

- [9] Montanari, A., Borghi, L., Canali, M., Curti, A., Buccero, G., Perinotto, P., Novarini, A., Borghetti, A.: *Rev. Franç. End. Clin.* **20** (1979) 531.
- [10] Montanari, A., Borghi, L., Canali, M., Curti, A., Novarini, A., Borghetti, A.: *Min. Electr. Met.* **2** (1979) 106 A.
- [11] Montanari, A., Curti, A., Canali, M., Borghi, L., Novarini, A., Borghetti, A.: communication at the 8<sup>th</sup> French Meeting on Magnesium Paris 1980, in press in *Rev. Franç. End. Clin.*
- [12] Parfitt, A. M., Kleerekoper, M.: In: Maxwell, M. H., Kleeman, C. R.: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, McGraw-Hill, N. Y., p. 947 (1980).
- [13] Veloso, D., Gynn, R. W., Oskarsson, O., Veech, R. L.: *J. Biol. Chem.* **248** (1973) 4811.

(For the authors: Dr. Loris Borghi, Istituto di Semeiotica Medica, Via Gramsci, 14, 43100 Parma, Italy)

## Transitorische Hypomagnesiämie und Hypoparathyreoidismus bei einem 18 Monate alten Kind mit akuter Enteritis\*)

Von M. Borkenstein<sup>1)</sup> und M. A. Dambacher<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Universitäts-Kinderklinik Graz, Austria

<sup>2)</sup> Forschungslabor für Kalziumstoffwechsel der Orthopädischen Universitätsklinik Balgrist und des medizinischen Departments der Universität Zürich, Schweiz

### Zusammenfassung

Wegen einer akuten Enteritis wurde ein 18 Monate altes Kind zu Hause zwei Tage hindurch diätetisch behandelt. Bei der Aufnahme an unserer Klinik bestand eine Hyperpyrexie, eine Exsikkose und eine metabolische Azidose; übrige Laborbefunde waren unauffällig. Eine parenterale Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie wurde begonnen. 24 Stunden danach trat erstmals ein tetanischer Krampf auf (Kalzium im Serum 4,4 mg/dl), der nach Gabe von Calcium-Gluconat iv. sistierte. In der Folge jedoch weitere Tetanie, auf Kalziumgaben nicht reagierend. Ein relativer Hypoparathyreoidismus (iPTH im Serum 180 pg/ml, oberer Normwert 300 pg/ml) bei Hypomagnesiämie (Magnesium im Serum 0,75 mg/dl) konnte nachgewiesen werden. Magnesium-Substitution führte zur Normalisierung der Magnesium-Werte und zu einer überschießenden PTH-Sekretion (390 pg/ml). Kalzium- und Phosphorwerte normalisierten sich erst nach 32 Stunden.

### Summary

An 18 month old girl was on diet because of acute diarrhea for 2 days. On admission, physical examination revealed hyperpyrexia and exsiccosis; laboratory findings showed metabolic acidosis but other serum-electrolyte values within normal limits. Intravenous fluid and electrolyte therapy was then started. 24 hours later, tetany was observed (serum Ca 4.4 mg/dl). After initial treatment with calcium, tetany subsided, but later on, even continuous iv. calcium could not prevent tetanic spasms (serum Ca ~ 5 mg/dl, serum P ~ 12 mg/dl). Further evaluation revealed a relative hypoparathyroidism (serum iPTH 180 pg/ml, upper normal limit 300 pg/ml) and hypomagnesemia (serum Mg 0.75 mg/dl). MgSO<sub>4</sub>

application normalized serum levels of Mg; a rise of iPTH was observed. Serum Ca and P levels normalized 32 hours later.

