

**Nicole Schulz**

**Hypermagnesiämie beim Hund:  
Vorkommenshäufigkeit und Ätiologie**



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*edition scientia*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin,  
Klinische Pathophysiologie und klinische Laboratoriumsdiagnostik  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. A. Moritz

# **Hypermagnesiämie beim Hund: Vorkommenshäufigkeit und Ätiologie**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Nicole Schulz**

Tierärztin aus Groß-Gerau

Gießen 2016



Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

Prof. Dr. med. vet. Andreas Moritz

Prof. Dr. Rüdiger Gerstberger

Prüfer:

Prof. Dr. med. vet. Kerstin Fey

Tag der Disputation: 30. September.2016



*Meinen lieben Eltern und Großeltern*



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Physiologie des Magnesiums im Körper.....	3
2.1.1	Chemische Charakteristika.....	3
2.1.2	Magnesiumverteilung im Körper.....	3
2.1.3	Magnesiumaufnahme und -ausscheidung.....	6
2.1.4	Regulation der Magnesiumkonzentration.....	10
2.1.5	Magnesium und die Zelle.....	13
2.1.6	Physiologische Rolle von Magnesium.....	13
2.2	Messung von Magnesium.....	19
2.2.1	Gesamtmagnesium im Serum.....	20
2.2.2	Ionisiertes Magnesium im Serum.....	20
2.3	Störungen des Magnesiumhaushalts.....	23
2.3.1	Hypomagnesiämie.....	23
2.3.2	Hypermagnesiämie.....	29
3	Material und Methoden.....	37
3.1	Studienplan.....	37
3.2	Datenerhebung, Probengewinnung und Probenmessung.....	38
3.2.1	Probenentnahme und Probenaufbewahrung.....	38
3.2.2	Probenmessung iMg und iCa.....	38
3.2.3	Probenmessung Blutchemie, Hämatologie und Urin.....	39
3.3	Methodenvalidierung.....	40
3.3.1	Wiederholbarkeit und Akzeptabilität der iMg und tMg Messung.....	40
3.4	Referenzwerte.....	40
3.4.1	Einschlusskriterien Referenzwertpopulation.....	40
3.4.2	Erstellung Referenzwert.....	41
3.4.3	Erstellung Cut-Off Wert.....	41
3.5	Hypermagnesiämie.....	41

3.5.1	Einschlusskriterien Studienpopulation und Datenverarbeitung .....	41
3.5.2	Verteilung der Studienpopulation in Ätiologiegruppen .....	42
3.5.3	Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Ätiologiegruppen .....	44
3.5.4	Hospitalisierung der Ätiologiegruppen .....	44
3.5.5	Entlassungsstatus/Überleben der Ätiologiegruppen.....	45
3.6	Statistische Auswertung .....	45
3.6.1	Korrelationen iMg und tMg .....	45
3.6.2	Geschlechtsprädisposition .....	46
3.6.3	Gruppenvergleiche .....	46
4	Ergebnisse .....	47
4.1	Methodenvalidierung .....	47
4.1.1	Wiederholbarkeit und Akzeptabilität der iMg und tMg Messung .....	47
4.2	Referenzwerte .....	50
4.2.1	Referenzwertpopulation .....	50
4.2.2	Erstellung Referenzwert .....	51
4.2.3	Erstellung Cut-Off Wert.....	52
4.3	Hypermagnesiämie .....	52
4.3.1	Ermittlung der Studienpopulation .....	52
4.3.2	Studienpopulation.....	53
4.3.3	Verteilung der Studienpopulation in Ätiologiegruppen .....	55
4.3.4	Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Ätiologiegruppen .....	61
4.3.5	Hospitalisierung der Ätiologiegruppen .....	64
4.3.6	Entlassungsstatus/Überleben der Ätiologiegruppen.....	66
4.4	Statistische Auswertung .....	68
4.4.1	Korrelationen iMg und tMg .....	68
4.4.2	Geschlechtsprädisposition .....	68
4.4.3	Gruppenvergleiche .....	70
5	Diskussion.....	77
5.1	Fragestellung .....	77
5.2	Material und Methoden .....	78
5.2.1	Datenerhebung, Probengewinnung, Probenaufbewahrung und Probenmessung.....	78
5.2.2	Referenzwerterstellung.....	81
5.2.3	Hypermagnesiämie.....	81
5.3	Ergebnisse.....	84

5.3.1	Methodenvalidierung .....	84
5.3.2	Referenzwert .....	85
5.3.3	Hypermagnesiämie .....	87
5.3.4	Statistische Auswertung .....	114
6	Zusammenfassung.....	117
7	Summary .....	119
8	Danksagung.....	121
9	Anhang.....	123
9.1	Abbildungsverzeichnis .....	123
9.2	Tabellenverzeichnis .....	125
9.3	Abkürzungsverzeichnis .....	126
9.4	Literaturverzeichnis .....	128
9.5	CD-ROM: .....	155
10	Erklärung.....	157



# 1 Einleitung

Magnesium ist das zweithäufigste intrazelluläre Kation nach Kalium (Stockham und Scott, 2008). Es spielt eine fundamentale Rolle in nahezu jedem metabolischen Prozess im Körper und ist wichtig für die Knochenmineralisierung, die Kontraktion und Relaxation des Muskels und die Nervenweiterleitung (de Baaij et al., 2015).

Aufgrund seiner Relevanz in der Intensivmedizin ist es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Wissenszuwachs hinsichtlich des Verständnisses über die Funktionen von Magnesium im Körper, die Probleme, welche zur Störung der Magnesiumhomöostase führen, und labordiagnostische Limitationen gekommen. Abweichungen des Serummagnesiums stellen dabei nicht nur eine der häufigsten Elektrolytstörungen dar, sondern können sogar zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (Reinhart und Desbiens, 1985; Ryzen et al., 1985; Martin et al., 1994).

Die meisten Informationen bezüglich der Rolle von Magnesium stammen dabei aus der humanmedizinischen Literatur. Bereits einige wenige Studien in der Veterinärmedizin deuten jedoch darauf hin, dass dieses Elektrolyt auch bei Kleintieren eine wichtige Rolle einnimmt.

Betrachtet man die Verteilung von Magnesium im Körper, so finden sich nur 1-2% des Magnesiums im Extrazellulärraum. Hierzu zählt auch das Serummagnesium. Dieses kann wiederum in drei Fraktionen aufgeteilt werden: ionisiertes Magnesium (iMg), an Proteine gebundenes Magnesium und mit Anionen Komplexe bildendes Magnesium (Schenck, 2005; Stockham und Scott, 2008). Oft wird lediglich das Gesamtmagnesium des Blutes bestimmt. Das ionisierte Magnesium ist jedoch der biologisch aktive Anteil des Gesamtmagnesiums, so dass dessen Messung zu präferieren ist, um Abweichungen der Magnesiumkonzentration festzustellen (Altura, 1994; Saris et al., 2000; DiBartola, 2012).

In der humanmedizinischen Literatur wird bereits der Messung des ionisierten Magnesiums ein vermehrtes Interesse zugeschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von iMg in einigen klinischen Situationen von großem Vorteil sein kann. Auch die Tiermedizin hat sich in einigen Studien mit der Bestimmung des ionisierten Magnesiums beim Hund auseinander gesetzt und dessen Bedeutung als klinischen Parameter erkannt (Stockham und Scott, 2008; DiBartola, 2012).

Gründe für eine Hypermagnesiämie des ionisierten Magnesiums sind beim Hund bis heute jedoch kaum bekannt. Umso wichtiger erscheint es, auch in der Veterinärmedizin Ursachen

für die Erhöhung dieses Parameters bei der Spezies Hund zu ergründen und dessen klinische Relevanz als prognostischen Faktor herauszustellen.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Physiologie des Magnesiums im Körper

#### 2.1.1 Chemische Charakteristika

Magnesium gehört zur Gruppe der Erdalkalimetalle und hat eine relative Atommasse von 24,305 Dalton und eine Dichte von  $1,74 \text{ g/cm}^3$  (Mortimer et al., 2013). Es spielt eine essentielle Rolle im Rahmen zahlreicher metabolischer Prozesse und ist ein Co-Faktor in mehr als 600 ATP-abhängigen enzymatischen Reaktionen. Aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Kalzium ist Magnesium ein starker Gegenspieler zu diesem (de Baaij et al., 2015).

Die Magnesiumkonzentrationen des Körpers werden in mEq/l, mg/dl oder mmol/l angegeben. Da die Atommasse von Magnesium 24,305 Dalton darstellt und es zweifach positiv geladen ist, entspricht 1 mEq (0,5 mmol) 12.156 mg (Stewart, 2011).

Im Folgenden finden sich die Umrechnungsfaktoren für Magnesium (Lundberg et al., 1986; Stockham und Scott, 2008):

mg/dl	= mmol/l	x 2,43
mmol/l	= mg/dl	x 0,4114
mmol/l	= mEq/l	x 0,500
mg/dl	= mEq/l	

Der Magnesiumgehalt in der Nahrung wird in g/kg oder in parts per million (ppm) angegeben (Stewart, 2011).

#### 2.1.2 Magnesiumverteilung im Körper

Magnesium ist das vierthäufigste Kation bei Vertebraten und das zweithäufigste intrazelluläre Kation nach Kalium (Stockham und Scott, 2008). Betrachtet man die Verteilung von Magnesium im Körper, so finden sich 60% des Magnesiums im Knochen, 38% im Weichteilgewebe und nur 1-2% im Extrazellulärraum (Stockham und Scott, 2008). Knochen und Muskulatur stellen folglich die größten intrazellulären Magnesiumspeicher beim Menschen dar. Die genaue Verteilung von Magnesium im Körper von Hunden und Katzen ist im Gegensatz zum Menschen nur unzureichend erforscht. Es liegen nur vereinzelte frühe

Veröffentlichungen vor, die der Grundlagenforschung dienen (Lazzara et al., 1963; Burch et al., 1965).

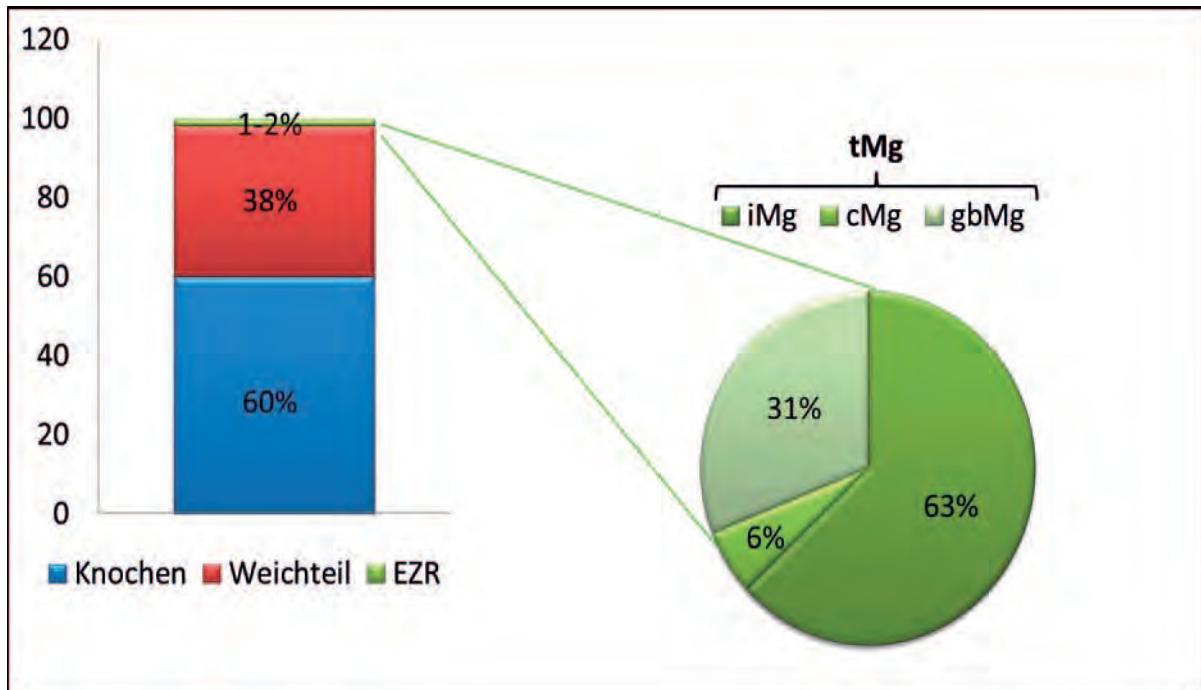
Ein Großteil des Magnesiums im Knochen ist in dessen Hydroxylapatit–Mineralgerüst gelegen (Rude und Gruber, 2004) und dient als Reservoir, um die physiologische extrazelluläre Magnesiumkonzentration konstant zu halten (Alfrey und Miller, 1973; Rude et al., 2003). Es ist dabei lediglich der an die Oberfläche gebundene Anteil austauschbar (Feillet-Coudray et al., 2002). Im Zustand des Magnesiummangels ist beim Menschen zudem ein Teil des intrazellulären Magnesiums des Weichteilgewebes bioverfügbar (de Baaij et al., 2015; DiBartola, 2012). Ähnliche Verhältnisse sind auch beim Hund beschrieben (Barnes und Mendelson, 1963).

Das extrazelluläre Gesamtmagnesium (tMg) wird vergleichbar dem Kalzium in drei Fraktionen unterteilt: das freie ionisierte Magnesium (iMg), das an Proteine gebundene Magnesium (gbMg) und das mit Anionen (insbesondere mit Citrat, Phosphat, Bikarbonat, Lactat und Sulfat) Komplexe bildende Magnesium (cMg) (Schenck, 2005; Stockham und Scott, 2008). Beim Hund sind 63% des extrazellulären Magnesiums ionisiert, 31% an Proteine gebunden und 6% bilden mit Anionen Komplexe (Schenck, 2005). Eine ähnliche Verteilung der drei Fraktionen ist ebenfalls in der Humanmedizin beschrieben (Speich et al., 1981; Altura und Altura, 1994; Batista et al., 2000).

Von den drei Fraktionen hat das iMg die größte biologische Aktivität. Es ist die Fraktion des Gesamtmagnesiums, die hormonell reguliert wird und im Rahmen pathologischer Zustände schnellen Veränderungen unterliegt (Altura, 1994; Saris et al., 2000). Das ionisierte und das an Anionen gebundene Magnesium stellen zusammen den ultrafiltrierbaren Teil des Magnesiums dar (Huijgen et al., 1996).

Etwa 25% des Gesamtmagnesiums sind dabei an Albumin gebunden und 8% an Globulin (Kroll et al., 1985). Eine Hypalbuminämie führt folglich zu einem verminderten gemessenen Gesamtmagnesium (Pseudohypomagnesiämie) (Quamme und Dirks, 1994), so dass Änderungen der Serumproteinkonzentration zu einer falschen Interpretation des Magnesiumstatus führen können (Huijgen et al., 2000).

Abbildung 1: Verteilung von Magnesium im Körper und im Serum/Plasma des Hundes (EZR: Extrazellulär-raum, tMg: Gesamtmagnesium, iMg: ionisiertes Magnesium, cMg: mit Anionen Komplexe bildendes Magnesium, gbMg: an Protein gebundenes Magnesium) (Schenck, 2005; Stockham und Scott, 2008)



Im Gegensatz zu tMg ist die iMg Konzentration in geringem Maße vom Säure-Basen-Haushalt abhängig. Eine Azidose erhöht die iMg Konzentration, eine Alkalose vermindert sie. Magnesium bindet vergleichbar zu Kalzium an negativ geladene Proteine. Die Bindungsaffinität ist dabei vom pH-Wert abhängig. Während einer Azidose führt die erhöhte  $H^+$ -Konzentration zu einer Verdrängung der  $Mg^{2+}$ -Ionen von ihrer Proteinbindungsstelle. Folglich kommt es zu einem Anstieg an freien  $Mg^{2+}$ -Ionen und entsprechend zum Anstieg von iMg. Während einer Alkalose kommt es im Gegenzug zu einer vermehrten Proteinbindung von iMg und demzufolge einer Verminderung der iMg Konzentration im Blut (Stewart, 2011).

Versuche, die Konzentration von ionisiertem Magnesium anhand der Änderungen der Albuminkonzentration oder des pH-Werts aus tMg vorherzusagen, blieben bisher erfolglos. Es ergab sich nur eine mäßige bis schlechte Korrelation der drei Werte (Broner et al., 1990; Huijgen et al., 2000).

### 2.1.3 Magnesiumaufnahme und -ausscheidung

Die Magnesiumhomöostase im Körper wird durch die Balance zwischen intestinaler Absorption des verfügbaren, aufgenommenen Magnesiums, der renalen Exkretion und der Reabsorption bestimmt. Jüngste Beschreibungen von neu identifizierten Magnesiumtransportern konnten zu einem besseren Verständnis der Magnesiumregulation beitragen (DiBartola, 2012). Die Mechanismen der Magnesiumabsorption sind komplex und obwohl bereits viele Abläufe erforscht wurden, bedarf es weiterer Studien um einige Fragen endgültig zu klären.

#### 2.1.3.1 Gastrointestinale Magnesiumaufnahme

30-40% des oral aufgenommenen Magnesiums werden intestinal resorbiert. Der Rest wird über die Faeces ausgeschieden. Bei geringer oraler Magnesiumaufnahme kann die intestinale Resorption bis auf 80% ansteigen (Graham et al., 1960; Quamme, 2008). Mit steigender Magnesiumzufuhr fällt hingegen die Magnesiumabsorption progressiv ab (Fine et al., 1991). Es liegen einige frühe Studien vor, die sich mit der intestinalen Magnesiumresorption befassen. Bei Hunden (Schünemann et al., 1989), Katzen (Zentek, 1987) und Schweinen (Partridge, 1978) findet die intestinale Magnesiumresorption primär im Dickdarm statt. Bei Wiederkäuern erfolgt der Großteil der Magnesiumresorption in den Vormägen (Schweigel et al., 2006). Beim Pferd werden wiederum 25% des oral aufgenommenen Magnesiums im proximalen Dünndarm, 35% im distalen Dünndarm und lediglich 5% in Caecum und Colon absorbiert (Hintz und Schryver, 1972). Ähnliche Verhältnisse sind beim Kaninchen beschrieben (Aikawa, 1959). Aufgrund der vorhandenen Literatur wird angenommen, dass die intestinale Magnesiumresorption beim Menschen primär im distalen Dünndarm (insbesondere Ileum) stattfindet. Ein geringerer Anteil wird zudem in Jejunum und Colon absorbiert (Hardwick et al., 1990; Kayne et al., 1993).

Hinsichtlich der intestinalen Magnesiumabsorption werden zwei zentrale Mechanismen unterschieden: ein passiver, nicht-sättigbarer, parazellulärer Resorptionsmechanismus und ein aktiver, sättigbarer, transzellulärer Mechanismus (Hardwick et al., 1990; Karbach und Rummel, 1990; Fine et al., 1991; Quamme, 2008).

#### 2.1.3.1.1 Parazelluläre Magnesiumabsorption

Die parazelluläre Magnesiumabsorption erfolgt entlang der tight junction (Zonula occludens) der intestinalen Epithelzellen aufgrund des transepithelialen Konzentrations- und Spannungsgefälles sowie der Permeabilität der tight junctions für Magnesium. Dieser Mechanismus ist für den Großteil der intestinalen Magnesiumresorption verantwortlich und findet vorwiegend im distalen Dünndarm statt (Behar, 1974; Amasheh et al., 2011; de Baaij et al., 2012). Das transepitheliale Konzentrationsgefälle wird hierbei durch die intraluminale Konzentration an ionisiertem Magnesium im Darm beeinflusst. Folglich korreliert die intestinale Magnesium Absorption mit dem Magnesiumgehalt in der Nahrung (Graham et al., 1960; Quamme, 2008). Das transepitheliale Spannungsgefälle entsteht aus der Resorption von Wasser und Salzen. Es entsteht eine geringgradige positive intraluminale Spannung, die zu einem transepithelialen Fluss von Kationen führt. Durch den aktiven Transport von Elektrolyten, organischen Molekülen und Wasser über die Epithelbarriere hinweg entsteht zudem ein osmotischer Sog (solvent drag), der einen passiven transzellulären Transport bedingt (Frizzell und Schultz, 1972; Behar, 1974; Quamme, 2008). Weiterhin nehmen einige Autoren an, dass in die tight-junctions eingelassene integrale Transportproteine ebenfalls bei der parazelluläre Magnesiumabsorption involviert sind (Van Itallie et al., 2006). Dies bedarf jedoch weiterer Studien.

#### 2.1.3.1.2 Transzelluläre Magnesiumabsorption

Die transzelluläre Magnesiumabsorption erfolgt im Colon mittels spezifischer Transportproteine (Voets et al., 2004). Hierbei ist insbesondere der TRPM6-Kanal (englisch: transient receptor potential melastatin 6) in der apikalen Zellmembran zu nennen, der eine Kombination aus Proteinkanal und intrazellulärer Proteinkinase darstellt (englisch: „chanzyme“ - Kombination aus channel und enzyme) (Schmitz et al., 2004; Chubanov et al., 2005; Schlingmann et al., 2007). Es wird in der humanmedizinischen Literatur angenommen, dass intrazelluläres  $Mg^{2+}$  und Mg-ATP Enzymsubstrate für die intrazellulär gelegene Kinasedomäne des TRPM6-Kanals darstellen und zu einer Hemmung der transzellulären Magnesiumabsorption führen (Nadler et al., 2001; Demeuse et al., 2006; Penner und Fleig, 2007; Thébault et al., 2008). Erhöhte intrazelluläre Magnesiumkonzentrationen führen folglich zu einer Hemmung der aktiven transzellulären Magnesiumresorption (Chubanov et al., 2005; Alexander et al., 2008). Daneben wurde kürzlich RACK-1, ein mit dem TRMP6-Kanal interagierendes Protein, beschrieben. Es bindet an die Kinasedomäne des TRMP6-

Kanals und reguliert über einen negativen Feedbackmechanismus den Magnesiumeinstrom (Cao et al., 2008).

TRMP7 stellt einen weiteren Rezeptor-Ionenkanal der TRPM-Familie dar, der zusammen mit TRMP6 eine Funktionseinheit bildet (Li et al., 2006). Die Notwendigkeit des TRMP7-Kanals für die Funktion des TRMP6-Kanals konnte trotz intensiver Forschung in den letzten Jahren aufgrund kontroverser Forschungsergebnisse jedoch noch nicht sicher geklärt werden (Schmitz et al., 2005).

### 2.1.3.2 Renale Magnesiumexkretion und -reabsorption

Zwar findet im Darm ein essentieller Teil der Magnesiumabsorption statt, doch sind primär die Nieren für die Magnesiumregulation verantwortlich. Bereits frühe Studien konnten zeigen, dass verschiedene Nephronabschnitte hierbei unterschiedliche Rollen bezüglich Ausscheidung sowie Reabsorption von Magnesium spielen (Knippers und Hehl, 1965; Brunette et al., 1969; Quamme et al., 1978; Wong et al., 1983).

#### 2.1.3.2.1 Proximaler Tubulus – Pars convoluta

70-80% des Serum-Gesamtmagnesiums werden glomerulär filtriert und unter physiologischen Bedingungen zu 95% tubulär reabsorbiert (Brunette und Crochet, 1975). Lediglich 3 bis 5% des glomerulär filtrierten Magnesiums werden im Urin ausgeschieden. Im Zustand des Magnesiummangels kann die Ausscheidung deutlich vermindert werden (Barnes et al., 1958), bei Magnesiumüberschuss findet hingegen eine Steigerung der Magnesiumausscheidung statt (Dirks, 1983). Ungefähr 10-15% des filtrierten Magnesiums werden im proximalen Tubulus reabsorbiert (Quamme und Rouffignac, 2000). Die Magnesiumkonzentration steigt mit der vermehrten Wasserrückresorption im Tubuluslumen an, so dass ein hoher Konzentrationsgradient resultiert, der anschließend zu einem passiven parazellulären Magnesiumtransport führt (Murayama et al., 1972; Le Grimellec et al., 1975; Quamme und Rouffignac, 2000).

#### 2.1.3.2.2 Henle-Schleife

Zwischen 60 und 70% des filtrierten Magnesiums werden anschließend parazellulär im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife (cTAL) reabsorbiert (Mandon et al., 1993b; Quamme und Rouffignac, 2000; Satoh und Romero, 2002). Die Reabsorption in der Henle-Schleife

findet insbesondere aufgrund eines Spannungsgradienten statt, der in der Niere durch die renale Natrium- und Chloridresorption bedingt wird. Zudem wird durch solvent drag eine passive transzelluläre Magnesiumresorption entlang der tight-junctions begünstigt (Alexander et al., 2008; de Baaij et al., 2012).

Kürzlich wurde Claudin-16 (Protein Paracellin-1, PCLN-1), ein spezifisches Magnesium- und Kalziumtransportprotein bei Kleinsäugetieren und Menschen, in den tight junctions der Epithelzellen des dicken aufsteigenden Asts der Henle-Schleife identifiziert (Simon, 1999; Blanchard et al., 2001; Günzel et al., 2009). Eine erbliche Mutation in Claudin-16 führt beim Menschen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Magnesium- und Kalziumrückresorption und stellt das Krankheitsbild der familiären Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose (FHHNC) dar (Simon, 1999; Weber et al., 2000; Weber et al., 2001; Sanjad et al., 2007). Eine ähnliche autosomal-rezessive erbliche Mutation findet sich auch beim Wagyu-Rind (Ohba et al., 2000; Hirano et al., 2002; Ohba et al., 2002). Ein weiteres Transportprotein der renalen Magnesiumrückresorption stellt Claudin-19 dar. Es bedingt bei Mutation eine ähnliche Symptomatik vergleichbar dem Claudin-16 (Konrad et al., 2006). Zudem konnte eine funktionelle Interaktion zwischen Claudin-16 und -19 demonstriert werden (Hou et al., 2008).

Eine weitere wichtige Rolle nimmt zudem CASR (englisch: calcium-sensing receptor) bezüglich der Magnesiumhomöostase ein. Hierbei handelt es sich um einen an der basolateralen Membran befindlichen Rezeptor, der die extrazelluläre Magnesium- und Kalziumkonzentration des Interstitiums misst (Gamba und Friedman, 2009). CASR ist an ein intrazellulär gelegenes inhibitorisches G-Protein gebunden, das zu einer verminderten Magnesium-, Natrium- und Kalziumresorption führt (Desfleurs et al., 1998; Gamba und Friedman, 2009). Dieser Rezeptor wurde auch im Darmepithel detektiert. Es wird eine ähnliche Rolle vergleichbar dem renalen CASR angenommen (Humphrey et al., 2014).

#### 2.1.3.2.3 Distaler Tubulus – Pars convoluta

Die Pars convoluta des distalen Tubulus bestimmt die endgültige Magnesiumausscheidung über den Harn. Normalerweise findet in dieser Region eine Magnesiumrückresorption von ca. 10-15% des glomerulär filtrierte Magnesiums statt. Die Absorption kann jedoch auf eine Resorption von 70-80% des von der Henle-Schleife nicht-resorbierten Magnesiums gesteigert werden (Dai et al., 2001). Die Magnesiumreabsorption erfolgt hierbei vorwiegend durch einen

transzellulären aktiven Rückresorptionsmechanismus mittels TRMP6-Kanälen in der apikalen Membran der renalen Tubuluszellen (Voets et al., 2004; Xi et al., 2009). Weiterhin sind der apikal gelegene NaCl-Cotransporter (NCC) und die basolateral gelegene Natrium-Kalium-ATPase indirekt in den transzellulären Magnesiumtransport im distalen Tubulus involviert (Meij et al., 2000; Loffing et al., 2004). Von einigen Autoren wird zudem angenommen, dass ein auf der basolateralen Membran befindlicher Natrium/Magnesium-Cotransporter sowie eine  $Mg^{2+}$ -ATPase den Magnesiumausstrom in Niere und Darm regulieren (Schweigel und Martens, 2000; Dai et al., 2001; Schweigel et al., 2006; Glaudemans et al., 2010). Dies bedarf jedoch weiterer Forschung. Daneben wird die Magnesiumrückresorption zu einem erheblichen Teil durch das positive apikale Membranpotential und dem somit verbundenen Spannungsgradienten bedingt (Cohen et al., 1984; van de Graaf, et al., 2007).

#### 2.1.3.3 Weitere Orte der Magnesiumausscheidung

Neben der Exkretion von Magnesium über den Gastrointestinaltrakt und die Niere wird Magnesium in geringen Mengen in den Schweiß sezerniert (Stewart, 2011). Zudem findet eine Magnesiumsekretion in die Milch während der Laktation statt. Es wird angenommen, dass beim Hund durch eine gesteigerte Magnesiumretention in Niere und Darm Magnesium in ausreichender Menge den Mammae zur Verfügung gestellt werden kann (Adkins et al., 1997; Adkins et al., 2001).

#### 2.1.4 Regulation der Magnesiumkonzentration

Die Regulation von Magnesium im Körper ist komplex und besteht aus einem eng vernetzten System hormoneller und nicht-hormoneller Faktoren, welche die Magnesiumaufnahme und -ausscheidung eng regulieren. Die hormonelle Regulation von Magnesium erfolgt dabei nicht durch ein einzelnes Hormon, das spezifisch Magnesium im Körper reguliert, sondern durch den Einfluss mehrerer für Magnesium unspezifische Hormone. Diese Hormone regulieren die intestinale und renale Magnesiumaufnahme und -ausscheidung und greifen ferner in den Knochenstoffwechsel ein. Tabelle 1 soll eine Übersicht über die an der Regulation von Magnesium beteiligten Hormone, ihre Angriffsorte und Wirkung auf tMg geben.

*Tabelle 1: An der Regulation von Magnesium beteiligte Hormone unter Angabe von Angriffsorten und Wirkung auf tMg (↑=Anstieg der extrazellulären tMg Konzentration; ↓=Abfall der extrazellulären tMg Konzentration)*

Hormon	Angriffsort	tMg	Literatur
<b>PTH</b>	Darm	↑	(Engelhardt et al., 1983; Fontenot et al., 1989)
	Niere – Henle-Schleife	↑	(Elalouf et al., 1986b, 1986b)
	– distaler Tubulus	↑	(Quamme et al., 1980; Bailly et al., 1985)
	Knochen	↑	(Stockham und Scott, 2008)
<b>ADH</b>	Niere – Henle-Schleife	↑	(Elalouf et al., 1986a)
	– distaler Tubulus	↑	(Elalouf et al., 1984b; Dai et al., 1998a)
<b>Calcitriol</b>	Darm	↑	(Krejs et al., 1983; Hardwick et al., 1991)
	Niere – distaler Tubulus	↑	(Dai et al., 2001; Ritchie G. et al., 2001)
<b>Calcitonin</b>	Niere – Henle-Schleife	↑	(Elalouf et al., 1984a; Di Stefano et al., 1990)
	– distaler Tubulus	↑	(Elalouf et al., 1983)
<b>Aldosteron</b>	Niere – Henle-Schleife	↓	(Rouffignac und Quamme, 1994)
	– distaler Tubulus	↑	(Dai et al., 1998b)
<b>Insulin</b>	Niere – Henle-Schleife	↓↑	(Mandon et al., 1993a)
	– distaler Tubulus	↓↑	(Dai et al., 1999; Dai et al., 2001)
<b>Glukagon</b>	Niere – Henle-Schleife	↑	(Bailly et al., 1984; Elalouf et al., 1986b)
	– distaler Tubulus	↑	(Bailly et al., 1985; Dai et al., 1998a)
<b>Isoprenalin</b>	Niere – Henle-Schleife	↑	(Bailly et al., 1990)
	– distaler Tubulus	↑	(Dai et al., 2001)
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Niere – Henle-Schleife	↓	(Roman et al., 1984; Cole und Quamme, 2000)
	– distaler Tubulus	↑	(Dai et al., 1998b; Dai et al., 2001)
<b>Thyroxin</b>	Darm	↓	(Frizel et al., 1967; Disashi et al., 1996)
	Niere	↓	(McCaffrey und Quamme, 1984)

Darüber hinaus hat der Säure-Basen-Haushalt einen Einfluss auf die Magnesiumhomöostase. Eine systemische metabolische Azidose führt zu einem renalen Magnesiumverlust (Lennon und Piering, 1970), eine akute metabolische Alkalose vermindert hingegen die renale Magnesiumausscheidung (Wong et al., 1986). Der jeweilige pH-Wert beeinflusst dabei die Magnesiumabsorption im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife sowie im distalen Tubulus (Houillier et al., 1996). Zudem konnte vor kurzem gezeigt werden, dass eine Azidose bei Mäusen zu einer verminderten Expression des renalen TRMP6-Rezeptor-Kanals, einer erhöhten Magnesiumausscheidung und einem vermindertem Plasmamagnesium führt. Eine Alkalose hat den umgekehrten Effekt (Nijenhuis et al., 2006).

Auch finden sich verschiedene Störungen im Elektrolythaushalt, die mit Abweichungen des Magnesiumhaushalts assoziiert sein können. Ein Kaliummangel stellt im Rahmen einer Hypomagnesiämie eine der häufigsten Elektrolytveränderungen dar. Ein Magnesiummangel kann dabei eine Hypokaliämie verschlimmern und unempfindlich für eine Kaliumtherapie machen, bis das Magnesiumdefizit ausgeglichen ist (Whang et al., 1992; Al-Ghamdi et al., 1994). Niedrige intrazelluläre Magnesiumspiegel führen hierbei zu einer verminderten Hemmung der renalen ROMK Kanäle und so zu einer vermehrten renalen Kaliumausscheidung (Huang und Kuo, 2007). Zudem hat Magnesium einen Einfluss auf die Kaliumkanäle, den Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporter und die Natrium-Kalium-ATPase (Ryan, 1993; Flatman, 2002). Dies kann zu verminderten intrazellulären Kalium- und erhöhten Natriumkonzentration und im Folgenden zu einem weniger negativen Ruhemembranpotential mit spontanen Depolarisationen führen. Eine Hypomagnesiämie kann zudem über eine Hemmung der spannungsabhängigen Kaliumkanäle des Herzens (Roden und Iansmith, 1987) eine erhöhte Erregbarkeit, kardiale Arrhythmien, Krämpfe und Schwäche bedingen (Tobey et al., 1992; Swaminathan, 2003; Stewart, 2011).

Auch die Kalzium- und Magnesiumhomöostase sind eng miteinander assoziiert. Magnesium und Kalzium stellen die wichtigsten divalenten Kationen im Körper dar. Die renale Reabsorption findet aufgrund ihrer Ähnlichkeit über teilweise gemeinsame Mechanismen statt, wie beispielsweise CASR und Claudin-16. Niedrige Magnesiumkonzentrationen können hierbei zu einer verminderten PTH Synthese und Sekretion sowie zu einem vermindertem Ansprechen der Endorgane auf PTH führen (Levi et al., 1974; Freitag et al., 1979). Es wird angenommen, dass eine Hypomagnesiämie einen funktionellen Hypoparathyreoidismus bedingen kann (Anast et al., 1976). Dieser führt zu einer verminderten renalen Magnesium-

und Kalziumrückresorption, einer verminderten Mobilisation aus dem Knochen sowie einer reduzierten 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Synthese (Abbott und Rude, 1993; Konrad und Weber, 2003; Stewart, 2011). Eine Hypokalzämie ist dabei häufig refraktär zu einer Kalziumtherapie, bis eine gleichzeitig vorliegende Hypomagnesiämie korrigiert ist (Ryzen et al., 1985).

#### 2.1.5 Magnesium und die Zelle

Magnesium ist nach Kalium das zweithäufigste intrazelluläre Kation mit einer Konzentration, je nach Zelltyp, von ca. 17-20 mmol/l (Wolf et al., 2003; Romani, 2011). Da sich ein Großteil des intrazellulären Magnesiums jedoch in Zellorganellen befindet und an ATP oder Nukleotide gebunden ist, liegen nur ca. 1 bis 5% des intrazellulären Magnesiums in der ionisierten Form vor (de Baaij et al., 2015). Im Gegensatz zu anderen Ionen ist die Konzentration von intrazellulärem und extrazellulärem iMg vergleichbar, so dass sich nahezu kein Konzentrationsgradient findet (de Baaij et al., 2015). Zudem wird angenommen, dass ein ständiger Wechsel zwischen der freien ionisierten und komplexierten Form stattfindet (Romani und Scarpa, 2000).

Die intrazelluläre iMg Konzentration wird selbst bei erheblichen Schwankungen der extrazellulären Magnesium-Konzentration konstant bei ungefähr 0,25–1,2 mmol/l gehalten (Romani et al., 1991; Grubbs, 2002). Die Regulation erfolgt hierbei insbesondere über drei Mechanismen: Bindung an intrazelluläre Proteine, Magnesiumein- und -ausstrom über die Zellmembran sowie Akkumulation und Redistribution von Magnesium in Zellorganellen (Humphrey et al., 2014). Die Akkumulation von Magnesium in Zellorganellen findet vor allem in Mitochondrien und endoplasmatischem, bzw. sarkoplasmatischem Retikulum statt (Cavero et al., 2005; de Baaij et al., 2015).

#### 2.1.6 Physiologische Rolle von Magnesium

Magnesium ist nach jüngsten Schätzungen ein Co-Faktor in mehr als 600 ATP-abhängigen enzymatischen Reaktionen und dient in weiteren 200 Reaktionen der Enzymaktivierung (Bairoch, 2000). In Hinblick auf enzymatische Reaktionen hat Magnesium zahlreiche Eigenschaften: Es beeinflusst die Enzymaktivität, indem es an Liganden für Enzyme bindet (beispielsweise ATP) oder direkt Enzyme aktiviert. Zudem kann es zu einer

Konformationsänderung während katalytischer Prozesse führen und die Aggregation von Multi-Enzymkomplexen fördern (Swaminathan, 2003).

Es spielt insbesondere im zellulären Energiestoffwechsel eine tragende Rolle. Es wird beispielsweise im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien und während des anaeroben Glukosemetabolismus benötigt (Stewart, 2011; DiBartola, 2012). Da sämtliche Kinasen, ATPasen, Guanylatcyclasen und Adenylatcyclasen Mg-ATP bedürfen, spielt Magnesium in nahezu jedem Prozess in der Zelle eine Rolle (de Baaij et al., 2015). Magnesium ist zudem an der Bildung wichtiger intrazellulärer secondmessenger wie beispielsweise cAMP beteiligt (DiBartola, 2012).

Magnesium ist auch essentiell bei der Zellreplikation sowie DNA-transkription und -translation und der Proteinsynthese beteiligt. Es hält die Konformation der RNA- und DNA-spezifischen Tertiärstruktur aufrecht (Misra und Draper, 1998; Chiu und Dickerson, 2000) und ist ein Cofaktor der DNA- und RNA-Polymerase (Brautigam und Steitz, 1998; Bermek et al., 2011). Ferner ist Magnesium ein wichtiger Faktor in Bezug auf die DNA-Reparaturmechanismen (Calsou und Salles, 1994). Magnesium schützt Zellen vor dem programmierten Zelltod - die Abwesenheit von Magnesium führt zur Apoptose (Goldstein et al., 2005; Altura et al., 2010; Altura et al., 2013).

Die Synthese zahlreicher essentieller Aminosäuren, Peptide und Vitaminen, wie Glutathion, Glutamin und Thiamin, bedarf des Magnesiums (Yanari et al., 1953). Überdies kommt Magnesium eine strukturelle Funktion bei Proteinen, Mitochondrien und Polyribosomen zu (Swaminathan, 2003).

Magnesium hilft zudem dazu bei, eine niedrige intrazelluläre Kalziumkonzentration aufrecht zu erhalten, indem es mit Kalzium um Rezeptorbindungsstellen und Ionenkanäle wie z.B. TRPM6 und TRPM7 konkurriert (Schlingmann et al., 2007). Daneben stimuliert es bei der Muskelkontraktion die Wiederaufnahme von Kalzium durch die Kalzium-aktivierte ATPase in das sarkoplasmatische Retikulum. Magnesium blockiert Kalziumkanäle einschließlich des NMDA-Rezeptor-Kanals im zentralen Nervensystem. Es ist bei der Aufrechterhaltung des elektrochemischen Gleichgewichts beteiligt und beeinflusst die Permeabilität der Zellmembran (Swaminathan, 2003). Dementsprechend spielt Magnesium auch insbesondere in erregbarem Gewebe eine wichtige Rolle, indem es zur Regulation der Depolarisation von Myokard- und Muskelzellen sowie Neuronen beiträgt (El-Beheiry und Puil, 1990). Es hat

Einfluss auf die Myokardkontraktilität, die Reizweiterleitung und die Freisetzung von Neurotransmittern. Störungen des Magnesiumhaushalts können sich somit insbesondere in kardiovaskulären und neuronalen Störungen äußern (White und Hartzell, 1989; Stewart, 2011).

#### 2.1.6.1 Magnesium und das kardiovaskuläre System

Die Reizbildung und -weiterleitung im Herzen besteht aus einem autonomen System, bei dem ein Natrium- und Kalziumeinstrom ein Aktionspotential generieren und zur Depolarisation der Myozyten führen. Die darauffolgende Repolarisation führt durch den Ausstrom von Kaliumionen mittels verzögert gleichrichtender Kaliumkanäle zur Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials. Magnesium inhibiert zum einen Kalziumkanäle, um eine Kalziumüberladung und Zelltoxizität zu verhindern (White und Hartzell, 1988). Zum anderen führen hohe intrazelluläre Magnesiumkonzentrationen zu einer Hemmung der verzögert gleichrichtenden Kaliumkanäle und somit zu einer Hemmung des Kaliumausstroms aus der Zelle. Dadurch verzögert sich die Repolarisation und es verlängert sich die absolute Refraktärzeit (Duchatelle-Gourdon et al., 1989).

Zudem beeinflusst intrazelluläres Magnesium direkt die Myokardkontraktilität, indem es mit Kalzium um die Bindung an intrazelluläre Proteine wie Troponin C, Parvalbumin und Calmodulin konkurriert. Eine verminderte intrazelluläre Magnesiumkonzentration kann so zu Veränderungen des ungebundenen intrazellulären Kalziums führen, so dass eine konstante intrazelluläre Magnesiumkonzentration im Referenzbereich für die optimale Herzfunktion notwendig ist (Allouche et al., 1999; Tashiro et al., 2013). Einem Magnesiummangel wird ein arrhythmisches Potential nachgesagt (Ho, 2008). Magnesium trägt weiterhin zur Regulation des Gefäßtonus und somit des Blutdrucks bei (Nakayama et al., 1999; Wilkes et al., 2002; Yang et al., 2002). Dabei haben hohe intrazelluläre Magnesiumkonzentrationen in der glatten Muskulatur der Gefäßwände einen relaxierenden, vasodilatativen Effekt (Altura und Altura, 1987; Pearson et al., 1998; Teragawa et al., 2002). Eine Hypomagnesiämie kann hingegen mit einer systemischen Hypertension assoziiert sein (Ascherio et al., 1996; Laurant und Touyz, 2000).

### 2.1.6.2 Magnesium und das zentrale Nervensystem

Magnesium hat einen Einfluss auf die Freisetzung von Neurotransmittern und die neuromuskuläre Reizweiterleitung. Ein Magnesiummangel führt zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit. Ein Magnesiumüberschuss hat hingegen einen gegenteiligen Effekt (White und Hartzell, 1989; Stewart, 2011). Als Beispiel für einen Magnesiummangel mit erhöhter Erregbarkeit ist in der Veterinärmedizin die Gras-Tetanie des Rindes zu nennen, die mit schweren Muskelkrämpfen einhergeht. Auch beim Menschen finden sich chronische Hypomagnesiämien, die mit Migräne, Depression, Epilepsie, Parkinson und weiteren ZNS-Erkrankungen assoziiert sind (Ramadan et al., 1989; Gupta et al., 1994; Altura et al., 1997; Barragán-Rodríguez et al., 2008; Kolisek et al., 2013). Verschiedene Mechanismen können hierzu beitragen. Zum einen wird angenommen, dass ein intrazellulärer Magnesiummangel über eine vermehrte Bindung von Kalziumionen an Acetylcholinvesikel zu einer vermehrten Freisetzung von Acetylcholin in den neuromuskulären Spalt und somit zu einer gesteigerten Muskelkontraktion führt (Ghoneim und Long, 1970). Zum anderen blockiert extrazelluläres Magnesium den postsynaptisch gelegenen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor im zentralen Nervensystem. Dieser wird im physiologischen Zustand durch Glutamat aktiviert und bedingt einen Kalziumeinstrom in die Zelle (Dubé und Granry, 2003; Paoletti et al., 2013). Bei Magnesiummangel werden weniger NMDA-Rezeptoren durch Magnesium gehemmt und führen so zu einer Übererregbarkeit des postsynaptischen Neurons (Mayer et al., 1984). Zudem werden weniger postsynaptische, generell hemmende GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren stimuliert. Das Membranpotential steigt an und führt zu einer zusätzlichen Übererregbarkeit des Neurons (Morris, 1992; Möykkynen et al., 2001).

### 2.1.6.3 Magnesium und die Muskulatur

Im Skelettmuskel fungiert Magnesium insbesondere als Kalziumantagonist. Der Kalziumausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum löst durch die Bindung von Kalzium an Troponin C und Myosin eine Konformationsänderung dieser Proteine aus und hat eine Muskelkontraktion zur Folge (Greising et al., 2012). Magnesium konkurriert mit Kalzium um die Bindungsstellen an diesen Proteinen und nimmt im Ruhezustand aufgrund seiner hohen intrazellulären Konzentration alle Bindungsstellen ein. Bei Kalziumausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum wird Magnesium von den Bindungsstellen verdrängt. Bei Vorliegen eines Magnesiummangels führen bereits geringere Kalziumkonzentrationen zu einer Kontraktion. Es liegt eine Hyperkontraktilität mit Muskelkrämpfen vor (Konishi, 1998; de Baaij et al., 2015). Magnesium reguliert zudem als Cofaktor von ATP die Öffnung des

Ryanodin Rezeptors zur Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (Dias et al., 2006). Nach der Muskelkontraktion stimuliert Magnesium die Wiederaufnahme von Kalzium durch die Kalzium-ATPase in das sarkoplasmatische Retikulum (Zafar et al., 2008). Muskelkrämpfe sind häufige Symptome bei chronischen oder schweren Hypomagnesiämien (Bilbey und Prabhakaran, 1996). Der therapeutische Nutzen von Magnesium wird jedoch kontrovers diskutiert (Young und Jewell, 2002; Garrison et al., 2012). Ähnlich zu den Verhältnissen bei Rindern können auch Hunde eine postpartale Hypokalzämie aufweisen. Im Gegensatz zu Rindern zeigen Hunde jedoch eine Tetanie und keine Parese. Eine retrospektive Studie über Elektrolytkonzentrationen in 27 Hündinnen mit postpartaler Eklampsie oder postpartaler Hypokalzämie zeigte, dass 44% der Tiere zusätzlich eine verringertes tMg aufwiesen. Eine veränderte neuromuskuläre Reizweiterleitung aufgrund der Hypomagnesiämie wurde hierbei als Grund für die vom Rind unterschiedliche Symptomatik angeführt (Aroch et al., 1999).

#### 2.1.6.4 Magnesium und die Lunge

Magnesium hat einen starken vasodilatativen und bronchodilatativen Effekt in der Lunge (Hirota et al., 1999; Teragawa et al., 2001). Es reguliert die Acetylcholin- und Histaminfreisetzung, die eine Brochokonstriktion bedingen können und wirkt antiinflammatorisch (Bednarek et al., 2003; Rowe und Camargo, 2008). Magnesium führt damit zu einer verminderten Entzündung, die zahlreichen Lungenerkrankungen, wie beispielsweise der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), zugrunde liegt (Bednarek et al., 2003).

#### 2.1.6.5 Magnesium und die Leber

Zahlreiche enzymatische Reaktionen in der Leber sind abhängig von Magnesium. Zudem finden sich in der Literatur Berichte von Hypomagnesiämien, die mit Leberzirrhose und hepatischer Lipidose assoziiert sind, so dass ein Zusammenhang zwischen der Leberfunktion und der intestinalen Magnesiumabsorption vermutet wird (Koivisto et al., 2002; Turecky et al., 2006; de Baaij et al., 2015). Bei Lebererkrankungen, die mit einer Niereninsuffizienz einhergehen, konnte eine Hypermagnesiämie bezüglich iMg und tMg gefunden werden. Bei reinen Lebererkrankungen fand sich jedoch lediglich eine "Pseudohypomagnesiämie" mit niedrigen tMg und normalem iMg Konzentrationen (Külpmann et al., 1996).

