

Zeitabhängige Veränderungen im Elektrolytstoffwechsel heranwachsender Ratten im alimentären Magnesium-Mangel

Von Ch. BLANC und H.-G. CLASSEN

Zusammenfassung

Heranwachsende, weibliche Sprague-Dawley-Ratten (38 g; n = 60) erhielten bis zu 28 Tagen eine Diät mit 135 ppm Mg entsprechend einer täglichen Aufnahme von ca. 20 mg Mg/kg Körpergewicht. Neben typischen klinischen Zeichen des Mg-Mangels waren — im Vergleich zu den Kontrollen — tiefgreifende Elektrolytveränderungen in Serum, Knochen und Skelettmuskulatur bereits nach 48 Stunden nachweisbar. Im Lebergewebe blieben dagegen Mg, K und Na unbeeinflusst.

Summary

Weanling female Sprague-Dawley rats (38 g; n = 60) were kept up to 28 days on a diet containing 135 ppm Mg which corresponds to a daily Mg-intake of about 20 mg/kg body-weight. Besides typical clinical signs of Mg-deficiency, severe electrolyte alterations were observed — in comparison to the controls — already after 48 hours in serum, bone and skeletal muscle. In liver tissue, Mg, K and Na remained unchanged.

Resumé

Jeunes rats femelles Sprague-Dawley (38 g; n = 60) ont reçu un régime carencé en Mg (135 ppm) pendant 2 à 28 jours correspondant à environ 20 mg/kg Mg par jour. En comparaison avec les animaux de contrôle nous avons observé des modifications cliniques typiques et des altérations profondes dans le métabolisme des électrolytes dans le serum, le fémur et la musculature du squelette déjà après 2 jours. Dans le foie nous n'avons pas trouvé de modification de Mg, K ou Na.

* * *

Einleitung

In der Literatur sind zahlreiche Befunde an Ratten im experimentellen Mg-Mangel mitgeteilt worden. Sie behandeln neben der klinischen Symptomatik (u. a. Erytheme, Übererregbarkeit, Krämpfe) vor allem Veränderungen der Mg-Konzentration in Serum und Knochen, das Serum-Calcium und Elektrolytverschiebungen im Skelettmuskel (Übersicht bei 1). Ein direkter Vergleich der verschiedenen Studien wird dadurch erschwert, daß sowohl das Alter der Versuchstiere unterschiedlich ist, als auch die Zusammensetzung der verwendeten Diäten und die Dauer des Mangels. Da uns keine Versuchsreihen über zeitabhängige Elektrolytveränderungen bei definierten Diäten bekannt waren, wurde bei jungen weiblichen Sprague-Dawley-Ratten die Verteilung von Mg, Ca, K und Na in Serum, Knochen, Skelettmuskulatur und Leber im Zeitraum von 2

bis 28 Tagen im alimentären Mg-Mangel (135 ppm Mg) untersucht.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 60 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (Süddeutsche Versuchstierfarm, Tuttlingen) mit einem Anfangsgewicht von 38 ± 3 g (entsprechend einem Alter von ca. 4 Wochen) durchgeführt, die zufällig auf je 6 Kontroll- bzw. Mangel-Gruppen verteilt und unter standardisierten Bedingungen gehalten wurden. Je 5 Tiere wurden am 2., 3., 5., 8., 16. und 28. Versuchstag in Nembutal-Narkose (50 mg/kg i. p.) durch Punktion der Aorta abdominalis entblutet, Serum gewonnen und die entsprechenden Gewebe entnommen: Skelettmuskulatur aus dem rechten M. sartorius, Lebergewebe aus dem Lobus dexter medialis sowie der rechte Femur (ohne Gelenkköpfe). Nach Trocknen der Gewebe während 3 Tagen bei 105° C, Aufschluß mit konzentrierter HCl (suprapur) und entsprechender Verdünnung wurden Mg, Ca, K und Na mit Hilfe der AAS gemessen. Alle Elektrolytangaben beziehen sich auf mmol/l bzw. mg/g Trockengewicht.