### Résumé

Une fille de 18 mois a été traitée diététique pour une diarrhée aiguë pendant 2 journées. Au moment de l'admission à l'hôpital, on a constaté hyperpyrexie et déshydratation; acidose métabolique, dosage des autres électrolytes dans les limites normaux. Une thérapie avec des liquides et des électrolytes par voie veineuse a été commencée. 24 heures plus tard, la première crise tétanique (Calcémie 4,4 mg/dl) a été constatée. Au suivant, malgré de calcithérapie, une continuation de la tétanie était évidente. Un déficit magnésien et une hypoparathyroïdie relative sont été montrés par le dosage de la magnésémie (0,75 mg/dl) et de la iPTH (180 pg/ml). La tétanie et la hypoparathyroïdie sont été traités par la compensation du déficit magnésien.

\* \* \*

### Einleitung

Die als Folge eines Magnesium-Mangels auftretende Hypokalzämie ist ein wohl beschriebenes Krankheitsbild [8]. Der pathogenetische Mechanismus aber, der zu dieser Hypokalzämie führt, ist nicht völlig bekannt. Bei Hypomagnesiämie werden sowohl ein Parathormon (PTH-)Mangel (entweder durch gestörte Biosynthese oder verminderte Sekretion von PTH), als auch eine Endorgan-Resistenz gegen PTH diskutiert [1, 7, 15, 18, 19].

\*) Die Ergebnisse wurden vorgetragen anlässlich des 3. Internationalen Magnesium-Symposium. Baden-Baden, 22.—28. 8. 1981.

Es soll im folgenden ein Patient beschrieben werden, bei dem sich im Rahmen einer akuten Enteritis eine Hypomagnesiämie und ein relativer Hypoparathyreoidismus entwickelten. Magnesium-Substitution führte zum Verschwinden der tetanischen Symptome, zu einem raschen und überschießenden PTH-Anstieg und zu einer langsamen Normalisierung der Calcium- und Phosphor-Serumspiegel.

### Fallbericht

Patient F. S., geboren 1978-03-10. Familienanamnese völlig unauffällig, ebenso die Patientenanamnese (normale körperliche Entwicklung, übliche Vitamin-D-Gaben im ersten Lebensjahr, keine Erkrankungen, keine Konvulsionen).

Stationäre Aufnahme im Alter von 18 Monaten wegen einer seit zwei Tagen bestehenden und erfolglos diätetisch behandelten Enteritis.

Bei der Erstuntersuchung war der Allgemeinzustand stark reduziert. Es bestand eine Hyperpyrexie von 41 Grad und eine ausgeprägte Exsikkose; sonst keine besonderen Auffälligkeiten.

Laborbefunde: Hämogramm: Hämatokrit 39 %, weißes Blutbild unauffällig. Kompensierte metabolische Azidose (Standard-Bikarbonat 9,7 mval/l, pH 7,34). Serum: Gesamteiweiß 8,1 g/dl, Harnstoff 54 mg/dl, Kreatinin 0,9 mg/dl, Natrium 149 meq/l, Kalium 3,2 meq/l. Kalzium 9,6 mg/dl. Alkalische Phosphatase 288 mU/l, Liquor: o. B.

Therapie und Verlauf (Abb. 1): Anfangs rein parenterale Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie (mit Natriumchlorid,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und  $\text{NaHCO}_3$  sowie Calcium-Gluconat).

24 Stunden nach Aufnahme erster tetanischer Krampf. Sistieren nach Gabe von Calcium-Gluconat (Abb. 1). In der Folge jedoch trotz weiterer Kalziumgaben klinische und laborchemische Zeichen der Tetanie mit Pfötchenstellung, Karpopedalspasmen und positivem Chvostekreflex; Serum-Magnesium 0,75 mg/dl, Kalzium um 6 mg/dl, Phosphor > 10 mg/dl, iPTH 180 pg/ml (Abb. 1). Eine Stunde nach der ersten intramuskulären Injektion von Magnesium-Sulfat Verschwinden der klinischen Zeichen der Tetanie; Magnesium/Serum > 2,0 mg/dl, PTH-Anstieg bis auf 390 pg/ml; langsame Normalisierung der Serum-Kalzium- und Phosphor-Spiegel (Abb. 1).

