

Die Bedeutung des Magnesium für die Zahnentwicklung

1. Mitteilung: Auswirkung einer suboptimalen Mg-Versorgung auf Periodont, Pulpa, Schmelz und Dentin von adulten WISTAR-Ratten

Von M. Kleber, R. Zuhrt¹⁾, R. Fehlinger, K. Hecht, S. Massow, K. Seidel²⁾, J. Schulz³⁾ und H. Klug⁴⁾

Aus der Abteilung Periodontologie der Poliklinik für Konservierende Stomatologie¹⁾, der Nervenklinik²⁾, dem Institut für Biologische und Physiologische Chemie³⁾ und der Hautklinik⁴⁾ des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin

Zusammenfassung

WISTAR-Ratten zeigen nach suboptimaler Mg-Versorgung während der Trächtigkeit und Laktation (0,41 bzw. 0,70 mmol Mg/100 g Futter) pathologische Veränderungen der Odontogenese, der Epithelregeneration und des Subkoriums oraler Gewebe (licht- und elektronenmikroskopisch). Der Kollagengehalt verschiedener Gewebe sinkt unter diesen Mg-Mangelbedingungen im Vergleich zu den Kontrollen bis zu 80%. Die Mg-Mangeltiere zeigten vermehrt freie Kalkausfällungen im Bindegewebe. Die pathologischen Veränderungen weisen auf eine PTH-, Kalzitonin- und Aldosteronwirkung im Mg-Mangel hin.

Summary

Pathological alterations were found in the odontogeny, in the epithelium-regeneration and subcorium or oral tissues (light- and electronmicroscopic) in WISTAR-rats under the conditions of a suboptimal Mg-supply during gestation and lactation (0,41 and 0,70 mmol Mg/100 g food). The collagen-content of various tissues was reduced to 80% compared with controls. Free calcium-precipitations in the connective tissues were found in the Mg-deficient-animals. Possible interactions with parathyroid hormone, calcitonin and aldosterone in the pathogenesis of these pathological changes are discussed.

Résumé

Chez des rattes WISTAR recevant pendant la gestation et la lactation une ration suboptimale de Mg (0,41 et 0,70 mmol de Mg/100 g de régime) s'observent des alterations pathologiques de l'odontogenèse, de la régénération de l'épithélium et du subcorium du tissu oral (en microscopie ordinaire ou électronique). Le contenu en collagène de divers tissus est réduit jusqu'à 80%. Il existe chez les animaux carencés des précipitations de Ca²⁺ dans le tissu conjonctif. Des interactions entre PTH, CT et aldostérone peuvent intervenir dans la pathogène de ces alterations pathologiques.

Die Entwicklung der Zähne von Säugetieren ist ein genetisch determinierter Prozeß, der durch drei wesentliche Vorgänge gekennzeichnet ist:

- biologische Wechselwirkungen zwischen Epithel und Ektomesenchym
- Proliferation sowie Differenzierung von epithelialen, mesektodermalen sowie mesodermalen Zellen

— Mineralisierung des von diesen Zellen synthetisierten und sezernierten organischen Grundgerüsts.

Aus der Literatur ist bekannt, daß extrem starker Mg-Mangel (1/30 [14] bis 1/400 [50] der Norm) bei Nagern sowie anderen Versuchstieren die strukturelle Entwicklung der Zahnhartsubstanzen beeinträchtigt [5, 6, 7, 8, 9, 10, 19, 39]. Dabei werden Verlangsamungen der Bildungsrate des ständig wachsenden Nagerincisivus (19, 40, 41, 45, 46, 63, 69, 75), Verzögerung des Zahnwechsels bei Hunden (11, 39), Schädigungen der Ameloblasten in Form von Quellung, Vakuolisierung, Kernpyknose bis zum Zelltod [5, 6, 41, 43, 75], daraus folgende Strukturanomalien der organischen Matrix sowie mindermineralisierte Schmelzpartien beschrieben [6, 41, 50, 75]. Weiterhin sind Vakuolisierung der Odontoblasten, Bildungsstörungen des Dentins, Hohlraumbildungen im Dentin [7, 10, 11, 39, 41, 57, 73, 75], Degenerationen des pulpalen Bindegewebes in Form der retikulären Atrophie vergesellschaftet mit interstitiellen oder randständigen Kalkausfällungen sowie Gefäßalterationen [7, 10, 11, 39, 41] unter dem Einfluß des extrem starken Mg-Mangels beobachtet worden. Zur möglichen Beeinflussung der periodontalen Gewebe durch einen experimentellen Mg-Mangel existieren nur sehr wenige Berichte.

Zielstellung unserer Untersuchungen war, mit verschiedenen Methoden erstmalig den Einfluß einer suboptimalen Mg-Zufuhr auf die Odontogenese adulter weiblicher Wistar-Ratten sowie ihrer im Mg-Defizit gewachsenen Nachkommenschaft festzustellen.

In der vorliegenden Arbeit wird über den Einfluß der suboptimalen Mg-Zufuhr auf die Odontogenese adulter weiblicher Wistar-Ratten berichtet, in einer weiteren Mitteilung wollen wir zur Beeinflussung der Odontogenese durch einen ontogenetischen Mg-Mangel an neugeborenen

und heranwachsenden Tieren Stellung nehmen. Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir dasjenige Tiermaterial, über welches in dieser Zeitschrift kürzlich in anderem Zusammenhang berichtet worden ist [48, 49].

Material und Methodik

42 adulte weibliche Wistar-Ratten erhielten während der Gestation und anschließenden Laktation Mg-armes Futter mit einem Gehalt von 0,41 bzw. 0,7 mmol Mg/100 g Futter*. 25 gleichaltrige Tiere bekamen die Basisdiät mit einem Zusatz von MgSO₄ (3,29 bzw. 3,58 mmol Mg/100 g Futter), 13 Tiere wurden zusätzlich während der Versuchsdauer mit normaler Pelletkost ernährt (R 19, VEB Mischfutterwerk Berlin-Altglienicke, DDR). Die Dauer der Mg-Mangel- bzw. Kontrollfütterung variierte je Versuchsgruppe vom 4. Tag vor der Anpaarung bis zum Ende der 1. Laktationswoche bzw. insgesamt 7 Wochen. Alle Tiere erhielten Futter, Aqua dest. bzw. Leitungswasser ad libitum. Unmittelbar danach erfolgte die Materialgewinnung durch Dekapitierung in Äthernarkose:

- verschiedene Anteile der Kiefer, des Periodonts sowie der palatinalen Schleimhaut für lichtmikroskopische Untersuchungen
- vestibuläre Gingiva für elektronenoptische Untersuchungen
- Aorta, Herzmuskel, vestibuläre Gingiva, palatinale Mukosa sowie Ligamentum incisivopalatinale zur Bestimmung des Hydroxyprolin-gehaltes.