Kontroll- und Mangel-Diät unterschieden sich nur im Mg-Gehalt voneinander: 0,065 % Mg gegenüber 0,0135 % Mg. Die übrigen Bestandteile waren (Angaben in %): Ca: 0,88; K: 0,34; Na: 0,46 (eigene Messungen); Rohprotein: 18,5; Rohfett: 4,0; Rohfaser: 22,0; P: 0,6; Fe: 0,015; Mn: 0,005; Zn: 0,005; Cu: 0,002. Alle Tiere erhielten demineralisiertes Leitungswasser und Futter ad libitum.

Folgende statistische Verfahren wurden zur Auswertung eingesetzt: t-Test; Ausreißertest (Elimination von Werten mit mehr als dem 2,766fachen der Standard-Abweichung); Test auf Linearität; Test auf Signifikanz der Steigung der Regressionsgeraden; Prüfung der gemeinsamen Regression sowie Berechnung der Vertrauensintervalle.

Ergebnisse

Zu jedem Meßpunkt wurden entsprechende Kontrollen den zugehörigen Mangeltieren gegenübergestellt.

Bezüglich Gewichtsentwicklung, Futter- und Wasseraufnahme fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Erytheme an den Ohren zeigten 40 % der Mangeltiere am 5. Versuchstag, und 87 % am 8. Tag; diese Erscheinungen waren am 17. Tag wieder abgeklungen. Entsprechende Veränderungen an Schwanz und Pfoten waren erst ab dem 7. Tag zu beobachten bei 20 % der Tiere; hier lag das Maximum der Wirkung (60 %) am 10. und 11. Tag, und am 17. Versuchstag waren die Erscheinungen ebenfalls nicht mehr sichtbar. Zeichen erhöhter Erregbarkeit — jedoch ohne Krämpfe — wurden ab dem 21. Tag beobachtet (verlängerte Wägezeiten).

Es wurden die folgenden Elektrolytveränderungen gefunden: *Serum*: Bereits nach 48 Stunden fand sich eine signifikante Hypomagnesämie, die niedrigsten Werte wurden zwischen dem 5. und 16. Versuchstag gemessen (vgl. Abb. 1). Für die Mangeltiere ergab sich keine lineare Regression; die angepaßte Kurve hat die Funktion: $y = 0,96 - 0,58x + 0,12x^2$ (Kontrolle: $y = 0,88 - 0,03x$); korreliert mit der Zeit ergab sich ein Koeffizient von $r = -0,60$.

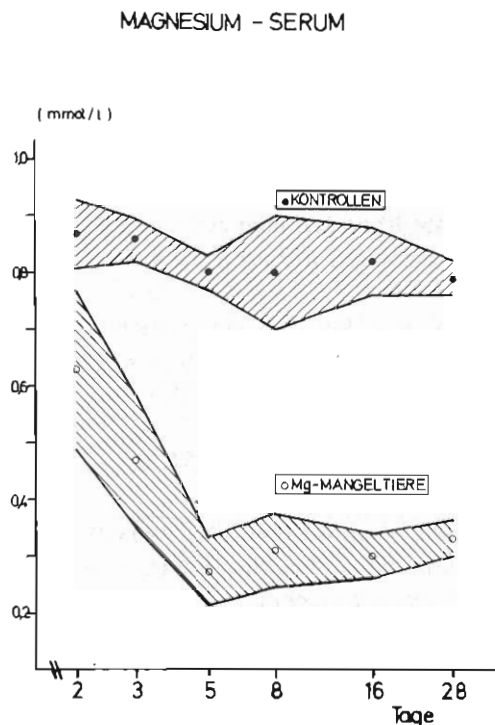


Abb. 1: Serum-Magnesium

Abb. 1—3: Verlauf der Elektrolyt-Konzentrationen von Kontrollen und Mangeltieren (Mittelwerte \pm s) in Abhängigkeit vom Logarithmus der Zeit.

Das Serum-Ca war bei den Mangeltieren leicht erhöht; die Regressionsgeraden für die Kontrollen ($y = 2,35 + 0,10x$) bzw. Mangeltiere ($y = 2,30 + 0,27x$) unterschieden sich signifikant voneinander.

