

Ob der erhöhte Gehalt an Magnesium im Tumorgewebe ein neoplastisches Phänomen sui generis ist, für das der Befund einer Tumorregression nach Magnesiumdepletion [10] sprechen könnte, oder durch den intermediären Stoffwechsel des Tumors bewirkt wird, kann hier nicht beantwortet werden.

#### Literatur

- [1] ANGHILERI, L. J.: Calcium, Magnesium und Phosphorus in Experimental Tumors: Effect of the Age of the Tumor. *Z. Krebsforsch.* **81** (1974) 109—118.
- [2] BODDY, K., ROBERTSON, I., MAHAFFY, M. E.: Magnesium metabolism in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Clin. Invest.* **8** (1978) 87—91.
- [3] BOIS, P.: Tumours of the thymus in magnesium deficient rats. *Nature* **204** (1964) 1316.
- [4] GYÖRKEY, F., MIN, K.-W., HUFF, J. A., GYÖRKEY, P.: Zinc and Magnesium in Human Prostate Gland: Normal, Hyperplastic and Neoplastic. *Cancer Research* **27** (1967) 1348—1350.
- [5] HEELY, D. M., WARNER, G. T., MAYER, A. G.: Magnesium in malignant disease. *Lancet* **1** (1974) 634.
- [6] HUISMANS, B.-D.: Magnesiumtherapie bei Karzinom. *Med. Welt* **25** (1974) 78.
- [7] JANES, J. M., McCALL, J. T., ELVEBACK, L. R.: Trace Metals in Human Osteogenic Sarcoma. *Mayo Clin. Proc.* **47** (1972) 476—478.
- [8] McKEEHAN, W. L., HAM, R. G.: Calcium and magnesium ions and the regulation of multiplication in normal and transformed cells. *Nature* **275** (1978) 756—758.
- [9] MULAY, L., ROY, R., KNOX, B. E., SUHR, N. H., DELANEY, W. E.: Trace-Metal Analysis of Cancerous and Noncancerous Human Tissues. *J. Nat. Cancer Inst.* **47** (1971) 1—13.
- [10] PARSONS, F. M., EDWARDS, G. F., ANDERSON, C. K., AHMAD, S., CLARK, P. B., HETHERINGTON, C., YOUNG, G. A.: Regression of malignant tumours in magnesium and potassium depletion induced by diet and haemodialysis. *Lancet* **1** (1974) 243—244.
- [11] PANTELIADIS, C., BOENIGK, H. E., JANKE, W.: Über das Spektrogramm der Spurenelemente bei Neugeborenen und Säuglingen. *Infusionstherapie* **2** (1975) 377 bis 379.
- [12] SANTOLIVIDO, P. M., SOUTHWICK, H. W., OLWIN, J. O.: Trace metal levels in cancer of the breast. *Surg. Gyn. Obst.* **142** (1974) 65—70.
- [13] SCHWARTZ, A. E., LEDDICOTTE, G. W., FINK, R. W., FRIEDMAN, E. W.: Trace elements in normal and malignant human breast tissue. *Surgery* **76** (1974) 325—329.
- [14] THOREN, L.: Magnesium metabolism. A review of the problems related to surgical practice. *Progr. Surg.* **9** (1971) 131—156 (Karger Basel).
- [15] YOUNG, G. A., PARSONS, F. M.: The effects of dietary deficiencies of magnesium and potassium on the growth and chemistry of transplanted tumours and host tissues in the rat. *Europ. J. Cancer* **13** (1977) 103—113.
- [16] Wissenschaftliche Tabellen. *Documenta Geigy*. 7. Aufl., 1968, Basel, S. 518.

