

- structural alterations in potassium depleted rats. *J. Exp. Med.* **106** (1957) 563—574.
- [56] *Elin, R. J.*: Erythrocyte survival in magnesium deficient rats. *Proc. soc. Exp. Biol. Med.* **142** (1973) 1159—1161.
- [57] *Seelig, M. S.*: Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease. Cardiovascular, Skeletal and Renal Diseases. Ed.: *L. V. Avioli*, Publ. Plenum Publishing Corp., New York, 1980, pp. 219—252.
- [58] *Hellebusch, A. A., Salama, F., Eadie, E.*: The use of mannitol to reduce the nephrotoxicity of amphotericin B. *Surg. Gynec. Obstet.* **134** (1972) 241—243.
- [59] *Olivero, J., Lozano-Mendez, J., Chavary, E. M., Eknayan, G. and Suki, W. N.*: Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol. *Brit. Med. J.* **1** (1975) 550—551.
- [60] *Rosch, J. M., Pazin, G. J. and Fireman, P.*: Reduction of amphotericin B nephrotoxicity with mannitol. *JAMA* **235** (1976) 1995—1996.
- [61] —: Mannitol and amphotericin B. *JAMA* **237** (1977) 27.
- [62] *Wesson, L. G.*: Magnesium, calcium and phosphate excretion during osmotic diuresis in the dog. *J. Lab. Clin. Med.* **60** (1962) 422—432.
- [63] *Parfitt, A. M.*: The acute effects of Mersalyl, chlorothiazide and mannitol on the renal excretion of calcium and other ions in man. *Clin. Sci.* **36** (1969) 267—282.
- [64] *Heller, B. I., Hammarsten, J. F. and Stutzman, F. L.*: Concerning the effects of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion, and clearance of magnesium. *J. Clin. Investig.* **32** (1953) 858—861.
- [65] *Kelly, H. G., Cross, H. C., Turton, M. and Hatcher, D.*: Renal and cardiovascular effects induced by intravenous infusion of magnesium sulphate. *Canad. Med. Assoc. J.* **82** (1960) 866—871.
- [66] *Liras, P. and Lampen, J. O.*: Protection by K⁺ and Mg⁺⁺ of growth and macromolecular synthesis in candidin-treated yeast. *Biochim. Biophys. Acta.* **374** (1974) 159—163.
- [67] *Kerridge, D., Koh, T. Y., Marriott, M. S. and Gale, E. F.*: The production and properties of protoplasts from the dimorphic yeast *Candida albicans*. In: *Microbial and Plant Protoplasts*. Eds.: *Peberdy, J. F., Rose, J. F., Rogers, A. H. and Cocking, E. C.* Academic Press, New York 1976, p. 23.

(Address of the author: Mildred S. Seelig, M. D., Department of Medicine, Goldwater Memorial Hospital New York, University Medical Center, New York, Roosevelt Island, New York, 10044, USA)

Die Wechselwirkung von Magnesium und Fluorid unter Berücksichtigung der Wirkung auf den Knochen

Von *G. Anders, Sh. Tachibana, H. Schlebusch* und *K. J. Münzenberg*

Zusammenfassung

An 36 Kaninchen wurden die Wirkung von Magnesium-L-glutamat und/oder Natrium-Fluorid auf den Knochen und verschiedene blutchemische Werte untersucht.

Dabei fanden wir:

1. Der Serum-Magnesium-Spiegel wird durch parenterale Magnesiumgaben signifikant gesteigert. Unter Natrium-Fluorid-Zufuhr kommt es nicht zu einer Erhöhung der Serum-Magnesium-Werte.
2. Nach hohen parenteralen Gaben von Magnesium-L-glutamat fallen die Serum-Calcium-Werte signifikant, ebenso wie nach hoher Fluoridbelastung. Werden Magnesium und Fluorid zusammen verabreicht, verstärken sich die beiden Behandlungsfaktoren im Hinblick auf den Calciumeffekt nicht.
3. Serum-Phosphat und alkalische Phosphatase werden nicht durch Magnesium-L-glutamat beeinflusst.
4. Unter Fluoridgabe steigt die alkalische Serumphosphatase an, während das Serum-Phosphat gleich bleibt.
5. Hohe parenterale Gaben von Magnesium-L-glutamat führen nicht zu einer röntgenologisch sichtbaren Osteoporose und auch nicht zu einer Veränderung der chemischen Bestandteile der anorganischen Knochenanteile.
6. Nach Fluorid-Gaben kommt es zu einer geringfügigen Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Knochenasche.

