

Magnesium verhindert die streßinduzierte Katecholaminsekretion – Wirkungsweise

Porta, S., Emsenhuber, W., Felsner, P., Helbig, J. Classen, H. G.

Zusammenfassung

Männliche Sprague-Dawley Ratten wurden einer 12stündigen Behandlung mit subkutan implantierbaren Noradrenalin-tabletten (Ausstromrate: $3,40 \pm 0,24 \mu\text{g}/\text{min}/250 \text{ g}$) unterworfen. Das ununterbrochen hohe Noradrenalinplasmaspiegelniveau führte zu einem ausgeprägt starken Leberglykogenverlust nach 12 Stunden während eines gleichzeitig normalen Blutzuckerspiegels. Eine Glukosegabe mittels Schlundsonde 9 Stunden post operationem verhinderte die Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark. Dies bedeutet, daß nicht die Hypoglykämie, sondern der vorher einsetzende Leberglykogenabfall für die Hypersekretion des medullären Adrenalins verantwortlich ist. Ferner zeigte sich, daß eine 10tägige Vorfütterung mit einer Hochmagnesiumdiät (9000 ppm) die Katecholaminsekretion des Nebennierenmarks noch besser unterdrückt. Die präventive Wirkung des Mg^{2+} findet höchstwahrscheinlich sowohl in der Leber, als auch im Nebennierenmark statt.

Summary

Male Sprague-Dawley rats have been subjected to 12 hrs treatment with subcutaneously implanted Norepinephrine (NE) tablets with an output rate of $3,40 \pm 0,24 \mu\text{g}/\text{min}/250 \text{ g}$. Uninterrupted increased NE plasma levels led to sharp liver glycogen downfall after 12 hrs during persistent normoglycemia and enhanced NE plasma levels. Glucose force feeding at 9 hrs post operationem prevented Epinephrine (E) liberation from the medulla. This means, that not hypoglycemia but before that downfall of liver glycogen is the trigger for hypersecretion of medullar E. It turned out that an even more successful prevention mode of Catecholamine (CA) secretion from the medulla is a 10 days pre-feeding with 9000 ppm Magnesium (MAH, Verla Pharm.) as well, whereby E and NE were kept within the gland. Preventive Mg^{2+} action most probably takes place in both, liver and adrenal medulla.

Résumé

Des rats mâles Sprague Dawley ont été traités pendant 12 heures par de la noradrénaline (NA), libérée à raison de $3,40 \pm 0,24 \mu\text{g}/\text{min}/250 \text{ g}$ par des comprimés implantés de façon sous-cutanée. L'augmentation ininterrompue des concentrations plasmatiques de NA a entraîné une chute brutale du taux hépatique de glycogène après 12 heures de normoglycémie continue et d'hypertonoradrénalinémie. L'administration de glucose par gavage 9 heures après le traitement s'est opposée à la libération médullaire d'adrénaline (A). Ces observations indiquent que l'hypersecretion médullaire d'A. n'est pas déclenchée par l'hypoglycémie, mais par la chute de la concentration hépatique de glycogène qui la précède. Il a été démontré qu'un prétraitement oral de 10 jours par 9.000 ppm de Magnésium (MAH, Verla Pharm.) constituait une méthode encore plus efficace d'inhibition de la sécrétion médullaire de catécholamines (Ca), en conservant l'A et la NA à l'intérieur de la glande. L'action préventive du Mg^{2+} s'exerce probablement à la fois au niveau du foie et de la médullo-surrénale.