(Anschrift der Verfasser über: Dr. med. Rainer R. Jaeschock, Chirurgische Universitätsklinik Düsseldorf, Moorenstr. 5, 4000 Düsseldorf 1)

## Zur Behandlung des Magnesiummangels bei der Hyperthyreose

Von H. WUTTKE, D. SCHLIETER und G. TRÜBESTEIN

Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. F. KRÜCK)

#### Zusammenfassung

Die Hypomagnesiämie bei der Hyperthyreose wird als Ausdruck eines Gesamtkörper-Magnesiummangels infolge gesteigerter renaler Verluste erklärt. Da die Hypomagnesiämie nicht ohne klinische Auswirkungen zu sein scheint, ist der Versuch berechtigt, den Mangel auszugleichen. Dies erfolgte bei ambulanten Patienten mit Hyperthyreose durch orale Gabe und bei stationären Patienten durch parenterale Applikation. Eine klinisch relevante Auswirkung von kurzer Dauer konnte nur für die parenterale Behandlung objektiviert werden. Die renale Exkretion stieg überproportional an, so daß nur eine minimal positive Bilanz erzielt wurde.

#### Summary

Hypomagnesiemia in hyperthyroidism has been explained as a total body magnesium deficiency following renal loss. As hypomagnesiemia seems to be of clinical relevance, an attempt of reconstitution was made. Magnesium was given orally in thyrotoxic patients controlled in the ambulance and parenterally in those treated in the hospital. A clinically rele-

vant but short effect was seen only in patients treated parenterally. The renal loss of magnesium had increased up to the high of intake indicating a minimal positive balance.

#### Resumé

L'hypomagnésémie au cours de l'hyperthyroïse s'explique en tant qu'expression d'un déficit magnésique global en raison d'une perte rénale accrue. Comme l'hypomagnésémie ne semble pas être sans manifestations cliniques, la tentative pour compenser ce déficit est justifiée. Celle-ci a été effectuée chez les patients avec hyperthyroïse non hospitalisés, par l'administration per os et chez les patients hospitalisés par administration parentérale. Une réaction notable du point de vue clinique de courte durée n'a pu être objectivée que pour le traitement parentéral. L'excrétion rénale s'est accrue proportionnellement, de telle sorte que seul un bilan positif minime a été obtenu.

## Einleitung

Die diffuse Hyperthyreose korreliert mit einer erniedrigten Magnesiumkonzentration im Serum, die sich unter der Behandlung normalisiert. Als Ursache wird unter anderem eine negative Magnesiumbilanz angenommen (JONES et al., 1961), die sich im Tierexperiment reproduzieren läßt (AIKAWA, 1960). Nach diesen Befunden muß die Hypomagnesiämie bei der Hyperthyreose als Ausdruck eines Gesamtkörpermagnesiummangels infolge gesteigerter renaler Versuche erklärt werden. Da die Hypomagnesiämie nicht ohne klinische Auswirkungen zu sein scheint (WUTTKE und Mitarb., 1978), ist der Versuch berechtigt, den Mangel durch eine erhöhte Zufuhr auszugleichen. Eine solche Behandlung setzt aber voraus, daß das applizierte Magnesium nicht über die Nieren wieder ausgeschieden wird. Zur Klärung dieser Frage wurden Bilanzuntersuchungen durchgeführt.

## Patient und Untersuchungsmethoden

15 ambulant kontrollierte Patienten mit einer thyreostatisch behandelten Hyperthyreose erhielten täglich 6,6 mval Magnesium (Magnesium-Verla®) oral über 7 Tage. Die Exkretion des Magnesiums wurde im 24-Stunden-Urin vor Beginn des Versuches bestimmt sowie am 7. Tage nach regelmäßiger Einnahme von Magnesium (1. Versuchsphase). In der folgenden Woche wurde die orale Magnesiumapplikation ausgesetzt und anschließend über 7 Tage in gleicher Dosierung wieder aufgenommen. Am Tage vor der Wiederaufnahme der Magnesiumbehandlung sowie am 7. Tage der 2. Behandlungsphase erfolgte die Bestimmung der Magnesiumausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden die Ergebnisse nur von solchen Patienten ausgewertet, bei denen während des 3wöchigen Beobachtungszeitraumes die thyreostatische Dosierung konstant gehalten werden konnte und bei denen eine wesentliche Änderung des klinischen Bildes oder der Hormonkonzentrationen nicht eintrat. Besondere diätetische Maßnahmen waren nicht getroffen worden, so daß bei allen Patienten eine Normalkost zugrunde gelegt ist. Keiner der Patienten erhielt während des Beobachtungszeitraumes Diuretika.

