

- [5] LEDER, O.: Stereologische Quantifizierung von Herzmuskelfasernekrosen, eine Methode der Pathologischen Physiologie und der Pharmakologie. In: Sonderbände der Praktischen Metallographie 5 (1975) 129—139.
- [6] —: Verhältnisschätzung der Häufigkeit Isoproterenol-induzierter Nekrosen im Rattenherzen durch Punktzählung. Verh. Anat. Ges. 70 (1976) 761—768; 71 (1977) 380.
- [7] LEHR, D., CHAU, R., IRENE, S.: Possible Role of Magnesium Loss in the Pathogenesis of Myocardial Fiber Ne-

crois In: Recent Adv. in Stud. on Cardiac Structure and Metabolism. Vol. 6: Pathophysiology and Morphology of Myocardial Alterations. Ed. by A. FLECKENSTEIN, G. RONA. University Park Press, Baltimore 1975, 95—109.

(Anschrift der Verfasser über Prof. Dr. med. O. Leder, Anatomisches Institut der Universität, — Lehrstuhl II —, Albertstr. 17, 7800 Freiburg i. Br.)

## Elektrokardiogramm bei Änderungen im Magnesiumhaushalt

Von H. ZUMKLEY, O. KNOLL, A. LISON, H. P. BERTRAM und H. Losse

Medizinische Universitäts-Poliklinik Münster (Westfalen) (Direktor: Prof. Dr. med. H. LOSSE)

### Zusammenfassung

In klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen werden mögliche Zusammenhänge zwischen EKG-Abweichungen und Änderungen im Magnesiumhaushalt aufgezeigt. Bei Patienten wurden nach oraler Magnesiumbelastung gleichzeitig die Magnesiumkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten sowie verschiedene EKG-Parameter bestimmt. Die gleichen Untersuchungen erfolgten bei Patienten aus dem Hämodialyseprogramm vor, während und nach Hämodialyse. In experimentellen Untersuchungen wurde ferner mittels Hämodialyse bei Kaninchen, die mit Reserpin vorbehandelt waren, eine Hypermagnesiämie erzeugt. Mögliche Einflüsse von Reserpin bei Hypermagnesiämie auf das EKG, insbesondere das Auftreten von Rhythmusstörungen, werden diskutiert.

### Summary

In clinical studies and experimental trials correlations between alterations of the ECG and changes of magnesium balance were investigated. Magnesium content of plasma and red blood cells was measured and ECG was analysed simultaneously in patients after oral intake of magnesium. Similar analyses were done in patients on regular dialysis treatment before, during and after hemodialysis. In experimental rabbits, which were treated with reserpine since 10 days, hypermagnesemia was induced by hemodialysis against high magnesium concentration. Influence of reserpine treatment with hypermagnesemia on the ECG, especially on the occurrence of arrhythmias, was investigated.

### Résumé

Les relations possibles entre les déviations de l'ECG et les modifications du métabolisme du Mg sont démontrées dans des recherches cliniques et expérimentales sur des animaux. Chez des patients après une surcharge per os par le Mg nous avons déterminé simultanément les concentrations dans le plasma et les érythrocytes ainsi que les divers paramètres de l'ECG. Des recherches semblables ont été effectuées chez des patients du programme d'hémodialyse, avant, pendant et après l'hémodialyse. Dans des recherches expérimentales, nous avons en outre provoqué une hypermagnésémie au moyen de l'hémodialyse, chez des lapins, qui ont été traités au

préalable par la réserpine. Les effets possibles de la réserpine sur l'ECG ou cours de l'hypermagnésémie (en particulier sur l'apparition de perturbations du rythme) sont discutés.

\* \* \*

Abweichungen im Kalium- und Calcium-Haushalt können, insbesondere bei ausgeprägten Störungen, zu charakteristischen Änderungen im Elektrokardiogramm führen. Entsprechend enge Beziehungen konnten dagegen zwischen Änderungen im Magnesiumhaushalt und Elektrokardiogramm bisher nicht aufgezeigt werden. Die in der Literatur beschriebenen EKG-Abweichungen differieren erheblich [2, 3, 5—8, 11, 13, 15, 17, 18, 20, 21, 23—25, 28, 29].

Tab. 1 gibt eine Literaturübersicht über klinische EKG-Veränderungen bei Hypermagnesiämie, Tab. 2 eine über EKG-Veränderungen, die bei tierexperimenteller Hypermagnesiämie beobachtet wurden. Neben Bradycardie wird gehäuft über erhöhte T-Wellen sowie QRS-, QT- und PQ-Verbreiterungen berichtet.

