

# Unterschiedliche Beeinflussung des Magnesiumhaushaltes von Herz, Leber, Milz, Skelettmuskel und Knochen von Ratten während Hypomagnesämie

P. Zimmermann<sup>1</sup>, U. Weiss<sup>1</sup>, H. G. Classen<sup>2</sup>, T. Lang<sup>1</sup>, S. Porta<sup>1</sup>

## Einleitung

Veränderungen von Magnesiumkonzentrationen in Organen (mit Ausnahme der Knochen) als Folge veränderter Diäten sind bisher nicht bekannt [1, 2, 3, 4, 5]. Deshalb wollten wir nicht nur das Serummagnesium, sondern auch das Magnesium in verschiedenen Organen sowie die Wirkung von Adrenalin und  $\beta$ -Blockade [6, 7] auf diese ermitteln, um so eventuell Schlüsse auf die Regulation des Magnesiumstoffwechsels ziehen zu können.

## Material und Methode

Männliche Sprague Dawley Ratten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt und mit Magnesiumaspartathydrochlorid-Futter (MAH, Verla Pharm) in den Konzentrationen 70 ppm (n=20), 1000 ppm (n=18) und 9000 ppm (n=15) 10 Tage lang versorgt. Am elften Tag wurde von allen Tieren Blut zur Bestimmung von ionisiertem (AVL-Analyzer 988-4) und totalem Magnesium (Greiner-Methode) im Serum entnommen. Außerdem wurden Oberschenkelknochen, Herz, Leber, Milz und Oberschenkelmuskel zur Bestimmung von Magnesium mittels Atomabsorptionsspektrometrie entnommen. An 15 weiteren Tieren wurde der Proteingehalt von Herz und Muskel nach 10tägiger Fütterung mit 70, 1000 bzw. 9000 ppm Futter bestimmt, um neben dem Trockenorgan-gewicht eine weitere Bezugsgröße für den Magnesiumgehalt dieser Organe

zu erhalten. In einem weiteren Versuchsteil wurden 30 Ratten, die mit 1000 ppm Futter gefüttert wurden, mit subcutan implantierbaren Depottabletten [8, 9] versehen und zwar mit Adrenalin oder Adrenalin + Propranolol ( $\beta$ -Blocker). Die Gruppen wurden mit Kruskal-Wallis-Tests und Wilcoxon-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Darüber hinaus wurden lineare Regressionsanalysen errechnet. Zur Datenauswertung wurden Excel 5.0 und Statgraphics Plus 1.1 verwendet.

## Ergebnisse und Diskussion

### 1. Vergleich der 3 Futtergruppen: (Tab. 1)

Ionisiertes und totales Serummagnesium sowie das Knochenmagnesium erwiesen sich als im hohem Maße von Magnesiumgehalt des Futters abhängig. Die Regressionsanalysen ergaben hochsignifikante Zusammenhänge zwischen der Magnesiumkonzentration im Futter (log) und diesen Parametern: Ionisiertes Mg:  $R^2 = 0,8652$ ,

$p < 0,001$ ; Totales Mg:  $R^2 = 0,9255$ ,  $p < 0,001$ ; Knochen Mg:  $R^2 = 0,8386$ ,  $p < 0,001$ . Serum- und Knochenmagnesium können folglich als geeignete Parameter zur Ermittlung des Magnesiumversorgungsstatus bei Ratten angesehen werden, wie schon Classen et al. [10] ermittelten. Im Gegensatz dazu stehen die Magnesiumkonzentrationen in Herz, Muskel, Leber und Milz nicht im direkten linearen Zusammenhang mit den Magnesiumkonzentrationen im Futter, wie die Regressionsanalysen zeigen. Überraschend sind die signifikant erhöhten Konzentrationen von Herz- und Muskelmagnesium in der 70ppm Gruppe. Der mittlere Proteingehalt des Muskels der 70ppm Gruppe war höher als der der 1000ppm Gruppe. Dieser Unterschied war zwar nicht signifikant, bezieht man aber die Mg-Konzentrationen auf diese mittleren Proteingehalte, sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mg-Konzentrationen der Muskeln der 3 Futtergruppen mehr zu verzeichnen. Bei den Magnesium- und Proteinwerten han-

Tab. 1: Mittelwerte und SEM-Werte: Magnesiumkonzentrationen in Serum und Organen, Proteingehalt von Herz- und Muskel; Vergleich der 3 Futtergruppen; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ : Signifikanzniveaus, Unterschiede verglichen mit der 1000 ppm Gruppe.