Bei einem weiteren Kollektiv von 4 Patienten mit einer Hyperthyreose erfolgte die Magnesiumapplikation intravenös. Wegen der Schwere

des Krankheitsbildes war die stationäre Behandlung notwendig geworden. Sie erhielten 10,8 mval Magnesium innerhalb von 12 Stunden. Vor Beginn der Behandlung sowie nach Gabe des Magnesiums wurde die Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bestimmt. Nachdem sich unter der thyreostatischen Behandlung die Stoffwechsellage bei diesen Patienten normalisiert hatte, wurde die parenterale Magnesiumapplikation und die Bestimmung der Ausscheidung vor und nach Gabe des Magnesiums im Urin wiederholt.

Die Analysen im Serum und im Urin erfolgten mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrophotometrie\*). Für die radio-immunologische Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen (Gesamt-Thyroxin und Gesamt-L-Trijodthyronin) dienten kommerzielle Testkits.

## Ergebnisse

Während der 3wöchigen Versuchsphase des 1. Kollektivs von 15 ambulant-kontrollierten Patienten mit diffuser Hyperthyreose sind wesentliche Änderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen nicht zu beobachten. Die Magnesiumkonzentration im Serum steigt von 1,6 auf 1,8 mval/l an. In der 1. Versuchsphase beträgt die Ausscheidung im 24-Stunden-Urin 2,26 mval und steigt nach oraler Gabe über 7 Tage von täglich 6,6 mval Magnesium auf 3,63 mval an. In der 2. Versuchsphase nimmt die Magnesiumausscheidung von 2,31 mval vor der oralen Applikation auf 4,15 mval/24-Stunden nach Applikation des Magnesiums zu (s. Tab. 1). Wie aus der Tab. 2 hervorgeht, nimmt die Magnesiumausscheidung nach oraler Behandlung um 1,39 mval in der 1. Versuchsphase und um 1,83 mval in der 2. Versuchsphase zu. Unter der Voraussetzung einer vollständigen Resorption des oral applizierten Magnesiums errechnet sich daraus eine positive Bilanz von 5,2 mval in der 1. und 4,75 mval Magnesium/24-Stunden in der 2. Versuchsphase.

Bei den 4 stationär behandelten Patienten ist der Magnesiumverlust über den Urin im Vergleich zum ambulant kontrollierten Kollektiv mit 2,84 bis 5,63 mval/24-Stunden wesentlich höher. Nach parenteraler Applikation von 10,8 mval Magnesium innerhalb von 12 Stunden steigt die Ausscheidung des Magnesiums im 24-Stunden-Urin auf 10—12 mval an.

\*) Herrn Dr. WEGENER, Urologische Universitäts-Klinik Bonn, sei für die Durchführung dieser Bestimmung herzlichst gedankt.

Tab. 1: Schilddrüsenhormon-Konzentrationen unter thyreostatischer Behandlung einer diffusen Hyperthyreose sowie Serum-Magnesiumkonzentration und Magnesium-Ausscheidung im Urin vor und am 7. Tag nach oraler Gabe von 6,6 mval Magnesium über 7 Tage.

Patienten mit diffuser Hyperthyreose N = 15 Laborparameter $\bar{X} \pm S_D$	1. Versuchsphase		2. Versuchsphase	
	vor Versuchsbeginn	7. Tag nach oraler Gabe von 6,6 mval Magnesium	7. Tag ohne Gabe von Magnesium über 7 Tage	7. Tag nach oraler Gabe von 6,6 mval Magnesium
Gesamt-Thyroxin (ug/100 ml)	11,0 ± 2,03	10,6 ± 1,61	10,3 ± 1,52	10,0 ± 1,58
Gesamt-Trijodthyronin (ng/ml)	255 ± 46,4	250 ± 57,7	251 ± 38,4	206 ± 39,8
Serum-Magnesium-Konz. (mval/l)	1,60 ± 0,162	1,68 ± 0,149	1,76 ± 0,138	1,82 ± 0,147
Gesamt-Ausscheidung im 24-Stunde-Urin	2,26 ± 0,268	3,63 ± 0,643	2,31 ± 0,247	4,15 ± 0,683

Tab. 2: Magnesium-Ausscheidung vor und nach oraler Applikation von 6,6 mval Magnesium über 7 Tage. Berechnung der Bilanz unter der Voraussetzung vollständiger Resorption.