In der Arbeit werden Material und Methoden genau beschrieben.

Die eigenen Ergebnisse werden mit in der Literatur mitgeteilten verglichen. Übereinstimmungen und Abweichungen mit anderen Autoren werden diskutiert.

Summary

The effect of magnesium-L-glutamine and/or sodium-fluoride on the bones and on various blood-chemical-levels was examined on 36 rabbits. It was observed that:

1. The Magnesium-level in serum was significantly increased through a parenteral Magnesium application. Under sodium-fluoride application, an increase in serum-magnesium-level was not observed.
2. After increased parenteral application of magnesium-L-glutamine, the fall in serum-calcium-level was significant and this was also the case after increased sodium-fluoride application. A simultaneous application of magnesium-L-glutamine and sodium-fluoride had no further calcium-depressing effect.
3. Serum-phosphate and alkaline phosphatase were not influenced by magnesium-L-glutamine application.
4. A Sodium application increases the alkaline serum-phosphatase level while the serum-phosphate-level remains unaffected.
5. Increased parenteral application of magnesium-L-glutamine does not lead to any X-ray discernable osteoporosis or to a change in the chemical composition of the inorganic bone-components.

6. After a sodium-fluoride application a very minor change in the chemical composition of bone-ash was observed. In this treatise the materials and methods have been accurately described. Our own results have been compared with those of authors mentioned herein. Agreement or disagreement with these authors have also been discussed.

Résumé

Après avoir fait des expériences avec du Mg-L-Glutamat et/ou Na-Fluorure sur les os de 36 lapins, on a examiné leur sang et constaté que:

1. Le niveau de Mg dans le sérum de sang monte d'une façon significative après avoir donné des doses par voie parentérale. En donnant du Na-Fluorure, le magnésium dans le sérum ne monte pas.
2. Après de hautes doses parentérales de Mg-L-Glutamat le Ca dans le sérum tombe d'une façon extraordinaire, du même après une forte dose de Fluorure. Si on donne le Magnésium et le Fluorure ensemble, les conséquences sur le Ca sont nulles.
3. Sérum-Phosphate et la Phosphatase-alkaline ne sont pas influencés par le Mg-L-Glutamat.
4. Sous l'administration de Fluorure, la Phosphatase-alkaline dans le sérum monte, pendant que le Phosphate sérum reste inchangé.
5. Des hautes doses parentérales de Mg-L-Glutamat n'arrivent pas à montrer sous les rayons X une Osteoporose visible et non plus un changement chimique des parties de l'os non-organique.
6. Après avoir donné du Fluorure la consistance chimique des poussières de l'os changent un peu.

Dans le travail, le matériel et les méthodes employés sont décrits d'une façon exacte.

Les résultats trouvés sont comparés à ceux qu'on trouve dans la littérature.

Des accords et des différences avec d'autres auteurs seront discutés.

* * *

1. Einleitung

Seit 5½ Jahren setzen wir bei der Therapie der Altersosteoporose Magnesium zusätzlich zur Natriumfluoridbehandlung mit ein. In seltenen Fällen haben wir diese Therapie auch jüngeren Patienten verordnet.

Nach heutigen Erkenntnissen ist Fluor die einzige Substanz, die beständig zur Bildung neuen Knochengewebes anregt. Als unerwünschte Nebenwirkung der Natrium-Fluorid-Therapie werden des öfteren schwere Schmerzzustände im Bereich der Gelenke beobachtet, wobei vor allem Sprung- und Kniegelenke betroffen sind. Diese Gelenkschmerzen, die in der Regel mit Weichteilschwellungen einhergehen, konnten wir durch die Verabreichung von Magnesium verhindern.

Da wir bereits früher über diese Kombinations-therapie und unsere Vorstellungen ihres Wirkungsmechanismus berichtet haben (Anders, Münzenberg, Menge, 1979), soll jetzt nicht näher darauf eingegangen werden.

Zu unseren jetzigen Versuchen veranlaßte uns eine Mitteilung von Münzenberg und Teschner (1978) die nach Magnesium-Belastungen junger Kaninchen Osteoporose — ähnliche Bilder gesehen hatten. Wir stellten uns hierbei die Frage, ob Magnesium nach diesen Beobachtungen bei der Behandlung der Osteoporose weitergegeben werden dürfe oder ob die zusätzliche Magnesium-Therapie unterbleiben müsse. Aus diesem Grunde sollten in den Versuchen die Wirkung von Magnesium auf verschiedene blutchemische Werte, die Wechselwirkung von Magnesium und Fluorid sowie die Auswirkung beider Substanzen auf den Knochen untersucht werden.

2. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten 36 Kaninchen einer Mischrasse, die zu Beginn des Versuchs 3 Monate alt waren. Es wurden 4 Gruppen gebildet.

Gruppe 1: umfaßte 9 Tiere und diente als Kontroll-Kollektiv. Ein Kaninchen verstarb während der Beobachtungszeit.

Gruppe 2: erhielt 10 bzw. 16 Wochen lang täglich (mit Ausnahme von Sonntag) 1 ml Magnesium-L-glutamat (entsprechend 7,7 mg MG = 0,63 mval)/kg Körpergewicht intramuskulär injiziert.

Zu dieser Gruppe gehörten 10 Tiere, von denen 2 bis Ende des Versuchs starben.

4 Tiere der Gruppe wurden nach 10 Wochen, die übrigen 4 nach 16 Wochen getötet.

Gruppe 3: erhielt 10 bzw. 16 Wochen lang täglich (mit Ausnahme von Sonntag) 1 ml Magnesium-L-glutamat/kg Körpergewicht intramuskulär und zusätzlich Natriumfluorid durch eine Sonde oral und zwar in den ersten 4 Wochen 5 mg und in den nächsten 6 Wochen 10 mg täglich. Nach 10 Wochen wurden 4 der Kaninchen getötet, die restlichen bekamen zusätzlich zum Magnesium 20 mg Natriumfluorid täglich.

2 Tiere verstarben während der Beobachtungs- und Behandlungszeit.

Gruppe 4: enthielt 6 Tiere. Ihnen wurde nur Natriumfluorid durch eine Sonde zugeführt und zwar 6½ Wochen lang täglich 20 mg.

Während der Beobachtungs- und Behandlungszeit wurde den Tieren Blut aus einer Ohrvene zur Bestimmung von Magnesium, Calcium, Phosphat und alkalischer Phosphatase entnommen. Die Bestimmung erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie.

Nach der Tötung der Kaninchen wurden Ober- und Unterschenkelknochen sowie der erste Lendenwirbel für verschiedene Untersuchungen präpariert.

Von den entnommenen Knochen wurden Röntgen-Vergrößerungsaufnahmen angefertigt. Diese wurden an einem speziellen Mikrofocuser-Gerät (Mikrofocuser-System MAG II der Firma Pfizer) erstellt. Entsprechend den Abbildungseigenschaften des genannten Röntgengerätes wurde ein Vergrößerungsfaktor $m=2$ gewählt. Die Abbildung erfolgte auf folienlosem Bildträger (Kodak Defimix Medical). Nach heutigen Vorstellungen ist dieses röntgenologische Aufnahmesystem am ehesten geeignet, frühzeitig osteoporotische oder osteomalatische Veränderungen an kleinen Röhrenknochen zu diagnostizieren.

Zusätzlich wurde eine chemische Analyse eines Femurknochens von jedem Kaninchen vorgenommen. Die gefundenen Werte wurden auf Feucht-, Trocken- und Asche-Gewicht bezogen. Da uns schließlich über Gehalt und Relation der einzelnen Substanzen zueinander nur im veraschten Knochen eine sichere Aussage möglich schien, soll nur im Hinblick auf die Knochenasche Mitteilung gemacht werden.

Die Bestimmung wurde wie folgt vorgenommen:

Material: Femurknochen von Kaninchen werden 3 Tage bei 110 Grad C getrocknet und anschließend gewogen.

Veraschung: Die Knochen werden zerkleinert, in einen Nickeltiegel gegeben und gewogen. Nach 6stündiger Veraschung im Muffelofen bei + 850 Grad C wird der Tiegel gewogen. Daraus berechnet sich das Gewicht des veraschten Knochens.

Auflösung: Zur veraschten Probe wird 10 ml einer 65%igen HNO_3 gegeben; die Flüssigkeit wird in ein Becherglas umgefüllt und bis zum vollständigen Auflösen der Probe erhitzt. Die klare Lösung wird in einen 1-Liter-Kolben überführt und der Kolben wird mit dest. H_2O aufgefüllt. Der pH-Wert der Probe liegt zwischen 1 und 2.

