

Die Wirkung von Kokain auf die renale Magnesium- und Kalziumausscheidung beim Schaf

H. Westermayer*, S. Balabanova*, R. Nowak*, R. Wepler*, G. Bühler**

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Kokain auf die renale Ausscheidung von Magnesium (Mg) und Kalzium (Ca) sowie auf die Blutkonzentrationen von Mg und Ca untersucht. Die Untersuchungen wurden an 6 Merinoschafen durchgeführt, denen an mehreren Versuchstagen jeweils 100 mg Kokainhydrochlorid intraarteriell verabreicht wurden.

Bei allen Schafen zeigte sich nach Kokaingabe ein deutlicher Anstieg der renalen Magnesiumausscheidung sowie eine Abnahme der Magnesiumkonzentration im Blut. Die renale Kalziumausscheidung nahm bei 3 Schafen nach Kokaingabe ebenfalls deutlich zu. Eine Senkung des Blutkalziumspiegels wurde bei 4 von 6 Schafen registriert.

Summary

The present experiments were performed in order to assess the effects of cocaine on the magnesium (Mg) and calcium (Ca) excretion and on the plasma Mg and Ca levels after daily application of cocaine hydrochloride (2.5 mg/kg b.w.) to sheep. Cocaine induced increase of the Mg excretion and decrease on the plasma Mg levels were observed in all sheep. Increased Ca excretion was observed in three sheep, decrease of the plasma Ca levels in four sheep.

Résumé

Les auteurs ont étudié les effets de la cocaïne sur l'excrétion rénale et les concentrations sanguines de magnésium (Mg) et de calcium (Ca) chez 6 moutons Mérinos, qui ont reçu pendant plusieurs jours une administration intra-artérielle unique de 100 mg/jour de chlorhydrate de cocaïne. Chez tous les moutons, la cocaïne a entraîné une nette augmentation de l'excrétion rénale de magnésium et une diminution de la magnésémie. L'excrétion rénale de calcium a également fortement augmenté chez 3 moutons et la calcémie a diminué chez 4 autres animaux.

Einleitung

Erste Hinweise auf den Gebrauch von Kokain als Lokalanästhetikum bieten trepanierte Schädel aus der vorchristlichen Zeit, die bei Ausgrabungen in Ägypten und in anderen Regionen gefunden wurden. Im Inkareich wurden die Kokablätter als Geschenk vom Sohn des Sonnengottes betrachtet. Nach der Zerstörung des Inkareiches erfuhr das Kauen von Kokablättern aufgrund der stimulierenden und euphorisierenden Wirkung von Kokain weite Verbreitung [5, 6, 22, 28, 33, 34]. Das Alkaloid wurde 1855 von Goedicke isoliert, 5 Jahre später von Niemann gereinigt und Kokain genannt. Im Jahre 1884 wurde Kokain als Lokalanästhetikum in das Wiener Krankenhaus eingeführt [1, 12, 14]. We-

gen seiner Nebenwirkungen sowie der Tatsache, daß Kokain suchterzeugend wirkt, wurde seine Verwendung von 1887 bis heute auf die Anwendung als Lokalanästhetikum begrenzt [20, 29, 30].

Ende des vorigen bzw. Anfang dieses Jahrhunderts wurde Kokain aufgrund seiner stimulierend psychotropen und aphrodisierenden Wirkung vorübergehend zur Modedroge. Seit etwa 1970 erlebt Kokain eine Renaissance, der Kokainmißbrauch nimmt immer mehr zu.

Heute ist Kokain eine der meistkonsumierten Drogen. Hierbei spielt die starke psychische Suchtentwicklung eine große Rolle. Die Todesfälle durch den steigenden Kokainmißbrauch nehmen jährlich zu. Die zentralen Wirkungen von Kokain sind relativ gut untersucht.

Man weiß aber noch wenig über die Auswirkung von Kokain auf den Mineralstoffwechsel. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Kokain

auf die Ausscheidung von Mg und Ca im Urin sowie auf die Konzentrationen von Mg und Ca im Blut untersucht.