Bei Hypomagnesiämie findet sich dagegen häufiger eine ST-Senkung. SEELIG [15] sah bei leichtgradiger Hypomagnesiämie allerdings auch erhöhte T-Wellen, während bei ausgeprägter Hypomagnesiämie T-Abflachung und ST-Senkung vorherrschend waren.

Im folgenden wird über eigene klinische und tierexperimentelle Ergebnisse hinsichtlich des Elektrokardiogramms bei Hypermagnesiämie berichtet.

Tab. 1: EKG-Veränderungen bei menschlicher Hypermagnesiämie (Literaturübersicht)

Autoren	Frequenz	T-Wellen Amplitude	R-Wellen Amplitude	QT-Zeit	QRS-Zeit	PR-Zeit	ST-Strecke	Reizleitungs- störungen
SMITH u. Mitarb. [20]	Bradykard.				verbreitert	verbreitert		a. + i. v.
HAMBURGER [5]				verlängert				
SMITH u. Mitarb. [21]	"			"				av Block I°
KELLY u. Mitarb. [7]		erniedrigt		"	"	"		Rechtsschenkel- block
RANDAL u. Mitarb. [13]		erhöht					Senkung	
SIMON [18]		"			"			
SOMJEN [23]		erniedrigt	erniedrigt			"	"	
KNORRING [8]		erhöht		"	"	"		
LOSSNITZER [9]				"	"	"		a. + i. v. Block
ISERI u. Mitarb. [6]					"	"		
SINGH u. Mitarb. [19]	"	"	"	"	"			
WÜSTENBERG [27]		"		"	"	"		a. + i. v. Block
ZUMKLEY [30]		"	"					

Tab. 2: Tierexperimentelle EKG-Befunde bei Hypermagnesiämie.

Autoren	Tierart	Frequenz	T-Wellen Amplitude	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT-Zeit	PR-Zeit	Reizleitungs- störung
SMITH u. Mitarb. [22]	Hunde Katzen	Bradykardie		verlängert	verlängert	verlängert		s. a. — Block
ISERI u. Mitarb. [6]	Hunde			"	"	"		
MILLER u. Mitarb. [12]	Hunde	"	erhöht					
GARCIA u. Mitarb. [4]	Hunde						verlängert	
ROTHENBERGER [14]	Hunde	"					"	av-Block
ZUMKLEY u. Mitarb. [30]	Kaninchen	"	z. T. "	"	"	"		Arrhythmien

### Klinische Untersuchungen

15 Nierengesunde und 13 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhielten über 10 Tage täglich ein magnesiumhaltiges Präparat (1,2 g Magnesiumcarbonat). In dreitägigen Abständen wurden die Magnesiumkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten bestimmt sowie gleichzeitig ein Elektrokardiogramm abgeleitet.

### Tierexperimentelle Untersuchungen

In einer 1. Versuchsreihe wurden zur Erzeugung einer Hypermagnesiämie 10 Kaninchen gegen ein Dialysat mit hoher Magnesiumkonzentration

(20 mval/l) dialysiert. Vor sowie 60, 90 und 120 Minuten nach Dialysebeginn wurden die Magnesium-, Kalium- und Natrium-Konzentrationen im Plasma sowie die Magnesiumkonzentrationen in den Erythrozyten bestimmt, gleichzeitig wurde jeweils ein Elektrokardiogramm abgeleitet.

In einer 2. Versuchsreihe wurde ebenfalls bei 10 Kaninchen, die jedoch vorher über 8 Tage täglich ein Rauwolfia-Alkaloid (0,4 mg Reserpin) erhalten hatten, eine akute Hypermagnesiämie mittels Dialyse gegen ein Dialysat mit hoher Magnesiumkonzentration (20 mval/l) hervorgerufen. Bei den Tieren erfolgten die gleichen Untersuchungen wie in der ersten Versuchsreihe.

## Methodik

Die Bestimmungen der Magnesiumkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten erfolgten mit dem Atomabsorptionsspektrometer. Die Magnesiumkonzentrationen in den Erythrozyten wurden dabei indirekt aus Vollblut unter Zuhilfenahme des Hämatokritwertes berechnet [29—31]. Folgende EKG-Parameter wurden regelmäßig analysiert: Pulsfrequenz, T-Wellen-Amplitude, R-Wellen-Amplitude, PQ-, QT- und QRS-Dauer.