Magnesium-Bestimmung: Die Probe wird 1 : 100 mit 0,5 % Lanthanchlorid-Lösung verdünnt. Messung der Absorption gegen die Verdünnungslösung bei 285,2 nm im Atomabsorptionsspektrometer Varian 1200 unter Verwendung einer Acetylen-Luft-Flamme.

Eichung des Gerätes mit wäbrigem Standard. Das Ergebnis wurde aus dem Mittelwert einer 4fach Bestimmung berechnet.

Für die Präzision der Bestimmung gilt ein Variationskoeffizient $V\% = 1,1\%$.

Die Richtigkeit wurde mit 3 verschiedenen Kontrollseren überprüft.

Calcium-Bestimmung: Die Probe wird in 2 Stufen 1 : 200 mit 0,4 % Lanthanchloridlösung verdünnt. Messung der Absorption gegen die Verdünnungslösung bei 422,7 nm im Atomabsorptionsspektrometer IL 751 unter Verwendung einer Acetylen-Luft-Flamme. Eichung des Gerätes mit wäbrigem Standard.

Das Ergebnis wurde aus dem Mittelwert einer 10fach-Bestimmung berechnet.

Für die Präzision der Methode gilt ein Variationskoeffizient von $V\% = 0,8\%$. Die Richtigkeit wurde mit 3 verschiedenen Kontrollseren überprüft.

Phosphat-Bestimmung: Mit Boehringer-Test Methode Molybdat/Vanadat-Reaktion.

3. Ergebnisse

Nach den hohen parenteralen Magnesium-Gaben kam es zu einer signifikanten Steigerung des Serum-Magnesium-Spiegels. Durch Fluorid wurden die Magnesium-Werte nicht beeinträchtigt und es erfolgte auch keine Wechselwirkung zwischen Magnesium- und Fluorid-Behandlung. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe einer zweifachen Varianz-Analyse (Abb. 1).

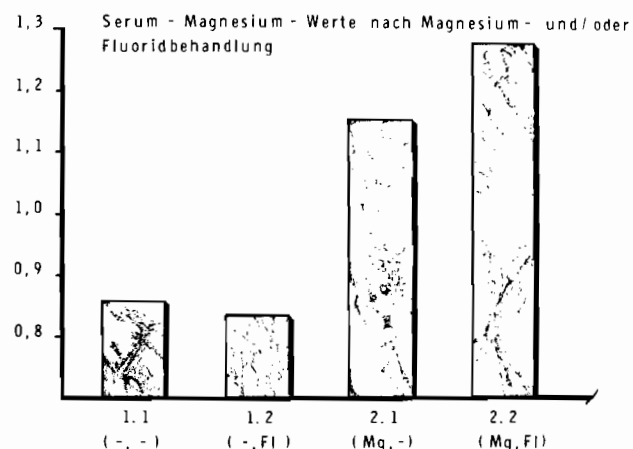


Abb. 1: Serum-Magnesium-Spiegel nach Magnesium- und/oder Fluoridbehandlung. Kontrollgruppe: (-, -). Die Tiere dieser Gruppe erhielten weder Magnesium noch Fluorid. Fluoridgruppe: (-, Fl), Magnesiumgruppe: (Mg, -). Kombinierte Gruppe: (Mg, Fl). Diese Tiere erhielten Magnesium und Fluorid. Die „Säulenhöhe“ gibt den Mittelwert des Serum-magnesium-Spiegels in mmol/l an.

Die Serum-Calcium-Werte fielen nach Magnesiuminjektionen signifikant. Ebenso kam es nach Fluoridbehandlung zu einem signifikanten Abfall des Serum-Calciums. Hingegen führte bei den beiden mit Fluorid behandelten Gruppen die zusätzliche Magnesium-Therapie nicht zu einer weiteren Absenkung des Calcium-Wertes und auch nicht bei den beiden mit Magnesium behandelten Gruppen die zusätzliche Fluoridgabe (Abb. 2).