Material und Methodik

Die Versuche wurden an 6 kastrierten männlichen Merinoschafen durchgeführt.

Die Tiere befanden sich während der Versuche in einem künstlich beleuchteten Raum mit einer Tageslänge von 12,5 Stunden. Die Raumtemperatur lag zwischen 21 °C und 23 °C und die relative Luftfeuchtigkeit betrug 50 bis 70 %. Ernährt wurden die Tiere mit Wasser und Heu ad libitum. Die Schafe standen in einer Box, die ihnen eine Bewegungsfreiheit von jeweils einem Meter nach vorne und hinten ermöglichte.

Unter Narkose wurde den Tieren ein Dauerkatheter in die Arterie cervicalis superficialis eingelegt. Um

* Institut für Rechtsmedizin, Universität Ulm

** Abteilung Psychosomatik, Universität Ulm

ein Rückfließen des Blutes zu verhindern, erhielten die Schafe über einen Perfusor eine Dauerinfusion heparinisierte 0,9% NaCl₂-Lösung (2 mk/l, 10 IU/ml).

3 Tage nach der OP wurde mit den Versuchen begonnen. Nach Entnahme von Blutproben (Leerwert) wurde täglich, jeweils um 7 Uhr früh, intraarteriel Kokain (2,5 mg/kg KG) appliziert.

30 Minuten nach der Kokaingabe erfolgte die erste Probenentnahme, danach wurden 9 weitere Blutentnahmen in stündlichem Abstand vorgenommen.

Die Blutproben wurden 10 Minuten lang zentrifugiert, das Plasma wurde abpipettiert und bei -20 °C eingefroren.

Der Urin wurde über 24 Stunden gesammelt. Aus dem Sammelurin wurde eine Probe entnommen und bei -20 °C eingefroren.

Die Bestimmung des totalen Mg und Ca erfolgte nach Lederer et al. [15] durch komplexometrische Titration mit Calzein und EDTA im Ca/Mg-Meter der Firma Zinsser, Frankfurt. Das in der Probe enthaltene Ca oder Mg bildet mit dem Calzein im Titrationsmedium einen stark fluoreszierenden Komplex. Bei der Titration mit EDTA-Lösung lösen sich die Calcium- und Magnesiumionen aus dem Ca-Mg-Calzein-Komplex und bilden einen neuen Komplex mit EDTA, wodurch die Intensität der Fluoreszenz des Calzeins abnimmt.

Aus der Differenz der photometrisch gemessenen Fluoreszenz vor und nach der Titration errechnet sich der Kalzium- bzw. der Magnesiumgehalt der Probe.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine unterschiedlich starke Zunahme der Magnesiumausscheidung im Urin nach Kokaingabe. Bei allen Tieren kam es während der Kokaingabe zu einer Erhöhung der Magnesiumausscheidung über die Nieren. Bei 4 Schafen zeigte sich beim Absetzen der Kokaingabe eine Abnahme der Magnesiumausscheidung. Bei erneuter Kokaingabe stieg bei 3 dieser Schafe die Magnesiumausscheidung wieder deutlich an. Die maximale Magnesiumkonzentration im Urin war individuell unterschiedlich. Sie schwankte von 7,2 mmol/l bis zu 29,0 mmol/l. Dagegen waren die individuellen Unterschiede bei den Leerwertkonzentrationen weniger groß. Die Durchschnittsleerwerte der Magnesiumkonzentrationen im Blut lagen zwischen 0,38 mmol/l und 0,8 mmol/l. Bei fast allen Schafen kam es während der Kokaingabe auch zu einer Abnahme der Magnesiumkonzentration im Blut gegenüber den Leerwerten.

