

# Elektrische Aktivitätsänderungen kortikaler und subkortikaler Hirngebiete der Katze unter dem Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid

W. Krämer / E. Holm / S. Dreyer / J. G. Meyer / J. R. Behari / B. Fischer

Abteilung für Pathophysiologie (Vorstand: Prof. Dr. E. Holm) der I. Medizinischen Klinik Mannheim der Universität Heidelberg

Bei Versuchen an insgesamt 73 Katzen, von denen 38 Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid (MAH) entsprechend 100 mg  $Mg^{++}$ /kg oral erhielten, wurden Magnesiumbestimmungen ( $n = 55$ ) und neurophysiologische Ableitungen ( $n = 18$ ) durchgeführt. MAH steigerte bis zur 90. Minute die mittlere Magnesiumkonzentration im Serum von 1,8 auf 3,8 mval/l ( $p \leq 0,001$ ) und im kortikalen Hirngewebe von 623 auf 774  $\mu\text{g/g}$  Trockengewicht ( $p \leq 0,02$ ).

Wirkungsparameter bei Katzen mit chronisch implantierten Elektroden waren das spontane und aktivierte EEG, das EMG und evozierte Potentiale. Als Reiz-

und/oder Ableiteorte dienten der akustische Kortex, das CGM, der Mandelkern, der Hippokampus, der Nucleus caudatus, der hintere Hypothalamus und die mesencephale Formatio reticularis. EEG-Intervallhistogramme, das EMG und die Weckschwellen änderten sich nicht. Im Gegensatz dazu zeigte die akustisch ausgelöste Primärantwort der Rinde eine Amplitudenzunahme ihrer negativen Welle ( $p = 0,035$ ). Die Projektionen des Mandelkerns zum Hippokampus und zum Hypothalamus wurden gehemmt ( $p = 0,020$  bis  $0,031$ ). Aus den Befunden ist zu folgern, daß MAH kortikale und limbische Aktivitäten beeinflusst.

## 1. Einleitung

### 1.1 Krankheits- und behandlungsbedingte Hypermagnesiämien

Erhöhte Magnesiumspiegel im Serum zeigen einen vermehrten Bestand im ganzen Organismus und/oder eine Verteilungsstörung an. Hypermagnesiämien entwickeln sich häufig im oligurisch-anurischen Stadium des akuten Nierenversagens und bei chronischer Niereninsuffizienz, gelegentlich auch bei M. Addison, M. Cushing, Hypothyreose und im diabetischen Koma, ferner bei sonstigen Azidosen, Exsikkosen und eiweißkatabolen Zuständen [9, 12, 16, 18]. Über zerebrale Magnesiumwirkungen geben die krankheitsbedingten Hypermagnesiämien keine sichere Auskunft, da sie regelhaft mit weiteren biochemischen Abweichungen verbunden sind. Iatrogene Steigerungen der Magnesiumwerte des Blutes können erwünscht und unerwünscht sein. So werden beispielsweise affektive Spannungen und vegetative Symptome mit Magnesium therapiert. Andererseits kommt nach Verordnung magnesiumhaltiger Infusionen, Antazida und Abführmittel in seltenen Fällen eine primär nicht gewollte Zunahme der Serumspiegel vor [2, 12].

### 1.2 Wirkungen zugeführter Magnesiumsalze

Die meisten Magnesiumbehandlungen dienen dem Ausgleich eines Defizits [8, 9, 11, 12]. Exogene Hypermagnesiämien bewirken bei Spiegelwerten über 5 mval/l unter anderem eine „Lethargie“ und eine Muskelschwäche [2,

9, 12]. Somjen et al. untersuchten neurotrope Einflüsse der Konzentrationen um 15 mval/l. Sie machten für infusionsbedingte Lähmungen bei gesunden Personen periphere Effekte verantwortlich; die Probanden blieben bewußtseinsklar und sensorisch ungestört; dennoch zeigte das EEG Veränderungen des Alphanhythmus und Amplitudenverluste [17].