Einleitung

Magnesium wird als streßdämpfendes und streßlinderndes Agens mit Angriffspunkten am Herzen [13] betrachtet. Außerdem hat Magnesium auch einen hemmenden Einfluß auf die Tätigkeit endokriner Drüsen, was sowohl die Synthese als auch die Sekretion von Hormonen betrifft. Dies inkludiert natürlich auch das Nebennierenmark, was ebenfalls im Sinne der o. a. Indikation wirkt. Die Regulation von Synthese und Sekretion von Katecholaminen im Sinne eines direkten Feed-back-Systems scheint

jedoch hier nicht vorzukommen [6, 7, 8, 10], was die Rolle einer Katecholaminüberschwemmung des Plasma als hemmende Kraft der Synthese und Sekretion ausschließt. Weiterhin häufen sich die Hinweise [1, 9], daß eine Erhöhung von Katecholaminsekretion und Synthese auch ohne den bisher als klassisch angesehenen Hypoglykämiebefehl vorkommen kann. In der vorliegenden Untersuchung soll nachgewiesen werden, daß:

1. doch starke Veränderungen im Kohlenhydratmetabolismus in der Auslösung der medullären Katecholaminsekretion eine erhebliche Rolle spielen, daß aber
2. nicht erst Hypoglykämie, sondern schon vorher ein drastischer und

schneller Abfall des Leberglykogens, unter einen bestimmten Wert, Katecholaminsekretion auslöst, die daher

3. durch präventive Glukosegaben weitgehend verhindert werden kann, was
4. durch präventive Behandlung mit hohen Magnesiumdosen vollständig gelingt.

Material und Methode

1. Versuch

24 männliche Sprague Dawley Ratten wurden in 2 Gruppen unterteilt. 12 Ratten wurden während einer 10 sec. Äthernarkose Noradrenalin-Retardtabletten [4] unter die Nackenhaut implantiert, die Noradrenalin mit einer Ausstromrate von $3,40 \pm 0,24 \mu\text{g}/\text{min}/250 \text{ g}$ b. w. ständig an die Tiere abgaben.

Institut für Funktionelle Pathologie, Mozartgasse 14/II, A-8010 Graz, Arbeitsgruppe für Klinische und Experimentelle Endokrinologie

Eine gleiche Anzahl von Tieren wurde mit Placebotabletten behandelt. 12 Stunden nach dieser Behandlung wurden die Tiere sehr sorgfältig [11, 12] getötet und Blut für die Bestimmung von Blutzucker und Plasmakatecholaminen gewonnen. Leberproben und Nebennieren wurden unmittelbar nach der Entnahme in flüssigen Stickstoff gelegt und bis zur weiteren Untersuchung tiefgefroren. Die Bestimmung des Blutzuckers wurde mit der Hexokinase-Methode (Test-Kombination Glucose, Halbmikro-Technik; Böhringer Mannheim GmbH) durchgeführt und die Glykogenbestimmung in der Leber erfolgte nach der Methode von *Kepler und Decker* [3]. Die Konzentration von freien und gebundenen Katecholaminen im Plasma und im Nebennierenmark wurden mittels HPLC gemessen.

2. Versuch

Eine gleiche Anzahl von Ratten wurde in 2 Gruppen geteilt, wobei die Testgruppe mit einer Noradrenalin-tablette w. o. behandelt wurde und die Kontrollgruppe eine Placebotablette erhielt. 9 Stunden nach Tablettenapplikation wurde beiden Gruppen durch eine Schlundsonde eine 50%ige Glucoselösung zugeführt. 12 Stunden nach Tablettenapplikation wurden die Tiere getötet und die gleichen Untersuchungen wie oben durchgeführt.

3. Versuch

Wieder wurden 2 Gruppen von Sprague-Dawley Ratten zu je 12 Tieren gebildet mit verschiedenen Magnesiumkonzentrationen in der Nahrung 10 Tage lang gefüttert. Verwendet wurde Magnesiumaspartat-Hydrochlorid (MAH) der Fa. VERLA PHARM, Tutzing. Die Kontrollgruppe erhielt Futter mit 1500 ppm Magnesium, einer Konzentration, die dem täglichen Magnesiumbedarf der Tiere entspricht, während die Versuchsgruppe mit überdosiertem Magnesium (9000 ppm) behandelt wurde. Nach 10 Tagen Fütterung wurde jeweils die Hälfte der Tiere jeder Gruppe mit Adrenalin-tabletten (Ausstromrate von 1,1 Mikrogramm/min/250 g b. w.) und die andere Hälfte mit Placebotabletten versehen, 20 Stunden später getötet und wie unter Pkt. 1 beschrieben, Blut und Gewebe gewonnen. Statistische Untersuchungen wurden mit Hilfe eines IBM PS 230 52 sowie mit kommerzieller ISI Software durchgeführt.