Die Änderung der Magnesiumkonzentration im Blut war nicht so deut-

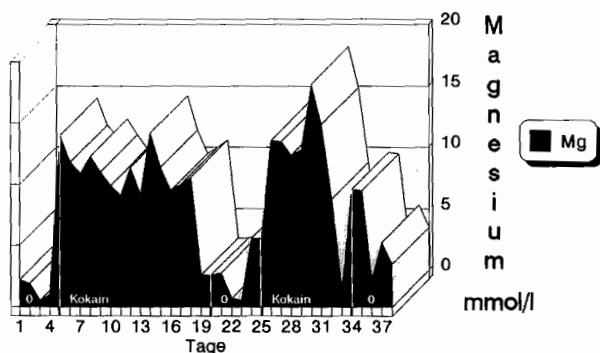
lich wie die Zunahme der Magnesiumausscheidung im Urin. Bei allen Schafen kam es nach Kokaingabe zuerst zu einer geringen Zunahme der Magnesiumkonzentration im Blut, die dann bei 4 Schafen während der Kokaingabe wieder abfiel. Die Kalziumkonzentration im Urin nahm bei 3 Schafen während der Kokaingabe deutlich zu. Bei den anderen 3 Schafen unterlag die Kalziumausscheidung während der gesamten Versuchsdauer größeren Schwankungen.

Die Kalziumkonzentration im Blut nahm bei 4 Schafen während der Kokaingabe ab. Bei den anderen beiden Schafen kam es nach Kokaingabe zu einer Zunahme der Kalziumkonzentration im Blut, die dann wieder abfiel. Die Ergebnisse der Versuche sind in den Grafiken wiedergegeben. Für jedes Tier ist die Magnesiumkonzentration im Urin, die Magnesiumkonzentration in den Blutproben, die Kalziumkonzentration im Urin und die Kalziumkonzentration im Blut dargestellt. Die Futter- und Wasseraufnahme wurde von der täglichen Kokainapplikation nicht beeinflusst. Pathologische Symptome unter der Behandlung wurden ebenfalls nicht registriert.

Die Magnesium- und Kalziumkonzentrationen im Urin entsprechen den Konzentrationen im Sammelurin des jeweiligen Tages. Die absolute renale Ausscheidung bei den

Magnesiumausscheidung im Urin S 1

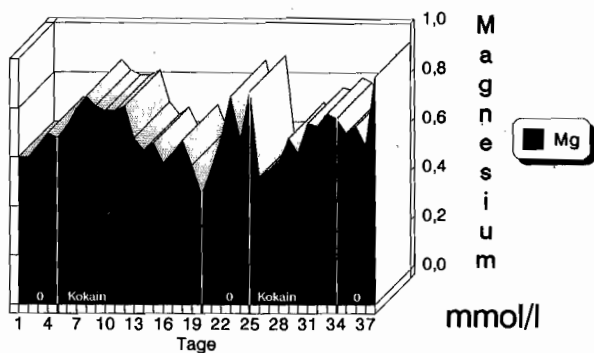
100mg Kokain/Tag



Magnesiumkonzentration im Urin bei Schaf Nr. 1

Magnesiumkonzentration im Blut S 1

100mg Kokain/Tag



Magnesiumkonzentration im Blut bei Schaf Nr. 1

Abb. 1: Magnesiumkonzentrationen im Urin und Blut bei Schaf Nr. 1 (Die Kurven sind als beispielhaft für die restlichen Tiere anzusehen).

