

Die Auswirkungen einer suboptimalen Mg-Versorgung auf die Fortpflanzung von Ratten

Von S. Massow, R. Fehlinger, K. Seidel, M. Poppei, K. Hecht, E. Glatzel

Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. sc. med. H. A. F. Schulze) und Abt. Klinische Chemie und Biochemie (Leiter: Prof. Dr. med. habil. E. Egger) des Bereichs Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin.

Zusammenfassung

Bei Mg-armer Ernährung weiblicher Wistar-Ratten während der Trächtigkeit und eines Teils der Laktationsperiode trat in zwei Versuchen mit unterschiedlicher Mg-Zufuhr eine Beeinträchtigung der Fortpflanzung auf.

Der stärkere Mg-Mangel (0,41 mmol Mg/100 g Futter) verhinderte den Wurf von Jungtieren fast völlig.

Eine im Zusammenhang mit der Fortpflanzungsproblematik bisher noch nicht beschriebene hohe, suboptimale, Mg-Zufuhr (0,70 mmol Mg/100 g Futter) führte zu kleineren Würfen, herabgesetzter Lebensfähigkeit und Wachstumsretardationen der Nachkömmlinge.

Summary

Magnesium-poor diet, given to rats during pregnancy and a part of lactation, caused in two experiments with different magnesium contents in diet disturbances of reproduction.

The stronger magnesium deficiency (experiment A: 0,41 mmol/100 g food) prevented the birth of offsprings nearly complete.

The diet with the higher magnesium-content (experiment B: 0,70 mmol/100 g food), that has never been described before in connection with the problem of reproduction, led to smaller litters, a decreased vitality and growth-retardations of the offsprings.

Résumé

Deux tests dans le cadre desquels l'administration de magnésium avait été pratiquée à dosage variée, tests effectués sur des femelles des rats Wistar en état de gestation et partiellement en état de lactation et durant lesquels leur alimentation était pauvre en Mg, ont révélé des troubles dans la reproduction. Un manque plus important de Mg (0,41 mmol/100 g d'aliments) a presque entièrement empêché la mise bas des petits. Une alimentation riche en Mg, non décrite jusqu'à maintenant en rapport avec la problématique de la reproduction (0,70 mmol/100 g d'aliments et 0,47 mmol/litre d'eau potable), a eu pour conséquence des portées moins importantes, une viabilité réduite et une croissance retardée des petits.

Einleitung

Eine magnesiumarme Ernährung während der Trächtigkeit hat bei Ratten eine erhöhte Resorptionsrate [4, 5], Spontanaborte [1], Malformationen [5] und Anämie [3, 5] der Neugeborenen zur Folge. Auch relativ milder Mg-Mangel [4, 7, 9] beeinträchtigt die Nachkömmlinge trächtiger

(niedrigere Geburtsmasse, Schädigungen des Gehirns, erhöhte Jungtiersterblichkeit) und laktierender Ratten (Wachstumsretardationen).

Bisher wurde noch nicht versucht, die Nachkömmlinge von magnesiumarm gefütterten trächtigen Wistar-Rattenweibchen aufzuziehen. Es liegen dazu Ergebnisse an Sprague-Dawley- und Sherman-Ratten [8, 7] vor. Die Jungtiere der Sprague-Dawley-Ratten starben jedoch alle bis zum 10. Lebenstag. Bei den Sherman-Ratten glückte die Aufzucht, aber es traten Wachstumsretardationen auf.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, wie sich ein stärkerer (Versuch A) und ein im Schrifttum zur Fortpflanzungsproblematik noch nicht beschriebener sehr milder Mg-Mangel (Versuch B) während der Trächtigkeit und eines Teils der Laktationsperiode auf die Reproduktionsrate und Jungtieraufzucht von Wistar-Ratten auswirkt.

Methodik

Weibliche Wistar-Ratten erhielten magnesiumarmes oder Kontrollfutter ad libidum (Tabelle 1). In zwei Versuchen, A und B, variierten die Mg-Zufuhr und die Dauer der magnesiumarmen bzw. Kontrollfütterung (Tabelle 2).