## 2. Material und Methodik

Die darzustellenden Befunde stammen von insgesamt 73 Katzen. Es handelt sich um Magnesiumbestimmungen und neurophysiologische Ableitungen ohne und mit bzw. vor und nach oraler Applikation von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid (MAH)\*. Die Dosierung betrug immer 100 mg  $Mg^{++}$ /kg.

### 2.1 Kollektive und Magnesiumbestimmungen

Messungen der Magnesiumkonzentration im Serum erfolgten atomabsorptionsspektroskopisch bei 25 unbehandelten Katzen und bei 9 Tieren 90 Minuten nach Gabe von MAH (Tab. 1). Um zerebrale Konzentrationen zu ermitteln, wurde bei 10 Kontrolltieren und bei 11 Versuchen mit MAH (90. Minute) in Narkose das Gehirn entnommen und eingefroren. Der Gefriertrocknung kortikaler Gewebstücke schloß sich eine Veraschung unter Druck mit Salpetersäure an. Für die

\* Verla-Pharm, Tutzing

Atomabsorptionsspektroskopie nach der Additionsmethode stand das Gerät Parkin-Elmer 303 zur Verfügung. Ableitungen spontaner und evorzierter elektrischer Aktivitäten kortikaler und subkortikaler Hirngebiete führten wir bei 18 frei beweglichen Katzen vor und 90 bis 120 Minuten nach Verabreichung von MAH durch.

### 2.2 Elektrodenimplantation

Die Tiere des letztgenannten Kollektivs wurden 2 Wochen bis 8 Monate vor den Registrierungen in Pentobarbitalnarkose operiert. Wir setzten über der linken akustischen Rinde drei Schraubelektroden in die Kalotte. Auf der rechten Seite erlaubten Bohrungen von 1 mm Durchmesser die stereotaktische Platzierung paariger subkortikaler Elektroden (Abstand 1,5 mm). Diese waren aus gezogenem V<sub>2</sub>A-Stahl gefertigt, 0,4 mm stark, elektrolytisch angespitzt und oberhalb der Spitze von 0,5 mm lackisoliert. Die Zielgebiete sind aus Tabelle 2 ersichtlich, ihre Koordinaten entsprachen dem Atlas von Reinoso-Suárez [15]. Spätere histologische Kontrollen bestätigten überwiegend die gewünschten Elektrodenpositionen.

### 2.3 EEG-Analysen und Weckreizungen

Ein 16-Kanal-Direktstreiber der Fa. Schwarzer registrierte außer dem EEG das aus der Nackenmuskulatur abgeleitete EMG. Die Spontanpotentiale des Kortex und des Hippokampus wurden intervallhistographiert; das geschah mit Hilfe des Histomaten S der Fa. Inter-technique, der für 500 Intervallklassen die Häufigkeiten der Abstände zwischen den Nulldurchgängen gleicher Richtung bestimmte.

EEG-Weckreaktionen der Hirnrinde zeichneten wir bei Reizung der Formatio reticularis auf (0,1 msec; 100 pps; 0,05 bis 0,5 mA).

### 2.4 Mitteilung akustisch und zentral hervorgerufener Potentiale

Als periphere Reize zur Auslösung von Antwortpotentialen dienten Töne von 250 msec Dauer, 3000 Hz und 80 bis 90 dB an den Ohrmuscheln; sie wurden in randomisierter Folge mit dem Mindestabstand 5 sec von einem Stroboton der Fa. Knott und zwei Lautsprechern erzeugt.

**Tabelle 1** Magnesiumkonzentrationen bei Katzen ohne Behandlung und 90 Minuten nach Gabe von MAH per os (entsprechend 100 mg Mg<sup>++</sup>/kg). Tg = Trockengewicht. Die rechts angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind nicht auf die Mittelwerte bezogen; sie sichern verteilungsunabhängig die Unterschiede zwischen den Gruppen (U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney)

		Kontrollen	MAH	p ≤
Magnesium im Serum mval/l	$\bar{x}$	1,8	3,8	0,001
	s ±	0,3	1,6	
	n	25	9	
Magnesium im Gehirn µg/g Tg	$\bar{x}$	623	774	0,02
	s ±	89	166	
	n	10	11	