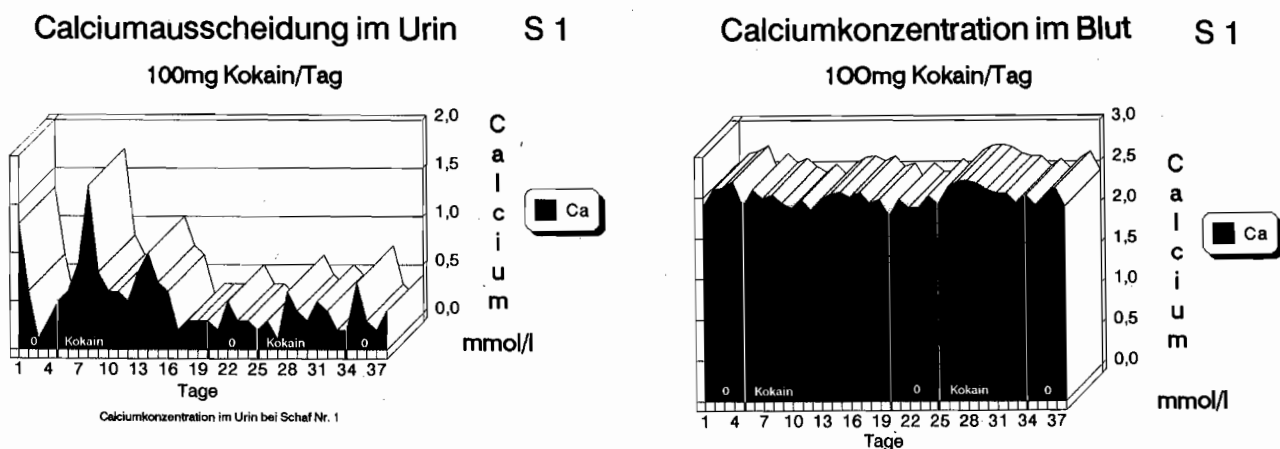


Abb. 2: Calciumkonzentrationen im Urin und Blut bei Schaf Nr. 1 (Die Kurven sind als beispielhaft für die restlichen Tiere anzusehen).

einzelnen Schafen zeigte Schwankungen, jedoch war eine Korrelation zwischen den ausgeschiedenen Harnvolumina und die Mg- bzw. Ca-Konzentrationen nicht vorhanden. In Tabelle 1 sind die täglichen Mg- und Ca-Konzentrationen sowie die Urinausscheidung (ml/24 Std.) beispielhaft für die restlichen Schafe wiedergegeben. Für die graphische Darstellung der Magnesium- und Kalziumkonzentrationen im Blut wurde der Mittelwert verwendet. Die weißgestrichelten Linien in den Grafiken trennen die Versuchsphase der kokainfreien Tage von der Versuchsphase, an denen den Tieren täglich 100 mg Kokainhydrochlorid verabreicht wurde. Aufgrund der geringen Zahl der Tiere mußte auf eine statistische Auswertung der Ergebnisse verzichtet werden.

Diskussion

Die Regulation des Magnesiumstoffwechsels und der Magnesiumhomöostase ist noch relativ wenig erforscht. Als Ursache für die Zunahme der Magnesiumausscheidung kommen verschiedene Möglichkeiten in Frage, auf die nun eingegangen werden soll.

Kokain kann eine direkte Wirkung auf die Magnesiumausscheidung der Niere ausüben, indem es die Magnesiumreabsorption hemmt. Möglich wäre, daß Kokain, ähnlich wie Alkohol, die glomeruläre Filtrationsrate

erhöht und es dadurch zu einer Zunahme der Magnesiumausscheidung kommt.

Auch eine hormonelle Ursache kommt in Frage, wobei allerdings ein direktes Regulationshormon für den Magnesiumspiegel nicht bekannt ist. Kokain hemmt die Wiederaufnahme von Katecholaminen und hat dadurch eine indirekte sympathomimetische Wirkung [7]. Nach *Vora* [32] und *Metz* [18] kann die Kalzitonssekretion durch verschiedene β -adrenerge Substanzen stimuliert werden. Somit könnte es über die sympathomimetische Wirkung von Kokain durch β -Stimulation zu einem Anstieg der Kalzitonssekretion kommen.

Nach *Singer* [27] und *Paillard* [21] scheint Kalzitinin beim Menschen die Magnesiumausscheidung zu steigern und damit den Blutmagnesiumspiegel zu senken. Eine Erhöhung der Kalzitonssekretion könnte zu einer Zunahme der Kalziumausscheidung und zu einem Abfall des Blutkalziumspiegels in den Versuchen beigetragen haben.