	70 ppm	1000 ppm	9000 ppm
ionisiertes Serum-Mg	0,25 $\pm$ 0,007 ***	0,45 $\pm$ 0,007	0,66 $\pm$ 0,029 ***
totales Serum-Mg	0,35 $\pm$ 0,012 ***	0,74 $\pm$ 0,009	1,06 $\pm$ 0,036 ***
Knochen-Mg	165,3 $\pm$ 2,31 ***	191,5 $\pm$ 1,96	209,6 $\pm$ 1,09 ***
Herz-Mg	37,51 $\pm$ 0,48 ***	33,87 $\pm$ 0,78	38,55 $\pm$ 0,47 ***
Herz-Mg / Protein	12,20 $\pm$ 0,11 ***	12,04 $\pm$ 0,25	12,49 $\pm$ 0,27 ***
Muskel-Mg	45,86 $\pm$ 0,41 ***	40,95 $\pm$ 0,86	43,70 $\pm$ 0,93 *
Muskel-Mg / Protein	11,23 $\pm$ 0,14	10,05 $\pm$ 0,23	12,68 $\pm$ 0,16
Leber-Mg	32,26 $\pm$ 0,40	32,02 $\pm$ 0,32	31,67 $\pm$ 0,37
Milz-Mg	37,38 $\pm$ 0,50 ***	39,56 $\pm$ 0,27	38,15 $\pm$ 0,31 **
Protein Herz (n = 15)	3,35 $\pm$ 0,07	3,37 $\pm$ 0,03	3,04 $\pm$ 0,17
Protein Muskel (n = 15)	3,75 $\pm$ 0,21	3,40 $\pm$ 0,16	3,51 $\pm$ 0,12

<sup>1</sup> Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie, Univ. Graz

<sup>2</sup> Institut für Toxikologie, Univ. Hohenheim

delt es sich zwar um Werte einer anderen gleichbehandelten Versuchsgruppe, sie geben aber einen wichtigen Hinweis zur korrekten Betrachtung der Werte. Der Proteingehalt des Herzens wurde durch die unterschiedliche Fütterung nicht beeinflusst. Die erhöhten Magnesiumkonzentrationen im Herz bleiben also, auch wenn sie auf den mittleren Proteingehalt bezogen werden, bestehen. Erhöhte Mg-Konzentrationen unter Magnesiummangel sind bisher nur von der Niere bekannt [2]. *Classen* et al. führen diese Erhöhungen auf „passive Ablagerungen“ gemeinsam mit dem ebenfalls erhöhten Calcium zurück. Zumindest scheint hier ein Teil des im Gewebe gemessenen Magnesiums keine calciumantagonistische Eigenschaften mehr zu haben. Zudem könnten die erhöhten Magnesiumkonzentrationen im Herz der 70ppm Gruppe auf einen verringerten Magnesiumumsatz zurückzuführen sein. Auffällig sind die völlig konträren Werte in der Milz, wo bei Mg-Mangel und Mg-Überschuß signifikant niedrigere Magnesiumkonzentrationen zu verzeichnen sind. In der Leber hingegen, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Futtergruppen. Es gibt offenbar einen Regulationsmechanismus, der die Mg-Konzentration in den Organen auch bei Variationen der Serumkonzentrationen unabhängig hält.

**2. Vergleich von Placebo, Adrenalin und Adrenalin +  $\beta$ -Blocker (Tab. 2)**

*Romani & Scarpa* [6, 7] haben *in vitro* gezeigt, daß Regulationen des Magnesiumgehalts von Herz und Leber möglicherweise über  $\beta$ -Rezeptoren stattfinden. Daher wollten wir durch Untersuchungen mit Adrenalin und Propranololgabe *in vivo* unsere Untersuchun-

gen ergänzen. Bei unserer *in vivo* Studie können wir nur von Mg-Bilanzen sprechen. Diese Bilanzen zeigen eine Bestätigung der Ergebnisse von *Romani & Scarpa* im Bezug auf das Herzmagnesium: Die Mg-Konzentration im Herz sinkt signifikant unter Adrenalinwirkung während bei zusätzlicher  $\beta$ -Blockade keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe bestehen. In der Leber dagegen zeigt Adrenalin zuerst keine Wirkung auf die Magnesiumbilanz, während bei zusätzlicher  $\beta$ -Blockade ein signifikanter Anstieg des Lebermagnesiums zu verzeichnen ist. Wir nehmen folglich an, daß Adrenalin in der Leber zu einem insgesamt erhöhten Mg-Turnover führt, d.h. daß sowohl Aus- als auch Einstrom gleichzeitig erhöht sein könnten. Durch  $\beta$ -Blockade konnte anscheinend jedoch nur der Ausstrom nicht aber der erhöhte Einstrom gehemmt werden, so daß es zu erhöhten Mg-Werten in der Leber kommt, was die Leber zu einem für Umsatzstudien gut geeigneten Organ macht. In der Milz sinkt der Mg-Spiegel unter Adrenalineinfluß hochsignifikant ab. Unter  $\beta$ -Blockade ist ein weiterer Abfall der Magnesiumkonzentration zu verzeichnen. In Muskeln des Oberschenkels erhöht Adrenalin die Mg-Konzentration, während bei  $\beta$ -Blockade keine Veränderung des Muskelmagnesiums erkennbar ist. Hier ist also eindeutig zu sehen, daß die Wirkung von Adrenalin und  $\beta$ -Blockade auf Weichteilorgane nicht vereinheitlicht werden darf, da sie zumindest quantitativ völlig unterschiedlichen Regulationen unterliegt. Diese Regulation findet zumindest teilweise über Katecholaminrezeptoren statt. Diese Arbeit wurde vom Österreichischen FFWF (Projekt Nr. P09842 MED) gefördert.