Durch den relativ hohen Mg-Gehalt des Futters, die Verabreichung von Leitungswasser und durch eine verkürzte Periode der Mg-Mangelfütterung konnte im Versuch B ein im Vergleich zu Versuch A milder Mg-Mangel erzeugt werden.

Vor Versuchsbeginn und im Versuch A nach 5 Wochen sowie im Versuch B nach 3,5 Wochen magnesiumarmer bzw. Kontrollfütterung erfolgte eine Bestimmung der Mg-Konzentration im Blutserum der Muttertiere mittels Atomabsorptionsspektroskopie (AAS 1, VEB Zeiss, DDR). Das dazu benötigte Blut stammte aus der Schwanzvene.

Tab. 1: Zusammensetzung des verwendeten Futters ohne Mg-Zugabe.

	g/10 kg Futter	Vitamineinmisch.	g/10 kg Futter
Zucker (kristallin)	5780,0	Ascorbinsäure	9,9000
Casein	3000,0	Inosit	1,1000
Sonnenblumenöl	1200,0	Cholinchlorid	16,5000
DL-Methionin	37,5	Menadion	0,4950
Salzmischung		Riboflavin	0,2200
Ca CO ₃	105,000	Pyridoxin	0,2200
K ₂ HPO ₄	117,300	Thiamin-HCl	0,2200
NaCl	60,000	Ca-Pantothenat	0,6600
CaHPO ₄	21,000	alpha-Tokopherol	1,2500
FeSO ₄ ·7H ₂ O	8,800	Vitamin A	0,0050
MnSO ₄ ·H ₂ O	0,850	Biotin	0,0044
KJ	0,280	Folsäure	0,0198
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,110	Vitamin B ₁₂	0,0005
ZnSO ₄	0,066	p-Aminobenzoessäure	0,0085
Mg SO ₄	verschieden	Vitamin D ₃	2200 i. U.

Hersteller: Wissenschaftsbereich Tierernährung der Karl-Marx-Universität Leipzig.

Tabelle 2: Versuchsregime.

	Versuch A	Versuch B
Mg-Konzentration des Mangelfutters	0,41 mmol Mg/100 g Futter	0,70 mmol Mg/100 g Futter
Mg-Konzentration des Kontrollfutters	3,29 mmol Mg/100 g Futter	3,58 mmol Mg/100 g Futter
Trinkwasser	Aqua dest.-praktisch ohne Mg	Leitungswasser 0,47 mmol Mg/l Wasser
Anzahl der Tiere mit Mangelfutter	26	21
Anzahl der Tiere mit Kontrollfutter	21	5
Dauer der Mangel- bzw. Kontrollfütterung	ab 4. Tag vor Anpaarung bis Ende der 3. Laktationswoche	ab Anpaarung bis Ende der 1. Laktationswoche

Ebenfalls vor Beginn des Versuches und zwei Wochen nach dem Werfen wurden die Muttertiere gewogen. Die Körpermasse der Jungtiere wurde in den ersten zwei Lebenswochen jeden zweiten Tag, bis zur 5. Lebenswoche einmal

wöchentlich und danach in größeren Abständen kontrolliert.

Zur Prüfung der Signifikanzen kam der U-Test nach Mann und Withney zur Anwendung [2] sowie der Wilcoxon-Test und der X²-Test.

Ergebnisse

Versuch A: Der stärkere Mg-Mangel verhinderte die Geburt von Nachkömmlingen fast völlig. In der Mg-Mangelgruppe warfen nur 3,8 % der Weibchen (1 Tier), in der Kontrollgruppe dagegen 62 % (13 Tiere). Die durchschnittliche Mg-Konzentration im Blutserum fiel bei den Weibchen ohne Nachkömmlinge im Zeitraum von 5 Wochen sowohl in der Mg-Mangelgruppe als auch in der Kontrollgruppe signifikant ab ($p < 0,05$) (Tabelle 3).