Patienten mit diffuser Hyperthyreose N = 15	Magnesium-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin (mval)			Bilanz unter der Voraussetzung vollständiger Resorption von täglich oral applizierten 6,6 mval Magnesium	
	Normalkost	Normalkost und 6,6 mval Magnesium oral täglich	reale Zunahme der Magnesium-Ausscheidung	gegen die 24-Stunden-Ausscheidung	gegen die reale Zunahme der Ausscheidung
1. Versuchsphase	2,26 ± 0,268	3,63 ± 0,642	1,39 ± 0,510	2,97 ± 0,643	5,21 ± 0,514
2. Versuchsphase	2,31 ± 0,247	4,15 ± 0,683	1,83 ± 0,694	2,44 ± 0,678	4,75 ± 0,680

Tab. 3: Magnesium-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin vor und nach Gabe von 10,8 mval Magnesium parenteral bei 4 Patienten mit florider Hyperthyreose.

Patienten	Gesamt-T <sub>3</sub>	Gesamt-T <sub>4</sub>	Serum-Magn.	Magnesium-Ausscheidung		Bilanz-Berechnung	
				vor Gabe	nach Gabe	gegen parenterale Applikation	real
H. K. w 43	410	23,5	1,43	5,63	12,35	- 1,45	+ 4,18
F.C. m 20	345	18,6	1,52	4,28	11,21	- 0,41	+ 3,87
C. M. w 49	505	11,5	1,38	3,39	10,45	+ 0,35	+ 2,74
F. E. w 76	310	17,6	1,71	2,84	10,03	+ 0,77	+ 3,61

Tab. 4: Magnesium-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin vor und nach parenteraler Gabe von 10,8 mval Magnesium bei 4 Patienten mit Hyperthyreose unter thyreostatischer Behandlung.

Patienten	Gesamt-T <sub>3</sub>	Gesamt-T <sub>4</sub>	Serum-Magn.	Magnesium-Ausscheidung		Bilanz-Berechnung	
				vor Gabe	nach Gabe	gegen parenterale Applikation	real
H. K. w 43	365	7,3	1,59	3,96	13,55	- 2,75	+ 1,21
F. C. m 20	234	12,6	1,82	2,69	12,73	- 1,93	+ 0,76
C. M. w 49	346	8,5	1,54	2,63	12,58	- 1,78	+ 0,85
F. E. w 76	195	11,8	1,90	2,74	11,12	- 1,32	+ 1,42

Legt man die parenterale Magnesiumzufuhr der Bilanzrechnung zugrunde, so ergibt sich daraus eine zum Teil negative Magnesiumbilanz. Berücksichtigt man demgegenüber den renalen Verlust vor Beginn der parenteralen Applikation, so errechnet sich eine positive Bilanz von 2,7 bis 4,18 mval Magnesium/24 Stunden (Tab. 3). Nachdem sich unter der thyreostatischen Behandlung die Stoffwechselsituation soweit normalisiert hatte, daß sie mit dem ambulant kontrollierten Kollektiv vergleichbar war, wurde diese Untersuchung wiederholt. Dabei zeigte sich zunächst ein Anstieg der Serummagnesiumkonzentration. Die Magnesiumausscheidung vor der parenteralen Applikation des Magnesiums ist mit 2,63—3,96 niedriger als bei der ersten Durchführung einer parenteralen Magnesiumgabe. Nach intravenöser Applikation von 10,8 mval steigt die Magnesiumausscheidung auf 11,1—13,6 an. Daraus errechnet sich eine negative Bilanz von 1,32 bis 2,75 mval/24 Stunden, wenn ausschließlich die parenterale Zufuhr zugrunde gelegt wird. Unter Berücksichtigung der Magnesiumausscheidung vor der intravenösen Applikation errechnet sich eine insgesamt positive Bilanz von 0,76 bis 1,42 mval/24 Stunden.