Signifikante Veränderungen der Serum-K- und Serum-Na-Konzentrationen waren im Mg-Mangel nicht nachweisbar.

Knochen

Ähnlich wie im Serum war auch im Knochen der Mg-Gehalt bereits nach 48 Stunden signifikant erniedrigt (vgl. Abb. 2); in Abhängigkeit vom Logarithmus der Zeit nahm der Mg-Gehalt linear ab; $r = -0,83$. Für die Regressionskurven ergab sich für die Kontrollen die Funktion $y = 4,21 + 0,12x$ und für die Mangeltiere $y = 3,89 - 0,66x$.

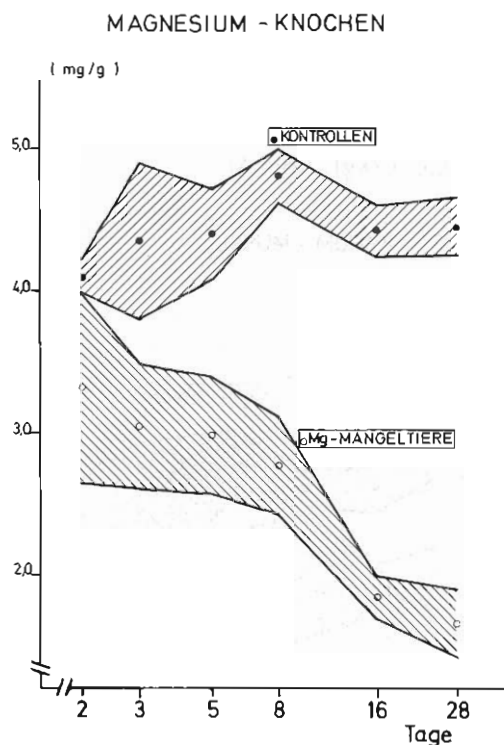


Abb. 2: Knochen-Magnesium

Erwartungsgemäß stieg bei den heranwachsenden Kontrollen der Ca-Gehalt im Knochen an; die entsprechende Kurve der Mangeltiere zeigte jedoch einen steileren Verlauf: $y = 165,33 + 17,11x$ gegenüber $y = 156,34 + 23,42x$. Im Mg-Mangel erfolgt die Ca-Einlagerung in den Knochen folglich etwas schneller. Der Kalium-Gehalt nahm bei Kontrollen und Mangeltieren in gleicher Größenordnung ab als Ausdruck des physiologischen Verknöcherungsvorganges.

Überraschenderweise unterschieden sich die beiden Regressionsgeraden für Na voneinander ($p < 0,05$); die Kurve der Kontrolltiere war steiler: $y = 6,75 - 0,19 x$ gegenüber $y = 7,34 - 0,17 x$.

Skelettmuskulatur

Ein Vergleich der zu den jeweiligen Meßpunkten ermittelten Mg-Konzentrationen bei Kontrollen bzw. Mangeltieren ergab geringe Unterschiede; die zugehörigen Regressionsgeraden unterschieden sich signifikant ($p < 0,01$) voneinander: $Y = 1,34 - 0,03 x$ (Kontrollen) gegenüber $y = 1,28 - 0,04 x$ (Mangelgruppe). Demnach nimmt auch der Mg-Gehalt in der Skelettmuskulatur im Mg-Mangel bei heranwachsenden Ratten gering ab.

Als Folge des Mg-Mangels war bei den Mangeltieren ein schneller Kalium-Abfall zu beobachten (vgl. Abb. 3). Schon am 2. Tag war der K-Gehalt um $-11,7\%$ deutlich erniedrigt. Die Regressionsgeraden haben für Kontrollen bzw. Mangeltiere die Funktion: $y = 18,01 - 0,39 x$ bzw. $y = 16,23 - 0,32 x$ (vgl. Abb. 4).