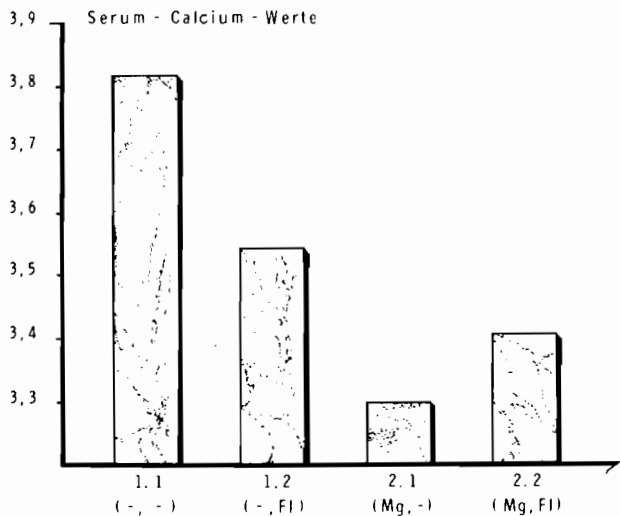


Abb. 2: Serum-Calcium-Werte nach Magnesium und/oder Fluoridbehandlung. Die Gruppeneinteilung entspricht der Abb. 1. Die „Säulenhöhe“ gibt den Mittelwert des Serum-Calcium-Spiegels in mmol/l an.

Im Gegensatz zu Magnesium- und Calcium-Werten wurden Phosphat und das Calcium-Phosphat-Produkt, das für Calcifikationsvorgänge im Organismus von großer Bedeutung ist, weder durch Magnesium noch durch Fluorid signifikant beeinflusst. Es ergeben sich hier auch keine Wechselwirkungen.

Ebenso trat keine Einwirkung von Magnesium auf die alkalische Phosphatase ein. Dieser Befund erscheint uns wichtig, da er keine Blockierung der Osteoblasten durch Magnesium zeigt.

Unter Fluorid kam es zu einer Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase um 20%. Das geforderte Signifikanz-Niveau von 5% wurde hierbei nicht erreicht. Die Steigerung der alkalischen Phosphatase unter Natriumfluorid stimmt jedoch mit den in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen überein. Ihre Erklärung findet sie in einer Aktivitätssteigerung der Osteoblasten.

Die Röntgen-Vergrößerungsaufnahmen der Kaninchenknochen wurden verschiedenen Untersuchern zur Auswertung vorgelegt, um auf diese

Weise ein objektiveres Bild zu erhalten. Es wurden besonders die Struktur der Spongiosa und die Dicke der Corticalis beachtet. Alle Untersucher legten sich eindeutig dahingehend fest, daß kein Unterschied im knöchernen Aufbau bei den 4 Versuchsgruppen bestehe. Hierzu muß natürlich einschränkend gesagt werden, daß geringfügige knöcherne Umbauvorgänge röntgenologisch nicht erfaßt werden können.

Bei der Bestimmung von Magnesium, Calcium und Phosphat sowie der Berechnung des Calcium-Phosphat-Produktes in der Knochenasche der vier Versuchsgruppen fanden sich keine wesentlichen Unterschiede. Obwohl die Mittelwerte von Phosphat bei der Fluoridgruppe höher und bei der Magnesium- und der kombinierten Gruppe niedriger liegen als bei der Kontrollgruppe, ergeben sich bei der zweifachen Varianz-Analyse keine Signifikanzen. Dasselbe trifft für das Calcium-Phosphat-Produkt zu.

Calcium - Phosphat - Quotient (Knochenasche)

Gruppe	\bar{x}	s	n
1.1 (-, -)	1,58	$\pm 0,04$	7
1.2 (-, Fl)	1,49	$\pm 0,02$	5
2.1 (Mg, -)	1,56	$\pm 0,06$	8
2.2 (Mg, Fl)	1,60	$\pm 0,04$	7

Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichung des Calcium-Phosphat-Quotienten in der Knochenasche von Kaninchen-überschenkelknochen nach Magnesium- und/oder Fluoridbehandlung. Die Gruppenbezeichnung entspricht wiederum derjenigen von Abbildung 1.

Bildet man einen Calcium-Phosphat-Quotienten und errechnet hierfür Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen nach der zweifachen Varianz-Analyse, so findet man eine signifikante Wechselwirkung zwischen Magnesium und Fluorid. Die Betrachtung der Mittelwerte läßt erkennen, daß in Abwesenheit von Magnesium Fluorid zu einer Erniedrigung des Ca/P-Quotienten führt, während in Anwesenheit von Magnesium sogar eine geringfügige Steigerung des Ca/P-Quotienten gegenüber der Kontrollgruppe eintritt.