Langsamer Ernährungsaufbau mit Fortführung einer Kalzium- und Magnesiumsubstitution (durch zwei bzw. drei Wochen) in fallender Dosierung. Bei sämtlichen Elektrolytkontrollen — auch nach Ende der Kalzium- und Magnesium-Substitution — normale Elektrolytwerte.

Weitere Befunde: Quickwert 40 % (zweiter stationärer Tag), Widal-Reaktion negativ. Harnelektrolytausscheidung im 24-Stundenharn (zweiter stationärer Tag) Kalzium 1,22 mg/kg/Tag (Norm 1,1—7,3), Magnesium 2,1 mg/kg/Tag (Norm 0,9—5,2) [3].

Darmpathogene Keime nicht nachweisbar.

Röntgen: Schädel und Thorax o. B., li. Hand: normaler Kalkgehalt, Knochenalter 1 1/2 Jahre.

Serumelektrolyte von Vater und Mutter im Normbereich.

### Methodik

Kalzium wurde mittels EGTA-Titration (Norm 8,3—9,7 mg/dl), Magnesium mit Merckotest<sup>®</sup> Magnesium (Norm 1,9—2,5 mg/dl), PTH radio-

immunochemisch unter Verwendung von ( $\text{J}^{131}$ ) bovinem PTH-(1—84) als Ligand bestimmt [5, 6]. Die Antikörpergewinnung erfolgte durch Injektion eines Harnstoff-Trichloressigsäure-Extraktes von menschlichen und bovinen Epithelkörperchen bei einer Ziege (Ziege 16, Tag 848). Als Standard diente 5 % reiner menschlicher PTH-Extrakt hPTH-(1—84). Antikörper sind gegen die  $\text{NH}_2$ -terminale Region des hPTH-(1—84) gerichtet. Normalbereich: nicht meßbar — 300 pg/ml [5].

Alle anderen Untersuchungen erfolgten mit üblichen Laboratoriumsmethoden.

### Diskussion

Die Ursachen, die zum Auftreten einer sekundären Hypomagnesiämie führen können, sind vielfältig und meist chronischer Art. Neben der verminderten Magnesium-Resorption bei Mangelernährung, bei inadäquater parenteraler Flüssigkeitstherapie und bei allen Malabsorptionssyndromen führen exzessive Verluste von Körperflüssigkeiten (z. B. massive Diarrhoe bei Colitis ulcerosa, intestinale Fisteln) und exzessive Harnausscheidung zur Hypomagnesiämie [11, 13, 14, 17, 18, 20, 23]. Bei unserer Patientin, bei der sich die Hypomagnesiämie im Zeitraum von nur drei Tagen entwickelt hat, war die massive Enteritis — die zur Verminderung der Magnesium-Resorption, bei jedoch gleichbleibenden Magnesiumverlusten im Stuhl, führt — die Hauptursache, sicherlich aggraviert durch die inadäquate, da keine Magnesium-Substitution beinhaltende Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie. Ein Malabsorptionssyndrom konnte ebenso wie ein exzessiver renaler Magnesiumverlust ausgeschlossen werden (Magnesiumausscheidung 2,1 mg/kg/Tag, Norm 0,9—5,2) [3]. Wir konnten in der Literatur neben den Berichten über die sogenannte primäre Hypomagnesiämie nur wenige Angaben über Hypomagnesiämie im Kindesalter jenseits der Neugeborenenperiode finden [2, 3, 4, 10, 11, 16, 17, 21, 24]. In keinem der uns zugänglichen Berichte findet sich eine derart kurze Anamnese wie die einer dreitägigen Enteritis.