Korneva et al. [13] fanden nach Kokaingabe eine Erhöhung der cAMP-Konzentration im Milzgewebe. Diese Zunahme von cAMP könnte ebenfalls eine Kalzitonsausschüttung verursachen [4], die die Kalzium- und Magnesiumausscheidung in der Niere fördert und den Blutkalzium- und Blutmagnesium-

Tab. 1: Schaf 1

Konzentrationen von Magnesium und Calcium im Urin (mmol/l) sowie renale Ausscheidung (ml/24 Std.).

Tage	Magnesium	Kalzium	Ausscheidung (ml/24 Std.)
1	2,2	1,3	560
2	1,9	0,6	720
3	0,5	0,1	460
4	1,0	0,3	760
* 5	14,0	0,5	680
* 6	11,8	0,6	750
* 7	10,9	0,9	500
* 8	12,3	1,7	880
* 9	11,0	0,8	450
*10	9,9	0,6	660
*11	9,1	0,6	720
*12	11,4	0,5	650
*13	9,1	0,8	500
*14	14,2	1,0	780
*15	11,4	0,7	570
*16	9,5	0,6	720
*17	10,0	0,2	500
*18	10,6	0,3	760
*19	2,6	0,3	740
20	2,6	0,3	960
21	2,8	0,2	840
22	0,7	0,5	450
23	0,6	0,3	720
24	5,6	0,3	500
*25	5,6	0,2	960
*26	13,6	0,3	600
*27	13,5	0,1	570
*28	12,4	0,6	900
*29	12,8	0,4	860
*30	12,8	0,4	470
*31	14,9	0,5	700
*32	8,8	0,4	700
*33	1,6	0,2	880
34	9,6	0,2	500
35	9,5	0,7	700
36	2,3	0,3	700
37	5,3	0,2	1200
38	3,5	0,4	1000

spiegel beeinflusst. Neue Untersuchungen unterstützen diese Hypothesen. So fanden *Balabanova* et al. [2] nach Kokaingabe eine Erhöhung der Kalzitonin-Konzentrationen im Plasma. Andere Autoren fanden unter Kokaingabe eine Hemmung von verschiedenen Enzymen, unter anderem von Tyrosinhydroxylase [31], Monoaminoxidase und zerebraler Tryptophanhydroxylase [10, 23]. Somit könnte es durch Kokain auch zu einer Hemmung der Abbauenzyme von CT und infolgedessen zu einem Anstieg der CT-Konzentrationen im Blut kommen. Das heißt, die Zunahme der Magnesiumausscheidung kann mindestens teilweise auf den Kalzitonin-Anstieg zurückgeführt werden.

Durch Kokaingabe könnte weiter eine Stimulierung der Synthese oder der Freisetzung von Schilddrüsenhormonen eintreten. Nach *Rizek* [25] und *Jones* [11] kommt es durch Schilddrüsenhormone zu einer vermehrten Ausscheidung von Mg im Urin und zu einer Senkung des Blutmagnesiumspiegels.

Nach verschiedenen Autoren ist Parathormon für den Magnesiumstoffwechsel von großer Bedeutung [16, 17]. Es wird vermutet, daß PTH die tubuläre Reabsorption von Mg in der Niere verstärkt und somit der Magnesiumblutspiegel ansteigt. Schon seit längerem ist bekannt, daß PTH die Kalziumausscheidung verringert und den Blutkalziumspiegel erhöht. Erhöhungen der Parathormon-Konzentrationen im Plasma nach Kokaingabe wurden ebenfalls beschrieben [3]. Möglicherweise kommt es zu gegenregulierenden Wirkungen beider Hormone, Parathormon und Kalzitonin, auf die Magnesium- und Kalziumkonzentrationen.

Rayssiquier et al. [24] konnten durch Adrenalininfusionen beim Schaf eine Hypomagnesiämie erzeugen. Da Kokain die Konzentration der Katecholamine erhöht, sollte dieser Wirkungsmechanismus auf die

Magnesiumausscheidung noch genauer untersucht werden.