### Diskussion

Nach oraler Applikation des Magnesiums steigt der Serummagnesiumspiegel von 1,6 auf 1,82 mval/l an, obwohl sich das klinische Erscheinungsbild und die Schilddrüsenhormonkonzentration während dieses Beobachtungszeitraumes von 3 Wochen nicht wesentlich geändert haben.

Dieser Befund kann als Ausdruck eines Ausgleichs des Gesamtkörper-Magnesiummangels interpretiert werden. Da dieser Serummagnesiumanstieg ohne wesentliche Änderung in der klinischen Symptomatologie und der Schilddrüsenhormonkonzentration beobachtet wurde, ist es berechtigt, aus diesen Befunden den Schluß zu ziehen, daß die Behebung des Magnesiummangels auf die orale Applikation zu beziehen ist.

Die Magnesiumausscheidung im Urin bei den Patienten dieses Kollektivs ist sehr viel geringer als bei schilddrüsengesunden Normalpersonen. Diese Befunde erscheinen zunächst unverständlich, da der Magnesiummangel bei der Hyperthyreose über renale Verluste erklärt wird (JONES et al., 1961). Wie die Befunde am 2. Kollektiv aber gezeigt haben, ist der Magnesiumverlust über die Nieren bei schwerer, noch unbehandelter Hyper-

thyreose mit ausgeprägtem Hypermetabolismus trotz Hypomagnesiämie um fast das Doppelte höher als bei ausgeglichener Stoffwechsellaage nach thyreostatischer Behandlung. Man muß unter Zugrundelegung dieser Untersuchungsergebnisse den Schluß ziehen, daß die Ausscheidung des Magnesiums im Urin nicht nur eine Funktion der Schilddrüsenhormonkonzentration und damit der Stoffwechselsituation ist, sondern auch eine Funktion des Gesamtkörper-Magnesiumbestandes. Ist der Gesamtkörper-Magnesiumbestand infolge vorangegangener gesteigerter renaler Verluste herabgesetzt, so verringert sich auch die Magnesiumausscheidung im Urin.

Unter oraler Applikation von Magnesium steigt die Ausscheidung um 1,39 mval in der 1. Versuchsphase und um 1,83 mval in der 2. Versuchsphase an. Das entspräche unter der Voraussetzung einer vollständigen Resorption des applizierten Magnesiums einer positiven Bilanz von 5,21 in der 1. bzw. 4,75 mval/24 Stunden in der 2. Versuchsphase. Obwohl die beiden ermittelten Werte statistisch nicht signifikant unterschiedlich sind, könnte aus der sich abzeichnenden Tendenz der Schluß gezogen werden, daß nach einer ersten Behebung des Gesamtkörpermagnesiummangels der Bedarf in der 2. Versuchsphase geringer ist. Die Bilanzrechnungen, die für das 1. Kollektiv ermittelt wurden, setzten jedoch eine vollständige Resorption im Gastro-Intestinalbereich voraus. Die Frage nach der Berechtigung zu dieser Annahme wurde im 2. Kollektiv von 4 Patienten mit florider Hyperthyreose überprüft. Nach parenteraler Zufuhr von Magnesium stieg die Ausscheidung im Urin um mehr als das Doppelte im Vergleich zum Ausgangsbefund vor parenteraler Zufuhr an. Insgesamt ist die renale Bilanz mit 3 bis 4 mval positiv. Der Anstieg der Magnesiumausscheidung im Urin nach parenteraler Applikation ist Ausdruck der gesteigerten renalen Magnesiumverluste bei florider Hyperthyreose mit ausgeprägtem Hypermetabolismus. An diesen hohen Magnesiumverlusten über den Urin nach parenteraler Zufuhr ändert sich auch durch die Behandlung nur wenig. Die Wiederholung einer parenteralen Zufuhr von Magnesium bei den gleichen Patienten kurz vor ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung zeigt bei ausgeglichener Stoffwechsellaage einen erheblichen Anstieg der Magnesiumausscheidung, wenn sie es parenteral zugeführt bekommen hatten.