#### 2.1.6.6 Magnesium und das Pankreas

Ferner wird angenommen, dass Magnesium die Insulinsekretion beeinflusst (Curry et al., 1977; Gueux und Rayssiguier, 1983; Rodríguez-Morán und Guerrero-Romero, 2011) und eine Hypomagnesiämie durch eine erhöhte Insulinresistenz beim Menschen zu der Entwicklung eines Typ2 Diabetes beitragen kann (Chaudhary et al., 2004; Huerta et al., 2005; de Baaij et al., 2015). Der Insulinrezeptor bedarf der Bindung von Magnesium, um adäquat zu arbeiten und eine intrazelluläre Signalkaskade zu aktivieren (Hubbard, 1997). Durch niedrige Magnesiumkonzentrationen kommt es zu einer verminderten Signalweiterleitung, die zu einer verminderten Insulinsensitivität und somit gesteigerter Insulinresistenz beitragen kann (Reis et al., 2000). Eine Magnesiumsupplementation scheint beim Menschen einen positiven Effekt auf die Regulation und Einhaltung eines normal konstanten Glukosespiegels zu haben (Song et al., 2006; Guerrero-Romero und Rodríguez-Morán, 2011). Im exokrinen Pankreas antagonisiert Magnesium die kalziuminduzierte Enzymsekretion und die kalziumaktivierten Signalwege (Yago et al., 2000).

#### 2.1.6.7 Magnesium und der Knochen

Im Knochen liegt Magnesium an die Oberflächen der Hydroxylapatit-Kristalle gebunden vor und trägt zu einer erhöhten Löslichkeit der Kristalle bei (Salimi et al., 1985). Bei Magnesiummangel wird der Knochen spröder und frakturanfälliger (Cohen und Kitzes, 1981). Zudem stimuliert Magnesium die Osteoblasten, was im Mangelzustand zu einer verminderten Knochenbildung führen kann. Aus einigen Studien geht hervor, dass Osteoporose mit einer Hypomagnesiämie assoziiert ist (Brodowski, 2000). Eine Magnesiumsubstitution kann hierbei zu einer erhöhten Knochendichte führen (Abraham, 1991; Stendig-Lindberg et al., 1993).

#### 2.1.6.8 Magnesium, Entzündung und Immunität

Magnesium wird eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben. Es verhindert die Freisetzung von Substanz P und proinflammatorischen Zytokinen (Weglicki et al., 1996). Substanz P aktiviert Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Mastzellen, und führt zu einer Hochregulierung von inflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise TNF- $\alpha$  und IL-1 sowie Sauerstoffradikalen. Magnesium ist desweiteren an der Proliferation und Aktivierung von T-Zellen beteiligt (Li et al., 2011; Feske et al., 2012).

## 2.2 Messung von Magnesium

Bis zum heutigen Zeitpunkt findet sich kein Konsensus über eine Labormethode, um adäquat das Körpermagnesium zu bestimmen. Die häufigste genutzte Methode in der Routinediagnostik ist die Messung des tMg im Serum. Da sich jedoch nur 1% des Gesamtkörpermagnesiums extrazellulär findet und teilweise eine nur unzureichende Korrelation zwischen Serummagnesium und klinischem Bild besteht, wird von einigen Autoren die Auffassung unterstützt, dass die Bestimmung von intrazellulärem Magnesium ein besserer Parameter darstellt, um den Magnesiumstatus zu bewerten. So spiegeln zwar niedrige Magnesiumkonzentrationen im Serum ein vermindertes Gesamtkörpermagnesium wieder, jedoch können sich auch normale Serummagnesiumspiegel beim Vorliegen eines Gesamtkörpermagnesiummangels finden. Trotz gewisser Vorzüge ist die intrazelluläre Magnesiumbestimmung aufwendig und wenig routinetauglich.

Seit den 90er Jahren wird der Messung des iMg im Serum ein vermehrtes Interesse zugeschrieben. Das ionisierte Magnesium ist dabei der biologisch aktive Anteil des Gesamtmagnesiums im Serum. Blut stellt das Haupttransportmittel für Magnesium dar. Die ionisierte Form gelangt mittels verschiedener Transportproteine (TRPM7, MagT1 und SLC41A1) aus dem Blut über die Zellmembran in die Zelle, bildet dort Komplexe und wird für den Zellmetabolismus genutzt (de Baaij et al., 2015). Da ein enges Gleichgewicht zwischen extra- und intrazellulärem ionisiertem Magnesium besteht, wird angenommen, dass iMg im Serum die intrazelluläre Magnesiumkonzentration gut widerspiegelt (DiBartola, 2012). Ionisiertes Magnesium stellt somit die einfachste und praktikabelste Möglichkeit dar, den Magnesiumstatus zu beurteilen.

Auch die Tiermedizin hat sich mit der Bestimmung des ionisierten Magnesiums, dem Gesamtmagnesium und intrazellulärem Magnesium auseinandergesetzt. Neben der Bestimmung des Magnesiumstatus anhand von Blut bzw. Gewebeproben kann dieser zudem durch spezielle Magnesiumausscheidungs- und Retentionstests evaluiert werden. Diese sind zum jetzigen Zeitpunkt für die Tiermedizin jedoch noch nicht evaluiert.

### 2.2.1 Gesamtmagnesium im Serum

Das tMg kann mittels verschiedener Techniken bestimmt werden (Saris et al., 2000). Die Photometrie durch chromogene Reagenzien stellt dabei die am häufigsten verwendete Messmethode dar. Zu den chromogenen Reagenzien zählen u.a. Xylidylblau, Calmagit, Methyltymol, Magon und Titan-Gelb (Saris et al., 2000; Thomas, 2012). Die Testverfahren basieren dabei auf einem Farbumschlag durch die selektive Bindung der Indikatoren an Magnesium (Stockham und Scott, 2008). Zudem finden weniger häufig die Flammen-Atomemissionsspektrometrie und die Atomabsorptionsspektrometrie Anwendung. Selten wird die optische Emissionsspektroskopie verwendet (Saris et al., 2000).

Da bestimmte Antikoagulantien (z.B. Citrat) Magnesium binden und fluorometrische oder kolorimetrische Messmethoden beeinträchtigen können, wird die Verwendung von Serum gegenüber von Plasma empfohlen. Auch eine Hyperbilirubinämie, Hyperlipämie, Hyperphosphatämie und eine verzögerte Serumseparierung können die Messung beeinträchtigen (Dimeski et al., 2010). Da tMg in den Erythrozyten zudem fast dreimal so hoch ist wie im Plasma, kann eine Hämolyse zu einer falsch hohen tMg Messung führen (Wu, 2006; Thomas, 2012). Eine Ausnahme hierzu bildet das Rind, bei dem die Konzentration an tMg in den Erythrozyten der tMg Konzentration im Plasma entspricht (Stockham und Scott, 2008).

Der Referenzwert für tMg variiert geringgradig je nach Labor, Referenzwertpopulation und Analysegerät und liegt beim Hund im Bereich von 1,61 bis 2,51 mg/dl (0,66-1,03 mmol/l) (Martin et al., 1994; Khanna et al., 1998; Fincham et al., 2004; Mellema und Hoareau, 2014). In der Humanmedizin liegt der Referenzwert für tMg bei Erwachsenen zwischen 0,75 und 1,10 mmol/l (Thomas, 2012). Änderungen der Serumproteinkonzentration können die tMg Konzentration beeinflussen und zu einer falschen Interpretation des Magnesiumstatus führen (Huijgen et al., 2000).

### 2.2.2 Ionisiertes Magnesium im Serum

Seit den 90er Jahren sind ionenselektive Elektroden erhältlich, die die Bestimmung von ionisiertem Magnesium ermöglichen (Maj-Zurawska und Lewenstam, 1990; Rouilly et al., 1990). Es konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von iMg in einigen klinischen Situationen von großem Vorteil sein kann. Seitdem wird der Messung des iMg ein vermehrtes Interesse zugeschrieben, was zur Veröffentlichung einiger Studien in der Humanmedizin

bezüglich dessen Nutzen als klinischen Parameter führte. Auch in der Veterinärmedizin wurde dessen Praktikabilität als klinischer Parameter erkannt.

Die Messung von ionisiertem Magnesium erfolgt potentiometrisch durch eine Magnesium-selektive Elektrode, die zusammen mit einer Referenzelektrode ein elektrochemisches System bildet. Das an der ionenselektiven Elektrode gemessene Potential ist abhängig von der Konzentration des zu messenden Ions. Die Messung von iMg erfolgt in allen Analysegeräten mittels spezifischer Elektroden gleichzeitig zu Natrium, Kalium, pH, Chlorid und ionisiertem Kalzium (iCa) (Saris et al., 2000). Die Elektroden sind dabei nicht vollständig selektiv für ionisiertes Magnesium, so dass die in der Lösung gleichzeitig vorhandenen Ionen einen Störfaktor darstellen können. Hierbei sind insbesondere Kalzium und, zu einem geringeren Grad, auch Natrium zu nennen. Die Korrektur der Kalziuminterferenz wird durch die Geräte automatisch vorgenommen (Nova Biomedical, 1993; Saris et al., 2000).

Vergleichbar zu ionisiertem Kalzium findet sich auch ein pH-Einfluss bei iMg. Jedoch wurde gezeigt, dass im Vergleich zu iCa ein pH-Anstieg den iMg Wert mit einem signifikant kleineren Koeffizienten  $X$  als bei iCa verringert. Dieser ist für iCa  $-0,21$ , für iMg  $-0,09$  (Ben Rayana et al., 2005). Die Geräte, die eine gleichzeitige Messung des pH-Wertes vornehmen, gleichen mittels einer spezifischen Rechenformel den gemessenen iMg Wert an einen bei einem pH-Wert von 7,4 erwarteten iMg Wert an. Es besteht somit die Möglichkeit, zusätzlich zu dem gemessenen iMg Wert einen auf einen pH-Wert von 7,4 normalisierten iMg Wert ermitteln zu lassen (Nova Biomedical, 1993; Huijgen et al., 1999).

2005 erschienen Empfehlungen bezüglich der Probenentnahme und Behandlung von iMg beim Menschen (Ben Rayana et al., 2005). Danach kann iMg sowohl in Vollblut, Serum als auch Plasma gemessen werden. Die Blutentnahme sollte im Sitzen ohne Stauen erfolgen. Zudem wird empfohlen, die Proben anaerob zu gewinnen, um einen Einfluss des pH-Wertes durch einen verminderten  $\text{CO}_2$  Verlust vorzubeugen. Als Antikoagulanzen kann Natrium-, Lithium- oder Kalium-Heparin genutzt werden. Serumproben können bis zu einem Monat bei  $4^\circ\text{C}$  gelagert werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt finden sich nur wenige Analysegeräte mit ionenselektiver Elektrode für die Messung von iMg auf dem Markt. Die Verlässlichkeit der Ergebnisse der einzelnen Analysegeräte konnte durch verschiedene Studien gezeigt werden (Zoppi et al., 1996; Thode

et al., 1998; Unterer et al., 2004; Dimeski et al., 2010). Jedoch finden sich zwischen den Geräten gewisse Variationen, so dass gerätespezifische Referenzwerte erforderlich sind (Elin et al., 1996; Unterer et al., 2004). 2004 wurde der NOVA CRT 8 electrolyte analyzer der Firma Nova Biomedical für den Hund geprüft und als geeignet befunden. Die pH-Wert Korrektur durch das Gerät wurde bei der Validierung des NOVA CRT 8 außen vor gelassen, da sie nicht für den Hund validiert ist (Unterer et al., 2004). 2005 erfolgte dann die Evaluierung des Geräts für die Katze (Gilroy et al., 2005; Unterer et al., 2005). Ein anderes Analysegerät für die Bestimmung von iMg bei Hund und Katze wurde bisher noch nicht untersucht.

In der Humanmedizin liegt der Referenzwert für iMg bei Erwachsenen zwischen 0,46 und 0,60 mmol/l (Thomas, 2012). Auch in der Veterinärmedizin wurden in einigen Studien Referenzwerte für den Hund erstellt. Die Werte variieren jedoch je nach Labor, Referenzwertpopulation und Analysegerät. Unterer et al. (2004) gaben im Rahmen ihrer Gerätevalidierung einen Referenzwert von 0,42 – 0,58 mmol/l für iMg beim Hund am NOVA CRT 8 electrolyte analyzer an. Nahezu identische Referenzwerte konnten Mann et al., (1998) und Mellema und Hoareau (2014) für dieses Gerät ermitteln. Hume et al. (2000) und Fincham et al. (2001) gaben hingegen einen Referenzbereich von 0,25–0,41mmol/l am Stat Profile von Nova Biomedical an. Zudem konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zum Menschen bei Hundewelpen in den ersten 84 Lebenstagen ein signifikant niedrigeres iMg als bei adulten Tieren vorliegt. Die Referenzwerte für Hundewelpen am Nova Stat Profile M von Nova Biomedical befanden sich zwischen 0,13 und 0,49 mmol/l. Der Referenzwert für adulte Hunde wurde anhand von 30 Tieren ermittelt und lag zwischen 0,38 und 0,55 mmol/l (O'Brien et al., 2014). Für die Katze geben Unterer et al. (2005) einen Referenzwert von 0,47 bis 0,59 mmol/l für iMg am NOVA CRT 8 electrolyte analyzer an. Nahezu identische Werte ermittelten Gilroy et al. (2005).

In zahlreichen humanmedizinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Korrelation von iMg und tMg unzureichend ist (Külpmann und Gerlach, 1996b; Huijgen et al., 2000).

## 2.3 Störungen des Magnesiumhaushalts

### 2.3.1 Hypomagnesiämie

Die Hypomagnesiämie zählt in der Humanmedizin zu den häufigsten Elektrolytstörungen von Patienten auf der Intensivstation (Reinhart und Desbiens, 1985). Es finden sich zahlreiche Studien über die Prävalenz einer Hypomagnesiämie bei kritischen Patienten, welche die wichtige Stellung von Magnesium in der Intensivmedizin widerspiegelt. Der Anteil an humanmedizinischen Patienten mit erniedrigtem tMg schwankt je nach Studie zwischen ca. 10% und über 25% und geht in vielen Studien mit einer schlechten Prognose einher (Reinhart und Desbiens, 1985; Martin et al., 1991; Zafar et al., 2014). Je nach Autor werden Mortalitätsraten von 30 bis 70% angegeben (Rubeiz et al., 1993; Dabbagh et al., 2006; Limaye et al., 2011; Zafar et al., 2014). Bei Patienten auf Intensivstation ergeben sich sogar Prävalenzen für eine Hypomagnesiämie des tMg von bis zu über 50% (Limaye et al., 2011). Es besteht lediglich eine moderate Korrelation zwischen den tMg und iMg Konzentrationen bei Patienten mit Hypomagnesiämie (Escuela et al., 2005).

Bei Hunden ist je nach Patientenpopulation eine Prävalenz einer Hypomagnesiämie des tMg von 6% bis 54% beschrieben (Dhupa, 1994; Wingfield und Matteson, 1996; Khanna et al., 1998). Eine Hypomagnesiämie ist dabei mit einer verlängerten Hospitalisierung assoziiert (Martin et al., 1994), jedoch konnte keine erhöhte Mortalität für Hunde mit erniedrigtem tMg festgestellt werden (Jeffery, 2012). Die Prävalenz einer Hypomagnesiämie des tMg bei Katzen auf Intensivstation liegt bei 12% bis 28% und ist mit einer verlängerten Hospitalisierung sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert (Toll et al., 2002).

#### 2.3.1.1 Ursachen der Hypomagnesiämie

Eine Hypomagnesiämie ist in der Regel durch eine verminderte intestinale Magnesiumaufnahme oder einen vermehrten renalen Verlust bedingt. Eine inadäquate Magnesiumaufnahme ist bei einer verminderten Nahrungsaufnahme, bei Diarrhö, Erbrechen oder einer Malabsorption gegeben (Humphrey et al., 2014). Auch magnesiumarme Diäten können zu einer Hypomagnesiämie führen (Vitale et al., 1961; Bunce et al., 1962a; Bunce et al., 1962b; Barnes und Mendelson, 1963; Kruse et al., 1979; Norris et al., 1999a). Kimmel et al. (2000) veröffentlichten eine Fallserie an fünf Yorkshire Terriern mit einer Proteinverlustenteropathie, die eine Hypomagnesiämie mit gleichzeitiger Hypokalzämie

aufwiesen. Ein ähnlicher Fall wurde durch Bush et al. (2001) bei einem Shih Tzu beschrieben, der zusätzlich einen sekundären Hypoparathyreoidismus entwickelte. Nach der intravenösen Magnesiumsubstitution stiegen auch Kalzium und PTH wieder an. Beim Vorliegen einer akuten Pankreatitis, Parvovirose oder einer Magendrehung konnten hingegen keine signifikanten Veränderungen des tMg und iMg festgestellt werden (Mann et al., 1998; Bebachuk et al., 2000; Fincham et al., 2004).

Zudem kann eine verstärkte renale Magnesiumausscheidung durch eine verminderte tubuläre Rückresorption infolge einer polyurischen akuten Nierenerkrankung, einer postobstruktiven Diurese sowie einem tubulären Schaden bedingt sein. Auch Diuretika, aggressive Infusionstherapien und osmotisch wirksame Substanzen führen zu einer erhöhten Magnesiumdiurese (Cortés und Moses, 2007; DiBartola, 2012; Humphrey et al., 2014). Schenck (2008a) zeigte in einer Studie von 2008, dass 9% der Tiere mit chronischer Nierenerkrankung eine Hypomagnesiämie des iMg zeigten. Eine andere Studie dokumentierte eine Prävalenz von 94% für eine Hypomagnesiämie des iMg bei Katzen in der perioperativen Phase einer Nierentransplantation (Wooldridge und Gregory, 1999). In einer unveröffentlichten Studie von D.J. Chew konnte zudem bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung eine Hypomagnesiämie des iMg nachgewiesen werden (DiBartola, 2012).

Weiterhin können einige endokrinologische Erkrankungen zu einer Hypomagnesiämie führen. In einer prospektiven Studie an Katzen mit Diabetes mellitus und diabetischer Ketoazidose wurde ein vermindertes iMg bei 62% der Tiere mit Diabetes mellitus und bei 57% der Tiere mit diabetischer Ketoazidose dokumentiert. Die Serum iMg Konzentration sank dabei früher als die tMg Konzentration (Norris et al., 1999b). Bei Hunden konnte im Gegensatz zu Mensch und Katze keine Erniedrigung von iMg und tMg gefunden werden (Fincham et al., 2004). Zudem geht aus einer Studie von Schenck hervor, dass 32% der Hunde mit Hypoparathyreoidismus ein erniedrigtes iMg aufwiesen. Hunde mit primärem Hyperparathyreoidismus zeigten zu 11% eine Hypomagnesiämie des iMg, Hunde mit sekundärem Hyperparathyreoidismus zu 15% (Schenck, 2008a, 2008b). In der Humanmedizin kann sich sekundär zu einer Hyperthreose eine vermehrte renale Magnesiumausscheidung und eine dadurch bedingte Hypomagnesiämie des iMg und tMg finden (Shibutani et al., 1989; Porta et al., 1994). In einer Studie an Katzen mit Hyperthyreose konnten keine signifikant erniedrigten iMg und tMg Werte dargelegt werden, jedoch zeichnete sich eine signifikant negative Korrelation zwischen iMg und logarithmisch transformiertem T4 ab. Die Autoren

gehen daher davon aus, dass Katzen mit sehr schwerwiegenden Hyperthyreosen eine Hypomagnesiämie aufweisen können (Gilroy et al., 2006).

Ferner kann eine Hypomagnesiämie durch eine Verschiebung von Magnesium vom extra- in das intrazelluläre Kompartiment bedingt sein. So zeigte beispielsweise eine Studie an Kaninchen, dass die Injektion von Insulin zu einer vermehrten Magnesiumaufnahme in die Zellen führt und einen Anstieg der intrazellulären Magnesiumkonzentration bedingt (Rude, 1993). Eine Redistribution aufgrund einer Citrat-Bluttransfusion, einer Sepsis oder im Rahmen eines Refeeding-Syndroms kann ebenfalls eine Hypomagnesiämie verursachen. Beim Pferd wurde ein vermindertes tMg und iMg im Rahmen einer experimentell induzierten Endotoxämie beschrieben. Als Ursache wird hierbei eine Verlagerung von Magnesium nach intrazellulär aufgrund von Vasopressin und Insulin vermutet (Toribio et al., 2005). Zudem führen erhöhte Katecholaminkonzentrationen (endogen oder exogen) und hyperadrenerge Zustände beispielsweise im Rahmen einer Sepsis zu einer Verschiebung von Magnesium nach intrazellulär, bzw. zur Freisetzung von freien Fettsäuren, die Magnesium binden und unlösliche Salze bilden (Cortés und Moses, 2007; DiBartola, 2012; Humphrey et al., 2014).

Auch Medikamente können eine Hypomagnesiämie bedingen. Hierbei sind aufgrund der verfügbaren Literatur Protonenpumpen-Inhibitoren, Schleifendiuretika, Aminoglykoside, Pamidronat, Amphotericin B, ACE-Hemmer,  $\beta$ -Agonisten, Digoxin, Cisplatin, Cyclosporin, Foscarnet, Methotrexat, Pentamidin, Polymyxin B und Ticarcillin zu nennen (Buckley, 2012; Perazella, 2013; Humphrey et al., 2014). Letztendlich finden sich Hypomagnesiämien auch aufgrund schwerer Hautverbrennungen, im Wachstum, in der Schwangerschaft und in der Laktation (Adkins et al., 1997; Adkins et al., 2001; DiBartola, 2012; O'Brien et al., 2014).

#### 2.3.1.2 Klinische Symptomatik der Hypomagnesiämie

Neben vielen unspezifischen Symptomen äußert sich eine Hypomagnesiämie insbesondere in einer neuromuskulären und kardialen Symptomatik. In der Humanmedizin sind ferner Depressionen und Psychosen beschrieben. Eine Hypomagnesiämie kann zudem die Konzentration anderer Elektrolyte beeinflussen und somit die Symptomatik noch weiter verschlimmern (DiBartola, 2012).

Frühe Studien der sechziger Jahre zeigten bei jungen Hunden mit experimentell induziertem Magnesiummangel in den ersten Wochen vielfältige Symptome, wie schlechte

Wachstumsraten, zahlreiche dermatologische Probleme wie beispielsweise trockenes Haar und brüchige Nägel, eine periphere Vasodilatation, Schwellungen und gespreizte Pfoten (Vitale et al., 1961; Bunce et al., 1962a; Bunce et al., 1962b; Barnes und Mendelson, 1963; Kruse et al., 1979). Nach 5-7 Wochen ging der fortschreitende Magnesiummangel dann mit einer neuromuskulären Übererregbarkeit einher. Die Tiere wiesen dabei Tetanien, Muskelkrämpfe, Zuckungen und Tremor auf, die teilweise zum Tod der Tiere beitrugen (Vitale et al., 1961; Kruse et al., 1979).

Störungen im kardialen Erregungsleitungssystem stellen neben den zuvor genannten Symptomen ein weiteres häufiges Symptom der Hypomagnesiämie dar. In der Humanmedizin sind vor allem ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern- und flattern, supraventrikuläre Tachykardien und Torsade-de-pointes-Tachykardie (Sonderform der ventrikulären Tachykardien, die durch ein spindelförmiges Aussehen der Kammerkomplexe im EKG gekennzeichnet sind) beschrieben (Vierling et al., 2013). Auch in einigen wenigen Studien am Hund konnte der Effekt einer Hypomagnesiämie durch die Fütterung magnesiumarmer Diäten auf das EKG, wie spitze T-Wellen, ST-Streckenabsenkung, verkürzte PQ und QRS Intervalle und eine erhöhte Inzidenz für tiefe negative T-Wellen, gezeigt werden (Ono, 1962; Syllm-Rapoport et al., 1962; Wener et al., 1964). Bechuk et al. (2000) fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des intrazellulären iMg und des Serum-tMg bei Hunden mit Magendrehung und schlossen daraus, dass Magnesium bei Arrhythmien im Rahmen von Magendrehungen keine Rolle spielt. Zudem sind Hypomagnesiämien mit Hypertension und Vasospasmen assoziiert. Eine chronische Hypomagnesiämie kann so zu einer systemischen Hypertension führen (Murakawa et al., 1988; Yogi et al., 2011). Bei Katzen mit Diabetes mellitus und verminderten iMg Konzentrationen konnte jedoch keine systemische Hypertension festgestellt werden (Norris et al., 1999b).

In der Human- und Tiermedizin sind zudem häufig mit einer Hypermagnesiämie assoziierte Elektrolytstörungen beschrieben. Hierbei sind insbesondere die Hypokaliämie, die Hypokalzämie, und in einem geringeren Maße auch die Hypophosphatämie und Hyponatriämie zu nennen (Whang et al., 1984; Ryzen et al., 1985; Dhupa, 1994; Martin et al., 1994; Wingfield und Matteson, 1996; Khanna et al., 1998; Toll et al., 2002; Safavi und Honarmand, 2007; Limaye et al., 2011; Zafar et al., 2014). In vielen Fällen erwiesen sich die Hypokalzämie und die Hypokaliämie dabei als refraktär auf eine entsprechende Magnesium-

Supplementation, bis die gleichzeitig vorliegende Hypomagnesiämie ausgeglichen wurde (Cortés und Moses, 2007).

### 2.3.1.3 Behandlung der Hypomagnesiämie

Ob eine Hypomagnesiämie behandlungswürdig ist, hängt von der klinischen Symptomatik und der Schwere der Hypomagnesiämie ab (Humphrey et al., 2014). Es finden sich nur wenige Informationen in der Literatur bezüglich der Magnesiumsupplementation bei Hunden. Magnesium hat jedoch eine große therapeutische Breite und ist auch in höheren Dosierungen bei Hunden ohne Nierenerkrankung sicher (DiBartola, 2012). Es bedarf einer drastischen Überdosierung, um signifikante Nebenwirkungen bei Hunden zu induzieren (Nakayama et al., 1999). Die veröffentlichten Dosierungen für Magnesium wurden aus der Humanmedizin abgeleitet. Es besteht die Möglichkeit, Magnesium oral oder intravenös zu verabreichen. Für eine orale Magnesiumsubstitution sind insbesondere Magnesiumgluconat, Magnesiumoxid und Magnesiumkarbonat geeignet. Die Gabe von Magnesiumsulfat (Bittersalz) ist aufgrund seiner abführenden Wirkung zu vermeiden. Eine orale Magnesiumsubstitution ist insbesondere bei Patienten mit langfristiger Einnahme von Schleifendiuretika oder intestinaler Malabsorption anzuraten. Die orale Magnesiumdosis für den Hund wird bei 1 bis 2 mEq/kg/Tag angegeben (Dhupa und Proulx, 1998; DiBartola, 2012).

Patienten, die bereits klinische Symptome einer Hypomagnesiämie aufweisen, sollten eine Magnesiuminfusion erhalten (Humphrey et al., 2014). Eine parenterale Magnesiumsubstitution findet dabei mittels Magnesiumsulfat ( $\text{MgSO}_4$ ) oder Magnesiumchlorid ( $\text{MgCl}_2$ ) statt. Patienten mit tMg unter 0,1 mmol/l sollte eine Initialdosis von 0,75-1,0 mEq/kg/Tag über die ersten 12 bis 24 Stunden infundiert werden. Die Konzentration der Infusionslösungen sollte hierbei auf eine 20% Lösung mittels 0,9% NaCl-Lösung oder 5% DextroseLösung verdünnt werden (DiBartola, 2012; Humphrey et al., 2014). In den nachfolgenden drei bis fünf Tagen kann die Infusionsrate auf 0,3-0,5 mEq/kg/Tag gesenkt werden (DiBartola, 2012; Dhupa, 2014). Eine schnellere Substitution sollte lediglich in Notfallsituationen erfolgen, da diese zu einer gestörten Hämodynamik führen kann (Nakayama et al., 1999). Es besteht eine Inkompatibilität der Magnesium-Infusionslösungen mit Lipidemulsionen, Dobutaminhydrochlorid, Natriumbicarbonat sowie Bicarbonat-, Kalzium- und Laktathaltigen Lösungen (DiBartola, 2012; Humphrey et al., 2014). Eine Überdosierung oder zu schnelle Infusion kann zu Schwäche, Hypotension und Atemlähmung führen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks und der Elektrolyte ist daher unter

Magnesiumtherapie anzuraten (Nakayama et al., 1999). Eine Azotämie mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate stellt eine Kontraindikation für die Magnesiumsupplementation dar, da die adäquate renale Magnesiumausscheidung nicht mehr gegeben ist. Die Magnesiumdosis sollte dabei auf 50-70% reduziert werden (Cortés und Moses, 2007).

#### 2.3.1.4 Magnesium als Therapeutikum

Aufgrund der vielfältigen Funktionen von Magnesium im Körper wurde schon früh über den positiven Effekt einer adjuvanten Magnesiumtherapie bei verschiedenen Krankheitszuständen spekuliert (McLean, 1994). Magnesium wird hierbei nicht zur Behandlung eines bestehenden Magnesiumdefizits eingesetzt, sondern aufgrund seines positiven Effekts im Rahmen zahlreicher physiologischer Prozesse.

Magnesium wird vor allem bei der Behandlung von kardialen Arrhythmien ein prophylaktischer und zum Teil sogar therapeutischer Effekt zugeschrieben. Klinische Studien weisen darauf hin, dass es hierbei insbesondere auf die Art der Arrhythmie ankommt (Ho, 2008). Eine tragende Rolle wird Magnesium in der Therapie von Torsade-de-pointes-Tachykardien nachgesagt (Hoshino et al., 2006). Die therapeutische Wirksamkeit von Magnesium wird hingegen beim Vorliegen von Vorhofflimmern und supraventrikulären Tachykardien kontrovers diskutiert (De Oliveira et al., 2012; Gu et al., 2012; Cook et al., 2013). Insbesondere wenn Arrhythmien kein Ansprechen auf andere Therapiemaßnahmen zeigen, sollte eine Magnesiumtherapie in Betracht gezogen werden (Baty et al., 1994; Vierling et al., 2013). Zudem konnte gezeigt werden, dass beim Hund durch Magnesium der zerebrale Blutfluss nach Reanimationen aufrecht gehalten wird (White et al., 1983) und dass Magnesium Vasospasmen vermindert (Murakawa et al., 1988). Hunde, die vor einer elektrischen ventrikulären Defibrillation Magnesium erhielten, zeigten schneller wieder eine spontane kardiovaskuläre Zirkulation (McDaniel et al., 1998).

Durch die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskulären Endplatte und einem damit verminderten Kalziumeinstrom vermindert Magnesium Bronchospasmen und führt zu einer Relaxation von Uteruskontraktionen (de Baaij et al., 2015). Magnesium führt bei schweren Asthmaanfällen bei Menschen zudem über die Hemmung von Kalziumkanälen zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien und vermindert die Freisetzung von Histamin, Entzündungsmediatoren und freien Radikalen (Rowe und Camargo, 2008). Beim Hund konnte ein positiver Effekt von Magnesium auf die Bronchokonstriktion und pulmonale

Hypertension gezeigt werden (Hirota et al., 1999; Yoshioka et al., 2001). Magnesiumsulfat stellt zudem eine mögliche zusätzliche Therapie bei Tetanus bei Hund und Mensch dar (Lipman et al., 1987, Simmonds et al., 2011).

Bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose kann eine adjuvante Magnesiumtherapie zu einer schnelleren Korrektur der Elektrolytimbalancen führen. Zudem finden sich in der Humanmedizin Hinweise, dass Magnesium die Insulinsensitivität verbessert (Orchard, 1999; Rodríguez-Morán und Guerrero-Romero, 2003).

Magnesium wird ein positiver analgetischer Effekt nachgesagt. Der Einsatz von Magnesium in der Analgesie führt zu einer Reduktion der verwendeten Analgetika (Anagnostou et al., 2008; Ryu et al., 2008; Ouerghi et al., 2011; DeRossi et al., 2012). Es wird ihm zudem eine antikoagulatorische Wirkung durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation und Fibrinogenbindung zugeschrieben (Gries et al., 1999; Ruttman et al., 2007). Magnesium hat einen neuroprotektiven Effekt bei Hirn-Traumata in der Humanmedizin und senkt signifikant die Mortalität (Dhandapani et al., 2008; Meloni et al., 2009). Weiterhin konnte eine antiinflammatorische Wirkung nachgewiesen werden (Lee et al., 2011).

### **2.3.2 Hypermagnesiämie**

Eine Hypermagnesiämie findet sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin deutlich seltener als eine Hypomagnesiämie. Dementsprechend finden sich auch weniger Veröffentlichungen, die sich der Hypermagnesiämie widmen.

Der Anteil an humanmedizinischen Patienten mit erhöhtem tMg schwankt je nach Studie zwischen ca. 5% und 14% (Reinhart und Desbiens, 1985; Chernow et al., 1989; Whang, 1990; Escuela et al., 2005; Limaye et al., 2011; Zafar et al., 2014). Eine Hypermagnesiämie des iMg findet sich je nach Studie bei ca. 14% bis 24% der Patienten (Soliman et al., 2003; Escuela et al., 2005). Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Hypermagnesiämie des iMg entwickelten, eine höhere Mortalität aufwiesen. Es fand sich nur eine moderate Korrelation zwischen den tMg und iMg Konzentrationen (Escuela et al., 2005).

In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich nur ganz vereinzelte Studien, die sich mit der Hypermagnesiämie auseinandersetzen. In einer Studie von Martin et al. (1994) zeigten

13% der Hunde auf Intensivstation eine Hypermagnesiämie des tMg. Sie wiesen dabei eine 2,6-fach erhöhte Mortalität gegenüber Tieren mit Normomagnesiämie auf. Ähnliche Ergebnisse wurden in einem Poster-Abstract aus dem Jahr 2012 dokumentiert (Jeffery, 2012). Bei Katzen auf Intensivstation lag die Prävalenz einer Hypermagnesiämie bei 14-18% (Toll et al., 2002). Zum jetzigen Zeitpunkt findet sich keine Studie, die eine Prävalenz einer Hypermagnesiämie des ionisierten Magnesiums bei Hund und Katze angibt.

#### 2.3.2.1 Ursachen der Hypermagnesiämie

Als häufigste Ursache für eine Hypermagnesiämie wird in der Literatur eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate angenommen (Cortés und Moses, 2007). Gründe dafür sind eine Nierenerkrankung im Endstadium, Patienten an der Dialyse oder akutes Nierenversagen (Swaminathan 2003). In der Humanmedizin wird eine Prävalenz von 73% für eine beeinträchtigte Nierenfunktion bei Patienten mit Hypermagnesiämien des tMg angegeben (Crook, 1999). Bei chronischen Nierenerkrankungen des Menschen wird in der Regel die Serummagnesiumkonzentration bis zu einem Abfall der GFR unter 30 ml/min durch eine erhöhte fraktionelle Ausscheidung konstant gehalten (Wacker und Parisi, 1968; Swaminathan 2003). Bei fortschreitender Nierenerkrankung kommt es dann im Folgenden zur Magnesiumretention (Topf und Murray, 2003). In veterinärmedizinischen Studien wurden vor allem renale und postrenale Azotämien in Zusammenhang mit einer Hypermagnesiämie des tMg bei Hund und Katze dokumentiert (Martin et al., 1994; Toll et al., 2002; Jeffery, 2012). Hunde mit Nierenerkrankungen hatten bei Martin et al. (1994) im Vergleich zu anderen Erkrankungen die höchsten medianen Magnesiumwerte. Da es in der humanmedizinischen Literatur aufgrund verminderter Albuminkonzentrationen teilweise zu falsch niedrigen tMg-Messungen kam (Saha et al., 1998b), birgt in den Augen vieler Autoren die Messung des iMg gewisse Vorteile gegenüber der Messung von tMg bei Patienten mit Nierenerkrankungen (Sanders et al., 1999).

Zudem finden sich häufig Fallberichte zu Hypermagnesiämien aufgrund iatrogen parenteraler Überdosierung sowie oraler Gabe von Antazida und magnesiumhaltigen Abführmitteln und Durchführung magnesiumhaltiger Einläufe (Castelbaum et al., 1989; Spital und Greenwell, 1991; Lameris et al., 2012; Khairi et al., 2014). Jackson et al. veröffentlichten 2004 zwei Fallberichte einer iatrogenen Hypermagnesiämie des iMg bei einer Katze und einem Hund. Aufgrund fehlerhaft kalkulierter Dosierungen kam es zu einer übermäßigen Infusion magnesiumhaltiger Lösungen und im Folgenden zu symptomatischen

Hypermagnesiämien des iMg, die jedoch ohne weitere Komplikationen erfolgreich therapiert werden konnten. Auch in der humanmedizinischen Literatur wird von symptomatischen, durch die parenterale Gabe von Magnesium induzierten Hypermagnesiämien berichtet. In der Regel zeigen sie bei physiologischer Nierenfunktion ein gutes „outcome“ (Cruikshank et al., 1979; Rizzo et al., 1993; Morisaki et al., 2000). In der Humanmedizin wird zudem davon ausgegangen, dass gleichzeitig vorliegende Darmerkrankungen der Patienten (wie Ulzera, Gastritis, Colitis, Darmperforationen, massive Magendehnungen) die Magnesiumabsorption verstärken können (Clark und Brown, 1992; Khairi et al., 2014). Entsprechende Fallberichte sind auch bei Rindern und Pferden dokumentiert (Kasari et al., 1990; Henninger und Horst, 1997).

Auch endokrinologische Störungen können mit einer Hypermagnesiämie assoziiert sein. In einer Studie hatten 36% der Hunde mit Hypoadrenokortizismus eine Hypermagnesiämie des iMg. Die Konzentration des iMg zeigte dabei keine signifikante Korrelation zum venösen pH-Wert oder der Serum-Kreatininkonzentration (Adler et al., 2007). Zudem konnte bei Hunden eine erhöhte Plasma iMg Konzentration beim Vorliegen einer diabetischen Ketoazidose detektiert werden (Fincham et al., 2004; Hume et al., 2006). Bei Hunden und Katzen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus infolge einer chronischen Niereninsuffizienz wiesen etwa 20% der Hunde (n = 2112) und 9% der Katzen (n = 1491) ein erhöhtes iMg auf (Schenck, 2008a, 2008b). In der Humanmedizin ist zudem das Vorliegen einer Hypermagnesiämie in Zusammenhang mit einer Hypothyreose beschrieben (Stockham und Scott, 2008).

In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich zudem immer wieder Hinweise darauf, dass Hunde und Katzen mit thorakalen Prozessen wie beispielsweise Neoplasien, Perikardergüssen oder Pleuralergüssen, eine Hypermagnesiämie des tMg und iMg aufweisen (Toll et al., 2002; de Laforcade et al., 2005; Jeffery, 2012). In der Humanmedizin sind keine vergleichbaren Fallberichte dokumentiert. Die Ätiologie einer Hypermagnesiämie ist in diesem Zusammenhang zum jetzigen Zeitpunkt noch ungeklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. In einer retrospektiven Studie über Katzen mit splenostomischen Shunts, zeigten von den Tieren mit Hepatopathie und potentieller portaler Hypertension 70% ein erhöhtes Magnesium (Palerme et al., 2013). Auch hier ist die Pathogenese ungeklärt.

Eine geringgradige Hypermagnesiämie kann in der Humanmedizin zudem auch medikamentenassoziiert auftreten. So führt beispielsweise eine Lithiumintoxikation über eine verminderte renale Magnesiumausscheidung zu einer milden Hypermagnesiämie (Buckley, 2012). In der Literatur ist zudem beschrieben, dass Opiat-Agonisten über eine vermehrte ADH Freisetzung und einer damit erhöhten renalen Kalzium- und Magnesiumrückresorption zu milden, jedoch teilweise nicht signifikant erhöhten Magnesiumkonzentrationen bei Hunden beitragen können (Brainard et al., 2007). Auch die Gabe von Desmopressin, Vasopressin und Vincristin geht mit erhöhten ADH-Spiegeln einher (Plumb, 2015), so dass hier ebenfalls eine geringgradige, wenn auch klinisch nicht relevante, Hypermagnesiämie möglich erscheint. Zusätzlich können ACE-Hemmer und Spironolacton zu einer milden Hypermagnesiämie bei Hunden beitragen. ACE-Hemmer verhindern die Bildung von Angiotensin-II und führen so zu einer verminderten Aldosteronsekretion; Spironolacton stellt einen Aldosteron-Antagonisten dar (Thomason et al., 2007; Plumb, 2015). Ähnliche Angaben finden sich zu Heparin und Trilostan, die mit verminderten Aldosteronspiegeln assoziiert sind. Während Heparin die Aldosteronsynthese vermindert, stellt Trilostan einen kompetitiven Inhibitor der 3-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase dar und führt somit zu einer verminderten Synthese von Cortisol, Aldosteron und Androgenen (Plumb, 2015).

In der Humanmedizin sind teilweise beim Vorliegen eines Gewebeuntergangs erhöhte Magnesiumkonzentrationen von iMg und tMg beschrieben (Chernow et al., 1989; Soliman et al., 2003). Es wird angenommen, dass eine Magnesiumfreisetzung nach Zellschädigung bzw. Zelltod eine Hypermagnesiämie bedingt (Escuela et al., 2005). Bei Pferden ist ferner eine Hypermagnesiämie in Zusammenhang mit schweren zellulären Schäden dokumentiert. Hierzu zählen die Rhabdomyolyse, das Tumorlyse-Syndrom, die Hämolyse und schwere Septikämien (Garcia-Lopez et al., 2001; Stewart, 2011). In der Literatur findet sich die Angabe, dass eine in vitro oder in vivo Hämolyse zu einer Hypermagnesiämie des tMg führen kann, da die tMg Konzentration in den Erythrozyten fast dreimal so hoch ist wie im Plasma (Wu, 2006; Stockham und Scott, 2008; Thomas, 2012).

Bei Rindern ist eine transiente Hypermagnesiämie des iMg und tMg in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Gebärpause (Milchfieber) beschrieben. Sie kann bei Muttertieren postpartum auftreten und wird durch eine Hypokalzämie verursacht. Es wird vermutet, dass es hierbei durch ein erhöhtes PTH zu einer verstärkten renalen Magnesiumrückresorption sowie

zu einer Magnesiumfreisetzung aus dem Knochen kommt (Riond et al., 1995; Stockham und Scott, 2008).

In der Humanmedizin sind weitere Ursachen für eine Hypermagnesiämie bekannt, die in der Tiermedizin bisher nicht beschrieben sind. So finden sich Fallberichte von Menschen, die eine Hypermagnesiämie aufwiesen, nachdem sie beinahe im Toten Meer ertrunken sind (Oren et al., 1987; Saidel-Odes und Almog, 2003). Weiterhin wird von milden Hypermagnesiämien in Zusammenhang mit der familiären hypokalzurischen Hyperkalzämie (Kristiansen et al., 1985; Pollak et al., 1993; Mrgan et al., 2014) und dem Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) (Swaminathan, 2003; Felsenfeld und Levine, 2006) berichtet.

#### 2.3.2.2 Klinische Symptomatik der Hypermagnesiämie

Das klinische Bild einer Hypermagnesiämie ist insbesondere von kardiovaskulären Symptomen geprägt. Diese kommen jedoch in der Regel erst bei stark erhöhten Magnesiumkonzentrationen zum Vorschein und sind bei milden Hypermagnesiämien noch nicht ersichtlich (Swaminathan, 2003; Cortés und Moses, 2007). Initial äußert sich eine Hypermagnesiämie beim Hund durch eine erhöhte Herzfrequenz mit einem beginnenden systemischen Abfall des Gefäßwiderstandes und einem erhöhten Herzzeitvolumen. Mit steigenden Magnesiumspiegeln nehmen die kardiovaskulären Symptome zu. Es kommt zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks und zu einer verzögerten Erregungsweiterleitung im Herzen, die bis hin zu Kammerflimmern, Asystolien und zum Tod führen können (Nakaigawa et al., 1997; Nakayama et al., 1999).

Zudem können neuromuskuläre Symptome auftreten. Eine Hypermagnesiämie führt dabei über eine Hemmung der kalziumabhängigen Acetylcholinfreisetzung an der präsynaptischen Membran zu einer Hemmung der neuromuskulären Reizweiterleitung (Qureshi und Melonakos, 1996; Swaminathan, 2003; Cortés und Moses, 2007). Der Verlust tiefer Sehnenreflexe stellt eines der ersten Symptome einer Hypermagnesiämie dar. Im weiteren Verlauf kann sich eine Muskelschwäche mit schlaffer Paralyse bis hin zur Atemdepression aufgrund der Schwäche der Atemmuskulatur entwickeln (Castelbaum et al., 1989; Clark und Brown, 1992; Rizzo et al., 1993). Zudem ist eine Paralyse der glatten Muskulatur beschrieben, in deren Folge es zu einem Ileus kommen kann (Weber, 1989; Razavi und Somers, 2000). Es wird in der humanmedizinischen Literatur weiterhin von Schwäche,

mentaler Depression sowie Hautrötungen berichtet (Cortés und Moses, 2007; DiBartola, 2012).

Diätetische Magnesiumkonzentrationen waren in den 80er und 90er Jahren als potenzieller Risikofaktor für Struvitrolithiasis bei der Katze von großem Interesse in der tiermedizinischen Forschung (Rich und Fabricant, 1969). Da sich in den darauffolgenden Jahren jedoch zahlreiche andere Risikofaktoren für die Bildung der Steine herausstellten, wird Magnesium in der Nahrung mittlerweile als unbedenklich eingestuft (Buffington et al., 1994; Lekcharoensuk et al., 2001; DiBartola, 2012).

Elektrolytstörungen, wie sie im Zusammenhang mit einer Hypomagnesiämie zu finden sind, wurden in Fällen einer Hypermagnesiämien sehr viel seltener beschrieben. In der humanmedizinischen Literatur sind wenige, mit Hypermagnesiämien assoziierte, milde und asymptomatische Hypokalzämien dokumentiert (Cruikshank et al., 1979; Clark und Brown, 1992). Es wird dabei angenommen, dass die Hypokalzämie, durch den suppressiven Effekt von Magnesium auf die PTH-Sekretion bedingt ist (Cholst et al., 1984). In vereinzelt Studien fand sich interessanterweise jedoch teilweise auch eine Erhöhung der PTH-Konzentration bei Hypermagnesiämien (Cruikshank et al., 1979). In einigen Studien wird zudem von einer mit der Hypermagnesiämie assoziierten Hyperkaliämie berichtet (Gren und Woolf, 1989; Eshleman und Shaw, 1990; Spital und Greenwell, 1991; Clark und Brown, 1992). In der Veterinärmedizin finden sich nahezu keine Daten zu mit Hypermagnesiämien assoziierten Elektrolytstörungen.

#### 2.3.2.3 Behandlung der Hypermagnesiämie

Bei einer Hypermagnesiämie infolge einer Magnesiumsupplementation sollte diese sofort abgebrochen werden. Ob eine Behandlung der Hypermagnesiämie notwendig ist, sollte anhand der klinischen Symptomatik, dem gemessenen Blutdruck, EKG-Veränderungen und der Höhe des gemessenen ionisierten Magnesiums entschieden werden. Patienten, die schwere neuromuskuläre Symptome, wie beispielsweise eine Atemdepression, aufweisen, bedürfen gegebenenfalls einer Intubation mit mechanischer Beatmung (DiBartola, 2012).

Die renale Magnesiumausscheidung kann durch eine gesteigerte Diurese mittels Gabe einer magnesiumfreien Infusionslösung wie NaCl-Lösung oder Ringer-Laktat gefördert werden. Mannitol und andere osmotisch wirksame Substanzen erhöhen die renale

Magnesiumausscheidung (Swaminathan, 2003). Die Gabe von Schleifendiuretika senkt zudem die tubuläre Rückresorption von Magnesium im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife (DiBartola, 2012). Da es hierbei ebenfalls zu einer Hypokaliämie kommen kann, ist eine wiederholte Kontrolle der Elektrolytkonzentrationen anzuraten (Cortés und Moses, 2007). In der Regel korrigiert sich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Hypermagnesiämie relativ schnell. Bei Patienten mit schwerer renaler Dysfunktion kann jedoch eine Peritoneal- oder Hämodialyse mit magnesiumfreien Dialysat notwendig werden (Porath et al., 1989; Topf und Murray, 2003; Cunningham et al., 2012).

Bei schwerwiegender neuromuskulärer oder kardiovaskulärer Symptomatik ist zudem die Gabe von Kalziumgluconat indiziert. Kalzium antagonisiert Magnesium an der neuromuskulären Endplatte. Cortés et al. empfehlen eine Dosis von 50 bis 150 mg/kg einer auf 50% verdünnten Kalziumgluconat-NaCl-Lösung, die als langsamer Bolus über 10 bis 20 Minuten intravenös gegeben wird. Bei anhaltender Symptomatik kann der Bolus wiederholt werden oder eine kontinuierliche Infusion von 10-15 mg/kg/Stunde gewählt werden. Es wird zudem ein EKG-Monitoring während der Kalziumgluconat-Gabe angeraten (Martin, 1998; Cortés und Moses, 2007). In der Literatur findet sich hinsichtlich der fallbezogenen Behandlung einer Hypermagnesiämie beim Hund lediglich die Veröffentlichung von Jackson und Drobatz (2004). In beiden beschriebenen Fällen erfolgte die intravenöse Gabe von Natriumchlorid-Infusionen sowie von Kalziumgluconat. Innerhalb von 24 Stunden normalisierten sich sowohl das klinische Bild als auch die Serummagnesiumkonzentrationen des iMg. Beide Tiere konnten ohne weitere Komplikationen in die häusliche Pflege entlassen werden.