Histologie

Fixierung im Susa-Gemisch, 4%igem gepufferten Formalin, Bouin-Lösung oder Flemming-Lösung, Paraffineinbettung, Serienschritte in 5 µm, Färbung in Azan, HE oder Safranin-Gentianaviolett-Orange. Knöchernen Anteile und Zahnhartgewebe wurden nach der Fixierung in Trichloressigsäure-Formol-Gemisch oder elektrolytisch entkalkt [22].

Elektronenmikroskopie

Vorfixierung in 2,5%igem Glutaraldehyd, Spülung in Pufferlösung, Nachfixierung in 1%iger Osmiumtetroxydlösung, Dehydratisierung, Einbettung in Vestopal W, Ultradünnschnittkontrastierung mit Uranylazetat und Bleizitrat, Untersuchung bei 60 bis 80 kV.

Hydroxyprolinbestimmung

Trocknung der Gewebeproben bis zur Gewichtskonstanz, Hydrolyse mit 7 n HCl für 3 Stunden bei 130 Grad C, anschließende Neutralisation mit 2,5 n NaOH. Zur Bestimmung des Hydroxyprolins Anwendung der Methode nach

Stegemann [71], Hydroxyprolinwerte mit Faktor 7,46 [54] multipliziert ergibt Schätzwert für den Kollagengehalt des Gewebes.

Ergebnisse

Durch Verfütterung des schwach Mg-armen Futters konnte sowohl bei trächtigen als auch bei nichtträchtigen adulten Wistar-Rattenweibchen eine signifikante Veränderung der Serumelektrolyte provoziert werden: Absinken der Magnesium- und Anstieg der Kalziumkonzentrationen [genaue Daten bei 48, 49]. Trotz der Veränderungen im Mineralstoffwechsel erzeugten die weiblichen Wistar-Ratten Nachkommen, deren Anzahl und Überlebensfähigkeit allerdings gegenüber den Kontrollgruppen reduziert waren. Die Gestation und Laktation rief bei den vollwertig ernährten Ratten eine leichte Erhöhung der Magnesium- und Kalziumkonzentrationen im Serum hervor. Makroskopisch erkennbare Symptome des Mg-Mangels konnten wir nur vereinzelt feststellen, Unterschiede in der Körpermassezunahme der Muttertiere zwischen Mg-Mangelgruppe und Kontrollgruppe waren statistisch nicht absicherbar. Unterschiedliche licht- und elektronenmikroskopische sowie biochemische Befunde zwischen den einzelnen, im Mg-Futtergehalt sich unterscheidenden Mg-Mangelgruppen konnten nicht ermittelt werden.

Lichtmikroskopische Befunde

Am permanent wachsenden Nagerschneidezahn ist es auch am adulten Tier möglich, die Amelogenese zu beurteilen. Wir fanden sowohl im Schmelzepithel als auch in der noch nicht verkalkten Schmelzmatrix unter dem Einfluß des Mg-Mangelregimes massive Destruktionen, die durch Vakuolisierung und Schwellung der Ameloblasten, Kernpyknosen und folgenden Zelltod gekennzeichnet sind. Abgesprengte Reste von minderentwickelten Schmelzbildnern finden sich im umgebenden Bindegewebe, wo polymorphe Schmelzfragmente gebildet werden. Die minderentwickelte, destruierte Schmelzmatrix zeigt eine lückige, aufgetriebene, blumenkohlartige Struktur mit Verdrängungserscheinungen an den umgebenden Geweben (Abb. 1a u. b). Das unter der Schmelzmatrix gelegene Dentin kann in der Struktur erhalten, oder bei ausgeprägteren Schädigungen gleichfalls völlig zerstört sein. Es fällt auf, daß die schweren Zerstörungen des Schmelzepithels und der Schmelzmatrix von völlig regelmäßigen, nicht beeinträchtigten Strukturen begrenzt sind.

* Futterzusammensetzung, Dauer der speziellen Fütterung, Gruppeneinteilung, Serumelektrolyte unter dem Mg-Mangelregime, Körpermassen sind bei Massow u. a. [48, 49] veröffentlicht.

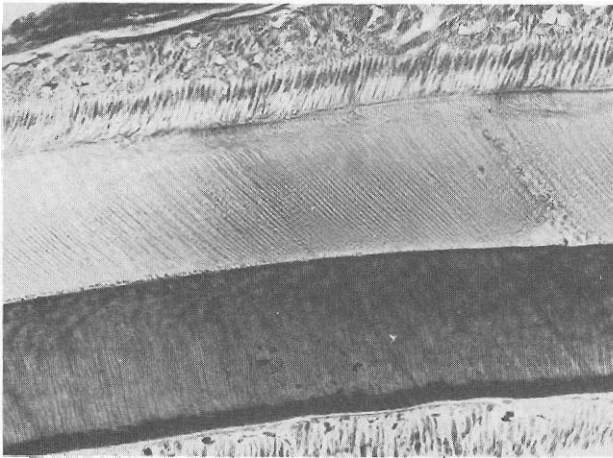


Abb. 1a: Unterer Schneidezahn einer adulten weiblichen Wistar-Ratte der Kontrollgruppe I. Palisadenartige Aufreihung der sekretorischen Ameloblasten, regelrecht strukturierte Schmelzmatrix, Dentin- und Prädentinschicht sowie Odontoblastenreihe mit Kapillaranschnitten. Azan, Verg.: 218 \times .