Pathogenetische Mechanismen, die eine Hypokalzämie hervorrufen können, sind die verminderte intestinale Kalziumresorption, eine erhöhte renale Kalziumausscheidung und die verminderte Kalziummobilisierung aus dem Skelett [22, 23]. Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß selbst bei monatelanger kalziumfreier Ernährung eine Hypokalzämie nicht auftritt [23]. Wenn nicht



zusätzlich eine Vitamin D-Malabsorption besteht, scheint somit eine herabgesetzte intestinale Kalziumresorption keine große Rolle bei der Entstehung einer Hypokalzämie zu spielen [23]. Die vermehrte renale Kalziumausscheidung kann ebenfalls, wie anhand von Patienten mit idiopathischer Hyperkalziurie gezeigt wurde, nicht allein eine Hypokalzämie hervorrufen [23]. Der wahrscheinlichste Mechanismus bei der Entstehung einer Hypokalzämie ist die herabgesetzte Kalziummobilisierung aus dem Skelett [22, 23].

Bei unserer Patientin bestand weder eine verminderte Kalziumzufuhr — es erfolgte bereits prophylaktisch eine intravenöse Substitution mit Calcium-Gluconat, noch eine vermehrte renale Kalzium-Ausscheidung (Kalzium-Exkretion 1,22 mg/kg und Tag, Norm 1,1 bis 7,3) [3]. Der, bei einem Serum-Kalzium von 5,2 mg/dl und einem Serum-Phosphor von 12,0 mg/dl bestimmte PTH-Spiegel von 180 pg/ml (Norm bis 300 pg/ml) spricht für das Vorliegen eines relativen Hypoparathyroidismus.

Während die Hypokalzämie bei Hypomagnesiämie eine bekannte Tatsache ist [8], ist deren Pathogenese umstritten [1, 15, 18, 19, 22, 24]. Von verschiedenen Autoren wurden bei Hypomagnesiämie völlig differente Parathormonspiegel angegeben. Sowohl deutlich erniedrigte, als normale, aber auch massive erhöhte Parathormonwerte sind beschrieben [7, 13, 18, 23]. Dementsprechend unterschiedlich sind auch die Interpretationen, die sich — in bezug auf die PTH-Funktion — in zwei Kategorien einteilen lassen:

1. Funktionsstörungen der Glandulae parathyreoideae und

2. End-Organ-Resistenz gegen Parathormon [1, 15, 18, 19].

Bei Patienten mit Hypomagnesiämie, bei denen eine Magnesium-Substitution erfolgte, konnte eine, innerhalb von Minuten auftretende, teilweise überschießende Parathormonsekretion nachgewiesen werden, unabhängig davon, wie hoch die Parathormonspiegel vor der Magnesium-Substitution waren [1, 15, 18, 19]. Der sofortige und sehr hohe Anstieg des Parathormons kann als Beweis gewertet werden, daß die Funktion der Glandulae parathyreoideae nicht durch eine Verminderung der PTH-Biosynthese, die mindestens 20 bis 40 Minuten dauert, sondern durch eine Störung der PTH-Sekretion beeinträchtigt ist [1, 7, 12, 18, 19].

Der nach Magnesiumgabe sehr hohe Parathormonspiegel von 390 pg/ml — bei einem oberen

Normwert von 300 pg/ml — unserer Patientin, scheint diese Theorie ebenfalls zu bestätigen (Abb. 1).

Trotz der prompten Normalisierung der Magnesiumwerte und des raschen Anstieges der Parathormon-Sekretion und einer normalen renalen Kalzium-Ausscheidung konnte sowohl bei unserer Patientin als auch in anderen Berichten gezeigt werden, daß sich die Serum-Kalziumwerte erst später normalisieren (bei unserer Patientin nach 32 Stunden, Abb. 1) [1, 18, 19]. Diese Befunde lassen eine passagere, nicht aber renale, End-Organ-Resistenz gegen Parathormon annehmen, die sich, nach rascher Korrektur der Hypomagnesiämie, erst später gibt [7, 9, 19, 20].