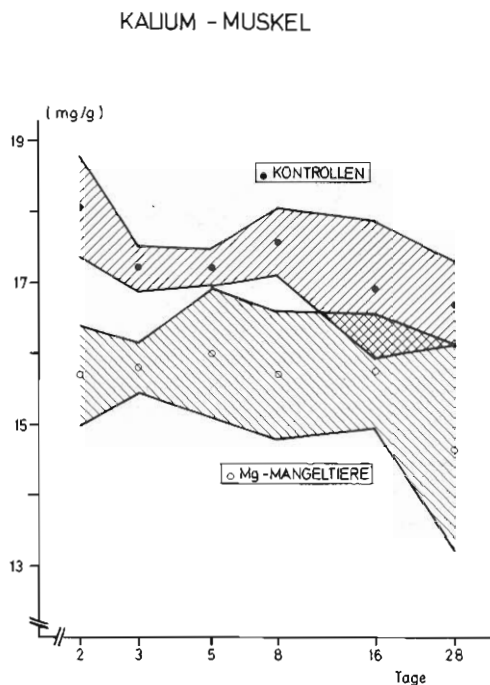


Abb. 3: Muskel-Kalium

Überraschenderweise unterschieden sich die Regressionsgeraden für Natrium ebenfalls voneinander: $y = 4,83 - 0,66 x$ (Kontrolle) bzw. $y = 2,95 + 0,03 x$ (Mangeltiere). Der Na-Gehalt der Skelettmuskulatur steigt also im Mg-Mangel leicht an. Das Muskel-Ca zeigte bei Kontrollen

und Mangeltieren eine abnehmende Tendenz in der gleichen Größenordnung.

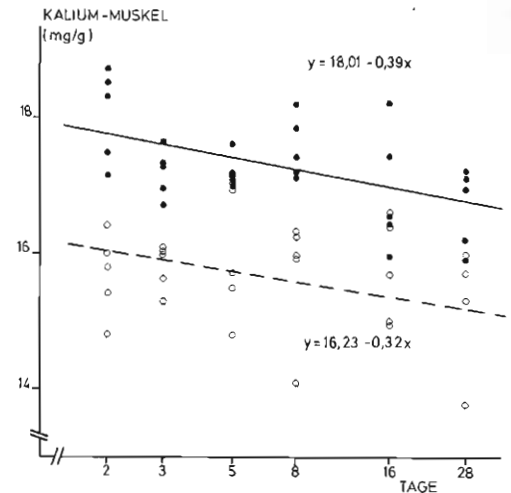


Abb. 4: Regressionsgeraden der Muskel-K-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Logarithmus der Zeit ($p < 0,01$).
Kontrollen: ——— Mangeltiere: - - - - -

Leber

Für Mg, K und Na fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollen und Mangeltieren. Nur für Ca ergab sich bei den Kontrollen ein steilerer Verlauf der Regressionskurve; $y = 0,22 - 0,04 x$ (Kontrolle) gegenüber $y = 0,12 - 0,004 x$ (Mangeltiere).

Relevante **Korrelationen** zwischen den verschiedenen Elektrolyten in Serum bzw. Geweben ergaben sich

bei Kontrollen und Mangeltieren zwischen:
Knochen-Ca und Knochen-K ($r = -0,79$
bzw. $r = -0,77$; $p < 0,001$)

bei den Kontrollen zwischen:
Muskel-Mg und Muskel-K ($r = +0,41$; $p < 0,05$);

und bei den Mangeltieren zwischen:
Serum-Mg und Serum-Ca ($r = +0,50$; $p < 0,01$ sowie zwischen
Serum-Mg und Knochen-Mg ($r = 0,58$; $p < 0,001$).