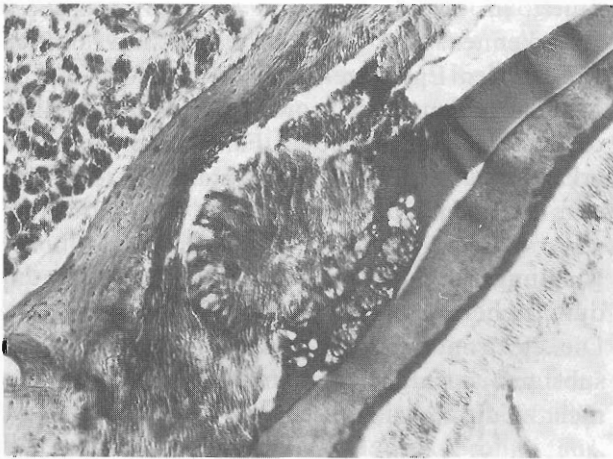


Abb. 1b: Lokalisierte Destruktion der Schmelzmatrix und Verlust der Ameloblasten am oberen Schneidezahn eines adulten Mg-Mangeltieres. Azan, Verg.: 109 \times .

Sowohl im Pulpa-Dentin-System der Nagezähne als auch der Molaren sind die Folgen des Mg-Mangels deutlich sichtbar: Vakuolisierung, Kernpyknose und völliger Verlust der Odontoblasten, Thrombosierung oder Verkalkung der Pulpagesäße, randständige oder freie Kalkausfällungen sowie überschießende Dentinbildung mit einer Verbreiterung der Prädentinschicht, typische Streifenbildung im Dentin vor allem in den Incisivi, Bildung irregulären Dentins, Vermehrung der Osteodentinbildung, Erweiterung der Dentinkanälchen, Vakuolisierung der Odontoblastenfortsätze, Gefäßinsprossung ins Dentin, Diskontinuitäten der Färbung des entmineralisierten Dentins, was auf Störungen in der Mineraleinlagerung schließen läßt. Besonders auffällig sind die Bildung von Osteodentinkörpern, die unter Verdrängungserscheinungen in das neue-

gebildete Dentin eingelagert werden, sowie unterschiedliche Arten der freien Kalkausfällungen in der Pulpa dentis (Abb. 1c).

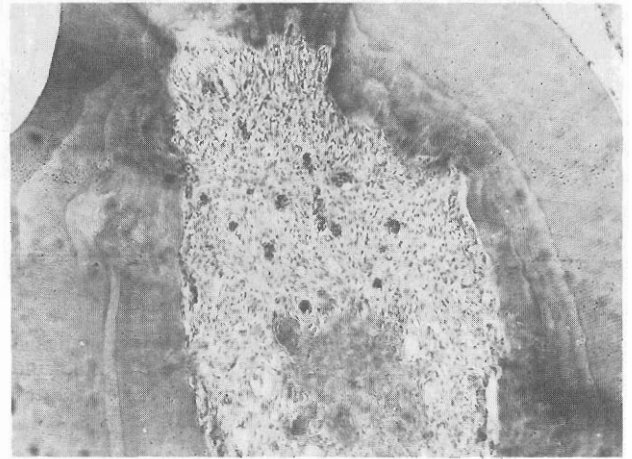


Abb. 1c: Zentrale, unscharf begrenzte, durch Faserverkalkung entstandene Hartgewebsbildung im unteren Schneidezahn eines adulten weiblichen Mg-Mangeltieres. Im peripheren Dentinanteil sind die regelrechten, im pulpanahen Dentinanteil die durch den Mg-Mangel bedingten verbreiterten Anbauzonen mit Unregelmäßigkeiten der Dentinstruktur zu erkennen. Vakuolige Degeneration der Odontoblasten. HE, Verg.: 109 \times .

An der Gingiva sowie der palatinalen Schleimhaut sind im Mg-Mangel generelle Hyperplasien des Epithels (Verbreiterung des Stratum corneum, Proliferation ins subepitheliale Bindegewebe) mit einer Steigerung der Mitoserate zu beobachten. Die Basalzellen sind häufig vakuoliert, die Interzellularräume erweitert. Das in die Tiefe proliferierende Verbindungsepithel ist mit zahlreichen Leukozyten und Rundzellen infiltriert. Im Subkorium manifestieren sich unter der suboptimalen Mg-Versorgung ein massiver Strukturverlust der Kollagenfasern, Ödembildungen sowie freie Faserverkalkungen (Abb. 2a u. b). Ähnliche Veränderungen finden wir im periodontalen Ligament, wobei typische Strukturen der Kollagenfasern völlig verschwinden können. Im hyperplastischen zellhaltigen Faserzement der Rattenmolaren fallen Mineralisationsstörungen sowie Resorptionslakunen auf. Der Alveolarknochen zeigt einerseits lokalisiert das Bild einer Fibroosteoklasie sowie andererseits die Zunahme von Knochenanbaulinien, so daß das Bild stark beschleunigter An- und Abbauprozesse mit Ersatz des Knochengewebes durch fibröses Bindegewebe entsteht. Diese Befunde lassen auf eine zusätzliche, durch die Veränderung der Elektrolytsituation hervorgerufene Hormonwirkung schließen.

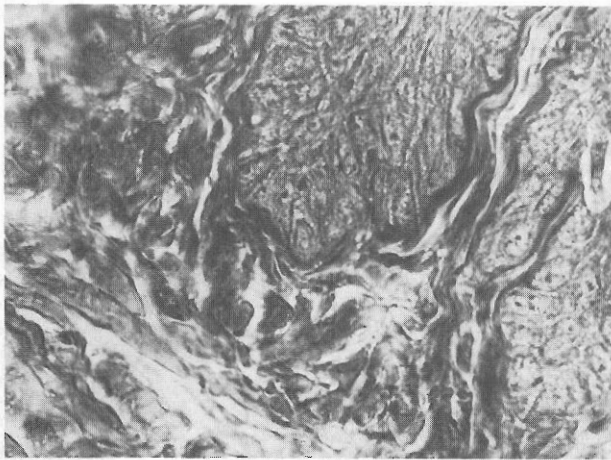


Abb. 2a: Palatinale Schleimhaut einer adulten weiblichen Wistar-Ratte aus der Kontrollgruppe I. Stratum basale und Subkorium. Regelrechte Faserausbildung im Subkorium. Azan, Vergr.: 1088 \times .