Weiterhin kann der hemmende Effekt von Magnesium an der neuromuskulären Endplatte zusätzlich durch die Gabe von Cholinesterase-Inhibitoren antagonisiert werden (Cortés und Moses, 2007). Die gleichzeitige Gabe von Insulin und Glucose kann zusätzlich die Aufnahme von Magnesium in die Zelle fördern (Swaminathan, 2003).



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienplan

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Prävalenz einer Hypermagnesiämie des iMg beim Hund zu bestimmen. In die Arbeit gingen dabei Daten gesunder und kranker Hunde ein. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Referenzwerte für iMg beim Hund anhand gesunder Hunde im Zeitraum von 28. April 2009 bis 31. Dezember 2013 erstellt. Um aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich einer Erhöhung des iMg zu erhalten, wurde die obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls des oberen Referenzwertes als Cut-off Wert (Testtrennwert) gewählt. Im nächsten Schritt erfolgte die Auswahl der Patienten anhand des festgelegten Cut-off Wertes und eine Auswertung der Patienten betreffenden Daten. Alle die Patienten betreffenden Daten wurden den Krankenakten im Patientenverwaltungsprogramm easyVET der Klinik für Kleintiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität entnommen.

Unter Berücksichtigung der Literatur sowie Physiologie des Magnesiumstoffwechsels erfolgte eine Zuordnung der Patienten entsprechend der Ätiologie der Erhöhung des iMg in folgende sieben Gruppen: Azotämie (prärenal/renal/postrenal), iatrogen/medikamentenassoziiert, Hinweise auf gesteigerte gastrointestinale Resorption, endokrinologische Störungen, Gewebeuntergang, thorakale Prozesse (Thoraxerguss/Thorakale Masse/Perikarderguss), Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt. Einige Patienten konnten mehreren Gruppen gleichzeitig zugeordnet werden. Um eine möglichst gut erfassbare Struktur zu erhalten, wurden die Patienten daher jeweils primär der Gruppe zugeordnet, die aufgrund der erhobenen Daten am wahrscheinlichsten für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums verantwortlich war.

Es erfolgte zusätzlich die Analyse einer gleichzeitig vorliegenden Hypo- sowie Hyperkalzämie aufgrund des eng mit dem Kalziumstoffwechsel assoziierten Magnesiumstoffwechsels. Patienten der Gruppe Azotämie – renal wurden zudem hinsichtlich des Vorliegens einer gleichzeitigen Anurie/Oligurie sowie einer Hyperkaliämie untersucht, um den Schweregrad der Erkrankung zu analysieren. Anschließend wurde eine Auswertung des Vorstellungsgrundes der Tiere und der bei Vorstellung dokumentierten Symptome vorgenommen. Hinsichtlich der Relevanz als prognostischem Faktor einer Erhöhung des iMg beim Hund wurde sowohl das Vorliegen einer Hospitalisierung als auch das Überleben bzw.

Tod des jeweiligen Tieres bis zu drei Monate nach Entlassung ausgewertet. Im nächsten Schritt erfolgte die Korrelation des erhöhten iMg mit dem entsprechend gemessenen tMg der einzelnen Patienten und die Analyse hinsichtlich einer Geschlechtsprädisposition. Zuletzt wurde ein Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Höhe des gemessenen iMg durchgeführt, um gegebenenfalls aufgrund der Höhe des iMg eine Aussage über die vorliegende Erkrankung machen zu können.

## **3.2 Datenerhebung, Probengewinnung und Probenmessung**

Alle die Referenzwert- und Studienpopulation betreffenden Daten wurden dem Laborprogramm Lab-Manager (Fa. Ingwis, Lich) des Zentrallabors und den Krankenakten im Patientenverwaltungsprogramm easyVET (easy VET, IFS Informationssysteme GmbH, Hannover) der Klinik für Kleintiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität entnommen.

### **3.2.1 Probenentnahme und Probenaufbewahrung**

Die Blutprobenentnahme erfolgte bei allen Patienten durch Venenpunktion mit einer sterilen Einwegkanüle, aus einem sterilen peripheren oder einem sterilen zentralen Venenkatheter. Das Blut gelangte freilaufend in 1,3 ml oder 600 µl fassende Kalium-EDTA-antikoagulierende Röhrchen, Lithium-Heparin Röhrchen und 1,5 ml fassende SafeSeal Röhrchen, bzw. 600 µl fassende Multivetten oder 2 ml fassende Mikroröhrchen für Serum (Firma Sarstedt, Nümbrecht). Die Messung der Blutparameter erfolgte im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU Gießen. Wurden die Proben nach Laborannahmeschluss gewonnen, so wurden die Proben in einem Kühlschrank bei +4°C gelagert. Urin wurde spontan, durch ultraschallgestützte transdermale Blasenpunktion (Zystozentese) oder aus einem Harnkatheter entnommen und innerhalb von einer Stunde nach Gewinnung im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU oder durch den behandelten Tierarzt untersucht. Alle im Zentrallabor erfassten Laborparameter eines Patienten wurden elektronisch gespeichert und konnten tabellarisch in eine Microsoft Excel®-Tabelle (Microsoft Corporation, Microsoft Office 2003) übertragen werden.

### **3.2.2 Probenmessung iMg und iCa**

Die Messung des ionisierten Magnesiums sowie des ionisierten Kalziums wurde mit dem NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer der Firma Nova Biomedical (Waltham MA, USA/

Rödermark, Deutschland) durchgeführt. Das Gerät arbeitet mittels ionenselektiver Elektrode und einer 2-Punkt-Kalibrierung mit Kalzium- und Magnesiumlösungen. Für die Messung wird ein Probenvolumen von 180 µl benötigt. Der Messzyklus beträgt 55 Sekunden. Es erfolgt eine automatische Korrektur der Kalziuminterferenz mittels eines Algorithmus (Nova Biomedical, 1993). Die Probenmessung erfolgte aus gut gemischtem heparinisierem Vollblut. Das Ergebnis der Messung wurde nach ca. 60 Sekunden automatisch ausgedruckt und in das Laborprogramm LabManager übertragen. Die Freigabe der Messungen erfolgte durch einen klinischen Pathologen.

Die normalen und die abnormalen Kontrollen für alle Parameter wurden jeweils täglich mit vom Hersteller bezogenen Materialien vor Arbeitsbeginn gemessen. Die Ergebnisse wurden auf dem Bildschirm angezeigt, ausgedruckt und in das laborinterne Qualitätsprogramm „Quasi“ (Fa. Ingwis, Lich) übertragen. Eine Zwei-Punkt-Kalibration wurde alle zwei Stunden vollautomatisch durchgeführt. Nach jeder Analyse erfolgt eine Ein-Punkt-Kalibration.

### 3.2.3 Probenmessung Blutchemie, Hämatologie und Urin

Die Messung der klinisch-chemischen Parameter erfolgte photometrisch mit dem Pentra C 400, ein klinisch-chemischer Analyzer der ABX-Horiba-Gruppe (Kyoto, Japan). Die Probenmessung erfolgte aus Heparinplasma. Die Bestimmung hämatologischer Parameter wurde mit dem ADVIA 2120 der Firma Siemens Healthcare Diagnostics durchgeführt. Das Gerät arbeitet mittels Durchflusszytometrie (Zellen) und Transmissionsmessung (Hämoglobin). Die Proben wurden aus EDTA-antikoaguliertem Vollblut gemessen.

Die Urinuntersuchung setzte sich aus einer Harnanalyse mittels Clinitek-Teststreifen (Siemens AG Healthcare, Erlangen) oder Combur-Teststreifen (Roche, Basel, Schweiz), der Bestimmung des spezifischen Gewichts sowie der Herstellung und Untersuchung eines Urinsediments aus frischem Zystozentese-, Spontan- oder Katheterharn zusammen. Die Ergebnisse wurden manuell in die Programme LabManager bzw. easyVET eingegeben.

Die Bestimmung der Blutgasanalyse erfolgte aus frisch entnommenem heparinisierten Vollblut am Roche Omni S 6 (Roche, Basel, Schweiz) mittels ionenselektiver Elektroden. Die Ergebnisse wurden automatisch in easyVet übertragen oder ausgedruckt und von den behandelnden Tierärzten in das Programm easyVet bei dem betreffenden Patienten eingescannt. Es erfolgten sowohl laborinterne als auch externe Qualitätskontrollen.

### 3.3 Methodenvalidierung

#### 3.3.1 Wiederholbarkeit und Akzeptabilität der iMg und tMg Messung

Die Wiederholbarkeit (Präzision innerhalb einer Messreihe) wurde nach dem VK (Variationskoeffizienten) bewertet. Hierzu wurden drei Proben mit niedriger (unter Referenzbereich gelegener), mittlerer (im Referenzbereich gelegener) und hoher (über Referenzbereich gelegener) Konzentration von iMg 10 Mal und von tMg 20 Mal hintereinander entsprechend der ASVCP Quality Assurance Guidelines (Flatland et al., 2010) gemessen. Es wurden der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient errechnet.

Die Akzeptabilität der Wiederholbarkeitsmessungen des iMg wurde anhand des Total allowable Errors ( $TE_a$ ) gemäß des Westgard-Regelwerks bewertet (Westgard und Barry, 2008). Die Standardabweichungen der drei Proben durfte dabei jeweils  $\frac{1}{4}$  des  $TE_a$  nicht überschreiten. In den ASVCP (American Society for Veterinary Clinical Pathology) Guidelines Allowable Total Error wird ein  $TE_a$  von 15 % als wünschenswert, ein  $TE_a$  von 20 % als akzeptabel für Magnesium in der Veterinärmedizin angegeben (Harr et al., 2013).

### 3.4 Referenzwerte

#### 3.4.1 Einschlusskriterien Referenzwertpopulation

Zur Erstellung von Referenzwerten wurden retrospektiv die Daten von Blutproben analysiert, die von Hunden stammten, die für eine Blutspende in Zusammenhang mit dem Spendenprogramm der Klinik für Kleintiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU Gießen im Zeitraum von 28. April 2009 bis 31. Dezember 2013 vorstellig wurden. Hierzu wurden die durch die Klinik für Kleintiere geführten Listen von Besitzern herangezogen, welche ihren Hund für eine Blutspende bereits zur Verfügung gestellt hatten. Im Rahmen der Blutspende erhielt jedes Tier eine vollständige klinische, eine hämatologische und eine klinisch-chemische Untersuchung. Die Messung der Blutparameter erfolgte im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU.

Zur Erstellung der Referenzwerte wurden die von jedem „Blutspender“ zeitlich am kürzesten zurückliegende Hämatologie und klinische Chemie herangezogen. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Hunde, die in der durch Tierärzte der Kleintierklinik durchgeführten klinischen Untersuchung, sowie der hämatologischen und der klinisch-chemischen

Untersuchung ohne Beanstandung des Gesundheitszustandes blieben. Die von dem jeweiligen Blutspender vorhandenen Laborparameter wurden aus dem laborinternen Programm LabManager exportiert und lagen in einer Microsoft Excel®-Tabelle (Microsoft Corporation, Microsoft Office Home and Student 2010) vor. Diese umfasste sowohl die Messung des ionisierten Magnesiums des Blutspenders sowie Hämatologie und klinische Chemie. Anhand der vorliegenden Daten wurde eine Beschreibung der Population hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rasse sowie Abteilung (KTI=Klinik für Kleintier Innere Medizin, KTC=Klinik für Kleintiere Chirurgie), in welcher der Blutspender aufgenommen wurde, vorgenommen.

#### 3.4.2 Erstellung Referenzwert

Der Referenzwert wurden mit dem „Reference Value Advisor Version 2.1“ für Microsoft Excel ermittelt und für die Population der Blutspender angegeben.

#### 3.4.3 Erstellung Cut-Off Wert

Für den Einschluss in die Studie wurde die im Rahmen der Referenzwertbestimmung ermittelte obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls des oberen Referenzwertes für iMg als Cut-off Wert gewählt.

### 3.5 Hypermagnesiämie

#### 3.5.1 Einschlusskriterien Studienpopulation und Datenverarbeitung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von Hunden analysiert die im Zeitraum vom 28. April 2009 bis 31. Dezember 2013 in der Klinik für Kleintiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen als Patienten vorstellig wurden.

Einschlusskriterium für die Studie war, dass die Tiere mindestens einmalig ein gemessenes ionisiertes Magnesium über dem Cut-off Wert während der Studienzeit aufwiesen. Die erstmalige Messung des ionisierten Magnesiums, bei der der Wert über dem Cut-off Wert lag, wurde herangezogen, nachfolgende Messungen blieben unberücksichtigt. Ein Patient durfte somit lediglich einmalig in die Studie aufgenommen werden. Weiteres Einschlusskriterien war ein im Patientendokumentationsprogramm easyVET vorhandener minimal verfügbarer Datensatz, um eine adäquate Auswertung der Daten gewährleisten zu können.

Die von den Patienten vorhandenen Laborparameter wurden aus dem laborinternen Programm LabManager exportiert und lagen in einer Microsoft Excel®-Tabelle (Microsoft Corporation, Microsoft Office Home and Student 2010) vor. Diese umfasste sowohl die Messung des ionisierten Magnesiums der Patienten, sowie Hämatologie und klinische Chemie falls zum jeweiligen Zeitpunkt vorhanden. Anhand der vorliegenden Daten erfolgte eine Beschreibung der Population hinsichtlich Alter, Geschlecht, Kastrationsstatus, Rasse sowie Abteilung (KTI, KTC), in der der Patient aufgenommen wurde.

Es wurde zudem ein Auswertungsbogen in Form einer weiteren Microsoft Excel®-Tabelle erstellt. Zur Auswertung wurden die im Verwaltungsprogramm easyVET vorhandenen Informationen herangezogen. Einzelne Angaben zu den Patienten in den entsprechenden easyVET-Akten mussten für die Auswertung zusammengefasst, bearbeitet oder definiert werden. Für einzelne Auswertungspunkte wurde ein Zahlenschlüssel erstellt. Ausgewertet wurden Vorstellungsgrund, aktuelle Medikamente (Vorbehandlung), Mattigkeit/Leistungsschwäche, Muskelschwäche/Krämpfe, Herzrhythmusstörungen, Herzerkrankung, Atmung, Futteraufnahme, Kotabsatz, Erbrechen, Urinabsatz, Wasseraufnahme, Dehydratation, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, Stationär/ambulant, Überleben/Gestorben/Euthanasie, Entlassung, Urin Analyse (Urinquelle, Spezifische Gewicht, Urin pH, Protein, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin, Blut, UPC, Urinkultur). Die Auswertung in tabellarischer Form und der Zahlenschlüssel für die einzelnen Auswertungspunkte finden sich im Anhang auf der beiliegenden CD.

### 3.5.2 Verteilung der Studienpopulation in Ätiologiegruppen

Alle Patienten wurden entsprechend der Ätiologie der Erhöhung des ionisierten Magnesiums einer von sieben Gruppen zugordnet: *Azotämie, iatrogen/medikamentenassoziiert, Hinweise auf gesteigerte gastrointestinale Resorption, endokrinologische Störungen, Gewebeuntergang, thorakale Prozesse (Thoraxerguss/Thorakale Masse/Perikarderguss), Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt*. Einige Patienten konnten mehreren Gruppen gleichzeitig zugeordnet werden. Um eine möglichst gut erfassbare Struktur zu erhalten, wurden die Patienten daher jeweils primär der Gruppe zugeordnet, die aufgrund der erhobenen Daten am wahrscheinlichsten für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums verantwortlich war. Wurde ein Patient weiteren Gruppen zugeordnet, so wurde dies ebenfalls dokumentiert.

Die Gruppen *Azotämie*, *iatrogen/medikamentenassoziiert*, *endokrinologische Störungen* und *Gewebeuntergang* konnten in weitere Unterkategorien aufgeteilt werden. Die Gruppe *Azotämie* wurde in die Unterkategorien *prärenal*, *renal* und *postrenal* unterteilt. Hunde die keiner dieser Unterkategorien eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden nicht weiter klassifiziert. Die Unterkategorie *Azotämie-renal* konnte wiederum in drei weitere Subkategorien aufgeschlüsselt werden: *akut*, *akut auf chronisch* und *chronisch*. Hunde die keiner dieser Subkategorien eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden nicht weiter klassifiziert. Die Unterkategorie *prärenal* konnte in die zwei Subkategorien *singuläre Harnstoff-Erhöhung* und *Dehydratation* unterteilt werden. In die Subkategorie *Dehydratation* fielen auch die Patienten, die keine Azotämie aufwiesen, aufgrund der Befunde der klinischen Untersuchung und der vorliegenden Laborparameter jedoch eine Dehydratation vorlag. Patienten der Gruppe *Azotämie-renal* wurden zudem hinsichtlich eines gleichzeitigen Vorliegens einer *Anurie/Oligurie* sowie einer *Hyperkaliämie* analysiert.

Die Einteilung in die Gruppe *iatrogen/medikamentenassoziiert* basierte auf der Dokumentation der Pharmazeutika, die bis zum Zeitpunkt der Messung des ionisierten Magnesium-Wertes ab dem Cut-off Wert in jüngster Vergangenheit dem Tier verabreicht wurden. Es wurden aufgrund der verfügbaren Literatur folgende Medikamente für eine Erhöhung des iMg berücksichtigt: *Magnesiumsubstitution (Magnesium, Inzolen infantibus i.v.)*, *Vincristin*, *Desmopressinacetat*, *magnesiumhaltige Klistiere*, *ACE-Hemmer*, *Heparin*, *Clexane*, *Spirolacton*, *Opiatagonisten (Morphin, Levomethadon, Fentanyl, Codein, Ketamin)*.

Die Gruppe *endokrinologische Störungen* wurde in die Unterkategorien *Hypoadrenokortizismus* und *Diabetische Ketoazidose* unterteilt. Fanden sich in der Gruppe *Gewebeuntergang* Anzeichen für eine *Hämolyse*, *Blutabbau*, *Schock* oder *Sepsis* so wurden diese vermerkt. Es erfolgte zusätzlich die Analyse einer gleichzeitig vorliegenden Hypo- sowie Hyperkalzämie aufgrund des eng mit dem Kalziumstoffwechsel assoziierten Magnesiumstoffwechsels.

Die Zuordnung zu einer oder mehreren Gruppen geschah auf Grundlage der erhobenen Daten. Die Analyse einer Hyperkaliämie, Hypo- und Hyperkalzämie erfolgte unter Berücksichtigung der im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU erstellten Referenzbereiche für die einzelnen Parameter (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Referenzbereiche der Parameter Kalium und ionisiertes Kalzium beim Hund  
(Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU)*

	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
Kalium	3,35 mmol/l	4,37 mmol/l
Ionisiertes Kalzium	1,23 mmol/l	1,43 mmol/l

Die Befunddokumentation fand tabellarisch in der zuvor genannten Auswertungstabelle statt. Diese wurde um die Spalten „Ätiologie Hypermagnesiämie“, „Unterkategorie“ und „Subkategorie“ ergänzt.

### 3.5.3 Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Ätiologiegruppen

Anhand der tabellarisch erhobenen Daten erfolgte die Auswertung der Patienten hinsichtlich der vorhandenen Symptome. Die Ätiologiegruppen wurden hierbei einzeln betrachtet. Die Unterkategorien der Gruppen Azotämie (prärenal, renal akut, renal akut auf chronisch, renal chronisch und postrenal) und Endokrinologie (Hypoadrenokortizismus und Diabetische Ketoazidose) wurden in einem nächsten Schritt differenziert voneinander betrachtet.

Es erfolgte die Auswertung der unspezifischen Symptome *Schwäche/Lethargie*, *Gewichtsverlust* und *Tremor/Krämpfe* sowie der gastrointestinalen Symptome *Anorexie*, *Erbrechen*, *Durchfall*, *Meläna* und *Hämatochezie*. Zudem wurden respiratorische Symptome (*Dyspnoe* und *Husten*), das Vorhandensein von Harnabsatzbeschwerden (*Anurie/Oligurie*, *Polyurie*, *Pollakisurie*, *Hämaturie* und *Strangurie*) sowie die Wasseraufnahme (*Vermindert*, *Polydipsie*) betrachtet. Anhand der Daten der klinischen Untersuchung sowie weiterführenden Untersuchungen erfolgte die Auswertung hinsichtlich Dehydratation, Herzrhythmusstörungen, und ob eine Herzerkrankung vorlag.

### 3.5.4 Hospitalisierung der Ätiologiegruppen

Anhand der erhobenen Daten „stationär/ambulant“ erfolgte die Auswertung über das Vorliegen eines stationären Aufenthalts. Die einzelnen Ätiologiegruppen wurden getrennt voneinander betrachtet. Zudem erfolgte eine Einzelbetrachtung der Unterkategorien der Gruppen *Azotämie (prärenal, renal akut, renal akut auf chronisch, renal chronisch* und

*postrenal*) und *endokrinologische Störungen* (*Hypoadrenokortizismus* und *Diabetische Ketoazidose*).

### 3.5.5 Entlassungsstatus/Überleben der Ätiologiegruppen

Die Patienten der einzelnen Ätiologiegruppen wurden anschließend anhand der tabellarisch erhobenen Daten hinsichtlich Entlassungsstatus sowie Überleben bzw. Tod des jeweiligen Tieres bis zu drei Monate nach Entlassung ausgewertet. Es wurde unterschieden zwischen *nach Entlassung überlebt*, *nach Entlassung unbekannter Fortgang*, *nach Entlassung gestorben* und *in Klinik gestorben*. Es erfolgte eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Ätiologiegruppen und der Unterkategorien der Gruppen *Azotämie* (*prärenal*, *renal akut*, *renal akut auf chronisch*, *renal chronisch* und *postrenal*) und *Endokrinologie* (*Hypoadrenokortizismus* und *Diabetische Ketoazidose*).

## 3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Programme GraphPad Prism Version 4 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) und mit Microsoft Excel®-Tabellen (Microsoft Corporation, Microsoft Office Home and Student 2010).

### 3.6.1 Korrelationen iMg und tMg

Um den Zusammenhang zwischen iMg und tMg im Bereich einer Hypermagnesiämie zu analysieren, wurde die Korrelation zwischen diesen Variablen bei den Patienten mit einem iMg ab dem gewählten Cut-off Wert errechnet. Da keine Normalverteilung der Daten vorlag und der Variationskoeffizient zwischen iMg und tMg stark variierte, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient gewählt und angegeben. Es besteht ein vollständig positiver linearer Zusammenhang zwischen iMg und tMg, wenn sich hierbei für den nach Spearman berechneten Korrelationskoeffizienten (Spearman's rank correlation coefficient „ $r_s$ “) ein Wert von 1 ergibt. Die Korrelation wurde wie folgt bewertet: ausgezeichnet für  $r_s=0,93-0,99$ ; gut für  $r_s=0,80-0,92$ ; moderat für  $r_s=0,59-0,79$  und unzureichend für  $<0,59$  (Bauer et al., 2012).

### 3.6.2 Geschlechtsprädisposition

Um eine mögliche Geschlechtsprädisposition für eine Hypermagnesiämie festzustellen, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Anhand dieses Tests kann verglichen werden ob die Geschlechtsverteilung in der Population der Hunde mit Hypermagnesiämie, der Verteilung der Geschlechter in der Klinikpopulation entspricht. Die Nullhypothese  $H_0$  nimmt an, dass der Anteil an weiblichen Tieren in der Gruppe „Hypermagnesiämie“ dem Anteil an weiblichen Tieren an der Gesamtpopulation entspricht. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  gewählt.

### 3.6.3 Gruppenvergleiche

Im Weiteren sollte ermittelt werden, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des iMg zwischen den einzelnen Ätiologiegruppen sowie zwischen den Azotämie-Untergruppen besteht. Für die Untersuchung der prognostischen Aussagekraft der Höhe des iMg wurde der Vergleich der iMg Konzentrationen in den Gruppen *nach Entlassung überlebt*, *nach Entlassung unbekannter Fortgang*, *nach Entlassung gestorben* und *in Klinik gestorben* herangezogen. In allen drei Fällen wurde identisch vorgegangen:

Die Überprüfung der Normalverteilung des ionisierten Magnesiums innerhalb der jeweiligen Gruppen erfolgte mittels Shapiro Wilk Test auf Normalverteilung (Normalverteilung, wenn  $p \geq 0,05$ ). Die Nullhypothese  $H_0$  nimmt an, dass eine Normalverteilung der Grundgesamtheit vorliegt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an mit der es sich um eine normalverteilte Grundgesamtheit handelt. Je kleiner der p-Wert, desto kleiner ist die Wahrscheinlichkeit. Ein p-Wert von 1 sagt aus, dass es sich mit 100 % Wahrscheinlichkeit um eine Normalverteilung handelt.

Beim Vorliegen normalverteilter Daten erfolgte eine univariante Analyse (one-way ANOVA). Lag keine Normalverteilung innerhalb der Gruppen vor, so erfolgte der Versuch, mittels logarithmischer Transformation eine Normalverteilung der Parameter zu erreichen. Waren die Daten kontinuierlich und nicht normalverteilt, so wurde zunächst der Kruskal-Wallis-Test für die Prüfung signifikanter Unterschiede bezüglich der Höhe des gemessenen iMg zwischen den Gruppen genutzt. Die Nullhypothese  $H_0$  nimmt an, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht. Für  $p \leq 0,05$  wird dabei das Ergebnis als signifikant angesehen.

Anschließend wurde der Dunn's multiple comparison post hoc test durchgeführt zum paarweisen Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander. Signifikanzniveau war  $p \leq 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Methodenvalidierung

#### 4.1.1 Wiederholbarkeit und Akzeptabilität der iMg und tMg Messung

Die Wiederholungsmessungen der drei Proben mit niedriger (unter Referenzbereich gelegener), mittlerer (im Referenzbereich gelegener) und hoher (über Referenzbereich gelegener) Konzentration von iMg sind in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt. Zudem finden sich jeweils der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung (StAbW) und der Variationskoeffizient (VK). Weiterhin werden der jeweilige wünschenswerte und akzeptable Total allowable Error ( $TE_a$ ) als auch der 0,25fache  $TE_a$  und die Akzeptabilität des Parameters iMg angegeben. Bei allen drei Konzentrationen konnte jeweils das strengste Kriterium erfüllt werden.

Die Wiederholungsmessungen der drei Proben mit niedriger (unter Referenzbereich gelegener), mittlerer (im Referenzbereich gelegener) und hoher (über Referenzbereich gelegener) Konzentration von tMg finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4. Auch hier wurde jeweils der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung (StAbW) und der Variationskoeffizient (VK) angegeben.

Tabelle 3: Wiederholbarkeiten und Akzeptabilität des iMg für niedrige, mittlere und hohe Konzentrationen am NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer (Nova Biomedical)

	iMg mmol/l niedrig	iMg mmol/l mittel	iMg mmol/l hoch
	0,29	0,64	0,81
	0,31	0,67	0,79
	0,31	0,65	0,80
	0,32	0,65	0,77
	0,33	0,66	0,79
	0,32	0,66	0,78
	0,31	0,65	0,81
	0,32	0,65	0,81
	0,32	0,65	0,80
	0,33	0,64	0,79
<b>Mittelwert</b>	<b>0,316</b>	<b>0,652</b>	<b>0,795</b>
<b>StAbW</b>	<b>0,0117</b>	<b>0,0092</b>	<b>0,0135</b>
<b>VK</b>	<b>3,7%</b>	<b>1,4%</b>	<b>1,7%</b>
<b>TE<sub>a</sub> (20%)</b>	<b>0,0632</b>	<b>0,1304</b>	<b>0,1590</b>
<b>0,25 TE<sub>a</sub> (20%)</b>	<b>0,0158</b>	<b>0,0326</b>	<b>0,0326</b>
<b>TE<sub>a</sub> (15%)</b>	<b>0,0474</b>	<b>0,0978</b>	<b>0,1193</b>
<b>0,25 TE<sub>a</sub> (15%)</b>	<b>0,0119</b>	<b>0,0245</b>	<b>0,0298</b>
<b>Akzeptabilität SD &lt; 0,25 TE<sub>a</sub> (20%)</b>	<b>Kriterium erfüllt</b>	<b>Kriterium erfüllt</b>	<b>Kriterium erfüllt</b>
<b>Akzeptabilität SD &lt; 0,25 TE<sub>a</sub> (15%)</b>	<b>Kriterium erfüllt</b>	<b>Kriterium erfüllt</b>	<b>Kriterium erfüllt</b>

*Tabelle 4: Wiederholbarkeiten des tMg für niedrige, mittlere und hohe Konzentrationen am Pentra C 400 (HORIBA ABX SAS)*

	tMg mmol/l niedrig	tMg mmol/l mittel	tMg mmol/l hoch
	1,16	1,36	0,57
	1,14	1,40	0,56
	1,08	1,37	0,54
	1,09	1,46	0,54
	1,11	1,42	0,53
	1,08	1,42	0,55
	1,10	1,46	0,54
	1,12	1,45	0,56
	1,08	1,43	0,51
	1,07	1,44	0,51
	1,07	1,40	0,51
	1,10	1,41	0,55
	1,10	1,41	0,54
	1,13	1,40	0,50
	1,09	1,39	0,53
	1,08	1,40	0,52
	1,05	1,41	0,53
	1,08	1,41	0,53
	1,08	1,42	0,53
	1,13	1,41	0,55
<b>Mittelwert</b>	<b>1,097</b>	<b>1,4135</b>	<b>0,535</b>
<b>StAbW</b>	<b>0,0274</b>	<b>0,0260</b>	<b>0,0188</b>
<b>VK</b>	<b>2,5%</b>	<b>1,8%</b>	<b>3,5%</b>

## 4.2 Referenzwerte

### 4.2.1 Referenzwertpopulation

Aus den durch die Klinik für Kleintiere der JLU Gießen geführten Listen von Blutspendern sowie den unter Material und Methoden aufgeführten Kriterien ergab sich eine Datensammlung von 187 Hunden im Zeitraum vom 28. April 2009 bis 31. Dezember 2013. Die tabellarische Aufschlüsselung der gemessenen Laborparameter der Blutspender ist im Anhang (beiliegende CD) zu finden.

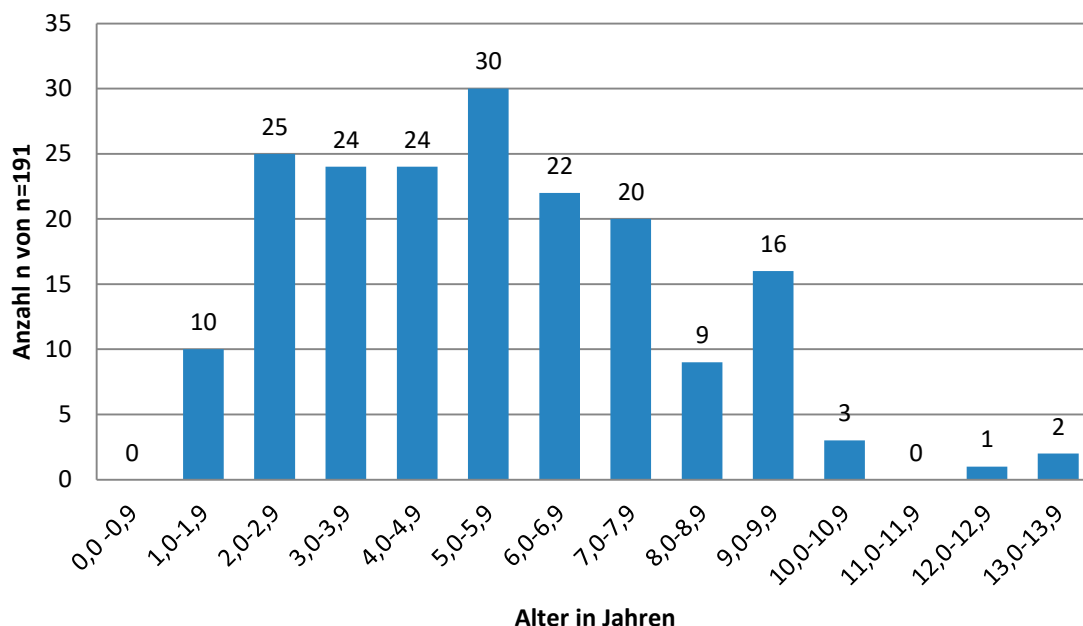
#### 4.2.1.1 Rassen

37 Tiere waren Mischlingshunde und 23 Hunde gehörten zur Rasse Deutscher Schäferhund. Darauf folgten der Labrador Retriever (n=19), die Deutsche Dogge (n=15), der Golden Retriever (n=14), der Australian Shepherd (n=10), der Border Collie (n=6), der Rhodesian Ridgeback (n=5), der Riesenschnauzer (n=5), die Bordeaux Dogge (n=5) und mehrere andere Rassen (Bearded Collie (n=4), Altdeutscher Hütehund (n=3), Collie Langhaar (n=3), Neufundländer (n=3), Weimaraner (n=3), Boxer (n=2), Deutsch Drahthaar (n=2), Dobermann (n=2), Leonberger (n=2), Malinois (n=2), Siberian Husky (n=2), Airedale Terrier (n=1), Australian Cattle Dog (n=1), Beagle (n=1), Berner Sennenhund (n=1), Briard (n=1), Collie Kurzhaar (n=1), Englische Bulldogge (n=1), Entlebucher Sennenhund (n=1), Eurasier (n=1), Gordon Setter (n=1), Hovawart (n=1), Kleiner Münsterländer (n=1), Kromfohrländer (n=1), Landseer (n=1), Old English Sheepdog (Bobtail) (n=1), Schwarzer Terrier (n=1)). Ein Hund war unbekannter Rasse.

#### 4.2.1.2 Geschlecht und Alter

90 Hunde waren männlichen und 97 Hunde weiblichen Geschlechts. Die Tiere waren zwischen einem und 13 Jahren alt, wobei das Durchschnittsalter bei fünf Jahren lag (arithmetischer Mittelwert) und bei einem Tier das Alter unbekannt war.

Abbildung 2: Altersverteilung der Blutspender in Jahren



#### 4.2.2 Erstellung Referenzwert

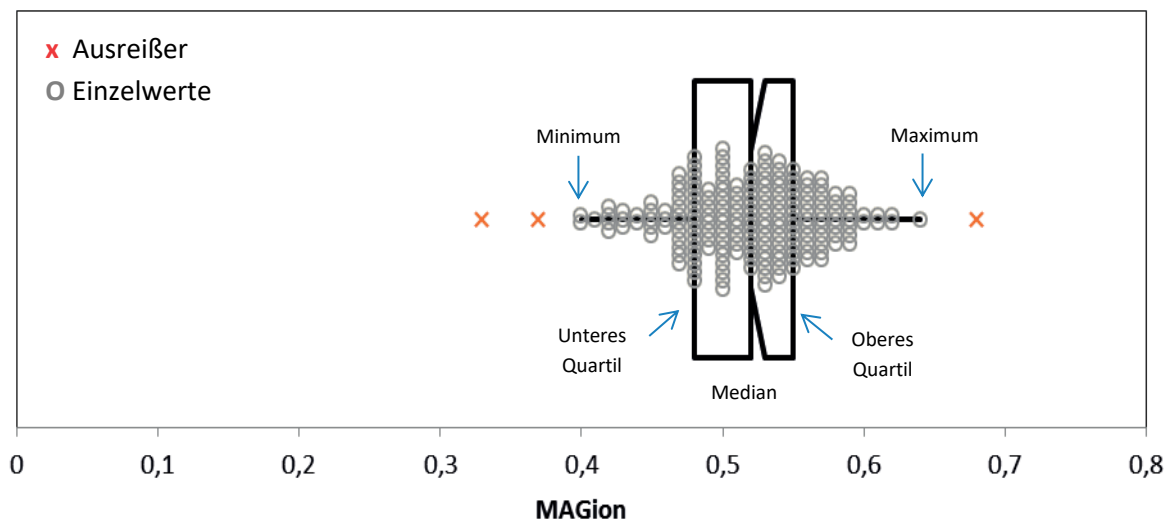
Der Referenzwert wurde mit dem „Reference Value Advisor Version 2.1“ für Microsoft Excel ermittelt und für die Population der n=187 Blutspender angegeben.

Die Referenzwerte für iMg sind in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt. Es sind das obere 97,5%- und untere 2,5%-Referenzlimit sowie das obere und untere 90%-Konfidenzintervall (CI) angegeben. Anschließend findet sich die grafische Darstellung der Verteilung der Daten mittels eines Box-and-Whisker Plots (Abbildung 3).

Tabelle 5: Referenzwerte, n=187 gesunde Hunde (Blutspender, Referenzwertpopulation)

Parameter	Einheit	Anzahl n	Methode	Unteres Referenzlimit	Oberes Referenzlimit	Unteres CI (90 %)	Oberes CI (90 %)
iMg	mmol/l	187	Nichtparametrisch	0,41	0,61	0,33 – 0,42	0,59 – 0,68

Abbildung 3: Box-and-Whisker Plot der Verteilung der Werte  
(Blutspender/Referenzwertpopulation)



#### 4.2.3 Erstellung Cut-Off Wert

Für den Einschluss in die Arbeit wurde die im Rahmen der Referenzwertbestimmung ermittelte obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls des oberen Referenzwertes von 0,61 mmol/l für ionisiertes Magnesium als Cut-off Wert gewählt. Der Cut-off Wert wurde somit bei  $\geq 0,68$  mmol/l festgelegt.

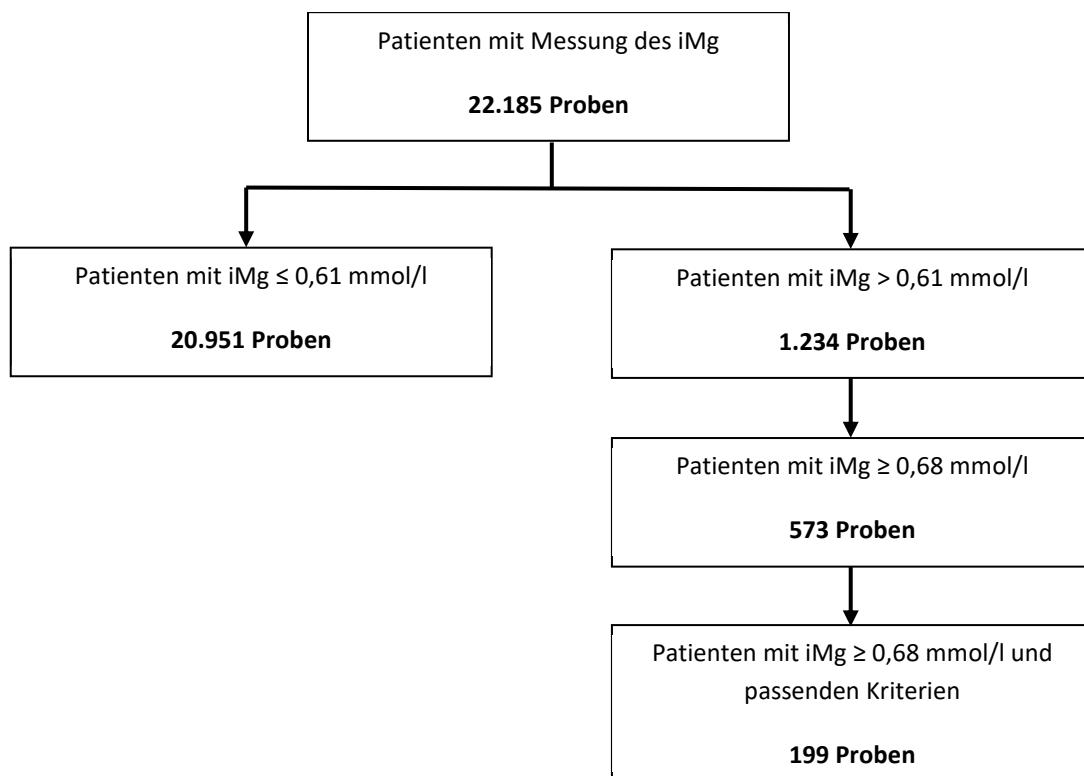
### 4.3 Hypermagnesiämie

#### 4.3.1 Ermittlung der Studienpopulation

Im Zeitraum von 28. April 2009 bis 31. Dezember 2013 erfolgte im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin bei 22.185 Hundebloodproben die Messung von ionisiertem Magnesium mittels ionenselektiver Elektrode. Die Blutproben stammen von Hunden, die in der Klinik für Kleintiere des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen als Patienten vorstellig wurden. 1.234 Blutproben wiesen eine Hypermagnesiämie von  $> 0,61$  mmol/l auf, so dass sich eine Prävalenz für ein erhöhtes iMg von 5,56 % ergab. 573 Blutproben wiesen ein deutlich erhöhtes ionisiertes Magnesium von  $\geq 0,68$  mmol/l auf. Die Prävalenz für ein erhöhtes iMg liegt somit bei 2,58%.

Unter Berücksichtigung der gewählten Einschlusskriterien konnten 199 Hunde in diese Arbeit eingeschlossen werden.

Abbildung 4: Ermittlung der Studienpopulation (28.04.2009-31.12.2013)

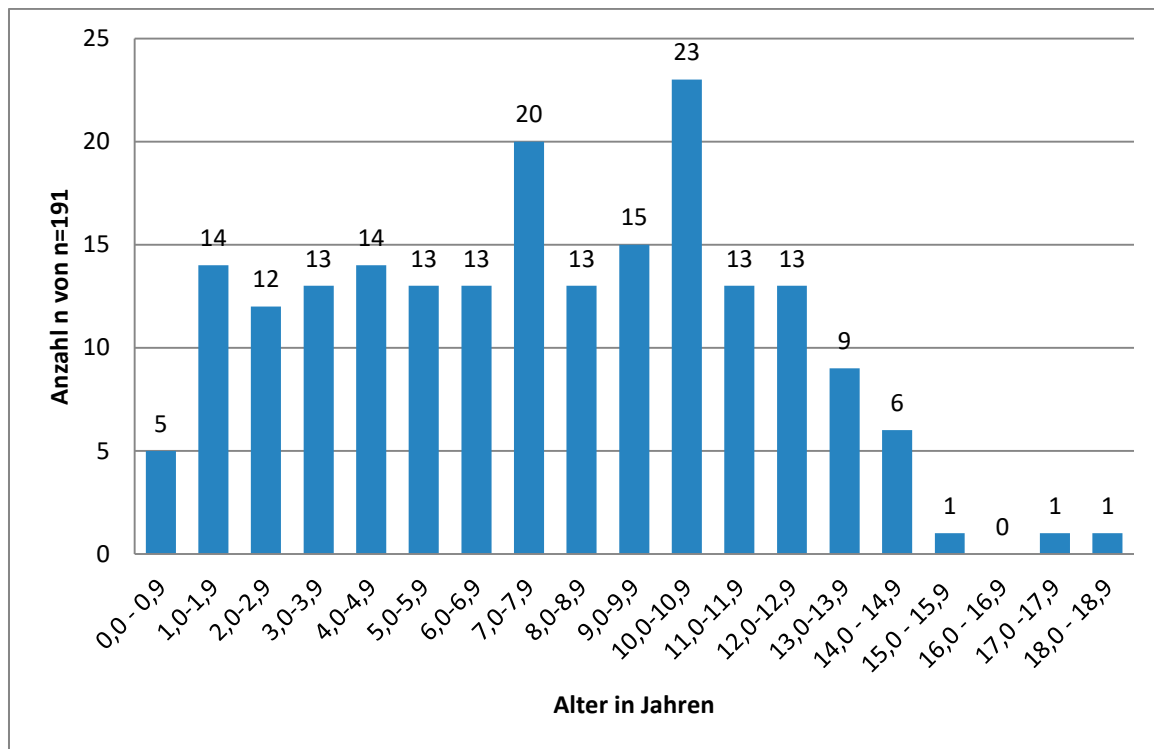


#### 4.3.2 Studienpopulation

##### 4.3.2.1 Geschlecht und Alter

87 Hunde waren männlichen und 112 Hunde weiblichen Geschlechts (männlich kastriert n=39; männlich unkastriert n=48; weiblich kastriert n=48; weiblich unkastriert n=64). Die Tiere waren zwischen sechs Monaten und 18 Jahren alt (Abbildung 5). Das Durchschnittsalter lag bei sieben Jahren (arithmetischer Mittelwert).

Abbildung 5: Altersverteilung der Studienpopulation in Jahren



#### 4.3.2.2 Rassen

In der Studienpopulation fanden sich 47 Mischlingshunde, 15 Labrador Retriever und 10 Deutscher Schäferhunde. Jeweils acht Tiere gehörten zu den Rassen Jack Russel Terrier und Yorkshire Terrier. Zudem fanden sich sieben Berner Sennenhunde, sechs Dachshunde, fünf Golden Retriever, fünf West Highland White Terrier sowie vier Rhodesian Ridgebacks. Darauf folgten mehrere andere Rassen (Australian Shepherd (n=3), Chihuahua (n=3), Dalmatiner (n=3), Deutsch Drahthaar (n=3), Dobermann (n=3), Malteser (n=3), Rauhaardackel (n=3), Rottweiler (n=3), Alaskan Malmute (n=2), Appenzeller Sennenhund (n=2), Bordeaux Dogge (n=2), Border Collie (n=2), Boston Terrier (n=2), Briard (n=2), Deutsche Dogge (n=2), Neufundländer (n=2), Pointer (n=2), Weißer Schäferhund (n=2), Zwergschnauzer (n=2), American Staffordshire Terrier (n=1), Australian Terrier (n=1), Bayrischer Gebirgsschweisshund (n=1), Beagle (n=1), Bernhardiner (n=1), Border Terrier (n=1), Boxer (n=1), Brandlbracke (n=1), Bulldogge (n=1), Cavalier King Charles Spaniel (n=1), Cocker Spaniel (n=1), Coton De Tulear (n=1), Curly Coated Retriever (n=1), Deutscher Jagdterrier (n=1), Englischer Cockerspaniel (n=1), Epagneul Breton (n=1), Französische Bulldogge (n=1), Greyhound, Hovawart (n=1), Irischer Wolfshund (n=1), Irish Terrier (n=1), Landseer (n=1), Lhasa Apso (n=1), Nova Scotia Duck Tolling Retriever (n=1), Otterhund (n=1), Riesenschnauzer (n=1), Shar Pei (n=1), Sheltie (n=1), Soft Coated Wheaten

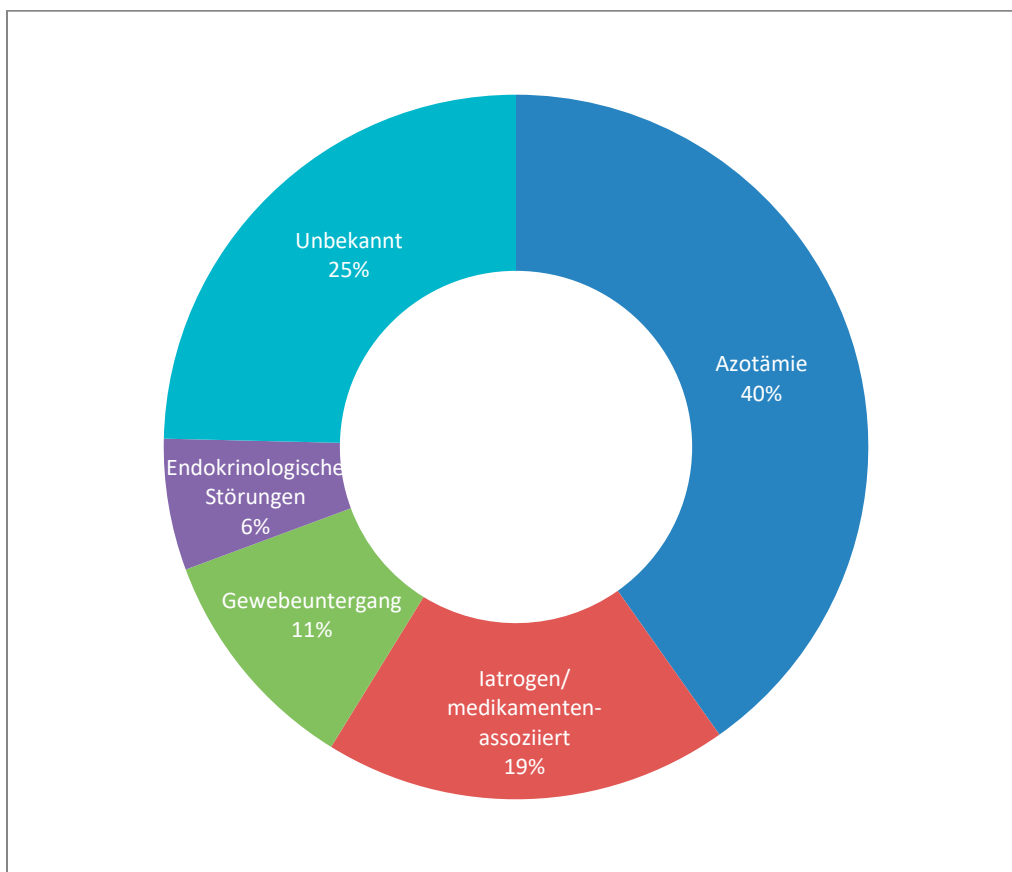
Terrier (n=1), Spitz (n=1), Tervueren (n=1), Tibet Terrier (n=1), Weimaraner (n=1), Welsh Springer Spaniel (n=1), Wolfsspitz (n=1) und Zwergpudel (n=1)).