Außerdem führt eine gesteigerte Sympathikusaktivität zu einer direkten Stimulation der proximalen Natriumrückresorption [26], was durch Zunahme des extrazellulären Volumens zu einer verstärkten Magnesiumausscheidung führen kann.

Da nach Kokaingabe bei allen Tieren kurzzeitig ein Anstieg der Magnesiumkonzentration im Blut kam, ist an einen gegenregulierenden Mechanismus zur Erhöhung der Magnesiumausscheidung zu denken. Es sollte noch erwähnt werden, daß nach *Misra* et al. [19] Kokain mit Kalziumchlorid molekulare Komplexe bildet. Dies könnte eine Abnahme der Konzentration der Kalziumionen im Liquor und der membrangebundenen Calciumionen an Nerven verursachen, was dann zur entsprechenden neuromuskulären Erregbarkeit führt.

Hisayama et al. [9] fanden, daß Kokain die Kalziumaufnahme in glatte Muskelzellen fördert und somit die Auslösung von Erregungen erleichtert. Auch *Greenberg* et al. [8] kam zum Ergebnis, daß Kokain die Kalziumverfügbarkeit in den glatten Muskelzellen fördert und dadurch die Auslösung von Kontraktionen durch Noradrenalin unterstützt. Diese Ergebnisse könnten zur Klärung der neuromuskulären Wirkungen von Kokain beitragen, wobei offenbleibt, inwieweit Ergebnisse, die bei Tierexperimenten gewonnen wurden, auf den Menschen übertragbar sind.

Literatur

- [1] *Adriani, J.*: The chemistry and physics of anaesthesia. 2nd edition 1962, S. 398-437.
- [2] *Balabanova, S., R. Nowak, L. Steck, I. Wetter, G. Reinhardt*: Calcitonin involvement in cocaine reinforcement. *Hormones and Metabolism* **4** (1987) 31-35.
- [3] *Balabanova, S., R. Nowak, M. Schreiber, S. Wagner*: The effect of repeated cocaine administration on immunoreactive parathyroid hormone in cerebrospinal fluid and plasma in sheep. *Neuroendocrinol Lett* **11** (1989) 97-102.
- [4] *Care A. D., R. F. L. Bates, H. J. Gitelman*: A possible role for the adenylyl cyclase system in calcitonin release. *J Endocrinol* **48** (1970) 1-8.
- [5] *Carrion-Cachot, R.*: Paracas cultural elements. Corporacion Nacional de Turismo. Lima, Peru 1949.
- [6] *Goddard, D., S. N. Goddard, P. C. Whitehead*: Social factors associated with coca use in the Andean region. *Int J Addict* **4** (1969) 577.
- [7] *Goodman, L. S., A. G. Gilman, G. B. Koelle*: The Pharmacological Basis for Therapeutics. 5th ed. Macmillan Publishing Co., INC Chap New York **20** (1975) 379-388.
- [8] *Greenberg, R., I. R. Innes*: The role of bound calcium in supersensitivity induced by cocaine. *Br J Pharmac* **57** (1976) 329-334.
- [9] *Hisayama, T., I. Takayanagi, Y. Kasuya*: Effects of cocaine on Ca-mobility in microsomal fraction from rat vas deferens. *Japan J Pharmacol* **31** (1981) 1-6.
- [10] *Ho, B. T., D. L. Taylor, V. S. Estevez, L. F. Englert, M. L. McKenna*: Behavioral effects of cocaine-metabolic and neurochemical approach. In *Ellinwood E. H., Kilbey M. M.* (eds): Cocaine and other stimulants (advances in behavioral biology. Vol. 21), Plenum Press New York, London pp. 1977, 229-240.
- [11] *Jones, J. E., P. C. Desper, S. R. Shane, E. B. Flink*: Magnesium Metabolism in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *J Clin Invest* **45** (1966) 891-900.
- [12] *Keys, T. E.*: The history of surgical anaesthetics. Dover, New York 1963.
- [13] *Korneva, E. A., G. V. Gushchin, G. M. Poltavchenko*: Influence of cholino- and adrenotropic drugs of immunogenesis. *Ann Ist Super Sanita* **18** (1982) 99-101.
- [14] *Krantz, J. C., C. J. Carr*: Medical Pharmacology, 6th ed., Williams and Williams, Baltimore 1960.
- [15] *Lederer, W. H., M. E. D. D'Arcangelo, H. L. Gerstbrein*: Complexometric titration of magnesium and calcium in serum using calcein as a fluorescent indicator. *Clin Chem* **20** (1974) 907-908.
- [16] *Massry, S. G., J. W. Coburn, C. R. Kleeman*: Renal handling of magnesium in the dog. *Amer J Physiol* **216** (1969) 1460-1467.
- [17] *McIntyre, I., S. Boss, V. A. Troughton*: Parathyroid hormone and magnesium homeostasis. *Nature (Lond)* **198** (1963) 1058-1060.
- [18] *Metz, S. A., L. J. Deftos, D. J. Baylink, R. P. Robertson*: Neuroendocrine modulation of calcitonin and parathyroid hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* **47** (1978) 151-159.
- [19] *Misra, A. K., J. M. Salvatore*: Calcium-binding property of cocaine and some of its active metabolites-formation of molecular complexes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **11** (1975) 663-666.

