.4.3	Aldosteron	18
4.5	Materialien.....	18
4.5.1	Geräte.....	18
4.5.2	Substanzen	18
4.5.3	Einmalartikel	19
4.6	Statistische Verfahren.....	19
4.6.1	Randomisierung.....	19
4.6.2	Statistik	19
5.	Ergebnisse	20
5.1	Magnesium im Serum, Erythrozyten und 24 h-Sammelurin	20
5.1.1	Magnesiumkonzentrationen im Serum der Patienten und der Kontrollgruppe	20
5.1.2	Magnesium im Serum der einzelnen Therapiegruppen im Verlauf.....	21
5.1.3	Magnesiumkonzentration in Erythrozyten.....	22
5.1.4	Magnesiumausscheidung im 24 h - Sammelurin	23
5.1.5	Magnesiumausscheidung der verschiedenen Therapiearme im Verlauf	25
5.2	Fraktionelle Magnesiumexkretion	26
5.2.1	Urinmagnesium bezogen auf fraktionelle Magnesiumexkretion.....	26
5.2.2	Fraktionelle Exkretion von Magnesium im Urin der Patienten und der Kontrollgruppe	27
5.3	Ergebnisse der Hormonanalyse	28
5.3.1	Parathormon im Serum bezogen auf Magnesiumausscheidung im 24 h - Urin	28
5.3.2	Aldosteron im Serum bezogen auf Urinmagnesium.....	29
5.4	Schweregrad der Alkoholabhängigkeit der Patienten.....	30
6.	Diskussion.....	32
6.1	Magnesiumstatus der Patienten	32

6.2	Bezug zur Schwere der Abhängigkeit	32
6.3	Ursachen eines Magnesiummangels.....	33
6.4	Einfluss von Hormonen auf den Magnesiumhaushalt	35
6.5	Zu geringe Mg-Zufuhr oder zu hoher Verlust über die Niere?.....	35
6.6	Rolle der Ernährung.....	36
7.	Zusammenfassung	39
8.	Literaturverzeichnis	40
9.	Anhang.....	45
9.1	Tabellen mit Originaldaten	45
9.2	Aufklärungsbogen und Einwilligung.....	49
9.3	Fragebögen	51
9.3.1	„Fragebogen zum Verlauf alkoholbezogener Erkrankungen“	51
9.3.2	„Göttinger Abhängigkeitsskala“	52
10.	Danksagung.....	55
11.	Lebenslauf	56

Magnesiumhaushalt bei Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit - die mögliche regulatorische Bedeutung von Aldosteron, PTH und Ernährung

1. Einleitung

1.1 Die Bedeutung von Magnesium in der Klinik

Magnesium stellt ein wichtiges Element des Körpers dar. Es ist als zweithäufigstes Kation im intrazellulären Raum an vielen Prozessen beteiligt, von denen als wichtigste die Aktivierung von Enzymen, die Stabilisierung biologischer Membranen und die Beteiligung an der Proteinbiosynthese genannt werden sollen (EBEL und GÜNTHER , 1979). So können zum Beispiel viele Enzyme, die ATP benötigen, dieses erst als Substrat nutzen, wenn es als Komplex mit Magnesium vorliegt (MOHR , 1994). Es spielt eine wichtige Rolle im Zellzyklus, in der Aufrechterhaltung der Integrität des Zytoskeletts und der Mitochondrien, bei der Bindung von Substanzen an der Plasmamembran und in der Modulation von Ionenpumpen und -kanälen (SARIS et al. , 2000).

1.2 Magnesiummangel und seine Folgen

Dem Magnesiummangel wird eine wichtige Rolle bei verschiedenen Störungen zugemessen: Beobachtet werden Hypokaliämie und Hypokalzämie sowie Phosphatmangel, des weiteren kardiale Manifestationen wie ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardien und ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien sowie arterielle Hypertonie. Zu den neuromuskulären Störungen, die in Zusammenhang mit den oben beschriebenen Veränderungen des Elektrolythaushalts gesehen werden, gehören Muskelschwäche, Wadenkrämpfe und Parästhesien (BERKELHAMMER und BEAR , 1985); weiterhin kann es zu psychiatrischen Erscheinungen wie Agitiertheit, Desorientierung, erhöhter Krampfbereitschaft und Symptomen des Delirs kommen (MORRIS , 1992 und WEISLEDER , 2002). Besonders die letztgenannten Folgen eines Magnesiummangels gaben Anlass zu weiteren Untersuchungen von alkoholabhängigen Patienten.

1.3 Magnesium - Stoffwechsel beim Gesunden

1.3.1 Bedarf

Der tägliche Magnesium-Bedarf des gesunden Erwachsenen liegt bei ca.15 mmol/d (WESTER und DYCKNER , 1982). Gedeckt wird er hauptsächlich aus der Nahrung und - zu einem geringen Teil - aus dem Trinkwasser.

1.3.2 Verteilung

Der Gesamtbestand an Magnesium von ca. 20 - 24 g verteilt sich im Körper folgendermaßen auf die einzelnen Kompartimente: 50-60 % befinden sich im Skelett, 20 % im Skelettmuskel, der restliche Anteil von etwa 19% in anderen Geweben, hauptsächlich Herz und Leber. Nur 1% liegt in der Extrazellulärflüssigkeit vor, etwa ein Drittel davon entfällt auf das Serum-Kompartiment (BERKELHAMMER und BEAR , 1985). Im Serum liegt Magnesium zu 55 % in freier, ionisierter Form vor, etwa 32 % sind an Albumin gebunden. Der Rest bildet Komplexe mit anderen Liganden wie Citrat oder Phosphat (EBEL und GÜNTHER , 1979).

1.4 Regulation der Magnesiumhomöostase

Die Hauptfaktoren der Aufrechterhaltung eines physiologischen Magnesium-Bestandes sind enterale Absorption und renale Exkretion.

1.4.1 Enterale Absorption

Die enterale Aufnahme erfolgt überwiegend in den oberen Abschnitten des Dünndarmes; sie ist vermindert bei mangelnder Zufuhr mit der Nahrung, beschleunigter Passagezeit oder Verringerung der enteralen Resorptionsfläche (CLASSEN und NOWITZKI , 1990). Bei Vorliegen eines Magnesiumdefizits kann die normale Resorptionsquote von 30 % auf bis zu 70 % angehoben werden.

1.4.2 Renale Magnesiumexkretion

Die entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Magnesiumhomöostase spielt die Niere:

das nicht an Serum - Protein gebundene freie Magnesium wird filtriert und zu etwa 20 % im proximalen Tubulus sowie zu 60 - 70 % im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife rückresorbiert. Verlässliche Hinweise auf eine zusätzliche Sekretion liegen es zur Zeit nicht vor. Bei alimentärer Unterversorgung kann die Niere die Magnesiumexkretion extrem minimieren (SHILS , 1969) und ist andererseits bei Störungen der Nierenfunktion verantwortlich für einen renalen Magnesiumverlust (QUAMME und DIRKS , 1980); umgekehrt sind Hypermagnesiämien zumeist bei Patienten mit Niereninsuffizienz und iatrogen zu beobachten (MOUNTOKALAKIS , 1990). Der Einfluss von Hormonen auf die tubuläre Reabsorption von Magnesium ist Gegenstand intensiver Forschung; unter anderem wurden Effekte von Parathormon, Calcitonin, ADH und Aldosteron beschrieben. Die genauen Mechanismen sind jedoch nicht vollständig geklärt (SUTTON und DOMRONGKITCHAIPORN , 1993 / DAI et al. , 2001). Es wurde gezeigt, dass PTH die tubuläre Reabsorption von Magnesium steigert, während längere Administration von Aldosteron zu einer verstärkten Magnesiumurie führte (HORTON und BIGLIERI , 1962). Eine Übersicht über die hormonelle Regulation findet sich bei GOLF, 1994 und QUAMME und DIRKS, 1983.

1.5 Magnesiumstatus alkoholabhängiger Patienten

1.5.1 Spezielle Bedeutung eines Magnesiummangels für Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit

Viele Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit leiden neben anderen metabolischen Störungen auch unter einem Magnesiummangel. In einer Metaanalyse mehrerer Studien zeigte Flink 1986, dass bei diesen Patienten signifikant niedrigere Magnesiumkonzentrationen im Serum, Liquor und Skelettmuskel gefunden wurden als bei Kontrollpersonen und dass sie in Balancestudien eine erhöhte Retention von parenteral appliziertem Magnesium aufwiesen. Zudem wird aufgezeigt, dass in mehreren Studien eine negative Korrelation zwischen der Schwere der Entzugssymptomatik und dem Serum - Magnesium zu finden war (FLINK , 1986). Embry und Lippman stellten 1987 fest, dass parenterale Zufuhr von Magnesium-Sulfat bei Patienten im Alkohol-Entzug die Komplikationsrate verringerte sowie den Verbrauch an Benzodiazepinen begrenzte (EMBRY und LIPPMAN , 1987). Auch bei der Entstehung von Entzugssymptomen und bei der Absenkung der Krampfschwelle soll ein Magnesiumdefizit eine

Rolle spielen (WOLFE und VICTOR , 1969 / RIVLIN , 1994). Schließlich fanden Gullestad et al. einen positiven Effekt oraler Magnesium -Therapie auf Muskelkraft, Elektrolythaushalt und Leberzellfunktion alkoholabhängiger Patienten (GULLESTAD et al. , 1992b).

1.5.2 Ursachen für Magnesiummangel bei chronischem Alkoholkonsum

Zur Entstehung eines Magnesiumdefizits bei chronischem Alkoholabusus tragen mehrere Faktoren bei: häufig besteht eine Diät, deren hauptsächlichlicher Kalorienträger Alkohol ist, somit also eine mangelnde alimentäre Zufuhr. Weitere Faktoren sind Malabsorption, Erbrechen und Diarrhoe (ELISAF et al. , 1995). Für den während des Alkohol-Entzuges auftretenden weiteren Magnesium-Abfall werden respiratorische Alkalose durch Hyperventilation und stimulierte β -adrenerge Aktivität mit konsekutiver Verschiebung divalenter Kationen in die Zelle verantwortlich gemacht. Außerdem findet sich im Entzug ein ebenfalls katecholaminbedingter starker Anstieg freier Fettsäuren im Blut, welche sehr wahrscheinlich freies Magnesium binden (SHANE und FLINK , 1991). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen alkoholbedingten renal-tubulären Defekt, der über eine verminderte Rückresorption für weitere Magnesium-Verluste sorgt (DE MARCHI et al. , 1993).

1.6 Diagnostik des Magnesiummangels

In der klinischen Routine - Diagnostik wird zur Beurteilung des Magnesiumstatus zumeist das Serummagnesium herangezogen. Da dort jedoch weniger als 1% des Gesamtbestandes vorliegen, schließt ein Wert innerhalb des Normbereichs ein Defizit keinesfalls aus (ZALOGA , 1989 / DYCKNER und WESTER , 1982). Um Fehleinschätzungen zu vermeiden, müssen folglich weitere Kompartimente betrachtet werden. Zur Beurteilung des intrazellulären Magnesiums werden Erythrozyten, Lymphozyten und Biopsate des Skelettmuskels herangezogen. Im klinischen Alltag haben diese Methoden wegen ihrer technischen Aufwändigkeit kaum Bedeutung, können jedoch Hinweise auf ein Defizit liefern. Die Bestimmung des Magnesiumgehalts im Erythrozyten bietet einen Anhalt für die Situation während der letzten drei Monate vor der Messung (SCHILDHEUER / BAUER / ROB , 2000). Da die Aufrechterhaltung der Magnesiumhomöostase hauptsächlich über die Niere erfolgt, ist ein entscheidender Hinweis auf ein Defizit die Ausscheidung im 24 h - Sammelurin. Während sie beim Gesunden 4-5

mmol/24h beträgt, kann bei mangelnder Zufuhr die Ausscheidung gedrosselt und somit Magnesium „gespart“ werden (QUAMME und DE ROUFFIGNAC , 2000). Beim Menschen bietet eine Ausscheidung von weniger als 2 mmol Magnesium pro 24 Stunden einen begründeten Verdacht für einen Magnesiummangel (SPÄTLING et al. , 2000). Ein weiterer Hinweis auf ein Magnesiumdefizit bietet sich in der Berechnung der fraktionellen Exkretion (FEMg), welche durch Einbeziehung des Serum- und Urinkreatinins auch die glomeruläre Nierenfunktion berücksichtigt. Obwohl meist keine Relation zum Serum - Magnesium besteht, kann die FEMg hilfreich bei der Untersuchung der Ursache eines Magnesiummangels sein: während normalerweise etwa 2 - 4 % der glomerulär filtrierte Menge letztendlich auch ausgeschieden werden, ist dieser Wert bei renalem Magnesiumverlust („renal magnesium wasting“) erhöht, im Falle einer extrarenalen Ursache wie z.B. verminderter Magnesium-Zufuhr dagegen erniedrigt (ELISAF et al. , 1997). Als bester Indikator eines Magnesiummangels schließlich gilt der Magnesium - Loading -Test, der anhand der nach Infusion einer bestimmten Magnesiummenge ausgeschiedenen Konzentration im Urin eine Bestimmung des im Körper retinierten Anteils erlaubt und so auch einen latenten Mangel sichtbar macht (GULLESTAD et al. , 1992a).