Insgesamt scheint auch durch unsere Beobachtung bewiesen, daß die Hypokalzämie bei Hypomagnesiämie sowohl durch eine relative verminderte Parathormon-Sekretion als auch durch eine passagere, ossäre End-Organ-Resistenz gegen Parathormon verursacht wird [7, 9, 19].

#### Literatur

- [1] Anast, C. S., Winnacker, J. L., Forte, L. R., Burns, T. W.: Impaired Release of Parathyroid Hormone in Magnesium Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **42** (1976) 707—717.
- [2] Bardier, A., Barthe, Ph., Suan, E., Carrière, J. P., Ribot, C.: Apropos d'une observation d'hypocalcémie magnésiodépendante chez un nourrisson. *Arch. fr. de Pédiatrie.* **26** (1970) 879—888.
- [3] Becker, K., Lombeck, I., Brenner, H. J.: Primäre Hypomagnesiämie. *Monatsschr. Kinderheilk.* **129** (1979) 37—42.
- [4] Berthold, F., v. Hattingberg, H. M., Lampert, F.: Hypomagnesiämisches Koma bei Sepsistherapie bei akuter lymphatischer Leukämie. *Klin. Pädiat.* **193** (1981) 114—116.
- [5] Binswanger, U., Fischer, J. A., Iselin, H., Oswald, N., Keusch, G., Frei, D., Willmann, P.: 1,25-Dihydroxycholecalciferol treatment of clinically asymptomatic renal osteodystrophy. *Mineral Electrolyte Metab.* **2** (1979) 103—115.
- [6] Bohuon, C.: Microdosage du magnésium dans divers milieux biologiques. *Clin. Chim. Acta* **7** (1962) 811—817.
- [7] Chase, L. R., Slatopolsky, E.: Secretion and Metabolic Efficacy of PTH in Patients with severe Hypomagnesiemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **38** (1974) 363—371.
- [8] Durlach, J.: Tetanie durch Magnesiummangel. *Münchener Med. Wschr.* **104** (1962) 57—60.
- [9] Freitag, J. F., Martin, K. J., Conrades, M. B., Bellorin-Font, E., Teitelbaum, S., Klahr, St., Slatopolsky, E.: Evidence for Skeletal Resistance to PTH in Magnesium Deficiency. *J. Clin. Invest.* **64** (1979) 1238—1244.

- [10] Ghazali, S., Hallett, R. J., Barratt, T. M.: Hypomagnesemia in Uremic Infants. *J. Pediatr.* **81** (1972) 747—750.
- [11] Goldman, A. S., Van Fossan, D. D., Baird, E. E.: Magnesium Deficiency in Celiac Disease. *Pediatrics* **29** (1962) 948—951.
- [12] Habener, J. F., Kemper, B., Potts, J. T.: Calcium dependent intracellular degradation of PTH. A possible mechanism for the regulation of hormone stores. *Endocrinology* **97** (1975) 431—441.
- [13] Massry, S. G., Seelig, M. S.: Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. *Clinical Nephrology* **7** (1977) 147—153.
- [14] Muldowney, F. P., Kenna, T. J., Kyle, L. H., Freaney, R., Swan, M.: Parathormone-like effect of Magnesium Replenishment in Steatorrhea. *New. Engl. J. Med.* **281** (1970) 61—68.
- [15] Nair, K. S., Holdaway, I. M., Evans, M. C., Cameron, A. D.: Influence of Magnesium on the Secretion of PTH. *J. Endocrinol. Invest.* **2** (1979) 267—270.
- [16] Paunier, L., Radde, I. C., Kooh, S. W., Conen, P. E., Fraser, D.: Primary Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an Infant. *Pediatrics* **41** (1968) 385—392.
- [17] Paupe, I.: Le Déficit Magnésien en Pédiatrie. In: *Durlach I.: Le Déficit Magnésien en Pathologie humaine.* SGEMV, Vittel (1973) 549—568.
- [18] Rude, R. K., Oldham, S. B., Sharp, C. F., Singer, F. R.: Functional Hypoparathyroidism and PTH End-Organ-Resistance in Human Magnesium Deficiency. *Clinical Endocrinology* **5** (1976) 209—224.
- [19] Rude, R. K., Oldham, S. B., Sharp, C. F., Singer, F. R.: PTH secretion in Magnesium Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **47** (1978) 800—806.
- [20] Rude, R. K., Bethune, J. E., Singer, F. R.: Renal Tubular Maximum for Magnesium in Normal, Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **51** (1980) 1425—1431.
- [21] Savage, D. C. L., McAdam, W. A. F.: Convulsions due to Hypomagnesaemia in an Infant recovering from Diarrhea. *Lancet* 1967 II 234—236.
- [22] Schneider, A. B., Sherwood, L. M.: Pathogenesis and Management of Hypoparathyroidism and other Hypocalcemia disorders, *Metabolism* **24** (1975) 871—898.
- [23] Slatopolsky, E., Rosenbaum, R., Mennes, P., Klahr, S.: The hypocalcemia of Magnesium depletion. *Adv. Exp. Med. Biol.* **103** (1978) 263—271.
- [24] Suh, S. M., Tashjan, A. H., Matsuo, N., Parkinson, D. K., Fraser, D.: Pathogenesis of Hypocalcemia in Primary Hypomagnesemia. *J. Clinical Investigation* **52** (1973) 153—160.