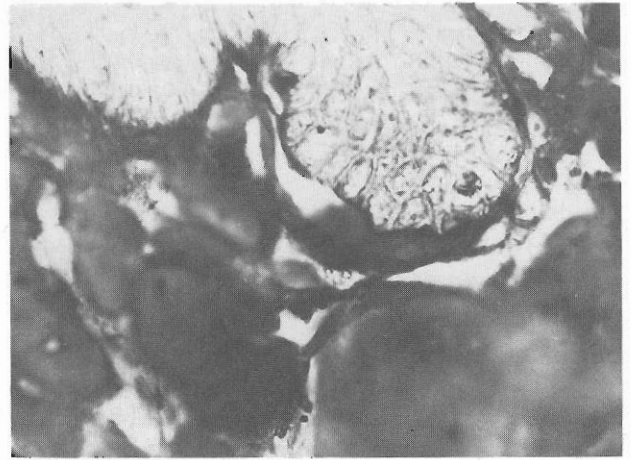


Abb. 2b: Palatinale Schleimhaut von einem Mg-Mangeltier. Stratum basale und Subkorium. Mächtige polygonale destruierte Faseranteile im Subkorium. Azan, Vergr.: 1088 \times .

Elektronenoptische Befunde

Die Epithelzellen zeigen im Mg-Mangel Veränderungen, die sich sowohl auf die Kernstruktur als auch auf das Zytoplasma beziehen. So finden sich im Vergleich mit den Kontrollpräparaten Veränderungen der Kernform sowie des Eu- und Heterochromatins. Die meisten Zellen sind hypertrophiert, die Tonofilamente granulär destruiert. Auffälligste Befunde sind die Schwellung sowie vakuolige Veränderung der Mitochondrien mit teilweisem Verlust der Cristae mitochondriales. Im Zytoplasma zeigen sich vermehrt Vakuolen, die Desmosomen sind gelegentlich nicht zu differenzieren, die Interzellularräume sind stark erweitert. An einigen Stellen erscheint die Basallamina rupturiert, die Hemidesmosomen sind hypotrophisch, Ankerfibrillen können nicht ermittelt werden. Im subepithelia-

len Bindegewebe sind die Fibrozyten hypertrophiert, im Zytoplasma sind vermehrt Vakuolen zu erkennen. Die Mitochondrien sind ähnlich wie bei den Epithelzellen stark geschwollen, die Mitochondrienmatrix sowie die Cristae mitochondriales sind in diesen Fällen nicht mehr zu erkennen (Abb. 3). Im subzellulären Bereich finden sich Anhäufungen von Kollagenfibrillen stark variierender Dicke, die in unterschiedlicher Richtung ungeordnet den Interzellularraum durchziehen und Abbauerscheinungen zeigen. Die elektronenoptisch sonst homogene Grundsubstanz ist aufgelockert und gebietsweise nicht mehr zu differenzieren.

Hydroxyprolinbestimmung

In allen entnommenen Geweben ist der Hydroxyprolinegehalt im Mg-Mangel stark vermindert (Tab. 1). Das Ausmaß des Abfalls variiert zwischen den einzelnen Geweben und ist am stärksten in der palatinalen Schleimhaut (ca. 80 % weniger Hydroxyprolin als in den Vergleichsgruppen), gefolgt vom Ligamentum incisivopalatinale, der vestibulären Gingiva, dem Herzmuskel sowie am geringsten bei den Gewebeproben der aufsteigenden Aorta. Diese Unterschiede geben einen Hinweis auf die Variabilität der zellulären Reaktion hinsichtlich extrazellulärer Mediumveränderung entsprechend ihrer genetisch vorgegebenen und unter Normalbedingungen ablaufenden Syntheseleistungen. Die palatinale Schleimhaut weist normalerweise von den hier ausgewählten Geweben den geringsten Umsatz des Kollagens auf [64, 65, 66], der Abfall von Hydroxyprolin unter Mg-Mangel ist hier am stärksten. Unter Normalbedingungen ist der



Abb. 3: Subepithelialer Koriumbereich der vestibulären Gingiva aus der Oberkiefermolarenregion mit mehreren Fibroblasten bzw. Fibrozyten. Vakuolig degenerierte Mitochondrien in den Fibroblasten (M), erweiterter Interzellularraum. Adultes weibliches Mg-Mangeltier. Vergr.: 13 200 \times .

Tab. 1: Hydroxyprolin- und Kollagengehalt verschiedener Gewebe von adulten weiblichen Wistar-Ratten. Angaben in μg Hydroxyprolin/mg Gewebe (Trockengewicht) bzw. in mg Kollagen/100 mg Trockengewicht
 * = statistisch gesicherter Unterschied zu beiden Kontrollgruppen mit $\alpha = 0,001$ (Mann/Whitney)
 ** = statistisch gesicherter Unterschied zur Kontrolle 2 mit $\alpha = 0,01$ (Mann/Whitney)

| | vestib. Ging. OK | | | palat. Mukosa | | | Lig. inc. palat. | | | Herzmuskel | | | Aorta ascendens | | |
|--------------------------|------------------|-------|----------|---------------|-----------|-------|------------------|-------|-----------|------------|----------|----|-----------------|--------|----------|
| | \bar{x} | Hypro | Kollagen | n | \bar{x} | Hypro | Kollagen | n | \bar{x} | Hypro | Kollagen | n | \bar{x} | Hypro | Kollagen |
| Mg-Mangel- gruppe | 33,7* | 25,1* | 22 | 21,0* | 15,7* | 26 | 32,4* | 24,2* | 27 | 5,6* | 4,2* | 28 | 42,0** | 31,3** | 24 |
| | s 18,9 | 14,1 | | 21,6 | 16,1 | | 25,8 | 11,2 | | 2,5 | 1,8 | | 18,1 | 13,5 | |
| % Abfall zur Kontr. 1 | 68,76 | | | 79,89 | | | 68,2 | | | 67,63 | | | 49,7 | | |
| % Abfall zur Kontr. 2 | 67,37 | | | 82,47 | | | 73,7 | | | 67,63 | | | 64,6 | | |
| Kontrolle 1 | \bar{x} 107,9 | 80,5 | 15 | 104,4 | 77,9 | 7 | 101,9 | 76,0 | 13 | 17,3 | 12,9 | 17 | 83,6 | 62,4 | 13 |
| | s 35,9 | 26,7 | | 36,8 | 27,4 | | 37,7 | 28,1 | | 8,4 | 6,2 | | 29,8 | 22,2 | |
| Kontrolle 2 | \bar{x} 103,3 | 77,1 | 7 | 119,8 | 89,4 | 5 | 123,2 | 91,9 | 8 | 17,3 | 12,9 | 8 | 118,6 | 88,5 | 7 |
| | s 38,5 | 28,7 | | 48,6 | 36,2 | | 17,7 | 13,2 | | 6,7 | 4,9 | | 10,0 | 7,4 | |