2. Fragestellung

1. Unterscheidet sich die Magnesiumkonzentration im Serum des betrachteten Patientenkollektivs von der Kontrollgruppe?
2. Unterscheidet sich die Magnesiumkonzentration im Erythrozyten von der Kontrollgruppe?
3. Ist die 24 - Stunden- Magnesiumausscheidung im Urin unterschiedlich der Kontrollgruppe?
4. Unterscheidet sich die fraktionelle Magnesiumexkretion der Patienten von der Kontrollgruppe?
5. Spielen bei den untersuchten Patienten Parathormon , ADH und Aldosteron eine Rolle in der Regulation der Magnesiumhomöostase?
6. Welchen Einfluss hat die Ernährung auf den Magnesiumhaushalt des untersuchten Patientenkollektivs?
7. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Alkoholabhängigkeit und den Parametern des Magnesiumstatus?

3. Patienten, Studien-Design und Probanden

3.1 Patienten

In der Zeit von Mai 1997 bis Juni 1998 wurden n=41 Patienten, die zu einer stationären Alkohol - Entzugsbehandlung auf die Station 7 der Klinik für Psychiatrie des UKL aufgenommen wurden, untersucht.

Einschlusskriterien:

Die Stichprobe umfasste stationär aufgenommene Patienten jeden Alters mit der Diagnose einer chronischen Alkoholabhängigkeit seit mindestens zwei Jahren. Das Serum - Kreatinin durfte maximal 150 µmol/l betragen, der stationäre Aufenthalt sollte mindestens drei Wochen dauern.

Ausschlusskriterien:

Als Ausschlusskriterien wurden ein Serum - Kreatinin > 150 µmol/l, Kalium > 5,4 mmol/l, chronische Durchfallerkrankung, akutes Delir und fehlende Einwilligung festgelegt.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive randomisierte Vergleichsstudie mit zwei Therapiearmen und einer Kontrollgruppe.

3.2.1 Gruppenverteilung

Studiengruppe I:

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten außer der standardisierten Therapie des Alkohol - Entzugssyndroms keine besondere Behandlung, die Diät entsprach der normalen Vollkost. Für den Fall, dass die Magnesiumkonzentration im Serum bei Aufnahme 0,6 mmol/l unterschreiten sollte, war eine Substitution bis zum Erreichen des unteren Normwertes vorgesehen.

Studiengruppe II:

Zusätzlich zur Therapie der Gruppe I erhielten die Patienten dieser Gruppe Magnesiumaspartathydrochlorid (Nourymag ® Kautabletten von Nourypharma) in einer täglichen Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht per os.

Studiengruppe III:

Wiederum zusätzlich zur Therapie der Gruppe I erhielten die Patienten täglich 150 mg Spironolacton (Aldactone ® Dragees 50 mg von Roche) ; die Dosis wurde auf 100 mg/d reduziert, wenn die Kaliumkonzentration im Serum 4,8 mmol/l überschritt und das Medikament bei einem Serum - Kalium von > 5,4 mmol/l ganz abgesetzt.

3.2.2 Untersuchungsgang

Nach stationärer Aufnahme und einem vom aufnehmenden Arzt durchgeführten diagnostischen Staging der Alkoholabhängigkeit wurden die in Frage kommenden Patienten von mir anhand eines Aufklärungsbogens über die geplante Untersuchung informiert und um ihre Einwilligung zur Teilnahme gebeten (s. Anhang). Zur Feststellung der Schwere und Dauer der Abhängigkeit führte ich mit den Patienten den Fragebogen der Göttinger Abhängigkeitsskala durch (JACOBI et al. , 1987). Bei fehlenden Ausschlusskriterien begannen die Patienten sofort mit der 24 - Stunden Urinsammlung in ausgehändigte Plastikbehälter. In einem daraus entnommenen Aliquot wurden zur Erfassung der basalen Ausscheidung der Elektrolyte im Institut für Klinische Chemie des UKL (Direktor Prof. Dr. Seyfarth) Magnesium, Kalium und Kalzium in mmol/l bestimmt und anhand der Sammelmenge die Ausscheidung in 24 Stunden (mmol/d) errechnet. In einer weiteren Probe erfolgte eine Bestimmung der Harnproteine. Am Morgen nach der stationären Aufnahme wurden im Rahmen der Blutentnahme zur klinischen Routine - Diagnostik folgende Parameter bestimmt: im Serum Magnesium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, GOT, Gamma-GT, Cholinesterase und Albumin sowie ein Blutbild. Die Messung erfolgte mittels Routinemethoden im Institut für Klinische Chemie. Die Bestimmung der Transaminasen diente hierbei der Erfassung einer eventuellen Leberschädigung. Während der selben Blutentnahme nahm ich Proben zur Bestimmung von Vasopressin, Parathormon und Aldosteron. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, mindestens zwei Stunden vor der Blutentnahme nicht aufzustehen, um eine ausreichend lange Liegezeit für die Hormonbestimmung zu gewährleisten. Nach Randomisierung

mittels Zufallszahlen (SACHS , 1992) nahm ich die Patienten in eine der oben beschriebenen Gruppen auf. Die Medikamente wurden während des stationären Aufenthalts dem jeweiligen Therapie - Arm entsprechend gegeben. Bei den Patienten der Gruppe III wurde wegen der kaliumsparenden Wirkung von Spironolacton einmal wöchentlich eine Kontrolle des Kalium - Spiegels im Serum durchgeführt.

21+/- 2 Tage nach der Erstuntersuchung entnahm ich eine zweite Blutprobe zur Bestimmung von Magnesium und Kalium im Serum; die selben Parameter wurden erneut im 24 h - Sammelurin bestimmt. Diese Abschlussuntersuchung konnte bei 26 der 41 Patienten nach dem vorgesehenen Zeitraum von 21 Tagen durchgeführt werden, bei den übrigen musste sie wegen vorzeitigen Therapieabbruchs eher erfolgen. Bei 7 Patienten betrug der Zeitraum 10-15 Tage, bei den übrigen 8 Patienten 5-9 Tage.

Eine noch eingehendere Untersuchung des Magnesiumstatus mittels Magnesium-Loading-Tests konnte - ebenfalls wegen mangelnder Compliance der Patienten - nicht durchgeführt werden.

3.3 Probanden

Ich untersuchte 30 freiwillige Probanden, 21 Frauen und 9 Männer im Alter von 24 bis 29 Jahren. Bestimmt wurden in einer morgendlichen Nüchtern - Blutentnahme Magnesium und Kreatinin im Serum mittels Routinemethoden der klinischen Chemie sowie im 24 h -Sammelurin Kreatinin und Magnesium - Ausscheidung. Die fraktionelle Exkretion von Magnesium im Sammelurin wurde wie bei den Patienten nach folgender Formel berechnet:

$$\text{FEMg [\%]} = \text{Mg i. U} / \text{Mg i. S.} \times \text{Kreatinin i.S./Kreatinin i.U.} \times 100$$

4. Material und Methoden

4.1 Psychiatrische Instrumente

Die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit der Patienten wurde mittels standardisiertem klinischen Interview nach ICD-10 gesichert. Zur Überwachung des Entzugsverlaufs wurde der CIWA, eine Skala zur Erfassung von Entzugssymptomen, verwandt. Dauer und Schwere der Abhängigkeit wurden mittels der oben angesprochenen „Göttinger Abhängigkeitsskala“ erfasst (JACOBI et al. , 1987). Weitere Angaben zum Verlauf ihrer Suchtanamnese machten die Patienten im „Fragebogen zum Verlauf von alkoholbezogenen Problemen“ (DRIESSEN , 1997), siehe Anlage.

4.2 Magnesiumanalytik in Serum, Sammelurin und Erythrozyten

Die Magnesiumkonzentration im Serum wurde im Institut für Klinische Chemie des UKL (Direktor Prof. Dr. Seyfarth) im Rahmen der Routinediagnostik bestimmt. Hierbei wird die Magnesiumkonzentration in der Probe kolorimetrisch gemessen (SVOBODA und CHROMY , 1971). Die Magnesiumkonzentration im 24 h - Sammelurin wurde photometrisch unter Verwendung des Atomabsorptionsspektrophotometers mit Flammensatz, Typ AAS 4100, Perkin - Elmer, analysiert. Die Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Erythrozyten nahm ich im Labor von PD Dr. K. Kisters an der Universität Münster mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie nach folgender Methode vor: nach Zentrifugieren der Vollblutproben für 10 Minuten bei 1000 Umdrehungen/Minute wurden die Seren abgenommen, der Buffycoat verworfen und die übriggebliebenen Erythrozyten in NaCl 150mM gewaschen. Als Bezugsgröße für die Magnesiumkonzentration im Erythrozyten galt das Zellvolumen, das als Hämatokrit gemessen wurde. Nach einer Verdünnung auf 1:100 mit Trichloressigsäure (100g/l) und Lantaniumchlorid (1,75 g/l) wurde das Magnesium im Erythrozyten mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie gemessen. (VORMANN et al. , 1994).

4.3 Harnproteinanalyse

Zur Bestimmung der Proteine im 24 h - Sammelurin zentrifugierte ich die Proben 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Min. und führte sie direkt dem Harnproteinlabor (Med. Klinik I, Leitung

Prof. Dr. Steinhoff) zu. Hier erfolgt die quantitative Bestimmung der Harnproteine mittels immunoluminetrischen Assays (ILMA).

4.4 Bestimmung von PTH, ADH und Aldosteron

Die Hormonanalytik konnte ich unter Anleitung und mit Hilfe von Frau J. Jäger im Klinischen Labor I, Innere Medizin, Prof. Dr. H. Klein durchführen.

4.4.1 Parathormon

Zur Bestimmung von PTH wurde ein Zweiseiten chemiluminometrischer Immunoassay verwandt (Ciba Corning Magic Lite Intakt hPTH - Test).

Probenaufbereitung :

Die Blutentnahme erfolgte morgens am nüchternen Patienten in eine Polyethylen - Monovette. Die Probe wurde in einer Kühlzentrifuge für 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert, der Überstand in 1,5 ml Eppendorf - Gefäße pipettiert und bis zur Messung bei - 20 °C eingefroren.

Zur Messung wurde das Serum im ersten Schritt mit einem gegen die amino-terminale Sequenz des hPTH gerichteten Schafs - Antikörper, der mit Acridiumester markiert ist, inkubiert. Das Sandwich - Prinzip wurde im zweiten Schritt mit einem monoklonalen Maus - Antikörper vervollständigt. Mittels Reagenzien, die eine Chemilumineszenz - Reaktion des Acridiumesters bewirken, konnte dann photometrisch die Konzentration an intaktem hPTH bestimmt werden (Magic Lite Analyzer).

4.4.2 Vasopressin

Zur Untersuchung verwendeten wir einen Flüssigphasen - Radioimmunoassay (ADH - Direkt - RIA, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim). Die Probengewinnung erfolgte morgens am nüchternen Patienten nach einer Liegezeit von mindestens einer Stunde in gekühlte EDTA - Röhren, die auf Eis transportiert und spätestens 10 Minuten nach der Entnahme in einer Kühlzentrifuge abzentrifugiert wurden ; das Plasma lagerte bis zur Messung bei -20°C.

Das Messprinzip basiert auf der Konkurrenz zwischen Vasopressin in den Standards, Kontrollen und Patientenplasmen und dem radioaktiv markierten Vasopressin um die Bindung an einen spezifischen Antikörper. Durch Fällung mit einem zweiten Antikörper werden die gebundenen Komponenten von den freien getrennt. Die daraufhin im Präzipitat gemessene Radioaktivität bestimmt die Konzentration an Vasopressin.

4.4.3 Aldosteron

Die Aldosteron - Bestimmung wurde mittels Festphasen - Radioimmunoassay durchgeführt. (Aldosteron - RIA, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim). Die Blutentnahme erfolgte am nüchternen Patienten nach einer mindestens zweistündigen Liegephase in Polyethylen - Monovetten, die gekühlt abzentrifugiert wurden, auch hier wurden die Seren bis zur Messung bei -20°C gelagert. Das Messprinzip entspricht dem der Vasopressin - Bestimmung.

4.5 Materialien

4.5.1 Geräte

Atomabsorptions- Spektrophotometer mit Flammensatz Photometer (Xylidylblau-Reaktion)	Typ: AAS 4100, BM/Hitachi 717;	Perkin - Elmer, Ueberlingen Roche, Mannheim
Kühlzentrifuge	Sigma 4 K 10	Sigma Laboratory Centrifuges
4.5.2 Substanzen		
Magnesium:	Nourymag ® Kautabletten	Nourypharma, Oberschleißheim
Spirolacton:	Aldactone ® Dragees 50 mg	Roche, Grenzach-Wyhlen

4.5.3 Einmalartikel

Kanülen:	Centraplast ® Venenpunktionsbesteck	Centramed D-5400 Koblenz
Serum - Monovette :	10 ml	Sarstedt, Nümbrecht
EDTA - Monovette:	3 ml , 1,6 mg EDTA/ml Blut	Sarstedt, Nümbrecht
Urin - Monovette :	10 ml	Sarstedt, Nümbrecht
Reaktionsgefäß:	1,5 ml	Eppendorf, Hamburg
Pipettenspitzen:	100-1000 µl	Eppendorf, Hamburg

4.6 Statistische Verfahren

4.6.1 Randomisierung

Die Verteilung der Patienten auf die jeweiligen Therapiegruppen erfolgte mittels des Prinzips der Zufallszahlen (SACHS , 1992).

