

## Reaktivität von Myokard und Koronargefäßen auf schnelle Dehnungsreize nach akutem und chronischem Magnesium-Mangel

H. J. Döring

### Zusammenfassung

Am isoliert perfundierten Rattenherzen wurde der Einfluß akuten und chronischen Magnesiummangels verschiedenen Grades auf das Verhalten der Kontraktionskraft des Myokards und auf den Tonus der Koronargefäße untersucht. Eine akute Reduktion des Magnesiumgehaltes im Perfusat führte:

1. im hämodynamischen Gleichgewicht konzentrationsabhängig zu einem Anstieg der Kontraktionskraft des Herzens (LVP,  $+dp/dt_{max}$ ) und zu einer Abnahme des Koronarflusses.
2. bei einem speziellen Belastungstest, der die heterometrische Autoregulation des Myokards (als *Gregg*-Effekt) und die myogene Autoregulation der Koronargefäße (als *Bayliss*-Effekt) erfaßt, zu einer Zunahme beider Effekte.

Andererseits zeigten Herzen von Ratten, die 3 bzw. 16 Wochen eine Magnesium-Mangeldiät erhalten hatten, bei gleichem Versuchsprogramm, weder im hämodynamischen Gleichgewicht noch bei den Belastungstests Unterschiede gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren.

Akute Senkung des extrazellulären Magnesiumgehaltes kann somit nicht als Modell chronischen Magnesiummangels dienen.

### Summary

The influence of acute as well as of chronic magnesium deficiency on myocardial contractile force and coronary tone was investigated concentration-dependently at the isolated perfused rat heart. Acute reduction of the magnesium content of the perfusate resulted in:

1. a concentration-dependent increase in contractile force of the myocardium (LVP;  $+dp/dt_{max}$ ) and a decrease in coronary flow during hemodynamic equilibrium.
2. an increase in the effect of two special loading tests — the heterometric autoregulation of the myocar-

dium (*Gregg* effect) and the myogenic autoregulation of the coronary vessels (*Bayliss* effect).

Conversely, following a magnesium deficient diet during a period of 3 or 16 weeks rat hearts showed no change in either hemodynamic equilibrium or in the loading tests compared to untreated controls.

Thus, acute decrease in extracellular magnesium concentration can not serve as a model of chronic magnesium deficiency.

### Résumé

L'influence d'une déficience de magnésium aiguë et chronique de degré variable sur le comportement de la force contractile du myocarde et sur le tonus des vaisseaux coronaires a été étudiée sur le modèle du cœur de rat isolé perfusé. Une réduction aiguë de la teneur en magnésium de la solution de perfusion a déterminé,

1. en présence de l'équilibre hémodynamique, une augmentation de la force contractile du cœur (LVP,  $+dp/dt_{max}$ ) et une diminution du débit coronaire.
2. dans le cadre d'un test d'exposition spécifique étudiant l'autorégulation hétérométrique du myocarde (effet de *Gregg*) et l'autorégulation myogène des vaisseaux coronaires (effet de *Bayliss*), une augmentation de ces deux effets.

Par contre, les cœurs de rats qui avaient reçu un aliment déficient en magnésium pendant resp. 3 et 16 semaines, soumis au même programme d'expérience n'ont pas présenté de différence — ni en équilibre hémodynamique ni dans les tests d'exposition spécifiques — par comparaison aux animaux de contrôle non traités.

Par conséquent, l'abaissement aigu de la teneur extracellulaire en magnésium ne peut pas servir de modèle d'une déficience chronique de magnésium.

### Einleitung

Magnesium spielt eine wesentliche Rolle sowohl in den Theorien über die Ätiologie (*Seelig* und *Heggveit*, 1974; *Burch* und *Giles*, 1977) wie auch praktisch in der Therapie der koronaren Herzerkrankung (*Browne*, 1961; 1964; *Morton* et al., 1984 a u. b) und der Hochdruckkrankheit (*Mroczek* et al., 1977; *Charbon*, 1986). Zwei Kategorien von Beobachtungen unterhalten die fortlaufende Diskussion über diesen Gegenstand:

1. Akut verabreichte hohe Magnesiumgaben senken den Blutdruck (*Maxwell* et al., 1965; *Nemesanszky*, et al., 1971), erhöhen die Koronarzirkulation (*Elek* u. *Katz*, 1942; *Stanbury* u. *Farah*, 1950; *Nemesanszky* et al., 1971; *Mazurkiewicz* und *Melville*, 1958) und reduzieren die Herzkraft (*Stanbury* u. *Farah*, 1950). Besonders intensive Studien folgten jedoch erst den Beobachtungen vor allem von *Selye* (1958) sowie *Bajusz* (1965) in den fünfziger und sechziger Jahren, daß Magnesiumsalze experimentelle Nekrosen und Kalzifizierungen des Myokard und der Koronargefäße verhindern können.
2. Chronischer Magnesiummangel, z. B. ernährungsbedingt, führt zu Übererregbarkeit der Skelettmuskulatur und des Erregungsleitungssystems des Herzens (*Kruse* et al., 1950).

# Reaktivität von Myokard und Koronargefäßen auf schnelle Dehnungsreize nach akutem und chronischem Magnesium-Mangel

Obwohl die Grundlagen dieser Beobachtungen den dreißiger Jahren entspringen, waren *Karppanen* u. *Neuvonen* (1973) sowie *Chipperfield* a. *Chipperfield* (1978) die ersten, welche eine Beziehung zwischen Wohngebieten mit niedrigem Magnesiumgehalt des Trinkwassers und plötzlichem Herztod nach Herzinfarkten vermuteten.