Tab. 3: Durchschnittliche Mg-Konzentrationen im Blutserum zu Beginn des Versuches A und nach 5 Wochen.

	Weibchen ohne Nachkömmlinge (mmol/l)		Mütter (mmol/l)	
	Mg-Mangel-tiere	Kontrolltiere	Mg-Mangel-tiere	Kontrolltiere
n	25	8 ³⁾	1	8
Ausgangswert	1,03 ± 0,08	1,00 ± 0,006	0,95	0,95 ± 0,08
Wert nach 5 Wochen	0,39 ± 0,12 ¹⁾²⁾	0,91 ± 0,04 ¹⁾	0,80	1,07 ± 0,08 ¹⁾

1) signifikanter Unterschied zum Ausgangswert ($p < 0,05$).

2) signifikanter Unterschied zum entsprechenden Wert der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

3) Insgesamt 13 Mütter; von 5 Müttern erfolgte aus technischen Gründen keine Blutentnahme.

Der Abfall des Wertes in der Mg-Mangelgruppe auf fast ein Drittel seines Ausgangsniveaus war wesentlich stärker als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Bei dem einen Muttertier der Mg-Mangelgruppe hatte die Mg-Konzentration im Blutserum nach 5 Wochen (entspricht Ende der 2. Laktationswoche) nur wenig abgenommen. In der Kontrollgruppe stieg der Wert für die Muttertiere im entsprechenden Zeitraum signifikant an ($p < 0,05$) (Tabelle 3).

Äußerlich erkennbare Mg-Mangelsymptome traten kaum auf. Lediglich bei zwei nichtträcht-

gen Weibchen der Mg-Mangelgruppe wurde Haarausfall auf dem Rücken beobachtet.

Versuch B: Muttertiere: Bei der höheren Zufuhr von Mg warfen sowohl in der Mg-Mangel- als auch in der Kontrollgruppe jeweils etwa 80 % der Weibchen.

Die durchschnittliche Mg-Konzentration im Blutserum der Muttertiere fiel nach 3,5 Wochen Mg-Mangel- bzw. Kontrollfütterung in beiden Gruppen ab, jedoch nur in der Mg-Mangelgruppe signifikant ($p < 0,05$).

In der Mg-Mangelgruppe zeichneten sich zwei Untergruppen ab. Die Abnahme der Mg-Konzentration war bei den Müttern, deren Würfe in den ersten 10 Lebenstagen starben, signifikant größer als bei den Müttern, die ihre Würfe aufzogen ($p < 0,05$) (Tabelle 4).

Tab. 4: Durchschnittliche Mg-Konzentrationen im Blutserum zu Beginn des Versuches B und nach 3,5 Wochen.

	Mütter, deren Würfe starben (mmol/l)	Mütter, die Würfe aufzogen (mmol/l)	Kontrolltiere (mmol/l)
n	8 ³⁾	6 ⁴⁾	4
Ausgangswert	0,99 ± 0,12	0,97 ± 0,09	0,95 ± 0,05
Wert nach 3,5 Wochen	0,30 ± 0,05 ¹⁾²⁾	0,54 ± 0,22 ¹⁾	0,84 ± 0,29

¹⁾ signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

²⁾ signifikanter Unterschied zu Müttern, die die Würfe aufzogen ($p < 0,05$).

³⁾ Insgesamt 9 Mütter } aus technischen Gründen erfolgten nicht

⁴⁾ Insgesamt 8 Mütter } von allen Müttern Blutentnahmen.

Die Körpermassezunahme gegenüber dem Ausgangswert war zwei Wochen nach dem Wurf bei den Muttertieren der Mg-Mangelgruppe ($35,0 \pm 42,0$ g) geringer als bei denen der Kontrollgruppe ($64,0 \pm 30,0$ g). Der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant.

Zwei Tiere starben am 7. bzw. 8. Laktationstag während eines tetanischen Krampfanfalls.

Jungtiere: In beiden Gruppen kamen die Neugeborenen ohne Malformationen zur Welt.