4.6.2 Statistik

Die statistische Untersuchung führte ich mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Statistik durch.

5. Ergebnisse

5.1 Magnesium im Serum, Erythrozyten und 24h-Sammelurin

5.1.1 Magnesiumkonzentrationen im Serum der Patienten und der Kontrollgruppe

Die bei Aufnahme in die Studie gemessenen Magnesiumkonzentrationen im Serum der Patienten unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe. Die Werte der Patienten lagen mit $0,79 \pm 0,12$ mmol/l (MW \pm SD) im unteren Normbereich, die der Kontrollgruppe mit $0,85 \pm 0,14$ mmol/l etwas höher. Bei beiden Kollektiven lagen die Mittelwerte somit innerhalb des physiologischen Referenzbereiches von 0,75 - 1,15 mmol/l.

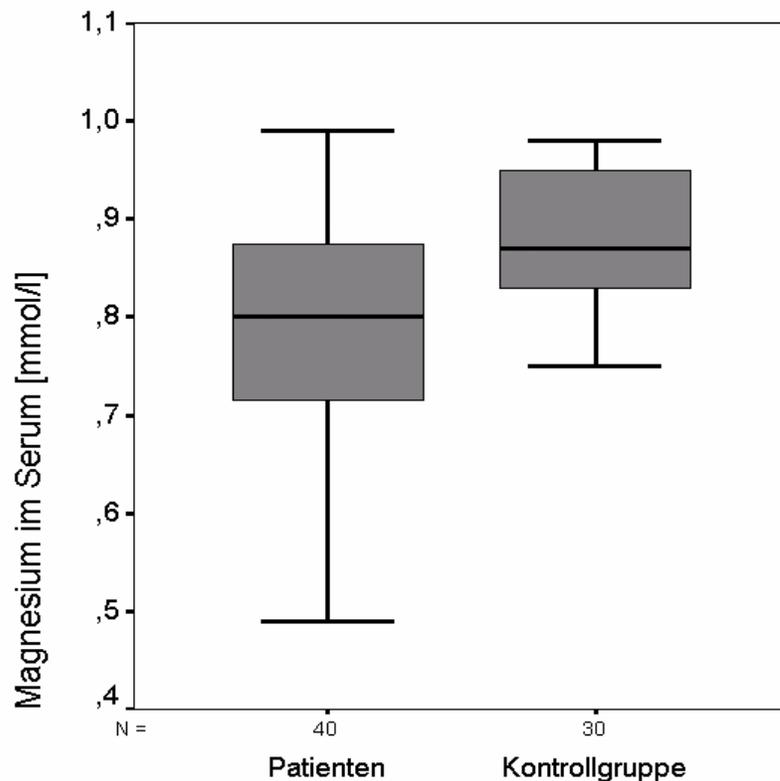


Abbildung 1: Magnesiumkonzentrationen im Serum der Patienten und Kontrollgruppe zu Beginn des Untersuchungszeitraumes (Median und Interquartilbereich).

5.1.2 Magnesium im Serum der einzelnen Therapiegruppen im Verlauf

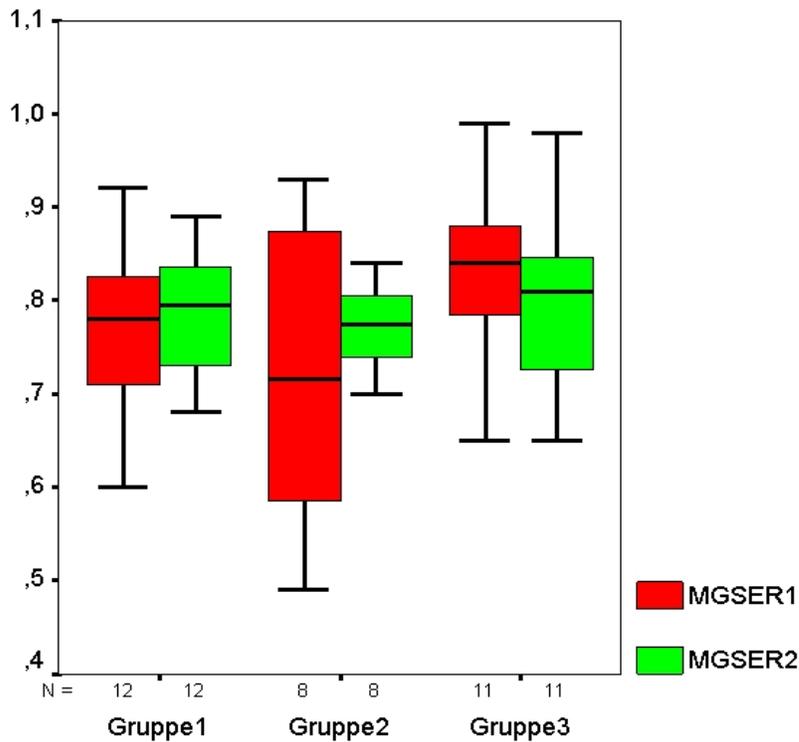


Abbildung 2: Magnesiumkonzentrationen im Serum der Patienten zu Beginn (MGSER1) und Ende (MGSER2) der Studie, getrennt dargestellt für die einzelnen Therapiegruppen. Gruppe 1: Patienten ohne zusätzliche Therapie, Gruppe 2: mit Magnesium-Kautabletten(5 mg/kgKG/d) p.o., Gruppe 3: mit Spironolacton (100-150 mg/d).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen; die Magnesiumkonzentration im Serum der Patienten lag am Ende der Behandlung nicht höher als zu Beginn.

5.1.3 Magnesiumkonzentration in Erythrozyten

Der Mittelwert der Kontrollgruppe lag mit $1,91 \pm 0,14$ mmol/l (MW \pm SD) im Normbereich von 1,6 - 2,0 mmol/l (VORMANN et al. , 1994). Die Patientenwerte bei Aufnahme waren dagegen mit $1,56 \pm 0,21$ mmol/l deutlich niedriger.

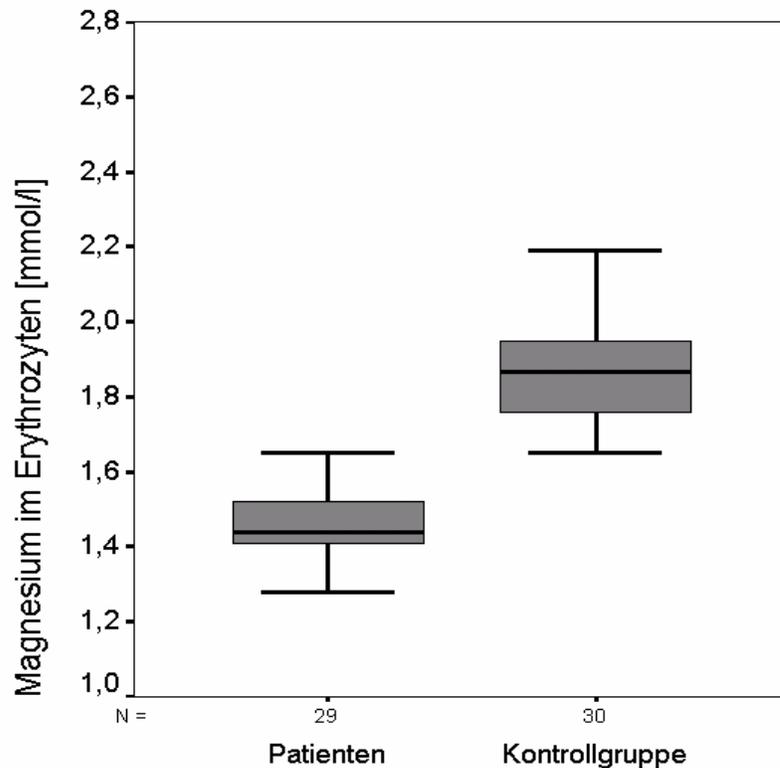


Abbildung 3: Magnesiumkonzentrationen in Erythrozyten der Patienten zu Beginn der Studie und der Kontrollgruppe (Median und Interquartilbereich). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant ($p < 0,01$); Originaldaten im Anhang, Tabellen II u. III.

5.1.4 Magnesiumausscheidung im 24 Stunden – Sammelurin

Die Magnesiumausscheidung im 24 h - Urin der Kontrollgruppe lag mit $6,08 \pm 0,62$ mmol/d (MW \pm SD) innerhalb des physiologischen Referenzbereiches von 2,4 - 8,3 mmol/d. Die bei Aufnahme gemessenen Werte der Patienten hingegen lagen mit $1,74 \pm 1,37$ mmol/d darunter. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant ($p < 0,01$); Originaldaten im Anhang, Tabellen II u. III.

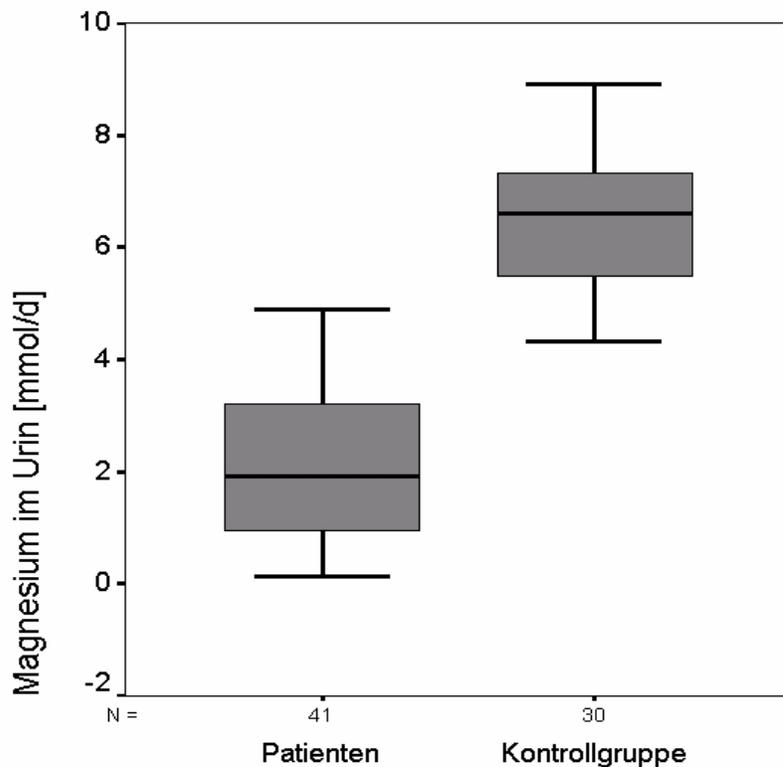


Abbildung 4: Magnesiumausscheidung im 24 h-Sammelurin der Patienten bzw. der Kontrollgruppe zu Beginn der Studie (Median und Interquartilbereich).

Magnesiumausscheidung der Patienten im 24 h -Sammelurin im Verlauf

Die bei Studienende gemessenen Werte zeigten einen deutlichen Anstieg der Magnesiumausscheidung der Patienten von $1,74 \pm 1,37$ mmol/d auf $4,27 \pm 2,57$ mmol/d. Der Unterschied ist statistisch signifikant mit $p < 0,01$. (Originaldaten im Anhang, Tabellen II und III).

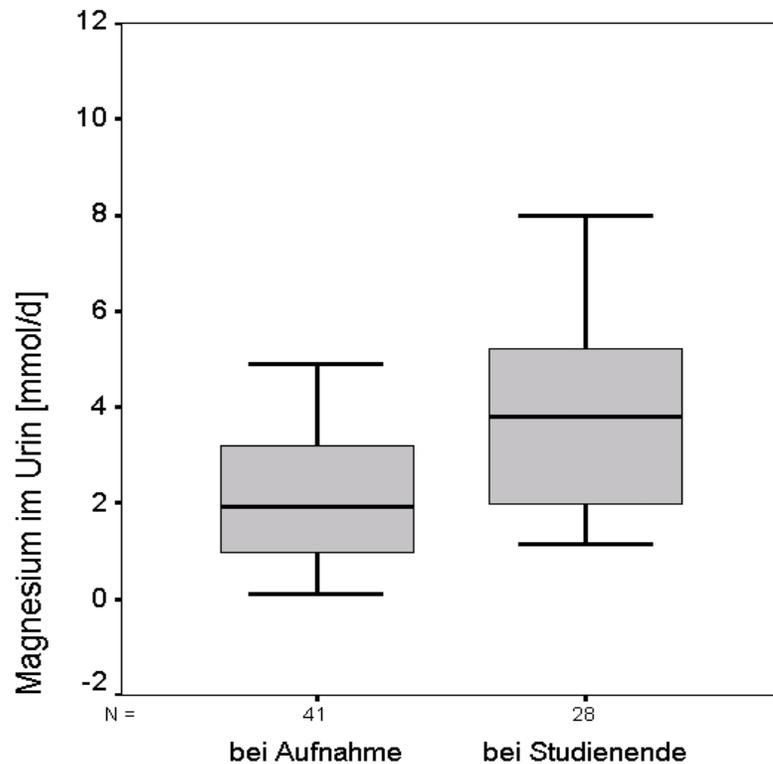


Abbildung 5: Magnesiumausscheidung im 24 h-Sammelurin der Patienten bei Aufnahme und bei Entlassung (Median und Interquartilbereich).