Aus beiden Beobachtungen wurde andererseits abgeleitet, daß chronischer Magnesiummangel Koronarspasmen verursacht und somit ebenfalls plötzlichen Herztod hervorrufen könnte.

Trotz dieser bereits 50 Jahre dauernden Forschungen bestehen immer noch bemerkenswerte Lücken im Wissen um die Wirkungen akuten oder chronischen Magnesiummangels auf das Herz-Kreislaufsystem. Viele der oben erwähnten Ergebnisse sind nicht unwidersprochen geblieben, was sich unserer Ansicht nach jedoch zum größten Teil auf die Heterogenität der experimentellen Bedingungen zurückführen läßt. Wir haben daher versucht in tierexperimentellen Studien an einem einheitlichen Modell einige dieser Fragen zu klären. Unser besonderes Interesse galt dabei den Effekten akuten und chronischen Mg-Mangels auf die spastische Erregbarkeit der Koronargefäße sowie auf die Kontraktionskraft des Myokards.

## Methode

Die Experimente wurden an isoliert perfundierten Herzen von Ratten durchgeführt. Als Perfusat diente eine *Krebs-Henseleit*-Lösung mit einem Zusatz von 2 mmol/l Na-Pyruvat. Die Lösung enthielt 2,5 mmol/l Calcium, jedoch üblicherweise kein Magnesium. Nur in den Experimenten mit akut variiertem Magnesiumgehalt wurde Magnesiumsulfat zugesetzt. Die Herzen

wurden mit konstanter Frequenz von 270/min elektrisch gereizt. Die Herzkraft wurde mittels eines in den linken Ventrikel eingeführten Ballonkatheters in Verbindung mit einem *Statham*-Drucktransducer (P23 Db mit HSE-Elektromanometer) isovolumetrisch gemessen. Aus dem linksventrikulären Ballondruck (LVP) wurde fortlaufend die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $+dp/dt_{max}$ ) und die maximale Druckabfallgeschwindigkeit ( $-dp/dt_{max}$ ) mit HSE-Analogrechnern errechnet. Zur Messung des gesamten koronaren Durchflusses diente ein elektromagnetischer Flußmeßkopf, der vor dem Herzen oberhalb der Aortenkanüle in die Schlauchleitung eingebaut war (*Biotronex* Flowmeter BL 410). Der Perfusionsdruck wurde in einem Seitenstutzen der Aortenkanüle ebenfalls elektrisch gemessen (s. o.) und normalerweise bei 50 mmHg konstant gehalten. Bei einer separaten Gruppe von isolierten Herzen wurde die funktionelle Refraktärzeit des Ventrikelgewebes nach der Methode von *Fröbe* (1988) zusammen mit den übrigen Parametern gemessen (vgl. *Schlicht* u. *Döring*, 1988).

Für die Experimente mit akuter Variation des extrazellulären Magnesiumgehaltes wurden männliche Wistar-Ratten im Gewicht von 280–350 g KG verwendet.

Für die Experimente mit längerfristigem (chronischem) Magnesiummangel wurden zwei Gruppen Wistar-Ratten mit einer Magnesiummangel-Diät ernährt:

**Gruppe 1** erhielt 3 Wochen lang Altromin-Haltungsdiät C mit 50 ppm Magnesium und destilliertes Wasser.\*

**Gruppe 2** erhielt 16 Wochen lang Eggersmann-Haltungsdiät mit 75 ppm Magnesium und im Trinkwasser zusätzlich 100 ppm Magnesium. Darüber hinaus wurden diese Tiere 14 Wochen

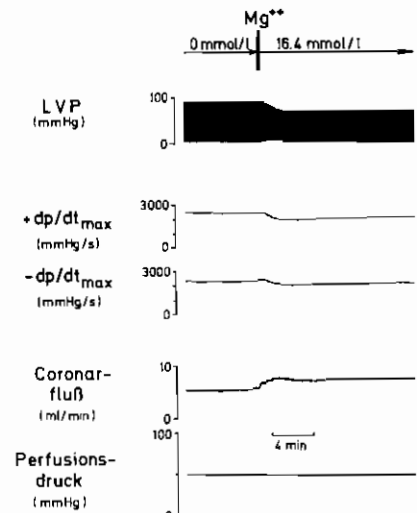


Abb. 1: Registrierbeispiel der Meßwerte an einem isoliert perfundierten Rattenherzen. LVP = linksventrikulärer Druck. Nach einer 15minütigen Vorlaufzeit mit einem Perfusat ohne Magnesium wurde auf eine Lösung mit 16,4 mmol/l Mg umgeschaltet. Danach nahm die Herzkraft um 21 % ab, während der Koronarfluß um 30 % zunahm

lang täglich einem Schall-Streß ausgesetzt\* (vgl. *Ising* et al., 1979).

Die Körpergewichte der Tiere, die Calcium- und Magnesiumkonzentrationen im Serum und im linken Ventrikelgewebe des Herzens sowie der Wassergehalt des Herzgewebes sind im Ergebnisteil dargestellt.

Die Calcium- und Magnesiumanalysen erfolgten mit einem Atomabsorptionsspektrometer (*Perkin-Elmer*, Modell 3030).