## Ergebnisse

Tab. 3 zeigt die Mittelwerte der Magnesiumkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten sowie die Pulsfrequenz bei Patienten mit bzw. ohne Niereninsuffizienz vor und nach Gabe eines magnesiumhaltigen Präparates sowie bei mit Reserpin vorbehandelten bzw. nicht vorbehandelten Kaninchen vor und nach Erzeugung einer experimentellen Hypermagnesiämie.

10 Tage nach Gabe eines magnesiumhaltigen Präparates kommt es bei den Patienten zu einem leichten Anstieg der Magnesiumkonzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten. Bei den Kaninchen ist jeweils ein ganz erheblicher Anstieg der Magnesiumkonzentrationen im Plasma nach Dialyse gegen ein magnesiumhaltiges Dialysat zu beobachten. Der Abfall der Magnesiumkonzentrationen in den Erythrozyten nach Dialyse ist wahrscheinlich Folge einer dialysebedingten Membranschädigung. Eine endgültige Klärung dieses Befundes ließ sich auch aufgrund weiterer experimenteller Untersuchungen (in vitro und in vivo) bisher nicht erzielen. Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Plasma zeigten keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Einheit-

lich kommt es sowohl bei klinischer als auch bei tierexperimenteller Hypermagnesiämie zu einer Abnahme der Pulsfrequenz. Der Abfall ist besonders deutlich bei den Tieren, die vor Dialysebeginn über 8 Tage Reserpin erhalten hatten.

Abb. 1 zeigt die Magnesiumkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten, R- und T-Wellen-Amplituden sowie die T/R-Zeit in Prozent des Ausgangswertes bei Nierengesunden vor sowie nach Gabe eines magnesiumhaltigen Präparates. Es zeigt sich im Mittel ein nicht signifikanter leichter Anstieg der T-Wellen-Amplitude bei gleichzeitigem geringfügigem Abfall der R-Wellen-Amplitude. PQ-, QRS- und QT-Wellen-Dauer blieben nach Magnesiumgabe unverändert.

Abb. 2 zeigt die Verlaufsbeobachtung bei einem nierengesunden Patienten vor und nach Gabe eines magnesiumhaltigen Präparates. Mit Anstieg der Plasma-Magnesiumkonzentration ist eine leichte Zunahme der T-Wellen-Amplitude bei gleichzeitiger Abnahme der R-Wellen-Amplitude zu verzeichnen.

Tab. 4 zeigt die Magnesiumkonzentrationen im Plasma sowie die EKG-Parameter bei nicht mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen vor und nach Erzeugung einer experimentellen Hypermagnesiämie. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die Pulsfrequenz signifikant absinkt. Die QT-Zeit ist signifikant verlängert. Die übrigen Abweichungen, eine verlängerte QRS-Dauer, eine Abnahme der R- und T-Wellen-Amplitude sind nicht signifikant. Rhythmusstörungen werden bei diesen Tieren nicht beobachtet.

In Tab. 5 sind die Magnesiumkonzentrationen im Plasma sowie die EKG-Parameter bei mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen vor und nach Erzeugung einer experimentellen Hypermagnesi-

Tab. 3: Magnesiumkonzentrationen im Plasma und Erythrozyten sowie Herzfrequenz vor und nach Entwicklung einer Hypermagnesiämie bei Nierengesunden, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Kaninchen ohne vorhergehende Reserpin-Behandlung, Kaninchen mit Reserpin-Vorbehandlung.

	Mg-Plas. (mval/l)		Mg-Erythrozyten (mval/l)		Puls-Frequenz	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Kontroll-Pat.	1,58 ± 0,2 (15)	1,67 ± 0,1 (11)	4,59 ± 0,4 (15)	4,73 ± 0,4 (11)	73 ± 10 (15)	71 ± 10 (11)
Niereninsuffizienz	2,26 ± 0,6 (13)	2,4 ± 0,7 (11)	5,5 ± 0,4 (13)	5,7 ± 0,8 (11)	74 ± 13	65 ± 9
Kaninchen (ohne Reserpin-Vorbehandlung)	2,23 ± 0,8 (10)	7,8 ± 1,6 (10)	8,0 ± 0,7 (10)	4,3 ± 1,7 (10)	299 ± 32 (10)	253 ± 35 (10)
Kaninchen nach Reserpin-Vorbehandlung	1,84 ± 0,2 (10)	10,7 ± 2,1 (10)	8,0 ± 0,9 (10)	4,5 ± 1,4 (10)	173 ± 26	77 ± 37