Ähnlich verhält es sich, wenn man das Calcium-Magnesium-Produkt bildet und dieses Produkt durch den Phosphat-Wert dividiert. Der (Ca + Mg)/P-Quotient zeigt nach der zweifachen Varianz-Analyse wiederum eine signifikante Wech-

selwirkung zwischen Magnesium und Fluorid. In Abwesenheit von Magnesium führt Fluorid zu einer Erniedrigung des Quotienten, während es bei gleichzeitiger Gabe von Magnesium und Fluorid zu einer geringen Steigerung dieses Quotienten — im Vergleich zur Kontrollgruppe — kommt.

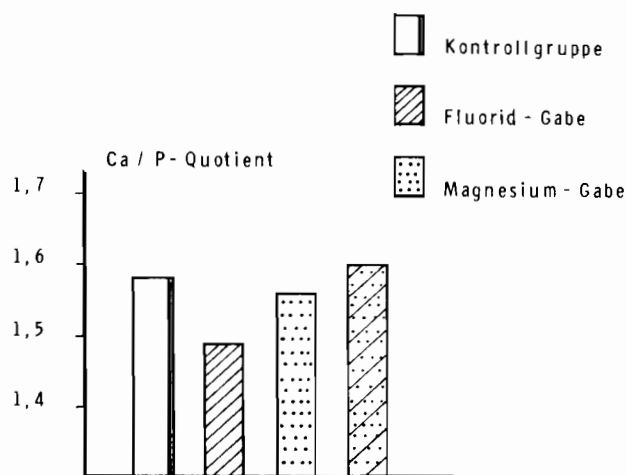


Abb. 4: Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des Ca/P-Quotienten in graphischer Darstellung.

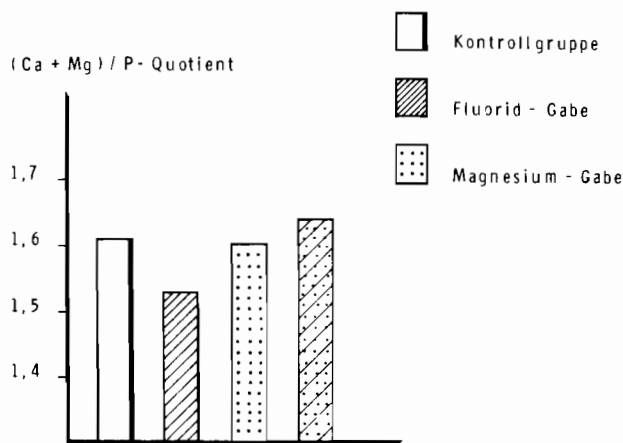


Abb. 5: Graphische Darstellung des (Ca + Mg)/P-Quotienten. Hierbei wurde das Calcium-Magnesium-Produkt der Knochenasche gebildet und dieses Produkt durch den Phosphat-Wert dividiert. Es findet sich kein wesentlicher Unterschied zur Abb. 4.

4. Diskussion

Versucht man eine Einordnung und Erklärung der von uns gefundenen Ergebnisse, so ist dies nicht ohne eine Einbeziehung des Hormonsystems möglich.

Mac Intyre, Boss und Troughton (1963) fanden, daß Magnesium ebenso wie Calcium in einer Art Rückkoppelungsmechanismus auf die Nebenschilddrüse wirkt. Ein Anstieg des Magnesium-

Spiegels im Serum hemmt die Sekretion von Parathormon, ein Absinken stimuliert sie. Zu ähnlichen Auffassungen gelangten nach entsprechenden Versuchen Gitelmann und Mitarb. (1968), Nielsen (1970), Vaughan (1970) und De Luca (1976).

Wie allgemein bekannt ist, mobilisiert Parathormon Calcium aus dem Skelett, steigert die tubuläre Calcium-Rückresorption in der Niere und fördert die Calcium-Absorption aus dem Darm, wobei die Steigerung der Calciumresorption im Darm neuerdings auf die Parathormon-induzierte Stimulierung der 1,25-Hydroxycholecalciferol-Synthese zurückgeführt wird (Günther, 1977).

Bei Hemmung der Parathyroidea muß es demnach zu einem Absinken des Calcium-Spiegels kommen, was sekundär zu einer Anregung der Nebenschilddrüsen führt, so daß sich die Serum-Spiegel nach einer gewissen Zeit wieder einregulieren.