## Ergebnisse

### Akuter Magnesiummangel

In Abb. 1 ist die Originalregistrierung eines Experiments mit akuter Variation des Magnesium-Gehaltes im Perfusat wiedergegeben. Zu Beginn des Experimentes enthielt das Perfusat kein Magnesiumsulfat. Nach der anschließenden Umschaltung

\* Wir danken Herrn Prof. Dr. H.-G. Classen, Universität Hohenheim, und Herrn Dr. H. Ising, Bundesgesundheitsamt Berlin, für ihre Unterstützung.

auf eine 16,4 mmol/l Magnesium enthaltende Lösung nimmt der Ventrikeldruck um etwa 20 % ab und der Coronarfluß um etwa 40 % zu. Entsprechende Experimente wurden für folgende  $MgSO_4$ -Konzentrationen durchgeführt (Angaben in mmol/l): 0; 0,41; 0,82; 1,64 (= Normalkonzentration der Krebs-Henseleit-Lösung); 3,28; 8,20; 16,40. Die Dosis-Wirkungs-Kurven (DWK) der beiden o. g. Meßwerte sind in Abb. 2 dargestellt.

Darüber hinaus sind in Abb. 3 die DWK für die Sinusfrequenz (HR) und für die funktionelle Refraktärperiode (FRP) aufgetragen. Die Frequenz nahm bis zur Endkonzentration von 16,40 mmol/l um 40% der Mg-Aus-

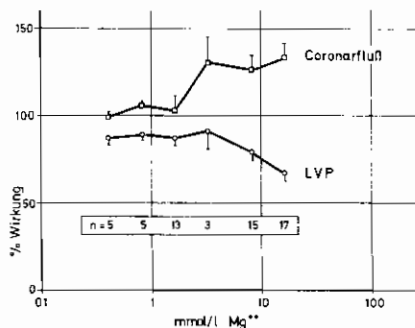


Abb. 2: Unter den in Abb. 1 gezeigten experimentellen Bedingungen wurden Konzentrations-Wirkungs-Kurven für 6 verschiedene Magnesiumsulfat-Konzentrationen für den Koronarfluß und den LVP ermittelt. 0 mmol/l Mg = 100 % Wirkung, Mittelwerte  $\pm$  S.E.M.

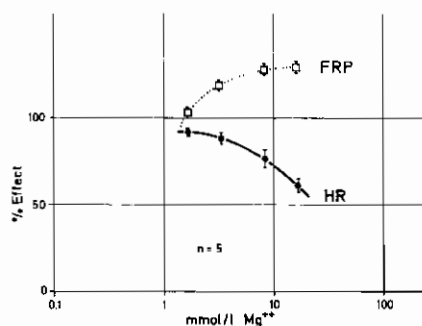


Abb. 3: Konzentrations-Wirkungs-Kurven für 4 verschiedene Magnesiumsulfat-Konzentrationen für die funktionelle Refraktärperiode (FRP) und die Herzfrequenz (HR). Mittelwerte  $\pm$  S.E.M., experimentelle Bedingungen wie in Abb. 1.

gangskonzentration (0 mmol/l) ab. Höhere Mg-Konzentrationen führten meist zu vollständiger Hemmung des Sinus- und AV-Knotens, so daß die Herzfrequenz auf unter 100/min abnahm. Die FRP des Ventrikelgewebes nahm mit steigenden Mg-Konzentrationen im Perfusat von  $102 \pm 2$  ms (0 mmol/l) auf maximal  $132 \pm 2$  ms (16,40 mmol/l), d. h. im Mittel um 29 % zu.

Zusätzlich zu den Messungen der Herz-Kreislaufparameter im hämodynamischen Gleichgewicht wurde die Reaktivität des Myokards und der Koronargefäße mit Hilfe eines kombinierten Belastungstests untersucht. Dieser basiert auf den intrinsischen, autoregulatorischen Eigenschaften des Myokards und der glatten Koronargefäßmuskulatur, die sich anhand zweier bereits länger bekannter physiologischer Phänomene erkennen und messen lassen:

### a) dem Gregg-Effekt

Hierbei handelt es sich um die zuerst von Gregg und Shipley (1944) beschriebene Tatsache, daß die Kontraktionskraft und der Sauerstoffverbrauch des Herzens ansteigen, wenn der koronare Perfusionsdruck erhöht wird. Heute wird dieser inotrope Effekt häufig auf die — als Folge der Zunahme des Koronarvolumens verursachte — Zunahme der Myokardvordehnung zurückgeführt (Arnold et al., 1968). Damit kann dieses Phänomen als Frank-Starling-Mechanismus betrachtet werden. Sarnoff et al. (1960) haben für die von der Vordehnung abhängigen inotropen Reaktionen die Bezeichnung „heterometrische Autoregulation“ (HA) vorgeschlagen, die wir übernommen haben. Am isolierten, mit konstantem Druck perfundierten Herzen läßt sich die HA auf einfache Weise durch Steigerung des Perfusionsdruckes auslösen (Döring, 1986).

### b) dem Bayliss-Effekt

Dieser, auch als „myogene Autoregulation“ bekannte Effekt läßt sich wie beim Gregg-Effekt durch abrupte Steigerung des Perfusionsdruckes auslösen. Die aktive myogene Komponente dieses Effektes ist vom extrazellulären Calciumgehalt abhängig und wird daher durch alle Substanzen oder Maßnahmen, welche den transmembranären  $Ca^{++}$ -Einstrom in die glatten Muskelzellen beeinflussen (z. B. extrazelluläre Ca-Konzentration, Ca-Antagonisten), in ihrer Stärke verändert (Döring, 1984; 1985). Diese Dehnungsbedingte reaktive Vasokonstriktion ist ein empfindliches Maß für die tonische bzw. spastische Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur.