Die Anzahl Neugeborene pro Wurf in der Mg-Mangelgruppe war kleiner als in der Kontrollgruppe. Dabei erwies sich der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Untergruppe mit Mg-Mangel, in der die Würfe in den ersten 10 Lebenstagen starben, als signifikant (Tabelle 5).

Die Geburtenmassen und die Massenzunahme der Nachkömmlinge der Mg-Mangelgruppe

lagen unter den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe. Signifikant kleiner war jedoch nur die Massenzunahme in den ersten zwei Lebenswochen (Abb. 1, 2).

Tab. 5: Anzahl Neugeborene pro Wurf im Versuch B.

	Durchschnittliche Anzahl Neugeborene pro Wurf	
Kontrollgruppe	12,3 ± 2,4	n = 4
Mg-Mangelgruppe (Würfe starben)	8,0 ± 5,3 ¹⁾	n = 9
Mg-Mangelgruppe (Würfe wurden aufgezogen)	10,5 ± 2,4	n = 4

¹⁾ signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

In der Mg-Mangelgruppe lag mit 46,8 % Verlusten eine erhöhte Jungtiersterblichkeit vor. 30,2 % der Neugeborenen starben bereits in den ersten beiden Tagen, der Rest bis zum 10. Lebenstag. Die Muttertiere der Kontrollgruppe verloren 28,9 % ihrer Neugeborenen bis zum 3. Tag nach der Geburt. Danach traten in dieser Gruppe keine weiteren Jungtierversluste mehr auf.

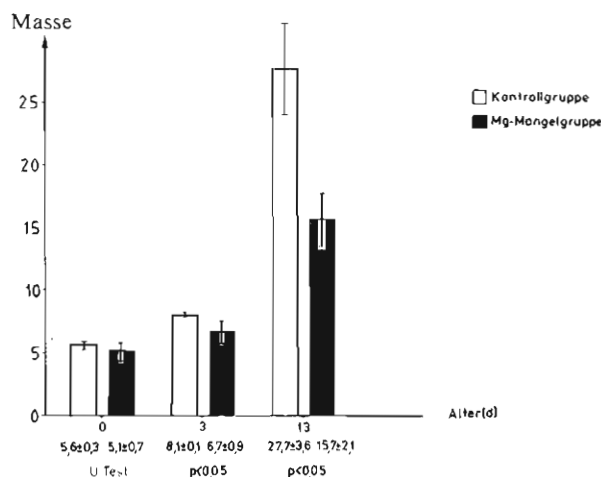


Abb. 1: Körpermassen der Nachkömmlinge in den ersten zwei Lebenswochen in Versuch B

Diskussion

Aus den aufgeführten Ergebnissen geht hervor, daß sowohl der stärkere Mg-Mangel im Versuch A als auch der sehr milde im Versuch B die Fortpflanzung beeinträchtigte. Das fast völlige Ausbleiben von Nachkommen im Versuch A