5.1.5 Magnesiumausscheidung der verschiedenen Therapiearme

Bei Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen zeigte sich bezüglich der Magnesiumausscheidung im 24h-Urin im Verlauf der Studie kein messbarer Effekt der Magnesium-bzw. Spironolactongabe.

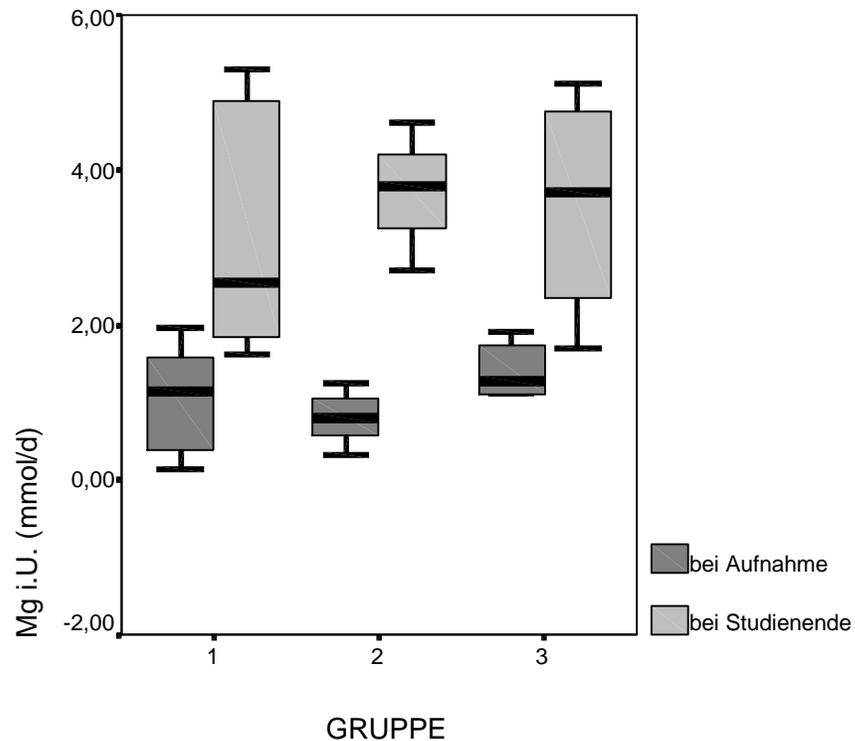


Abbildung 6: Magnesiumausscheidung im 24 h-Sammelurin der Patienten zu Beginn und Ende des Untersuchungszeitraumes (Median und Interquartilbereich), dargestellt für verschiedene Therapiegruppen. Gruppe 1: Patienten ohne zusätzliche Medikation ; Gruppe 2: Patienten mit Magnesium- Kautabletten (5mg/kg KG/d) ; Gruppe 3: Patienten mit Spironolacton (100-150mg/d).

5.2 Fraktionelle Magnesiumexkretion

5.2.1 Urinmagnesium bezogen auf fraktionelle Magnesiumexkretion

In der Literatur gibt es Hinweise auf eine Anpassung der Magnesiumausscheidung an die verfügbare Magnesiummenge, d.h. dass bei verminderter Zufuhr die fraktionelle Magnesiumexkretion verringert wird. Daher wurde geprüft, ob im vorliegenden Kollektiv bei denjenigen Patienten, die als Marker für einen geringen Gesamtbestand eine niedrige Magnesiumausscheidung im Sammelurin bei Aufnahme aufwiesen, auch eine geringe fraktionelle Magnesiumexkretion vorlag. Mittels statistischer Testung ließ sich mit den verfügbaren Daten keine Regression berechnen, was sich auch optisch an der Streuung der Werte in der folgenden Abbildung nachvollziehen lässt.

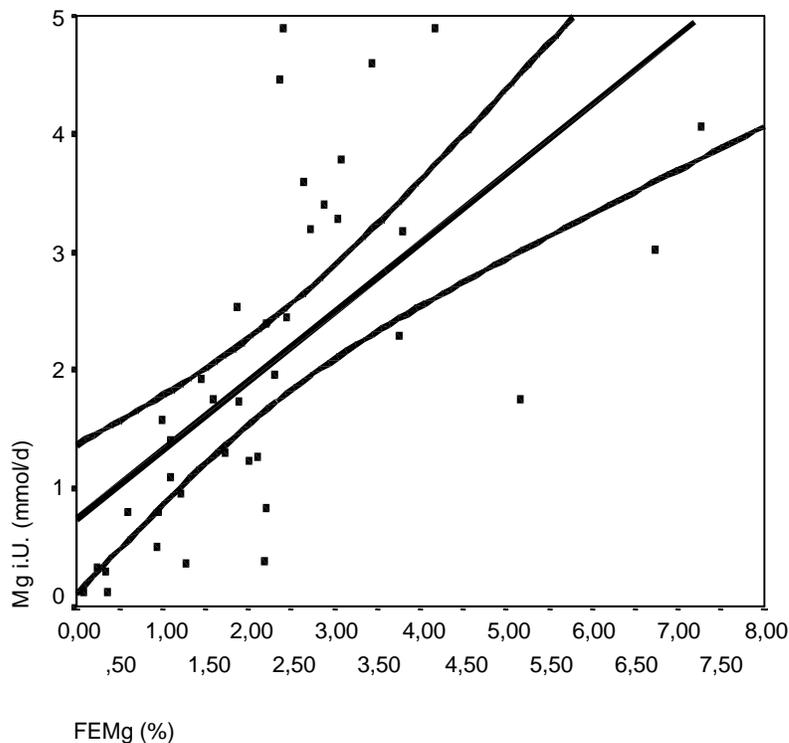


Abbildung 7: Magnesiumausscheidung im 24 h-Sammelurin aller Patienten bezogen auf die fraktionelle Magnesiumexkretion bei Aufnahme.

5.2.2 Fraktionelle Exkretion von Magnesium im Urin der Patienten und der Kontrollgruppe.

Es zeigte sich, dass die Patienten eine signifikant niedrigere fraktionelle Magnesiumexkretion als das Kontrollkollektiv aufwiesen. Die fraktionelle Magnesiumexkretion der Patienten zu Beginn der Studie lag im Mittelwert bei $1,84 \pm 1,31\%$, die der Kontrollgruppe bei $6,84 \pm 1,02\%$ (MW \pm SD). Der Unterschied ist statistisch signifikant mit $p < 0,01$. (Originaldaten im Anhang, Tabellen II u. III). Die Statistische Überprüfung erfolgte mittels U-Test.

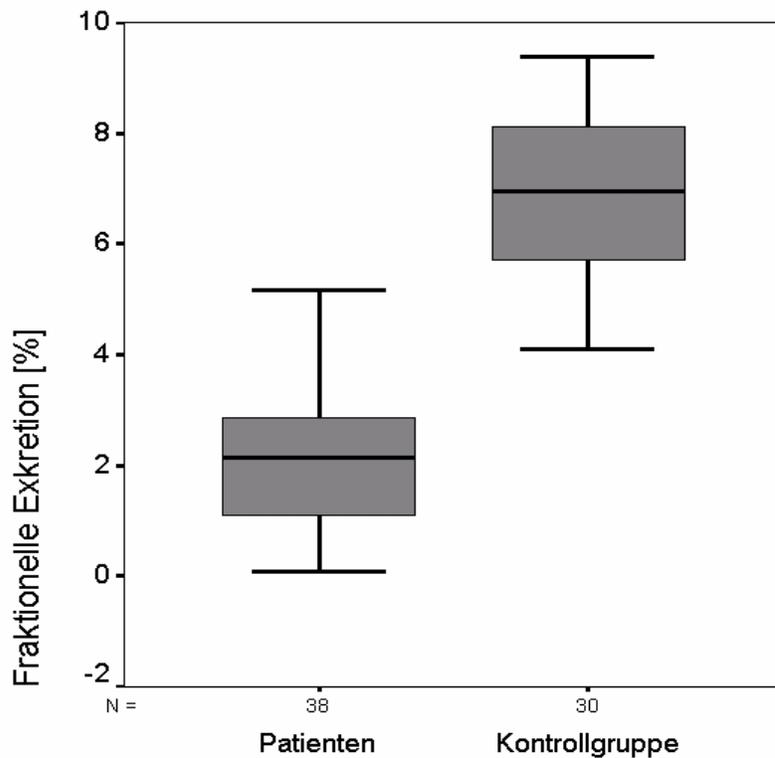


Abbildung 8: Fraktionelle Magnesiumexkretion (in %) der Patienten bei Aufnahme gegenüber der Kontrollgruppe (Median und Interquartilbereich).

5.3 Ergebnisse der Hormonanalyse

5.3.1 Parathormon im Serum bezogen auf Magnesiumausscheidung im 24 h – Urin

Aus der Literatur ist bekannt, dass Parathormon zusammen mit ADH und Calcitonin die Rückresorption von Magnesium, vor allem im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife, fördert (GOLF 1994). Die Betrachtung von Urinmagnesium, bezogen auf den Parathormonspiegel im Serum der Patienten, ergab in unserem Kollektiv jedoch keinen Zusammenhang dieser beiden Größen.

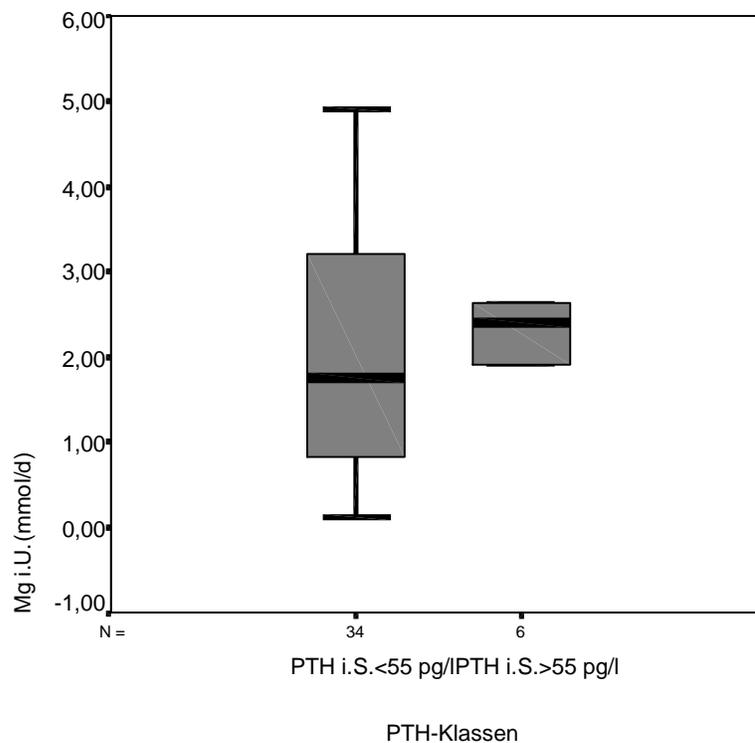


Abbildung 9: Magnesiumkonzentration im 24 h-Sammelurin, getrennt dargestellt für Patienten mit einem Parathormonspiegel im Serum von kleiner respektive größer als 55 pg/l (obere Grenze des Normwertes).

5.3.2 Aldosteron im Serum bezogen auf Urinmagnesium

Aldosteron soll die Exkretion von Magnesium im Urin steigern, so dass auch bei normalem Serummagnesium ein erhöhtes Urinmagnesium bestehen kann (HORTON und BIGLIERI , 1962). Die vorliegenden Daten lassen einen solchen Schluss jedoch nicht zu. Die Verteilung der gemessenen Aldosteronwerte entspricht den in der Literatur vorliegenden.

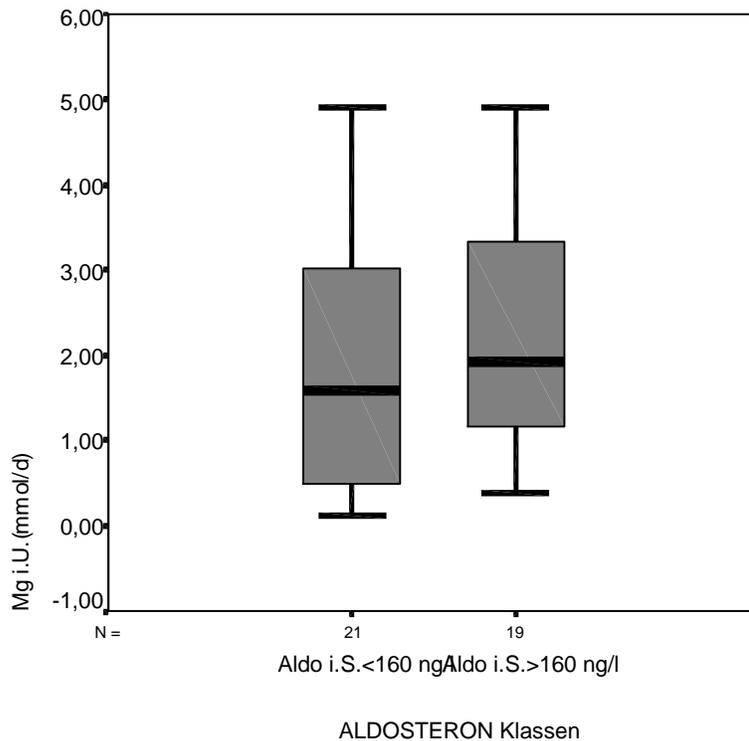


Abbildung 10: Urinmagnesium bei Aufnahme (in mmol/24h) getrennt dargestellt für Patienten mit einem Aldosteron-Serumspiegel von kleiner respektive größer als 160 ng/l (obere Grenze des Normwertes für die Messung am Liegenden).