(Anschriften der Verfasser über: Dr. Martin Borkenstein, Universitätskinderklinik Graz, Augenbruggerplatz 30, A-8036 Graz)

## Optimierte Magnesium-Substitution bei extrakorporaler Zirkulation\*)

Von A. Schroll, E. Struck, J. Richter, N. Mendler, A. Brehm, F. Sebening

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum München

### Zusammenfassung

Herzoperationen unter extrakorporaler Zirkulation verursachen erhebliche Verluste von K und Mg. Bei der Substitution besteht die Gefahr einer Hypomagnesiämie mit muskulären und kardialen Folgen, aber auch einer Hypermagnesiämie mit Überleitungsstörungen und Myokarddepression. Optimierte Mg-Substitution vermeidet diese Gefahren. Unter Infusion von K,Mg,Zn-Aspartat (K:Mg:Zn = 1:0,5:0,003; Inzolen<sup>R</sup>) wurden deutlich erhöhte Plasma-Mg-Werte gefunden. Nach Kenntnis der gesamten Elektrolytbilanz wurde eine K,Mg,Zn-Aspartat-Lösung (K:Mg:Zn = 1:0,25:0,0018; InzolenHM<sup>R</sup>) formuliert, deren Dosierung allein nach Plasma-Kalium das Verbleiben von Plasma-Mg und -Zn normgerecht sicherstellt. Dies wird an 19 koronarchirurgischen Patienten demonstriert.

### Summary

Extracorporeal circulation for cardiac surgery markedly depletes K and Mg. Inadequate substitution may result in hypomagnesaemia with muscular and cardiac disturbances or hypermagnesaemia with deficient conduction and myocardial depression. These sequelae may be avoided by an optimized substitution of Mg. After infusion of K,Mg,Zn-Aspartate (Inzolen<sup>R</sup>) (K:Mg:Zn = 1:0,5:0,003) plasma-Mg rose supranormal levels. After a precise balance was established for these cations, a solution was formulated containing K:Mg:Zn in a 1:0,25:0,0018 ratio. Adequate substitution of K by this solution resulted in normal plasma levels for Mg and Zn as well, which is demonstrated in 19 patients undergoing coronary artery surgery.

### Résumé

Des opérations du cœur sous circulation extracorporelle causent des pertes considérables de K et Mg. D'une substitu-

\*) Die Ergebnisse wurden vorgetragen anlässlich des 3. Internationalen Magnesium Symposium, Baden-Baden, 22. bis 28. 8. 1981.