**Tabelle 2** Amplitudenänderungen von Reizantworten bei frei beweglichen Katzen 90 Minuten nach Gabe von MAH per os (entsprechend 100 mg Mg<sup>++</sup>/kg). Elektrophysiologische Methodik siehe Text. Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem Vorzeichentest. Abkürzungen: CA = Cortex acusticus; CGM = Corpus geniculatum medialis thalami; Amyg. = Nucleus amygdalae; Hipp. = Hippokampus; Caud. = Nucleus caudatus; HPL = Hypothalamus posterolateralis; FRM = Formatio reticularis mesencephali

Ableiteorte	Akustisch ausgelöste Antworten	Zentral ausgelöste Antworten		
		Amyg.	Hipp.	Caud.
CA monopolar	↑ 0,035	↓ -	∅	↓ 0,031
CGM monopolar	↑ -			
Amyg. bipolar	∅		↓ -	∅
Hipp. bipolar	∅	↓ 0,020		∅
Caud. bipolar	∅		∅	
HPL bipolar	∅	↓ 0,031	∅	∅
FRM monopolar	∅			
FRM bipolar	∅	∅	↓ -	∅

Die zentral gegebenen Reize (Rechteckimpulse) hatten die Parameter 0,1 msec, 1 pps und 0,05 bis 0,8 mA; hier wurde an einen Stimulator T der Fa. Sachs ein Ladungsmengenmeßgerät der Fa. Lauer angeschlossen.

Von der Rinde und vom Thalamus erfolgten die Ableitungen stets monopolar, aus den übrigen Arealen meistens bipolar. Jeweils 30 Antworten wurden elektronisch summiert (DIDAC 800 oder Histomat S der Fa. Inter-technique). Über die Signifikanzen von Amplitudenänderungen (Zu- oder Abnahme um mindestens 10%) entschied der Vorzeichentest.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Magnesiumkonzentrationen

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß die MAH-Zufuhr den Magnesiumspiegel des Serums im Schnitt um den Faktor 2,1 erhöhte, während der Gehalt des kortikalen Hirngewebes nur um den Faktor 1,2 zunahm. Dennoch war auch der zerebrale Konzentrationsanstieg signifikant.

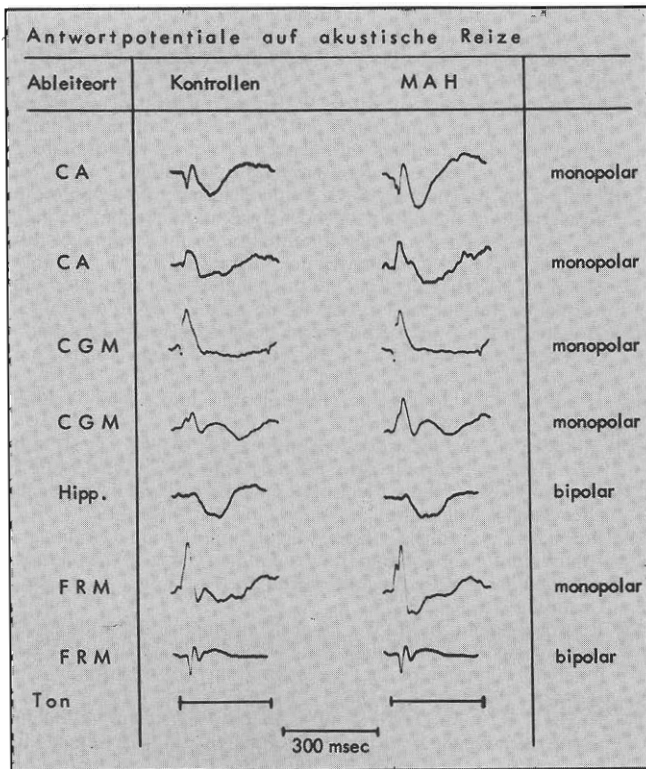
### 3.2 EEG und EMG, Weckreaktionen

Der akustische Kortex und die in Tabelle 2 genannten subkortikalen Areale zeigten unter MAH keine EEG-Veränderungen; Einflüsse der Magnesiumverbindung wurden auch intervallhistographisch vermißt. Ferner fehlten Wirkungen auf das EMG.