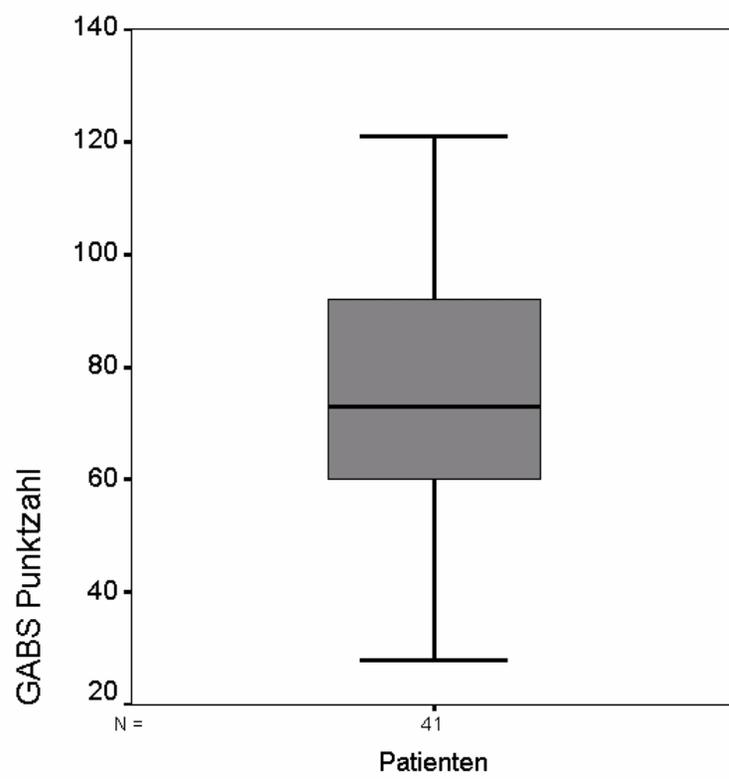
5.4 Schweregrad der Alkoholabhängigkeit der Patienten

Der zur Gewinnung von Daten über die Ausprägung der Alkoholabhängigkeit verwendete Fragebogen der „Göttinger Abhängigkeitsskala“ (GABS, s. Anhang) umfasst 20 Items, anhand derer Angaben zu Trinkmenge sowie Ausprägung von psychischen und körperlichen Entzugssymptomen erfasst werden. Die Skala umfasst die Stufen 1 („trifft fast nie zu“ = 1 Punkt) bis 5 („trifft fast immer zu“=5 Punkte). Der erreichte Punktwert erlaubt schließlich eine Einschätzung des Schweregrades der Abhängigkeit. Die minimal erreichbare Punktzahl beträgt 28, die maximale 140 Punkte. Verfasst wurde die Skala von Jacobi et al. 1987. In der Stichprobe, die von Jacobi et al. untersucht wurde, lag der Mittelwert der Punktzahlen bei 56,3 und die mittlere Standardabweichung bei 18,7. Da in der Arbeit. keine direkte Zuordnung von Punktwert und Grad der Abhängigkeit vorgenommen wurde, erstellte ich selbst Klassen nach folgender Rechnung: Mittelwert \pm mittlere Standardabweichung ($56 \pm 19 \Rightarrow 37$ bzw. 75). So setzte ich die zentrale Klasse bei Werten zwischen 37 und 75 und nahm für die Klasse der „geringer abhängigen Patienten“ Werte unter 37 sowie für die Klasse der „stärker abhängigen Patienten“ GABS-Werte über 75 Punkten an (s. folgende Tabelle).

Bei den von mir untersuchten Patienten zeigte sich folgende Verteilung der Punktwerte:

GABS-Punktzahl		
< 37	37 – 75	> 75
n = 2 Patienten	n = 20 Patienten	n = 19 Patienten

Graphisch lässt sich die Verteilung der GABS-Punktwerte wie folgt darstellen:



6. Diskussion

In nahezu allen Tabellen der Literatur, die mögliche Ursachen eines Magnesiummangels auflisten, wird die Alkoholabhängigkeit genannt (REINHART , 1988 / KISTERS et al. , 2000 / SPÄTLING et al. , 2000). Dabei ist die Primärliteratur bezüglich einer differenzierten Betrachtung eines Magnesiumdefizits eher knapp. Als eine der wenigen Ausnahmen ist die Arbeit von Gullestad (GULLESTAD et al. , 1992a) hervorzuheben, die anhand eines Magnesium-Loading-Tests, welcher nach wie vor als Goldstandard in der Diagnostik gilt, einen tatsächlichen Magnesiummangel bei alkoholabhängigen Patienten gezeigt hat. Dabei wurde jedoch nicht auf den Schweregrad der Abhängigkeit und die konsumierte Alkoholmenge eingegangen. Die vorliegende Arbeit untersucht nun sowohl den Magnesiumstatus als auch den Schweregrad der Alkoholabhängigkeit. Außerdem werden die gängigen Hypothesen zur Entstehung eines Magnesiummangels bei diesem Kollektiv geprüft.

6.1 Magnesiumstatus der Patienten

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass, gemessen an unterschiedlichen Parametern des Magnesiumstatus, bei dem untersuchten Patientenkollektiv trotz normaler Serummagnesiumwerte ein Magnesiumdefizit vorliegt:

Bei Aufnahme zeigten die Patienten eine gegenüber den in der Literatur angegebenen Normwerten verminderte Magnesiumausscheidung im 24 h- Sammelurin. Dieser Parameter stieg während des Klinikaufenthaltes bei allen Patienten an. Auch die fraktionelle Exkretion von Magnesium im Sammelharn lag unterhalb des Normbereiches von 2 - 4 % und zeigte einen Anstieg im Verlauf. Zusätzlich lag das intrazelluläre Magnesium, beurteilt anhand der Konzentration in den Erythrozyten der Patienten, bei Aufnahme unterhalb der Norm. Aus diesen Befunden lässt sich nach Spätling et al., 2000 , die Diagnose eines Magnesiummangels stellen.

6.2 Bezug zur Schwere der Abhängigkeit

In der Literatur zur Wirkung von Alkohol auf den Mineralhaushalt wird zumeist nur von „Alkoholkonsum“ gesprochen, eine genauere Mengenangabe erfolgt nicht. 1992 stellten Laitinen et al. an einer Gruppe finnischer Probanden jedoch fest, dass die Höhe der Verluste von Magnesium über den Urin durch die Menge des zuvor verabreichten Alkohols zu beeinflussen

war und damit eine Dosisabhängigkeit postuliert werden konnte (LAITINEN et al., 1992). Diese Daten führten zu der Idee, bei den in die Studie aufgenommenen Patienten eingangs eine Erhebung der durchschnittlichen Trinkmenge, des zeitlichen Verlaufs und des Schweregrades der Alkoholabhängigkeit durchzuführen. Die Punktzahlen der GABS zeigten jedoch keine Korrelation mit Parametern des Magnesiumhaushaltes.

Hier ist anzumerken, dass die Erhebung vergleichbarer Werte für die tatsächliche Schwere einer Alkoholabhängigkeit ein bis heute nicht vollständig gelöstes Problem darstellt. International anerkannte standardisierte Interviews wie CIDI (Composite International Diagnostic Interview) oder das semistandardisierte SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), die auf den Diagnosekriterien des DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und der ICD-10 basieren, erlauben zwar die Abgrenzung einer echten Alkoholabhängigkeit zum Alkoholabusus, geben aber keinen Punktwert im Sinne einer Skala an. Zudem ist die Anwendung dieser Instrumente limitiert durch ihre komplexe Struktur, die ein spezielles Training des Interviewers voraussetzt und damit im Bereich der Forschung eher großen epidemiologischen Studien vorbehalten bleibt. Darüber hinaus existiert eine Fülle von Screening Tests und Skalen, die jedoch häufig auf die Patientenstruktur eines Landes zugeschnitten sind. Erst 2003 stellten Mitarbeiter des Instituts für Sozialmedizin der Universität Greifswald einen 33 Punkte umfassenden Fragebogen vor, der gute Übereinstimmungen sowohl mit oben genannten internationalen Diagnoseinstrumenten als auch mit anderen gebräuchlichen Skalen wie zum Beispiel dem Munich Alcoholism Test, dem Michigan Alcoholism Test und einzelnen Items des WHO Alcohol Use Disorders Identification Tests zeigten (JOHN et al., 2003). Aufgrund der weiterhin bestehenden Varianz der verwendeten Instrumente persistiert jedoch das Problem der eingeschränkten Vergleichbarkeit der erhobenen Punktwerte.

6.3 Ursachen eines Magnesiummangels

Ein weiteres Ziel der Studie war es, mögliche Gründe für ein Magnesiumdefizit des Patientenkollektives zu finden. Die Angriffspunkte für einen Magnesiummangel lassen sich vereinfacht in drei Gruppen einteilen:

zu geringe Zufuhr, z.B. bei unausgewogener Diät oder Infusion magnesiumarmer Lösungen, gestörte intestinale Absorption wie bei Malabsorptionssyndromen, nach Darmresektion und chronischer Diarrhöe und schließlich erhöhte renale Exkretion, d.h. Verlust über den Urin. Gründe hierfür sind angeborene oder erworbene Tubulopathien, endokrine Störungen wie Hyperaldosteronismus oder Diabetes mellitus und Substanzen wie Diuretika, nephrotoxische Pharmaka oder Ethanol (ELIN , 1988 /SUTTON und DOMRONGKITCHAIPORN , 1993). Während für die nicht renal bedingten Störungen gilt, dass aufgrund der Restriktionsfähigkeit der Niere in Mangelsituationen die renale Exkretion von Magnesium vermindert wird, findet sich bei renaler Ursache eine relativ zu hohe Magnesiumausscheidung.

Die Aufrechterhaltung der Magnesiumhomöostase basiert auf intestinaler Absorption auf der einen und renaler Exkretion auf der anderen Seite, wobei die Niere das Hauptorgan der Regulation darstellt. Die Rückresorption des glomerulär gefilterten Magnesiums, welche zum größten Teil im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife stattfindet, wird hier im Falle einer Mangelversorgung extrem gesteigert, so dass die absolute wie auch die fraktionelle Exkretion abnehmen (QUAMME und DIRKS , 1983). Die genauen Mechanismen der Steuerung sind nicht vollständig geklärt, jedoch scheint nach vorliegenden Befunden der Serumspiegel von Magnesium ein wichtiges Regulativ darzustellen.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Peptidhormone wie Parathormon, ADH, Glucagon und Calcitonin die Reabsorptionsquote von Magnesium steigern (De ROUFFIGNAC et al. , 1987 / GOLF et al. , 1994), während Aldosteron einen gegenteiligen Effekt hat (HORTON und BIGLIERI , 1962 / WACKER und VALLEE , 1958), Übersicht bei WALSER, 1967.

6.4 Einfluss von Hormonen auf den Magnesiumhaushalt

Die oben geschilderten Befunde haben zu der Frage geführt, ob die bekannten Einflüsse von Parathormon und besonders Aldosteron, welches bei durch Alkohol chronisch lebergeschädigten Patienten häufig erhöht ist, am vorliegenden Kollektiv nachvollzogen werden können. Bezüglich des Parathormons ist die Gruppe der alkoholabhängigen Patienten interessant, nachdem sich gezeigt hat, dass Ethanol neben seiner direkten renalen Wirkung auch die Ausschüttung von Parathormon hemmt und es durch diesen transienten Hypoparathyreoidismus zu einer Hyperkalzurie und vor allem Hypermagnesiurie kommt (LAITINEN et al., 1992). Die bei den Patienten gemessenen Serumwerte lagen für beide Hormone im Normbereich. Die erhobenen Daten zeigten keine Korrelation zwischen Parathormon und Urinmagnesium (siehe Abb.9), ebenso wenig ergab sich eine Korrelation zwischen dem Aldosteronspiegel im Serum und der Magnesiumausscheidung im Urin (s. Abbildung 10). Weiterhin zeigte die Untergruppe der mit Spironolacton behandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied im Serum- und Urinmagnesium zu den beiden anderen Gruppen (Abb.2 bzw.Abb.6), wobei eine mögliche Interpretation dieses Befundes die zu kurze Therapiedauer sein kann.