Die tabellarische Aufschlüsselung der gemessenen Laborparameter der Studienpopulation ist im Anhang (beiliegende CD) zu finden.

#### 4.3.3 Verteilung der Studienpopulation in Ätiologiegruppen

Entsprechen der Ätiologie der Erhöhung des ionisierten Magnesiums erfolgte die Zuordnung der Tiere mit Hypermagnesiämie in eine der sieben Gruppen. Von den 199 Patienten mit einem  $iMg \geq 0,68$  mmol/l wurden 80 (40%) Hunde primär der Gruppe *Azotämie* zugeteilt, 37 (19%) der Gruppe *iatrogen/medikamentenassoziiert* und 21 (11%) der Gruppe *Gewebeuntergang*. Bei 12 (6%) Tieren erfolgte die Zuordnung in die Gruppe *endokrinologische Störungen* und 49 (25%) Tiere wurden in die Gruppe *Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt* eingestuft. Kein Tier konnte primär den Gruppen *thorakale Prozesse (Perikarderguss/Thoraxerguss/thorakale Masse)* sowie *Hinweise auf gesteigerte gastrointestinale Resorption* zugewiesen werden (Abbildung 6).

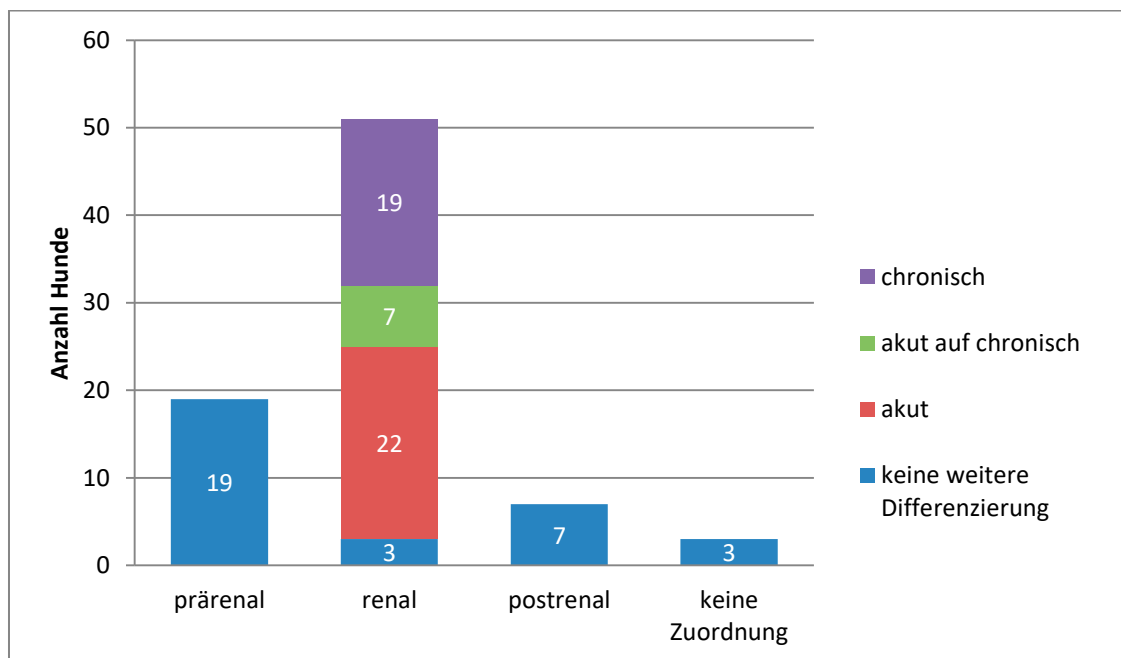
Abbildung 6: Verteilung der Studienpopulation (n= 199) auf Gruppen



#### 4.3.3.1 Azotämie

80 der 199 Tiere wurden primär in die Gruppe Azotämie eingeteilt. Davon konnten 19 Tiere der Unterkategorie prärenal, 51 Tiere der Unterkategorie renal und sieben Tiere der Gruppe postrenal zugeteilt werden (Abbildung 7). Drei Tiere konnten keiner Unterkategorie zugeordnet werden. In 74 Fällen konnten Patienten einer zusätzlichen Ätiologiegruppe zugewiesen werden (Tabelle 8). Alle Tiere der Unterkategorie *prärenal* wiesen eine Dehydratation bzw. eine Minderperfusion der Niere auf und wurden in die Subkategorie *Dehydratation* eingeordnet. Zwei dieser Tiere wiesen dabei eine Dehydratation ohne Azotämie auf.

Abbildung 7: Verteilung der Patienten (n= 80) in der Gruppe Azotämie



Anmerkung: Im Folgenden werden bei Fallzahlen unter 7 nur die Anzahl der Tiere und nicht die entsprechenden Prozente angegeben.

In der Gruppe Azotämie-renal konnten insgesamt 22 der 51 Hunde der Subkategorie *akut*, sieben Hunde der Subkategorie *akut auf chronisch* und 19 Hunde der Subkategorie *chronisch* zugeordnet werden. Drei Hunde konnten nicht eindeutig in eine der Subkategorien eingeteilt werden und wurden daher nicht weiter klassifiziert.

Eine Auflistung der Ursachen und Begleiterkrankungen, die im Rahmen einer Hypermagnesiämie aufgrund einer renalen Azotämie beobachtet werden konnten, finden sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Auflistung der Ursachen/Begleiterkrankungen beim Vorliegen einer Hypermagnesiämie des iMg aufgrund einer renalen Azotämie*

Ursachen/Begleiterkrankungen renale Azotämie	Anzahl Tiere akute Nierenerkrankung	Anzahl Tiere akut auf chronische Nierenerkrankung	Anzahl Tiere chronische Nierenerkrankung
Hitzschlag und Schock	1	-	-
Hepatitis/Gastroenteritis	3	-	-
Pyelonephritis	2	3	-
Lymphom	2	-	-
Narkose	3	-	-
Autounfall	2	-	-
immunmedierte Anämie	2	-	-
Sepsis	3	-	-
kardial bedingte Hypoxie	1	-	-
multiple Thrombembolien	1	-	-
Leishmaniose	1	-	2
Nephrotisches Syndrom	-	-	2
Fanconi Syndrom (Verdacht)	-	-	1

26 der 51 Tiere mit Nierenerkrankung und erhöhtem iMg wiesen eine Hyperkaliämie auf. Zudem zeigten 18 der Tiere eine Anurie/Oligurie, wovon 11 Tiere eine Hyperkaliämie aufwiesen. In der nachfolgenden Tabelle 7 findet sich eine entsprechende tabellarische Aufschlüsselung der Patienten mit akuter, akut auf chronischer und chronischer Nierenerkrankung.

*Tabelle 7: Patienten mit renaler Azotämie und gleichzeitig vorliegender Hyperkaliämie und Anurie/Oligurie*

Renale Azotämie n=51	Anzahl Tiere	Hyperkaliämie	Anurie/Oligurie	Anurie/Oligurie mit Hyperkaliämie
Akut	22/51 (43%)	11/22 (50%)	11/22 (50%)	7/11 (63%)
Akut auf chronisch	7/51 (14%)	3/7 (43%)	4/7 (57%)	3/4
Chronisch	19/51 (37%)	12/19 (63%)	3/19 (16%)	1/3

#### 4.3.3.2 Iatrogen/medikamentenassoziiert

Von den insgesamt 199 Hunden, konnte bei 37 Tieren eine primär *iatrogene bzw. medikamentenassoziierte* Hypermagnesiämie detektiert werden. Dabei erhielten 34 Hunde eine Magnesiumsubstitution mittels Inzolen<sup>®</sup> Infantibus (Magnesium-L-hydrogenaspartat-2-Wasser), ein Hund erhielt Desmopressin Teva<sup>®</sup> und MINIRIN<sup>®</sup> (Desmopressinacetat) und zwei Tieren wurde ein Klistier verabreicht. Von den 34 Hunden mit Magnesiumsubstitution hatten 23 (68%) eine Herzerkrankung. In 60 Fällen konnten Patienten einer zusätzlichen Ätiologiegruppe zugeordnet werden (Tabelle 8)

#### 4.3.3.3 Gewebeuntergang

21 der 199 Patienten zeigten einen primären *Gewebeuntergang*. Davon hatten fünf Tiere eine *Sepsis*, eines einen *Schock*, ein Tier eine *Hämolyse* und zwei einen *Blutabbau*. In 32 Fällen erfolgte eine Zuordnung in eine zusätzliche Ätiologiegruppe (Tabelle 8).

#### 4.3.3.4 Endokrinologische Störungen

Insgesamt wurden 12 Patienten der Gruppe *endokrinologische Störungen* zugeordnet. Fünf Tiere zeigten eine *Diabetische Ketoazidose*, sieben Tiere einen *Hypoadrenokortizismus*. Alle Patienten zeigten einen typischen *Hypoadrenokortizismus* mit gleichzeitiger Hyperkaliämie und Azotämie. In 14 Fällen konnten Patienten einer zusätzlichen Ätiologiegruppe zugewiesen werden (Tabelle 8).

#### 4.3.3.5 Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt

Bei 49 Hunden konnte *keine sichere Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums* festgestellt werden. Ein Patient stammte aus der Population der *Blutspender*. Eine Zuweisung in eine zusätzliche Ätiologiegruppe erfolgte in 37 Fällen (Tabelle 8).

#### 4.3.3.6 Thorakale Prozesse (Thoraxerguss/thorakale Masse/Perikarderguss)

Kein Tier konnte primär der Gruppe *Thorakale Prozesse* zugeordnet werden. Betrachtet man jedoch alle 199 Patienten so fanden sich vier Hunde mit alleinigem *Thoraxerguss*, drei Tiere mit *intrathorakaler Masse*, zwei Tiere mit *Perikarderguss*, ein Tier mit *Thorax- und Perikarderguss*, ein Tier mit *Thoraxerguss und intrathorakaler Masse* und ein Tier mit *Thoraxerguss und Hernia peritoneoperikardialis*. Vier Tiere wiesen einen *Pneumothorax* auf

und eines hatte eine *Thorakotomie*. Somit zeigten 17 Hunde intrathorakale raumfordernde Prozesse.

*Tabelle 8: Zuteilung der primären Ätiologiegruppen in zusätzliche sekundäre Ätiologiegruppen*

Primäre Gruppen	Einteilung in sekundäre Gruppen					
	Azotämie	Endokrinologische Störungen	Gewebe- untergang	latrogen/ medikamentenassoziiert	Thorakaler Prozess	Gastrointestinale Resorption ↑
<b>Azotämie n=80</b>						
Prärenal n=19	-	-	10	5 (1 Inzolen)	1	3
Renal – akut n=22	-	-	8	12 (4 Inzolen)	-	4
Renal - akut auf chronisch n=7	-	1 (sek. renaler PTH↑)	1	6 (1 Inzolen)	-	-
Renal – chronisch n=20	-	-	2	14 (2 Inzolen)	-	-
Postrenal n=7	-	-	2	3	1	1
<b>Endokrinologische Störungen n=12</b>						
Hypoadrenokortizismus n=7	7 (1 renal chron)	-	-	-	-	-
Diabetische Ketoazidose n=5	4 (2 renal)	-	-	2	1	
<b>Gewebeuntergang n=21</b>	8 (Harnstoff)	-	-	16 (1 Vincristin)	4	4
<b>latrogen n=37</b>	5	-	13	33	6	3
<b>Unbekannte Ätiologie n=49</b>	11 (Harnstoff)	-	1	20 (2 Vincristin)	3	2

#### 4.3.3.7 Hypo- und Hyperkalzämie

58 der 199 Patienten (29%) zeigten zusätzlich zu der Hypermagnesiämie eine Hypokalzämie ( $iCa < 1,23 \text{ mmol/l}$ ). Bei 24 Patienten (12%) konnte eine gleichzeitige Hyperkalzämie ( $iCa > 1,43 \text{ mmol/l}$ ) festgestellt werden (Tabelle 9).

*Tabelle 9: Verteilung der Patienten mit Hypo- und Hyperkalzämie in den einzelnen Ätiologiegruppen und den Unterkategorien der Gruppen Azotämie und endokrinologische Störungen*

	Hypokalzämie ( $iCa < 1,23 \text{ mmol/l}$ )	Hyperkalzämie ( $iCa > 1,43 \text{ mmol/l}$ )
Azotämie	35/80 (44%)	6/80 (7,5%)
Prärenal	7/19 (37%)	4/19 (21%)
Renal - akut	16/22 (73%)	1/22 (5%)
Renal - akut auf chronisch	2/7 (29%)	0/7 (0%)
Renal - chronisch	5/19 (26%)	1/19 (5%)
Postrenal	3/7 (43%)	0/7 (0%)
Endokrinologische Störungen	4/12 (33%)	1/12 (8%)
Hypoadrenokortizismus	1/7 (14%)	1/7 (14%)
Diabetische Ketoazidose	3/5	0/5
Gewebeuntergang	4/21 (19%)	3/21 (14%)
iatrogen/ medikamentenassoziiert	6/37 (16%)	2/37 (5%)
Unbekannte Ätiologie	9/49 (18%)	12/49 (25%)

#### 4.3.4 Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Ätiologiegruppen

Die Auswertung der Patienten hinsichtlich der bei Vorstellung vorhandenen Symptome erfolgte getrennt nach den einzelnen Ätiologiegruppen (Tabelle 10). Im nächsten Schritt wurden die Unterkategorien der Gruppen *Azotämie* und *endokrinologische Störungen* aufgeschlüsselt betrachtet (Tabelle 11).

*Tabelle 10: Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Ätiologiegruppen*

	Azotämie n=80	Endokrinol. Störungen n=12	Gewebe – untergang n=21	iatrogen/ medikamenten- assoziiert n=37	Unbekannte Ätiologie n=49
Schwäche/ Lethargie	59 (74%)	11 (92%)	18 (86%)	25 (68%)	22 (45%)
Gewichtsverlust	6 (7,5%)	4 (33%)	1 (5%)	2 (5%)	1 (2%)
Tremor/Krämpfe	1 (1%)	2 (17%)	0 (0%)	3 (8%)	3 (6%)
Gastrointestinal- trakt					
Anorexie	60 (75%)	11 (92%)	14 (67%)	17 (46%)	17 (35%)
Erbrechen	56 (70%)	12 (100%)	8 (38%)	14 (38%)	10 (20%)
Durchfall	27 (34%)	3 (25%)	2 (10%)	5 (14%)	11 (22%)
Meläna	4 (5%)	1 (8%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Hämatochezie	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (2%)
Respirationstrakt					
Dyspnoe	18 (23%)	5 (42%)	6 (29%)	17 (46%)	10 (20%)
Harnabsatz					
Anurie/Oligurie	17 (22%)	2 (17%)	2 (10%)	3 (8%)	2 (4%)
Polyurie	15 (19%)	3 (25%)	4 (19%)	6 (16%)	6 (12%)
Pollakisurie	5 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)
Hämaturie	8 (10%)	0 (0%)	4 (19%)	0 (0%)	2 (4%)
Strangurie	6 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wasseraufnahme					
Vermindert	25 (31%)	5 (42%)	4 (19%)	8 (22%)	4 (8%)
Polydipsie	20 (25%)	5 (42%)	7 (33%)	6 (16%)	9 (18%)
Kardiovaskulär					
Herzrhythmus- störungen	10 (13%)	1 (8%)	1 (5%)	19 (51%)	7 (14%)
Herz- erkrankungen	12 (15%)	2 (17%)	4 (19%)	24 (64%)	9 (18%)
Dehydratation	39 (49%)	10 (83%)	7 (33%)	14 (38%)	8 (16%)

Tabelle 11: Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Unterkategorien Azotämie und Endokrinologie

	Azotämie					Endokrinologie	
	Prärenal n=19	Renal akut n=22	Akut auf chronisch n=7	Renal chronisch n=19	Postrenal n=7	Hypoadreno- kortizismus n= 7	DKA n=5
Schwäche/ Lethargie	15 (79%)	17 (77%)	5 (71%)	13 (68%)	5 (71%)	7 (100%)	4
Gewichtsverlust	2 (11%)	0 (0%)	1 (14%)	3 (16%)	0 (0%)	4 (57%)	0
Tremor/Krämpfe	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%)	1
<b>Gastrointestinal- trakt</b>							
Anorexie	12 (63%)	17 (77%)	7 (100%)	15 (79%)	6 (86%)	7 (100%)	4
Erbrechen	13 (68%)	16 (73%)	5 (71%)	13 (68%)	6 (86%)	7 (100%)	5
Durchfall	5 (26%)	6 (27%)	4 (57%)	7 (37%)	5 (71%)	2 (29%)	1
Meläna	0 (0%)	1 (5%)	1 (14%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Hämatochezie	1 (5%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0
<b>Respirationstrakt</b>							
Dyspnoe	7 (37%)	4 (18%)	1 (14%)	2 (11%)	2 (29%)	1 (14%)	4
<b>Harnabsatz</b>							
Anurie/Oligurie	1 (5%)	8 (36%)	2 (29%)	2 (11%)	3 (43%)	2 (29%)	0
Polyurie	3 (16%)	2 (9%)	1 (14%)	8 (42%)	1 (14%)	2 (29%)	1
Pollakisurie	1 (5%)	0 (0%)	2 (29%)	0 (0%)	2 (29%)	0 (0%)	0
Hämaturie	4 (21%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (29%)	0 (0%)	0
Strangurie	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (71%)	0 (0%)	0
<b>Wasseraufnahme</b>							
Vermindert	7 (37%)	6 (27%)	3 (43%)	6 (32%)	2 (29%)	5 (71%)	0
Polydipsie	5 (26%)	4 (18%)	1 (14%)	7 (37%)	2 (29%)	1 (14%)	4
<b>Kardiovaskulär</b>							
Herzrhythmus- störungen	1 (5%)	4 (18%)	1 (14%)	2 (11%)	1 (14%)	1 (14%)	0
Herz- erkrankungen	2 (11%)	3 (14%)	2 (29%)	4 (21%)	0 (0%)	1 (14%)	1
Dehydratation	12 (63%)	12 (55%)	3 (43%)	8 (42%)	2 (29%)	5 (71%)	5

#### 4.3.5 Hospitalisierung der Ätiologiegruppen

Die Auswertung der Patienten hinsichtlich des Vorliegens eines stationären Aufenthalts erfolgte getrennt nach den einzelnen Ätiologiegruppen. In Abbildung 8 ist die Verteilung der Patienten in ambulante Behandlung und stationären Aufenthalt dargestellt.

Weiterhin erfolgte die Einzelbetrachtung der Unterkategorien der Gruppen *Azotämie* (*prärenal, renal akut, renal akut auf chronisch, renal chronisch* und *postrenal*) (Abbildung 9) und *endokrinologische Störungen* (*Hypoadrenokortizismus* und *Diabetische Ketoazidose*) (Abbildung 10).

Abbildung 8: Anzahl der stationären und ambulanten Aufenthalte der Ätiologiegruppen

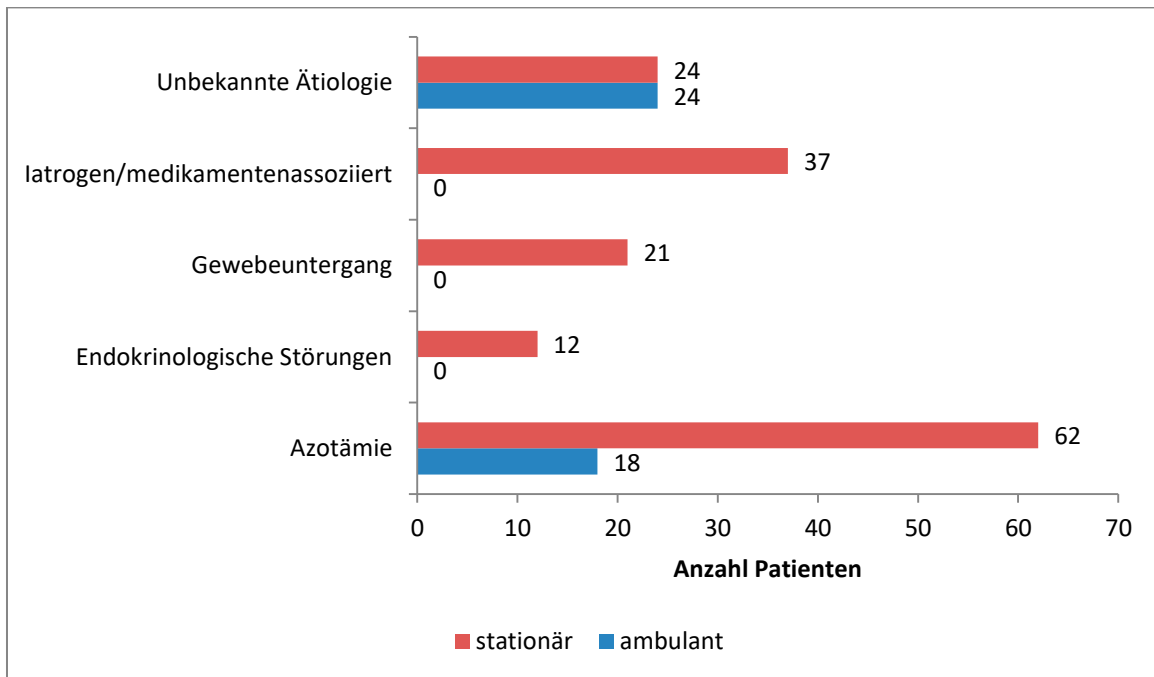


Abbildung 9: Anzahl der stationären und ambulanten Aufenthalte der Unterkategorien der Gruppe Azotämie

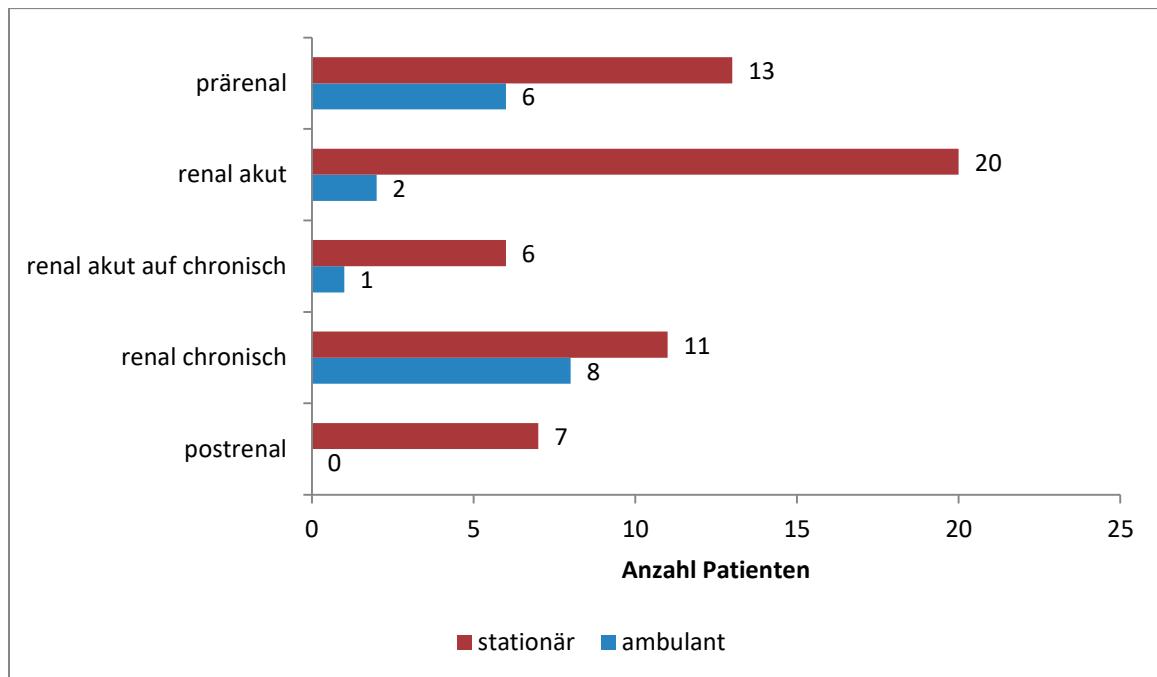
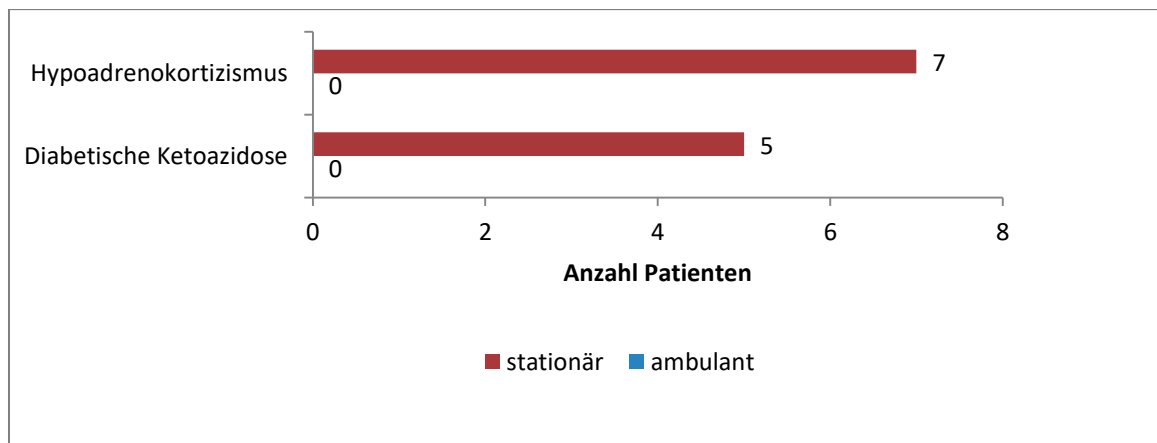


Abbildung 10: Anzahl der stationären und ambulanten Aufenthalte der Unterkategorien der Gruppe endokrinologische Störungen



#### 4.3.6 Entlassungsstatus/Überleben der Ätiologiegruppen

Die Patienten der einzelnen Ätiologiegruppen wurden einzeln hinsichtlich Entlassungsstatus sowie Überleben bzw. Tod des jeweiligen Tieres bis zu drei Monate nach Entlassung ausgewertet. Es wurde unterschieden zwischen *nach Entlassung überlebt*, *nach Entlassung unbekannter Fortgang*, *nach Entlassung gestorben* und *in Klinik gestorben*. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Patienten in Bezug auf den Entlassungsstatus.

Zudem erfolgte die differenzierte Betrachtung der Unterkategorien der Gruppen *Azotämie* (Abbildung 12) und *endokrinologische Störungen* (Abbildung 13).

Abbildung 11: Entlassungsstatus und Überleben der Patienten der Ätiologiegruppen

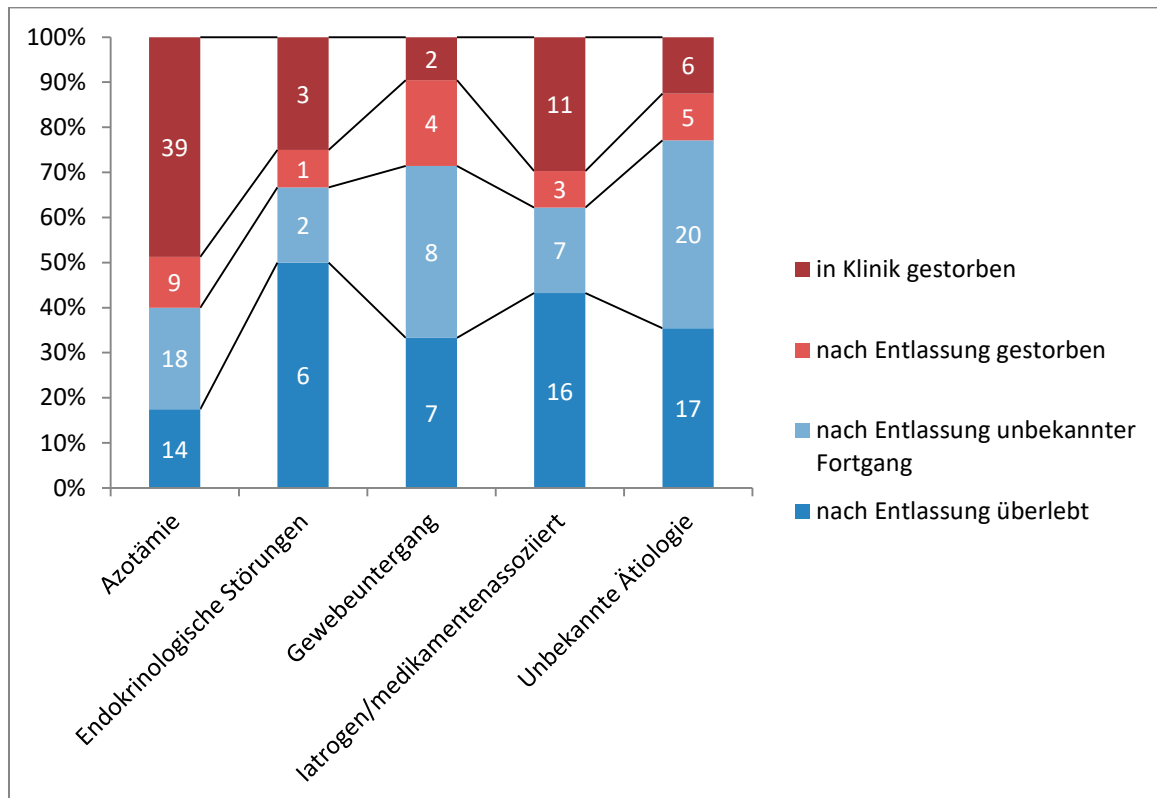


Abbildung 12: Entlassungsstatus und Überleben der Patienten der Unterkategorien der Gruppe Azotämie

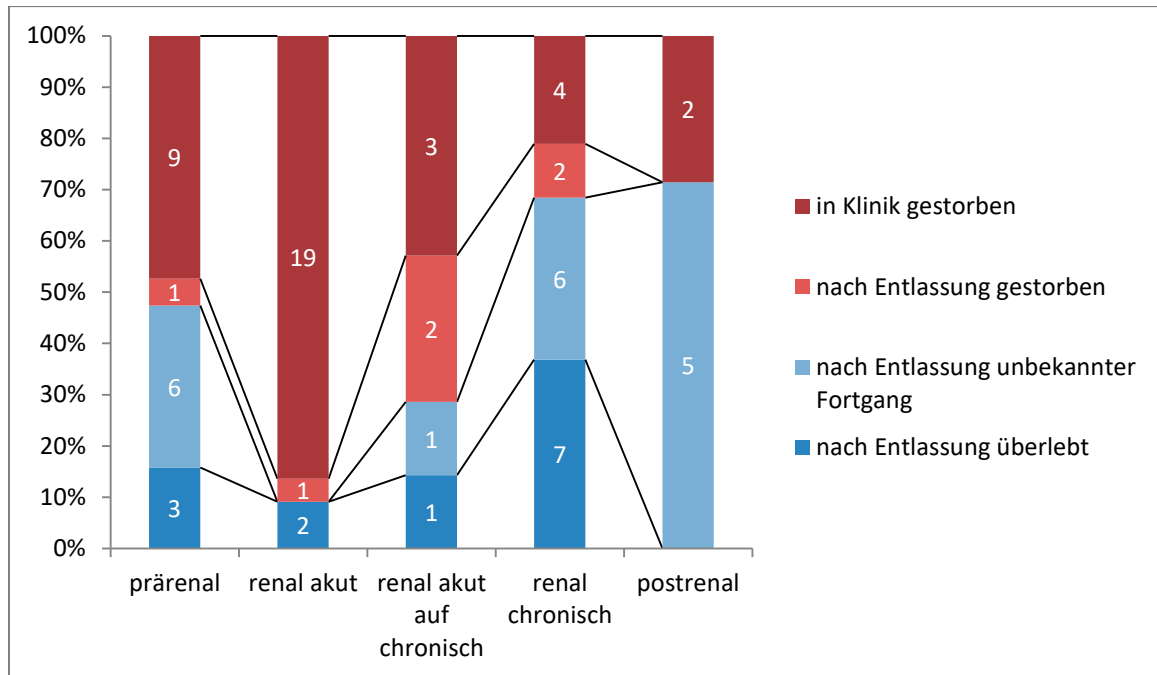
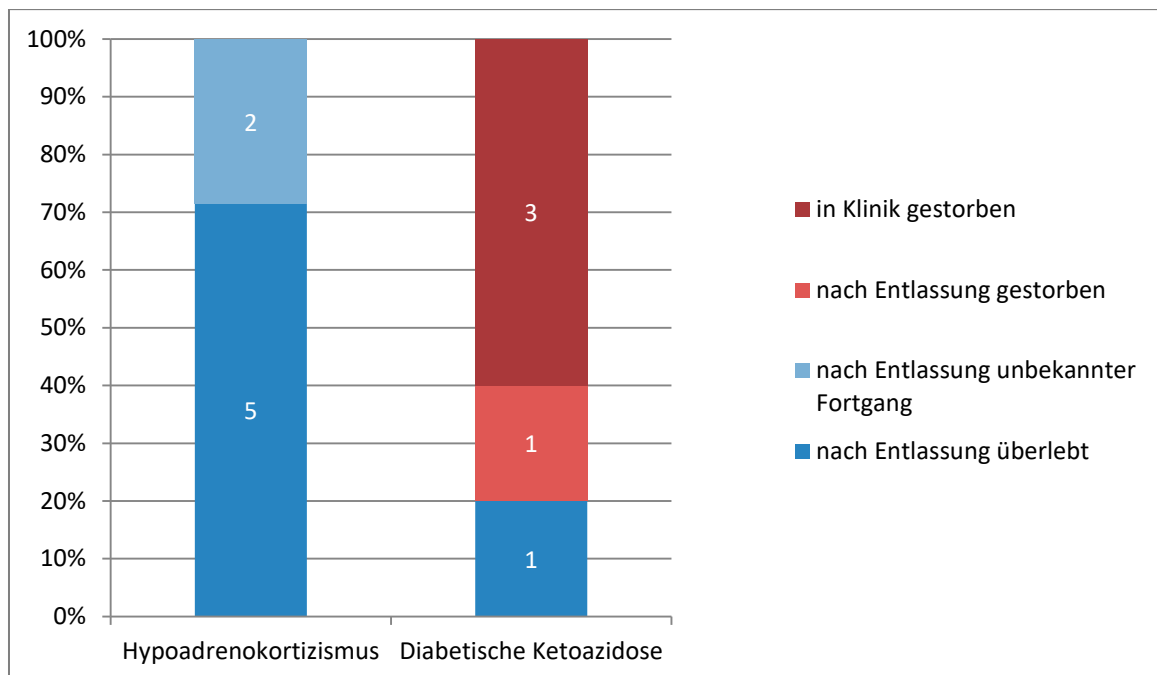


Abbildung 13: Entlassungsstatus und Überleben der Patienten der Unterkategorien der Gruppe endokrinologische Störungen

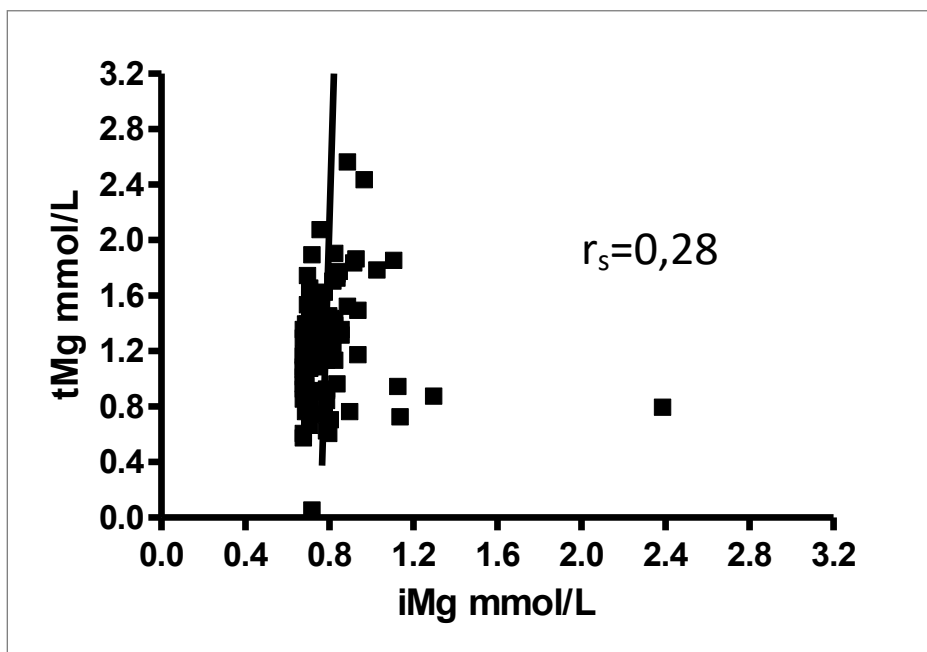


## 4.4 Statistische Auswertung

### 4.4.1 Korrelationen iMg und tMg

Der Spearman-Korrelationskoeffizient (Spearman's rank correlation coefficient „ $r_s$ “) von iMg und tMg im Bereich einer Hypermagnesiämie ( $iMg \geq 0,68 \text{ mmol/l}$ ) ist mit einem Wert von  $r_s=0,28$  unzureichend. Das Ergebnis wird zur Veranschaulichung in einem Punktwolkendiagramm (Abbildung 14) dargestellt.

Abbildung 14: Korrelation von iMg und tMg mit einem Korrelationskoeffizienten  $r_s=0,28$



### 4.4.2 Geschlechtsprädisposition

In der nachfolgenden Tabellen 12 findet sich die jeweilige Anzahl an weiblichen Tieren in der Population der Hunde mit Hypermagnesiämie und der Gesamtpopulation. Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests.

Mit einem P-Wert von 0,0011, liegt dieser unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 5%. Der Chi-Quadrat-Test ist signifikant geworden. Die Nullhypothese  $H_0$  muss somit abgelehnt werden. Dies bedeutet, dass sich statistisch mehr weibliche Tiere in der Population der Hunde mit Hypermagnesiämie als in der Gesamtpopulation finden. Es liegt eine Geschlechtsprädisposition vor.

*Tabelle 12: Anzahl an weiblichen Tieren in der Population der Hunde mit Hypermagnesiämie und der Gesamtpopulation*

Hunde mit Hypermagnesiämie (iMg $\geq$ 0,68mmol/l)	
Prozentualer Anteil an weiblichen Hunden	56,3 %
Anzahl weiblicher Hunde	199
Gesamtpopulation	
Prozentualer Anteil an weiblichen Hunden	44,7 %
Anzahl weiblicher Hunde	22185

*Tabelle 13: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests: Der P-Wert liegt unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 5%. Die Nullhypothese  $H_0$  muss abgelehnt werden.*

Differenz	11,6 %
95% Konfidenzintervall	4.38% bis 18.63%
$\chi^2$	10,731
Freiheitsgrade	1
Signifikanzniveau	P = 0,0011

#### 4.4.3 Gruppenvergleiche

##### 4.4.3.1 Unterschiede iMg in einzelnen Gruppen

Zur Überprüfung der Normalverteilung des iMg innerhalb der Gruppen wurde der Shapiro Wilk Test auf Normalverteilung durchgeführt (Signifikanzniveau  $p \geq 0,05$ ). In Tabelle 14 finden sich die entsprechenden Ergebnisse.

*Tabelle 14: Medianwert und Range (Minimum, Maximum) für die iMg Konzentrationen innerhalb der einzelnen Ätiologiegruppen und Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung*

	Azotämie	Endokrinologische Störungen	Gewebeuntergang	Medikamenten-assoziiert	Unbekannte Ätiologie
Anzahl an Hunden	80	12	21	37	49
Minimum	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68
25% Percentile	0,71	0,73	0,68	0,71	0,69
Median	0,75	0,79	0,72	0,75	0,71
75% Percentile	0,82	0,85	0,79	0,83	0,77
Maximum	1,25	0,90	0,83	1,06	2,39
Mean	0,777	0,790	0,734	0,773	0,792
StAbW	0,1054	0,0739	0,0529	0,0861	0,2650
P-Wert	0,0127	P > 0,10	P > 0,10	P > 0,10	P < 0,0001
Normalverteilung	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Da lediglich innerhalb der Gruppen *endokrinologische Störungen*, *Gewebeuntergang* und *Medikamentenassoziiert* eine Normalverteilung vorlag, erfolgte der Versuch, nach logarithmischer Transformation eine Normalverteilung der Parameter zu erreichen.

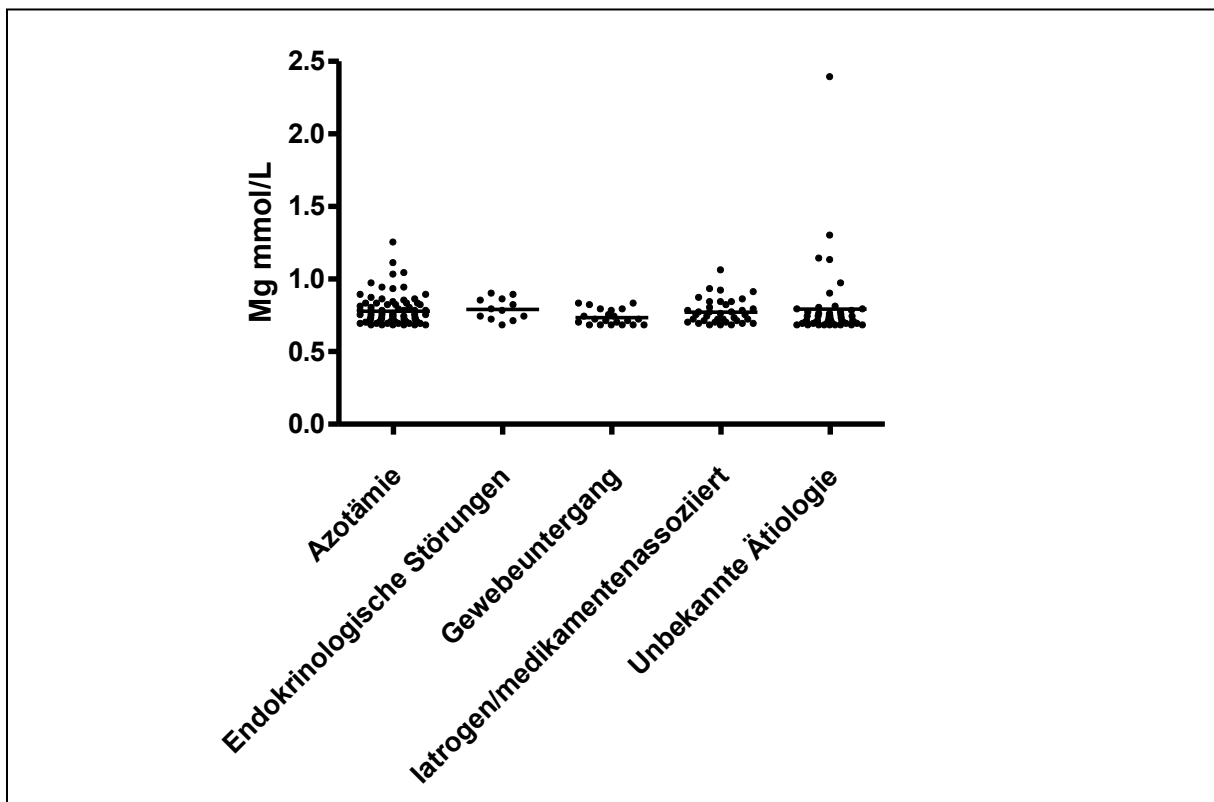
*Tabelle 15: Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung nach logarithmischer Transformation der Daten*

	Azotämie	Endokrinologische Störungen	Gewebeuntergang	Medikamenten-assoziiert	Unbekannte Ätiologie
P-Wert	0,0255	P > 0,10	P > 0,10	P > 0,10	0,0006
Normalverteilung	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Auch nach logarithmischer Transformation fand sich lediglich eine Normalverteilung der bereits zuvor genannten Gruppen (Tabelle 15).

Da es sich somit um kontinuierliche und nicht normalverteilte Daten handelte, wurde der Kruskal-Wallis-Test genutzt (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ). Er erbrachte einen p-Wert von 0,1457. Somit findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den iMg Konzentrationen der einzelnen Ätiologiegruppen. Der H-Wert betrug 5,385. Zum paarweisen Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander wurde der Dunn's multiple comparison post hoc test (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ) angeschlossen. Alle paarweisen Vergleiche der Ätiologiegruppen ergaben jeweils einen p-Wert von  $> 0,05$ . Es findet sich somit kein signifikanter Unterschied der iMg Konzentrationen im Einzelgruppen-Vergleich (Abbildung 15).

Abbildung 15: Verteilung der iMg Konzentrationen in den Ätiologiegruppen im Vergleich. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den iMg Konzentrationen der einzelnen Gruppen.



#### 4.4.3.2 Unterschiede iMg in Azotämie-Subkategorien

Vergleichbar der vorangegangenen Analyse über Unterschiede der iMg Konzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte ebenfalls eine Überprüfung bezüglich der gemessenen iMg Konzentrationen zwischen den einzelnen Azotämie-Subkategorien (Tabelle 16).

*Tabelle 16: Medianwert und Range (Minimum, Maximum) für iMg Konzentrationen innerhalb der einzelnen Azotämie-Subkategorien und Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung*

	Prärenal	Renal akut	Renal akut auf chronisch	Renal chronisch	Postrenal
Anzahl an Hunden	19	22	7	19	7
Minimum	0,68	0,68	0,69	0,68	0,71
25% Percentile	0,70	0,71	0,70	0,70	0,73
Median	0,72	0,78	0,72	0,75	0,75
75% Percentile	0,79	0,85	0,81	0,84	0,83
Maximum	1,04	0,94	1,11	1,25	0,89
Mean	0,752	0,784	0,783	0,797	0,776
StAbW	0,0937	0,0797	0,1501	0,1329	0,0637
P-Wert	0,0114	P > 0,10	P > 0,10	P > 0,10	P > 0,10
Normalverteilung	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Im Shapiro Wilk Test ergab sich keine Normalverteilung der Daten innerhalb der Subkategorie *prärenal*.

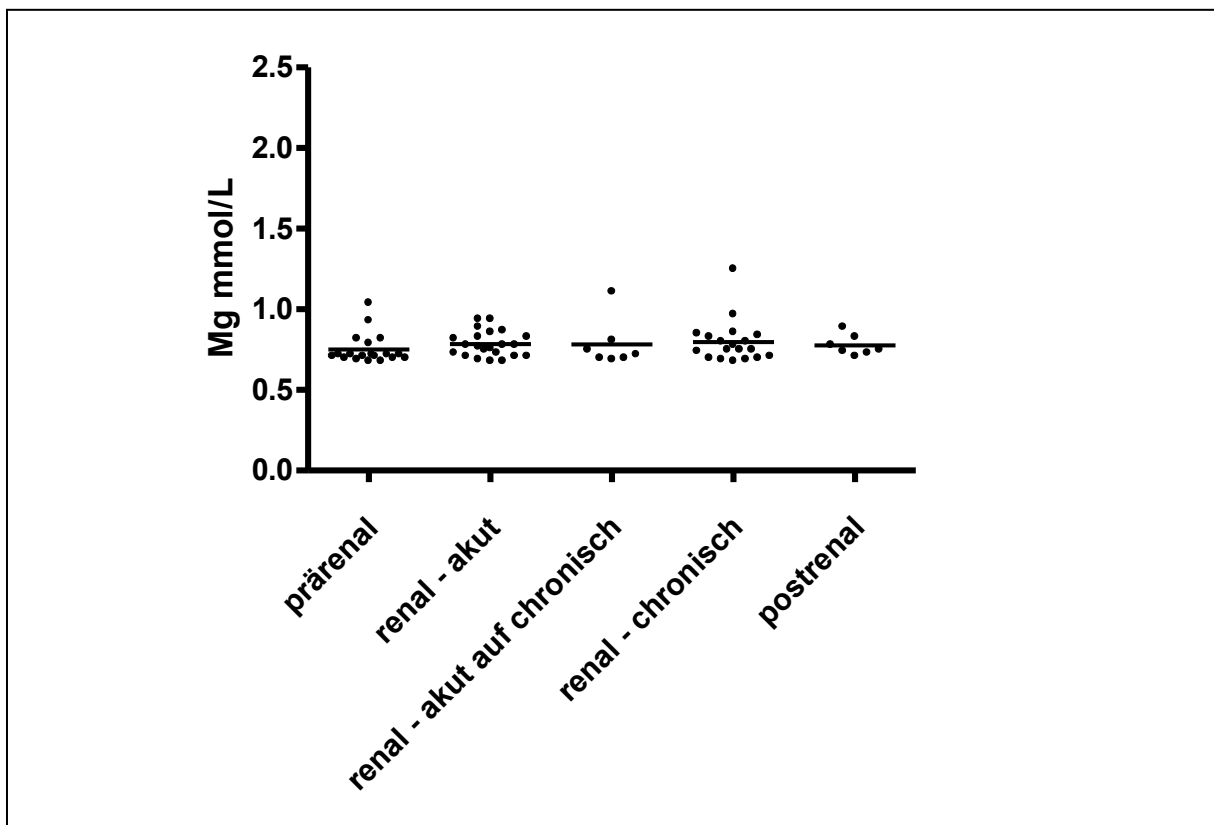
*Tabelle 17: Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung nach logarithmischer Transformation der Daten*

	Azotämie	Endokrinologische Störungen	Gewebeuntergang	Medikamenten-assoziiert	Unbekannte Ätiologie
P-Wert	0,0132	P > 0,10	P > 0,10	P > 0,10	P > 0,10
Normalverteilung	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Nach logarithmischer Transformation fand sich ebenfalls lediglich eine Normalverteilung der bereits zuvor genannten Subkategorien (Tabelle 17).

Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte einen p-Wert von 0,3433. Somit findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den iMg Konzentrationen der einzelnen Azotämie-Subkategorien. Der H-Wert betrug 4,493. Im Dunn's multiple comparison post hoc test ergaben alle paarweisen Vergleiche der Azotämie-Subkategorien jeweils einen p-Wert von  $> 0,05$ . Es findet sich daher kein signifikanter Unterschied der iMg Konzentrationen im Vergleich der einzelnen Azotämie-Subkategorien (Abbildung 16).

*Abbildung 16: Verteilung der iMg Konzentrationen in den einzelnen Azotämie-Subkategorien im Vergleich. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den iMg Konzentrationen.*



#### 4.4.3.3 Unterschiede iMg bezüglich Entlassungsstatus/Tod/Überleben

Entsprechend der vorangegangenen Analysen über Unterschiede der iMg Konzentrationen, erfolgte ebenfalls ein Vergleich der iMg Konzentrationen in den Gruppen *nach Entlassung überlebt*, *nach Entlassung unbekannter Fortgang*, *nach Entlassung gestorben* und *in Klinik gestorben* herangezogen den einzelnen Azotämie-Subkategorien (Tabelle 18).

*Tabelle 18: Medianwert und Range (Minimum, Maximum) für die iMg Konzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen Entlassungsstatus/Tod/Überleben und Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung*

	in Klinik gestorben	nach Entlassung gestorben	nach Entlassung überlebt	nach Entlassung unbekannter Verlauf
Anzahl an Hunden	61	22	59	56
Minimum	0,68	0,68	0,68	0,68
25% Percentile	0,7000	0,7000	0,7100	0,7000
Median	0,74	0,73	0,77	0,72
75% Percentile	0,8200	0,8150	0,8300	0,7600
Maximum	1,06	1,25	2,39	1,30
Mean	0,7708	0,7841	0,8025	0,7534
StAbW	0,09306	0,1412	0,2257	0,1136
P-Wert	0,0571	P > 0,10	P < 0,0001	0,0008
Normalverteilung	Ja	Ja	Nein	Nein

Der Shapiro Wilk Test auf Normalverteilung ergab lediglich innerhalb der Gruppen *in Klinik gestorben* und *nach Entlassung gestorben* eine Normalverteilung.

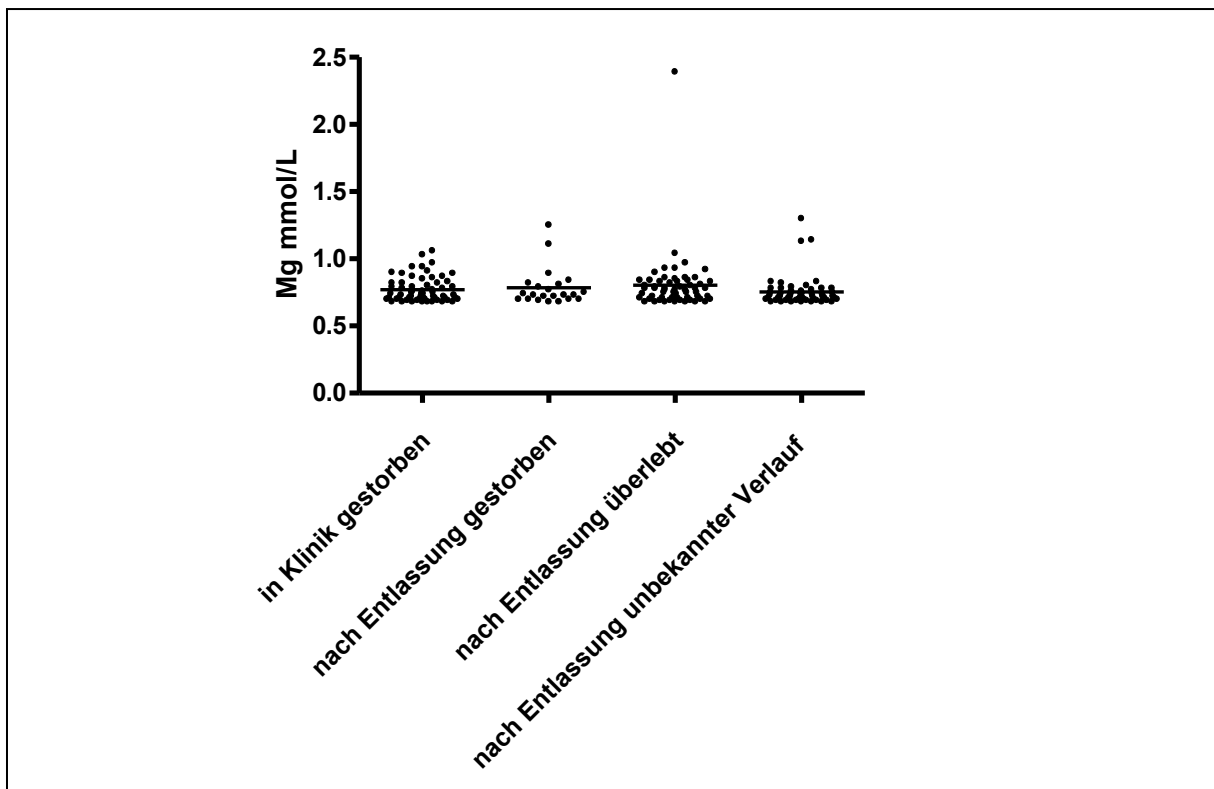
*Tabelle 19: Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung nach logarithmischer Transformation der Daten*

	in Klinik gestorben	nach Entlassung gestorben	nach Entlassung überlebt	nach Entlassung unbekannter Verlauf
P-Wert	0,0734	P > 0,10	0,0113	0,0068
Normalverteilung	Ja	Ja	Nein	Nein

Auch nach logarithmischer Transformation fand sich lediglich eine Normalverteilung der bereits zuvor genannten Gruppen (Tabelle 19). Somit handelt es sich um kontinuierliche und nicht normalverteilte Daten.

Der Kruskal-Wallis-Test erbrachte hinsichtlich des Gruppenvergleichs der iMg Konzentrationen einen p-Wert von 0,1457. Es findet sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den iMg Konzentrationen der einzelnen Ätiologiegruppen. Der H-Wert betrug 5,385. Alle paarweisen Vergleiche der Gruppen im Dunn's multiple comparison post hoc test ergaben jeweils einen p-Wert von  $> 0,05$ . Somit findet sich kein signifikanter Unterschied der iMg Konzentrationen im Vergleich der einzelnen Gruppen (Abbildung 17).

*Abbildung 17: Verteilung der iMg Konzentrationen in den Gruppen Entlassungsstatus/Tod/Überleben im Vergleich. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den iMg Konzentrationen.*





## 5 Diskussion

### 5.1 Fragestellung

In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich nur ganz vereinzelte Studien die sich mit der Hypermagnesiämie des Hundes auseinandersetzen. Es findet sich sogar lediglich ein Poster-Abstract, das sich direkt der Problematik der Hypermagnesiämie des Hundes widmet und näher auf die Erhöhung des Gesamtmagnesiums eingeht (Jeffery, 2012). Gründe für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums sind beim Hund bis heute jedoch kaum bekannt. Umso wichtiger erscheint es auch in der Veterinärmedizin, Ursachen für die Erhöhung dieses Parameters bei der Spezies Hund zu ergründen und dessen klinische Relevanz herauszustellen.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Prävalenz sowie die Ätiologie einer Hypermagnesiämie (iMg) beim Hund zu untersuchen. Aufgrund des eng mit dem Kalziumstoffwechsel assoziierten Magnesiumstoffwechsels und der fehlenden Datenlage in der Literatur erfolgte zusätzlich die Analyse einer gleichzeitig vorliegenden Hypokalzämie und Hyperkalzämie. Da eine verminderte renale Magnesiumausscheidung in der Literatur eine der wichtigsten Differentialdiagnosen für eine Hypermagnesiämie darstellt, interessierte im Weiteren die Relevanz von iMg als frühzeitigem Marker einer schwerwiegenden Nierenerkrankung. Hierzu wurden Patienten mit Hypermagnesiämie und renaler Azotämie zusätzlich bezüglich des Vorliegens einer gleichzeitig vorliegenden Anurie bzw. Oligurie und Hyperkaliämie untersucht. Eine Hyperkaliämie findet sich vergleichbar der Hypermagnesiämie aufgrund einer verminderten renalen Kaliumexkretion bei schwerwiegenden renalen Erkrankungen insbesondere in oligurischen oder anurischen Zuständen (Stockham und Scott, 2008; Ettinger und Feldman, 2010).

Da häufig in der Routinediagnostik keine Messung des iMg stattfindet, war es von Interesse bei Vorliegen welcher Symptome des Hundes dieser Parameter ggf. durch den behandelten Tierarzt zusätzlich angefordert werden sollte. In einer Studie von Whang et al. (1990) wurde beispielsweise nur bei 13% der humanen Patienten mit Hypermagnesiämie durch den behandelnden Arzt die Messung dieses Parameters eingeleitet. Daher wurde eine Auswertung des Vorstellungsgrundes der Tiere und der bei Vorstellung dokumentierten Symptome vorgenommen.

Hinsichtlich der Relevanz einer Erhöhung des iMg beim Hund als prognostischer Faktor wurde sowohl das Vorliegen einer Hospitalisierung sowie das Überleben bzw. Tod des jeweiligen Tieres bis zu drei Monate nach Entlassung ausgewertet. Bereits in der Studie von Martin et al. (1994) zu tMg beim Hund konnte gezeigt werden, dass eine Hypo- und Hypermagnesiämie mit einer verlängerten Hospitalisierung einhergeht und dass Patienten mit Hypermagnesiämie im Vergleich zu Patienten mit normalen Magnesiumspiegeln ein 2,6-fach höheres Risiko haben zu versterben. Angaben zur Prognose beim Vorliegen einer Hypermagnesiämie des iMg sind jedoch nicht bekannt und könnten dazu beitragen, die Schwere der Erkrankung und somit das Überleben des Patienten weiter zu differenzieren.

Um aufgrund der Höhe des gemessenen iMg eine Aussage über die vorliegende Erkrankung machen zu können, erfolgte zuletzt der Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Höhe des jeweiligen iMg.

## **5.2 Material und Methoden**

### 5.2.1 Datenerhebung, Probengewinnung, Probenaufbewahrung und Probenmessung

#### 5.2.1.1 Dokumentation

Die Dokumentation der die Patienten betreffenden Daten, Angaben zu klinischen und speziellen Untersuchungen sowie während des Klinikaufenthalts erhobene Befunde wurde sehr einheitlich durchgeführt. Durch die Nutzung des Verwaltungsprogramms easyVET war dabei durch die chronologische Abfolge der Reiter sowie automatisch erstellte Angaben von Datum und Uhrzeit der Verlauf der durchgeführten Untersuchungen sehr gut nachvollziehbar. Nachträglich eingescannte Stallblätter und Stationskarten des stationären Aufenthalts sowie weitere Dokumente wie beispielsweise Narkoseprotokolle, Blutgasanalysen oder Harnproduktionsprotokolle waren in der Regel ebenfalls mit Datum versehen und ergänzten die vorliegenden Befunde. Eine gewisse Diskrepanz zwischen Entnahmezeitpunkt von Blutproben und Anforderungszeitpunkt zur labordiagnostischen Analyse des Blutes kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Da die Anforderung durch die Tierärzte in der Kleintierklinik der JLU Gießen für gewöhnlich nach Blutentnahme direkt erfolgt, sollte dies bei einem Großteil der Fälle jedoch zu keiner fehlerhaften Chronologie in der easyVet-Akte geführt haben. Nicht dokumentierte sowie nicht eingescannte Befunde und Unterlagen

waren dieser retrospektiven Studie nicht mehr zugänglich, stellten aber bei keinem Patienten der Studie einen wesentlichen Informationsverlust dar. Da die Untersuchung, Behandlung und Betreuung der Patienten durch verschiedene Tierärzte erfolgte, ist eine gewisse Subjektivität bei der Beurteilung der Befunde und Wahl der zeitlichen Abfolge der durchgeführten Untersuchungen anzunehmen, die vermutlich jedoch keinen Einfluss auf die letztendlich gestellte Diagnose hatte.

#### 5.2.1.2 Probengewinnung und Probenaufbewahrung

Die Messung des iMg und iCa erfolgte aus gut gemischtem heparinisiertem Vollblut. Die Lithium-Heparin Röhrchen waren vollständig gefüllt, so dass es, wie durch Unterer et al. (2004) beschrieben, zu keinen falsch niedrigen iMg und iCa Werten aufgrund vermehrter Luftaussetzung kommen konnte.

Abhängig von Tag und Zeitpunkt der Blutentnahme erfolgte die Blutprobenmessung unmittelbar nach Entnahme oder am folgenden Werktag. Wurden die Proben nach Laborannahmeschluss gewonnen, so wurden diese Proben in einem Kühlschrank bei +4°C gelagert. Unterer et al. (2004) zeigten in ihrer Studie von 2004, dass iCa für 24 Stunden bei 22°C und für 48 Stunden bei 4°C stabil ist. Eine Beeinträchtigung des iCa durch die Lagerung war daher nicht zu erwarten. Zudem war in dieser Studie iMg für acht Stunden bei 22°C stabil. Nach 24 Stunden bei 4°C zeigte sich jedoch ein signifikanter Abfall der iMg Konzentration von  $0,481 \pm 0,030$  mmol/l verglichen mit der iMg Konzentration vor Lagerung von  $0,499 \pm 0,030$  mmol/l, so dass eine durch die Lagerung bedingte Beeinträchtigung der gemessenen iMg Konzentrationen nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Da es sich in der Studie von Unterer et al. (2004) zwar um eine signifikante aber trotzdem nur geringgradige Abweichung vom Ursprungswert handelt, hat dies jedoch insgesamt keinen größeren Einfluss auf die Arbeit.

Präanalytische Fehler aufgrund falscher Probenentnahme und Proben handling lassen sich in einer retrospektiven Studie nicht vollständig ausschließen. Durch das fachmännisch geschulte Tierärzteteam und die angestellten medizinisch-technischen Assistenten wird dieser Einfluss gleichwohl minimiert. Bei Auffälligkeiten der Proben bzw. Unstimmigkeiten der Messwerte erfolgt aufgrund der internen Qualitätskontrolle eine Wiederholung der Messung und ggf. Kontaktierung des behandelnden Tierarztes mit erneuter Probenentnahme.

### 5.2.1.3 Probenmessung

Die Messung des ionisierten Magnesiums sowie des ionisierten Kalziums wurde mit dem durch Unterer et al. (2004) für den Hund validierten NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer der Firma Nova Biomedical (Waltham MA, USA/ Rödermark, Deutschland) durchgeführt. Insbesondere bei hohen iMg Konzentrationen zeigte der NOVA CRT 8 mit einem Variationskoeffizienten von 0,5% eine gute Präzision innerhalb einer Messreihe und mit 1,9% eine ebenfalls gute Präzision für Tag-zu-Tag Messungen. Unterer et al. (2004) konnten zudem gute Ergebnisse bezüglich Linearität und analytischer Genauigkeit aufzeigen, so dass in Bezug auf die Probenmessungen von akkuraten Ergebnissen der iMg Messung ausgegangen werden kann. Da die Proben immer aus heparinisiertem Vollblut gemessen wurden, kann eine Diskrepanz bezüglich der iMg Konzentration je nach Probenart unberücksichtigt bleiben.

Vergleichbar dem ionisierten Kalzium findet sich auch bei iMg ein pH-Einfluss. Um postanalytische Fehler zu korrigieren, die durch eine Alkalisierung der Probe zu falsch niedrigen iMg Werten führen können, bietet der NOVA CRT 8 die Möglichkeit, zusätzlich zu dem gemessenen eigentlichen iMg Wert einen auf einen pH-Wert von 7,4 normalisierten iMg Wert ermitteln zu lassen. Die hierzu nötige Formel wurde bisher für den Hund nicht validiert (Unterer et al., 2004). Zudem ignoriert die Korrektur der iMg Werte in vivo pH-Wert Veränderungen, die die tatsächliche, für den Kliniker biologisch relevante iMg Konzentration im Blut widerspiegeln, so dass vor diesem Hintergrund lediglich die Auswertung des tatsächlich gemessenen iMg erfolgte. Da durch den retrospektiven Charakter der Arbeit eine zuverlässige Auswertung einer Azidose durch präanalytische pH-Wert Verschiebungen zudem nicht adäquat gewährleisten werden konnte, wurde sich im Weiteren gegen die Auswertung des pH-Werts entschieden. Eine kritische Beurteilung des Verzichts auf eine Auswertung einer Azidose als Grund einer Hypermagnesiämie ist hierbei gerechtfertigt. Da der iMg Wert allerdings nur mit einem sehr kleinen Koeffizienten  $X$  von  $-0,09$  bei pH-Wert Anstieg reduziert wird (Ben Rayana et al., 2005), findet sich auch folglich nur ein minimaler pH-Wert Einfluss bei Abfall des Blut-pH-Werts. Thode et al. (1998) schätzten, dass bei einem pH-Wert Anstieg von  $0,1$  iMg lediglich um  $0,007$  mmol/l abfällt, so dass selbst bei starker Azidose, die gemessenen iMg Werte über dem bestimmten Referenzbereich lagen.

Somit ist der Verzicht auf eine Auswertung des pH-Wertes gerechtfertigt, da nur ein geringgradiger Einfluss des pH-Wertes auf iMg besteht, die pH-Wert Korrektur lediglich zur Verhinderung präanalytischer Fehler konzipiert wurde und eine zuverlässige Auswertung

einer Azidose durch präanalytische pH-Wert Verschiebungen nicht adäquat gewährleistet werden konnte.

### 5.2.2 Referenzwerterstellung

Entsprechend den ASVCP (American Society for Veterinary Clinical Pathology) reference interval guidelines von Friedrichs et al. 2012, wurden in der vorliegenden Arbeit laboreigene Referenzwerte für iMg beim Hund erstellt. Referenzbereiche sollten von einer ähnlichen demographischen Population stammen und Proben unter vergleichbaren präanalytischen Bedingungen gesammelt werden. Eine Interpretation klinischer Daten unter Verwendung eines unangemessenen Referenzintervalls kann ansonsten zu Fehlklassifikation von Ergebnissen und Fehldiagnosen führen (Friedrichs et al., 2012). Zur Erstellung der Referenzwerte wurden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv die Daten von Blutproben analysiert, die von Hunden stammen welche für eine Blutspende vorstellig wurden. Durch die verschiedenen Rassen und die auf die Tiere wirkenden unterschiedlichen Umweltreize ist eine Heterogenität der Referenzpopulation gegeben. Die anhand dieser Population ermittelten Referenzwerte sind somit unter Berücksichtigung der Veröffentlichung von Friedrichs et al. 2012 gut für Fragestellungen in der tierärztlichen Praxis und somit der Klinik für Kleintiere der JLU geeignet. Da die Tiere mindestens ein Jahr alt sein mussten, finden sich keine Junghunde in der Referenzpopulation, die durch eine physiologisch niedrigere iMg Konzentration (O'Brien et al., 2014), einen falsch zu niedrigen Referenzwert bedingen könnten.

Für den Einschluss in die Arbeit wurde die im Rahmen der Referenzwertbestimmung ermittelte obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls des oberen Referenzwertes für iMg als Cut-off Wert gewählt. Dieses überdeckt den wahren oberen Referenzwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% und stellt somit für diese Arbeit einen weitaus sichereren oberen Cut-off Wert für eine Hypermagnesiämie dar als der obere Referenzwert an sich.

### 5.2.3 Hypermagnesiämie

#### 5.2.3.1 Einschlusskriterien Studienpopulation und Datenverarbeitung

Für die Aufnahme in die Arbeit mussten die Blutproben von Hunden stammen, die mindestens einmalig ein gemessenes ionisiertes Magnesium von  $\geq 0,68$  mmol/l während der Studienzeit

aufwiesen. Durch die gewählten Einschlusskriterien konnte eine größere Vielfalt an Ursachen für eine Hypermagnesiämie analysiert werden als wenn lediglich der Magnesiumwert bei Erstvorstellung herangezogen worden wäre. Hierbei sind insbesondere die iatrogenen Hypermagnesiämien zu nennen, die durch eine übermäßige Magnesiumgabe induziert wurden. Auch beispielsweise Nierenerkrankungen, die eine progressive Verschlechterung während des Klinikaufenthalts mit gleichzeitigem Magnesiumanstieg zeigten oder akut auftretende Nierenerkrankungen nach Narkose wurden so in die Arbeit aufgenommen. Diese Wahl der Einschlusskriterien bedingte allerdings auch gleichzeitig eine erhöhte Komplexität der Daten, die eine Auswertung erschwerten und eine Vereinheitlichung verkomplizierten. So ließen sich zum Beispiel komplexe Wechselwirkungen von Medikamenten und Noxen, die auf die Tiere während des Klinikaufenthalts einwirkten, nicht vollends erfassen. Aus Gründen der Praktikabilität und Vergleichbarkeit wurde jeweils nur die erstmalige Messung des ionisierten Magnesiums, bei der der Wert bei  $\geq 0,68$  mmol/l lag, herangezogen. Somit wurden jedoch der weitere Verlauf des iMg und ein gegebenenfalls weiterer Anstieg des Magnesiums unberücksichtigt gelassen und nicht in jedem Fall die maximal gemessenen iMg Werte betrachtet. Eine Verlaufskontrolle des iMg unter Berücksichtigung spezifischer Erkrankungen bleibt dementsprechend nachfolgenden Arbeiten vorbehalten.

#### 5.2.3.2 Verteilung der Studienpopulation in Ätiologiegruppen

Alle Patienten wurden entsprechend der Ätiologie der Erhöhung des ionisierten Magnesiums sieben Gruppen zugordnet. Die Einteilung in Gruppen erfolgte unter Berücksichtigung der Hauptvorstellungsgründe, den gezeigten Symptomen und Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung sowie der gestellten Diagnosen und Nebendiagnosen unter Einbeziehung therapeutischer Maßnahmen. Der Hauptvorstellungsgrund und die Diagnose deckten sich nicht zwangsläufig mit den Symptomen der für die Hypermagnesiämie verantwortlichen Erkrankung des Tieres. Daher war es essentiell, nach für eine Hypermagnesiämie verantwortlichen Ursachen zu suchen und diese den genannten Gruppen zuzuordnen.

Einige Patienten konnten durch diese Vorgehensweise mehreren Ätiologiegruppen gleichzeitig zugeordnet werden. Um eine möglichst gut erfassbare Struktur zu erhalten, wurden die Patienten jeweils primär der Gruppe zugeordnet, die aufgrund der erhobenen Daten am wahrscheinlichsten für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums verantwortlich war. Eine gewisse Subjektivität hinsichtlich der Patientenzuordnung auf Kosten einer

übersichtlichen Datenlage war dabei unvermeidbar. Um keine potentiell wichtigen Daten zu verlieren, wurde bei Patienten die weiteren Gruppen zugeordnet wurden, diese ebenfalls unter Ergebnissen dokumentiert.

Bei Betrachtung der Auswertung der Symptome muss berücksichtigt werden, dass man die Richtung eines Zusammenhangs in einer retrospektiven Studie nicht vollständig erfassen und klären kann. Das vermeintlich dokumentierte Symptom einer Hypermagnesiämie kann in Wirklichkeit die irrtümliche Ursache der Hypermagnesiämie darstellen. Auch eine weitere dritte unbekannte Ursache kann beides bedingt haben. Durch Selektion der analysierten, für eine Hypermagnesiämie typischen Symptome und dem Bewusstsein, dass eine kardiale Problematik sowohl bei Hypo- als auch Hypermagnesiämien auftreten kann, wurde versucht, diese Problematik so gut wie möglich zu minimieren. Ein gewisses Risiko der Fehlinterpretation der Daten kann jedoch nicht vollständig eliminiert werden.

Um aufgrund der Höhe des gemessenen iMg Wertes eine Aussage über die vorliegende Erkrankung machen zu können, erfolgte zuletzt der Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Höhe der gemessenen iMg Konzentration. Eine Kumulation von mehreren für die Hypermagnesiämie verantwortlichen Ursachen konnte hierbei nicht berücksichtigt bzw. differenziert werden. Da jeweils die für die Hypermagnesiämie am wahrscheinlichsten verantwortliche Ursache herangezogen wurde, wurde zugleich angenommen, dass diese den gemessenen Magnesiumspiegel auch am besten widerspiegelt und die restlichen Ursachen nur einen minimalen Magnesiumanstieg bedingt haben konnten. Eine vollständige Differenzierung ist jedoch nicht möglich und bedarf weiterer Studien, in denen Magnesium bei den jeweiligen Erkrankungen einzeln betrachtet wird.

#### 5.2.3.3 Hospitalisierung und Entlassungsstatus/Überleben der Ätiologiegruppen

Anhand der erhobenen Daten erfolgte die Auswertung über das Vorliegen eines stationären Aufenthalts der Patienten. Es wurde angenommen, dass schwerwiegende Erkrankungen häufiger mit einem stationären Aufenthalt einhergehen, gleichwohl eine Interpretation der Daten auch in diesem Falle differenziert erfolgen muss. So besteht die Möglichkeit, dass kritisch kranke Patienten, bei denen ein stationärer Aufenthalt notwendig gewesen wäre, teilweise bereits am Vorstellungstag euthanasiert wurden bzw. gestorben sind. Auch Patienten die lediglich ambulant behandelt wurden, weil die Patientenbesitzer keinen stationären

Aufenthalt wünschten oder finanzieren konnten, entsprechen nicht der Annahme, dass schwerwiegendere Erkrankungen häufiger mit einem stationären Aufenthalt einhergehen. Letztendlich kann daher die Auswertung der Hospitalisierung nur eine Tendenz über den Schweregrad der Krankheit geben.

Bei der Auswertung des Entlassungsstatus (Überleben/Tod) bis zu drei Monate nach Entlassung wurde zwischen *nach Entlassung überlebt*, *nach Entlassung unbekannter Fortgang*, *nach Entlassung gestorben* und *in Klinik gestorben* unterschieden. Durch diese Einteilung wurden auch moribunde Tiere, die zwar noch lebend entlassen wurden, jedoch zeitig an ihrer Erkrankung starben, miteinbezogen. Darüber hinaus muss bei der Analyse der Daten „Hospitalisierung“ und „Entlassungsstatus“ berücksichtigt werden, dass die Patienten gegebenenfalls nicht aufgrund der für die Hypermagnesiämie verantwortlichen Erkrankung stationär aufgenommen wurden oder gestorben sind. Aus diesem Grund erfolgte zusätzlich der Vergleich der Höhe der iMg Konzentrationen in den Gruppen „Überleben“ und „Tod“.

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Methodvalidierung

#### 5.3.1.1 Wiederholbarkeit und Akzeptabilität der iMg Messung

Die Wiederholbarkeit und die Akzeptabilität der Wiederholbarkeitsmessungen wurden anhand drei caniner heparinisierten Vollblutproben mit niedriger (0,316 mmol/l), mittlerer (0,652 mmol/l) und hoher (0,795 mmol/l) Konzentration an iMg bewertet. Alle drei Proben konnten mit einem  $TE_a$  von 15% das strengste Kriterium der Methodvalidierung nach Westgard erfüllen und erreichen somit den humanmedizinischen Standard (Westgard und Barry, 2008). Unterzieht man diese Messergebnisse den veterinärmedizinischen Richtlinien entsprechend der ASVCP general quality assurance guideline, so ergibt sich aufgrund der weniger strengen Kriterien ein ebenfalls sehr gutes Ergebnis (Flatland et al., 2010; Harr et al., 2013). Dabei werden der total observed error ( $TE_{obs}$ ) mit dem total allowable error ( $TE_a$ ) verglichen. Der  $TE_{obs}$  errechnet sich aus  $2 \times VK + Bias$  (%) und sollte kleiner als der  $TE_a$  sein. Für die anfängliche Begutachtung wird ein Bias von Null angenommen. Bei allen drei Probenkonzentrationen lag folglich der  $TE_{obs}$  (niedrig 7,4%; mittel 2,8%; hoch 3,4%) deutlich unter dem  $TE_a$  (15%). Die Variationskoeffizienten befanden sich somit alle in einem sehr guten Bereich von 1,41 bis 3,71, wobei der für die Arbeit relevante Variationskoeffizient der

hohen iMg Konzentration mit 1,7 deutlich besser abschnitt als der für niedrige iMg Konzentrationen mit 3,7.

Auch Unterer et al. (2004) analysierten die Präzision in einer Messreihe für den NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer mit zwei Standardproben des Herstellers sowie mit der niedrigen iMg Konzentration von 0,39 (0,26-0,42 mmol/l) und der hohen von 1,55 (1,32-1,68 mmol/l) als auch einer caninen Serumprobe von 0,46 mmol/l. Es fanden sich hier für die niedrige iMg Konzentration ein VK-Wert von 0,8, für die hohe ein VK-Wert von 0,5 und für die mittlere ein VK-Wert von 1,5. Die sehr guten VK-Werte für die niedrige und die hohe iMg Konzentrationen hängen vermutlich damit zusammen, dass es sich um vom Hersteller bezogene Standardproben handelte und nicht, wie bei der Probe der mittleren iMg Konzentration, um eine canine Serumblutprobe. Diese entspricht den in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnissen und stellt ebenfalls ein sehr gutes Ergebnis dar.

### 5.3.2 Referenzwert

Auf Basis von 187 Hunden, die als Blutspender in der Klinik für Kleintiere der JLU Gießen vorstellig wurden, wurde ein Referenzwert für iMg von 0,41 - 0,61 mmol/l ermittelt. Unteres 90%-Konfidenzintervall war 0,33 – 0,42 mmol/l, oberes 90%-Konfidenzintervall 0,59 – 0,68 mmol/l. Gemäß der Richtlinien der ASVCP (American Society of Veterinary Clinical Pathology) ist die Anzahl der Proben ausreichend groß ( $n \geq 120$ ), um zur Referenzwertberechnung die nichtparametrische Methode anzuwenden (Friedrichs et al., 2012).

Vergleicht man den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Referenzwert mit denen aus der Literatur, so finden sich ähnliche Werte bei den Autoren, die ebenfalls den NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer von Nova Biomedical verwendet haben. Unterer et al. (2004) geben einen Referenzwert von 0,42 – 0,58 mmol/l an und liegen somit innerhalb des in dieser Arbeit ermittelten Referenzbereichs. Der geringgradig enger gefasste Referenzbereich ergibt sich, da die Autoren das obere 95% und untere 5% Referenzlimit angeben, in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz dazu jedoch ein oberes Referenzlimit von 97,5%- und ein unteres von 2,5% gewählt wurde. Zudem erfolgte bei Unterer et al. (2004) eine zeitlich einheitlichere Bestimmung des iMg aller Proben innerhalb von 15 bis 20 Minuten, die im Gegensatz zu dieser Arbeit von Probe zu Probe variierte. Die untere Referenzwertgrenze ist gegebenenfalls

niedriger, da die Proben teilweise länger als 15 Minuten standen. Dies führt zu einer Alkalisierung der Probe und so zu einer geringgradigen Abnahme des iMg Wertes. Zudem erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Messung aus heparinisiertem Vollblut und nicht aus Serum. Da die gemessene iMg Konzentration in Serum signifikant niedriger sind als in Heparinplasma oder Vollblut (Unterer et al., 2004), kann dies gegebenenfalls die im Vergleich höhere obere Grenze des in dieser Arbeit bestimmten Referenzwertes erklären. Die von Unterer et al. (2004) verwendete Population ist mit der in dieser Arbeit herangezogenen Population vergleichbar. Die Autoren verwendeten 30 gesunde Hunde (15 weiblich, 15 männlich) 17 verschiedener Rassen mit einem mittleren Alter von 5,6 Jahren (1 – 13 Jahre). In der vorliegenden Arbeit fanden sich 187 gesunde Hunde (97 weiblich, 90 männlich) 37 verschiedener Rassen mit einem mittleren Alter von fünf Jahren (1-13 Jahre). Beide Referenzwertpopulationen eignen sich aufgrund ihrer Heterogenität bezüglich Alter, Rasse und Geschlecht für Fragestellung in der tierärztlichen Praxis (Friedrichs et al., 2012). Da bei allen in der Klinik für Kleintiere der JLU als Patienten vorstelligen Hunden iMg aus heparinisiertem Vollblut gemessen wird, sind die für diese Probenart in dieser Arbeit erstellten Referenzwerte vorzuziehen. Je kleiner die Probenanzahl ist, desto höher ist der Grad der Unsicherheit bezüglich der Referenzwertgrenzen (Friedrichs et al., 2012), so dass folglich durch die höhere Anzahl an Hunden in der gewählten Referenzwertpopulation trotz uneinheitlichem Probenmesspunkt eine höhere Sicherheit hinsichtlich des berechneten Referenzwertes als bei Unterer gegeben ist.

Auch Mann et al. (1998) nutzten den NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer und erzielte mit einem Referenzbereich für iMg von 1,03-1,36 mg/dl (0,42-0,56 mmol/l), ermittelt anhand von 61 Proben von Hunden, ähnliche Ergebnisse. Mellema und Hoareau (2014) dokumentierten einen Referenzwert von 0,40 – 0,52 mmol/l am Nova 8 von Nova Biomedical anhand von 101 Hunden. Die Tiere waren zwischen einem und acht Jahren alt und Teilnehmer im klinikeigenen Blutspendeprogramm. Da keine weiteren Informationen bezüglich Probenart und Proben „Handling“ zur Erstellung dieser Referenzwerte gegeben sind, lässt sich hier nur spekulieren, warum die Werte geringgradig niedriger sind als die in dieser Arbeit ermittelten Referenzwerte. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Probenmessung verzögert stattfand oder aus Serum erfolgte. Auch individuelle Unterschiede je nach gewählter Referenzwertpopulation sind möglich (Friedrichs et al., 2012).

Die Referenzwerte in der vorliegenden Arbeit waren deutlich höher als solche, die mit anderen Analysegeräten erstellt wurden. Hume et al. (2006) gaben beispielsweise einen Referenzbereich von 0,25–0,41 mmol/l für den Hund am Stat Profile von Nova Biomedical an. Bei de Laforcade et al. (2005) lag der Referenzbereich am gleichen Gerät bei 0,14–0,42 mmol/l, bei Fincham et al. (2004) bei 0,25–0,41 mmol/l. O'Brien et al. (2014) wiederum erzielte am Nova Stat Profile M von Nova Biomedical einen Referenzwerte für adulte Hunde von 0,38 bis 0,55 mmol/l.

Diese geräteabhängigen Unterschiede wurden bereits in der humanmedizinischen Literatur beschrieben und hängen mit technischen Spezifikationen der einzelnen Analysegeräte zusammen (Elin et al., 1996; Huijgen et al., 1999). Es ist daher notwendig, geräte- und probenspezifische Referenzwerte zu erstellen sowie die von Patienten gemessenen iMg Konzentrationen unter Berücksichtigung der jeweiligen Referenzwerte zu interpretieren (Unterer et al., 2004). Durch die Erstellung eigener Referenzwerte wurde dieser Pflicht nachgekommen.

### 5.3.3 Hypermagnesiämie

#### 5.3.3.1 Prävalenz einer Hypermagnesiämie

Im Zeitraum von April 2009 bis Dezember 2013 erfolgte im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU Gießen bei 22.185 Blutproben von Hunden die Messung der iMg Konzentration. 1.234 Blutproben wiesen eine Hypermagnesiämie von  $\geq 0,61$  mmol/l auf, so dass sich eine Prävalenz für ein erhöhtes iMg von 5,56 % ergab. 573 Blutproben wiesen ein deutlich erhöhtes iMg von  $\geq 0,68$  mmol/l auf. Die Prävalenz für ein deutlich erhöhtes iMg stellte somit 2,58% dar.

Vergleicht man dies mit der Literatur, so finden sich nur vereinzelte Studien im Bereich der Kleintiermedizin, die sich mit der Prävalenz einer Hypermagnesiämie des tMg beschäftigen und keine Studie, die eine Prävalenz für ein erhöhtes iMg beim Hund oder der Katze angibt. In der Studie von Martin et al. (1994) zeigten sechs (13%) von 48 kritisch kranken Hunden eine Hypermagnesiämie des tMg von  $> 2,51$  mg/dl. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit handelte es sich um Patienten auf der Intensivstation, die keine Flüssigkeitstherapie bis zu diesem Zeitpunkt erhalten hatten. In einer Studie von Toll et al. (2002) wiesen von 57 auf der Intensivstation aufgenommenen Katzen acht (14%) eine Hypermagnesiämie des tMg bei

Aufnahme auf. Insgesamt wurde während des Aufenthalts bei 10 (18%) der Tiere eine Hypermagnesiämie dokumentiert (Toll et al., 2002). In einem Poster-Abstract (Publikation des Departments of Veterinary Pathology der Iowa State University) fanden sich unter 100 zufällig ausgewählten Hunden die auf Intensivstation verstorben oder euthanasiert wurden 31 Hunde mit Hypermagnesiämie des tMg. Unter 100 zufällig ausgewählten Hunden, die lebend von der Intensivstation entlassen wurden, hatten 11 eine Hypermagnesiämie des tMg. Daraus ließ sich schließen, dass eine Hypermagnesiämie bei schwer erkrankten caninen Patienten auf einer Intensivstation häufiger als bisher angenommen ist und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Jeffery, 2012). Die Prävalenz für eine Hypermagnesiämie des tMg konnte anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht bestimmt werden.

Auch wenn es sich in den zuvor genannten veterinärmedizinischen Studien um tMg handelt, so fällt auf, dass jeweils nur kritisch kranke Tiere auf der Intensivstation betrachtet wurden. Im Vergleich hierzu wurde in der vorliegenden Arbeit die gesamte Klinikpopulation herangezogen. Glaubt man der Aussage von Jeffery, dass schwerer erkrankte Tiere ein höheres tMg aufweisen, so könnte dies erklären warum hierbei eine geringere Prävalenz für eine Hypermagnesiämie von 5,56% als in den zuvor genannten Studien festgestellt wurde. Eine andere Ursache kann die Tatsache darstellen, dass iMg und nicht tMg bestimmt wurde.

In der humanmedizinischen Literatur findet sich je nach Studie bei ca. 14% bis 24% der Patienten ein erhöhtes iMg (Salem et al., 1993; Soliman et al., 2003; Escuela et al., 2005) und bei 5% bis 14% ein erhöhtes tMg (Reinhart und Desbiens, 1985; Chernow et al., 1989; Hashizume und Mori, 1990; Whang, 1990; Crook, 1999; Escuela et al., 2005; Limaye et al., 2011; Zafar, et al., 2014). Somit liegt die Prävalenz für eine Hypermagnesiämie des iMg in der Humanmedizin sogar über der des tMg und spiegelt nicht die Beobachtungen dieser Arbeit wieder. Zudem hat es den Anschein, dass bei kritisch kranken Hunden seltener eine Hypermagnesiämie des iMg auftritt, als dies bei humanmedizinischen Patienten beschrieben ist.

#### 5.3.3.2 Studienpopulation und Ätiologiegruppen

Unter Berücksichtigung der unter „Material und Methoden“ genannten Einschlusskriterien konnten 199 Hunde mit einem iMg  $\geq 0,68$  mmol/l in diese Arbeit aufgenommen werden. Davon wurden 55 Patienten (27,6%) in der chirurgischen und 144 (72,4%) in der

internistischen Abteilung der Klinik für Kleintiere der JLU Gießen aufgenommen. Die größere Anzahl an Patienten mit Hypermagnesiämie in der internistischen Abteilung hängt dabei vermutlich mit den häufiger mit einer Hypermagnesiämie assoziierten Erkrankungen der dort vorgestellten Tiere zusammen. Unter den 199 Hunden mit Hypermagnesiämie waren 63 verschiedene Rassen vertreten. 87 Hunde waren männlichen und 112 Hunde weiblichen Geschlechts. Es bestand eine statistisch signifikante Geschlechtsprädisposition für weibliche Tiere. Eine vergleichbare Aufschlüsselung von Hunden mit Hypermagnesiämie fand sich in keiner anderen veterinärmedizinischen Studie.

Entsprechend der Ätiologie der Erhöhung des ionisierten Magnesiums erfolgte die Zuordnung der Tiere mit Hypermagnesiämie in eine von sieben Gruppen. Betrachtet man die veterinär- und humanmedizinische Literatur, so ist in keiner Studie eine vergleichbare Aufschlüsselung und Analyse einer Hypermagnesiämie beschrieben.

Martin et al. (1994) nahmen eine Kategorisierung in Gruppen je nach primär betroffenem Organsystem vor. Die Hunde durften bis zum Zeitpunkt der Magnesiummessung keine Flüssigkeitstherapie erhalten haben, so dass eine iatrogen induzierte Hypermagnesiämie aufgrund intravenöser Magnesiumsubstitution ausgeschlossen war. Es wurden dabei die fünf Kategorien Schock/Trauma, gastrointestinale, kardiopulmonäre, renale und metabolische Erkrankungen unterschieden. Dabei wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit alle Hunde berücksichtigt, bei denen tMg in der Studienzeit gemessen wurde, ohne näher auf die Tiere mit Hyper- und Hypomagnesiämie, die Verteilung und die jeweilige Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen einzugehen. Es erfolgte lediglich ein Vergleich der medianen tMg Konzentrationen der unterschiedlichen Gruppen ohne signifikante Unterschiede bezüglich deren Höhe feststellen zu können. Die Autoren konnten jedoch feststellen, dass Hunde der Gruppe „renale Erkrankungen“ die höchsten medianen tMg Konzentrationen aufwiesen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der mit 40% aller Tiere mit Hypermagnesiämie des iMg die Gruppe Azotämie den größten Anteil ausmacht.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte ebenfalls Jeffery (2012), indem er untersuchte, in welchem Ausmaß eine Hypermagnesiämie des tMg durch eine verminderte GFR erklärt werden kann. Von den 42 Hunden mit Hypermagnesiämie auf Intensivstation wiesen 23 Tiere (56%) ein erhöhtes Kreatinin auf. Von den übrigen 19 Hunden ohne erhöhtes Kreatinin hatten 10

Patienten (23%) eine thorakale Läsion. Über die restlichen neun Tiere (21%) wurden keine Angaben gemacht.

Auch in der vorliegenden Arbeit fanden sich Patienten mit thorakalen Prozessen. Da die Pathogenese allerdings unklar war, wurde kein Patient primär in diese Gruppe eingeteilt. Betrachtet man alle 199 Patienten, so konnte bei 17 Hunden (8,5%) ein thorakaler Prozess festgestellt werden. Zwar ist die Prävalenz deutlich niedriger als bei Jeffery, stellt jedoch immer noch einen verhältnismäßig großen Anteil der Patienten dar. Die Differenz kann mit dem unterschiedlichen Aufbau der Studien erklärt werden: So wurden beispielsweise nicht nur intensivmedizinische Tiere in die Arbeit aufgenommen, iMg statt tMg bestimmt und einen relativ hohen Cut-off Wert für die Arbeit gewählt.

Entsprechend konnten auch Toll et al. (2002) bei Katzen eine Hypermagnesiämie bei Tieren mit renalen Erkrankungen, obstruktiven Uropathien und neoplastischen Erkrankungen dokumentieren. Auch hier erfolgte eine Einteilung der Patienten in fünf unterschiedliche Gruppen: gastrointestinale, urogenitale, endokrine, neoplastische und verschiedene Erkrankungen. Vergleichbar der vorliegenden Arbeit wurden nicht nur kritisch kranke Tiere in die Studie eingeschlossen sondern die gesamte Klinikpopulation. Zudem wurden Katzen, die während des Klinikaufenthalts eine Hypermagnesiämie entwickelten, ebenfalls berücksichtigt. Von den 10 Katzen mit Hypermagnesiämie des tMg hatten sieben eine Azotämie und drei Katzen eine thorakale Neoplasie (Toll et al., 2002). Diese Verteilung passt gut zu den Beobachtungen dieser Arbeit.

Betrachtet man die wenigen humanmedizinischen Arbeiten, so findet sich hinsichtlich der Dominanz von Azotämien als Ursache für eine Hypermagnesiämie ein ähnliches Bild. Vergleichbar zu der vorliegenden Arbeit, unterschieden Hashizume und Mori (1990) zwischen einem erhöhten tMg ab  $\geq 2,7$  mg/dl (Referenzintervall 1,8 – 2,6 mg/dl) und einer deutlichen Hypermagnesiämie des tMg ab 3,9 mg/dl bei einer humanen Krankenhauspopulation. Die Prävalenz für eine deutliche Hypermagnesiämie lag bei 0,8% (51 Patienten von 6.252). Im Gegensatz dazu lag die Prävalenz für ein deutlich erhöhtes iMg von  $\geq 0,68$  mmol/l in der vorliegenden Arbeit bei 2,58%. Da die Wahl und Festlegung der Grenze für eine deutliche Hypermagnesiämie von Hashizume und Mori (1990) nicht erläutert wird, ist ein Vergleich hinsichtlich der Prävalenz jedoch kaum möglich. 60% der Patienten bei Hashizume und Mori (1990) wurden in der internistischen Abteilung, 20% in der Pädiatrie

und 20% in der Geburtshilfe vorstellig. Kein Patient befand sich in der chirurgischen Abteilung. Dies passt zu den Ergebnissen dieser Arbeit, bei denen ebenfalls die Anzahl der Patienten mit Hypermagnesiämie in der internistischen Abteilung überwog. Desweiteren zeigten 60% der Patienten mit Hypermagnesiämie bei Hashizume und Mori (1990) ein Nierenversagen, 20% hatten eine Gestationstoxikose und 20% waren Neonaten, deren Mütter mit Magnesiumsulfat aufgrund einer Eklampsie behandelt wurden. Teilweise wurden die Patienten zusätzlich mit magnesiumhaltigen Antazida und Abführmitteln versorgt. Auch in der vorliegenden Dissertationsschrift hatte ein Großteil der Patienten eine Nierenerkrankung. Im Gegensatz zu Hashizume und Mori (1990) fanden sich allerdings weder Hypermagnesiämien aufgrund einer Gestationstoxikose noch bei Neonaten, deren Mütter Magnesiumsulfat erhalten hatten, da lediglich internistische und chirurgische, jedoch keine gynäkologischen Fälle berücksichtigt wurden.

In der Studie von Soliman et al. (2003) hatten im Gegensatz dazu 17% (41 von 241 Patienten) der chirurgischen und 11% (20 von 181 Patienten) der internistischen Patienten auf der humanen Intensivstation eine Hypermagnesiämie des iMg. In der chirurgischen Abteilung dominierten dabei die Patienten mit kardialen Operationen, in der internistischen Abteilung Patienten mit metabolischen und renalen Erkrankungen, Atemstillstand und Sepsis. Es fanden sich jedoch auch vereinzelte Patienten mit Schlaganfall, hepatischen Enzephalopathien, Herzinfarkt, schweren Herzerkrankungen, neurochirurgische Fälle und Lungenembolien. Es wurde nicht näher auf die einzelnen Kategorien und Patienten eingegangen. Crook et al. (1999) wies ein erhöhtes tMg bei Patienten mit Nierenerkrankungen (43%), mit kardialer Operation (17%), mit Herzinfarkt (8%) und Intensivbehandlung (23%) nach, wobei einige der Patienten magnesiumhaltige Infusionen erhielten.

#### 5.3.3.2.1 Azotämie

In der vorliegenden Arbeit stellt die Gruppe „Azotämie“ mit 40% aller Hunde mit Hypermagnesiämie die größte aller Gruppen dar. Dabei dominierten mit 64% (51/80) die renalen Erkrankungen. Nur 24% (19/80) waren prärenal und 9% (7/80) postrenal bedingt. Die hohe Prävalenz einer Hypermagnesiämie in Assoziation mit einer Azotämie bzw. renalen Erkrankungen ist in der veterinär- und humanmedizinischen Literatur in einigen Studien beschrieben. Eine Differenzierung in prärenal, renal und postrenal wurde jedoch nur in ganz vereinzelten Arbeiten vorgenommen.