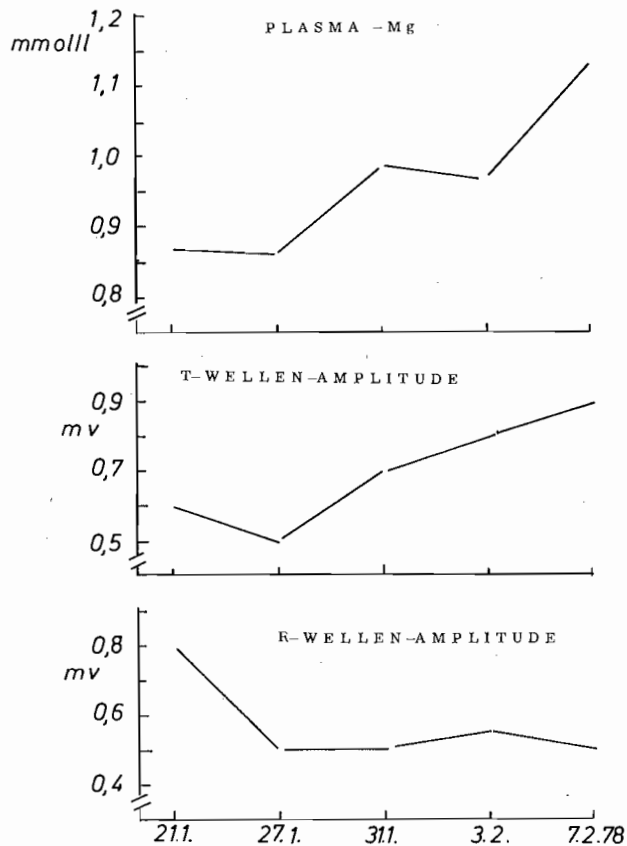
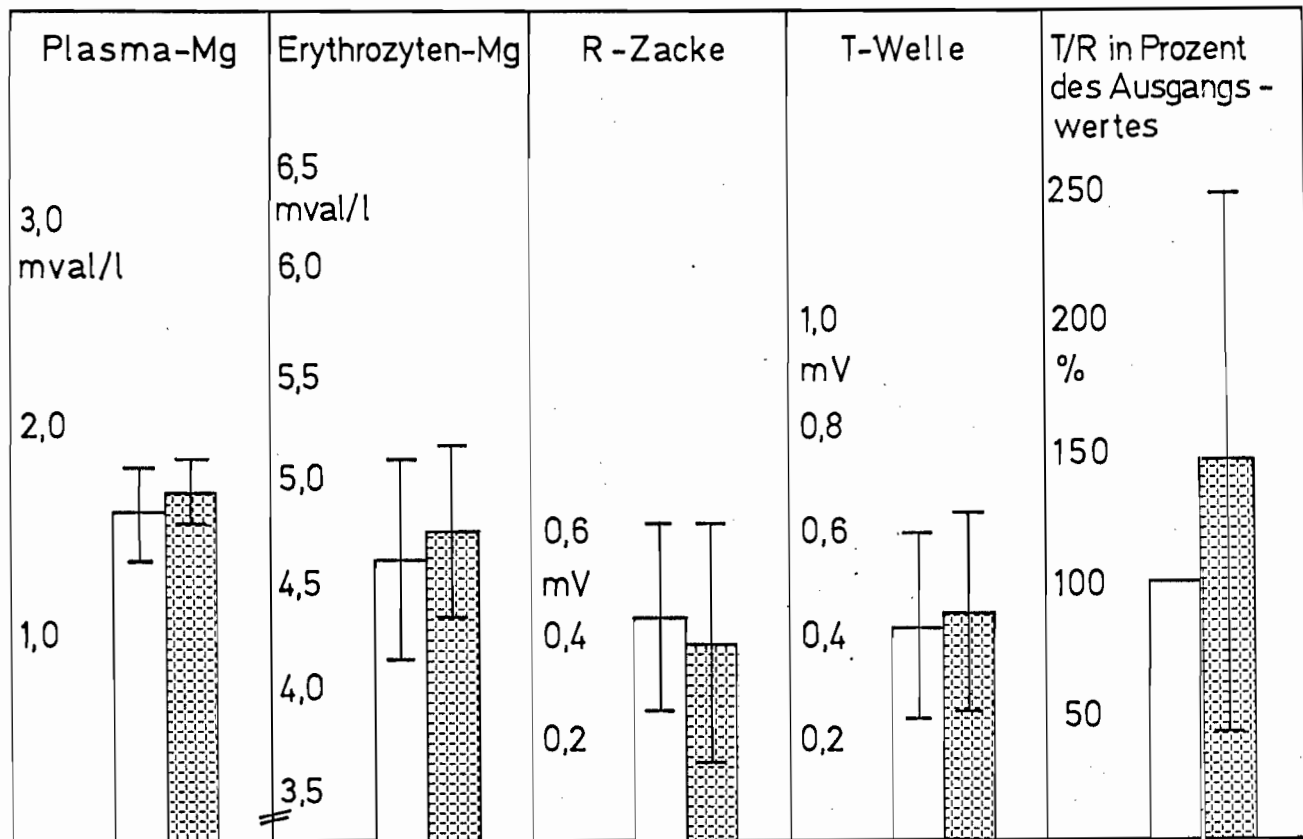


Abb. 2: Magnesiumkonzentration; T und R Wellenamplitude bei einem Pat ohne Niereninsuffizienz nach Gabe eines Mg enthaltenden Präparates.