Diskussion

Die in den vorliegenden Untersuchungen an junge heranwachsende Ratten verfütterte Diät war mit 135 ppm nicht extrem Mg-arm. In der Literatur wurden z. T. Diäten mit Gehalten von nur 5 ppm verwendet [3]. Dementsprechend wurde

weder das Wachstum beeinflußt noch traten Krämpfe auf. Bemerkenswert erscheint aber der im Vergleich zum Menschen hohe Mg-Bedarf der Ratte: bei einer durchschnittlichen Futtermittelaufnahme von 10 g (am 5. Versuchstag) und einem Körpergewicht von 65 g errechnet sich eine Mg-Aufnahme von rund 20 mg/kg über die Diät. Auf ein Kind von 30 Monaten mit einem Körpergewicht von 20 kg übertragen, würde dies einer Zufuhr von rund 400 mg Mg entsprechen, also einer Menge, die weit über der empfohlenen Zufuhr in der Größenordnung von 120 mg liegt [2]! Dennoch entwickelt die Ratte bei Verfütterung einer solchen Diät ausgeprägte klinische und biochemische Mangel-Symptome; die anhand der Regressionskurven errechneten prozentualen Veränderungen der Elektrolyte im Mg-Mangel sind — bezogen auf die Kontrollen — in der folgenden Abbildung zusammengestellt (vgl. Abb. 5).

protrahiert nachweisen lassen, stellen sich diese Störungen praktisch akut ein.

Eine Aussage über die zugrunde liegenden Pathomechanismen erlauben die Experimente nicht.

Inwieweit der aufgezeigte zeitliche Verlauf auch für geschlechtsreife Ratten zutrifft, wird in der folgenden Studie untersucht.

Literatur

- [1] BLANC, Ch.: Die zeitabhängige Veränderung im Elektrolytstoffwechsel heranwachsender Ratten unter einem alimentären Magnesium-Mangel. Diplomarbeit Universität Hohenheim, SS 1979.
- [2] CLASSEN, H.-G.: Magnesium: Tierexperimentelle Daten und Konsequenzen für die Diätetik. Akt. Ernährung 5 (1978) 186—190.
- [3] SMITH, B. S. W., NISBETH, D. J.: Biochemical and pathological studies on magnesium deficiency in the rat. I. Young animals. J. Comp. Path. 78 (1968) 149—159.

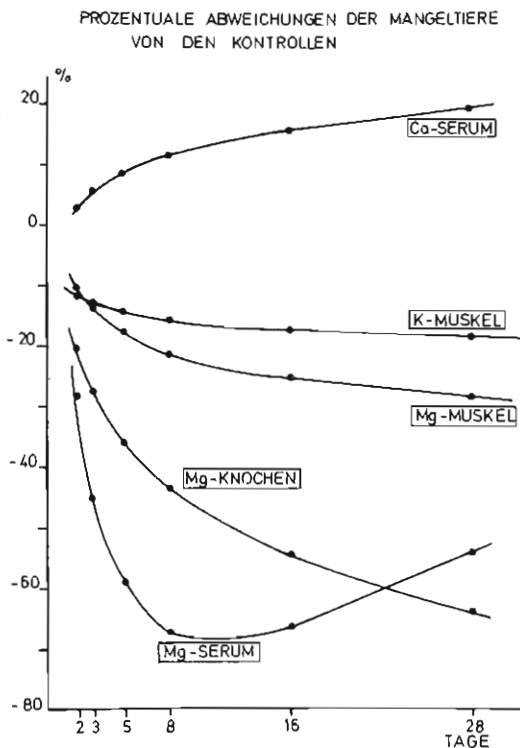


Abb. 5: Anhand der jeweiligen Regressionskurven errechnete prozentuale Elektrolytveränderungen im Mg-Mangel bezogen auf die Kontrollen. Die Zeitachse ist hier linear eingeteilt.

Bereits am 2. Versuchstag findet sich eine deutliche Abnahme des Mg-Gehaltes in Serum, Knochen und Skelettmuskel; ausgeprägt ist ebenfalls das K-Defizit der Skelettmuskulatur und die Hyperkalzämie. Entgegen der Annahme, daß sich primäre und sekundäre Elektrolytveränderungen

(Anschrift der Verfasser über: Dipl.-Ernährungswissenschaftlerin Christa Blanc, Universität Hohenheim, Institut für Lebensmitteltechnologie, Pharmakologie und Toxikologie, Erwinstraße 14, 7000 Stuttgart 70)