Hydroxyprolinegehalt der Gewebe ein Maß für den Kollagenbestand [56, 59]. Es ist möglich, durch Multiplikation mit einem Faktor 7,46 [44, 52, 54] eine grobe Abschätzung des Kollagenbestandes der getrockneten Gewebeproben vorzunehmen. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 aufgeführt und zeigen aufgrund des Umrechnungsmodus die gleichen Verhältnisse zwischen den einzelnen Gewebeproben wie beim Hydroxyprolinegehalt. Inwieweit der in den Geweben gefundene Hydroxyprolinegehalt auf einer quantitativen Veränderung anderer Bestandteile der extrazellulären Matrix beruht, kann nicht beantwortet werden. Es darf aber als gesichert gelten, daß die überwiegende Menge des Hydroxyprolins aus den Kollagenen der entnommenen Gewebe stammt, wobei eine Differenzierung entsprechend der bekannten Kollagentypen nicht möglich ist.

Diskussion

Bei unseren Tierexperimenten hat sich gezeigt, daß die suboptimale Mg-Versorgung im Vergleich mit den Befunden bei starker Mg-Mangelkost zu ähnlichen serologischen sowie pathomorphologischen Befunden innerhalb der Gewebe des orofazialen Systems bei adulten Wistar-Ratten führt. Aufgrund der Untersuchung verschiedener Gewebe (bradytrophe Zahnhartgewebe, tachytrophe Gewebe des Periodonts) unter Verwendung mehrerer Methoden lassen sich aus den vorliegenden Befunden allgemeingültigere Aussagen formulieren. Die von uns beschriebenen pathomorphologischen Kennzeichen einer suboptimalen Mg-Zufuhr am Alveolarknochen, am Zement sowie an den Zahnhartsubstanzen wei-

sen auf eine Mitwirkung der Hormone PTH, Kalzitinin und Aldosteron hin. Zweifellos sind vermehrte Osteoklastentätigkeit, der Ersatz des Knochens durch fibröses Bindegewebe, die Resorptionslakunen sowie die gestörte Kollagensynthese durch eine vermehrte PTH-Sekretion zu erklären. Daß unter dem Einfluß des künstlich erzeugten extrazellulären Magnesiummangels eine vermehrte Parathormonausschüttung über eine Aktivitätssteigerung der Gll.parathyreoideae zu beobachten ist, wird von einer Vielzahl von Autoren berichtet [12, 14, 25, 26, 34, 35, 36, 55, 74]. Das zur Beantwortung der Hormonwirkung notwendige zyklische AMP wird nach Günther u. a. [27, 28, 29, 30, 31, 32] im Mg-Mangel vermehrt in den Zellen gefunden. Im Mg-Mangel soll es zusätzlich zu einer vermehrten Kalzitininsekretion kommen [15, 16, 21, 23, 37, 60, 62, 70], die am Knochen die Neubildung stimuliert [21, 62, 70] sowie zur Aktivitätssteigerung der Bindegewebszellen beiträgt [21]. Die Kalzitininwirkung verhindert aber nicht die PTH-induzierte Resorption des neugebildeten Kollagens [18, 37]. Die wie von vielen Autoren [13, 61, 68 u. v. a.] auch von uns beobachtete Ödematisierung der untersuchten Gewebe ist vermutlich auf eine vermehrte Aldosteronsekretion zurückzuführen [13, 24, 42, 76]. Ob und in welcher Weise sich die Wirkungen der Hormone gegenseitig aufheben, beeinflussen oder potenzieren, ist nicht geklärt.

Die im Mg-Mangel stattfindende Veränderung des periodontalen bzw. gingivalen Bindegewebes ist gekennzeichnet durch Faserverlust, Faserrupturen, Verminderung des Hydroxyprolinegehaltes, Faserverkalkungen, Zunahme extrazellulärer Flüssigkeitsansammlungen bis hin zur subepithe-

lialen Blasenbildung. Die Verminderung des Hydroxyprolinegehaltes in den entnommenen Geweben der Muttertiere stimmt mit dem histologischen Befund überein. Vor allem im Subkorium der palatinalen Schleimhaut beobachteten wir einen massiven Strukturverlust der Kollagenfasern bei gleichzeitiger freier Faserverkalkung. Im gleichen Gewebe war der Abfall des Hydroxyprolinegehaltes am stärksten. Das im Mg-Mangel gebildete Kollagen besitzt also anscheinend weniger Hydroxyprolin, die Assoziation zu regelrechten Faserbündeln ist wahrscheinlich behindert. Denkbare Erklärungen dafür sind eine Beeinträchtigung der Hydroxylierung des Prolins durch Sauerstoffmangel in der Zelle [59] (Anämie im Mg-Mangel — [20, 68]), Reduzierung des Kollagen-Typ 3 mit 1,4fachem Hydroxyprolinegehalt im Vergleich zu Kollagen-Typ 1 durch Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentrationen [17], beschleunigter Abbau des Kollagens entweder wegen nicht vollständig erfolgter Hydroxylierung oder durch PTH-induzierte kollagenolytische Wirkung sowie nicht regelrechter extrazellulärer Faserassoziation durch ungenügende oder fehlerhafte Glykosaminoglykane, Auswirkungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix rückwirkend auf die Kollagensynthese in den Fibroblasten [33], Qualitätsbeeinflussung des ausgeschleusten Proteins durch irgendeine Änderung im normalen Ablauf der intrazellulären Syntheseabschnitte (Konzentration der Pro- α -Ketten in den Zisternen des endoplasmatischen Retikulums, Enzymkonzentration sowie die ihrer Kofaktoren, Bildungsrate der Triplehelix — [58, 59]). In diesem Zusammenhang soll noch auf die Beobachtung von Baum u. a. [4] hingewiesen werden, die durch eine Erhöhung des intrazellulären cAMP an menschlichen Fibroblasten einen 47 %igen Abfall der Kollagensynthese erzielten.