Die Reizschwellen zur Auslösung eines Wach-EEG der Rinde betragen vor und 90 Minuten nach Gabe von MAH im Mittel 0,31 mA (n = 5). Eine Schwellenerhöhung oder -senkung trat bei keinem Versuch ein.

### 3.3 Antwortpotentiale auf akustische Reize

In Tabelle 2 sind alle Befunde zusammengefaßt, die mit evozierten Potentialen erhoben wurden. Die Pfeile kennzeichnen für monopolare Ableitungen das Verhal-



**Abbildung 1** Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90 bis 120 Minuten nach Gabe von MAH per os (entsprechend 100 mg  $Mg^{++}/kg$ ). Elektrophysiologische Methodik siehe Text. Die Reaktionspotentiale des Kortex wurden monopolar, die der übrigen Areale bipolar abgeleitet. Abkürzungen für die Hirngebiete wie in Tabelle 2

ten der jeweils ersten negativen Welle und für bipolare die Amplitudenänderung der jeweils frühesten Antwortkomponente.

Beispiele summierter Antworten auf akustische Reize finden sich in Abbildung 1. An der Hirnrinde resultierte mit geringer Irrtumswahrscheinlichkeit eine Amplitudensteigerung des negativen Anteils der Primärantwort. Auch das Reaktionspotential des CGM wurde häufig größer. Die akustisch hervorgerufenen Antworten der übrigen Gebiete blieben unbeeinflusst (Tab. 2, Abb. 1).

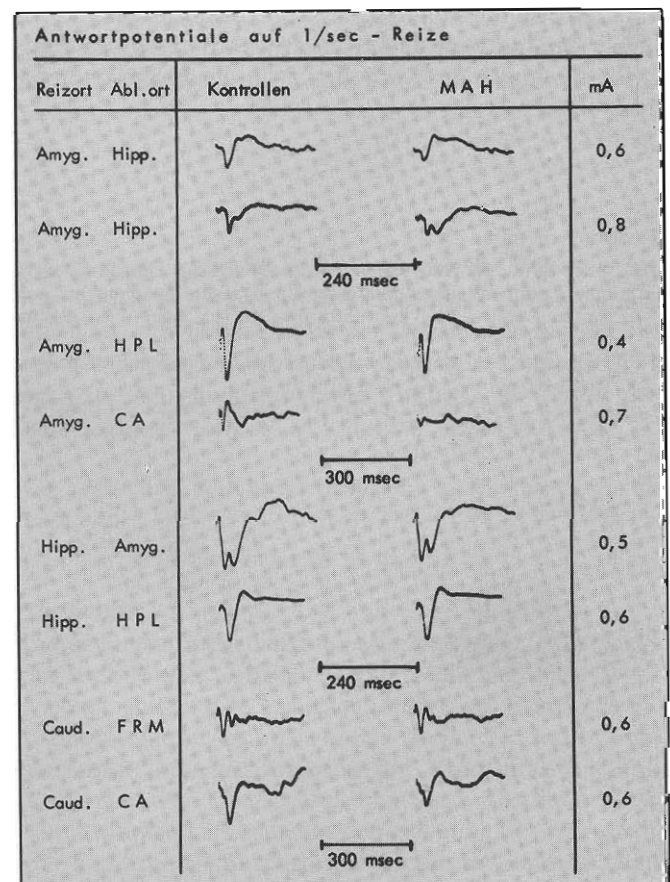
### 3.4 Antwortpotentiale auf zentrale Reize

Mit Hilfe der zentral gegebenen Reize untersuchten wir Projektionen des Mandelkerns, des Hippokampus und des Nucleus caudatus. Die betreffenden Befunde sind wiederum aus Tab. 2 und dazu aus Abb. 2 ersichtlich. Im Vordergrund stand eine signifikante Amplitudenabnahme des vom Mandelkern aus hervorgerufenen hippokampalen Reaktionspotentials, das stets eine lange Latenzzeit hatte. Hemmende Effekte auf die Verbindungen des Mandelkerns zum Hypothalamus und Kortex kamen hinzu. Die Antworten auf Reizung des Ammonshorns zeigten verminderte oder konstante Amplituden. Bei Reizung des Nucleus caudatus ergaben sich im allgemeinen keine Hinweise auf Wirkungen von MAH; eine Ausnahme machte die zum Kortex laufende Projektion, deren Antwortpotential signifikant kleiner wurde (Tab. 2, Abb. 2).