▲ Abb. 1: Mg-Spiegel im Plasma und Erythrozyten, R-Zacke, T-Welle und T/R in Prozent des Ausgangswertes vor  $\square$  sowie 10 Tage nach Gabe  $\square$  eines Mg-haltigen Medikaments  $\square$  S.D. (n = 15).

Tab. 4: EKG-Parameter bei Kaninchen mit experimenteller Hypermagnesiämie ohne vorherige Gabe von Reserpin.

	vor Therapie	nach Therapie
Mg-Plas. (mval/l)	2,23 $\pm$ 0,8	7,8 $\pm$ 1,6
R-Amplitude	0,74 $\pm$ 0,3	0,62 $\pm$ 0,2
T-Amplitude	0,18 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,05
Frequenz	299*) $\pm$ 32	253 $\pm$ 35
QRS-Zeit	0,027 $\pm$ 0,004	0,03 $\pm$ 0,004
QT-Zeit	0,125**) $\pm$ 0,008	0,138 $\pm$ 0,009
PQ-Zeit	0,064 $\pm$ 0,004	0,065 $\pm$ 0,005
Rhythmusstörungen	$\emptyset$	$\emptyset$

\*) Signifikanz  $P > 0,001$

\*\*) Signifikanz  $P > 0,05$

Tab. 5: Magnesiumkonzentration im Plasma sowie EKG-Parameter bei Kaninchen mit experimenteller Hypermagnesiämie nach Vorbehandlung mit Reserpin (8 Tage tägl. 0,4 mg).

	vor	nach	Signifikanz
Mg-Plas. (mval/l)	1,84 ± 0,2 (10)	10,7 ± 2,1 (10)	
R-Amplitude	0,88 ± 0,2	0,7 ± 0,2	n.s.
T-Amplitude	0,23 ± 0,09	0,3 ± 0,1	n.s.
Frequenz	173 ± 26	77 ± 37	P < 0,001
QRS-Zeit	0,041 ± 0,009	0,051 ± 0,011	P < 0,001
QT-Zeit	0,205 ± 0,018	0,384 ± 0,099	P < 0,001
PQ-Zeit	0,076 ± 0,04	0,1 ± 0,016	P < 0,001
Rhythmusstörungen	∅	40 %	

ämie zusammengestellt. Bei diesen Tieren kommt es zu einem signifikanten Abfall der Pulsfrequenz, einer signifikanten Verbreiterung der QRS-, QT- und PQ-Dauer. Besonders hervorzuheben sind Rhythmusstörungen (Sinusarrhythmien) bei 4 von 10 Tieren. Eine weitere EKG-Anomalie bestand in dem alternierenden Auftreten unterschiedlich hoher T-Wellen-Amplituden.

### Diskussion

Unsere Untersuchungen lassen erkennen, daß auch bei Störungen im Magnesiumhaushalt Änderungen im Elektrokardiogramm auftreten können. Diese Abweichungen sind jedoch nicht in so gleichmäßiger Häufigkeit zu beobachten wie entsprechende EKG-Veränderungen bei Störungen im Kalium- und Calcium-Haushalt. Sowohl klinisch als auch tierexperimentell zeigte sich mit Zunahme der Magnesiumkonzentrationen im Plasma ein Abfall der Pulsfrequenz. Nierengesunde Patienten, die Magnesium-Präparate erhalten hatten, wiesen eine geringfügige Zunahme der T-Wellen-Amplitude bei gleichzeitiger Abnahme der R-Wellen-Amplitude auf. Bei Niereninsuffizienz zeigte sich dagegen sowohl eine Abnahme der R-Wellen-Amplitude als auch der T-Wellen-Amplitude nach Belastung mit Magnesium. Das unterschiedliche Verhalten zwischen Nierengesunden und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß bei Niereninsuffizienz bereits vor Gabe der Magnesiumpräparate im allgemeinen EKG-Veränderungen bestanden. Im Vergleich zum Normalkollektiv waren die R-Wellen-Amplituden im Mittel erniedrigt, die T-Wellen-Amplitude dage-

gen erhöht. Der letzte Befund ist wahrscheinlich vornehmlich Ausdruck der bei Niereninsuffizienz häufig vorhandenen erhöhten Kaliumkonzentrationen.