- [20] Nakamura, G. R., T. T. Naguchi: Fatalities from cocaine overdoses in Los Angeles Country. *Clin Toxicol* **18** (1981) 895-905.
- [21] Paillard, F., R. Ardaillou, H. Malendin, J. P. Fillastre, S. Prier: Renal effects of salmon calcitonin in man. *J Lab Clin Med* **80** (1972) 200-216.
- [22] Parke, D.: History of medicine in picture. Vol 4 1960.
- [23] Pradhan, S.: Effect of cocaine on the rat brain enzymes. *Arch Int Pharmacodyn* **226** (1983) 221-228.
- [24] Rayssiguier, Y.: Hypomagnesiemia resulting from adrenaline infusion in ewes: its relation to lipolysis. *Horm Metabol Res* **9** (1977) 309-314.
- [25] Rizek, J. E., A. Dimich, S. Wallach: Plasma and erythrocyte magnesium in thyroid disease. *J Clin Endocrinol* **25** (1965) 350-358.
- [26] Siegenthaler, W. (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie* Georg Thieme Verlag Stuttgart, 6. Auflage 1987.
- [27] Singer, F. R., N. J. Y. Woodhouse, D. K. Parkinson, G. F. Joplin: Some acute effects of administrated porcine calcitonin in man. *Clin Sci* **37** (1969) 181-190.
- [28] Stewart, T. D.: Significance of osteitis in ancient Reruvian trephining. *Bull History Med* **30** (1958) 293.
- [29] Strichartz, G. R.: The inhibition of sodium currents in myelinated by quaternary derivatives of lidocaine. *J Gen Physiol* **62** (1973) 37-57.
- [30] Taylor, A. E.: Effect of procaine on electrical properties of squid axon membrane. *Am J Physiol* **196** (1959) 1071-1078.
- [31] Trulson, M. E., S. Babb, J. C. Joe, J. D. Raese: Chronic cocaine administration depletes tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the rat brain nigral strial system. Quantitative light microscope studies. *Exp Neurol* **94** (1986) 744-756.
- [32] Vora, N. M., G. A. Williams, G. K. Hargis, E. N. Bowser, W. Kawahara, B. L. Jackson, W. J. Henderson, S. C. Kukreja: Comparative effect of calcium and of the adrenergic system on calcitonin secretion in man. *J Clin Endocr Metab* **46** (1978) 567.
- [33] Wakefield, E. G., S. C. Dellinger: Possible reasons for trephining the skull in the post. *Ciba Symposia* **1** 1939.
- [34] *White Mountain Press: The gourmet cokebook* 1972.

(Anschritt der Verfasser: Priv.-Doz. Dr. S. Balabanova, Institut für Rechtsmedizin, Universität Ulm, Prittwitzstraße 6, D-7900 Ulm / FRG)