Die an der Gingiva beobachtete Hyperplasie sowie die Proliferationsneigung des Verbindungsepithels ist möglicherweise auf die Veränderung der extrazellulären Matrix im Subkorium [67] zurückzuführen oder durch im intrazellulären Mg-Mangel beobachtete generelle Proliferationssteigerung [3] zu erklären.

Zweifelloos ist die vermehrt gefundene freie Faserverkalkung im periodontalen sowie pulpalen Bindegewebe durch den Mg-Mangel direkt verursacht. Es ist bekannt [1, 2, 47, 51, 53, 69, 72], daß Magnesium die Ausfällung und Präzipitation von Oktakalziumphosphat bzw. Apatit verhindert. Ein Mangel an diesem Element führt

zwangsläufig zur Ausfällung von Kalziumphosphat. Ob bei der Präzipitation und anschließenden Kristallbildung die veränderte Kollagenstruktur der Fasern sowie eine vermehrte Ausschleusung von Zitratkomplexen aus dem Zitronensäurezyklus durch Aktivitätsbehinderung der Dehydrogenase im Magnesiummangel [38] oder die intrazelluläre Kalziumerhöhung beteiligt sind, kann gegenwärtig nur vermutet werden.

Zusammenfassend kann hervorgehoben werden, daß eine suboptimale Mg-Versorgung zu ähnlichen pathomorphologischen und serologischen Kennzeichen führt, wie sie beim extrem starken Mg-Mangel beobachtet wurden. Die Veränderungen an den Geweben entsprechen einerseits weitestgehend den an anderen Geweben beschriebenen, zeigen aber andererseits typische Organspezifität. Daraus könnten auch Ergebnisse erklärbar werden (Hydroxyprolin-Senkung), die im Widerspruch zu bisherigen Literaturangaben stehen [30].

Literatur

- [1] Anders, G., Münzenberg, K. J., Gebhardt, M.: Die Beeinflussung kalzergischer Reaktionen durch Magnesium. *Magnesium-Bulletin* 2 (1980) 108—112.
- [2] Anders, G., Flajs, G.: Die Hemmung der Kalzium-Phosphat-Bildung im lebenden Gewebe durch Magnesium. *Magnesium-Bulletin* 3, 1 (1981) 78—82.
- [3] Battifora, H., McCreary, P. A., Hahnemann, B. M., Laing, G. H., Hass, G. N.: Chronic magnesium deficiency in the rat. Studies of chronic myelogenous leukemia. *Arch. Path.* 86 (1968) 610—620.
- [4] Baum, B. J., Moss, J., Breul, S. D., Crystal, R. G.: Association in normal human fibroblasts of elevated levels of Adenosine 3':5'-Monophosphate with a selective decrease in collagen production. *J. Biol. Chem.* 253 (1978) 3391—3394.
- [5] Becks, H., Furuta, W. J.: Effect of magnesium deficient diets on oral and dental tissues. I. Changes in the enamel epithelium. *J. amer. dental Assoc.* 26 (1939) 883—891.
- [6] Becks, H., Furuta, W. J.: Effect of magnesium deficient diets on oral and dental tissues. II. Changes in the enamel structure. *J. amer. dental Assoc.* 28 (1941) 1083—1088.
- [7] Becks, H., Furuta, W. J.: Effects of magnesium deficient diets on oral and dental structures. III. Changes in the dentin and pulp tissue. *Amer. J. Orthodont-and Oral Surg.* 28 (1942) 1—14.
- [8] Becks, H., Furuta, W. J.: Effect of magnesium deficient diets on oral and dental structures. IV. Changes in the parodontal bone structure. *J. dental Res.* 22 (1943) 215.
- [9] Bernick, S., Hungerford, G. F.: Effect of dietary magnesium deficiency on the bones and teeth of rats. *J. dental Res.* 44 (1965) 1317—1324.
- [10] Binus, W.: Der experimentelle Magnesiummangel beim Hund und seine Auswirkungen auf das Zahnsystem. *Dt. Stomatol.* 18 (1968) 423—429.
- [11] Binus, W., Vierus, H.: Histochemische Manifestation eines experimentellen Mg-Mangels an Hundezähnen. *Wiss. Zschr. Humboldt-Universität Berlin, Math.-Nat. R.* XVII (1968) 443—447.