Ergebnisse

1. Versuch

Die Blutzuckerwerte der Versuchstiere (Abb. 1) zeigen anfangs, nach 6 Stunden eine leichte Erhöhung, unterscheiden sich aber 12 Stunden nach Tablettenapplikation statistisch nicht von den Kontrollen und zeigen auch zwischen 6 und 12 Stunden

keinen drastischen Abfall, sie verharren immer im oberen Normoglykämiebereich.

Nach 6 Stunden ist die Konzentration aller gemessenen Katecholamine in der Medulla (Abb. 2) auf

Kontrollniveau, nach 12 Stunden jedoch kommt es zu einem drastischen Abfall der Adrenalin-konzentration und auch zu einem leichten, aber signifikanten Absinken der Noradrenalin-konzentration.

NE APPLICATION: BLOOD GLUCOSE

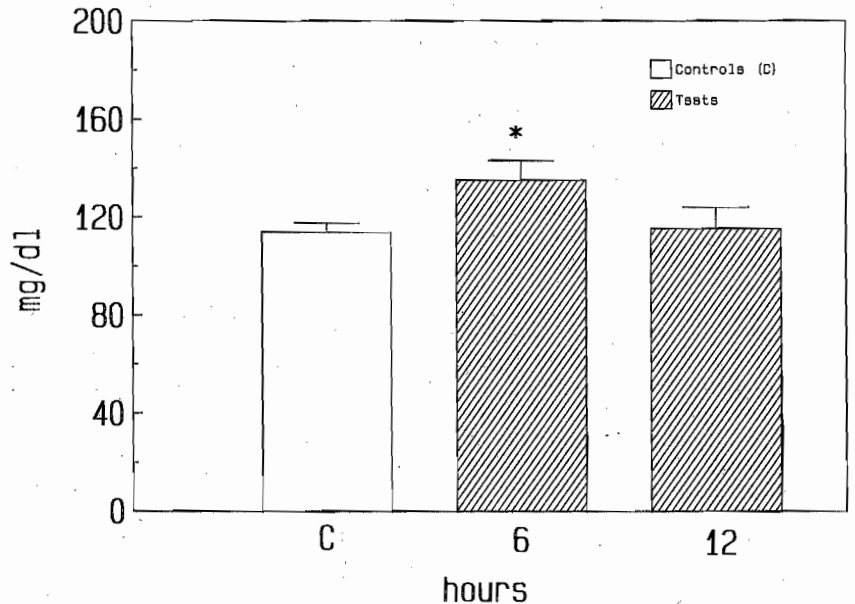


Abb. 1: Blutzuckerwerte nach Applikation einer 5 mg NE-bitartrat-Retardtablette. Mittelwerte ± SEM. *: p < 0.05, gegenüber Kontrollen.