Was die Wirkung des Fluorids auf den Calcium-Wert angeht, so ist aus der Toxikologie bekannt, daß hohe orale Gaben von Fluorverbindungen zu Hypocalcämien führen. In der Zelle scheint Fluor Permeabilität, Ionen-Wanderung und membrangebundene Enzyme (ATPase) zu beeinflussen (Cimasoni, 1970). Im Bereich des Knochens bilden sich unter Natriumfluorid durch Aktivierung der Osteoblasten neue osteoide Säume, die später mineralisiert und in reguläres Knochengewebe umgewandelt werden. Als Ausdruck des vermehrten Knochenaufbaues steigt die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase an (Schenk und Mitarb., 1970; Dambacher und Mitarb., 1977).

Ein Absinken des Calciums im Blut wäre demnach nach Magnesium und auch nach Fluoridzufuhr erklärbar. Andererseits sahen wir aber, daß bei den beiden mit Fluorid behandelten Gruppen die zusätzliche Magnesium-Therapie und bei den beiden mit Magnesium behandelten Gruppen die zusätzliche Fluorid-Gabe keine weitere Absenkung des Serum-Calciums bewirkte. Dies könnte seine Erklärung darin finden, daß der Organismus unter allen Umständen bemüht ist, einen Mindest-Calcium-Spiegel aufrechtzuerhalten.

Wie wir weiter oben mitgeteilt haben, konnten wir bei den von uns angefertigten Röntgen-Vergrößerungs-Aufnahmen osteoporose-ähnliche Veränderungen im Gegensatz zu den Mitteilungen von Münzenberg und Teschner (1978) nicht finden. Das mag daran liegen, daß unsere Kaninchen zu Beginn des Versuchs bereits drei Monate

alt waren, die von *Münzenberg* und *Teschner* erst 19 Tage.

Bei der chemischen Analyse der Oberschenkelknochen zeigte sich, daß durch Magnesium-L-glutamat die anorganische Zusammensetzung des Knochens nicht beeinflußt wurde. Der Gesamtgehalt des einzelnen Knochens an Magnesium, Calcium und Phosphat wurde weder durch Magnesium noch durch Fluorid im Vergleich zur Kontrollgruppe wesentlich verändert.

Lediglich bei Bildung eines Calcium-Phosphat-Quotienten bzw. $(Ca + Mg)/P$ -Quotienten ließen sich für die Fluorid-Gruppe signifikante Abweichungen finden. Danach führt Fluorid zu einer Erniedrigung des Quotienten, der durch eine Erhöhung des Phosphat-Wertes bedingt ist.

Vergleicht man unsere chemischen Knochenanalysen mit denen anderer Autoren, so scheinen sie im ersten Augenblick dazu im Widerspruch zu stehen. *Clarc* und *Bélanger* (1967) sowie *Hunt* (1971) fanden nach höheren Magnesiumzusätzen im Futter einen Anstieg des Calcium- und Magnesium-Gehaltes in der Knochenasche, während der Gehalt an Phosphat fiel. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Aussagen kann eventuell durch die Arbeit von *Reh* und *Classen* (1979) gefunden werden. Diese Autoren stellten eine unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Magnesium-Verbindungen auf Magnesium- und Calcium-Gehalt von Rattenknochen fest. Außerdem lagen Magnesium und Calcium bei ihren Untersuchungen in den einzelnen Teilen des Skeletts unterschiedlich stark konzentriert vor.

Zusammengefaßt kommen wir nach unseren Ergebnissen zu folgenden Aussagen:

1. In unseren Versuchen wird der Serum-Magnesium-Spiegel durch parenterale Magnesiumgabe signifikant gesteigert. Es besteht kein Einfluß der Fluorid-Behandlung auf die Serum-Magnesium-Werte und keine Wechselwirkung zwischen Magnesium- und Fluorid-Behandlung im Hinblick auf den Serum-Magnesium-Spiegel.

2. Nach hohen parenteralen Gaben von Magnesium-L-glutamat fallen die Serum-Calcium-Werte bei den Versuchstieren signifikant. Zu ähnlichen Änderungen führt eine hohe Fluoridbelastung, obwohl der Wirkungsmechanismus sicher verschieden ist. Werden Magnesium und Fluorid zusammen verabreicht, verstärken sich die beiden Behandlungsfaktoren im Hinblick auf den Calciumeffekt nicht.

3. Das Serum-Phosphat wird weder durch Magnesium-L-glutamat noch durch Fluorid signifi-

kant beeinflußt. Es besteht keine Wechselwirkung.