6.5 Zu geringe Mg-Zufuhr oder zu hoher Verlust über die Niere?

Abgesehen von der Modulation durch hormonelle Einflüsse ist die renale Magnesium-Reabsorption und damit die Konzentration im Urin vor allem abhängig von der verfügbaren Menge. Normalerweise entspricht das ausgeschiedene Magnesium der enteral absorbierten Menge, also etwa 100-120 mg/d (MOHR , 1994 / SUTTON und DOMRONGKITCHAIPORN , 1993). Als wichtigster Ort der Kontrolle der renalen Magnesiumbalance wurde der dicke aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife identifiziert (QUAMME und DIRKS , 1980).

Am Modell der isoliert perfundierten Niere der Ratte konnte gezeigt werden, dass im subnormalen Konzentrationsbereich die Ausscheidung im Urin parallel zur Magnesiumkonzentration des Perfusats lag, während bei hohen Konzentrationen die Magnesiumausscheidung im Urin überproportional anstieg; d.h. dass offenbar auch in der isolierten Niere ein eigenständiger Kontrollmechanismus vorliegt, der die

Magnesiumausscheidung der filtrierten Menge angleicht (DICK/ROB/PAGEL , 2001). Auch beim Menschen passt sich die Reabsorptionsrate der verfügbaren Menge an. Das heißt mangelnde Zufuhr, sei sie alimentär oder durch andere Gründe bedingt, wird bei intakter Nierenfunktion durch verstärkte Reabsorption ausgeglichen und die Magnesiumexkretion im Urin entsprechend verringert (SHILS , 1969/SHILS und RUDE , 1996). Dieser Sparmechanismus der Niere wird noch vor Absinken des Serumspiegels sichtbar (SHAFIK und QUAMME 1989). Wie in Abbildung 4 ersichtlich, zeigten die Patienten bei Aufnahme eine im Mittel mit $1,74 \pm 1,37$ mmol/d (MW \pm SD) geringere Magnesiumausscheidung im 24 h-Urin als der Normwert [2,4-8,3 mmol/d]. Auch die fraktionelle Exkretion lag mit $1,84 \pm 1,31$ % (MW \pm SD) leicht unter dem Referenzbereich von 2-4% (s.Abb.8). Insgesamt ergibt sich also eine verminderte Ausscheidung als Ausdruck einer Magnesiumverarmung. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Magnesiummenge im Sammelurin und der fraktionellen Exkretion ließ sich am hier untersuchten Patientenkollektiv nicht nachweisen.

6.6 Rolle der Ernährung

Schließlich bleibt die Frage nach der wahrscheinlichsten Ursache für das Magnesiumdefizit. Die überwiegende Zahl der unter 6.3 aufgeführten Gründe für einen solchen Mangel zeichnen sich durch eine zu hohe Magnesiumexkretion im Urin aus, wogegen alimentäre Unterversorgung und intestinale Absorptionsstörungen jeglicher Art zu renaler Magnesiumrestriktion führen sollten (SUTTON und DOMRONGKITCHAIPORN, 1993). Letztere konnte für n=16 Patienten anhand verminderter Magnesiumausscheidung im Urin und gegenüber der Norm verminderter fraktioneller Magnesiumexkretion bewiesen werden. Die empfohlene tägliche Zufuhr für einen ausgeglichenen Magnesiumhaushalt liegt bei 6mg/kgKG/d (DURLACH, 1989). Diese Dosis wird in Industrieländern vor allem aufgrund von fast food und tiefgekühlter Nahrung häufig unterschritten (WANGEMANN, 1995). Hallfrisch und Muller zeigten in einer Untersuchung an 564 Patienten, dass die täglichen Mindestdosen einiger Mineralien sogar dann unterschritten wurden, wenn die betreffende Person Nahrungsergänzungsmittel einnahm. 40% der Männer und 50% der untersuchten Frauen nahmen täglich nur 2/3 der empfohlenen Mindestdosis für Magnesium zu sich (HALLFRISCH und MULLER, 1993). Verschiedene Autoren machen darüber hinaus gerade bei alkoholabhängigen Patienten neben Anorexie, Vomitus und Diarrhöe

die häufig mangelhafte Ernährung für leere Magnesiumspeicher verantwortlich (LIM und JACOB, 1972/SHANE und FLINK, 1991/ELISAF et al. , 1995). Die Annahme, dass die Essgewohnheiten der Patienten einen nicht geringen Anteil an dem gefundenen Magnesiumdefizit haben, wird unterstützt durch die Befunde der verschiedenen Therapiegruppen zu Beginn und Ende der Studie:

weder in der Entwicklung des Serum - noch des Urinmagnesiums unterschieden sich Patienten der Gruppe 1, die ja keine spezielle Therapie im Rahmen der Studie erhielten von den Patienten der Gruppen 2 und 3 mit oraler Magnesiumsupplementation beziehungsweise Spironolacton-Einnahme (s.Abb.2 und 6). Die Patienten aller Gruppen zeigten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes einen signifikanten Anstieg der Magnesiumausscheidung im Urin (s.Abb.5) sowie der fraktionellen Magnesiumexkretion, was auf eine Lockerung der renalen Restriktion schließen lässt. Da andere den Magnesiumhaushalt beeinflussende Bedingungen wie z.B. Diarrhöe und Erbrechen als Ausschlusskriterium galten, bleibt als konstanter Faktor, der in allen Gruppen gleich war, die Ernährung. Die Patienten erhielten mit der Klinik-Vollkost im Rahmen des stationären Aufenthaltes dreimal täglich eine ausgewogene Mahlzeit, während die vorbestehende Diät den Kalorienbedarf zu einem großen Teil aus Alkohol deckte.

Abschließend sind die eingangs gestellten Fragen wie folgt zu beantworten:

1. Gleichwohl sich die Magnesiumkonzentrationen im Serum der Patienten im Mittel nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden, lässt sich anhand der verminderten Magnesiumkonzentration im Erythrozyten, einer niedrigen Magnesiumausscheidung im Urin und der verminderten fraktionellen Exkretion ein Magnesiumdefizit der Patienten diagnostizieren.
2. Am hier untersuchten Kollektiv ergab sich kein messbarer Einfluss von Parathormon und Aldosteron auf den Magnesiummetabolismus. Die Feststellung, dass trotz normaler Serumkonzentrationen eine deutlich verminderte renale Magnesiumausscheidung vorlag, weist auf den bekannten renalen Sparmechanismus hin.

3. Die Fehlernährung von alkoholabhängigen Patienten ist wahrscheinlich überwiegend verantwortlich für ihren Magnesiummangel.

4. Mittels des in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Fragebogens zur Einschätzung der Alkoholabhängigkeit ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Schwere der Abhängigkeit und den gemessenen Parametern des Magnesiumhaushaltes feststellen.

7. Zusammenfassung

Bei vielen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit zeigt sich neben anderen metabolischen Störungen auch ein Magnesiummangel. Dieser kann durch fehlerhafte Ernährung, gastrointestinale Störungen oder erhöhten Magnesiumverlust über die Niere bedingt sein, letzteres unter anderem durch einen Hyperaldosteronismus. Dabei muss sich der Mangel nicht unbedingt in einer Hypomagnesiämie manifestieren, sondern kann als latentes Defizit auch in einer zu geringen Magnesiumausscheidung im Urin, verminderter fraktioneller Exkretion und niedrigem intrazellulären Magnesium sichtbar werden. Gerade bei dem angesprochenen Kollektiv alkoholabhängiger Patienten kann sich ein Magnesiumdefizit unter anderem auf den Entzugsverlauf ungünstig auswirken. In der vorliegenden Studie habe ich 41 Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, die zum Entzug in die Klinik für Psychiatrie aufgenommen wurden, untersucht. Nach Feststellung des initialen Magnesiumstatus wurden die Patienten auf drei Therapiearme verteilt, wobei die erste Gruppe keine Medikation im Rahmen der Studie erhielt, die zweite eine zusätzliche perorale Magnesiumgabe und die dritte Spironolacton als Aldosteronantagonisten. Es zeigte sich bei den Patienten aller Gruppen zu Beginn der Untersuchung eine geringe Magnesiumausscheidung im 24h-Sammelurin, eine verminderte fraktionelle Exkretion und eine subnormale Magnesiumkonzentration im Erythrozyten. Damit lässt sich trotz des im unteren Normbereich liegenden Serummagnesiums ein Magnesiumdefizit feststellen. Am Ende der Untersuchung fand sich unabhängig von der Therapiegruppe bei allen Patienten eine Normalisierung der initial verminderten Magnesiumausscheidung im Sammelurin, was auf einen stattgehabten Ausgleich des Magnesiumdefizits hinweist. Ein allen Patienten gemeinsamer Faktor war die während des stationären Aufenthaltes erhaltene ausgewogenere Diät, was die Vermutung nahe legt, dass der Ernährung bezüglich des Magnesiumdefizits beim alkoholabhängigen Patienten eine größere Bedeutung zukommt als bisher vielleicht angenommen. Die Untersuchung möglicher hormoneller Einflüsse von Parathormon und Aldosteron auf den Magnesiummetabolismus zeigte keinen Zusammenhang. Mittels des verwendeten Fragebogens zur Erfassung des Schweregrades der Alkoholabhängigkeit ließ sich in dieser Studie kein Einfluss auf den Magnesiumhaushalt der Patienten dokumentieren, wobei die Möglichkeiten einer genaueren Erhebung des tatsächlichen Ausmaßes einer Alkoholabhängigkeit noch eingehenderer Untersuchung bedürfen.

8. Literaturverzeichnis

Berkelhammer C , Bear RA 1985 : A clinical approach to common electrolyte problems : 4. Hypomagnesemia. Can Med Assoc J ; 132:360-368

Classen HG , Nowitzki S. 1990 : Die klinische Bedeutung von Magnesium. Fortschr Med ; 108:148-151 und 198-200

Dai LJ , Ritchie G , Kerstan D , Kang HS , Cole DE , Quamme GA 2001 : Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. Physiol Rev. ; 81(1):51-84

De Marchi S , Cecchin E , Basile A , Bertotti A , Nardini R , Bartoli E 1993 : Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse - effects of abstinence . N Engl J Med ; 329:1927-1934

De Rouffignac C , Elalouf JM , Roinel N 1987 : Physiological control of the urinary concentrating mechanism by peptide hormones . Kidney Int ; 31:611-620

Dick K , Rob PM , Pagel H 2001: Renal handling of magnesium . Trace Elem ; 18:59-64

Durlach J 1989 : Recommended dietary amounts of magnesium : Mg RDA. Magnes Res ; 2:195-203

Dyckner T , Wester PO 1982 : Magnesium deficiency-guidelines for diagnosis and substitution therapy . Acta Med Scand (Suppl) ; 661:37-41

Ebel H , Günther T 1980 : Magnesium metabolism : A review . J Clin Chem Clin Biochem ; 18:257-270

Elin RJ 1988 : Magnesium metabolism in health and disease . Dis Mon ; 34:161-218

Elisaf M , Merkouropoulos M , Tsianos EV , Siamopoulos KC 1995 : Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients . J Trace Elements Med Biol ; 9:210-214

Elisaf M , Panteli K , Theodorou J , Siamopoulos KC 1997 : Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia . *Magnes Res* ; 10:315-320

Embry C , Lippmann S 1987 : Use of magnesium sulfate in alcohol withdrawal. *Am Fam Physician* ; 35:167-170

Flink EB 1986 : Magnesium deficiency in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* ; 10:590-594

Golf S 1994 : Transport von Magnesium durch Membranen . *Magnesium-Bulletin* ;16:12-18

Gullestad L , Dolva LO , Waage A , Falch D , Fagerthun H , Kjekshus J 1992a : Magnesium deficiency diagnosed by an intravenous loading test. *Scand J Clin Lab Invest* ; 52:245-253

Gullestad L , Dolva L , Søyland E , Manger AT , Falch D , Kjekshus J 1992b: Oral Magnesium Supplementation Improves Metabolic Variables and Muscle Strength in Alcoholics . *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* ; 16:986-990

Hallfrisch J , Muller DC 1993 : Does diet provide adequate amounts of calcium, iron, magnesium and zinc in a well-educated adult population? *Exp Gerontol* ; 28:473-483

Horton R , Biglieri EG 1962 : Effect of Aldosterone on the Metabolism of Magnesium . *J Clin Endocrinol Metab* ; 22:1187-1192

Jacobi C 1987 : Die „ Göttinger Abhängigkeitsskala (GABS) ” : Ein Verfahren zur differentiellen Erfassung der Schwere der Alkoholabhängigkeit . *Suchtgefahren* ; 33:23-36

John U , Hapke U , Rumpf HJ 2003 : A new measure of the alcohol dependence syndrome: the severity scale of alcohol dependence . *Eur Addict Res.* ; 9(2):87-93

Laitinen K , Tähtelä R , Välimäki M 1992 : The dose-dependency of alcohol-induced hypoparathyroidism, hypercalciuria, and hypermagnesuria . *Bone miner* ; 19(1):75-83

Lim P , Jacob E 1972 : Magnesium Status of Alcoholic Patients . *Metabolism* ; 21:1045-1051

Mohr K. 1994 : Magnesium . Dtsch med Wschr ; 119:1669-1670

Morris ME 1992 : Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans : neurological symptoms . Magnes Res ; 5:303-313

Mountokalakis TD 1990 : Magnesium metabolism in chronic renal failure . Magnes Res ; 3:121-127

Quamme GA , Dirks JH 1980 : Magnesium transport in the nephron . Am J Physiol ; 239:F393-F401

Quamme GA , Dirks JH 1983 : Renal Magnesium Transport . Rev Physiol Biochem Pharmacol ; 97:69-104

Reinhart RA 1988 : Magnesium Metabolism. A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels . Arch Intern Med ; 148(11):2415-20

Rivlin RS 1994 : Magnesium deficiency and alcohol intake : mechanisms , clinical significance and possible relation to cancer development . Journal of the American College of Nutrition ; 13:416-423

Saris NE , Mervaala E , Karppanen H , Khawaja JA , Lewenstam A 2000 : Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects . Clin Chim Acta ; 294(1-2):1-26

Sachs L : Die Erzeugung zufälliger Stichproben. In: Sachs L (Hrsg.): Angewandte Statistik, 101; Springer, Berlin Heidelberg 1992.