NE APPLICATION: MEDULLAR CATECHOLAMINES

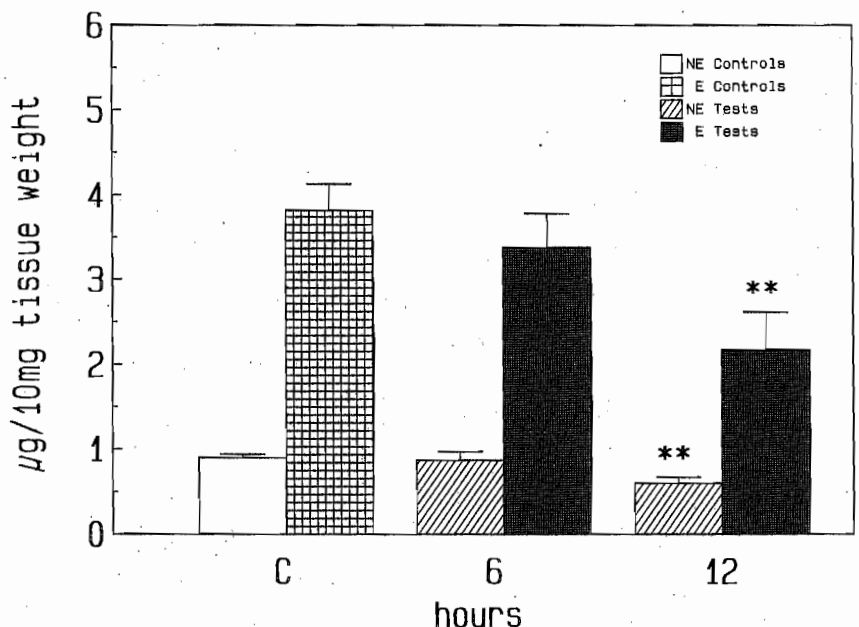


Abb. 2: Medulläre E- und NE-Werte nach Applikation einer 5 mg NE-bitartrat-Retardtablette. Mittelwerte ± SEM. **: p < 0.01 gegenüber Kontrollen.

NE-APPLICATION: PLASMA CATECHOLAMINES

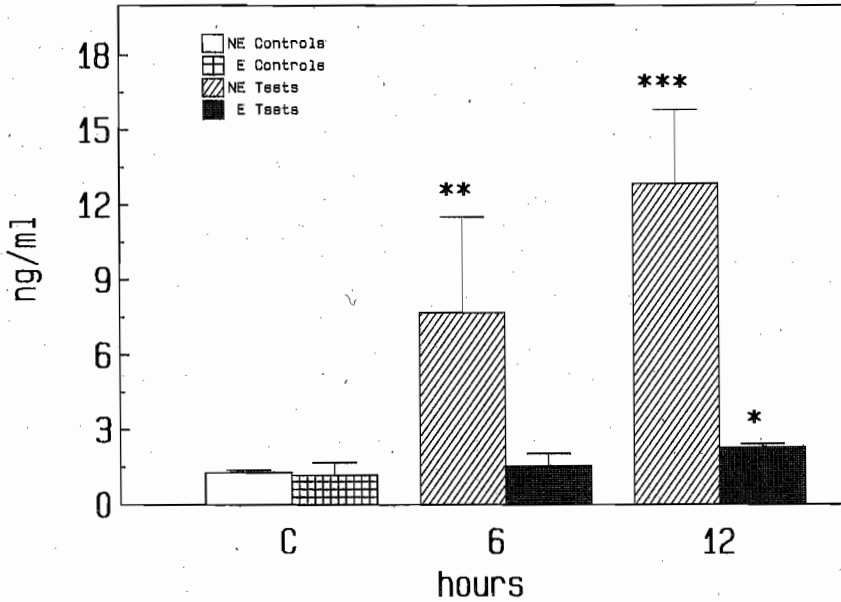


Abb. 3: Freie Plasma E- und NE-Werte nach Applikation einer 5 mg NE-bitartrat-Retardtablette. Mittelwerte ± SEM. *: p < 0.05, **: p < 0.01 gegenüber Kontrollen.

Die Noradrenalin-Konzentration im Plasma der Versuchstiere (Abb. 3) ist auf Grund der Tablettenapplikation zu allen Beobachtungszeitpunkten stark und hochsignifikant gegenüber den Kontrollen erhöht. Zu genau dem Zeitpunkt, an dem auch die Adrenalin-Konzentration in der Medulla stark absinkt, findet ein drastisches Absinken der Glykogenkonzentration in der Leber auf unter 1 g/100 g statt (Abb. 4). Trotz Normoglykämie und der durch Noradrenalin-dauerapplikation bedingten hohen Katecholaminspiegel im Plasma findet also Adrenalinhypersekretion genau zu dem Zeitpunkt statt, da die Glykogenreserven der Leber drastisch absinken.