Eine Zunahme der T-Wellen-Amplitude, wie sie gelegentlich bei Hypermagnesiämie beobachtet wird, ist charakteristisch für eine Hyperkaliämie. Als Erklärung für die gleichartigen EKG-Abweichungen bei Hypermagnesiämie und Hyperkaliämie wird von zahlreichen Autoren eine durch Magnesium induzierte Anreicherung von Kalium in der Zelle diskutiert [3, 16, 19]. Während DAVIS und Mitarbeiter [3] diesen Effekt über eine Änderung der magnesiumabhängigen ATPase erklären, nehmen SKOU und Mitarbeiter [19] eine magnesiuminduzierte Verminderung der Membranpermeabilität für Kaliumionen an. Die bei Hypermagnesiämie häufig zu beobachtende Verbreiterung der PQ- und QRS-Dauer könnte ebenfalls mit einer durch Magnesium induzierten Anreicherung intrazellulärer Kaliumionen erklärt werden.

Die Pulsfrequenzabnahme nach Gabe von Magnesium beruht auf der chronotropen Wirkung von Magnesium. Diese ist unabhängig von nervalen Einflüssen und durch Atropin nicht beeinflussbar.

Im Gegensatz zu den bei Hypermagnesiämie beobachteten EKG-Abweichungen, sahen wir bei Abfall der Magnesiumkonzentrationen im Plasma, wie er bei Hämodialyse gegen ein Dialysat mit niedriger Magnesiumkonzentration zu beobachten ist, eine Frequenzzunahme, Abnahme der T-Wellen-Amplitude sowie Verkürzung der PQ- und QRS-Zeit [31].

Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang die von uns im Tierexperiment erzeugten EKG-Veränderungen bei akuter Hypermagnesiämie. Während bei Kaninchen, die kein Reserpin erhalten hatten, die akute Hypermagnesiämie lediglich zu einer geringfügigen Abnahme der R- und T-Wellen-Amplitude bei gleichzeitiger Verminderung der Pulsfrequenz führte, fanden sich bei mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen mit akuter Hypermagnesiämie eine wesentlich stärkere Abnahme der Pulsfrequenz, erhöhte T-Wellen-Amplituden, erniedrigte R-Wellen-Amplituden sowie eine Verbreiterung der QRS-, QT- und PQ-Dauer. Auffällig war ferner, daß bei mit Reserpin vorbehandelten Tieren die akute Hypermagnesiämie zu Rhythmusstörungen (40 %) führte. Ferner fanden sich bei diesen Tieren gehäuft alternierend wechselnd hohe T-Wellen-Amplituden.

Die erhöhte Neigung zu Rhythmusstörungen sowie die alternierend wechselnde Höhe der T-Wellen-Amplituden scheint möglicherweise auf einer Adrenalin-Verarmung des Herzmuskels durch Reserpin zurückzuführen sein. ANTONI und Mitarbeiter konnten ein ähnliches Verhalten hinsichtlich Kalium beobachten. Die Autoren fanden eine Zunahme der Kaliumsensitivität isolierter Muskeln nach Adrenalin-Verarmung [1].

**Zusammenfassend** läßt sich aufgrund der eigenen Befunde sowie der in der Literatur aufgezeigten Beobachtungen feststellen, daß bei Abweichungen im Magnesiumhaushalt vielfältige und oft erhebliche EKG-Veränderungen auftreten können. Diese sind jedoch, insbesondere aufgrund ihrer uncharakteristischen Ausprägung diagnostisch zur Erkennung von Störungen im Magnesiumhaushalt im Einzelfall nicht verwertbar. Die EKG-Abweichungen zeigen auch im Einzelfall keine direkte Abhängigkeit vom Ausmaß der Hypermagnesiämie.