## 4. Diskussion

Der Mensch nimmt mit der täglichen Nahrung meist 0,3 bis 0,8 mval Magnesium/kg KG auf. Medikamentös werden gleiche oder höhere Dosen gegeben. Bei den beschriebenen Versuchen erhielten die Katzen 8 mval/kg oral; wir unterstellen eine Resorptionsquote von ca. 30% [12]. Nach der Verabreichung fanden sich im Serum Magnesiumspiegel, die bei urämischen Kranken als Maxima vorkommen [16]. Der Normalbereich der Katze (Tab. 1) scheint von dem des Menschen [12] nicht nennenswert zu differieren.

Die Verdoppelung der Serumspiegel hatte nur mäßig gesteigerte Konzentrationen im Gehirn zur Folge. Ähnliche Beobachtungen sind von Buck et al. bei chronischen Experimenten gemacht worden [1]. Toxikologische Arbeiten vermitteln den Eindruck, daß eine zunehmende Hypermagnesiämie initial die neuromuskuläre Erregungsübertragung und erst danach zerebrale Funktionen stört [9, 12, 17, 18]. Angesichts der gesicherten Einflüsse von MAH auf kortikale und limbische Antwortpotentiale bei noch unverändertem EMG erscheint es aber berechtigt, zumindest topische Reaktionen des Gehirns als ersten Effekt zu betrachten. Ein Wirkungsanteil des Aspartat-Hydrochlorids läßt sich freilich nicht ausschließen.



**Abbildung 2** Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90 bis 120 Minuten nach Gabe von MAH per os (entsprechend 100 mg  $Mg^{++}/kg$ ). Elektrophysiologische Methodik siehe Text. Abkürzungen für die Hirngebiete wie in Tabelle 2

Da bei den Katzen konstante Schwellen der EEG-Weckreaktionen gemessen wurden, ist für akute Versuche nachgewiesen, daß ein Magnesiumgehalt des Serums von 3,8 mval/l das Erregungsniveau des retikulären Aktivierungssystems nicht herabsetzt und folglich auch nicht sediert. Die Amplitudenzunahme der peripher ausgelösten kortikalen Primärantwort entzieht sich einer Deutung in Richtung auf die Klinik, wenngleich zum Beispiel Neuroleptika einen solchen Effekt zeigen. Bei der zentralen Auslösung von Reizantworten fanden wir hemmende Einflüsse auf mehrere amygdalofugale Projektionen; MAH hat demnach einen Angriffsort im Mandelkern [7]. Die Beteiligung dieses Kernkomplexes an der Gestaltung affektiver Abläufe [3, 4] macht eine tranquillisierende Wirkung der Hypermagnesiämie wahrscheinlich. Im Krankheitsfall (Urämie) könnten depressive Tendenzen gefördert werden. Pharmakologische Vergleichsdaten liegen besonders für die Projektion des Mandelkerns zum Hippokampus vor: Die betreffende intralimbische Reizantwort wurde durch trizyklische Thymoleptika gewöhnlich vergrößert [4], während sie nach Gabe von Benzodiazepinen stets Amplitudenverluste erfuhr [3, 5]. Magnesium vermindert als Kalziumantagonist die synaptische Freisetzung von Azetylcholin und Noradrenalin [10, 14]. Ein weiterer Antagonismus scheint zum Ammonium zu bestehen. Mit dieser schon 1924 von Práwdicz-Neminski vertretenen Meinung [13] stimmt überein, daß erhöhte Magnesiumspiegel des Blutes die kortikale Primärantwort und efferente Aktivitäten des Mandelkerns umgekehrt verändern wie die Hypermagnesiämie [6].