2. Versuch

Die Blutglukose (Abb. 5) steigt als Folge der 3 Stunden vor der Tötung vorgenommenen Glukoseapplikation durch eine Schlundsonde stark an, und gleichzeitig ist der noradrenalininduzierte Leberglykogenabfall (Abb. 5) bei den Versuchstieren lange nicht so drastisch wie ohne Zuckerapplikation. Der Leberglykogengehalt bei den noradrenalinbehandelten Versuchstieren ist nach Glukoseapplikation etwa 5 mal so hoch wie ohne Glukosegabe. Bei Tieren, die sowohl Noradrenalin-dauereinfluß als auch Glukosegabe durch eine Schlundsonde unterworfen wurden, ist kein signifikanter Abfall von medullärem Adrenalin (Abb. 6) zu bemerken, jedoch konnte ein leichter Abfall von Noradrenalin im Nebennierenmark, der bezeichnenderweise trotz hohem Noradrenalin-Spiegel zustande kam, nicht ganz verhindert werden.

NE APPLICATION: LIVER GLYCOGEN

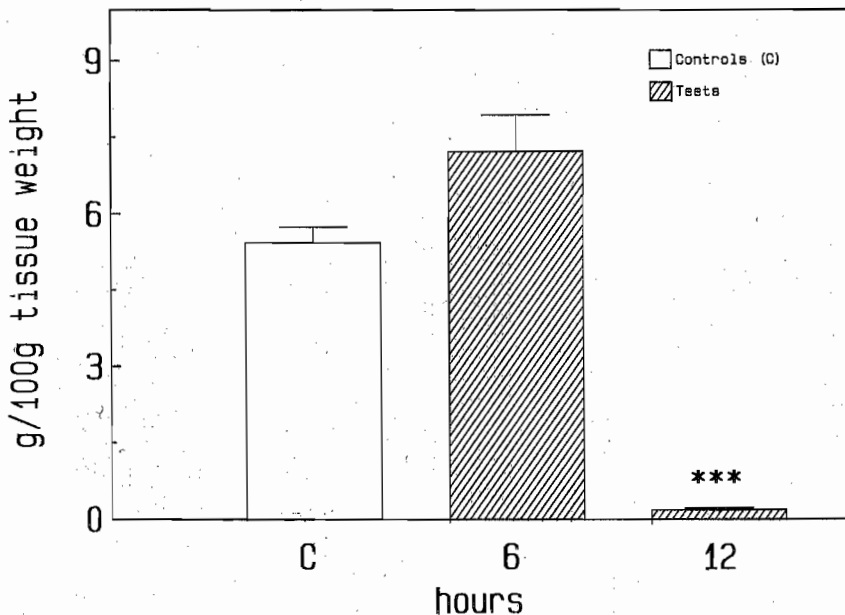


Abb. 4: Leberglykogenwerte nach Applikation einer 5 mg NE-bitartrat-Retardtablette. Mittelwerte ± SEM. ***: p < 0.001, gegenüber Kontrollen.

3. Versuch

Tiere, die 10 Tage lang mit Futter versorgt wurden, deren Magnesiumgehalt dem täglichen Bedarf entspricht (1500 ppm), zeigten, was Blutzucker (Abb. 7), Leberglykogen (Abb. 8) und Katecholamingehalt der Medulla (Abb. 9) anlangt, dasselbe Verhalten wie die Tiere im 1. Versuch. 10tägige Vorfütterung

können Katecholamine in erheblicher Konzentration auch während Normoglykämie auf endogenen Reiz hin ausgeschüttet werden. Dieser endogene Reiz ist offensichtlich doch eine drastische Veränderung des Kohlenhydratmetabolismus, aber nicht erst auf dem Niveau des Blutzuckers, sondern schon vorher, in Form eines drastischen Absinkens des Leberglykogengehaltes. Da die dem Adrenalin immer wieder attribuierte Wirkung auf die Glykogenolyse eigentlich weit geringer ist als seine Wirkung auf die Glukoneogenese, die sowohl direkt als auch über seinen insulinsupprimierenden und kortisolfordernden Effekt stattfindet, so ergibt die Adrenalinsekretion bei drohendem Abfall des Blutzuckers wegen zu schneller Leberglykogendepletion den Sinn, daß durch verstärkte Glukoneogenese über glukoplastische Substanzen aus der Peripherie eine zu schnelle Depletion verhindert werden soll. Der Erfolg einer Zuckersubstitution, wodurch der Abfall von Leberglykogen verhindert wird, weist darauf hin.