Trotzdem lassen sich folgende EKG-Veränderungen gehäuft beobachten:

1. Sowohl klinisch als auch tierexperimentell kommt es regelmäßig zu einer Bradykardie.
2. Bei nierengesunden Patienten ohne andere Elektrolytstörungen bzw. Myokardschäden kann ein Anstieg der Magnesiumkonzentration zu einer erhöhten T-Wellen-Amplitude bei gleichzeitiger Abnahme der R-Wellen-Amplitude führen.
3. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß eine akute Hypermagnesiämie bei mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen zu erhöhten T-Wellen-Amplituden und erniedrigten R-Wellen-

Amplituden führen kann. Gleichzeitig fanden sich bei diesen Tieren eine Verbreiterung der QT-, PQ- und QRS-Dauer. Besonders auffällig war, daß die mit Reserpin vorbehandelten Kaninchen nach Erzeugung einer Hypermagnesiämie erhebliche Rhythmusstörungen sowie alternierend hohe T-Wellen-Amplituden aufwiesen. Dieser Befund könnte von klinischer Bedeutung sein, z. B. für die Therapie mit Hypermagnesiämie einhergehender Erkrankungen mit Reserpin. Dies ist bisher u. W. nicht geprüft worden.

#### Literatur

- [1] ANTONI, H., BERKEL, K. und FLECKENSTEIN, A.: Die Restitution der automatischen Erregungsbildung in kaliumgelähmten Schrittmacher-Geweben durch Adrenalin. *Pfluegers Archiv* **277** (1963) 633—649.
- [2] CRITELLI, G., et al.: Effect of magnesium sulphate on the supernormal phase of myocardial excitability. *Ann. Cardiol. Angeiol.* **26** (1977) 407—411.
- [3] DAVIS, W. H., ZIADY, F.: The effect of oral magnesium chloride therapy on the QTc and QUc intervals of the electrocardiogram. *S. Afr. Med. J.* **53** (1978) 591—593.
- [4] GRACIA ROMERO, E. et al.: Effect of hypermagnesemia on the atrioventricular conduction in anesthetized dogs. *Rev. Esp. Cardiol.* **27** (1974) 305—312.
- [5] HAMBURGER, J.: Electrolyte disturbances in acute uremia. *Clin. Chem.* **3** (1957) 332.
- [6] ISERI, L. T., FREED, J., BURES, A. R.: Magnesium Deficiency and Cardiac Disorders. *Am. J. Med.* **58** (1975) 837—846.
- [7] KELLY, H. G., CROSS, H. C., TURTON, M. R., HATCHER, J. D.: Renal and cardiovascular effects induced by intravenous infusion of magnesium sulfate. *Canad. med. Ass. J.* **82** (1960) 866.
- [8] VON KNORRING, J., KUHLBÄCK, B.: Correlation between the Hyperkalaemic ECG-changes and the Potassium, Magnesium and Calcium Levels in the Serum in Renal Failure. *Acta med. Scand.* **182** (1967) 539.
- [9] LISON, A. E., KNOLL, O., AHLBRAND, P. E. und ZUMKLEY, H.: Tierexperimentelle Störungen des Magnesium-Haushaltes. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **82** (1976) 912—915.
- [10] LOSSE, H., ZUMKLEY, H.: Behandlung von Störungen des Magnesiumstoffwechsels. *Dtsch. med. Wschr.* **93** (1968) 1285.
- [11] LOSSNITZER, K.: Hypo- und Hypermagnesiämie aus kardiologischer Sicht. *Klin. Wschr.* **49** (1971) 1153.
- [12] MILLER, J. R., VAN DELLEN, T. R.: Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulphate. *J. Lab. Clin. Med.* **26** (1941) 1116.
- [13] RANDALL, R. E., COHEN, M. D., SPRAY, C. C., ROSSMEISL, F. C.: Hypermagnesemia in Renal Failure. Etiology and Toxic Manifestations. *Ann. intern. Med.* **61** (1964) 73.
- [14] ROTHBERGER, C. J., ZWILLINGER, L.: Über die Wirkung von Magnesium auf die Strophantin- und die Barium-Tachykardie. *Arch. f. Exper. Path. und Pharmacol.* **181** (1936) 301.
- [15] SEELIG, M. S.: Electrographic Patterns of Magnesium Depletion appearing in Alcoholic Heart Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* **162** (1969) 906.
- [16] SHINE, K. I., DOUGLAS, A. M.: Magnesium effects on rabbit ventricle. *Am. J. Physiol.* **228** (1975) 1545—1554.