Schildheuer M , Bauer A , Rob PM 2000 : Magnesium und Diabetes Mellitus: Epidemiologische , klinische und experimentelle Daten . Magnes Bull ; 22:83-86

Shafik IM , Quamme GA 1989 : Early adaptation of renal magnesium reabsorption in response to magnesium restriction . Am J Physiol ; 257:F974-F977

Shane SR , Flink EB 1991 : Magnesium deficiency in alcohol addiction and withdrawal . Magnes Trace Elem ; 10:263-268

Shils ME 1969 : Experimental production of magnesium deficiency in man . Ann New York Acad Sci ; 162:847-855

Shils M , Rude RK 1996 : Deliberations and evaluations of the approaches , endpoints and paradigms for magnesium dietary recommendations . J Nutr ; 126 (9 Suppl) :2398S-2403S

Spätling L , Classen HG , Külpmann WR , Manz F , Rob PM, Schimatschek HF, Vierling W , Vormann J , Weigert A , Wink K 2000 : Diagnostik des Magnesiummangels . Fortschr Med ; 118.Jg. - Originalien Nr.II:49-53

Stendig-Lindberg G , Harsat A , Graff E 1991 : Magnesium Content of Mononuclear Cells , Erythrocytes and 24-Hour Urine in Carefully Screened Apparently Healthy Israelis . Eur J Clin Chem Clin Biochem ; 29:833-836

Sutton RAL , Domrongkitchaiporn S 1993 : Abnormal Renal Magnesium Handling . Miner Electrolyte Metab ;19:232-240

Svoboda V , Chromy V 1970 : A spectrophotometric study of the magnesium - xylidyl blue II complex . Anal. Chim. Acta ; 54:121-131

Victor M 1969 : The role of hypomagnesemia and respiratory alkalosis in the genesis of alcohol-withdrawal symptoms . Ann NY Acad Sci ; 162:235-248

Vormann J , Gunther T , Perras B , Rob PM 1994 : Magnesium Metabolism in Erythrocytes of Patients with Chronic Renal Failure and after Renal Transplantation . Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem ; 32:901-904

Wacker WEC , Vallee BL 1958 : Magnesium Metabolism . New Engl J Med ; 259:431-482

Walser M 1967 : Magnesium Metabolism . Ergebn Physiol Biol Chem Exp Pharmacol ; 59:158-296

Wangemann M , Selzer A , Leitzmann C , Golf S , Graef V , Katz N 1995 : Empfehlungen der Magnesium-Zufuhr. Mag-Bull ; 17:79-85

Weisleder P, Tobin JA , Kerrigan JF 3rd , Bodensteiner JB 2002 : Hypomagnesemic seizures: case report and presumed pathophysiology. J Child Neurol ; 17 (1):59-61

Wester PO , Dyckner T 1982 : The importance of the magnesium ion. Magnesium deficiency-symptomatology and occurrence . Acta Med Scand (Suppl) ; 661:3-4

Wolfe SM , Victor M. 1969 : The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms . Ann New York Acad Sci ; 162:973-984

Zaloga GP 1989 : Interpretation of the Serum Magnesium Level . Chest ; 95:257-258

9. Anhang

9.1 Tabellen mit Originaldaten

Tabelle I: Identifikationsnummern der Patienten, Zugehörigkeit zur Medikamentengruppe, Alter, Geschlecht und Dauer der Studienteilnahme

Tabelle II: Mg-Konzentrationen im Serum, Erythrozyten und 24h-Sammelurin und fraktionelle Mg-Exkretion der Patienten bei Aufnahme und Studienende sowie Aldosteron im Serum bei Aufnahme.

Tabelle III: Punktzahl in der Göttinger Abhängigkeitsskala (GABS) und Parathormon i.S. der Patienten und Magnesiumkonzentrationen im Serum, Erythrozyten und 24h-Sammelurin sowie fraktionelle Mg-Exkretion der Probanden.

Tabelle I

ID	Medikamentengruppe d.Patienten	Laufende Nummer	Alter	Geschlecht 1=weiblich 2=männlich	Studienteilnahmedauer (Tage)
1	2	1	31	2	21
2	3	1	37	2	20
3	1	2	58	2	21
4	3	2	36	2	21
5	1	3	38	1	6
6	2	3	36	2	21
7	3	3	59	2	10
8	1	4	57	2	9
9	2	4	40	2	7
10	3	4	45	2	22
11	1	5	60	2	21
12	2	5	37	2	20
13	3	5	39	2	21
14	1	6	47	2	5
15	2	6	43	1	10
16	3	6	41	2	8
17	1	7	37	2	12
18	2	7	60	1	12
19	3	7	47	1	21
20	1	8	40	2	19
21	2	8	49	1	
22	3	8	43	2	21
23	1	9	35	2	21
24	2	9	38	1	21
25	3	9	35	2	21
26	1	10	47	2	21
27	2	10	43	2	21
28	3	10	38	2	
29	1	11	31	2	21
30	2	11	41	2	21
31	3	11	48	2	8
32	1	12	54	2	21
33	2	12	45	2	8
34	3	12	37	2	7
35	1	13	29	2	13
36	2	13	37	1	13
37	3	13	38	1	20
38	1	14	44	2	21
39	2	14	41	2	21
40	1	15	50	2	21
41	2	15	57	1	15
Range			29-60		5-21
Median			41		

Tabelle II

ID	Mg i.S. der Patienten bei Aufnahme (mmol/l)	Mg i.S. der Patienten bei Entlassung (mmol/l)	Mg i. Erythrozyten der Patienten bei Aufnahme (mmol/l)	Mg i.24h-Urin der Pat.bei Aufnahme (mmol/d)	Mg i.24h-Urin der Pat.bei Entlassung (mmol/d)	Fraktionelle Mg-Ekretion i. Urin der Pat.bei Aufnahme (%)	Fraktionelle Mg-Ekretion i.Urin der Pat.bei Entlassung (%)	Aldosteron i.S.der Pat. bei Aufnahme (ng/l)
1	0,87	0,84		2,6	5,5			130,664
2	0,84	0,82		3,82	4,9			328,771
3	0,81	0,82		1,4	4,5	1,08641975		138,208
4	0,8	0,72		4,6	5,1	3,43857143	3,83108108	67,688
5	0,61	0,8		0,5		0,93114754		90,454
6	0,93	0,78		4,9	5,8	2,40430108		354,35
7	0,96	0,89		3,6	2,7	2,63253348	3,16410408	276,514
8	0,76	0,85		1,3		1,72248804		47,461
9	0,78			2,4		2,20924908		362,012
10	0,84	0,73		4,9	6,6	4,17011278	5,12650266	145,337
11	0,82	0,79		2,54	3,8	1,85823171	3,08767684	155,249
12	0,68		1,43	0,8	4,6	0,59212306		185,352
13	0,85	0,86	1,65	1,1	4,4	1,08943577	2,04457364	227,783
14	0,91		1,84	3,2		2,71703297		136,048
15	0,81		1,85	0,8	2,7	0,94444444		516,797
16	0,82	0,98	1,28	3,4		2,86930011		326,44
17	0,91	0,73	1,41	4,46	1,58	2,36346986		12,61
18	0,74		1,43	0,36		1,2645334		47,998
19	0,65	0,66	1,44	2,29	5,9	3,74385965	7,77984109	111,841
20	0,95		1,35	1,76	1,8	1,58421053		176,489
21	0,72		1,36	4,07		7,27256944		
22	0,99	0,83	2,1	3,28	7,98	3,0405319	3,62335911	217,957
23	0,71	0,75	1,52	0,128	2,96	0,08834827	3,2336	146,118
24	0,49	0,73	1,36	1,24		2,00251789		416,992
25	0,75	0,73	1,39	1,27	5,12	2,10166667	4,48686279	69,519
26	0,71	0,73	1,42	0,38	1,86	2,18485915	3,65706188	237,744
27	0,7	0,75	1,5	0,33	3,78	0,22996032	2,73488372	132,373
28			1,43	2,63				103,699
29	0,83	0,81	1,5	1,58	5,29	0,98983996	3,36528686	116,833
30	0,88	0,82	1,51	3,78	2,16	3,06818182	4,75702143	183,057
31	0,91	0,81	1,58	1,92	3,02	1,45879121	4,50583736	269,312
32	0,73	0,71	1,51	3,17	1,16	3,79825654	3,71603148	84,912
33	0,96		1,37	2,45		2,4514678		205,725
34	0,76		1,58	1,74		1,88669591		293,848
35	0,8	0,89	1,42	1,96	2,11	2,30881849		171,094
36	0,58	0,7	1,45	1,75		5,16202742		187,378
37	0,77	0,65		0,12	1,69	0,35788801		34,888
38	0,92	0,88	1,43	0,96	1,62	1,20348837	4,12190083	202,637
39	0,59	0,77	1,61	3,02	1,49	6,7226206	1,94121668	128,076
40	0,6	0,68	1,35	0,29	10,04	0,33793103	8,1197479	119,141
41	0,73	0,79	1,52	0,83		2,1962818		126,733
Mittelwert	0,786	0,783	1,56	1,737	4,268	1,837	3,965	152,281
Median	0,8	0,79	1,5	1,425	4,09	2,102	3,623	130,225
SD	0,114	0,075	0,216	1,369	2,571	1,309	1,649	66,277

Tabelle III

ID	Parathormon i.S.der Pat. bei Aufnahme (ng/l)	Punktzahl in der "GABS"	Probanden- ID	Mg i. Erythrozyten der Kontrollgruppe (mmol/l)	Mg.i.S. der Kontrollgruppe (mmol/l)	Mg.i.24h- Urin der Kontrollgruppe (mmol/d)	Fraktionelle Mg- Exkretion i.Urin der Kontrollgrup pe(%)
1	31,1	103	100	1,88	0,79	5,68	6,57
2	20,5	118	101	1,95	0,83	6,14	7,12
3	37,1	60	102	1,65	0,96	8,15	8,91
4	44,5	79	103	1,79	0,98	7,05	8,7
5	23,8	103	104	1,78	0,79	4,31	5,31
6	34,6	101	105	1,92	0,86	7,32	8,11
7	28,8	37	106	1,69	0,87	6,5	7,57
8	18,2	119	107	1,84	0,91	5,07	6,73
9	19	121	108	1,7	0,97	8,53	7,18
10	68	110	109	1,9	0,93	8,91	9,37
11	76,9	70	110	1,76	0,85	5,74	8,54
12	42,1	92	111	1,97	0,87	6,84	4,1
13	37,9	84	112	1,71	0,84	5,73	5,71
14	54,4	67	113	1,94	0,86	6,9	6,59
15	65	43	114	1,81	0,98	8,15	7,39
16	32,1	60	115	1,98	0,76	5,27	9,1
17	23	83	116	1,85	0,95	7,98	4,73
18	32,3	103	117	1,85	0,88	6,71	5,68
19	81,4	108	118	1,87	0,87	6,8	5,41
20	31,7	60	119	1,65	0,93	7,31	6,78
21		73	120	1,95	0,95	5,08	5,94
22	45,8	62	121	1,89	0,81	4,79	7,16
23	51,5	61	122	1,9	0,83	5,1	4,21
24	53,6	53	123	1,75	0,75	6,72	7,12
25	34,8	80	124	1,97	0,96	5,47	8,34
26	26,4	29	125	1,76	0,84	5,49	5,66
27	19,3	66	126	1,86	0,87	7,86	6,47
28	83,8	65	127	2,58	0,96	8,79	5,93
29	20,5	48	128	2,19	0,78	5,74	8,12
30	36,7	64	129	2,03	0,88	6,23	7,26
31	58,4	99					
32	40,3	57					
33	36,1	69					
34	36	77					
35	30,6	89					
36	29,9	72					
37	49,6	28					
38	26,3	81					
39	33,7	75					
40	53,2	54					
41	23	76					
Mittelwert	39,7975	72,921		1,909	0,846	6,082	6,836
Median	35,4	73		1,865	0,87	6,605	6,95
SD	16,76	24,614		0,143	0,621	0,91	1,025

9.2 Aufklärungsbogen und Einwilligung

9.2.1 Aufklärungsbogen

Studie über Magnesium bei alkoholbezogenen Erkrankungen

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Magnesium ist ein wichtiges Salz für unseren Organismus und muss für viele wichtige Prozesse, die regelhaft in unserem Körper ablaufen, in ausreichender Menge vorhanden sein. Sie als Alkoholkranker haben häufig einen Magnesiummangel. Dabei sind viele Fragen über die Ursachen offen.