Daß bei vorhersehbarem Streß im Tierversuch eine Prävention durch eine 10tägige Fütterung mit hohen Magnesiumdosen noch besseren Erfolg erzielt als die Glukoseprävention, zeigt der 3. Teil der Versuchsreihe. Dieses Ergebnis wird wahrscheinlich auf eine zweifache, an mindestens 2 verschiedenen Organen angreifende, katecholaminsupprimierende Magnesiumwirkung zurückzuführen sein:

1. hat hohe Magnesiumgabe, wie schon in der Einleitung erwähnt, generell eine supprimierende Wirkung auf die Hormonsynthese und -sekretion endokriner Drüsen, was natürlich auch für das Nebennierenmark gilt und
2. greift Magnesium auch als enzymatischer Kofaktor stark in den Kohlehydratmetabolismus der Leber ein. Eine Messung des Verhältnisses Phosphorylase A zu Phosphorylase B wird hier sicher weitere Aufschlüsse ergeben. Tatsache ist aber, daß unter Ein-

E-APPLICATION + Mg²⁺: BLOOD GLUCOSE

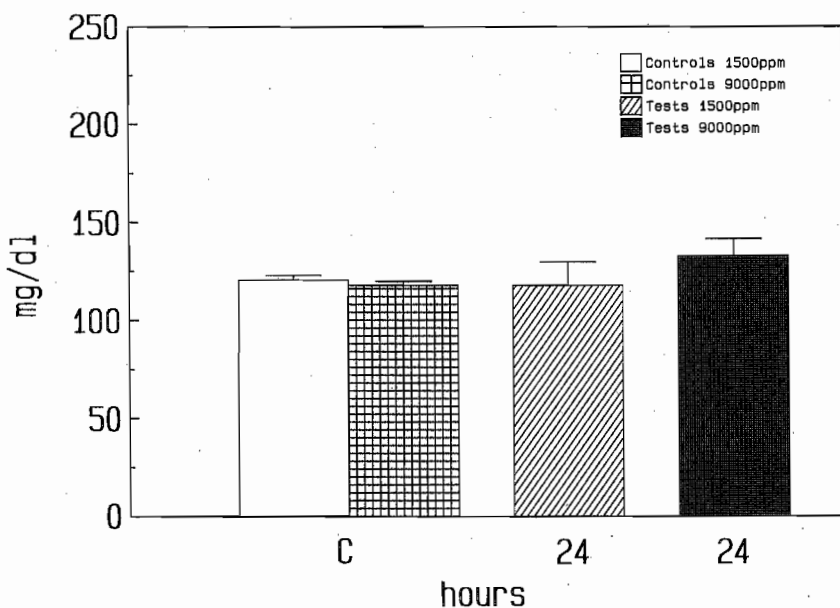


Abb. 7: Blutzuckerwerte nach Applikation einer 15 mg E-bitartrat-Retardtablette und nach 10tägiger Fütterung mit verschiedenen Magnesiumdosen (1500, 9000 ppm). Mittelwerte ± SEM.