#### 5.3.3.2.1.1 Azotämie - prärenal

Eine prärenale Azotämie entsteht aufgrund einer verminderten Perfusion der Nieren. Diese kann durch eine Hypovolämie (z.B. Dehydratation, Hypoadrenokortizismus), Hypotonie (z.B. kardiale Erkrankungen, Anästhesie) oder Thrombenbildung in den Nierenarterien bedingt sein. Die Nieren reagieren mit einer vermehrten Wasser- und Elektrolytrückresorption (Ettinger und Feldman, 2010). In der vorliegenden Arbeit wiesen alle Tiere die primär der Unterkategorie *prärenal* zugeordnet wurden eine Dehydratation bzw. eine Minderperfusion der Niere auf und wurden in die Subkategorie *Dehydratation* eingeordnet. Eine Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung z.B. durch Infusionstherapie führte zu einer Normalisierung der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Plasma. Einige Tiere zeigten zusätzliche Ursachen, die mit einer Hypermagnesiämie assoziiert sein können. Aufgrund der vorliegenden Daten und dem Verlauf der Patienten wurde diesen jedoch nur ein geringer Einfluss zugeschrieben.

#### 5.3.3.2.1.2 Azotämie - renal

Bei Schädigung oder Zerstörung von renalen Nephronen handelt es sich um eine renale Azotämie. Es werden dabei die akute und die chronische Nierenerkrankung sowie das akute Nierenversagen im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung unterschieden (Ettinger und Feldman, 2010). Als häufigste Ursache für eine Hypermagnesiämie wird in der Literatur eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angenommen (Cortés und Moses, 2007). Da Magnesium insbesondere über den Urin ausgeschieden wird, kann eine verminderte renale Exkretion zu einer Hypermagnesiämie führen (DiBartola, 2012).

In der vorliegenden Arbeit konnten insgesamt 43% der Hunde (22/51) der Subkategorie *akut*, 14% (7/51) der Subkategorie *akut auf chronisch* und 37% (19/51) der Subkategorie *chronisch* zugeordnet werden. Auch in den Arbeiten von Martin et al. (1994) und Toll et al. (2002) wurden renale und postrenale Azotämien in Zusammenhang mit einer Hypermagnesiämie des tMg dokumentiert. So hatten Hunde mit Nierenerkrankungen bei Martin et al. (1994) im Vergleich zu anderen Erkrankungen die höchsten medianen Magnesiumwerte. Toll et al. (2002) dokumentierten bei sieben der 10 Katzen (70%) mit Hypermagnesiämie des tMg eine renale oder postrenale Azotämie. Die Hypermagnesiämie der Katzen mit Azotämie waren sowohl mit Hyper- als auch Hypokaliämien assoziiert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass dies jeweils mit der Ursache der Azotämie zusammenhängen muss. In der vorliegenden

Arbeit erfolgte lediglich die Auswertung einer Hyperkaliämie in Zusammenhang mit der Hypermagnesiämie. Eine Hyperkaliämie fand sich je nach Subkategorie bei bis zu 63% der Tiere mit gleichzeitiger renaler Azotämie und ist somit vergleichbar der Studie von Toll et al. (2002) nicht bei jedem Tier mit Hypermagnesiämie detektierbar.

Jeffery (2012) untersuchte, in welchem Ausmaß eine Hypermagnesiämie des tMg durch eine verminderte GFR erklärt werden kann und inwiefern eine Hypermagnesiämie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Eine verminderte GFR wurde hierbei anhand eines erhöhten Kreatinins im Plasma festgelegt. Von den 42 Hunden mit Hypermagnesiämie auf Intensivstation wiesen 23 Tiere (56%) ein erhöhtes Kreatinin auf. Es erfolgte jedoch keine Differenzierung in prärenale, renale oder postrenale Azotämie. 18 Hunde (78%) mit Hypermagnesiämie und erhöhtem Kreatinin starben oder wurden euthanasiert. Die restlichen fünf Hunde überlebten. Auch in der vorliegenden Dissertationsschrift haben nur 14 (18%) der 80 Hunde der Gruppe Azotämie überlebt. 48 Tiere (60%) sind gestorben. Bei 18 Hunden (23%) war der weitere Verlauf nach Entlassung unbekannt. Die Ergebnisse decken sich somit mit den Literaturangaben.

Bei Hashizume und Mori (1990) wiesen 60% der humanen Patienten mit Hypermagnesiämie ein Nierenversagen auf. Teilweise wurden diese zusätzlich mit magnesiumhaltigen Antazida und Abführmitteln behandelt, so dass eine Addition der erhöhten Magnesiumwerte möglich erscheint. Ein Problem, das sich aufgrund weiterer, den Magnesiumspiegel beeinflussender Faktoren vergleichbar auch in der vorliegenden Arbeit, fand. Durch die Zuteilung der Patienten in die als primär für die Hypermagnesiämie verantwortliche Gruppe wurde versucht, auf Basis der vorliegenden Daten die Hauptursache herauszustellen. Über den jeweiligen Anteil der weiteren Faktoren lässt sich nur spekulieren und eine letztendliche Differenzierung ist nicht möglich. Auch Soliman et al. (2003) berichteten bei 48% der Patienten mit erhöhtem iMg von einer renalen Dysfunktion. In der Arbeit von Crook et al. (1999) zeigten 43% der Patienten mit erhöhtem tMg eine Nierenerkrankung. Ähnliche Ergebnisse erzielten Guérin et al. (1996), bei denen erhöhte Kreatininwerte und eine Hyperkaliämie häufig mit einer Hypermagnesiämie assoziiert waren.

#### 5.3.3.2.1.2.1 Azotämie - renal - akut

43% (22/51) der Hunde mit einer renalen Azotämie zeigten in dieser Arbeit eine akute Nierenerkrankung. Eine akute Nierenerkrankung ist durch einen plötzlichen Abfall der GFR, ein vermindertes Urinvolumen und eine reduzierte renale Ausscheidung gelöster Stoffe charakterisiert (Brown et al., 2015). Da die Niere das Hauptausscheidungsorgan für Magnesium darstellt, führt eine Abnahme der GFR gleichzeitig zu einer Erhöhung der Magnesiumserumkonzentration von iMg (Külpmann et al., 1996). Es können verschiedenste Erkrankungen, wie beispielsweise Infektionen, Intoxikationen, hämodynamische Instabilitäten oder immunmedierte Prozesse einer akuten Nierenerkrankung zugrunde liegen.

Multiple Ursachen konnten auch in der vorliegenden Arbeit dokumentiert werden. Ein Hund wies eine akute renale Azotämie aufgrund eines Hitzschlags und Schocks auf. Drei Hunde zeigten zusätzlich zum akuten Nierenversagen eine Hepatitis/Gastroenteritis, zwei Tiere wiesen eine Pyelonephritis auf und zwei Tiere hatten ein Lymphom. Bei drei Patienten fand sich eine akute Nierenerkrankung in Folge einer Narkose und bei zwei Patienten nach einem Autounfall. Eine immunmedierte Anämie zeigten zwei Hunde. drei Tiere hatten eine Sepsis, ein Tier eine kardial bedingte Hypoxie, ein Tier multiple Thrombembolien und bei einem Hund konnte eine akute Nierenerkrankung aufgrund einer Leishmaniose festgestellt werden.

In der Studie von Brown et al. (2015) fanden sich unter 10 Hunden mit akuter Nierenerkrankung fünf mit Leishmaniose, zwei mit akuter Glomerulonephritis und drei mit unbekannter Ursache. Die hohe Prävalenz für Leishmaniose spiegelt mit hoher Wahrscheinlichkeit regionale Unterschiede wieder (Segev et al., 2008; Brown et al., 2015). In der Veröffentlichung von Vaden et al. (1997) wurde vergleichbar zu der vorliegenden Arbeit von zahlreichen verschiedenen mit einer akuten Nierenerkrankung assoziierten Krankheiten berichtet. Die häufigsten Erkrankungen stellten Pankreatitis, Ethylenglykointoxikation, DIC, Sepsis, Hypovolämie, hypotensiver Schock, Leberfunktionsstörungen und verminderte Herzauswurfleistung dar. Es gab jedoch auch wenige Fälle von Leptospirose, Pyelonephritis und renalen Lymphomen. Auch in der vorliegenden Dissertationsschrift wurde teilweise der Verdacht auf eine Leptospirose geäußert, konnte jedoch in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Die Länge der Liste individueller Variablen, die zu einer akuten Nierenerkrankung führen, unterstreicht nochmals die Komplexität dieser Erkrankung.

In der Studie von Toll et al. (2002) entwickelten zwei der 10 Katzen mit Hypermagnesiämie des tMg eine akute Nierenerkrankung während des Klinikaufenthalts. Beide Katzen wurden aufgrund refraktärer Oligurie und klinischer Verschlechterung euthanasiert.

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten 11 der 22 Hunde mit akuter Nierenerkrankung eine Anurie bzw. Oligurie. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie ist eine klare Interpretation der Urinabsatzmenge jedoch schwer, da einige Patienten zum Zeitpunkt der Hypermagnesiämie bereits Flüssigkeiten erhalten hatten und die GFR nur in Einzelfällen bestimmt wurde. Ähnliche Ergebnisse dokumentierten Vaden et al. (1997), die bei 18% der Hunde eine Anurie, bei 43% eine Oligurie, bei 25% der Hunde eine normale und bei 14% eine gesteigerte Urinausscheidung feststellten. Zudem fand sich in der Studie von Vaden et al. (1997) eine Hyperkaliämie relativ selten, obwohl 61% der Hunde anurisch oder oligurisch waren. In der vorliegenden Arbeit wiesen 11 der 22 Tiere mit akuter Nierenerkrankung und erhöhtem iMg eine Hyperkaliämie auf. Von den 11 Tieren mit Anurie/Oligurie und Hypermagnesiämie zeigten jedoch nur sieben Tiere eine Hyperkaliämie. Somit kann darüber spekuliert werden ob iMg gegebenenfalls ein ähnlich guter oder sogar besserer Marker für eine abrupte Abnahme der GFR darstellt als eine Hyperkaliämie. Die Relevanz als frühzeitiger Marker einer schwerwiegenden Nierenerkrankung - vergleichbar mit der des Kaliums – bedarf somit weiterer Studien.

In der vorliegenden Arbeit verstarben 86% der Hunde (19/22) der Unterkategorie Azotämie-renal akut in der Klinik und einer nach Entlassung. Nur zwei Tiere überlebten. Bei Vaden et al. (1997) starb mit 56% ebenfalls ein Großteil der Patienten mit akuter Nierenerkrankung bzw. wurde euthanasiert. In beiden Fällen handelt es sich um hohe Mortalitätsraten. Auch bei Brown et al. (2015) starben 60% der Hunde. Die Schwere der Erkrankung wird nochmals dadurch unterstrichen, dass 91% der Hunde (20/22) in der vorliegenden Arbeit stationär aufgenommen wurden. Obwohl eine intensive Betreuung der Tiere stattfand, ist die Mortalitätsrate deutlich höher als bei den zwei zuvor genannten Studien. Dies kann damit zusammenhängen, dass, im Gegensatz zu Vaden et al. (1997) und Brown et al. (2015), die generell Tiere mit akuter Nierenerkrankung im Fokus ihrer Forschung hatten, lediglich Tiere mit Hypermagnesiämie analysiert wurden. Die hohe Mortalitätsrate kann somit mit der Hypermagnesiämie zusammenhängen. Ein erhöhtes iMg könnte in diesem Fall als negativ prognostischer Faktor gewertet werden.

2013 publizierte die International Renal Interest Society (IRIS) ein Schema zur Klassifizierung einer akuten Nierenerkrankung bei Hunden und Katzen. Dieses Schema basiert auf dem Serumkreatininspiegel, der Urinproduktion und der Erfordernis einer Dialyse. Elektrolyte wurden hierbei nicht berücksichtigt. Ob eine Berücksichtigung von iMg als weiterer Marker für eine schwerwiegende akute Nierenerkrankung zusätzlich genutzt werden sollte, ist zu diskutieren und bleibt weiteren Studien überlassen.

#### *5.3.3.2.1.2.2 Azotämie – renal – akut auf chronisch*

14% der Hunde mit renaler Azotämie (7/51) hatten eine chronische Nierenerkrankung mit akutem Schub. Die erhobenen Daten für diese Hunde spiegeln in etwa die zuvor diskutierten Ergebnisse wieder. Bei drei der sieben Tiere konnte eine Pyelonephritis als Ursache detektiert werden. Drei Hunde wiesen zusätzlich zu der Hypermagnesiämie eine Hyperkaliämie auf und vier waren zusätzlich anurisch/oligurisch. Von den vier Hunden mit Anurie/Oligurie hatten drei ein erhöhtes Kalium. Somit bleibt auch hier ein Tier, das trotz vermindertem Harnabsatz keinen Kaliumanstieg zeigte, jedoch einen Anstieg des Magnesiums.

#### *5.3.3.2.1.2.3 Azotämie – renal – chronisch*

Die renale Ausscheidung von Magnesium ist hoch anpassungsfähig. So wird bei chronischen Nierenerkrankungen des Menschen in der Regel die Serummagnesiumkonzentration bis zu einem Abfall der GFR unter 30 ml/min durch eine erhöhte fraktionelle Ausscheidung konstant gehalten (Cunningham et al., 2012). Bei signifikantem Abfall der Nierenfunktion kann sich die Magnesiumausscheidung jedoch dramatisch verschlechtern, so dass es bei fortschreitender Nierenerkrankung zur Magnesiumretention kommt (Topf und Murray, 2003). In der vorliegenden Dissertationsschrift wiesen 37% (19/51) der Patienten mit renaler Azotämie eine chronische Nierenerkrankung auf, die sich bei einem Großteil im fortgeschrittenen Stadium befand. Da in der Regel keine GFR gemessen wurde, konnte keine Aussage über diese getroffen werden.

Etwa 63% (12/19) der Hunde zeigten eine Hyperkaliämie, aber nur drei Hunde eine Anurie/Oligurie, wovon nur ein Patient eine gleichzeitige Hyperkaliämie aufwies. Dies stellt einen Kontrast zu den akuten Nierenerkrankungen dar, bei denen sich häufiger eine Anurie bzw. Oligurie fand. Grund hierfür ist am wahrscheinlichsten die Pathogenese der chronischen Nierenerkrankung, bei der die Nephrone Zeit haben, sich langsam an die sich progressiv

verschlechternden Verhältnisse zu adaptieren. Von den 19 Hunden mit chronischer Nierenerkrankung verstarben vier während des Klinikaufenthalts und sieben Tiere überlebten. Auch hier spiegelt sich der progressive Charakter der Erkrankung wieder. Anders als bei akuten Nierenerkrankungen führt die chronische Variante nicht unmittelbar zum Versterben der Patienten.

#### *5.3.3.2.1.3 Azotämie – postrenal*

Neun % der Tiere mit Azotämie (7/80) und Erhöhung des iMg wiesen in der Arbeit eine postrenale Azotämie auf. Eine postrenale Azotämie wird in der Regel durch eine Obstruktion der harnableitenden Wege oder deren Ruptur hervorgerufen. Initial liegt dabei kein primäres Nierenproblem vor (Nelson und Couto, 2010). Auch in der Studie von Toll et al. (2002) hatten Katzen eine mit einer Hypermagnesiämie des tMg postrenale Azotämie aufgrund einer urethralen Obstruktion. Nach Lösung der Obstruktion normalisierten sich bei allen Tieren das tMg und die Nierenwerte. Auch Drobatz und Hughes (1997) berichten, dass Katzen mit urethraler Obstruktion häufig eine gleichzeitige Hypermagnesiämie des tMg aufweisen. Die prognostische Aussagekraft einer Hypermagnesiämie ist im Fall der postrenalen Azotämie in der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt beurteilbar, da zwar zwei Patienten verstarben, über die übrigen fünf Hunde jedoch keine weiteren Informationen bezüglich des Überlebens nach der Entlassung vorlagen.

#### *5.3.3.2.2 Endokrinologische Störungen*

Bei 12 der 199 Hunde (6%) konnten in dieser Arbeit eine endokrinologische Störung detektiert werden, wobei fünf Tiere eine diabetische Ketoazidose und sieben Tiere einen Hypoadrenokortizismus aufwiesen. Zudem fand sich in der Gruppe Azotämie - akut auf chronisch, ein Patient, bei dem der Verdacht auf einen sekundären renalen Hyperparathyreoidismus geäußert wurde. Sowohl in der human- als auch in der veterinärmedizinischen Literatur befasst sich keine Studie mit der Prävalenz von endokrinologischen Erkrankungen bei erhöhtem iMg oder tMg. Jedoch finden sich einige Arbeiten, die sich direkt mit der jeweiligen Erkrankung und den gemessenen iMg Werten auseinandersetzen. Diese zeigen, dass auch endokrinologische Störungen mit einer Hypermagnesiämie assoziiert sein können.

#### 5.3.3.2.2.1 Diabetische Ketoazidose

In der Studie von Fincham et al. (2004) war die mittlere Plasma iMg Konzentration bei Hunden mit einer diabetischen Ketoazidose signifikant höher als bei Hunden mit Diabetes mellitus oder bei Hunden in der Kontrollgruppe. Eine Hypermagnesiämie des iMg wurde bei 48% (16/32) der Hunde mit diabetischer Ketoazidose, bei 25% (3/12) der Hunde mit nicht azidotischer diabetischer Ketose und bei 14% (14/78) der Hunde mit Diabetes mellitus detektiert. Vergleichbare Ergebnisse konnten Hume et al. (2006) verzeichnen. Hierbei wurde bei 61 von insgesamt 127 Hunden mit diabetischer Ketoazidose iMg gemessen. Initial gemessenes iMg war bei 54% normal, bei 41% erhöht und bei nur 5% erniedrigt. Dies unterstützt die Beobachtung, dass Hunde mit diabetischer Ketoazidose eine Hypermagnesiämie aufweisen können. Auch nach der Gabe von Insulin kann ein erhöhtes iMg weiterhin bestehen bleiben. So hatten zwei der 16 Hunde mit diabetischer Ketoazidose und erhöhtem iMg in der Studie von Fincham, und vier der fünf Hunde in der vorliegenden Arbeit, bereits Insulin erhalten (Fincham et al., 2004).

Im Gegensatz zum Hund konnte in zahlreichen humanmedizinischen Studien gezeigt werden, dass bei Menschen Diabetes mellitus in der Regel sogar mit einer Hypomagnesiämie des iMg und tMg einhergeht (Tosiello, 1996; Sanders et al., 1999) und eine Magnesiumsubstitution sogar die Insulinsensitivität verbessern kann (Sjögren et al., 1988). Auch bei der Katze sind häufig ein Diabetes mellitus und eine diabetische Ketoazidose mit einer Hypomagnesiämie assoziiert. In der Studie von Norris et al. (1999b) war bei der Erstuntersuchung diabetischer Katzen tMg bei 11% der Tiere vermindert, iMg sogar bei 61%. Die bestehende Diskrepanz zwischen Hund, Mensch und Katze wird durch die Studie von Khanna et al. (1998) nochmals verdeutlicht, in der ersichtlich wird, dass Hunde mit endokrinologischen Erkrankungen kein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Hypomagnesiämie des tMg zu entwickeln.

Es wird angenommen, dass das erhöhte iMg bei einer diabetischen Ketoazidose des Hundes durch den niedrigen Blut-pH-Wert bedingt sein kann (Wang et al., 2002; Fincham et al., 2004). Da die Niere das Hauptausscheidungsorgan für Magnesium darstellt, kann eine darüber hinaus bestehende Nierenschädigung oder eine verminderte renale Perfusion zusätzlich zu einer Magnesiumretention beitragen (Quamme, 1997; Fincham et al., 2004). Da diese Faktoren auch bei Mensch und Katze mit diabetischer Ketoazidose gegeben sind, bleibt unklar, aus welchen Gründen diese Spezies keine Hypermagnesiämie entwickeln (Fincham et al., 2004).

Da sowohl in dieser Arbeit als auch der Studie von Fincham et al. (2004), jeweils der erste bzw. erste erhöhte iMg Wert herangezogen wurde, fand keine Verlaufskontrolle statt. Ein Absinken des iMg bis in die Hypomagnesiämie durch Rehydratation, Korrektur des Säure-Basen-Haushalts und Insulintherapie erscheint im folgenden Verlauf daher möglich.

In der vorliegenden Dissertationsschrift hatten von den Tieren mit diabetischer Ketoazidose vier eine zusätzliche Azotämie (zwei davon renal bedingt), ein Patient hatte einen Perikarderguss, und zwei Patienten erhielten Medikamente. Eine ähnliche Problematik zeigte sich bei Fincham et al. (2004) bei dem 71% aller Patienten eine zusätzliche Erkrankung aufwiesen. Auch in der Studie von Hume et al. (2006) hatten 69% der Hunde eine zusätzliche Erkrankung (42% akute Pankreatitis, 20% Harnwegsinfektion, 15% Hyperadrenokortizismus). In der vorliegenden Arbeit zeigten ebenfalls vier Hunde eine Pankreaspathologie (zwei Pankreatitis, ein Pankreatitis Verdacht, eine Masse in Pankreas), bei Fincham et al. (2004) 47% der Hunde. Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine Pankreatitis in 19 nicht-diabetischen Hunden keinen signifikanten Einfluss auf die iMg Konzentration hat (Fincham et al., 2004).

Betrachtet man die bestehende Symptomatik der Patienten zum Zeitpunkt der Vorstellung, so wiesen in der Arbeit von Fincham et al. (2004) 64% der Patienten eine Polyurie und Polydipsie auf, 60% eine Anorexie, 56% Erbrechen, 25% Gewichtsverlust und 7% Polyphagie. Polyurie, Polydipsie und Erbrechen fanden sich mit jeweils 84% häufiger bei Hunden mit diabetischer Ketoazidose als mit Diabetes mellitus. Eine ähnliche Verteilung der Symptome konnten ebenfalls Hume et al. (2006) beschreiben. Zusätzlich stellten sie bei 87% der Patienten Lethargie und Inappetenz fest. In der vorliegenden Arbeit zeigten alle Hunde Erbrechen, jeweils vier Patienten Schwäche, Lethargie und Anorexie und nur ein Hund Polyurie und Polydipsie. Alle Patienten zeigten eine Dehydratation. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl von fünf, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar, decken sich jedoch am ehesten mit den Ergebnissen von Hume et al. (2006), wobei es sich bei diesem um alle Hunde mit diabetischer Ketoazidose handelte unabhängig von der Höhe des iMg. Daher lässt sich vermuten, dass die gezeigten Symptome nicht zwangsläufig mit dem erhöhten iMg assoziiert sein müssen, sondern viel mehr mit der zugrundeliegenden Erkrankung korrelieren. Fincham et al. (2004) fanden im Gegensatz keinen Zusammenhang zwischen iMg und einem Vorbericht von Diarrhoe, Anorexie und Dehydratation.

Alle Hunde mit erhöhtem iMg und diabetischer Ketoazidose wurden stationär aufgenommen. Bei Hume et al. (2006) wurden ebenfalls 122 der 127 Hunde mit diabetischer Ketoazidose hospitalisiert. Von den fünf Hunden in der vorliegenden Arbeit verstarben drei während des Klinikaufenthalts und ein Hund nach der Entlassung. Auch in den Studien von Fincham et al. (2004) und Hume et al. (2006) fand sich eine ähnlich schlechte Überlebensrate. 16 der 32 Hunde (50%) mit diabetischer Ketoazidose starben oder wurden euthanasiert. Dieses „Outcome“ war signifikant schlechter als bei Hunden mit Diabetes mellitus (17%) und nicht-azidotischer diabetischer Ketose (17%) (Fincham et al., 2004). Bei Hume et al. (2006) überlebten dagegen von den 121 behandelten Hunden 70% bis zur Entlassung, wobei die Mortalität mit einem erniedrigten iCa, erniedrigtem Hämatokrit, erniedrigtem pH-Wert und größerem Basendefizit, nicht aber einem veränderten iMg, assoziiert war.

#### *5.3.3.2.2 Hypoadrenokortizismus*

Bei sieben Tieren mit erhöhtem iMg wurde ein Hypoadrenokortizismus detektiert. Umgekehrt konnte in einer retrospektiven Studie von Adler et al. (2007) bei 22 (36%) von 61 Hunden mit Hypoadrenokortizismus eine Hypermagnesiämie des iMg zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festgestellt werden. Die Magnesiumkonzentration des iMg wies dabei keine signifikante Korrelation zum venösen pH-Wert oder der Serumkreatininkonzentration auf, so dass eine Azidose oder eine verminderte Nierenfunktion keinen bedeutenden Einfluss auf Veränderungen der Magnesiumkonzentrationen hatten. Die zugrundeliegenden Mechanismen des Einflusses von Aldosteron auf den Magnesiumhaushalt sind nicht endgültig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass Aldosteron gegebenenfalls einen Einfluss auf den Natrium-Magnesium Antiporter und somit den Magnesiumtransport an der Zellmembran hat (Delva et al., 2000).

Alle Patienten dieser Arbeit zeigten einen typischen Hypoadrenokortizismus mit gleichzeitiger Hyperkaliämie. Zudem wiesen alle Tiere eine zusätzliche prärenale Azotämie auf. Da Aldosteron zu einer Natriumreabsorption und zu einer Kaliumausscheidung in den renalen Sammelrohren führt, kann ein Aldosteronmangel eine Hyponatriämie und eine Hyperkaliämie bedingen. Da Wasser Natrium osmotisch folgt, kommt es sekundär zu einer Dehydratation und damit zu einer verminderten renalen Perfusion (Ettinger und Feldman, 2010).

Alle Hunde der Unterkategorie Hypoadrenokortizismus wurden stationär aufgenommen. Fünf der sieben Tiere überlebten und bei zwei Tieren fanden sich keine Daten über den weiteren Verlauf nach Entlassung, so dass von einem guten Outcome ausgegangen werden kann. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Adler et al. (2007), da auch hier alle Tiere bis zum Zeitpunkt der Entlassung überlebten.

Bei einem Patienten in der vorliegenden Arbeit wurde der Verdacht eines sekundären renalen Hyperparathyreoidismus geäußert. In der veterinärmedizinischen Literatur wurde dieser Zusammenhang ebenfalls durch Schenck (2008a,2008b) beschrieben. Dieser gibt an, dass etwa 20% der Hunde (n = 2112) und 9% der Katzen (n = 1491) mit sekundärem Hyperparathyreoidismus infolge einer chronischen Niereninsuffizienz ein erhöhtes iMg aufweisen.

#### 5.3.3.2.3 Iatrogen/medikamentenassoziiert

Von den insgesamt 199 Hunden, wurden 37 Tiere primär in die Gruppe *iatrogene bzw. medikamentenassoziierte* Hypermagnesiämie eingeteilt. Dabei erhielten 34 Hunde eine Magnesiumsubstitution mittels Inzolen<sup>®</sup> infantibus (magnesiumhaltiges Mineralstoff- und Spurenelementpräparat), ein Hund Desmopressin Teva<sup>®</sup> und MINIRIN<sup>®</sup> (Desmopressinacetat) und zwei Tieren wurde ein Klistier verabreicht.

Die iatrogene parenterale Überdosierung von Magnesium sowie die orale Gabe von Antazida, magnesiumhaltigen Abführmitteln und Durchführung magnesiumhaltiger Einläufe stellen eine häufige in der humanmedizinischen Literatur beschriebene Ursache für eine Hypermagnesiämie dar (Castelbaum et al., 1989; Spital und Greenwell, 1991; Khairi et al., 2014).

In der Veterinärmedizin finden sich nur einzelne Fallberichte zu dieser Problematik. Jackson und Drobatz veröffentlichten 2004 zwei Fallberichte einer iatrogenen Hypermagnesiämie bei einer Katze und einem Hund. Beide Tiere wurden aufgrund einer schwerwiegenden Erkrankung (diabetische Ketoazidose, bzw. oligurisches Nierenversagen) stationär aufgenommen und entwickelten während des Klinikaufenthalts eine Hypomagnesiämie. Diese wurde mit Magnesiumsulfatinfusionen behandelt. Durch fehlerhaft kalkulierte Dosierungen bzw. falsche Beschriftung kam es zu einer übermäßigen Magnesiuminfusion. Beide Tiere

zeigten unspezifische Symptome einer Hypermagnesiämie mit schlaffer Paralyse, abwesendem Droh-, Patellar- und Palpebralreflexen, Hypothermie, Bradykardie, Hypotension und verminderter Ansprechbarkeit. Es wurden Serummagnesiumkonzentrationen des iMg von 3,47 mmol/l (Referenzintervall: 0,43–0,58 mmol/l) bei der Katze und von 4,64 mmol/l (Referenzintervall: 0,42–0,55 mmol/l) im Falle des Hundes gemessen. Beide Patienten wurden erfolgreich therapiert. Es fanden sich keine weiteren Komplikationen.

In der vorliegenden Arbeit stellte ein iMg Wert von 0,93 mmol/l die höchste gemessene iMg Konzentration aufgrund parenteraler Magnesiumgabe dar. Dies kann auch der Grund dafür sein, dass die mit einer Hypermagnesiämie von Jackson und Drobatz (2004) beschriebenen Symptome kaum beobachtet wurden. Da von den 34 Hunden mit Magnesiumsubstitution 23 (68%) eine Herzerkrankung aufwiesen, fanden sich hingegen vermehrt Symptome kardialer Erkrankungen. 68% der Hunde zeigten das unspezifische Symptom Schwäche/Lethargie, 46% eine Dyspnoe und 51% hatten initial Herzrhythmus-Störungen.

Die hohe Prävalenz iatrogenen Hypermagnesiämien muss unter Berücksichtigung des Patientenmanagements kardiologischer Fälle in der Klinik für Kleintiere der JLU betrachtet werden. Eine Hypomagnesiämie findet sich häufig bei kritisch kranken Patienten aufgrund schwerer metabolischer oder hyperadrenerger Zustände, in Zusammenhang mit einer starken Flüssigkeitstherapie oder bei forcierter Diurese (Humphrey et al., 2014). Das gleichzeitige Auftreten einer Hypokaliämie kann die Symptomatik verschlimmern und ist häufig refraktär bis zum Ausgleich einer Hypomagnesiämie (DiBartola, 2012). Störungen im kardialen Erregungsleitungssystem stellen dabei in der Humanmedizin ein häufiges Symptom eines Magnesium- und Kaliummangels dar, so dass beim Vorliegen einer Hypokaliämie in der Klinik für Kleintiere der JLU häufig eine zeitgleiche Magnesiumsubstitution erfolgt. Zudem wird durch die Anwendung von Schleifendiuretika, wie sie häufig bei kardialen Patienten üblich ist, die Symptomatik einer Hypomagnesiämie weiter verstärkt (Cortés und Moses, 2007). Beim Hund finden sich hierzu kaum Studien (DiBartola, 2012). Da jedoch in der Humanmedizin eine Hypomagnesiämie bei kritisch kranken Patienten mit einer schlechteren Prognose, verlängerter Hospitalisierung und erhöhter Mortalität assoziiert ist (Ryzen et al., 1985; Rubeiz et al., 1993; Soliman et al., 2003), ist auch in der Tiermedizin mittlerweile eine Magnesiumsubstitution beim Vorliegen einer Hypomagnesiämie insbesondere bei kritisch kranken Patienten üblich (Jackson und Drobatz, 2004). Ein Patient mit Hypermagnesiämie erhielt in der vorliegenden Arbeit zudem eine Magnesiumsubstitution aufgrund des

Vorliegens spastischer Paralysen infolge eines generalisierten Tetanus. Die supraphysiologische Gabe von Magnesiumsulfat bei der Behandlung dieser Erkrankung ist beim Hund bereits in der Literatur mit gutem Outcome beschrieben und stellt seitdem eine weitere Indikation zur intravenösen Magnesiumsubstitution dar (Simmonds et al., 2011).

In der Literatur zeigten selbst Patienten mit symptomatischer iatrogener Hypermagnesiämie bei physiologischer Nierenfunktion ein gutes „Outcome“ (Cruikshank et al., 1979; Rizzo et al., 1993; Morisaki et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit wurden alle Tiere der Gruppe iatrogen/medikamentenassoziiert stationär aufgenommen. 11 der 37 Hunde sind in der Klinik gestorben und drei nach Entlassung. 16 Patienten haben überlebt und bei sieben finden sich keine weiteren Informationen. Das nur mäßige „Outcome“ hängt in diesem Falle mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der zugrunde liegenden Erkrankung zusammen, aufgrund derer die Patienten die Magnesiumsubstitution erhielten. Eine Magnesiumsubstitution kann somit zu einer Hypermagnesiämie führen. Deren klinische Relevanz bleibt jedoch unbekannt.

Die höchste iMg Konzentration von 1,06 mmol/l in der Gruppe iatrogen/medikamenteassoziiert erreichte ein Patient, der Desmopressin Teva<sup>®</sup> und MINIRIN<sup>®</sup> (Desmopressinacetat) erhielt. In der Literatur ist beschrieben, dass ADH zu einer erhöhten Kalzium- und Magnesiumrückresorption in der Niere führen kann (Plumb, 2015). Zusätzlich wies der Patient eine Azotämie auf, so dass hier ein Summationseffekt beider Ursachen möglich erscheint. Vergleichbare Fallbeschreibungen finden sich in der Literatur nicht.

Betrachtet man alle 199 Hunde dieser Arbeit, so erhielten insgesamt 106 Patienten zusätzliche Medikamente. Es wurden hierbei Vincristin, ACE-Hemmer, Heparin, Clexane, Spironolacton und Opiat-Agonisten (Morphin, Levomethadon, Fentanyl, Codein, Ketamin) für eine Erhöhung des iMg berücksichtigt. Da für diese Medikamente die Wirkung auf den Magnesiumhaushalt nur als sehr geringgradig zu werten ist, beziehungsweise deren Wirkung in der Literatur nicht endgültig geklärt ist, wurde keines dieser Pharmazeutika als primär ursächlich für eine Hypermagnesiämie angesehen. Zudem verbietet die geringe Anzahl an Patienten, die ein spezifisches Medikament erhielten, als auch die Interaktion der Medikamente untereinander, eine spezifische Analyse der Rolle der einzelnen Medikamente in Bezug auf ein erhöhtes iMg.

#### 5.3.3.2.4 Gewebeuntergang

Bei 21 der 199 Patienten konnte ein primärer Gewebeuntergang festgestellt werden. Fünf Hunde wiesen eine Sepsis, ein Hund einen Schock, einer eine Hämolyse und zwei einen Blutabbau auf. Sowohl in der human- als auch der tiermedizinischen Literatur finden sich teilweise widersprüchliche Angaben hinsichtlich der Frage, ob eine Hyper- oder Hypomagnesiämie bei einem Gewebeuntergang vorliegt. Bei genauer Analyse der Literatur wird deutlich, dass es aufgrund multifaktorieller Einflüsse keine einheitliche Antwort gibt.

Häufig wird in der Intensivmedizin beschrieben, dass es durch einen erhöhten Spiegel an Katecholaminen im peripheren Blut im Rahmen von Sepsis, Schock, Trauma oder Hypothermie zu einer Hypomagnesiämie kommen kann. Durch die adrenerg stimulierte Lipolyse kommt es dabei zur Bildung von freien Fettsäuren, die mit Magnesium Komplexe bilden und unlösliche Salze produzieren (Cortés und Moses, 2007; DiBartola, 2012). Dies passt auch zu den Ergebnissen von Martin et al. (1994), in deren Studie Hunde mit Schock oder Trauma mit 1,7 mg/dl (Referenzintervall: 1,89-2,51 mg/dl) durchschnittlich die niedrigsten tMg Konzentrationen aufwiesen.

In der Humanmedizin sind beim Vorliegen von Gewebeuntergang sowohl verminderte als auch erhöhte Magnesiumkonzentrationen beschrieben, wobei bei einem Großteil der Studien die Anzahl an Patienten mit Hypomagnesiämie überwiegt. So auch bei Chernow et al. (1989), in deren Arbeit 5% der Patienten eine postoperative Hypermagnesiämie und 61% eine postoperative Hypomagnesiämie des tMg zeigten. In beiden Gruppen fanden sich Fälle von postoperativer Sepsis und gastrointestinalen Blutungen. Die aufgeführten Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Arbeit gut vereinbar. Da lediglich Hunde mit Hypermagnesiämie untersucht wurden, bleibt offen wie viele Hunde mit Hypomagnesiämie einen Gewebeuntergang aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse konnten Soliman et al. (2003) dokumentieren. Von 446 Intensivpatienten hatten 18% ein erniedrigtes und 14% ein erhöhtes iMg. Unabhängig von der Höhe des gemessenen iMg, fanden sich Patienten nach operativen Eingriffen, Patienten mit Sepsis, septischem Schock und weiteren Erkrankungen. Die Prävalenz einer Hypomagnesiämie war jedoch besonders hoch bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock und stellte einen Risikofaktor der Entwicklung einer Hypomagnesiämie dar. Dies kann mit der essentiellen Rolle von Magnesium im Rahmen der immunologischen Abwehr und beim Schutz gegen Endotoxine zusammenhängen (Salem et al., 1995). In einer Studie von Zafar et al. (2014) zeigten lediglich drei von 70 Patienten auf Intensivstation eine

Hypermagnesiämie des tMg. Bei keinem der 10 Patienten mit Septikämie konnte ein erhöhtes tMg festgestellt werden.

Bei Pferden ist eine Hypermagnesiämie in Zusammenhang mit schweren zellulären Schäden beschrieben. Hierzu zählen die Rhabdomyolyse, das Tumorlyse-Syndrom, die Hämolyse und schwere Septikämien (Stewart, 2011). Weiterhin konnten bei Pferden von verminderten iMg als auch erhöhten iMg Konzentrationen vor und nach Kolik-OPs berichtet werden. Gründe hierfür wurden jedoch nicht erörtert (Garcia-Lopez et al., 2001).

In der Studie von Escuela et al. (2005) hatten hingegen humanmedizinische Trauma-Patienten sogar die höchste Prävalenz eine Hypermagnesiämie des tMg (10%) und des iMg (45,2%) zu entwickeln. Eine Magnesiumfreisetzung nach Zellschädigung bzw. Zelltod kann laut der Autoren dabei gegebenenfalls die Hypermagnesiämie und erhöhte Mortalität erklären. Auch die bei kritisch kranken Patienten häufig auftretende akute Nierenschädigung, kann hierzu beitragen. Bei Betrachtung der aufgeführten Studien, bleibt unklar, ob die Bestimmung von iMg gegenüber von tMg hinsichtlich der Analyse eines Gewebeuntergangs von Vorteil ist. Die Studie von Escuela et al. (2005) lässt dies aufgrund der hohen Prävalenz von iMg im Gegensatz zu tMg vermuten.

In der Literatur wird zudem die Angabe gemacht, dass eine Hämolyse zu einer Hypermagnesiämie führen kann, da die tMg Konzentration in den Erythrozyten fast dreimal so hoch ist wie im Plasma (Wu, 2006; Stockham und Scott, 2008; Thomas, 2012). Zum jetzigen Zeitpunkt liegen hierzu jedoch noch keine Studien bezüglich einer Erhöhung des iMg vor. Zwar wiesen in der vorliegenden Arbeit wenige Patienten eine Hämolyse auf, jedoch bleibt unklar ob diese für die Hypermagnesiämie verantwortlich ist. Betrachtet man die Arbeit von Malon et al. (2004), so zeigt sich, dass die iMg Konzentration in Serum (0,57 mmol/l) und Erythrozyten (0,72 mmol/l) ähnlich hoch ist. Dies steht im Gegensatz zu den gemessenen tMg Konzentrationen in Serum (0,97 mmol/l) und roten Blutkörperchen (2,39 mmol/l). Aufgrund dieser Datenlage muss davon ausgegangen werden, dass eine Hämolyse keine Erhöhung des iMg bewirkt.

Alle Tiere der Gruppe *Gewebeuntergang* wurden stationär aufgenommen. Dies lässt sich insbesondere durch den hohen Anteil an postoperativen und kritisch kranken Patienten erklären. Aufgrund der Heterogenität der Gruppe zeigten die Patienten unspezifische und vielfältige Symptome. Lediglich 10% der Patienten starben während des Klinikaufenthalts

und 19% nach Entlassung. Das gute „Outcome“ ist hierbei ebenfalls Anzeichen dafür, dass es sich bei einem Großteil der Patienten um vorübergehende Schädigungen handelte, die im Gegensatz zu internistischen Erkrankungen nur selten einen unheilbaren Zustand darstellen.

#### 5.3.3.2.5 Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt

Bei 49 der 199 (25%) Hunden konnte *keine sichere Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums* festgestellt werden. Diese Gruppe stellt eine sehr heterogene Population dar und es lässt sich nur über die Ätiologie der gemessenen Hypermagnesiämien spekulieren. Dabei kommen verschiedene Arbeitshypothesen bei der Analyse der Daten in Betracht, die durch den retrospektiven Charakter dieser Studie nur limitiert zugänglich sind.

Wie bereits mehrfach erörtert, finden sich nur wenige human- und veterinärmedizinische Studien, die sich mit der Hypermagnesiämie des tMg und iMg befassen. Jüngste Arbeiten, wie die von Jeffery (2012), zeigen, dass dieses Feld auch in der heutigen Zeit noch zahlreiche ungeklärte Fragen bietet, wie z.B. der Zusammenhang zwischen Hypermagnesiämie und thorakalen Prozessen. Neben diesen, gab der Autor bei neun weiteren Tieren (21%) in seiner Studie keinen ersichtlichen Grund für eine Hypermagnesiämie an.

Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass trotz großer Sorgfalt und Qualitätskontrollen, sowohl präanalytische Fehler bei Probenentnahme, -handling und -aufbereitung als auch analytische Fehler bei der Probenmessung, nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Ein weiterer kritischer Punkt stellt die Möglichkeit einer lückenhaften bzw. fehlerhaften Dokumentation dar. Beispielsweise wiesen einige Patienten dieser Gruppe neben der Hypermagnesiämie eine kardiale Erkrankung auf. Über eine nicht dokumentierte Gabe von Magnesium lässt sich nur spekulieren.

Zuletzt bleibt zu diskutieren, dass ein Patient mit Hypermagnesiämie aus der Population der *Blutspender* stammte. Vor diesem Hintergrund muss berücksichtigt werden, dass immer die Möglichkeit besteht, dass einzelne gesunde Patienten unter oder über dem bestimmten und als physiologisch angesehenen Referenzbereich liegen können.

#### 5.3.3.2.6 Thorakale Prozesse

Betrachtet man alle 199 Patienten so fanden sich 17 Hunde mit intrathorakalen Prozessen. Da diese häufig zusammen mit anderen Erkrankungen auftraten, die für die Hypermagnesiämie des iMg verantwortlich sein konnten, und deren Zusammenhang mit einer Hypermagnesiämie unklar ist, wurde kein Patient primär dieser Ätiologiegruppe zugeordnet.

Unter Berücksichtigung der Literatur, fällt jedoch auf, dass andere Autoren ähnliche Beobachtungen gemacht haben. In der Studie von Jeffery von 2012, in der er untersuchte zu welchem Ausmaß eine Hypermagnesiämie des tMg durch eine verminderte GFR erklärt werden kann, wiesen von den 42 Hunden mit Hypermagnesiämie 23 Tiere (56%) ein erhöhtes Kreatinin auf. Von den übrigen 19 Hunden ohne erhöhtes Kreatinin, hatten 10 eine thorakale Läsion. In der Studie von Toll et al. (2002) zeigten wiederum von den 10 Katzen mit Hypermagnesiämie sieben eine Azotämie. Die drei Katzen ohne Azotämie hatten alle eine thorakale Neoplasie (Lymphom, Mesotheliom, Karzinom) und Pleuralergüsse. Keines der Tiere hatte bis zu diesem Zeitpunkt eine Therapie oder eine Thorakozentese erhalten. De Laforcade et al. (2005) analysierten in ihrer Studie Blut und Perikardflüssigkeit von 41 Hunden mit Perikarderguss und fanden bei 32% der Patienten ein erhöhtes iMg im peripheren Blut von bis zu 0,6 mmol/l (Referenzintervall: 0,1-0,42 mmol/l). Keiner der Patienten hatte bis zu diesem Zeitpunkt eine Flüssigkeitstherapie erhalten. In der humanmedizinischen Literatur wurde dieses Phänomen in vergleichbarer Weise noch nicht beschrieben. Lediglich in einer Studie von Crook et al. (1999) wurde dokumentiert, dass 17% der humanmedizinischen Patienten mit Hypermagnesiämie eine vorangegangene Thorakotomie aufwiesen. Jedoch erhielten einige der Patienten magnesiumhaltige Medikamente aufgrund kardialer Arrhythmien, so dass hier ein Vergleich nur eingeschränkt möglich erscheint.

In der vorliegenden Arbeit konnten vielfältige intrathorakale Prozesse bei Hunden festgestellt werden, die in dieser Diversität noch in keiner Studie beschrieben wurden. Vier Hunde wiesen einen alleinigen Thoraxerguss, drei Tiere eine intrathorakale Masse und zwei Tiere einen Perikarderguss auf. Ein Hund hatte einen gleichzeitigen Thorax- und Perikarderguss, ein Tier einen Thoraxerguss mit intrathorakaler Masse und ein Patient einen Thoraxerguss mit einer Hernia peritoneoperikardialis. Vier Tiere zeigten einen Pneumothorax und eines hatte eine Thorakotomie. Ein potentieller Zusammenhang zwischen Hypermagnesiämien und pathologischen Thoraxveränderungen bedarf somit weiterer Untersuchungen.

### 5.3.3.3 Hospitalisierung und Mortalität

Von den 199 Hunden wurden 156 (78%) stationär aufgenommen. Die Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann hierbei als Indikator für den sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Schweregrad vorliegenden Erkrankungen gewertet werden. Lediglich die Gruppe *Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt* stellte eine Ausnahme dar. Hier wurde die Hälfte der Patienten ambulant behandelt.

Betrachtet man die Mortalitätsrate, unterstreicht diese die Annahme, dass eine Hypermagnesiämie häufig mit schwerwiegenden Erkrankungen einhergeht. Von den 199 Hunden starben 61 (31%) während ihres stationären Aufenthaltes und 22 Hunde (11%) bis zu drei Monate nach Entlassung. 60 Hunde (30%) überlebten, bei 55 (28%) blieb der weitere Verlauf nach Entlassung unbekannt. Das Vorliegen einer Hypermagnesiämie geht in der vorliegenden Arbeit somit mit einer relativ hohen Mortalität von mehr als 30% einher.

Es finden sich nur wenige veterinärmedizinische Studien die sich mit der Mortalität in Zusammenhang mit einer Hypermagnesiämie beschäftigen, darunter keine die auf iMg eingeht. Zu der vorliegenden Arbeit passende Ergebnisse erzielten Martin et al. 1994. Die Mortalitätsrate für Hunde mit Hypermagnesiämie des tMg lag in deren Studie mit 67% (vier von sechs Hunden mit Hypermagnesiämie) deutlich höher als bei Patienten mit Hypo- und Normomagnesiämie. Hunde mit einer Hypermagnesiämie des tMg zeigten dadurch eine 2,6 Fach höhere Wahrscheinlichkeit ihre Erkrankung nicht zu überleben, als Hunde mit normalen tMg Konzentrationen. Zudem wiesen Hunde mit veränderten tMg Spiegel eine verlängerte Hospitalisationsdauer auf. Die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit deutlich höhere Mortalitätsrate, sollte jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahl von lediglich sechs Tieren bei Martin et al. vorsichtig interpretiert werden. Auch in der Studie von Jeffery (2002) konnten unter 100 zufällig ausgewählten Hunden die auf Intensivstation verstorben oder euthanasiert wurden, 31 Hunde mit Hypermagnesiämie des tMg und 12 mit Hypomagnesiämie dokumentiert werden. Unter 100 zufällig ausgewählten Hunden, die lebend entlassen wurden, hatten 11 eine Hypermagnesiämie und 10 eine Hypomagnesiämie. Das Quotenverhältnis (Odds Ratio) der auf Intensivstation verstorbenen/euthanasierten Hunde mit Hypermagnesiämie zu denen mit Normomagnesiämie lag bei 3,90 und war damit signifikant erhöht. In der Studie von Toll et al. (2002) war bei Katzen, die eine Hyper- oder Hypomagnesiämie des tMg entwickelten, ebenfalls die mittlere Hospitalisierungsdauer

verlängert. Die Tiere wiesen somit eine langsamere Genesung als Patienten mit Normomagnesiämie auf. Zudem zeigten sie eine erhöhte Sterblichkeit von 62%.