- [17] SIMON, K. H.: Magnesium: Physiologie-Pharmakologie-Klinik 2. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m. b. H., Stuttgart 1967.
- [18] SINGH, R. B., SINGH, V. P. et al.: Magnesium and the heart. *Acta Cardiol.* **31** (1976) (5) 401—409.
- [19] SKOU, J. C.: Further Investigations on a Magnesium and Sodium Activated ATPase Possibly Related to the Active Linked Transport of Sodium and Potassium Across the Nerve Membrane. *Biochem. Biophys. ACTA* **42** (1960) 6.
- [20] SMITH, W. O., HAMMARSTEN, J. F.: Serum Magnesium in Renal Diseases. *Arch. Intern. Med.* **102** (1958) 5.
- [21] SMITH, P. K., WINKLER, A. W., HOFF, H. E.: Pharmacological actions of parenterally administered magnesium salts. *Anesthesiology* **3** (1942) 323.
- [22] SMITH, P. K., WINKLER, A. W., HOFF, H. E.: Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts. *Am. J. Physiol.* **126** (1939) 720.
- [23] SOMJEN, G., HILMY, M., STEPHEN, C. R.: Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **154** (1966) 652.
- [24] SURAWICZ, B.: Electrolytes and the Electrocardiogram. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* **33** (1964) 875 to 880.
- [25] SZEKELY, P.: The action of Magnesium on the Heart. *Br. Heart. J.* **8** (1946) 115.
- [26] SZELENYI, I. et al.: Effect of magnesium salts on the cardiac function in vivo. *Kiserletes orvostudomány* **21** (1969) 622—626.
- [27] WACKER, W. E. C. and VALLEE, B. L.: Study of magnesium metabolism in acute renal failure employing multichannel flame spectrometer. *New Engl. J. Med.* **257** (1957) 1254—1256.
- [28] WÜSTENBERG, P. W.: Der Magnesiumstoffwechsel aus kardioangiologischer Sicht. 1. Mitteilung: Befunde des Magnesiumhaushaltes bei Herzerkrankungen. *Z. ges. inn. Med.* **27** (1972) 45.
- [29] ZUMKLEY, H., WESSELS, F., WINTER, R., PALM, D.: Magnesiumintoxikation bei Niereninsuffizienz. *Med. Klin.* **69** (1974) 587—592.
- [30] ZUMKLEY, H., LISON, A., KNOLL, O., ERNST, M., MARTIN, R.: ECG Abnormalities in Mg Abnormalities (im Druck).
- [31] ZUMKLEY, H. und WADYNSKI, A.: Beziehungen zwischen EKG und intra-extrazellulärer Elektrolytkonzentration während Hämodialyse. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **79** (1973) 738—741.

(Anschritt der Verfasser über: Prof. Dr. med. H. Zumkley, Med.-Univ.-Poliklinik, Westring 3, 4400 Münster und Dr. H. P. Bertram, Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Westring 12, 4400 Münster)

## Funktion von Magnesium im Fettstoffwechsel

Von H. RIEDER

Wissenschaftliche Abteilung, Verla-Pharm, Tutzing/Obb.

### Zusammenfassung

Seit 1949 wurde von mehreren Autoren über die Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels mit Magnesium berichtet. Magnesium greift in der Cholesterin-Biosynthese an mehreren Stellen als Katalysator ein. Entscheidend ist die Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase durch MgATP. Dieses Enzym, das den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterin-Biosynthese katalysiert, wird durch Phosphorylierung mit ATP inaktiviert. Der Vorgang ist reversibel. Die Wirkung von Magnesium beruht auf der Komplexbildung mit ATP, denn nur der MgATP-Komplex ist Substrat für das Enzym. Erhöhung der Magnesium-Konzentration führt zu einer Verlangsamung der Cholesterin-Biosynthese.

### Summary

Since 1949, a reduction in the serum cholesterol level due to the effect of magnesium has been described by several authors. Magnesium acts in various respects as a catalyst of cholesterol biosynthesis. The decisive effect is the inhibition of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase by Mg-ATP. This enzyme, which catalyses the phase responsible for the rate of cholesterol biosynthesis, is inactivated by phosphorylation with ATP. This process is reversible. The effect of magne-

sium is the result of complex formation with ATP, since the MgATP-complex is the only substrate of this enzyme. Thus, an increase in magnesium concentration leads to slower cholesterol biosynthesis.

### Résumé

Depuis 1949, plusieurs auteurs ont rapporté une chute du taux du cholestérol sérique sous l'effet du Mg. Le Mg intervient en tant que catalyseur sur plusieurs sites dans la biosynthèse du cholestérol. L'inhibition de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase par le MgATP est décisive. Cet enzyme, qui catalyse l'étape contrôlant la vitesse dans la biosynthèse du cholestérol, est inactivé par la phosphorylation par l'ATP. Le processus est réversible. L'activité du Mg repose sur la formation d'un complexe avec l'ATP, car seul le complexe MgATP est un substrat de cet enzyme. Un accroissement de la concentration de Mg entraîne un ralentissement de la biosynthèse du cholestérol.

\* \* \*