4. Magnesium-L-glutamat beeinträchtigt die Wirksamkeit der Osteoblasten nicht, wie aus der ungestörten Aktivität der alkalischen Phosphatase hervorgeht; unter Fluorid steigt die alkalische Serumphosphatase an, was auf eine vermehrte Aktivität der Osteoblasten zurückzuführen ist.

5. Hohe parenterale Gaben von Magnesium-L-glutamat führen bei Versuchstieren, die älter als 3 Monate sind, nicht zu einer röntgenologisch sichtbaren Osteoporose und auch nicht zu einer Veränderung der chemischen Bestandteile der anorganischen Knochenanteile.

6. Nach Fluorid-Verabreichung kommt es zu einer geringfügigen Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Knochenasche. Während bei der Betrachtung der Magnesium-, Calcium- und Phosphat-Werte für sich (im Vergleich zu einer Kontroll- und Magnesium-Gruppe) keine signifikanten Abweichungen auffallen, sieht man bei Bildung eines Calcium-Phosphat-Quotienten eine Erniedrigung dieses Quotienten nach Fluorid-Gabe. Eine gleichzeitige Gabe von Magnesium führt nicht zu einer weiteren Erniedrigung, sondern im Gegenteil zu einer wenn auch geringen Steigerung im Vergleich zum Kontroll-Kollektiv.

Literatur

- Anders, G., Münzenberg, K. J., Menge, M.*: Die Bedeutung des Magnesiums für die Fluoridbehandlung der Altersosteoporose. *Krankenhausarzt* **52** (1979) H. 5, 432.
- Cimasoni, G.*: Fluoride and enzymes. In: *Fluoride in Medicine*. Ed.: *Vischer, Th. L.* Verlag Hans Huber, Bern — Stuttgart — Wien 1970, 14—26.
- Clark, J., Bélanger, L.*: The effects of alterations in dietary magnesium on calcium, phosphate and skeletal metabolism. *Calcif. Tissue Res.* **1** (1967) 204.
- Dambacher, M. A., Laufenburger, Th., Lämmle, B., Haas, H. G.*: Long term effects of sodium fluoride in osteoporosis. In: *Fluoride and Bone*. Ed.: *Courvoisier, B., Donath, A. and Baud, C. A.*, Verlag Hans Huber, Bern — Stuttgart — Wien 1977, 238—241.
- De Luca, H. F.*: Metabolism of vitamin D: current status. *Am. J. Clin. Nutr.* **29** (1976) 1258.
- Gitelman, H. J., Kukulj, S., Welt, L. G.*: Inhibition of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *Am. J. Physiol.* Vol. **215** (1968) Nr. 2, 483.
- Günther, Th.*: Stoffwechsel und Wirkungen des intrazellulären Magnesiums. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **15** (1977) 433.
- Hunt, B. J.*: Age and magnesium deficiency in the rat with emphasis on bone and muscle magnesium. *Am. J. Physiol.* Vol. **221** (1971) Nr. 6, 1809.
- Mac Intyre, J., Boss, S., Troughton, V. A.*: Parathyroid hormone and magnesium homeostasis. *Nature* **198** (1963) 1058.
- Münzenberg, K. J., Teschner, W.-P.*: Die Wirkung von Magnesium während der Knochenbildung. *Krankenhausarzt* **51** (1978) 499.
- Nielsen, P. S.*: Abolition of magnesium-induced hypocalcaemia by acute thyro-parathyroidectomy in the cat. *Acta Endocrinol.* **64** (1970) 150.

Reh, E., Classen, H.-G.: Veränderte Magnesium-Calcium-Relationen in Knochen von Rattenmüttern und ihren Feten nach oraler Belastung mit verschiedenen Magnesiumverbindungen. *Krankenhausarzt* **52** (1979) 446.

Schenk, R. K., Merz, W. A., Reutter, F. W.: Fluoride in osteoporosis. Quantitative histological studies on bone structure and bone remodelling in serial biopsies of the iliac crest. In:

Fluoride in Medicine. Ed.: *Vischer, Th. L.*, Hans Huber Verlag, Bern — Stuttgart — Wien 1970.

Vaughan, J. M.: The physiology of bone. Oxford University Press. Clarendon Press, Oxford 1970.

(Für die Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard Anders, Orthopädische Universitätsklinik, 5300 Bonn-Venusberg)