E-APPLICATION: LIVER GLYCOGEN

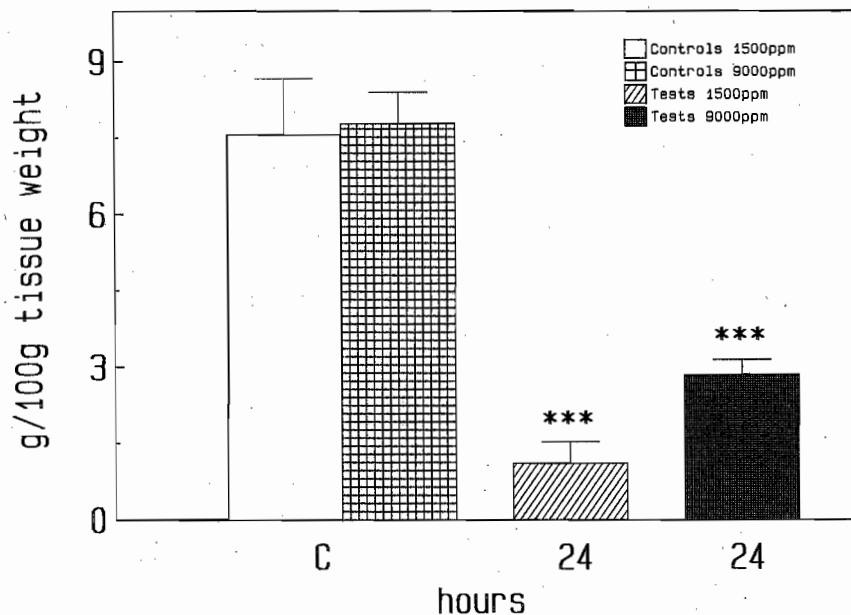


Abb. 8: Leberglykogenwerte nach Applikation einer 15 mg E-bitartrat-Retardtablette und nach 10tägiger Fütterung mit verschiedenen Magnesiumdosen (1500, 9000 ppm). Mittelwerte ± SEM. ***: p < 0.001, gegenüber Kontrollen.

fluß hoher Magnesiumkonzentrationen ein katecholamininduzierter Abfall des Leberglykogens so verhindert wird, als substituierere man Zucker. Diese an mindestens 2 Seiten angreifende, dämpfende Magnesiumwirkung verhindert nun die noradrenalininduzierte Adrenalin- und auch Noradrenalindepletion des Nebennierenmarks. Protektive Magnesiumgaben unterbrechen also sehr erfolgreich ein bedrohliches Phänomen, das für den bei uns Menschen häufig vorkommenden mittelfristigen Streß über einige Stunden bis Tage typisch ist: eine durch erhöhte Katecholaminspiegel bewirkte zusätzliche Katecholaminsekretion, die über eine Inbalance des Kohlenhydratsystems in der Leber ausgelöst wird.

Literatur

[1] *Epple, A., Heim, K. and Vogel, H.*: Single doses of catecholamines in the rat: Catecholaminotropic, but not hyperglycemic. *Comp. Biochem. Physiol.*, Vol. 89 c, 1 (1988) 83–86.
 [2] *Hanke, W., Albrecht, S., Gerhard, A. and Kloas, W.*: Effects of excess amounts of catecholamines in fish and amphibia. *Acta Endocrin.* Vol. 120, Suppl. 1 (1989) p. 96.
 [3] *Kepler, D. und Decker, K.*: Glykogen. Bestimmung mit Amyloglycosidase. In: *H. U. Bergmeyer: Methode der enzymatischen Analyse*, Bd. II, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr., 1970, S. 1089–1094.
 [4] *Korsatko, W., Porta, S., Sadjak, A. und Supanz, S.*: Implantierbare Adrenalin-Retardtabletten zur Langzeituntersuchung in Ratten. *Pharmazie* 37, 8 (1982) 127–130.
 [5] *Labhart, A.*: Das Pankreas. In: *Klinik der inneren Sekretion*, Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1978, S. 701.
 [6] *Porta, S., Egger, G., Klingenberg, H. G., Kubat, R., Sattelberger, R. and Sadjak, A.*: Adrenaline-depletion of the