Der Vorteil dieses einfach auszuführenden kombinierten Tests besteht darin, daß durch eine einzige Operation spezifische Aussagen über den Funktionszustand der Koronargefäßmuskulatur und des Arbeitsmyokards ermöglicht werden.

Der experimentelle Ablauf einer solchen Perfusionsdruckbelastung und deren Auswertungsmodus sind in Abb. 4 anhand ei-

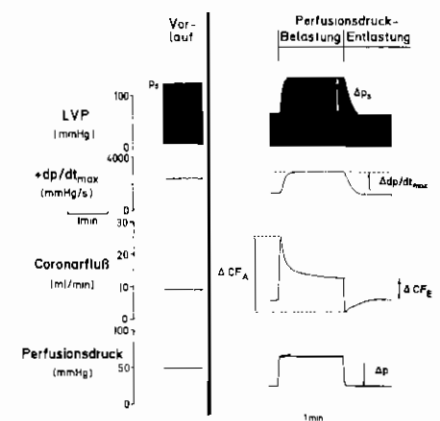


Abb. 4.: Schematische Darstellung und Registrierbeispiel der myogenen und heterometrischen Autoregulation an einem isoliert perfundierten Ratten-Herzen. Linker Teil: Vorlauf im hämodynamischen Gleichgewicht bei einem Perfusionsdruck von 50 mmHg. Rechter Teil: Perfusionsdruck-Sprung von 30 nach 70 mmHg und zurück ( $\Delta p$ ).

# Reaktivität von Myokard und Koronargefäßen auf schnelle Dehnungsreize nach akutem und chronischem Magnesium-Mangel

ner Originalregistrierung dargestellt. Der Perfusionsdruck (PP), der normalerweise bei 50 mmHg konstant gehalten wurde (linker Teil der Abbildung = Vorlauf), wurde im rechten Abbildungsteil zunächst auf 30 mmHg gesenkt. Zur Einhaltung der Druckkonstanz bzw. zur abrupten Änderung des PP diente eine elektronisch gesteuerte Gaspumpe der Firma Hugo Sachs Elektronik, March. Nachdem sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt hatte (nach etwa 60 s), wurde der PP abrupt auf 70 mmHg erhöht. Dabei stieg der Koronarfluß zunächst druckpassiv steil an, wurde dann aber innerhalb von etwa 90 s autoregulatorisch aktiv auf einen niedrigeren Wert eingeregelt. Anschließend wurde der PP wieder abrupt auf 30 mmHg gesenkt, wobei die den Fluß betreffenden Vorgänge umgekehrt abliefen. Die Differenz der zwei druckpassiv eingestellten Werte ( $\Delta CF_A$ ) in Relation zur Differenz der zwei autoregulatorisch eingestellten Werte ( $\Delta CF_E$ ) wurde nach folgender Formel als Maß für die Stärke der myogenen Autoregulation (MA) benutzt:

$$MA = (\Delta CF_A / \Delta CF_E) - 1$$

Zusätzlich konnte anhand der gleichen Drucksprünge die heterometrische Autoregulation (HA) als  $\Delta p_s$  (in der Registrierkurve des LVP) ermittelt werden.

In Abb. 5 ist als Beispiel für das Verhalten der beiden autoregulatorischen Vorgänge während akut erhöhter extrazellulärer Magnesiumkonzentration der Effekt bei der Konzentration 0 mmol/l (linker Teil) und 8,2 mmol/l (rechter Teil) am selben Herzen dargestellt. Ohne Magnesium ist sowohl die MA wie auch die HA stark ausgeprägt. Nach Umschalten auf die hohe Magnesiumkonzentration ist zunächst — im Gleichgewicht — eine Abnahme des LVP (sowie von  $+dp/dt_{max}$  und  $-dp/dt_{max}$ ) und ein Anstieg

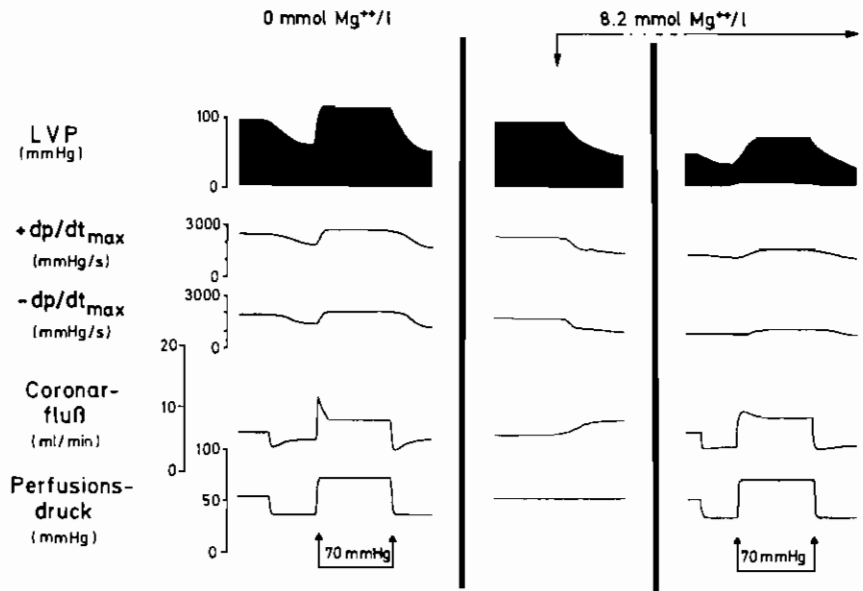


Abb. 5: Registrierbeispiel für die Veränderung der myogenen und heterometrischen Autoregulation unter dem Einfluß von 8,2 mmol/l Magnesiumsulfat.