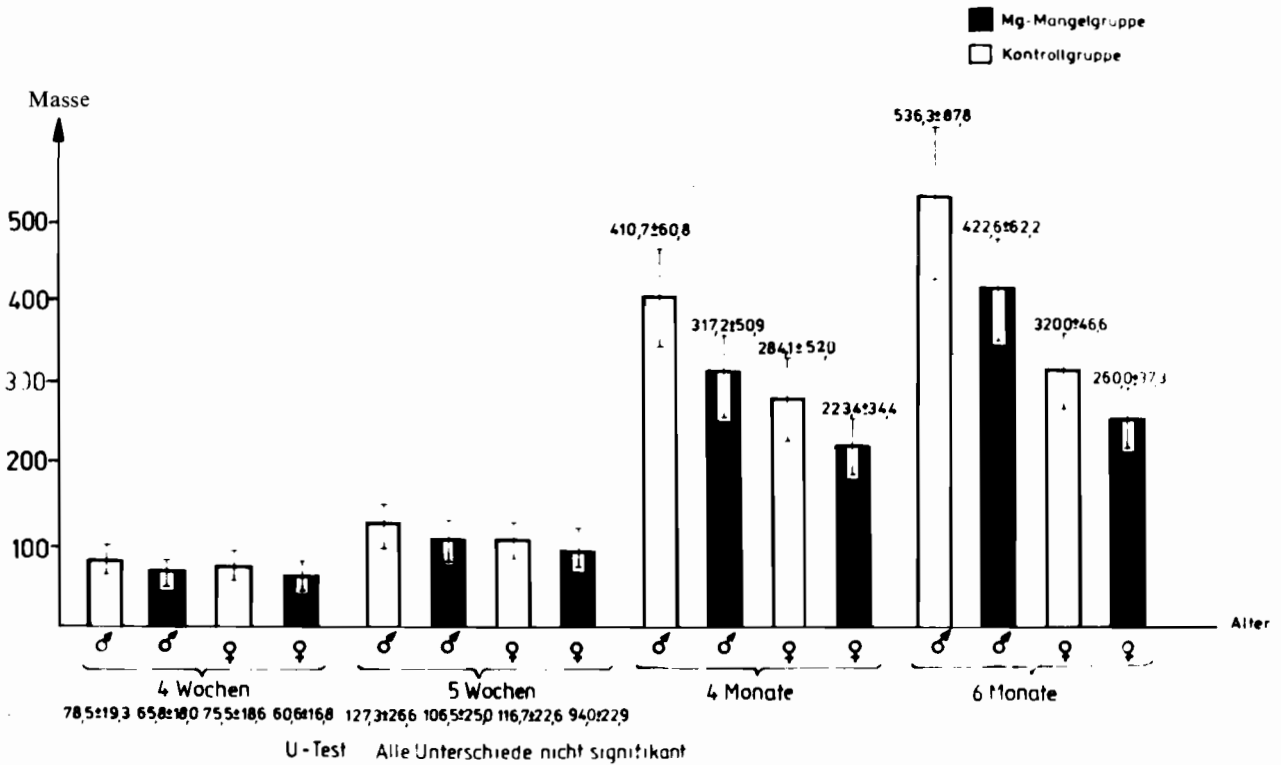


Abb. 2: Körpermassen der Nachkömmlinge im Jungtier- und Erwachsenenalter in Versuch B

stimmt mit den Ergebnissen von Günther et al. [4] überein, die mit einer etwas höheren Mg-Zufuhr von 0,49 mmol/100 g Futter ebenfalls an Wistar-Ratten arbeiteten. Offenbar kam es hier zur ständigen Resorption der Feten. Im Gegensatz dazu beschrieben Hurley et al. [5] und Wang et al. [8] bei geringeren Mg-Konzentrationen im Futter (0,19 bzw. 0,33 mmol/100 g Futter) bei Sprague-Dawley-Ratten eine nur teilweise Resorption sowie die Geburt von stark geschädigten bzw. nur kurze Zeit überlebenden Jungtieren.

Im Schrifttum wird bei stärkerem Mg-Mangel [5, 8] über eine erhöhte Jungtiersterblichkeit berichtet. Rayssiguier et al. [7] stellten jedoch bei einer Mg-Zufuhr von 0,45 mmol/100 g Futter bei trächtigen Sherman-Ratten, die also noch weit unter der in der vorliegenden Arbeit blieb, kein Ansteigen der Jungtiersterblichkeit fest. Andererseits starb im Versuch von Günther et al. [4] ein beträchtlicher Teil der neugeborenen Wistar-Ratten, deren Mütter nur kurzzeitig, vom 5.—12. Trächtigkeitstag, 0,49 mmol Mg/100 g Futter erhielten. Die Ursachen für die eingeschränkte Lebensfähigkeit der Neugeborenen wurden in einer intrauterinen Schädigung des Gehirns und des braunen Fettgewebes der

Feten [4], mangelhaftem Pflegeverhalten der Mütter sowie in einer unzureichenden Laktation [8] gesehen. Es liegt die Vermutung nahe, daß für die Auswirkung einer suboptimalen Mg-Versorgung auf die Fortpflanzung neben Unterschieden in der Futterzusammensetzung und der Manipulation mit den trächtigen Weibchen die verwendeten Rattenstämme eine entscheidende Rolle spielen.