- [12] *Buckle, R. M., Care, A. D., Cooper, C. W., Gitelman, H. J.*: The influence of plasma magnesium concentration on parathyroid hormone secretion. *J. Endocrinol.* **42** (1968) 529—534.
- [13] *Cantin, M.*: Relationship of juxtaglomerular apparatus and adrenal cortex to biochemical and extracellular fluid volume changes in magnesium. *Lab. Invest.* **22** (1970) 558—568.
- [14] *Care, A. D., Keynes, W. M., Duncan, T.*: An investigation into the parathyroid origin of thyrocalcitonin. *J. Endocrinol.* **34** (1966) 299—318.
- [15] *Clark, M. B., Pennock, J., Kalu, D. N., Bordier, Ph., Doyle, F. H., Foster, G. V.*: Effects of calcitonin on metabolically — induced bone changes in rats. *Calcif. Tissue Res.* **2** Suppl. 18 (1968).
- [16] *Deeb, S. D. A.*: Untersuchungen zur Pathomorphologie der Skelettstoffwechselstörungen der Ratte beim experimentellen Magnesium-Mangel. *Med. vet. Diss. Humboldt-Universität Berlin*, 1972.
- [17] *Deshmukh, K., Sawyer, B. D.*: Synthesis of collagen by chondrocytes in suspension culture: Modulation by calcium, 3':5'-cyclic AMP and prostaglandins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74** (1977) 3864—3868.
- [18] *Dietrich, W. J., Canalis, E. M., Maina, M. D., Raisz, L. G.*: Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro: Effects of parathyroid hormone and calcitonin. *Endocrinology* **98** (1976) 943—949.
- [19] *Duckworth, J., Godden, W.*: The influence of diets low in magnesium upon the chemical composition of the incisor tooth of the rat. *J. Physiol.* **99** (1940) 1—7.
- [20] *Elin, R. J., Armstrong, W. D., Singer, L.*: Enzyme, adenosine triphosphate, and blood cellular changes in magnesium deficient and control rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **137** (1971) 635—640.
- [21] *Farnell, D. R., Whitehair, C. K.*: Influence of thyrocalcitonin in rats fed magnesium — deficient and complete rations. *Amer. J. Vet. Res.* **32** (1971) 131—148.
- [22] *Fitzner, H., Müller, S., Rottstock, F.*: Elektrolytische Entkalkung von Zähnen zur histologischen Untersuchung des Pulpa-Dentin-Systems. *Stomatol. DDR* **32** (1982) 411—415.
- [23] *Gabbiani, G., Tuchweber, B., Cote, G.*: Interactions of parathyroid hormone, thyroxine and calcitonin. *Calcif. Tissue Res.* **2** Suppl. 76 (1968).
- [24] *Ginn, H. E., Cade, R., McCollum, T., Fregley, M.*: Aldosterone secretion in magnesium-deficient rats. *J. Clin. Invest.* **47** (1968) 118—126.
- [25] *Gitelman, H., Kukolj, S., Welt, L. G.*: Inhibition of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *Amer. J. Physiol.* **215** (1968) 483—485.
- [26] *Gitelman, H. J., Kukolj, S., Welt, L. G.*: The influence of the parathyroid glands on the hypercalcemia of experimental magnesium depletion in the rat. *J. Clin. Invest.* **47** (1968) 118—126.
- [27] *Günther, Th.*: Wasser- und Elektrolytverteilung in einigen Organen von Mg-arm ernährten Ratten. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* **8** (1970) 65—68.
- [28] *Günther, Th.*: Enzymaktivitäten in verschiedenen Rattenorganen nach Verfütterung einer Mg-Mangelkost. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* **8** (1970) 69—70.
- [29] *Günther, Th.*: Stoffwechsel und Wirkungen des intrazellulären Magnesium. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* **15** (1977) 433—438.
- [30] *Günther, Th.*: Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Magnesium-Mangel und Streß. *J. Clin. Chem. klin. Biochem.* **16** (1978) 293—297.
- [31] *Günther, Th.*: Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Artery* **9** (1981) 167—181.
- [32] *Günther, Th.*: Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Magnesium-Bulletin* **3** (1981) 91—101.
- [33] *Hay, E. D.*: Extracellular Matrix. *J. Cell. Biol.* **91** (1981) 205—223.
- [34] *Heaton, F. W.*: The parathyroid glands and magnesium metabolism in the rat. *Clin. Sci.* **28** (1965) 543—553.
- [35] *Heaton, F. W.*: Magnesium relations with parathyroid hormones, calcitonin and bone. *Magnesium-Bulletin* **3**, 1a (1981) 67—72.
- [36] *Heaton, F. W., Anderson, C. K.*: The mechanism of renal calcification induced by magnesium deficiency in the rat. *Clin. Sci.* **28** (1965) 99—106.
- [37] *Heersche, J. N. M.*: The actions of parathyroid hormone and thyrocalcitonin on bone demineralization and on resorption of bone collagen. *Calcif. Tissue Res.* **2** Suppl. 80 (1968).
- [38] *Hess, R., MacIntyre, I., Alcock, N., Pearse, A. G. E.*: Histochemical changes in rat in magnesium deprivation. *Brit. J. Exper. Path.* **40** (1959) 80—86.
- [39] *Jacobasch, G., Binus, W., Boese, W.*: Störungen des Zahnstoffwechsels bei Hunden im experimentellen Magnesiummangel. *Acta biol. med. germ.* **18** (1967) 409—422.
- [40] *Jones, J. E., Schwartz, R., Krook, L.*: Calcium homeostasis and bone pathology in magnesium deficient rats. *Calcif. Tissue Internat.* **31** (1980) 231—238.
- [41] *Kiely, M. L., Domm, L. V.*: The effect of a magnesium deficient diet and cortisone on the growth of the rat incisor. *J. dental Res.* **56** (1977) 1577—1585.
- [42] *Kleber, M., Boelter, M. D., Greenberg, D. M.*: Fasting catabolism and food utilization of magnesium deficient rats. *J. Nutr.* **21** (1941) 363—372.
- [43] *Klein, H., Orent, E. R., McCollum, E. V.*: The effect of magnesium deficiency on the teeth and their supporting structures in rats. *Amer. J. Physiol.* **112** (1935) 256—262.
- [44] *Kresse, H., Grossman, A.*: Vergleichende Untersuchung des Mucopolysaccharid- und Kollagengehaltes in verschiedenen topographischen Zonen der Niere von Ratte, Hund und Schwein. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* **8** (1970) 420—424.
- [45] *Kusner, W., Michaeli, Y., Weinreb, M. M.*: Role of attrition on occlusal contact in the physiology of the rat incisor: VI. Impeded and un-impeded eruption in hypophysectomized and magnesium-deficient rats.
- [46] *Leroy, J.*: Nécessité du magnésium pour la croissance de la souris. *Comp. rend. Soc. biol. (Paris)* **94** (1926) 431—433.
- [47] *Lowenhaupt, E., Schulman, M. B., Greenberg, D. M.*: Basic histologic lesions of magnesium deficiency in the rat. *Arch. Path.* **49** (1950) 427—433.
- [48] *Massow, S., Fehlinger, R., Seidel, K., Poppei, M., Hecht, K., Glatzel, E.*: Die Auswirkungen einer suboptimalen Mg-Versorgung auf die Fortpflanzung von Ratten. *Magnesium-Bulletin* **4** (1982) 177—181.
- [49] *Massow, S., Fehlinger, R., Seidel, K., Hecht, K., Glatzel, E.*: Der Einfluß einer suboptimalen Mg-Zufuhr bei Ratten während der Gestation und Laktation auf die Streßempfindlichkeit ihrer erwachsenen Nachkömmlinge. *Magnesium-Bulletin* **4** (1982) 182—188.
- [50] *Mishra, R. K.*: Studies on experimental magnesium deficiency in the albino rat. I. Functional and morphologic changes associated low intake of Mg. *Rev. canad. biol.* **19** (1960) 122—135.
- [51] *Morris, E. R., O'Dell, B. L.*: Magnesium deficiency in the guinea pig. Mineral composition of tissues and distribution of acid-soluble phosphorus. *J. Nutr.* **75** (1961) 77—85.
- [52] *Müller, R.*: Hydroxyprolinegehalt oraler Gewebe von magnesiumarm ernährten Ratten. *Med. Dipl., Berlin* 1981.
- [53] *Münzenberg, K. J., Kühr, J.*: Die Bedeutung des Magnesiums in der Orthopädie. *Magnesium-Bulletin* **3**, 1a (1981) 73—77.
- [54] *Neumann, R. E., Logan, M. A.*: The determination of Hyproline. *J. biol. Chem.* **184** (1950) 299—306.