Das Serummagnesium bei diesen Patienten ist zwar wieder angestiegen, jedoch nicht normali-

siert. Die Magnesiumausscheidung vor parenteraler Applikation ist zwar niedriger als zum Zeitpunkt florider Hyperthyreose. Dennoch ist die Bilanz nach parenteraler Zufuhr insgesamt niedriger als zum Zeitpunkt florider Hyperthyreose. Diese Untersuchungsergebnisse bestätigen zunächst die Befunde und Schlüsse von JONES et al., 1961, nach denen die Hypomagnesiämie bei der Hyperthyreose Ausdruck eines Magnesiumverlustes über die Nieren ist. Als Erklärung für den Unterschied der Bilanzen dieses Kollektivs vor und nach Normalisierung des Stoffwechsels kann nur der Magnesiumbestand herangezogen werden. Er ist bei florider Hyperthyreose niedriger als bei normalisierter Stoffwechsellage. Aus den vorliegenden Untersuchungen wird somit der Schluß gezogen, daß als Ursache für die renalen Magnesiumverluste bei der Hyperthyreose einerseits die Hormonkonzentration und damit die Stoffwechselsituation von Bedeutung ist, zum anderen aber auch der Gesamtkörper-Magnesiumbestand.

Da die Stoffwechsellage des 2. Kollektivs beim 2. Versuchsdurchgang mit der Stoffwechselsituation des 1. Kollektivs vergleichbar war, muß angenommen werden, daß die Bilanz nach oraler Applikation gleich hoch ist. Sie ist aber damit wesentlich niedriger als es den Berechnungen unter der Voraussetzung vollständiger Resorption entsprechen würde. Wenn aber die Bilanz niedriger ist, ist auch die Annahme einer vollständigen Resorption nicht berechtigt.

Die Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß die Magnesiumausscheidung über den Urin erheblich ansteigt, wenn es parenteral zugeführt wird. Diese Befunde bestätigen die Untersuchungsergebnisse von JONES et al., 1961, nach denen die Hypomagnesiämie Ausdruck gesteigerter renaler Verluste ist, die zu einer Herabsetzung des Gesamtkörper-Magnesiumbestandes führen. Aufgrund des Antagonismus im Stoffwechsel von Calcium und Magnesium führten nach Untersuchungen von MATZKIES und Mitarb., 1979, bei gesunden Probanden die gleichzeitige Infusion von Calcium und Magnesium zu einer signifikanten Senkung der Magnesiumausscheidung im Vergleich zur Infusion des Magnesiums ohne Calcium. Es stellt sich die Frage, die aus den vorliegenden Untersuchungen nicht beantwortet werden kann, ob dieser Antagonismus auch bei der Hyperthyreose wirksam ist. Wenn dies der Fall wäre, würde die Kombination von Magnesium und Calcium bei parenteraler Applikation zu ei-

ner schnelleren Behebung des Gesamtkörper-Magnesiummangels führen. Bei der oralen Applikation von Magnesium kann nicht von der Annahme einer vollständigen Resorption ausgegangen werden. Dennoch steigt der Serummagnesiumspiegel während dieser Behandlung an. Dieser Befund berechtigt zu der Schlußfolgerung, daß auch die Steigerung des enteral zugeführten Magnesiums zur Behebung des herabgesetzten Gesamtkörper-Magnesiumbestandes bei der Hyperthyreose geeignet ist.

#### Literatur

- [1] AIKAWA, J. K.: Effect of thyroxine and propylthiouracil on magnesium metabolism in the rabbit. Study with  $^{28}\text{Mg}$ . Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **104** (1960) 594.
- [2] JONES, J. E., DESPER, P. C., SHANE, St. R., FLINK, E. B.: Mangesium-metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Invest. **45** (1961) 891.
- [3] MATZKIES, F., BERG, G., SCHALLER, K. H.: Magnesiumbilanzen während parenteraler Infusionstherapie mit kalziumfreien und kalziumhaltigen Infusionslösungen. Magnesium-Bulletin **1** (1979) 65.
- [4] WUTTKE, H., SCHLIETER, D., STUCKENBERG, J.: Zur klinischen Bedeutung der Serum-Magnesiumkonzentration bei der Hyperthyreose. Vhdlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. **84** (1978) 1422.