**Literatur**

- [1] *Krieger, G.; Classen, H. G.*: Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die Elektrolytverteilung im Serum und Herzmuskel von Ratten im Hinblick auf die Prophylaxe metabolischer Myokardnekrosen. *Mg.-Bull.* 3 (1979) 191-194.
- [2] *Classen, H. G.; Fischer, G.; Jacob, R.; Marx, J.; Schimatschek, H.; Stein, C.*: Prenecrotic electrolyte alterations of the adrenergic cardiopathy: potentiation by magnesium depletion and prevention by high dietary magnesium levels and verapamil. *Mg.-Bull.* 8, 1 (1986) 82-92.
- [3] *Rauter, J.; Emsenhuber, W.; Rinner, J.; Langfort, J.; Helbig, J.; Classen, H. G.; Porta, S.; Felsner, P.*: Epinephrine-induced tissue magnesium depletion – a vicious cycle. In: *Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches*, Ed. *Kvetnansky, R.; McCarty, R.; Axelrod, J.*; Gordon and Breach Science Publishers, S.A. New York 1992, 577-582.
- [4] *Günther, T.; Rattanatayaron, W.; Vormann, J.; Classen, H. G.*: Magnesiumstoffwechsel bei magnesiumreichen und magnesiumarmen, mit Streptozotocin und Insulin behandelten Ratten. *Mg.-Bull.* 17, 2 (1995c) 46-51.
- [5] *Rattanatayaron, W.; Angkanaporn, K.; Rattanatayaron, K.; Nuengjamnong, C.; Classen, H. G.*: The effect of magnesium supplements on electrolyte distribution and plasma lipids of broilers. *Mg.-Bull.* 18, 3 (1996) 57-62.
- [6] *Romani, A.; Scarpa, A.*: Hormonal control of Mg<sup>2+</sup> transport in the heart. *Nature*, Vol. 346, No. 6287, (1990a) 841-844.
- [7] *Romani, A.; Scarpa, A.*: Norepinephrine evokes a marked Mg<sup>2+</sup> efflux from liver cells *FEBS* vol. 269, No. 1, (1990b) 37-40.
- [8] *Porta, S.; Egger, G.; Kubat, R.; Sattelberger, R.; Seewann, S.*: Der Einfluß von Glukose und Fruktose auf chronischen, adrenalininduzierten Streß bei Ratten. In: *Kohlenhydrate in der Infusionstherapie*, Hsg. *O. Mayrhofer-Krammel*; Springer-Verlag Wien, New York 1978, 61-69.
- [9] *Korsatko, W.; Porta, S.; Sadjak, A.; Supanz, S.*: Implantierbare Adrenalinretard-Tabletten zur Langzeituntersuchung in Ratten. *Pharmazie* 37, 8 (1982) 565-567.
- [10] *Classen, H. G.; Fischer, G.; Möschlin, M.; Tilch, C.*: Cubic function between increasing dietary magnesium levels and the magnesium concentration of serum and bone in young rats. *Magnesium* 2 (1983) 267-278.

Tab. 2: Mittelwerte und SEM-Werte: Magnesiumkonzentrationen in Organen; Vergleich der Kontrollgruppe mit der Adrenalingrouppe und der Adrenalin- + Propranololgruppe  
 \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001: Signifikanzniveaus, Unterschiede verglichen mit der Kontrollgruppe

	Placebo	Adrenalin	Propranolol
Herz-Mg	33,87 ± 0,78	31,43 ± 0,50 *	32,66 ± 0,37
Muskel-Mg	40,95 ± 0,86	43,90 ± 0,55 **	42,08 ± 0,78
Leber-Mg	32,02 ± 0,32	31,91 ± 0,32	34,45 ± 0,71 **
Milz-Mg	39,56 ± 0,27	37,62 ± 0,44 ***	34,07 ± 0,63 ***

Korrespondenz an:  
*Petra Zimmermann*, Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie, Mozartgasse 14, A-8010 Graz.