Auch in der humanmedizinischen Literatur gehen veränderte Magnesiumkonzentrationen des iMg mit einer erhöhten Mortalität einher. Die Sterblichkeitsraten variieren dabei von Studie zu Studie. In der Arbeit von Escuela et al. (2005) zeigten Patienten, die während des Aufenthalts auf Intensivstation eine ionisierte Hypermagnesiämie entwickelten, mit 37% eine höhere Mortalität als Patienten ohne erhöhte iMg Konzentrationen. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Mortalität und initialer Hypermagnesiämie bei Aufnahme nachgewiesen werden. Die von den Autoren veröffentlichten Ergebnisse passen zu der in dieser Arbeit dokumentierten Mortalitätsrate von über 30%. Da es sich in hierbei um iMg handelt, ist ein Vergleich gut möglich. Auch Salem et al. (1993) konnten nachweisen, dass kritische Patienten mit Hypo- und Hypermagnesiämie des iMg häufiger starben (40%) als mit Normomagnesiämie (21%). Soliman et al. (2003) fanden hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Hospitationsdauer und Mortalitätsraten zwischen den Patienten mit Hyper-, Hypo- und Normomagnesiämie des iMg bei Aufnahme. Patienten mit Hypermagnesiämie hatten jedoch einen höheren SOFA (sequential organ failure assessment) score. 23 Patienten entwickelten im Laufe ihres Aufenthalts eine Hypomagnesiämie. Diese Patienten hatten eine erhöhte Prävalenz für eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock, eine verlängerte Hospitalisierung sowie eine erhöhte Mortalität. Sie Autoren gehen daher im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien davon aus, dass die Entwicklung einer Hypomagnesiämie auf der Intensivstation mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Betrachtet man humanmedizinische Studien, die sich mit dem Zusammenhang von tMg, Mortalität und Hospitalisierung beschäftigen, sind vergleichbar den Studien zu iMg ebenfalls divergierende Ergebnisse beschrieben (Chernow et al., 1989; Broner et al., 1990; Rubeiz et al., 1993; Guérin et al., 1996; Dabbagh et al., 2006; Safavi und Honarmand, 2007; Limaye et al., 2011; Zafar et al., 2014). Aufgrund der vorliegenden Daten, muss davon ausgegangen werden, dass Hunde mit Hypermagnesiämie des iMg entweder schwerer erkrankt sind oder eine Hypermagnesiämie direkt eine erhöhte Mortalität bedingt.

Broner et al. (1990) gehen davon aus, dass die vermehrte Magnesiumfreisetzung nach Zellschädigung oder Zelltod in akut kranken Patienten gegebenenfalls den Zusammenhang zwischen Hypermagnesiämie und Mortalität erklären kann. Insbesondere die Entwicklung eines akuten Nierenversagens kann dabei zu der hohen Mortalität in Zusammenhang mit einer

Hypermagnesiämie beitragen. Cannon et al. (1987) beschreiben zudem eine höhere Frequenz an erfolglosen Reanimationen bei Patienten mit Hypermagnesiämie aufgrund refraktärer Arrhythmien. Es sollte daher routinemäßig iMg gemessen werden um kritisch kranke Patienten zu detektieren und durch eine adäquate Therapie die Hospitalisierungsdauer und Mortalität zu reduzieren. Speziell in der Veterinärmedizin, kann jedoch eine mit einer Hypermagnesiämie einhergehende verlängerte Hospitalisierung durch vermehrte Kosten und dem gleichzeitigen Leidensdruck der Besitzer, eine erhöhte Mortalitätsrate durch die Entscheidung zur Euthanasie nach sich ziehen. Zudem ist bei der Interpretation der vorliegenden Daten zu berücksichtigen, dass nicht zwischen Euthanasie und Versterben unterschieden wurde. Da im Falle einer Euthanasie, einige Tiere durch zusätzliche Therapie ggf. überlebt hätten, muss eine falsch hohe Sterberate diskutiert werden.

Vergleicht man die Mortalitätsraten zwischen den einzelnen Ätiologiegruppen, so sind deutliche Unterschiede festzustellen. Die Gruppe *Azotämie* hat mit einer Mortalitätsrate während des Klinikaufenthaltes von 49% (39/80) ein relativ schlechtes „Outcome“. Die Gruppen *endokrinologische Störungen* (3/12) und *iatrogen/medikamentenassoziiert* (11/37) zeigen eine bereits deutlich bessere Überlebensrate. Hunde der Gruppe *Gewebeuntergang* (2/21) und *Ätiologie für eine Erhöhung des ionisierten Magnesiums unbekannt* (6/49) zeigen das Beste „Outcome“. Da sich trotz unterschiedlicher Sterblichkeitsraten, kein signifikanter Unterschied in der Höhe des iMg zwischen den einzelnen Ätiologiegruppen finden lässt, muss davon ausgegangen werden, dass die Höhe der Hypermagnesiämie nicht allein ursächlich für die hohe Mortalität sein kann. Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so wird deutlich, dass Gruppen mit schwerwiegenderen Erkrankungen, auch höhere Sterblichkeitsraten aufweisen. So hatten Hunde mit akuter Nierenerkrankung das schlechteste „Outcome“. Auch Patienten der Gruppe *iatrogen/medikamentenassoziiert* wiesen durch die hohe Anzahl an Patienten mit kardialen Erkrankungen nur ein mäßiges Überleben auf. Kein Patient erreichte zudem in der vorliegenden Arbeit die von Nakayama et al. (1999) experimentell ermittelten Magnesiumkonzentrationen des iMg und tMg, die zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Störungen führen könnten. Das eine Hypermagnesiämie daher ursächlich für die hohe Mortalität ist, ist daher fraglich und bedarf weiterer Studien.

Auch Martin et al. (1994) verglichen die medianen tMg Konzentrationen in unterschiedlichen Krankheitsgruppen und konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Höhe des tMg zwischen den einzelnen Gruppen feststellen. Es ließ sich lediglich sagen, dass Patienten

mit Schock oder Trauma durchschnittlich geringere tMg Spiegel aufwiesen, als Patienten mit renalen Erkrankungen. Wie bei Martin et al. (1994), besteht auch im vorliegenden Fall das Problem, dass es bei zu kleinen Gruppengrößen zum Verlust der statistischen Aussagekraft kommen kann. Da sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einem sehr engen Konzentrationsbereich befinden, verstärkt sich nochmals die Problematik klare Grenzen zu ziehen.

Die Prognose für Patienten mit Hypermagnesiämie ist somit variabel und vor allem abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Es bedarf weiterer Studien um Erkenntnisse darüber zu erlangen, ob durch adäquate Therapie die Prognose von Patienten mit Hypermagnesiämie des iMg verbessert werden kann.

#### 5.3.3.4 Hypokalzämie und Hyperkalzämie

In der vorliegenden Dissertationsschrift zeigten 29% der Hunde (58/199) zusätzlich zu der Hypermagnesiämie eine Hypokalzämie des iCa. Bei 12% der Patienten (24/199) konnte eine gleichzeitige Hyperkalzämie des iCa festgestellt werden. Dabei fiel auf, dass insbesondere Hunde mit einer akuten Nierenerkrankung (16/22; 73%), postrenalen Azotämien (3/7; 43%) und diabetischer Ketoazidose (3/5; 60%) eine Hypokalzämie aufwiesen. Die Gruppe der Patienten bei denen die Ätiologie für das Vorliegen einer Hypermagnesiämie unbekannt war, hatte hingegen mit 25% der Hunde einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit Hyperkalzämie im Vergleich zu den restlichen Gruppen.

In der Veterinärmedizin finden sich nahezu keine Daten zu Elektrolytstörungen, die mit einer Hypermagnesiämie assoziiert sind, jedoch einzelne Studien in denen zusätzlich zu Veränderungen des iCa auf iMg eingegangen wird. Schenck veröffentlichte 2008 zwei Abstracts in denen er retrospektiv eine große Datenbank an Laboreinsendungen zur Evaluierung von Kalziumkonzentrationen bei Hunden und Katzen auswertete. Er stellte dabei fest, dass sowohl erhöhte als auch erniedrigte iCa Konzentrationen insbesondere mit einer Hypomagnesiämie des iMg einhergehen. Hunde mit Hypoparathyreoidismus hatten die niedrigsten iMg Konzentrationen und zeigten zu 32% eine Hypomagnesiämie. Bei Hunden mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, normalen iCa Konzentrationen, grenzwertigen Hyperkalzämien und chronischer Niereninsuffizienz war die mittlere iMg Konzentration signifikant höher, lag jedoch noch im Referenzbereich. Eine Hypermagnesiämie des iMg

konnte in 20% der Fälle eines sekundären Hyperparathyreoidismus detektiert werden. Bei 15% lag hingegen eine Hypomagnesiämie vor. In der Studie von Toll et al. (2002) war eine Hypermagnesiämie des tMg bei Katzen mit einer Hyper- und Hypokaliämie und einer Hyperphosphatämie assoziiert. Es fanden sich keine Abweichungen von Kalzium, Natrium und Chlorid.

Auch in der Humanmedizin sind Hypermagnesiämien mit Störungen des Kalziumhaushalts beschrieben. In der Studie von Broner et al. 1990 war eine Hypermagnesiämie des tMg und eine Hypokalzämie des iCa bei pädiatrischen Patienten auf Intensivstation mit einer schlechten Prognose und erhöhter Mortalität assoziiert. Crook et al. (1999) zeigten, dass 8% der Patienten mit Hypermagnesiämie des tMg eine Hypokalzämie des tCa (Krankenhauspopulation 14% Hypokalzämie) und 2% eine Hyperkalzämie (Krankenhauspopulation 3% Hyperkalzämie) aufwiesen.

Betrachtet man Kalzium unabhängig von Magnesium in der veterinärmedizinischen Literatur, so findet sich eine Prävalenz von 31% für das Vorliegen einer Hypokalzämie des iCa bei kranken Hunden (Schenck und Chew, 2005). Eine Nierenerkrankung ist dabei die häufigste Ursache für eine Hypokalzämie (Chew und Meuten, 1982). Ursache hierfür ist vermutlich eine verminderte renale Calcitriol Synthese und ein durch eine erhöhte Phosphat-Konzentration bedingtes Ausfallen von Kalzium (DiBartola, 2012). In einer Studie von Kogika et al. (2006) war ionisiertes Kalzium bei 56% der Hunde mit chronischer Nierenerkrankung erniedrigt, bei 26% normal und bei 17% erhöht. iCa war somit bei der Mehrheit der Hunde niedrig, obwohl 83% eine metabolische Azidose aufwiesen, die ein erhöhtes iCa bedingen könnte. Bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung steigt sogar die Prävalenz einer Hypokalzämie mit zunehmender Azotämie an. In einer Studie mit 47 Katzen zeigten 14% der Tiere mit moderater chronischer Nierenerkrankung ein erhöhtes iCa. Katzen mit schwerer Nierenerkrankung hatten hingegen in 56% der Fälle eine Hypokalzämie. Zudem war iCa signifikant niedriger als bei gesunden Tieren oder Katzen mit milder oder moderater chronischer Nierenerkrankung (Barber und Elliott, 1998). Auch eine akute Nierenerkrankung oder eine postrenale Azotämie können zu einer Hypokalzämie führen, die aufgrund der deutlichen Hyperphosphatämie häufig symptomatisch ist (Drobatz und Hughes, 1997; Vaden et al., 1997). Bei Hunden mit chronischer Nierenerkrankung findet sich zudem häufig ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (Cortadellas et al., 2010). Diese Ergebnisse passen zu den Resultaten der vorliegenden Arbeit. Inwiefern eine Hypermagnesiämie zu einer

verminderten Kalziumkonzentration beiträgt oder diese eventuell sogar verstärkt bleibt unklar. In der Literatur wird darüber spekuliert, ob gegebenenfalls eine Hypermagnesiämie zu einer verminderten PTH Sekretion und einer damit verbundenen Hypokalzämie führt (Cholst et al., 1984). Schließlich müssen spezifische renale Magnesium- und Kalzium sensing Rezeptoren wie CASR als Ursache einer Hypokalzämie in Zusammenhang mit erhöhtem iMg in Betracht gezogen werden. Hierbei handelt es sich um einen an der basolateralen Membran befindlichen Rezeptor, der die extrazelluläre Magnesium- und Kalziumkonzentration des Interstitiums misst. CASR ist an ein intrazellulär gelegenes inhibitorisches G Protein gebunden. Ob es im Rahmen einer Hypermagnesiämie zu einer verminderten Magnesium- und damit assoziierten verminderten Kalziumrückresorption kommt, ist jedoch weitgehend ungeklärt (Gamba und Friedman, 2009). In einer Studie mit Hunden mit Diabetes mellitus wiesen 47% ein erniedrigtes iCa, 3,5% eine Hyperkalzämie auf (Hess et al., 2000). Auch in der Studie von Hume et al. (2006) zeigten 52% der Hunde mit diabetischer Ketoazidose eine Hypokalzämie des iCa und 41% eine Hypermagnesiämie des iMg. Die Ergebnisse decken sich somit mit denen der vorliegenden Arbeit. Ein niedriges iCa ging in der Arbeit von Hume et al. zudem mit einer schlechteren Prognose einher.

In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich verschiedenste Ursachen für das Vorliegen einer Hyperkalzämie des iCa. In der vorliegenden Disserationsschrift fällt auf, dass mit 25% der Hunde die Gruppe Ätiologie für das Vorliegen einer Hypermagnesiämie unbekannt, einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit Hyperkalzämie als die restlichen Gruppen aufweist. Daher stellt sich die Frage, ob eine Hyperkalzämie eine Hypermagnesiämie bedingen kann oder es Interferenzen bezüglich der iCa und iMg Messung gibt. In der Literatur finden sich keine Hinweise für den erstgenannten Punkt. In Bezug auf den zweiten Punkt, muss näher auf die Messtechnik von iMg eingegangen werden. In allen Analysegeräten zur Messung von iMg erfolgt die Messung gleichzeitig zu Natrium, Kalium, pH, Chlorid und ionisiertem Kalzium mittels spezifischer Elektroden (Saris et al., 2000). Die Elektroden sind dabei nicht vollständig selektiv für ionisiertes Magnesium. Das in der Lösung gleichzeitig vorhandene Kalzium kann daher einen Störfaktor darstellen. Die Korrektur der Kalzium-Interferenz wird durch die Geräte automatisch vorgenommen (Saris et al., 2000). In einer Studie von Elin et al. (1996) konnte gezeigt werden, dass eine signifikante direkte Beziehung zwischen dem gemessenen iCa und iMg besteht. Die gemessene iMg Konzentration war dabei direkt von der iCa Konzentration abhängig und konnte durch eine annäherungsweise quadratische Gleichung beschrieben werden. Die Ergebnisse für iMg blieben dabei bis zu einer iCa Konzentration von

1,3 mmol/l unberührt, stiegen jedoch bei höheren iCa Konzentrationen deutlich an. Vor diesem Hintergrund ist anzunehmen, dass bei einigen Patienten mit Hypermagnesiämie unklarer Genese die erhöhte iMg Konzentration durch ein erhöhtes iCa erklärt werden kann.

#### 5.3.4 Statistische Auswertung

##### 5.3.4.1 Korrelationen iMg und tMg

Die Korrelation von iMg und tMg im Bereich der Hypermagnesiämie des iMg ist mit einem Spearman's rank Korrelationskoeffizienten  $r_s$  von 0,28 unzureichend. Aus technischen und teilweise finanziellen Gründen messen die meisten Laboratorien lediglich tMg. Im Laufe der Zeit kam es daher in der medizinischen Literatur zu einigen Studien bezüglich der Korrelation von tMg und iMg. Dabei fiel auf, dass insbesondere im Bereich der Hypomagnesiämie die Korrelation von iMg und tMg unzureichend ist. In der Studie von Hume et al. (2006) wurde beispielsweise bei einigen Hunden mit diabetischer Ketoazidose eine Hypomagnesiämie des tMg, jedoch normale oder sogar erhöhte iMg Werte gemessen.

In einer humanmedizinischen Studie von Huijgen et al. (2000) zeigten von 115 Patienten auf Intensivstation 51% eine Hypomagnesiämie des tMg. 71% dieser Patienten hatten jedoch ein iMg im Referenzbereich oder sogar ein erhöhtes iMg. Die Autoren fanden zwar eine signifikante Korrelation zwischen iMg und tMg mit einem Kendall Rangkorrelationskoeffizienten von 0,65, jedoch konnte anhand der gemessenen tMg Konzentration kein verlässliches iMg vorhergesagt werden. In einer multiplen Regressionsanalyse konnte eine signifikante Beziehung zwischen iMg und einer Kombination von tMg und Albumin dargestellt werden. Jedoch zeigte auch diese aufgrund einer starken Streuung der Werte um die Regressionslinie keinen praktischen Nutzen. Ob eine Hypomagnesiämie bei Patienten vorliegt hängt somit davon ab, welche Fraktion von Magnesium bestimmt wird. Eine Überschätzung der Hypomagnesiämien kann durch veränderte Proteinkonzentrationen bedingt sein und zeigt, dass tMg nur unzureichend die zirkulierende iMg Konzentration darstellt (Huijgen et al., 2000).

Auch Escuela et al. (2005) ( $r^2=0,482$  bis  $0,572$ ) und Soliman et al. (2003) ( $r^2=0,64$ ) fanden nur eine schlechte bis moderate Korrelation zwischen tMg und iMg. Die Korrelation von iMg und tMg war insbesondere im Bereich der Hypomagnesiämie von iMg unzureichend. Saha et al. (1998) dokumentierten eine negative Korrelation von iMg und Albumin mit  $r=-0,41$  und

schlossen daraus, dass die Messung von tMg die Prävalenz einer Hypomagnesiämie beim Vorliegen einer Hypoalbuminämie überschätzen kann. Im Gegensatz dazu stellten Broner et al. (1990), Chernow et al. (1989) und Jeffery (2012) keine Korrelation zwischen tMg und Albumin fest. Eine mögliche Ursache wurde in den entsprechenden Studien nicht diskutiert, jedoch kann über eine Störung des Säure-Basen-Haushalts spekuliert werden.

Bezüglich der Korrelation von iMg und tMg im Bereich der Hypermagnesiämie finden sich nur ganz vereinzelte Studien. Külpmann und Gerlach (1996a) dokumentierten in ihrer Arbeit eine gute Korrelation von tMg und iMg bei deutlicher Hypermagnesiämie von  $> 1,2$  mmol/l. Die Korrelation war jedoch unzureichend in Proben mit einem leicht erhöhten iMg und im Bereich der Hypomagnesiämie. Von 19 Patienten mit einem leicht erhöhten iMg von  $> 0,72$  mmol/l, war tMg nur bei 11 Patienten (58%) erhöht. Umgekehrt zeigten von 12 Hunden mit erhöhtem tMg, 11 ein erhöhtes iMg. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich in drei Fällen der iMg Wert von 1,2 mmol/l überschritten, so dass es nur in Einzelfällen zu der von Külpmann und Gerlach (1996a) beschriebenen deutlichen Hypermagnesiämie kam. Alle anderen Patienten lagen im Bereich der leichtgradigen Hypermagnesiämie. Auch wenn somit die Ergebnisse gut zu den vorliegenden Beobachtungen passen, muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der verschiedenen Spezies unterschiedliche Referenzwerte bestehen und ein Vergleich daher nur eingeschränkt möglich ist. Die Korrelation von iMg und tMg war bei Külpmann und Gerlach (1996a) zudem abhängig von der Protein Konzentration der Proben. Bei Hypoproteinämie ( $< 40$  g/L) war von 40 Proben mit Hypermagnesiämie des iMg nur bei 15 Proben tMg erhöht.

Zuletzt sollte eine kritische Beurteilung der erhobenen tMg und iMg Werte aus präanalytischer und analytischer Sicht erfolgen. Betrachtet man die Werte genauer, so fällt auf, dass in Einzelfällen die iMg Konzentration die dazugehörige tMg Konzentration überschreitet. Da diese Beobachtung in sich unlogisch ist, muss davon ausgegangen werden, dass es in diesen Fällen zu einer falsch niedrigen Messung des tMg bzw. einer falsch hohen Messung des iMg gekommen sein muss. Eine falsch zu hohe Messung des iMg ist aufgrund von Kontaminanten in Antikoagulantien beschrieben. So können Zink- und Lithiumionen mit der Magnesiumelektrode interferieren und zu falsch hohen Werten führen (Dimeski et al., 2010). Da für alle Patienten der vorliegenden Arbeit die gleichen Blutröhrchen verwendet und auf eine fachgerechte Messung geachtet wurde, ist diese Interferenz als Grund für die Divergenz von iMg und tMg unwahrscheinlich. Hämoglobin, Triglyceride, Gesamtbilirubin

und direktes Bilirubin stellen Interferenzen für die Messung des tMg dar und können zu einem falsch niedrigen tMg führen (HORIBA Medical, 2015). Bei keinem der auffälligen Patienten wurden jedoch die vom Gerätehersteller angegebenen Konzentrationen die zu Interferenzen führen erreicht. Die Kalibration fand regelmäßig in parameterspezifischen Abständen statt. Aufgrund beobachteter Verfärbungen des Reagenz zwischen den Kalibrationen, kann jedoch darüber spekuliert werden, ob die vom Gerätehersteller festgelegten Kalibrierungsabstände gegebenenfalls zu lange gewählt sind und so zu falsch niedrigen Messungen des tMg führen können. Eine endgültige Klärung dieses Sachverhaltes bedarf weiterer Studien.

Abschließend lässt sich sagen, dass tMg insbesondere bei Hypo- und Hyperproteinämien nur ungenügend mit iMg übereinstimmt und die alleinige Bestimmung von tMg zu unzuverlässigen Resultaten führen kann. Besonders im Bereich der Hypomagnesiämie konnten einige Studien eine unzureichende Korrelation von iMg und tMg feststellen. Durch die vorliegende Arbeit konnte dies auch für den Bereich der Hypermagnesiämie beim Hund bestätigt werden. Verlässliche iMg Konzentrationen können somit nur durch eine direkte Messung, jedoch nicht durch eine Berechnung aus tMg und Albumin erreicht werden. Bei Verdacht des Vorliegens einer Hypo- oder Hypermagnesiämie und abnormalen Proteinkonzentrationen, sollte die Messung von iMg gegenüber tMg bevorzugt werden.

## 6 Zusammenfassung

### Ziel der Studie:

Das Gesamtmagnesium (tMg) setzt sich aus den drei Fraktionen freies ionisiertes Magnesium (iMg), an Proteine gebundenes Magnesium (gbMg) und mit Anionen Komplexe bildendes Magnesium (cMg) zusammen. Ionisiertes Magnesium ist der biologisch aktive Anteil des Gesamtmagnesiums im Serum. Trotz der intensiven Forschung im humanmedizinischen Bereich finden sich nur wenige Informationen hinsichtlich Magnesium bei hospitalisierten Tieren und Gründe für eine Erhöhung des iMg sind beim Hund kaum bekannt. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Häufigkeit sowie Ätiologie einer Erhöhung des iMg beim Hund zu untersuchen und dessen Relevanz als prognostischen Faktor herauszustellen.

### Material und Methoden:

Von April 2009 bis Dezember 2013 wurden bei 22.185 Blutproben von Hunden Serum-Elektrolyte mithilfe einer ionenselektiven Elektrode (NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer) gemessen. Einschlusskriterium für die Studie war ein iMg von  $\geq 0,68$  mmol/l, was dem 90% Konfidenzintervall des oberen laboreigenen Referenzbereiches (0,61 mmol/l) entsprach, der durch 187 gesunden Blutspendern ermittelt wurde. Entsprechend der Ätiologie erfolgte die Zuordnung in 5 Gruppen: Azotämie, iatrogen/medikamentenassoziiert, endokrinologische Störungen, Gewebeuntergang, Ätiologie für Erhöhung des iMg unbekannt. Die Patienten wurden jeweils primär der Gruppe zugeordnet, die aufgrund der erhobenen Daten am wahrscheinlichsten für eine Erhöhung des iMg verantwortlich war. Verglichen wurden iMg, tMg, Kalium, ionisiertes Kalzium und Urinabsatz. Es erfolgte eine Auswertung über das Vorliegen einer Hospitalisierung, Überleben bzw. Versterben der jeweiligen Hunde und ein Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Höhe des gemessenen iMg. Zudem erfolgte die Korrelation von iMg und tMg.

### Ergebnisse:

Die Prävalenz für ein erhöhtes iMg  $> 0,61$  mmol/l lag bei 5,6% (1.234/22.185), die Prävalenz für ein deutlich erhöhtes iMg  $\geq 0,68$  mmol/l bei 2,58% (573/22.185).

Insgesamt wurden 199 Hunde mit einem iMg  $\geq 0,68$  mmol/l in die Studie eingeschlossen. Häufigste Ursachen einer Erhöhung des iMg stellten das Vorliegen einer Azotämie (80/199; 40%) dar, gefolgt von iatrogenen Verabreichung (37/199; 19%). Gewebeuntergang (21/199; 11%) und endokrinologische Störungen (12/199; 6%) waren weniger häufig. Bei 49/199

Hunden (25%) war die Ätiologie unbekannt - interessanterweise gehört hierzu auch eine Population an Patienten, die thorakale Prozesse aufweist.

24/199 Hunde (12%) zeigten zusätzlich eine Hyperkalzämie und 58/199 (29%) Hunde eine Hypokalzämie. 64% der Hunde (51/80) mit Azotämie hatten eine Nierenerkrankung, wovon wiederum 53% (27/51) zusätzlich eine Hyperkaliämie aufwiesen. Zudem zeigten 37% (19/51) der Tiere mit Nierenerkrankung eine Anurie/Oligurie, wovon 59% (11/19) eine Hyperkaliämie aufwiesen. 42/199 (21%) Hunde wurden ambulant behandelt und 156/199 (78%) stationär aufgenommen.

Insgesamt war das Auftreten einer Hypermagnesiämie mit einer relativ hohen Sterblichkeit assoziiert, die insbesondere auf das Versterben von Hunden mit Azotämie zurückzuführen ist. So sind insgesamt 61/199 (31%) der Hunde verstorben, wovon 39/61 (64%) der Gruppe Azotämie angehörten. Somit lag die Sterblichkeit bei Hunden der Gruppe Azotämie bei 49% (39/80). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Höhe des gemessenen iMg zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Korrelation von iMg und tMg war mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r_s=0,28$  unzureichend.

#### Schlussfolgerung:

Erhöhtes iMg findet sich beim Hund selten, kann jedoch auf schwerwiegende Erkrankungen hinweisen. Die Prognose für Patienten mit Hypermagnesiämie ist dabei variabel und hängt vor allem von der Grundursache des erhöhten Magnesiums ab. Insbesondere im Falle einer Azotämie ist eine Hypermagnesiämie mit einer erhöhten Mortalität und verlängerter Hospitalisationsdauer assoziiert.

Die Relevanz von iMg als frühzeitiger Marker einer schwerwiegenden Nierenerkrankung - vergleichbar mit der des Kaliums – bleibt unklar und bedarf weiterer Studien.

Aufgrund der nur unspezifischen und variablen Symptome, sollte routinemäßig iMg gemessen werden, um kritisch kranke Patienten zu detektieren und durch eine adäquate Therapie die Hospitalisierungsdauer und Mortalität zu reduzieren.

## 7 Summary

### Objective:

Serum total magnesium (tMg) consists of three fractions: free ionized magnesium (iMg), protein-bound magnesium (gbMg) and complexed magnesium (cMg). Ionized magnesium is the biologically active fraction of total magnesium. Despite intense research in the field of human medicine, little information is known regarding magnesium in hospitalized animals and reasons for the elevation of this parameter in the species dog are hardly known. The objectives of this retrospective study were to investigate the prevalence and etiology of an increase in iMg in dogs and to prove its clinical and prognostic relevance.

### Materials and Methods:

Serum electrolytes were measured in 22,185 blood samples of dogs from April 2009 to December 2013 using an ion-selective electrode (NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer). The inclusion criteria for the study was an iMg of  $\geq 0.68$  mmol/l, corresponding the 90% confidence interval of the upper interlaboratory reference range (0.61 mmol/l) established by 187 healthy dogs. According to the etiology of an elevated iMg, patients were categorized in 5 groups: azotemia, iatrogenic/medication associated, endocrinologic diseases, tissue damage, and cause of hypermagnesemia not evident. Patients were primarily classified in the group, which was due to the collected data most likely responsible for hypermagnesemia. iMg, tMg, Potassium, ionized Calcium and micturition were compared. Hospitalization, survival or decease of each dog were analyzed and a comparison within the groups comparing the level of measured iMg was performed. iMg and tMg were correlated.

### Results:

The prevalence of increased iMg  $> 0.61$  mmol/l was 5.6% (1,234 / 22,185), the prevalence of a significant increased iMg  $\geq 0.68$  mmol/l was 2.58% (573 / 22,185). A total of 199 dogs comprising an iMg of  $\geq 0.68$  mmol / l were included in the study.

The most prevalent causes of an increase in iMg were an existent azotemia (80/199; 40%), followed by iatrogenic hypermagnesemia (37/199; 19%). Patients suffering from tissue damage (21/199; 11%) and endocrinologic diseases (12/199; 6%) (diabetic ketoacidosis and hypoadrenocorticism) were less common. In 49/199 cases (25%) the cause of hypermagnesemia was not explicitly evident – interestingly a population of patients, showing thoracic processes belong to this group.

Of the 199 dogs 24 (12%) showed an additional hyperkalemia, 58 (29%) dogs were hypocalcemic. 64% of the dogs (51/80) with azotemia had kidney disease, from which in turn 53% (27/51) exhibited in additional hyperkalemia. Moreover 37% (19/51) of the animals with kidney disease showed anuria/oliguria, of which 59% (11/19) were hyperkalemic. 42/199 (21%) dogs were treated ambulatory and 156/199 (78%) were hospitalized.

Overall, hypermagnesemia was associated with a relatively high mortality (61/199; 31%), mainly due to the nonsurvival of dogs in the group azotemia (39/61; 64%), which consequently constituted a mortality rate of 49% (39/80). No significant differences regarding the elevation of iMg between the groups could be detected.

The correlation of iMg and tMg was inadequate (Spearman correlation coefficient  $r_s = 0.28$ ).

#### Conclusions:

An increase of iMg occurs in dogs comparatively rarely, however, it indicates grave disease in the majority of cases. The prognosis for patients comprising hypermagnesemia is variable and mainly dependent on the primary cause of increased magnesium. Particularly in cases of acute kidney disease, hypermagnesemia is associated with increased mortality and extended hospitalisation. The relevance of iMg as a marker of an early stage of severe kidney disease, in comparison to potassium, remains non-specific and requires further study. Due to unspecific and variable symptoms, iMg should be routinely measured to detect patients with critical illness to reduce the period of hospitalisation and mortality via adequate therapy.

## 8 Danksagung

Ich bedanke mich besonders bei Prof. Dr. med. vet. Andreas Moritz für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und für die hervorragende Betreuung. Stets hatte er ein offenes Ohr für meine Fragen und Gedanken und stand mir mit konstruktiver Kritik bestärkend zur Seite. Für Ihre Ermunterung zur Promotion und Ihre Unterstützung bei der Durchführung bin ich sehr dankbar.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei PD Dr. med. vet. (habil.) Natali Bauer für die konstruktiven fachlichen Diskussionen und Anregungen und ihre stetige Hilfe bei allen statistischen Fragestellungen. Sehr danke ich ihr außerdem für das Wissen, das sie mir im Fachgebiet der klinischen Labordiagnostik und Zytologie vermitteln konnte.

Mein Dank gilt zudem Prof. Dr. Gerstberger und Prof. Dr. med. vet. Fey für die konstruktive Kritik an dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen ehemaligen Kolleginnen und Kollegen aus dem Zentrallabor für die geduldige Beantwortung der Labor betreffender Fragen, die moralische Unterstützung und die Freundschaft.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich von Herzen für ihre unermüdliche Unterstützung und der damit verbundenen Wertschätzung meiner Ziele. Ein besonderer Dank gilt meinem Freund André und meinen Freunden für die nie nachlassende Motivierung.



## 9 Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Verteilung von Magnesium im Körper und im Serum/Plasma .....</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 2: Altersverteilung der Blutspender in Jahren.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 3: Box-and-Whisker Plot der Verteilung der Referenzwertpopulation.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 4: Ermittlung der Studienpopulation .....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 5: Altersverteilung der Studienpopulation in Jahren.....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 6: Verteilung der Studienpopulation auf Gruppen .....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 7: Verteilung der Patienten in der Gruppe Azotämie .....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 8: Anzahl der stationären und ambulanten Aufenthalte der Ätiologiegruppen .....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 9: Anzahl der stationären Aufenthalte der Gruppe Azotämie.....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 10: Anzahl der stationären Aufenthalte der Gruppe endokrinologische Störungen.....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 11: Entlassungsstatus und Überleben der Ätiologiegruppen .....</i>	<i>66</i>
<i>Abbildung 12: Entlassungsstatus und Überleben der Gruppe Azotämie .....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 13: Entlassungsstatus und Überleben der Gruppe endokrinologische Störungen .....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 14: Korrelation von iMg und tMg.....</i>	<i>68</i>
<i>Abbildung 15: Verteilung der iMg Konzentrationen in den Ätiologiegruppen .....</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 16: Verteilung der iMg Konzentrationen in den einzelnen Azotämie-Subkategorien .....</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 17: Verteilung der iMg Konzentrationen in den Gruppen Entlassungsstatus. ....</i>	<i>75</i>



## 9.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: An der Regulation von Magnesium beteiligte Hormone .....</i>	11
<i>Tabelle 2: Referenzbereiche der Parameter Kalium und ionisiertes Kalzium beim Hund .....</i>	44
<i>Tabelle 3: Wiederholbarkeiten und Akzeptabilität des iMg am NOVA CRT 8 Electrolyte Analyzer ....</i>	48
<i>Tabelle 4: Wiederholbarkeiten des tMg am Pentra C 400.....</i>	49
<i>Tabelle 5: Referenzwerte, n=187 gesunde Hunde/Blutspender .....</i>	51
<i>Tabelle 6: Ursachen/Begleiterkrankungen bei Hypermagnesiämie und renaler Azotämie .....</i>	57
<i>Tabelle 7: Patienten mit renaler Azotämie und Hyperkaliämie und Anurie/Oligurie.....</i>	57
<i>Tabelle 8: Zuteilung der Patienten in sekundäre Ätiologiegruppen .....</i>	60
<i>Tabelle 9: Verteilung der Patienten mit Hypo- und Hyperkalzämie .....</i>	61
<i>Tabelle 10: Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Ätiologiegruppen .....</i>	62
<i>Tabelle 11: Vorstellungsgrund und Eingangsuntersuchung der Gruppen Azotämie/Endokrinologie ..</i>	63
<i>Tabelle 12: Anzahl weiblicher Tiere in der Population Hypermagnesiämie und Gesamtpopulation ....</i>	69
<i>Tabelle 13: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (Geschlechtsprädisposition).....</i>	69
<i>Tabelle 14: Medianwert und Range und Überprüfung auf Normalverteilung (Ätiologie).....</i>	70
<i>Tabelle 15: Überprüfung auf Normalverteilung nach logarithmischer Transformation (Ätiologie)....</i>	70
<i>Tabelle 16: Medianwert und Range und Überprüfung auf Normalverteilung (Azotämie) .....</i>	72
<i>Tabelle 17: Überprüfung auf Normalverteilung nach logarithmischer Transformation (Azotämie)....</i>	72
<i>Tabelle 18: Medianwert und Range und Überprüfung auf Normalverteilung (Entlassung).....</i>	74
<i>Tabelle 19: Überprüfung auf Normalverteilung nach logarithmischer Transformation (Entlassung). 74</i>	

### 9.3 Abkürzungsverzeichnis

*μl – Mikroliter*

*ADH – antidiuretische Hormon / Vasopressin*

*ASVCP - American Society for Veterinary Clinical Pathology*

*ATP – Adenosintriphosphat*

*bzw. – beziehungsweise*

*CASR – calcium sensing receptor*

*CI – Konfidenzintervall*

*Cl<sup>-</sup> – Chlorid*

*ClC-Kb – chloride channel Kb*

*cMg – mit Anionen Komplexe bildendes Magnesium*

*CNNM3 – cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator 3*

*COPD – chronic obstructive pulmonary disease = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

*DKA – diabetische Ketoazidose*

*dL – Deziliter*

*DNA – desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)*

*EDTA – ethylene diamine tetraacetic acid (Ethylendiaminessäure)*

*EKG – Elektrokardiogramm*

*FHHNC – familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*

*g – Gramm*

*gbMg – an Proteine gebundenes Magnesium*

*GFR – glomeruläre Filtrationsrate*

*ggf – gegebenenfalls*

*iCa – ionisiertes Kalzium*

*ICU – Intensivstation*

*IDH – isolated dominant hypomagnesemia*

*iMg – ionisiertes Magnesium*

*JLU – Justus-Liebig-Universität Gießen*

*Ka<sup>+</sup> - Kalium*

*kg – Kilogramm*

*KTC – Klinik für Kleintiere Chirurgie*

*KTI – Klinik für Kleintiere Innere Medizin*

*L – Liter*

*LPC – Lysophosphatidylcholin*

*Mag T1 –magnesium transporter 1*

*mEq – Milliequivalent*

*mg* – Milligramm  
*Mg<sup>2+</sup>* – Magnesium  
*ml* – Milliliter  
*mmol* – Millimol  
*mRNA* – messenger ribonucleid acid (Messenger-Ribonukleinsäure)  
*MRS 2* – mitochondrial RNA splicing 2 (Magnesium transporter)  
*n* – Patientenzahl  
*Na<sup>+</sup>* – Natrium  
*NaCl* – Natriumchlorid  
*NCC* – Natrium-Chlorid-Cotransporter  
*NCX* – Natrium-Kalzium-Austauscher (exchanger)  
*NKCC2* – Natrium-Kalium-2Chlorid-Cotransporter  
*nm* – Nanometer  
*NMDA-Rezeptor* – N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor  
*p* – Signifikanz  
*PCLN-1* – Protein Paracellin-1 / Claudin-16  
*PGE<sub>2</sub>* – Prostaglandin E<sub>2</sub>  
*ppm* – parts per million  
*PTH* – Parathormon  
*RNA* – ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)  
*ROMK* – renal outer medullary potassium (K) channel = Kaliumkanal des äußeren Nierenmarks  
*r<sub>s</sub>* – Spearman's rank correlation coefficient (Korrelationskoeffizient nach Spearman)  
*SD* – standard deviation (Standardabweichung)  
*SERCA* – sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase  
*SLC41A1* – solute carrier family 41 (magnesium transporter), member 1  
*SLC41A2* – solute carrier family 41 (magnesium transporter), member 2  
*SOFA* – sequential organ failure assessment  
*StAbW* – Standardabweichung  
*tCa* – Gesamtkalzium  
*tMg* – Gesamtmagnesium  
*TRP* – transient receptor potential Ionen-Kanäle  
*TRPM* – transient receptor potential melastatin  
*u.a.* – unter anderem  
*VK* – Variationskoeffizient  
*z.B.* – zum Beispiel

## 9.4 Literaturverzeichnis

- Abbott LG, Rude RK (1993):** *Clinical manifestations of magnesium deficiency. Miner Electrolyte Metab* 19: 314–322.
- Abraham GE (1991):** *The importance of magnesium in the management of primary postmenopausal osteoporosis. J Nutr Environ Med* 2: 165–178.
- Adkins Y, Lepine AJ, Lönnerdal B (2001):** *Changes in protein and nutrient composition of milk throughout lactation in dogs. Am J Vet Res* 62: 1266–1272.
- Adkins Y, Zicker SC, Lepine A, Lönnerdal B (1997):** *Changes in nutrient and protein composition of cat milk during lactation. Am J Vet Res* 58: 370–375.
- Adler JA, Drobotz KJ, Hess RS (2007):** *Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med* 21: 1168–1173.
- Aikawa JK (1959):** *Gastrointestinal absorption of Mg<sup>28</sup> in rabbits. Exp Biol Med* 100: 293–295.
- Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ (2008):** *Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. J Am Soc Nephrol* 19: 1451–1458.
- Alfrey AC, Miller NL (1973):** *Bone magnesium pools in uremia. J Clin Invest* 52: 3019–3027.
- Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA (1994):** *Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis* 24: 737–752.
- Allouche D, Parello J, Sanejouand YH (1999):** *Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> exchange in parvalbumin and other EF-hand proteins. A theoretical study. J Mol Biol* 285: 857–873.
- Altura BM (1994):** *Introduction: importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. Scand J Clin Lab Invest Suppl* 217: 5–9.
- Altura BM, Shah NC, Li Z, Jiang X, Perez-Albela JL, Altura BT (2010):** *Magnesium deficiency upregulates serine palmitoyl transferase (SPT 1 and SPT 2) in cardiovascular tissues: relationship to serum ionized Mg and cytochrome c. Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299: H932-8.
- Altura BM, Shah NC, Shah GJ, Li W, Zhang A, Zheng T, Li Z, Jiang X, Perez-Albela JL, Altura BT (2013):** *Magnesium deficiency upregulates sphingomyelinases in cardiovascular tissues and cells: cross-talk among proto-oncogenes, Mg(2+), NF-κB and ceramide and their potential relationships to resistant hypertension, atherogenesis and cardiac failure. Int J Clin Exp Med* 6: 861–879.
- Altura BT, Altura BM (1987):** *Endothelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions. Br J Pharmacol* 91: 449–451.

**Altura BT, Altura BM (1994):** A method for distinguishing ionized, complexed and protein-bound Mg in normal and diseased subjects. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 217: 83–87.

**Altura BT, Memon ZI, Zhang A, Cheng TP, Silverman R, Cracco RQ, Altura BM (1997):** Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neurosci Lett* 230: 37–40.

**Amasheh S, Fromm M, Günzel D (2011):** Claudins of intestine and nephron - a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta Physiol (Oxf)* 201: 133–140.

**Anagnostou TL, Savvas I, Kazakos GM, Raptopoulos D, Ververidis H, Roubies N (2008):** Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35: 93–99.

**Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, Burns TW (1976):** Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 707–717.

**Aroch I, Srebro H, Shpigel NY (1999):** Serum electrolyte concentrations in bitches with eclampsia. *Vet Rec* 145: 318–320.

**Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ (1996):** Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 27: 1065–1072.

**Bailly C, Imbert-Teboul M, Roinel N, Amiel C (1990):** Isoproterenol increases Ca, Mg, and NaCl reabsorption in mouse thick ascending limb. *Am J Physiol* 258: F1224-31.

**Bailly C, Roinel N, Amiel C (1984):** PTH-like glucagon stimulation of Ca and Mg reabsorption in Henle's loop of the rat. *Am J Physiol* 246: F205-12.

**Bailly C, Roinel N, Amiel C (1985):** Stimulation by glucagon and PTH of Ca and Mg reabsorption in the superficial distal tubule of the rat kidney. *Pflugers Arch, EJP* 403: 28–34.

**Bairoch A (2000):** The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res* 28: 304–305.

**Barber PJ, Elliott J (1998):** Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 39: 108–116.

**Barnes BA, Cope O, Harrison T (1958):** Magnesium conservation in the human being on a low magnesium diet. *J Clin Invest* 37: 430–440.

**Barnes BA, Mendelson J (1963):** The measurement of exchangeable magnesium in dogs. *Metabolism* 12: 184–193.

- Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F (2008):** Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res* 21: 218–223.
- Batista A, Corbett R, Tidor S, Castleman E, Laptook A, Sherry AD (2000):** Comparison of the distribution of magnesium in plasma determined by size exclusion chromatography and <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Magnes Res* 13: 3–9.
- Baty CJ, Sweet DC, Keene BW (1994):** Torsades de pointes-like polymorphic ventricular tachycardia in a dog. *J Vet Intern Med* 8: 439–442.
- Bauer N, Nakagawa J, Dunker C, Failing K, Moritz A (2012):** Evaluation of the automated hematology analyzer Sysmex XT-2000iV™ compared to the ADVIA® 2120 for its use in dogs, cats, and horses. Part II: Accuracy of leukocyte differential and reticulocyte count, impact of anticoagulant and sample aging. *J Vet Diagn Invest* 24: 74–89.
- Bebchuk TN, Hauptman JG, Braselton WE, Walshaw R (2000):** Intracellular magnesium concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Am J Vet Res* 61: 1415–1417.
- Bednarek A, Pasternak K, Karska M (2003):** Evaluation of blood serum, erythrocyte and urine magnesium concentrations in babies with pneumonia or bronchial obstructive bronchitis. *Magnes Res* 16: 271–280.
- Behar J (1974):** Magnesium absorption by the rat ileum and colon. *Am J Physiol* 227: 334–340.
- Ben Rayana, M C, Burnett RW, Covington AK, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Külpmann WR, Kuwa K, Larsson L, Lewenstam A, Maas, Anton H J, Mager G, Naskalski, Jerzy H J, Okorodudu AO, Ritter C, St John A (2005):** Guidelines for sampling, measuring and reporting ionized magnesium in undiluted serum, plasma or blood: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC): IFCC Scientific Division, Committee on Point of Care Testing. *Clin Chem Lab Med* 43: 564–569.
- Bermek O, Grindley, Nigel D F, Joyce CM (2011):** Distinct roles of the active-site Mg<sup>2+</sup> ligands, Asp882 and Asp705, of DNA polymerase I (Klenow fragment) during the prechemistry conformational transitions. *J Biol Chem* 286: 3755–3766.
- Bilbey DL, Prabhakaran VM (1996):** Muscle cramps and magnesium deficiency: case reports. *Can Fam Physician* 42: 1348–1351.
- Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, Dechaux M, Froissart M, May A, Demontis R, Fournier A, Paillard M, Houillier P (2001):** Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 59: 2206–2215.

- Brainard BM, Campbell VL, Drobatz KJ, Perkowski SZ (2007):** *The effects of surgery and anesthesia on blood magnesium and calcium concentrations in canine and feline patients. Vet Anaesth Analg 34: 89–98.*
- Brautigam CA, Steitz TA (1998):** *Structural and functional insights provided by crystal structures of DNA polymerases and their substrate complexes. Curr Opin Struct Biol 8: 54–63.*
- Brodowski J (2000):** *[Levels of ionized magnesium in women with various stages of postmenopausal osteoporosis progression evaluated on the basis of densitometric examinations]- Poziom magnezu zjonizowanego u kobiet w różnym stopniu zaawansowania osteoporozy pomenopauzalnej ocenionym na podstawie badania densytometrycznego. Prz Lek 57: 714–716.*
- Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF, Tolley EA (1990):** *Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. Crit Care Med 18: 921–928.*
- Brown N, Segev G, Francey T, Kass P, Cowgill LD (2015):** *Glomerular filtration rate, urine production, and fractional clearance of electrolytes in acute kidney injury in dogs and their association with survival. J Vet Intern Med 29: 28–34.*
- Brunette M, Wen SF, Evanson RL, Dirks JH (1969):** *Micropuncture study of magnesium reabsorption in the proximal tubule of the dog. Am J Physiol 216: 1510–1516.*
- Brunette MG, Crochet ME (1975):** *Fluorometric method for the determination of magnesium in renal tubular fluid. Anal Biochem 65: 79–88.*
- Buckley MS (2012):** *Electrolyte disturbances associated with medications in the critically ill. International Journal of intensive care: 83–88.*
- Buffington CA, Chew DJ, DiBartola SP (1994):** *Lower urinary tract disease in cats: is diet still a cause? J Am Vet Med Assoc 205: 1524–1527.*
- Bunce GE, Chiemchaisri Y, Phillips PH (1962a):** *The mineral requirements of the dog. IV. Effect of certain dietary and physiologic factors upon the magnesium deficiency syndrome. J Nutr 76: 23–29.*
- Bunce GE, Jenkins KJ, Phillips PH (1962b):** *The mineral requirements of the dog. III. The magnesium requirement. J Nutr 76: 17–22.*
- Burch GE, Lazzara RK, Yun TK (1965):** *Concentration of magnesium in tissues of the dog. Exp Biol Med 118: 581–584.*
- Bush WW, Kimmel SE, Wosar MA, Jackson MW (2001):** *Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. J Am Vet Med Assoc 219: 1732–1734.*
- Calsou P, Salles B (1994):** *Properties of damage-dependent DNA incision by nucleotide excision repair in human cell-free extracts. Nucleic Acids Res 22: 4937–4942.*

- Cannon LA, Heiselman DE, Dougherty JM, Jones J (1987):** Magnesium levels in cardiac arrest victims: relationship between magnesium levels and successful resuscitation. *Ann Emerg Med* 16: 1195–1199.
- Cao G, Thébault S, van der Wijst, Jenny, van der Kemp, AnneMiete, Lasonder E, Bindels RJM, Hoenderop, Joost G J (2008):** RACK1 inhibits TRPM6 activity via phosphorylation of the fused alpha-kinase domain. *Curr Biol* 18: 168–176.
- Castelbaum A, Donofrio PD, Walker FO, Troost BT (1989):** Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriparesis, and neuromuscular junction defect. *Neurology* 39: 746–747.
- Cavero S, Traba J, Del Arco A, Satrústegui J (2005):** The calcium-dependent ATP-Mg/Pi mitochondrial carrier is a target of glucose-induced calcium signalling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J* 392: 537–544.
- Chaudhary DP, Boparai RK, Sharma R, Bansal DD (2004):** Studies on the development of an insulin resistant rat model by chronic feeding of low magnesium high sucrose diet. *Magnes Res* 17: 293–300.
- Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, Warshaw AL (1989):** Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 95: 391–397.
- Chew DJ, Meuten DJ (1982):** Disorders of calcium and phosphorus metabolism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 12: 411–438.
- Chiu TK, Dickerson RE (2000):** 1 A crystal structures of B-DNA reveal sequence-specific binding and groove-specific bending of DNA by magnesium and calcium. *J Mol Biol* 301: 915–945.
- Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP (1984):** The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 310: 1221–1225.
- Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP (2005):** Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflugers Arch, EJP* 451: 228–234.
- Clark BA, Brown RS (1992):** Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 12: 336–343.
- Cohen B, Giebisch G, Hansen LL, Teuscher U, Wiederholt M (1984):** Relationship between peritubular membrane potential and net fluid reabsorption in the distal renal tubule of amphiuma. *J Physiol* 348: 115–134.
- Cohen L, Kitzes R (1981):** Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women. *Isr J Med Sci* 17: 1123–1125.
- Cole DE, Quamme GA (2000):** Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 11: 1937–1947.

- Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH (2013):** Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 95: 533–541.
- Cortadellas O, Fernández del Palacio, M J, Talavera J, Bayón A (2010):** Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med* 24: 73–79.
- Cortés YE, Moses L (2007):** Magnesium disturbances in critically ill patients. *Compend Contin Educ Vet* 29: 420–427.
- Crook M (1999):** A study of hypermagnesaemia in a hospital population. *Clin Chem Lab Med* 37: 449–451.
- Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK (1979):** Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet Gynecol* 134: 243–249.
- Cunningham J, Rodriguez M, Messa P (2012):** Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J* 5: i39.
- Curry DL, Joy RM, Holley DC, Bennett LL (1977):** Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 101: 203–208.
- Dabbagh OC, Aldawood AS, Arabi YM, Lone NA, Brits R, Pillay M (2006):** Magnesium supplementation and the potential association with mortality rates among critically ill non-cardiac patients. *Saudi Med J* 27: 821–825.
- Dai LJ, Bapty B, Ritchie G, Quamme GA (1998a):** Glucagon and arginine vasopressin stimulate Mg<sup>2+</sup> uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 274: F328-35.
- Dai LJ, Bapty B, Ritchie G, Quamme GA (1998b):** PGE<sub>2</sub> stimulates Mg<sup>2+</sup> uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 275: F833-9.
- Dai LJ, Ritchie G, Bapty BW, Kerstan D, Quamme GA (1999):** Insulin stimulates Mg<sup>2+</sup> uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 277: F907-13.
- Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA (2001):** Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 81: 51–84.
- De Baaij, J. H. F., Hoenderop JGJ, Bindels RJM (2015):** Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 95: 1–46.
- De Baaij, J. H. F., Hoenderop JGJ, Bindels RJM (2012):** Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 5: i15.

- De Laforcade, Armelle M, Freeman LM, Rozanski EA, Rush JE (2005):** Biochemical analysis of pericardial fluid and whole blood in dogs with pericardial effusion. *J Vet Intern Med* 19: 833–836.
- De Oliveira, Gildasio S, Knautz JS, Sherwani S, McCarthy RJ (2012):** Systemic magnesium to reduce postoperative arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26: 643–650.
- Delva P, Pastori C, Degan M, Montesi G, Brazzarola P, Lechi A (2000):** Intralymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism: aldosterone and lymphocyte magnesium homeostasis. *Hypertension* 35: 113–117.
- Demeuse P, Penner R, Fleig A (2006):** TRPM7 channel is regulated by magnesium nucleotides via its kinase domain. *J Gen Physiol* 127: 421–434.
- DeRossi R, Pompermeyer, Cassio Tadeu Dias, Silva-Neto AB, Barros, Andrea Lantieri Correa de, Jardim, Paulo Henrique de Affonseca, Frazilio FO (2012):** Lumbosacral epidural magnesium prolongs ketamine analgesia in conscious sheep. *Acta Cir Bras* 27: 137–143.
- Desfleurs E, Wittner M, Simeone S, Pajaud S, Moine G, Rajerison R, Di Stefano A (1998):** Calcium-sensing receptor: regulation of electrolyte transport in the thick ascending limb of Henle's loop. *Kidney Blood Press Res* 21: 401–412.
- Dhandapani SS, Gupta A, Vivekanandhan S, Sharma BS, Mahapatra AK (2008):** Randomized controlled trial of magnesium sulphate in severe closed traumatic brain injury. *IJNT* 5: 27–33.
- Dhupa N (1994):** Serum magnesium abnormalities in a small animal intensive care unit population (Abstract). *J Vet Intern Med.* 8.
- Dhupa N (2014):** Magnesium therapy. In: Bonagura JD, Twedt DC (Hrsg.), *Kirk's current veterinary therapy*. Elsevier/Saunders 15th ed., St. Louis, Mo.
- Dhupa N, Proulx J (1998):** Hypocalcemia and hypomagnesemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28: 587–608.
- Di Stefano A, Wittner M, Nitschke R, Braitsch R, Greger R, Bailly C, Amiel C, Roinel N, Rouffignac C de (1990):** Effects of parathyroid hormone and calcitonin on Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> transport in cortical and medullary thick ascending limbs of mouse kidney. *Pflugers Arch, EJP* 417: 161–167.
- Dias JM, Szegedi C, Jóna I, Vogel PD (2006):** Insights into the regulation of the ryanodine receptor: differential effects of Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> on ATP binding. *Biochemistry* 45: 9408–9415.
- DiBartola SP (Hrsg.) (2012):** Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. Saunders/Elsevier, St. Louis, Mo.

- Dimeski G, Badrick T, John AS (2010):** Ion selective electrodes (ISEs) and interferences--a review. *Clin Chim Acta* 411: 309–317.
- Dirks JH (1983):** The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 23: 771–777.
- Disashi T, Iwaoka T, Inoue J, Naomi S, Fujimoto Y, Umeda T, Tomita K (1996):** Magnesium metabolism in hyperthyroidism. *Endocr J* 43: 397–402.
- Drobatz KJ, Hughes D (1997):** Concentration of ionized calcium in plasma from cats with urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc* 211: 1392–1395.
- Dubé L, Granry J (2003):** The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 50: 732–746.
- Duchatelle-Gourdon I, Hartzell HC, Lagrutta AA (1989):** Modulation of the delayed rectifier potassium current in frog cardiomyocytes by beta-adrenergic agonists and magnesium. *J Physiol* 415: 251–274.
- Elalouf JM, Di Stefano A, Rouffignac C de (1986a):** Sensitivities of rat kidney thick ascending limbs and collecting ducts to vasopressin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 2276–2280.
- Elalouf JM, Roinel N, Rouffignac C de (1983):** Stimulation by human calcitonin of electrolyte transport in distal tubules of rat kidney. *Pflugers Arch, EJP* 399: 111–118.
- Elalouf JM, Roinel N, Rouffignac C de (1984a):** ADH-like effects of calcitonin on electrolyte transport by Henle's loop of rat kidney. *Am J Physiol* 246: F213-20.
- Elalouf JM, Roinel N, Rouffignac C de (1984b):** Effects of antidiuretic hormone on electrolyte reabsorption and secretion in distal tubules of rat kidney. *Pflugers Arch, EJP* 401: 167–173.
- Elalouf JM, Roinel N, Rouffignac C de (1986b):** Effects of glucagon and PTH on the loop of Henle of rat juxtamedullary nephrons. *Kidney Int* 29: 807–813.
- el-Beheiry H, Puil E (1990):** Effects of hypomagnesia on transmitter actions in neocortical slices. *Br J Pharmacol* 101: 1006–1010.
- Elin RJ, Hristova EN, Cecco SA, Niemela JE, Rehak NN (1996):** Comparison of precision and effect of pH and calcium on the AVL and NOVA magnesium ion-selective electrodes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 224: 203–210.
- Engelhardt W, Schuhmann R, Schwille PO, Geus A (1983):** The role of parathyroid hormone and calcitonin in magnesium absorption in the rat small intestine. *Experientia* 39: 425–427.
- Escuela MP, Guerra M, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Zapatero MD, García-Jalón A, Celaya S (2005):** Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31: 151–156.

- Eshleman SSH, Shaw LM (1990):** Massive theophylline overdose with atypical metabolic abnormalities. *Clin Chem* 36: 398–399.
- Ettinger SJ, Feldman EC (2010):** Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and the cat. Elsevier Saunders, 7th ed., St. Louis, Mo.
- Feillet-Coudray C, Coudray C, Tressol J, Pépin D, Mazur A, Abrams SA, Rayssiguier Y (2002):** Exchangeable magnesium pool masses in healthy women: effects of magnesium supplementation. *Am J Clin Nutr* 75: 72–78.
- Felsenfeld AJ, Levine BS (2006):** Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 641–654.
- Feske S, Skolnik EY, Prakriya M (2012):** Ion channels and transporters in lymphocyte function and immunity. *Nat Rev Immunol* 12: 532–547.
- Fincham SC, Drobotz KJ, Gillespie TN, Hess RS (2004):** Evaluation of plasma-ionized magnesium concentration in 122 dogs with diabetes mellitus: A retrospective study. *J Vet Intern Med* 18: 612–617.
- Fine KD, Santa Ana, C A, Porter JL, Fordtran JS (1991):** Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest* 88: 396–402.
- Flatland B, Freeman KP, Friedrichs KR, Vap LM, Getzy KM, Evans EW, Harr KE (2010):** ASVCP quality assurance guidelines: control of general analytical factors in veterinary laboratories. *Vet Clin Pathol* 39: 264–277.
- Flatman PW (2002):** Regulation of Na-K-2Cl cotransport by phosphorylation and protein-protein interactions. *Biochim Biophys Acta* 1566: 140–151.
- Fontenot JP, Allen VG, Bunce GE, Goff JP (1989):** Factors influencing magnesium absorption and metabolism in ruminants. *J Anim Sci* 67: 3445–3455.
- Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, Slatopolsky E (1979):** Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. *J Clin Invest* 64: 1238–1244.
- Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF, Blanco-Chavez J (2012):** ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol* 41: 441–453.
- Frizel D, Malleson A, Marks V (1967):** Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease. *Lancet* 1: 1360–1361.

- Frizzell RA, Schultz SG (1972):** Ionic conductances of extracellular shunt pathway in rabbit ileum. Influence of shunt on transmural sodium transport and electrical potential differences. *J Gen Physiol* 59: 318–346.
- Gamba G, Friedman PA (2009):** Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch, EJP* 458: 61–76.
- Garcia-Lopez JM, Provost PJ, Rush JE, Zicker SC, Burmaster H, Freeman LM (2001):** Prevalence and prognostic importance of hypomagnesemia and hypocalcemia in horses that have colic surgery. *Am J Vet Res* 62: 7–12.
- Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, Musini VM, Khan KM (2012):** Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD009402.
- Ghoneim MM, Long JP (1970):** The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 32: 23–27.
- Gilroy CV, Burton SA, Horney BS, Mackenzie AL (2005):** Validation of the Nova CRT8 for the measurement of ionized magnesium in feline serum. *Vet Clin Pathol* 34: 124–131.
- Gilroy CV, Horney BS, Burton SA, Mackenzie AL (2006):** Evaluation of ionized and total serum magnesium concentrations in hyperthyroid cats. *Can J Vet Res* 70: 137–142.
- Glaudemans B, Knoers, Nijm V A M, Hoenderop, Joost G J, Bindels RJM (2010):** New molecular players facilitating Mg(2+) reabsorption in the distal convoluted tubule. *Kidney Int* 77: 17–22.
- Goldstein JC, Muñoz-Pinedo C, Ricci J, Adams SR, Kelekar A, Schuler M, Tsien RY, Green DR (2005):** Cytochrome c is released in a single step during apoptosis. *Cell Death Differ* 12: 453–462.
- Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV (1960):** Gastrointestinal absorption and excretion of Mg<sup>28</sup> in man. *Metabolism* 9: 646–659.
- Greising SM, Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC (2012):** Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4: 457–473.
- Gren J, Woolf A (1989):** Hypermagnesemia associated with catharsis in a salicylate-intoxicated patient with anorexia nervosa. *Ann Emerg Med* 18: 200–203.
- Gries A, Bode C, Gross S, Peter K, Böhrer H, Martin E (1999):** The effect of intravenously administered magnesium on platelet function in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 88: 1213–1219.
- Grubbs RD (2002):** Intracellular magnesium and magnesium buffering. *BioMetals* 15: 251–259.

- Gu W, Wu Z, Wang P, Aung, Lynn Htet Htet, Yin R (2012):** Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Trials* 13: 41.
- Guérin C, Cousin C, Mignot F, Manchon M, Fournier G (1996):** Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 22: 724–727.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M (2011):** Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Clin Invest* 41: 405–410.
- Gueux E, Rayssiguier Y (1983):** The effect of magnesium deficiency on glucose stimulated insulin secretion in rats. *Horm Metab Res* 15: 594–597.
- Günzel D, Yu, Alan S L (2009):** Function and regulation of claudins in the thick ascending limb of Henle. *Pflugers Arch, EJP* 458: 77–88.
- Gupta SK, Manhas AS, Gupta VK, Bhatt R (1994):** Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India* 42: 456–457.
- Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DB (1990):** Site and mechanism of intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab* 16: 174–180.
- Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DB (1991):** Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr* 121: 13–23.
- Harr KE, Flatland B, Nabity M, Freeman KP (2013):** ASVCP guidelines: allowable total error guidelines for biochemistry. *Vet Clin Pathol* 42: 424–436.
- Hashizume N, Mori M (1990):** An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 29: 368–372.
- Henninger RW, Horst J (1997):** Magnesium toxicosis in two horses. *J Am Vet Med Assoc* 211: 82–85.
- Hess RS, Saunders HM, Van Winkle, T J, Ward CR (2000):** Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc* 217: 1166–1173.
- Hintz H, Schryver H (1972):** Magnesium metabolism in the horse. *J Anim Sci* 35: 755–759.
- Hirano T, Hirotsune S, Sasaki S, Kikuchi T, Sugimoto Y (2002):** A new deletion mutation in bovine Claudin-16 (CL-16) deficiency and diagnosis. *Anim Genet* 33: 118–122.
- Hirota K, Sato T, Hashimoto Y, Yoshioka H, Ohtomo N, Ishihara H, Matsuki A (1999):** Relaxant effect of magnesium and zinc on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *Crit Care Med* 27: 1159–1163.

**Ho K (2008):** Intravenous magnesium for cardiac arrhythmias: jack of all trades. *Magnes Res* 21: 65–68.

**HORIBA Medical (2015):** ABX Pentra 400 - General Chemistry Reagents, Montpellier.

**Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Isobe T, Etoh Y (2006):** Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 48: 112–117.

**Hou J, Renigunta A, Konrad M, Gomes AS, Schneeberger EE, Paul DL, Waldegger S, Goodenough DA (2008):** Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 118: 619–628.

**Houillier P, Normand M, Froissart M, Blanchard A, Jungers P, Paillard M (1996):** Calciuric response to an acute acid load in healthy subjects and hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 50: 987–997.

**Huang C, Kuo E (2007):** Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 18: 2649–2652.

**Hubbard SR (1997):** Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J* 16: 5572–5581.

**Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF, Patrie JT, Rogol AD, Nadler JL (2005):** Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* 28: 1175–1181.

**Huijgen HJ, Sanders R, Cecco SA, Rehak NN, Sanders GT, Elin RJ (1999):** Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. *Clin Chem Lab Med* 37: 465–470.

**Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT (2000):** Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol* 114: 688–695.

**Huijgen HJ, van Ingen, H E, Kok WT, Sanders GT (1996):** Magnesium fractions in serum of healthy individuals and CAPD patients, measured by an ion-selective electrode and ultrafiltration. *Clin Biochem* 29: 261–266.

**Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS (2006):** Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med* 20: 547–555.

**Humphrey S, Kirby R, Rudloff E (2014):** Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 25:210-225.

**Jackson CB, Drobatz KJ (2004):** Iatrogenic magnesium overdose: 2 case reports. *J Veter Emer Crit* 14: 115–123.

**Jeffery U (2012):** *Hypermagnesemia is associated with increased mortality in canine intensive care unit patients. Poster-Abstract. ASVCP meeting 2012. Department of Veterinary Pathology, Iowa State University*

**Karbach U, Rummel W (1990):** *Cellular and paracellular magnesium transport across the terminal ileum of the rat and its interaction with the calcium transport. Gastroenterol 98: 985–992.*

**Kasari TR, Woodbury AH, Morcom-Kasari E (1990):** *Adverse effect of orally administered magnesium hydroxide on serum magnesium concentration and systemic acid-base balance in adult cattle. J Am Vet Med Assoc 196: 735–742.*

**Kayne LH, Lee DB (1993):** *Intestinal magnesium absorption. Miner Electrolyte Metab 19: 210–217.*

**Khairi T, Amer S, Spitalewitz S, Alasadi L (2014):** *Severe symptomatic hypermagnesemia associated with over-the-counter laxatives in a patient with renal failure and sigmoid volvulus. Case Rep Nephrol 2014: 560746.*

**Khanna C, Lund EM, Raffe M, Armstrong PJ (1998):** *Hypomagnesemia in 188 dogs: A hospital population-based prevalence study. J Vet Intern Med 12: 304–309.*

**Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE (2000):** *Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: five cases (1992-1998). J Am Vet Med Assoc 217: 703–706.*

**Knippers R, Hehl U (1965):** *Die renale Ausscheidung von Magnesium, Calcium und Kalium nach Erhöhung der Magnesium-Konzentration im Plasma des Hundes. Z Gesamte Exp Med 139: 154–165.*

**Kogika MM, Lustoza MD, Notomi MK, Wirthl, Vera A. B. F., Mirandola, Regina M. S., Hagiwara MK (2006):** *Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. Vet Clin Pathol 35: 441–445.*

**Koivisto M, Valta P, Höckerstedt K, Lindgren L (2002):** *Magnesium depletion in chronic terminal liver cirrhosis. Clin Transplant 16: 325–328.*

**Kolisek M, Sponder G, Mastrototaro L, Smorodchenko A, Launay P, Vormann J, Schweigel-Röntgen M (2013):** *Substitution p.A350V in Na<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup> exchanger SLC41A1, potentially associated with Parkinson's disease, is a gain-of-function mutation. PLoS One 8: e71096.*

**Konishi M (1998):** *Cytoplasmic free concentrations of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> in skeletal muscle fibers at rest and during contraction. Jpn J Physiol 48: 421–438.*

**Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H, Suzuki Y, Luk JM, Becker C, Schlingmann KP, Schmid M, Rodriguez-Soriano J, Ariceta G, Cano F, Enriquez R, Juppner H, Bakaloglu SA, Hediger MA, Gallati S, Neuhauss, Stephan C F, Nurnberg P, Weber S (2006):** *Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with*

renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 79: 949–957.

**Konrad M, Weber S (2003):** Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 14: 249–260.

**Krejs GJ, Nicar MJ, Zerwekh JE, Norman DA, Kane MG, Pak CY (1983):** Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. *Am J Med* 75: 973–976.

**Kristiansen JH, Brøchner Mortensen J, Pedersen KO (1985):** Familial hypocalciuric hypercalcaemia I: Renal handling of calcium, magnesium and phosphate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22: 103–116.

**Kroll MH, Elin RJ (1985):** Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem Lab Med* 31: 244–246.

**Kruse HD, Orent ER, McCollum EV (1979):** Studies on magnesium deficiency in animals. *Nutr Rev* 37: 145–148.

**Külpmann WR, Gerlach M (1996a):** Relationship between ionized and total magnesium in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 251–258.

**Külpmann WR, Gerlach M (1996b):** Relationship between ionized and total magnesium in serum. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 224: 251–258.

**Külpmann WR, Rößler J, Brunkhorst R, Schüler A (1996):** Ionised and total magnesium serum concentrations in renal and hepatic diseases. *Clin Chem Lab Med* 34.

**Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JGJ (2012):** Drug-induced alterations in Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Clin Sci* 123: 1–14.

**Laurant P, Touyz RM (2000):** Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system. *J Hypertens* 18: 1177–1191.

**Lazzara R, Hyatt K, Love WD, Cronvich J, Burch GE (1963):** Tissue distribution, kinetics, and biologic half-life of Mg<sup>28</sup> in the dog. *Am J Physiol* 204: 1086–1094.

**Le Grimellec C, Giocondi MC, Philippe P (1975):** Micropuncture study along the proximal convoluted tubule electrolyte reabsorption in first convolutions. *Pflugers Arch, EJP.* 354: 133–150.

**Lee C, Jan W, Tsai P, Huang C (2011):** Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 70: 1177–85; discussion 1185.

- Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP, Pusoonthornthum R, Kirk CA, Ulrich LK, Koehler LA, Carpenter KA, Swanson LL (2001):** Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 219: 1228–1237.
- Lennon EJ, Piering WF (1970):** A comparison of the effects of glucose ingestion and NH<sub>4</sub>Cl acidosis on urinary calcium and magnesium excretion in man. *J Clin Invest* 49: 1458–1465.
- Levi J, Massry SG, COBURN JW, Llach F, KLEEMAN CR (1974):** Hypocalcemia in magnesium-depleted dogs: evidence for reduced responsiveness to parathyroid hormone and relative failure of parathyroid gland function. *Metabolism* 23: 323–335.
- Li F, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ (2011):** Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* 475: 471–476.
- Li M, Jiang J, Yue L (2006):** Functional characterization of homo- and heteromeric channel kinases TRPM6 and TRPM7. *J Gen Physiol* 127: 525–537.
- Limaye CS, Londhey VA, Nadkarni MY, Borges NE (2011):** Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *J Assoc Physicians India* 59: 19–22.
- Lipman J, James MF, Erskine J, Plit ML, Eidelman J, Esser JD (1987):** Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. *Crit Care Med* 15: 987–988.
- Loffing J, Vallon V, Loffing-Cueni D, Aregger F, Richter K, Pietri L, Bloch-Faure M, Hoenderop, Joost G J, Shull GE, Meneton P, Kaissling B (2004):** Altered renal distal tubule structure and renal Na<sup>(+)</sup> and Ca<sup>(2+)</sup> handling in a mouse model for Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15: 2276–2288.
- Lundberg GD, Iverson C, Radulescu G (1986):** Now read this: The SI units are here. *Arch Neurol* 43: 547–557.
- Maj-Zurawska M, Lewenstam A (1990):** Fully automated potentiometric determination of ionized magnesium in blood serum. *Anal Chim Acta* 236: 331–335.
- Malon A, Brockmann C, Fijalkowska-Morawska J, Rob P, Maj-Zurawska M (2004):** Ionized magnesium in erythrocytes—the best magnesium parameter to observe hypo- or hypermagnesemia. *Clin Chim Acta* 349: 67–73.
- Mandon B, Siga E, Chabardes D, Firsov D, Roinel N, Rouffignac C de (1993a):** Insulin stimulates Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and Mg<sup>2+</sup> transports in TAL of mouse nephron: cross-potentialiation with AVP. *Am J Physiol* 265: F361-9.

- Mandon B, Siga E, Roinel N, Rouffignac C de (1993b):** *Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> transport in the cortical and medullary thick ascending limb of the rat nephron: influence of transepithelial voltage. Pflugers Arch, EJP 424: 558–560.*
- Mann FA, Boon GD, Wagner-Mann CC, Ruben DS, Harrington DP (1998):** *Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enteritis. J Am Vet Med Assoc 212: 1398–1401.*
- Martin BJ, Black J, McLelland AS (1991):** *Hypomagnesaemia in elderly hospital admissions: a study of clinical significance. Q J Med 78: 177–184.*
- Martin LG (1998):** *Hypercalcemia and hypermagnesemia. Vet Clin North Am Small Anim Pract 28: 565–585.*
- Martin LG, Matteson VL, Wingfield WE, Pelt DR, Hackett TB (1994):** *Abnormalities of serum magnesium in critically III Dogs: Incidence and implications. J Veter Emer Crit 4: 15–20.*
- Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB (1984):** *Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. Nature 309: 261–263.*
- McCaffrey C, Quamme GA. (1984):** *Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. Can J Comp Med 48: 51–57.*
- McDaniel WC, Curtis JJ, Walls JT, Madsen RW (1998):** *Effects of magnesium sulfate on electrical ventricular defibrillation of dogs. J Electrocardiol 31: 137–143.*
- McLean RM (1994):** *Magnesium and its therapeutic uses: a review. Am J Med 96: 63–76.*
- Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, Assink KF, Groenestege WT, de Pont, J J, Bindels RJ, Monnens LA, van den Heuvel, L P, Knoers NV (2000):** *Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na(+),K(+)-ATPase gamma-subunit. Nat Genet 26: 265–266.*
- Mellema MS, Hoareau GL (2014):** *Hypomagnesemia in brachycephalic dogs. J Vet Intern Med 28: 1418–1423.*
- Meloni BP, Campbell K, Zhu H, Knuckey NW (2009):** *In search of clinical neuroprotection after brain ischemia: the case for mild hypothermia (35 degrees C) and magnesium. Stroke 40: 2236–2240.*
- Misra VK, Draper DE (1998):** *On the role of magnesium ions in RNA stability. Biopolymers 48: 113–135.*
- Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, Kotake Y, Ochiai R, Takeda J (2000):** *Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. J Clin Anesth 12: 224–226.*

- Morris ME (1992):** Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnes Res* 5: 303–313.
- Mortimer CE, Müller U, Beck J (2013):** *Chemie. Das Basiswissen der Chemie. Thieme, 11., vollständig überarb. Aufl., Stuttgart.*
- Möykkynen T, Uusi-Oukari M, Heikkilä J, Lovinger DM, Lüddens H, Korpi ER (2001):** Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABA(A) receptors. *Neuroreport* 12: 2175–2179.
- Mrgan M, Nielsen S, Brixen K (2014):** Familial hypocalciuric hypercalcemia and calcium sensing receptor. *Acta Clin Croat* 53: 220–225.
- Murakawa T, Altura BT, Carella A, Altura BM (1988):** Importance of magnesium and potassium concentration on basal tone and 5-HT-induced contractions in canine isolated coronary artery. *Br J Pharmacol* 94: 325–334.
- Murayama Y, Morel F, Le Grimellec C (1972):** Phosphate, calcium and magnesium transfers in proximal tubules and loops of Henle, as measured by single nephron microperfusion experiments in the rat. *Pflugers Arch, EJP* 333: 1–16.
- Nadler MJ, Hermosura MC, Inabe K, Perraud AL, Zhu Q, Stokes AJ, Kurosaki T, Kinet JP, Penner R, Scharenberg AM, Fleig A (2001):** LTRPC7 is a Mg-ATP-regulated divalent cation channel required for cell viability. *Nature* 411: 590–595.
- Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Ikeno S, Inoue S, Yamato R (1997):** Effects of magnesium sulphate on the cardiovascular system, coronary circulation and myocardial metabolism in anaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 79: 363–368.
- Nakayama T, Nakayama H, Miyamoto M, Hamlin RL (1999):** Hemodynamic and electrocardiographic effects of magnesium sulfate in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 13: 485–490.
- Nelson RW, Couto CG (Hrsg.) (2010):** *Innere Medizin der Kleintiere. Elsevier, Urban & Fischer, München.*
- Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop, Joost G J, Bindels RJM (2006):** Acid-base status determines the renal expression of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins. *J Am Soc Nephrol* 17: 617–626.
- Norris CR, Christopher MM, Howard KA, Nelson RW (1999a):** Effect of magnesium-deficient diet on serum and urine magnesium concentrations in healthy cats. *Am J Vet Res* 60: 1159–1163.
- Norris CR, Nelson RW, Christopher MM (1999b):** Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J Am Vet Med Assoc* 215: 1455–1459.
- Nova Biomedical (1993):** *NOVA CRT 1-14 Bedienungsanleitung, Waltham.*

- O'Brien MA, McMichael MA, Le Boedec K, Lees G (2014):** Reference intervals and age-related changes for venous biochemical, hematological, electrolytic, and blood gas variables using a point of care analyzer in 68 puppies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 24: 291–301.
- Ohba Y, Kitagawa H, Kitoh K, Sasaki Y, Takami M, Shinkai Y, Kunieda T (2000):** A deletion of the paracellin-1 gene is responsible for renal tubular dysplasia in cattle. *Genomics* 68: 229–236.
- Ohba Y, Kitoh K, Nakamura H, Okuda H, Kunieda T, Sasaki Y, Kitagawa H (2002):** Renal reabsorption of magnesium and calcium by cattle with renal tubular dysplasia. *Vet Rec* 151: 384–387.
- Ono I (1962):** The effect of varying dietary magnesium on the electrocardiogram and blood electrolytes of dogs. *Circ J* 26: 677–685.
- Orchard TJ (1999):** Magnesium and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 159: 2119–2120.
- Oren S, Rapoport J, Zlotnik M, Brami JL, Heimer D, Chaimovitz C (1987):** Extreme hypermagnesemia due to ingestion of Dead Sea water. *Nephron* 47: 199–201.
- Ouerghi S, Fnaeich F, Frikha N, Mestiri T, Merghli A, Mebazaa MS, Kilani T, Ben Ammar, M S (2011):** The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to morphine-fentanyl spinal analgesia after thoracic surgery. A prospective, double-blind, placebo-controlled research study. *Ann Fr Anesth Reanim* 30: 25–30.
- Palerme J, Brown JC, Marks SL, Birkenheuer AJ (2013):** Splenosystemic shunts in cats: a retrospective of 33 cases (2004-2011). *J Vet Intern Med* 27: 1347–1353.
- Paoletti P, Bellone C, Zhou Q (2013):** NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 14: 383–400.
- Partridge IG (1978):** Studies on digestion and absorption in the intestines of growing pigs. 3. Net movements of mineral nutrients in the digestive tract. *Br J Nutr* 39: 527–537.
- Pearson PJ, Evora PR, Seccombe JF, Schaff HV (1998):** Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 65: 967–972.
- Penner R, Fleig A (2007):** The Mg<sup>2+</sup> and Mg(2+)-nucleotide-regulated channel-kinase TRPM7. *Handb Exp Pharmacol*: 313–328.
- Perazella MA (2013):** Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 83: 553–556.
- Plumb DC (2015):** *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Wiley-Blackwell, 8th ed., Ames, Iowa.

- Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG (1993):** Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75: 1297–1303.
- Porath A, Mosseri M, Harman I, Ovsyshcher I, Keynan A (1989):** Dead sea water poisoning. *Ann Emerg Med* 18: 187–191.
- Porta S, Epple A, Leitner G, Frise E, Liebmann P, Vogel WH, Pfeiffer KP, Eber O, Buchinger W (1994):** Impact of stress and triiodothyronine on plasma magnesium fractions. *Life Sci* 55: PL327-32.
- Quamme GA (1997):** Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 52: 1180–1195.
- Quamme GA (2008):** Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 24: 230–235.
- Quamme GA, Carney SL, Wong NL, Dirks JH (1980):** Effect of parathyroid hormone on renal calcium and magnesium reabsorption in magnesium deficient rats. *Pflugers Arch, EJP* 386: 59–65.
- Quamme GA, Dirks JH (1994):** Magnesium metabolism. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (Hrsg.), *Maxwell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. McGraw-Hill, Health Professions Division 5th ed., New York, 373–397.
- Quamme GA, Rouffignac C de (2000):** Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Front Biosci* 5: D694-711.
- Quamme GA, Wong NL, Dirks JH, Roinel N, Rouffignac C de, Morel F (1978):** Magnesium handling in the dog kidney: a micropuncture study. *Pflugers Arch, EJP* 377: 95–99.
- Qureshi T, Melonakos TK (1996):** Acute hypermagnesemia after laxative use. *Ann Emerg Med* 28: 552–555.
- Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, Levine SR, Helpert JA, Welch K (1989):** Low brain magnesium in migraine. *Headache* 29: 590–593.
- Razavi B, Somers D (2000):** Hypermagnesemia-induced multiorgan failure. *Am J Med* 108: 686–687.
- Reinhart RA, Desbiens NA (1985):** Hypomagnesemia in patients entering the ICU. *Crit Care Med* 13: 506–507.
- Reis MA, Reyes FG, Saad MJ, Velloso LA (2000):** Magnesium deficiency modulates the insulin signaling pathway in liver but not muscle of rats. *J Nutr* 130: 133–138.
- Rich LJ, Fabricant CG (1969):** Urethral obstruction in male cats: transmission studies. *Can J Comp Med* 33: 164–165.

- Riond JL, Kocabagli N, Spichiger UE, Wanner M (1995):** The concentration of ionized magnesium in serum during the periparturient period of non-paretic dairy cows. *Vet Res Commun* 19: 195–203.
- Ritchie G., Kerstan D, Dai L.-J., Kang H.S., Canaff L., Hendy G.N., Quamme G.A. (2001):** 1,25(OH)2D3 stimulates Mg<sup>2+</sup> uptake into MDCT cells: modulation by extracellular Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>. *Am J Physiol Renal Physiol* 280: F868-F878.
- Rizzo MA, Fisher M, Lock P (1993):** Hypermagnesemic pseudocoma. *Arch Intern Med* 153: 1130–1132.
- Roden DM, Iansmith DH (1987):** Effects of low potassium or magnesium concentrations on isolated cardiac tissue. *Am J Med* 82: 18–23.
- Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F (2003):** Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 26: 1147–1152.
- Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F (2011):** Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 590–596.
- Roman RJ, Skelton M, Lechene C (1984):** Prostaglandin-vasopressin interactions on the renal handling of calcium and magnesium. *J Pharmacol Exp Ther* 230: 295–301.
- Romani A, Dowell E, Scarpa A (1991):** Cyclic AMP-induced Mg<sup>2+</sup> release from rat liver hepatocytes, permeabilized hepatocytes, and isolated mitochondria. *J Biol Chem* 266: 24376–24384.
- Romani AM (2011):** Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 512: 1–23.
- Romani AM, Scarpa A (2000):** Regulation of cellular magnesium. *Front Biosci* 5: D720-34.
- Rouffignac C de, Quamme G (1994):** Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 74: 305–322.
- Rouilly M, Rusterholz B, Spichiger UE, Simon W (1990):** Neutral ionophore-based selective electrode for assaying the activity of magnesium in undiluted blood serum. *Clin Chem* 36: 466–469.
- Rowe BH, Camargo CA (2008):** The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 14: 70–76.
- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW (1993):** Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 21: 203–209.
- Rude RK (1993):** Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22: 377–395.
- Rude RK, Gruber HE (2004):** Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem* 15: 710–716.

- Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A, Mills BG (2003):** Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. *Calcif Tissue Int* 72: 32–41.
- Ruttmann TG, Montoya-Pelaez LF, James, Michael F M (2007):** The coagulation changes induced by rapid in vivo crystalloid infusion are attenuated when magnesium is kept at the upper limit of normal. *Anesth Analg* 104: 1475-80, table of contents.
- Ryan MP (1993):** Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 19: 290–295.
- Ryu J, Kang M, Park K, Do S (2008):** Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 100: 397–403.
- Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK (1985):** Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 13: 19–21.
- Safavi M, Honarmand A (2007):** Admission hypomagnesemia--impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East J Anaesthesiol* 19: 645–660.
- Saha H, Harmoinen A, Karvonen AL, Mustonen J, Pasternack A (1998a):** Serum ionized versus total magnesium in patients with intestinal or liver disease. *Clin Chem Lab Med* 36: 715–718.
- Saha H, Harmoinen A, Nisula M, Pasternack A (1998b):** Serum ionized versus total magnesium in patients with chronic renal disease. *Nephron* 80: 149–152.
- Saidel-Odes LR, Almog Y (2003):** Near-drowning in the Dead Sea: a retrospective observational analysis of 69 patients. *Isr Med Assoc J* 5: 856–858.
- Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B (1995):** Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: protective effects of acute magnesium replacement therapy. *Crit Care Med* 23: 108–118.
- Salem M, Stacey JA, Chemow B (1993):** Ionized magnesium values in critically ill patients - a novel ion selective electrode for determining free extracellular magnesium concentrations. *Crit Care Med* 21: 256.
- Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH (1985):** Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. *Langmuir* 1: 119–122.
- Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R (1999):** Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med* 37: 1011-33.
- Sanjad SA, Hariri A, Habbal ZM, Lifton RP (2007):** A novel PCLN-1 gene mutation in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and atypical phenotype. *Pediatr Nephrol* 22: 503–508.

- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A (2000):** Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 294: 1–26.
- Satoh J, Romero MF (2002):** Mg<sup>2+</sup> transport in the kidney. *Biometals* 15: 285–295.
- Schenck PA (2005):** Fractionation of canine serum magnesium. *Vet Clin Pathol* 34: 137–139.
- Schenck PA (2008a):** Serum magnesium concentrations in association with canine calcium metabolic disorders. *J Vet Intern Med* 22: 796–797.
- Schenck PA (2008b):** Serum magnesium concentrations in association with feline calcium metabolic disorders. *J Vet Intern Med* 22: 797.
- Schenck PA, Chew DJ (2005):** Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *Am J Vet Res* 66: 1330–1336.
- Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M, Chubanov V, Gudermann T (2007):** TRPM6 and TRPM7--Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1772: 813–821.
- Schmitz C, Dorovkov MV, Zhao X, Davenport BJ, Ryazanov AG, Perraud A (2005):** The channel kinases TRPM6 and TRPM7 are functionally nonredundant. *J Biol Chem* 280: 37763–37771.
- Schmitz C, Perraud A, Fleig A, Scharenberg AM (2004):** Dual-function ion channel/protein kinases: novel components of vertebrate magnesium regulatory mechanisms. *Pediatr Res* 55: 734–737.
- Schünemann C, Lass N, Meyer H (1989):** Intestinaler Stoffwechsel von Calcium, Magnesium und Phosphor beim Hund. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 61: 193–205.
- Schweigel M, Martens H (2000):** Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *Front Biosci* 5: D666-77.
- Schweigel M, Park H, Etschmann B, Martens H (2006):** Characterization of the Na<sup>+</sup>-dependent Mg<sup>2+</sup> transport in sheep ruminal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290: G56-65.
- Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD (2008):** A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med* 22: 301–308.
- Shibutani Y, Yokota T, Iijima S, Fujioka A, Katsuno S, Sakamoto K (1989):** Plasma and erythrocyte magnesium concentrations in thyroid disease: relation to thyroid function and the duration of illness. *Jpn J Med* 28: 496–502.
- Simmonds EE, Alwood AJ, Costello MF (2011):** Magnesium sulfate as an adjunct therapy in the management of severe generalized tetanus in a dog. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21: 542–546.

- Simon DB (1999):** Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 285: 103–106.
- Sjögren A, Florén CH, Nilsson A (1988):** Oral administration of magnesium hydroxide to subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects on magnesium and potassium levels and on insulin requirements. *Magnesium* 7: 117–122.
- Soliman HM, Mercan D, Lobo, Suzana S M, Mélot C, Vincent J (2003):** Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 31: 1082–1087.
- Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S (2006):** Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med* 23: 1050–1056.
- Speich M, Bousquet B, Nicolas G (1981):** Reference values for ionized, complexed, and protein-bound plasma magnesium in men and women. *Clin Chem Lab Med* 27: 246–248.
- Spital A, Greenwell R (1991):** Severe hyperkalemia during magnesium sulfate therapy in two pregnant drug abusers. *South Med J* 84: 919–921.
- Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I (1993):** Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 6: 155–163.
- Stewart AJ (2011):** Magnesium disorders in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 27: 149–163.
- Stockham SL, Scott MA (2008):** Fundamentals of veterinary clinical pathology. Calcium, Phosphorus, Magnesium and their regulatory hormones. Blackwell Pub., 2nd ed., Ames, Iowa.
- Swaminathan R (2003):** Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 24: 47–66.
- Syllm-Rapoport I, Strassburger I, Grüneberg D, Zirbel C (1962):** Electrocardiographic studies in dogs with experimental magnesium deficiency. *J Pediatr* 60: 801–804.
- Tashiro M, Inoue H, Konishi M (2013):** Magnesium homeostasis in cardiac myocytes of Mg-deficient rats. *PLoS One* 8: e73171.
- Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G (2001):** Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Heart* 86: 212–216.
- Teragawa H, Matsuura H, Chayama K, Oshima T (2002):** Mechanisms responsible for vasodilation upon magnesium infusion in vivo: clinical evidence. *Magnes Res* 15: 241–246.
- Thébault S, Cao G, Venselaar H, Xi Q, Bindels RJM, Hoenderop, Joost G J (2008):** Role of the alpha-kinase domain in transient receptor potential melastatin 6 channel and regulation by intracellular ATP. *J Biol Chem* 283: 19999–20007.

- Thode J, Juul-Jørgensen B, Seibaek M, Elming H, Borresen E, Jordal R (1998):** Evaluation of an ionized magnesium-pH analyzer--NOVA 8. *Scand J Clin Lab Invest* 58: 127–133.
- Thomas L (2012):** Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft, 8. Aufl., Frankfurt am Main.
- Thomason JD, Rockwell JE, Fallaw TK, Calvert CA (2007):** Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, and Na<sup>+</sup> concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 9: 103–108.
- Tobey RC, Birnbaum GA, Allegra JR, Horowitz MS, Plosay JJ (1992):** Successful resuscitation and neurologic recovery from refractory ventricular fibrillation after magnesium sulfate administration. *Ann Emerg Med* 21: 92–96.
- Toll J, Erb H, Bimbaum N, Schermerhorn T (2002):** Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. *J Vet Intern Med* 16: 217–221.
- Topf JM, Murray PT (2003):** Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord* 4: 195–206.
- Toribio RE, Kohn CW, Hardy J, Rosol TJ (2005):** Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *J Vet Intern Med* 19: 223–231.
- Tosiello L (1996):** Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156: 1143.
- Turecky L, Kupcova V, Szantova M, Uhlikova E, Viktorinova A, Czirfusz A (2006):** Serum magnesium levels in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver. *Bratisl Lek Listy* 107: 58–61.
- Unterer S, Gerber B, Glaus TM, Hässig M, Reusch CE (2005):** Evaluation of an electrolyte analyser for measurement of concentrations of ionized calcium and magnesium in cats. *Vet Res Commun* 29: 647–659.
- Unterer S, Lutz H, Gerber B, Glaus TM, Hassig M, Reusch CE (2004):** Evaluation of an electrolyte analyzer for measurement of ionized calcium and magnesium concentrations in blood, plasma, and serum of dogs. *Am. J Vet Res* 65: 183–187.
- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB (1997):** A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 11: 58–64.
- van de Graaf, S F J, Bindels, R J M, Hoenderop, J G J (2007):** Physiology of epithelial Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 158: 77–160.
- Van Itallie, Christina M, Anderson JM (2006):** Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol* 68: 403–429.

- Vierling W, Liebscher D, Micke O, Ehrlich B von, Kisters K (2013):** Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Herzrhythmusstörungen. *Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. Dtsch. Med. Wochenschr.* 138: 1165–1171.
- Vitale JJ, Hellerstein EE, Nakamura M, Lown B (1961):** Effects of magnesium-deficient diet upon puppies. *Circ Res* 9: 387–394.
- Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp, Annemiete W C M, Droogmans G, Bindels, Rene J M, Hoenderop, Joost G J (2004):** TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption. *J Biol Chem* 279: 19–25.
- Wacker WE, Parisi AF (1968):** Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 278: 658–663.
- Wang S, McDonnell EH, Sedor FA, Toffaletti JG (2002):** pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. *Arch Pathol Lab Med* 126: 947–950.
- Weber CA (1989):** Hypermagnesemia. A potential complication during treatment of theophylline intoxication with oral activated charcoal and magnesium-containing cathartics. *Chest* 95: 56–59.
- Weber S, Hoffmann K, Jeck N, Saar K, Boeswald M, Kuwertz-Broeking E, Meij II, Knoers NV, Cochat P, Suláková T, Bonzel KE, Soergel M, Manz F, Schaerer K, Seyberth HW, Reis A, Konrad M (2000):** Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the PCLN-1 gene. *Eur J Hum Genet* 8: 414–422.
- Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Rönnefarth G, Böswald M, Bonzel KE, Seeman T, Suláková T, Kuwertz-Broeking E, Gregoric A, Palcoux JB, Tasic V, Manz F, Schärer K, Seyberth HW, Konrad M (2001):** Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 1872–1881.
- Weglicki WB, Mak IT, Kramer JH, Dickens BF, Cassidy MM, Stafford RE, Philips TM (1996):** Role of free radicals and substance P in magnesium deficiency. *Cardiovasc Res* 31: 677–682.
- Wener J, Pintar K, Simon MA, Motola R, Friedman R, Mayman A, Schucher R (1964):** The effects of prolonged hypomagnesemia on the cardiovascular system in young dogs. *Am Heart J* 67: 221–231.
- Westgard JO, Barry PL (2008):** Basic method validation. *Westgard QC, 3rd ed, Madison, WI.*
- Whang R (1990):** Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA* 263: 3063–3064.
- Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Watanabe A, Vannatta J, Fryer A, Markanich M (1984):** Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Arch Intern Med* 144: 1794–1796.
- Whang R, Whang DD, Ryan MP (1992):** Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 152: 40–45.

- White BC, Winegar CD, Wilson RF, Krause GS (1983):** Calcium blockers in cerebral resuscitation. *J Trauma* 23: 788–794.
- White RE, Hartzell HC (1988):** Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science* 239: 778–780.
- White RE, Hartzell HC (1989):** Magnesium ions in cardiac function. Regulator of ion channels and second messengers. *Biochem Pharmacol* 38: 859–867.
- Wilkes NJ, Mallett SV, Peachey T, Di Salvo C, Walesby R (2002):** Correction of ionized plasma magnesium during cardiopulmonary bypass reduces the risk of postoperative cardiac arrhythmia. *Anesth Analg* 95: 828-34.
- Wingfield W.E., Matteson V.L. (1996):** Ionized and serum magnesium in normal and critically ill dogs (Abstract). Fifth International Veterinary Emergency Critical Care Symposium, San Antonio, Texas: 880.
- Wolf FI, Torsello A, Fasanella S, Cittadini A (2003):** Cell physiology of magnesium. *Mol Aspects Med* 24: 11–26.
- Wong NL, Dirks JH, Quamme GA (1983):** Tubular reabsorptive capacity for magnesium in the dog kidney. *Am J Physiol* 244: F78-83.
- Wong NL, Quamme GA, Dirks JH (1986):** Effects of acid-base disturbances on renal handling of magnesium in the dog. *Clin Sci (Lond)* 70: 277–284.
- Wooldridge JD, Gregory CR (1999):** Ionized and total serum magnesium concentrations in feline renal transplant recipients. *Vet Surg* 28: 31–37.
- Wu, Alan H. B (2006):** Tietz clinical guide to laboratory tests. Saunders/Elsevier, 4th ed., St. Louis, Mo.
- Xi Q, Hoenderop, Joost G J, Bindels RJM (2009):** Regulation of magnesium reabsorption in DCT. *Pflugers Arch, EJP* 458: 89–98.
- Yago MD, Manas M, Singh J (2000):** Intracellular magnesium: transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front Biosci* 5: D602-18.
- Yanari S, Snoke JE, Bloch K (1953):** Energy sources in glutathione synthesis. *J Biol Chem* 201: 561–571.
- Yang Q, Liu Y, Zou W, Yim AP, He G (2002):** Protective effect of magnesium on the endothelial function mediated by endothelium-derived hyperpolarizing factor in coronary arteries during cardioplegic arrest in a porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 361–370.

**Yogi A, Callera GE, Antunes TT, Tostes RC, Touyz RM (2011):** Transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) cation channels, magnesium and the vascular system in hypertension. *Circ J* 75: 237–245.

**Yoshioka H, Hirota K, Sato T, Hashimoto Y, Ishihara H, Matsuki A (2001):** Spasmolytic effect of magnesium sulfate on serotonin-induced pulmonary hypertension and bronchoconstriction in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 435–440.

**Young GL, Jewell D (2002):** Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000121.

**Zafar S, Hussain A, Liu Y, Lewis D, Inesi G (2008):** Specificity of ligand binding to transport sites: Ca<sup>2+</sup> binding to the Ca<sup>2+</sup> transport ATPase and its dependence on H<sup>+</sup> and Mg<sup>2+</sup>. *Arch Biochem Biophys* 476: 87–94.

**Zafar, MSH, Wani JI, Karim R, Mir MM, Koul PA (2014):** Significance of serum magnesium levels in critically ill-patients. *Int J Appl Basic Med Res* 4: 34–37.

**Zentek J (1987):** Untersuchungen zum Mineralstoffhaushalt Untersuchungen zum Mineralstoffhaushalt der Katze unter besonderer Berücksichtigung des Magnesiums. Hannover, TiHo, Dissertation.

**Zoppi F, Gasperi A de, Guagnellini E, Marocchi A, Mineo E, Pazzucconi F, Rossi C, Turrini D (1996):** Measurement of ionized magnesium with AVL 988/4 electrolyte analyzer: preliminary analytical and clinical results. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 224: 259–274.

## 9.5 CD-ROM:

Legende zu Hypermagnesiämie-Tabellen (PDF)

Tabelle Blutspender 2009 – 2013 (Excel)

Tabellen Hypermagnesiämie (Excel):

- Ätiologie unbekannt
- Azotämie
- Endokrinologische Störungen
- Gewebeuntergang
- Medikamenteninduziert



## 10 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6535-5



9 1783835 1965355

Photos cover: © Ein Dankeschön gilt Annika Martin für die freundliche Überlassung der Bilder Ihrer Hündin „Maya“.