In den oben beschriebenen Versuchen A und B zeigt sich eine, wahrscheinlich genetisch bedingte, unterschiedliche individuelle Fähigkeit der Rattenweibchen, die unzureichende Mg-Versorgung zu kompensieren. Während im Versuch A 25 Tiere eine starke Hypomagnesiämie aufweisen und keine Jungen warfen, fiel bei einem Weibchen die Mg-Konzentration im Blutserum nur wenig ab. Dieses Weibchen warf eine durchschnittliche Zahl normaler Jungtiere. Im Versuch B waren bei etwa der Hälfte der untersuchten Weibchen die Mg-Konzentrationen stärker abgesunken und die Anzahl der Jungtiere pro Wurf verringert. Alle Jungtiere dieser Weibchen starben bis zum 10. Lebenstag. Die anderen Weibchen, deren Mg-Konzentration weniger stark abgesunken war, hatten normale Wurfgrößen und kaum Jungtierversuche aufzuweisen.

Bei diesen Weibchen führte der Mg-Mangel zu einer langsameren Gewichtszunahme der Nachkömmlinge. Eine Wachstumsretardation der Jungen, die auf eine unzureichende Laktation der Mütter zurückgeführt wurde, beschrieben auch Wang et al. [8] und Rayssiguier et al. [7]. Aufgrund einer Wachstumsstagnation der Jungtiere am Ende ihrer ersten Lebenswoche wurde im Versuch B das Mg-Mangelfutter, eher als ursprünglich geplant, abgesetzt. Danach nahmen die Jungtiere wieder zu. Die Massenzunahme im Jungtieralter und die Körpermassen der adulten Tiere blieben jedoch unter den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe.

Literatur

- [1] Andrieux-Domont, C., *Le van Hung*: Effects of magnesium — deficiency on reproduction in the white rat. *Br. J. Nutr.* **29** (1973) 203—210.
- [2] Claus, G., Ebener, H.: *Grundlagen der Statistik. Volk und Wissen, Volkseigener Verlag Berlin* (1974).

- [3] Cohan, S., Jansen, V., Dancis, J., Piomelli, S.: Microcytic Anemia with Erythroblastosis in Offsprings of Magnesium-deprived Rats. *Blood* **36** (1970) 500—506.
- [4] Günther, T., Dorn, F., Merker, H. J.: Embryo-toxic Effects Produced by Magnesium Deficiency in Rats. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **11** (1973) 87—92.
- [5] Hurley, L.: Magnesium deficiency in pregnancy and its effects on the offsprings. In: *1: International Symposium on Magnesium Deficit in Human Pathology*. Ed: Durlach, J., Vittel, Paris (1971).
- [6] Hurley, L., Cosen, G., Theriault, L.: Teratogenic Effects of Magnesium Deficiency in Rats. *J. Nutr.* **106** (1976) 1254—1264.
- [7] Rayssiguier, Y., Badinant, F., Kopp, J.: Effects of Magnesium Deficiency on Parturition and Uterine Involution in the Rat. *J. Nutr.* **109** (1979) 2117—2125.
- [8] Wang, F., Wang, R., Khairallah, E., Schwartz, R.: Magnesium Depletion During Gestation and Lactation in Rats. *J. Nutr.* **101** (1971) 1201—1209.
- [9] Zoumas, B., Barron, G.: Effects of dietary deficiency of magnesium and protein during gestation and lactation on brain development of young rats. *Fed. Proc.* **26** (1969) 556.

(Anschritt des Autors: Dipl.-Biol. S. Massow, Bereich Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin, Nervenklinik, Abt. Neuropathophysiologie, DDR-1040 Berlin, Schumannstr. 20/21)