#### Literatur

- [1] Buck D. R., A. W. Mahoney, D. G. Hendricks: Effect of dietary magnesium on spontaneous activity and on cerebrospinal fluid, serum and brain cation concentrations. II. Int. Symp. Magnesium, Montréal 1976
- [2] Fishman R. A.: Neurological aspects of magnesium metabolism. *Arch. Neurol.* 12, 562-569 (1965)
- [3] Holm E.: Der pharmakologisch induzierte Schlaf. In: Baust W. (Hrsg.): Ermüdung, Schlaf und Traum. Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1970, S. 247-308

- [4] Holm E., F. Boettger, J. W. König, H.-J. Reith: Einflüsse von Chlorimipramin auf elektrische Aktivitäten subkortikaler Hirngebiete und sympathischer Nerven. *Arzneim.-Forsch.* 20, 896-901 (1970)
- [5] Holm E., B. Fischer, B. Kurtz, W. Krämer: Effects of a new benzodiazepine compound (Knoll 562) on auditory cortex and limbic structures of cat. Studies with evoked responses and excitability cycles. *J. Pharmacol. (Paris) (suppl. 2)* 5, 43 (1974)
- [6] Holm E., K.-F. Hamann, H.-J. Reith, B. Fischer: Neurophysiological studies in cats with exogenous hyperammonemia. In: Imler M., I. Szám (Hrsg.): Neue Erkenntnisse zum Ammoniakstoffwechsel. Witzstrock, Baden-Baden - Brüssel 1974, S. 92-110
- [7] Holm E., H. Schaefer: Eine Faktorenanalyse von Schwellen subkortikaler Reizantworten. *Exp. Brain Res.* 8, 79-96 (1969)
- [8] Holtmeier H. J.: Zur Klinik und Physiologie des Magnesiumstoffwechsels. In: Dudziak R. (Hrsg.): Kalium-Magnesium-Aspartat. Schattauer, Stuttgart - New York 1970, S. 3-31
- [9] Huismans B. D.: Magnesium (Physiologie, Klinik). *Med. Welt (N. F.)* 24, 1594-1597 (1973)
- [10] Matthies H.: Der synaptische Komplex. In: Biesold D., H. Matthies (Hrsg.): Neurobiologie. Fischer, Jena 1977, S. 247-305
- [11] Meyer J. G., K. Urban: Electrolyte changes and acid base balance after alcohol withdrawal. *J. Neurol.* 215, 135-140 (1977)
- [12] Peach M. J.: Cations: Calcium, Magnesium, Barium, Lithium and Ammonium. In: Goodman L. S., A. Gilman (Hrsg.): The pharmacological basis of therapeutics, fifth ed. New York - Toronto - London 1975, S. 782-797
- [13] Práwdicz-Neminski W. W.: Über die hormonale Bedeutung des Ammoniaks. Der Antagonismus und Synergismus zwischen den Ionen des Ammoniums und des Magnesiums im Organismus. *Biochem. Z.* 152, 388-405 (1924)
- [14] Rajan K. S., J. M. Davis, R. W. Colburn: Magnesium - Biogenic amine chelation in neurotransmitter activity. II. Int. Symp. Magnesium, Montreal 1976
- [15] Reinoso-Suárez F.: Topographischer Hirnatlas der Katze. Merck, Darmstadt 1961
- [16] Smith W. O., J. F. Hammarsten: Serum magnesium in renal diseases. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 102, 5-9 (1958)
- [17] Somjen G., M. Hilmy, C. R. Stephen: Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 154, 652-659 (1966)
- [18] Stober B.: Die Bedeutung des Magnesium-Stoffwechsels für die Pädiatrie. *Fortschr. Med.* 91, 51-54 und 146-148 (1973)

Für die Verfasser: Prof. Dr. E. Holm, Abteilung für Pathophysiologie der I. Medizinischen Klinik, Theodor-Kutzer-Ufer, 6800 Mannheim