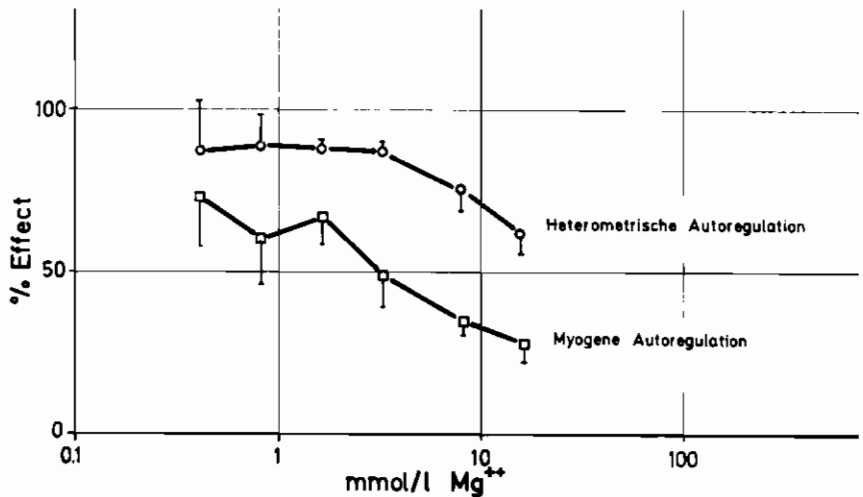


Abb. 6: Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die heterometrische und myogene Autoregulation. Mittelwerte  $\pm$  S.E.M. n = 7.

des Koronarflusses zu beobachten. Bei PP-Belastung zeigt sich, daß auch MA und HA stark eingeschränkt sind.

Die Auswertungen von 7 solcher Experimente sind in Abb. 6 als DWK aufgetragen. Eine konzentrationsabhängige Abnahme der HA bis auf maximal 60% der Ausgangswerte ist — ähnlich wie beim LVP (Abb. 2) — zu erkennen. Dagegen nimmt die MA konzentrationsabhängig bis auf 30% ab. Verglichen mit dem Koronarfluß im steady state (Abb. 2)

reagiert die MA empfindlicher auf die Änderung der Magnesiumkonzentration als der Absolutwert des Koronarflusses.

Schließlich können wir die beiden Konzentrations-Wirkungs-Kurven der Abbildung 6 in einem Wirkungs-Wirkungs-Diagramm kombinieren, wie das in Abb. 7 erfolgt ist. Auf der Ordinate ist die HA, auf der Abszisse die MA aufgetragen. Am Schnittpunkt der beiden 100%-Linien befindet sich der Ausgangspunkt der Kurve mit der

# Reaktivität von Myokard und Koronargefäßen auf schnelle Dehnungsreize nach akutem und chronischem Magnesium-Mangel

Konzentration Null. Die Meßwerte sind in der Reihenfolge steigender Konzentrationen aufgetragen. Bei den 4 ersten Magnesium-Konzentrationen (0,41 bis 3,28 mmol/l) nimmt vor allem die MA beträchtlich bis auf etwa 50 % ab, ohne daß die HA, d. h. die Kontraktionskraft des Herzens, wesentlich beeinflusst würde. Erst bei den beiden höchsten Konzentrationen (8,2 und 16,4 mmol/l) wird auch die HA merklich eingeschränkt. Diese Darstellung zeigt deutlich, daß ein erhöhter extrazellulärer Magnesiumgehalt vor allem den Koronargefäßtonus herabsetzt und erst in zweiter Linie die Kontraktionskraft des Herzens beeinträchtigt.

Zum Vergleich wurde die Wirkungs-Wirkungs-Kurve für den Ca-Antagonisten Verapamil als punktierte Linie eingezeichnet. Der steilere Abfall der Kurve zeigt, daß der negativ-inotrope Effekt stärker ausgeprägt ist als die Koronargefäß-relaxierende Wirkung. Die verwendeten Kon-

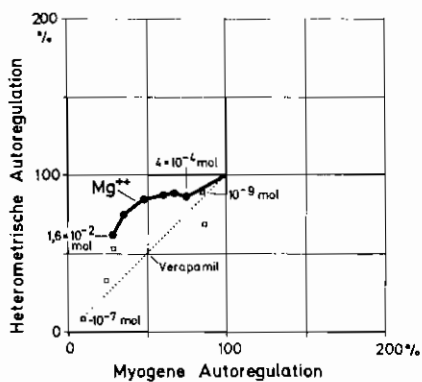


Abb. 7: Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven der Abb. 6 wurden zu einem Wirkungs-Wirkungs-Diagramm zusammengefaßt. Zum Vergleich wurden die Daten der entsprechenden Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Verapamil eingezeichnet. Wenn man von den Unterschieden der wirksamen Konzentrationen absieht, überwiegen unter dem Einfluß von Magnesium die hemmenden Effekte auf die myogene Autoregulation über die der heterometrischen Autoregulation. Dagegen werden die Effekte durch Verapamil etwa gleichermaßen gehemmt. Verapamil-Konzentrationen in mol/l:  $2,2 \times 10^{-9}$ ;  $8,3 \times 10^{-9}$ ;  $1,7 \times 10^{-8}$ ;  $2,2 \times 10^{-8}$ ;  $4,1 \times 10^{-8}$ ;  $8,3 \times 10^{-8}$ .

zentrationen differieren jedoch um 5 Dekaden. In Abb. 8 ist schließlich noch die Wirkungs-Wirkungs-Kurve für den Ca-Antagonisten Nifedipin dargestellt. Der Verlauf dieser Kurve ähnelt außerordentlich dem der Magnesium-Kurve; denn auch bei Nifedipin stehen die Koronar-relaxierenden Effekte im Vergleich zur negativ inotropen Wirkung stark im Vordergrund. Die Konzentrationsbereiche beider Substanzen unterscheiden sich jedoch um 6 Dekaden.