Wir möchten bei Ihnen Magnesium im Blut und Urin messen und Ihnen unter Umständen ein magnesiumhaltiges Medikament zur Behandlung eines Magnesiummangels geben. Falls bei Ihnen nach Einnahme des Medikamentes Störungen Ihres Befindens eintreten, sagen Sie uns bitte Bescheid.

Möglicherweise werden wir im Rahmen dieser Untersuchung auch das Medikament Spironolacton (Aldactone®) geben, das Sie vielleicht aus anderen Gründen ohnehin benötigen. Dieses Medikament kann vor allem bei der Langzeitanwendung Nebenwirkungen hervorrufen, die bei einer kurzzeitigen Anwendung nicht oder nur sehr selten beobachtet werden. Achten Sie bitte besonders auf Magen- u. Darmunregelmäßigkeiten oder Hautveränderungen. Das mögliche Auftreten unerwünschter Wirkungen werden wir durch entsprechende Blutuntersuchungen überwachen.

Am Tag der stationären Aufnahme und noch einmal nach ca. 3 Wochen während Ihres Aufenthaltes hier möchten wir eine kernspintomographische Untersuchung Ihres Kopfes durchführen, um den Magnesiumgehalt des Gehirns zu bestimmen. Diese Untersuchung wird ohne Röntgenstrahlen durchgeführt und hat in der Regel keine Nebenwirkungen. Sollten Sie allerdings einen **Herzschrittmacher** tragen, kann diese Untersuchung nicht durchgeführt werden. Bitte sagen Sie uns auch, wenn nach früheren Operationen Metall im Körper verblieben ist oder wenn Sie unter Platzangst leiden.

Dieser Bogen ist zu Ihrer Information bestimmt, wie werden aber noch zusätzlich ausführlich mit Ihnen über die Untersuchung sprechen.

9.2.2 Einwilligung

Einverständniserklärung

Betr.: Studie Magnesium bei Alkoholerkrankungen

Name u. Vorname

geb. , Anschrift.....

Ich bin über die Hintergründe und Ziele der o.g. Studie eingehend durch

Frau/Herrn

aufgeklärt worden und bin bereit an der Studie teilzunehmen.

Einen Herzschrittmacher trage ich nicht.

Ich habe jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen und ohne daß sich Nachteile für meine weitere Behandlung ergeben, die Studie abubrechen.

Für die Durchführung der Studie wurde keine gesonderte Versicherung abgeschlossen.
Im Schadensfall haftet das Land Schleswig-Holstein.

Lübeck, den

Unterschrift

9.3 Fragebögen

9.3.1 „Fragebogen zum Verlauf alkoholbezogener Erkrankungen“

Fragebogen zum Verlauf von alkoholbezogenen Problemen

Name: _____ Vorname: _____ Alter: _____ Datum: _____

Bitte geben Sie bei den folgenden Fragen Ihr Alter in Jahren an. Wenn die Frage für Sie nicht zutrifft, geben Sie bitte eine "0" an.		
Wie alt waren Sie...		Jahre
1.	als Sie das erste Mal in Ihrem Leben Alkohol tranken?	
2.	bei Ihrem ersten Alkoholrausch?	
3.	als Sie begannen, regelmäßig (d.h. mindestens 3mal pro Woche) Alkohol zu konsumieren?	
4.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie ein starkes Verlangen spürten oder unter einer Art Zwang standen, Alkohol zu konsumieren?	
5.	als Sie zum ersten Mal ein Verlangen nach deutlich mehr Alkohol bemerkten, um die erwünschte Wirkung oder einen Rausch zu erreichen?	
6.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß die gleiche Menge Alkohol eine deutlich geringere Wirkung hatte?	
7.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie mehr Alkohol oder über einen längeren Zeitraum Alkohol konsumierten als beabsichtigt?	
8.	als Sie zum ersten Mal den anhaltenden Wunsch bemerkten oder erfolglose Versuche unternahmen, den Alkoholkonsum zu verringern?	
9.	als Sie zum ersten Mal ein oder mehrere Entzugssymptome bemerkten, wenn Sie den Alkoholkonsum verringerten oder ganz aufgaben (z.B. Schwitzen, Zittern, Unruhe, Herzrasen, Ängste oder andere)?	
10.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie Alkohol konsumierten, um diese Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden?	
11.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie wichtige Interessen oder Aktivitäten wegen des Alkoholkonsums aufgaben oder einschränkten?	
12.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie viel Zeit auf die Beschaffung oder den Konsum von Alkohol verwandten oder viel Zeit benötigten, um sich von den Auswirkungen des Alkohols zu erholen?	
13.	als Sie zum ersten Mal ein oder mehrere schädliche Folgen des Alkoholkonsums bemerkten (berufliche, soziale, familiäre oder gesundheitliche)?	
14.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie trotz dieser schädlichen Folgen Ihren Alkoholkonsum fortsetzten?	
15.	als Sie sich das erste Mal darüber bewußt wurden, daß Sie ein Alkoholproblem haben?	
16.	als Sie das erste Mal wegen eines Alkoholproblems behandelt wurden oder eine Selbsthilfegruppe aufsuchten?	

9.3.2 „Göttinger Abhängigkeitsskala“

GABS © Jacobi et al. (1987)

Anleitung:

Nachfolgend werden Sie einige Aussagen finden, die mit Alkoholproblemen in Zusammenhang stehen. Bitte erinnern Sie sich an eine Trinkperiode, die noch nicht allzu lange zurück liegt und typisch ist für Ihr damaliges Trinken.

Es ist im folgenden unter trinken immer das Trinken von Alkohol gemeint. Die angesprochenen Bierflaschen enthalten 0,5 Liter.

Zu jeder Aussage finden Sie eine Antwortskala von 1 bis 5. Kreuzen Sie bitte bei jeder Aussage die Zahl an, die für Sie am ehesten zutrifft. Markieren Sie bitte immer nur eine Zahl. Bitte achten Sie darauf, daß Sie keine der Aussagen auslassen.

	Trifft zu:	fast nie	manchmal	hin und wieder	häufig	fast immer
1.	In einer schweren Trinkperiode würde ich am liebsten morgens nicht aufwachen.	①	②	③	④	⑤
2.	In einer schweren Trinkperiode wache ich morgens verschwitzt auf.	①	②	③	④	⑤
3.	In einer schweren Trinkperiode habe ich beim Aufwachen Angstzustände.	①	②	③	④	⑤
4.	Wenn ich mich in einer schweren Trinkperiode befinde, trinke ich: $\frac{1}{2}$ Fl. Schnaps in weniger als 1 Stunde oder 2 Fl. Wein in weniger als 1 Stunde oder 8 Fl. Bier in weniger als 1 Stunde	①	②	③	④	⑤
5.	Wenn ich nach 4 Wochen Abstinenz wieder 2 Tage schwer getrunken habe, dann fange ich an zu schwitzen.	①	②	③	④	⑤
6.	In einer schweren Trinkperiode muß ich mich morgens übergeben.	①	②	③	④	⑤
7.	In einer schweren Trinkperiode verspüre ich schon beim Aufwachen Übelkeit.	①	②	③	④	⑤
8.	Wenn ich mich in einer schweren Trinkperiode befinde, trinke ich mehr als: 1 Flasche Schnaps am Tag oder 4 Flaschen Wein am Tag oder 15 Flaschen Bier am Tag	①	②	③	④	⑤

GABS Fortsetzung

	Trifft zu:	fast nie	manchmal	hin und wieder	häufig	fast immer
9.	In einer schweren Trinkperiode kippe ich morgens erst einmal so schnell als möglich einige Schnäpse hinunter oder einige Gläser Wein hinunter oder eine Flasche Bier hinunter	①	②	③	④	⑤
10.	In einer schweren Trinkperiode Sorge ich dafür, daß ich für den nächsten Morgen etwas zu trinken habe	①	②	③	④	⑤
11.	Wenn ich nach 4 Wochen Abstinenz wieder 2 Tage schwer getrunken habe, dann bekomme ich Herzrasen.	①	②	③	④	⑤
12.	Wenn ich mich in einer schweren Trinkperiode befinde, trinke ich <u>mehr als</u> 1/2 Flasche Schaps am Tag oder 2 Flaschen Wein am Tag oder 8 Flaschen Bier am Tag	①	②	③	④	⑤
13.	In einer schweren Trinkperiode zittere ich morgens stark am ganzen Körper, wenn ich nichts Alkoholisches trinke.	①	②	③	④	⑤
14.	Wenn ich mich in einer schweren Trinkperiode befinde, trinke ich 1Fl. Schaps in weniger als einer Stunde oder 4 Fl. Wein in weniger als einer Stunde oder 15 Fl. Bier in weniger als einer Stunde	①	②	③	④	⑤
15.	In einer schweren Trinkperiode befinde ich mich beim Aufwachen am Rande der Verzweiflung	①	②	③	④	⑤
16.	Wenn ich nach 4 Wochen Abstinenz wieder 2 Tage schwer getrunken habe, dann zittern meine Hände.	①	②	③	④	⑤
17.	In einer schweren Trinkperiode habe ich beim Aufwachen ein sehr starkes Verlangen nach etwas zu trinken.	①	②	③	④	⑤
18.	In einer schweren Trinkperiode bin ich morgens ganz durcheinander.	①	②	③	④	⑤
19.	In einer schweren Trinkperiode ist mir beim Aufwachen nach einem Schluck Alkohol zumute.	①	②	③	④	⑤
20.	Wenn ich mich in einer schweren Trinkperiode befinde, trinke ich <u>mehr als</u> 2 Flaschen Schaps am Tag oder 8 Flaschen Wein am Tag oder 30 Flaschen Bier am Tag	①	②	③	④	⑤

GABS Summenscores

	Summenscores	Items	Score
$\Sigma 1$	Unwiderstehliches Verlangen und exzessives Trinken	8,9,10,12,13,16,17,18,19	<input type="text"/> <input type="text"/>
$\Sigma 2$	Körperliche Entzugssymptome I	7,6	<input type="text"/> <input type="text"/>
$\Sigma 3$	psychische Entzugssymptome	1,3,15,18	<input type="text"/> <input type="text"/>
$\Sigma 4$	Trinkmenge	4,8,9,12,13,14,17,19,20	<input type="text"/> <input type="text"/>
$\Sigma 5$	Körperliche Entzugssymptome II	1,2,3,5	<input type="text"/> <input type="text"/>
Σ Total	Gesamtsumme		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Achtung: aus unbekanntem Grund taucht Item 11 nie auf !!

10. Danksagung

Ganz besonders herzlich danken möchte ich zunächst Herrn Prof. Dr. P. M Rob für die Überlassung des Themas und seinen großen persönlichen Einsatz bei der Betreuung und Durchführung der Arbeit sowie für alle Anregungen und Vorschläge zur Verbesserung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Driessen für die Unterstützung in der Planung und Ausführung des praktischen Teils der Untersuchung sowie dem gesamten Team der Station 7 der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKL.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Hohagen als Direktor der Klinik.

Herrn Prof. Dr. Fehm als Direktor der Medizinischen Klinik I des UKL danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. Seyfarth und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Labore der Klinischen Chemie, insbesondere Dr. rer. nat. L. Dibbelt, danke ich für die Bestimmung der klinischen Parameter.

Prof. Dr. Steinhoff und den Mitarbeiterinnen des Labors für Harnproteinbestimmung danke ich für die Bestimmung der Harnproteine.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Frau J. Jäger vom Klinischen Labor der Medizinischen Klinik I für ihre Anleitung bei der Bestimmung der Hormonparameter bedanken.

Prof. Dr. Kisters und seinen Mitarbeitern an der Universität Münster danke ich für die Anleitung bei der Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Erythrozyten.

Meine ganz besondere Dankbarkeit für all ihre Unterstützung gilt schließlich meinen Eltern.

11. Lebenslauf

Geburtstag: 20.09.1973

Geburtsort: Uelzen, Niedersachsen

Eltern: Dr. med. Ingrid und Dr. med. Henning Keßler

Schulbildung: 1980-1984 Grundschule Uelzen/Veerßen
1984-1986 Orientierungsstufe Sternschule Uelzen
1986-1993 Gymnasium Uelzen

Studium: 1993-2000 Medizinische Universität zu Lübeck
1995 Physikum
1996 1. Staatsexamen
1999 2. Staatsexamen
1999-2000 Praktisches Jahr in Lübeck
und Santiago de Chile
11/2000 3. Staatsexamen

Beruf: 09/2001 – Ärztin im Praktikum
02/2003 in der Abteilung für Innere Medizin
des Diakonie Krankenhauses Alten Eichen, Hamburg

seit 07/2003 Assistenzärztin
in der Abteilung für Innere Medizin
des Diakonie Krankenhauses Alten Eichen, Hamburg