- [55] *Nielsen, S. P.*: Effects of magnesium on calcification of young bone in tissue culture. *Calcif. Tissue Res.* **11** (1973) 78—94.
- [56] *Page, R., Schroeder, H. E.*: Biochemical aspects of the connective tissue alterations in inflammatory gingival and periodontal disease. *Internat. dental J.* **23** (1973) 455—469.
- [57] *Pindborg, J. J.*: Pathology of the dental hard tissues. Munksgaard, Copenhagen 1970.
- [58] *Prockop, D.*: Role of iron in the synthesis of collagen in connective tissue. *Fed. Proc.* **30** (1971) 984—990.
- [59] *Prockop, D. J., Kivirikko, K. I., Tuderman, L., Guzman, N. A.*: The biosynthesis of collagen and its disorders. *New Engl. J. Med.* **301** (1979) 13—23, 77—85.
- [60] *Rao, L. G., Moe, H. K., Heersche, J. N. M.*: In vitro culture of porcine periodontal ligaments cells: Response of fibroblast-like and epithelial-like cells to Prostaglandin E₁, parathyroid hormone and calcitonin and separation of a pure population of fibroblast-like cells. *Arch. oral Biol.* **23** (1978) 957—964.
- [61] *Richer, C. L., Veilleux, R., Bois, P.*: Effect of magnesium deficiency on cortisosterone on rats. *Endocrinology* **82** (1968) 954—958.
- [62] *Rojo-Ortega, J. M., Brecht, H. M., Genest, J.*: Effects of magnesium-deficient diet on the thyroid C cells and parathyroid gland of the dog. *Virch. Arch. Abt. B Zellpath.* **7** (1971) 81—89.
- [63] *Smith, B. S. W., Nisbet, D. I.*: Biochemical and pathological studies on magnesium deficiency in the rat. I. Young animals. *J. comp. Path.* **78** (1968) 149—159.
- [64] *Sodek, J.*: A comparison of the rates of synthesis and turnover of collagen and non-collagen proteins in adult rat periodontal tissues and skin using a microassay. *Arch. oral Biol.* **22** (1977) 655—665.
- [65] *Sodek, J.*: A comparison of collagen and non-collagen proteins metabolism in rat molar and incisor periodontal ligaments. *Arch. oral Biol.* **23** (1978) 977—982.
- [66] *Sodek, J., Brunette, D. M., Fang, J., Heersche, J. N. M., Limeback, H. F., Melcher, A. H., NG, B.*: Collagen synthesis is a major component of protein synthesis in the periodontal ligament in various species. *Arch. oral Biol.* **22** (1977) 647—653.
- [67] *Sugrue, S. P., Hay, E. D.*: Response of basal epithelia cell surface and cytoskeleton to solubilized extracellular matrix molecules. *J. Cell. Biol.* **91** (1981) 45—54.
- [68] *Syllm-Rapoport, I.*: Studien über den Magnesium-Mangel. *Habil. Schr. Humboldt-Universität Berlin, Med. Fak.* 1959.
- [69] *Schwartz, R., Reddi, A. H.*: Influence of magnesium depletion on matrix-induced endochondral bone formation. *Calcif. Tissue Internat.* **29** (1979) 15—20.
- [70] *Stachura, J., Pearse, A. G. E.*: Thyroid C cells in experimental hyper- and hypomagnesemia. *Virch. Arch. Abt. T, Zellpath.* **5** (1970) 173—186.
- [71] *Stegemann, H.*: Mikrobestimmung von Hydroxyprolin mit Chloramin T und p-Dimethylaminbenzaldehyd. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **311** (1958) 41—45.
- [72] *Trauts, O. R., Zapanta-Le Geros, R., Le Geros, J. P.*: The effects of Magnesium at various calcium-phosphates. *J. dental Res.* **43** Suppl. 751 (1964).
- [73] *Trowbridge, H. O., Seltzer, J. L.*: Formation of dentin and bone matrix in magnesium deficient rats. *J. Periodont. Res.* **2** (1967) 147—153.
- [74] *Walling, M. W., Favus, M. J., Kimberg, D. V.*: Effects of magnesium deficiency and thyroparathyroidectomy on calcium active transport by rat duodenum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **148** (1975) 1038—1043.
- [75] *Weinreb, M. M., Kusner, W., Michaeli, Y.*: Role of attrition and occlusal contact in the physiology of the rat incisor: VII. Formation of impeded and unimpeded incisors in magnesium-deficient rats. *J. dental. Res.* **52** (1973) 498—503.
- [76] *Zumkley, H.*: Magnesium bei Erkrankung der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren, der Sexualorgane. *Magnesium-Bulletin* **3, 1a** (1981) 83—89.
- (Anschrift der Verfasser: OA Dr. sc. med. M. Kleber, 1040 Berlin, DDR. Abteilung Periodontologie, Poliklinik für Konservierende Stomatologie, Bereich Medizin (Charité). Humboldt-Universität, Schumannstr. 20/21.)