E-APPLICATION + Mg²⁺: MEDULLAR CATECHOLAMINES

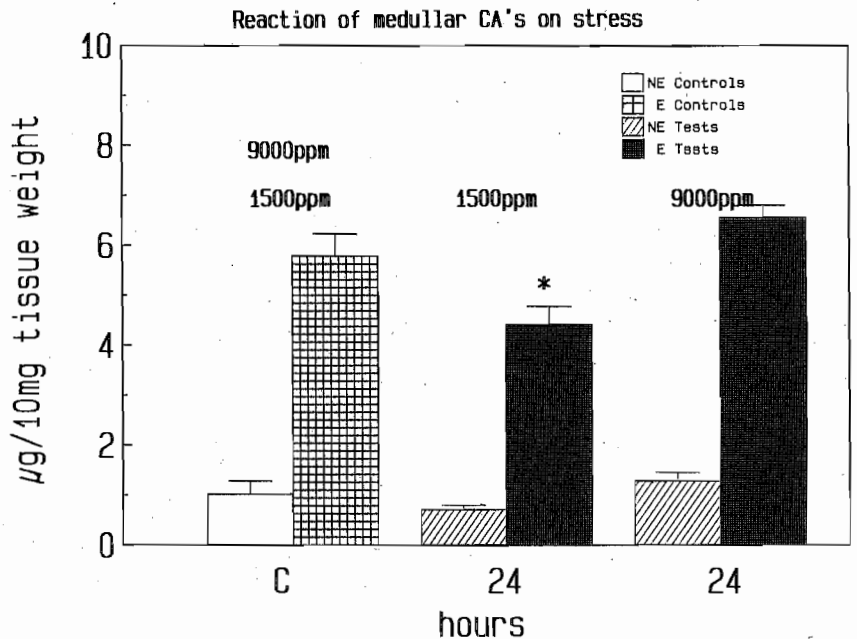


Abb. 9: Medulläre E- und NE-Werte nach Applikation einer 15 mg E-bitartrat-Retardtablette und nach 10tägiger Fütterung mit verschiedenen Magnesiumdosen (1500, 9000 ppm). Mittelwerte ± SEM. *: p < 0.05 gegenüber Kontrollen.

adrenal medulla during chronical treatment with adrenaline. *Pflügers Arch. Europ. Suppl. to Vol. 373* (1978 a) 53.
 [7] *Porta, S., Klingenberg, H. G., Englmaier, G. and Kubat, R.*: Evidence for the lack of a negative feed-back system between suprarenal adrenaline-secretion and extraglandular adrenaline-concentration. *Pflügers Arch. Europ. J. Physiol.* 50. Meeting (1978 b).
 [8] *Porta, S., Englmaier, G., Kubat, R., Egger, G. and Sadjak, A.*: Evidence for adrenaline secretion regardless of high extraglandular levels. *Exp. Path.* 17 (1979) 530–532.
 [9] *Porta, S., Rangetiner, B., Rinner, I., Ertl, U., Sadjak, A. and Nauman, J.*: Long-term application of some catecholamines elevates levels of other catecholamines in rats. *Exp. Path.* 28 (1985) 181–186.
 [10] *Porta, S., Emsenhuber, W., Felsner, P., Schauenstein, K. and Supanz, S.*: Nor-epinephrine triggers medullar epinephrine depletion during normoglycemia. *Life Sci.* Vol. 45 (1989) 1763–1769.

[11] *Sadjak, A., Egger, G., Supanz, S. and Kink, E.*: The influence of handling on catecholamine plasma levels. *Pflügers Arch. Europ. Phys. Suppl.* 391 (1981) 57.
 [12] *Sadjak, A., Klingenberg, H.G., Egger, G. and Supanz, S.*: Effects of blood-smelling, handling and anesthesia on plasma catecholamines in the rat. *Z. Versuchstierkunde* 25 (1983) 245–250.
 [13] *Shechter, M.*: Beneficial effect of magnesium in acute myocardial infarction – a review of the literature. 11. Hohenheimer Magnesium-Symposium, Universität Hohenheim, 29./30. September 1989.

(Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. S. Porta, Institut für funktionelle Pathologie, Mozartgasse 14, A-8010 Graz/Österreich)