## Chronischer Magnesium-Mangel

Der größte Teil der Tiere mit sehr ausgeprägter Magnesium-Mangeldiät (Gruppe 1, 3 Wochen) wies schon bei der äußeren Inspektion typische Zeichen eines Mg-Mangels auf (Erythem der Ohren, Nase, Pfoten, Schwanz). Nach der Eröffnung des Thorax und des Abdomens erwiesen sich auch die Thoraxmuskulatur, das Peritoneum parietale und viscerale als stark hyperämisch. Das Körpergewicht der Kontrollratten der Gruppe 1 hatte nach 22 Tagen um 47 %, das der Mangeltiere jedoch nur um 21 % zugenommen. Im Gegensatz zu den Auswirkungen des schweren Mg-Mangels waren die Veränderungen des chronischen, aber schwächeren Mg-Mangels —

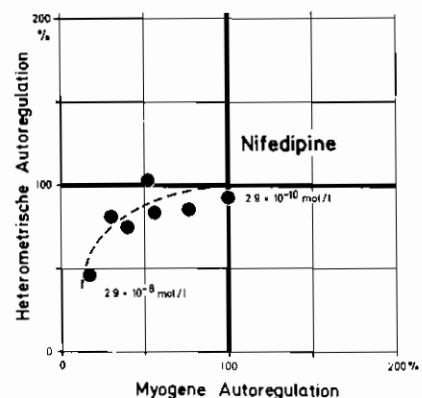


Abb. 8: Wirkungs-Wirkungs-Diagramm von Nifedipin. Nifedipin-Konzentrationen in mol/l:  $2,9 \times 10^{-10}$ ;  $1,4 \times 10^{-9}$ ;  $2,9 \times 10^{-9}$ ;  $5,8 \times 10^{-9}$ ;  $1,2 \times 10^{-8}$ ;  $1,4 \times 10^{-8}$ ;  $2,9 \times 10^{-8}$ .

trotz der Kombination mit Lärmstreß — sehr gering. Ohr- oder Pfotenerythem waren nicht zu beobachten. Die Körpergewichtszunahme der Kontrolltiere betrug nach 16 Wochen 161 %, die der Mangeltiere 111 %. In Abb. 9 ist der Einfluß der beiden verschiedenen Mangeldiäten auf die Magnesium- und Calcium-Konzentrationen im Serum und Myokardgewebe sowie auf das Trockengewicht des Myokardgewebes der Tiere zusammengefaßt. Die Serum-Magnesium-Konzentration der Kontrollratten betrug 0,9 mmol/l und nahm bei der Gruppe 1 um 72 %, bei der Gruppe 2 um 55 % ab. Die Serum-Calcium-Konzentration der Gruppe 1 nahm um 15 %, der Gewebs-Calcium-Gehalt um 50 % zu. In der Gruppe 2 ergaben sich keine diesbezüglichen Veränderungen. Der Trockengewichtsgehalt des Myokardgewebes zeigte keine signifikanten Abweichungen von dem der Kontrollwerte.

Überraschenderweise erwiesen sich auch die Herzkraft ( $p_s + dp/dt_{max}$ ) und der Koronarfluß der Tiere beider Gruppen — im Vergleich zu den jeweiligen Kontrolltieren — als völlig unverändert (Abb. 10). Die Unterschiede, die sowohl zwischen

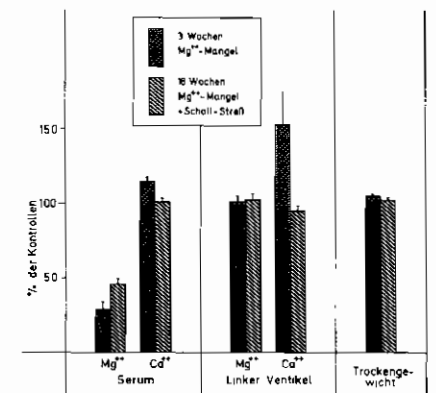


Abb. 9: Veränderungen in der Elektrolytzusammensetzung des Serums und des Myokardgewebes hinsichtlich Magnesium und Calcium nach 3- bzw. 16wöchiger Magnesium-Mangelernährung von Ratten in Prozent der jeweiligen Kontrollwerte (Mittelwerte  $\pm$  S.E.M.).

# Reaktivität von Myokard und Koronargefäßen auf schnelle Dehnungsreize nach akutem und chronischem Magnesium-Mangel

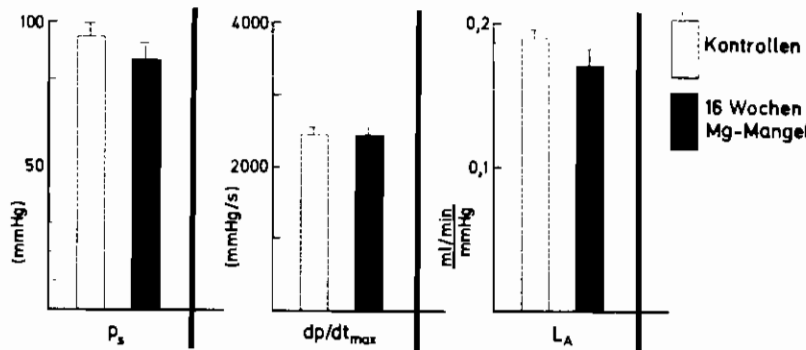
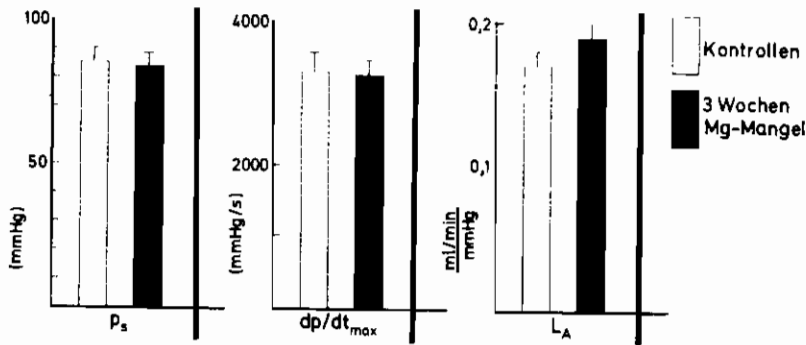


Abb. 10: Hämodynamische Parameter von isoliert perfundierten Rattenherzen im Steady-state nach 3wöchiger (oben) und nach 16wöchiger (unten) Magnesium-Mangelernährung ( $P_s$  = linksventrikulärer isovolumentrischer Druck;  $L_A$  = koronare Leitfähigkeit = Kehrwert des Strömungswiderstandes; Mittelwerte  $\pm$  S.E.M.)

den beiden Kontrollgruppen wie auch zwischen den beiden Mangelgruppen zu beobachten waren, beruhen auf den beiden unterschiedlichen Tierkollektiven. Schließlich sind in Abb. 11 die Ergebnisse der PP-Belastungstests dargestellt. Da hier keine DWK aufgestellt werden konnte, wurden die myogene und heterometrische Autoregulation als Absolutwerte in Säulen — jeweils für 3 und 16 Wochen — wiedergegeben. Es zeigt sich jedoch, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Mangeltieren bestehen. Um zu zeigen, daß bei beiden Tierkollektiven die Autoregulationsvorgänge intakt sind, wurde bei 7 Kontrollratten der Gruppe II der Calciumgehalt des Perfusats akut von 2,5 auf 5,0 mmol/l erhöht. Dabei nahm sowohl die MA (oben) wie auch die HA (unten) signifikant um 33 % bzw. 24 % im Mittel zu.

## Diskussion

Aus den vorgelegten Befunden an Ratten ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für die Auffassung, chronischer Magnesiummangel könnte — im Gegensatz zu akuter Reduktion des extrazellulären Magnesiumgehaltes — die Reagibilität der glatten Koronargefäßmuskulatur oder die Kontraktilität des Myokards steigern. Man kann daher darüber spekulieren, ob während der Dauer der Mg-Mangeldiät funktionelle Kompensationsmechanismen oder Stoffwechsellumstellungen auf zellulärer Ebene stattgefunden haben, welche die im akuten Mg-Mangel beobachteten Phänomene unterdrücken.

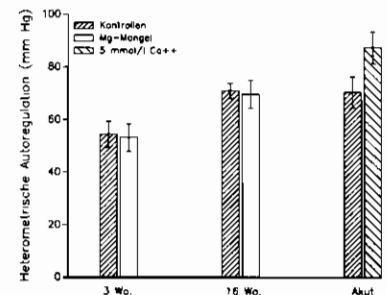
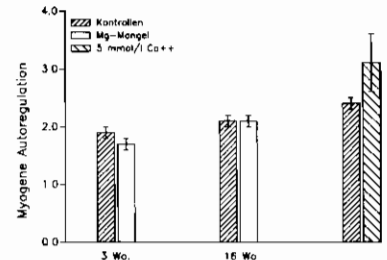


Abb. 11: Myogene Autoregulation der Koronargefäße (oben) und heterometrische Autoregulation des Myokards (unten) bei Ratten nach 3- bzw. 16wöchiger Mg-Mangelernährung (Mittelwerte  $\pm$  S.E.M.). Zum Nachweis der Funktionsfähigkeit der beiden Tests wurde der Ca-Gehalt des Perfusats akut von 2,5 auf 5,0 mmol/l erhöht. Während die Mg-Mangelernährung mit Reduktion des Mg-Gehaltes keinen signifikanten Einfluß auf die beiden Parameter ausübte, war nach Steigerung des Ca-Gehaltes eine 33%ige bzw. 24%ige Zunahme zu beobachten.

## Literatur

- Arnold, G., F. Kosche, E. Miessner, A. Neitzert, W. Lochner: The importance of the perfusion pressure in the coronary arteries for the contractility and oxygen consumption of the heart. *Pflügers Arch.* **299** (1968) 339–356.
- Bajusz, E.: The terminal electrolyte-shift mechanism in heart muscle; its significance in the pathogenesis and prevention of necrotizing cardiomyopathies. In: E. Bajusz (Ed.) *Electrolytes and cardiovascular diseases*. Vol. 1. S. Karger, Basel, New York 1965, pp. 274–322.
- Bass, P., I. Mazurkiewicz, K. I. Melville: Effects of magnesium on coronary flow and heart action and its influence on the responses to adrenaline and noradrenaline. *Arch. int. pharmacodyn.* **107** (1958) 9–22.
- Browne, S. E.: Magnesium sulphate in the treatment of angina. *Lancet* (1961) 1313–1315.
- Browne, S. E.: Magnesium for atherosclerosis. *Br. Med. J.* **2** (1964) 629–630.
- Burch, G., E. T. D. Giles: The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Am. Heart J.* **94** (1977) 649–657.

# Reaktivität von Myokard und Koronargefäßen auf schnelle Dehnungsreize nach akutem und chronischem Magnesium-Mangel

- Busmann, Just* (Hrsg.): Vasoaktive Substanzen bei Herzinsuffizienz. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1986, S. 145–153.
- Charbon, G. A.*: Effects of magnesium on central hemodynamics and peripheral circulation. *Magnesium-Bulletin* 8 (1986) 230–236.
- Chipperfield, B., J. R. Chipperfield*: Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 95 (1978) 732–737.
- Döring, H. J.*: Relationship between myocardial contractility and myogenic autoregulation of coronary vessels determined in isolated perfused hearts under various cardiovascular drugs. *J. Mol. Cell* 16 Suppl. 3 (1984) 22.
- Döring, H. J.*: Experimental perturbation in the myogenic and metabolic autoregulation of coronary blood flow. In: C. Goecke (Ed.): Actual standing in EPH-gestosis. Elsevier Science Publishers B. V. 1985, S. 87–93.
- Döring, H. J.*: Simultane Erfassung der Relation zwischen Myokardkontraktivität und myogener Autoregulation der Koronargefäße sowie Na- oder Ca-antagonistischer Wirkungen am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen.
- Elek, S. R., L. N. Katz*: Further observations on the action of drugs on coronary vessel caliber. Paredrine, angiotonin, renin, quinidine, insulin, coramine, magnesium sulphate, morphine, acid and alkali. *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.* 75 (1942) 178–182.
- Fröbe, U.*: Generierung von Stimuli mit dem Computer. 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik. Biomeßtechnik-Verlag, March 1988, S. 33–42.
- Gregg, D., E. R. E. Shipley*: Augmentation of left coronary inflow with elevation of left ventricular pressure and observations on the mechanism for increased coronary inflow with increased cardiac load. *Am. J. Physiol.* 142 (1944) 44–51.
- Ising, H., H.-J. Merker, Th. Guenther, H. Gelderblom, M. Oezel*: Increase of collagen in the rat heart induced by noise. *Environmental International*, 2 (1979) 95–105.
- Karppanen, H., P. J. Neuvonen*: Ischaemic heart-disease and soil magnesium in Finland. *Lancet* (1973) 1390.
- Kruse, H. D., E. R. Orent, E. V. McCollum*: Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. *J. Biol. Chem.* 96 (1932) 519–539.
- Maxwell, G. M., R. B. Elliott, R. H. Burnell*: Effects of hypermagnesemia on general and coronary hemodynamics of the dog. *Am. J. Physiol.* 208 (1965) 158–161.
- Morton, B. C., F. M. Smith, R. C. Nair, T. G. McKibbin, W. J. Poznanski*: The clinical effects of magnesium sulphate treatment in acute myocardial infarction. *Magnesium-Bulletin* 6 (1984 a) 133–136.
- Morton, B. C., R. C. Nair, F. M. Smith, T. G. McKibbin, W. J. Poznanski*: Magnesium therapy in acute myocardial infarction — a double-blind study. *Magnesium* 3 (1984 b) 346–352.
- Mroczek, W. J., W. R. Lee, M. E. Davidov*: Effect of magnesium sulfate on cardiovascular hemodynamics. *Angiology* 28 (1977) 720–724.
- Nemesanszky, E., G. Pavlik, I. Szelenyi*: Experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Hämodynamik der Arteria coronaria und der Arteria femoralis durch Magnesium-Orotat-Glycinat. *Arzneimittelforsch.* 21 (1971) 791–794.
- Sarnoff, S. J., J. H. Mitchell, J. P. Gilmore, J. P. Remensnyder*: Homeometric autoregulation in the heart. *Circ. Res.* 8 (1960) 1077–1091.
- Schlicht, I., H. J. Döring*: Computer-gestützte, automatische Refraktärzeitmessung am isoliert perfundierten Meerschweinchen-Herzen. 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik. Biomeßtechnik-Verlag, March 1988, S. 259–270.
- Seelig, M. S., H. A. Heggveit*: Magnesium interrelationships in ischemic heart disease: a review. *Am. J. Clin. Nutrition* 27 (1974) 59–79.
- Selye, H.*: The chemical prevention of cardiac necroses. The Ronald Press Co, New York 1958.
- Stanbury, J. B., A. Farah*: Effects of magnesium ion on the heart and on its response to digoxin. *J. Pharmacol. exper. Therap.* 100 (1950) 445–453.
- Syllm-Rapoport, I.*: Experimenteller Magnesiummangel beim Hund. *Klin. Wschr.* 36 (1958) 140–141.

Der Autor: Prof. Dr. J. Döring, Physiologisches Institut der Universität, Hermann-Herder-Str. 7, D-7800 Freiburg