

- vironment. Part 2. Marcel Dekker, New York - Basel 1979, S. 553—555.
- [4] BRANDT, G., DÖRFELT, H. J.: Postmortale Magnesiumkonzentrationen im Herz- und Skelettmuskel, Leber, Mark und Rinde des Gehirns bei verschiedenen Grundliden des Menschen. *Magnesium-Bull.* 1 (1979) 140—142.
- [5] COLLERY, P., COUDOUX, P., GEOFFROY, H.: Role of Magnesium in the Development of Cancer. In: HEMPHILL, D. D. (Ed.): Proceedings of University of Missouri's 12th Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health. University of Missouri; Columbia, Missouri, 1979, S. 140—147.

- [6] HÄNZE, S.: Der Magnesiumstoffwechsel. Thieme, Stuttgart 1962.
- [7] SCHROEDER, H. A., TIPTON, J. H.: The human body burden of lead. *Arch. Environm. Health* 17 (1968) 965 bis 978.

(Anschrift der Verfasser über: Dr. H. P. Bertram, Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Westring 12, 4400 Münster [Westf.]

Das Verhalten des Magnesiums bei erhöhten Serumcalcitoninspiegeln

Von F. RAUE, G. HOLZ, H. MINNE und R. ZIEGLER

Abt. Innere Medizin VI-Endokrinologie (Direktor: Prof. Dr. med. R. ZIEGLER), Medizinische Poliklinik, Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Calcitonin (CT) kann unter den Elektrolyten außer dem Calcium auch Natrium, Kalium und Magnesium (Mg) beeinflussen — aus diesem Grunde sollten Mg-Parameter (Serum, Urin) bei Pat. mit erhöhten Calcitoninspiegeln untersucht werden.

In 40 Fällen mit gesichertem medullärem Schilddrüsenkarzinom und endogen erhöhten Serum-CT-Spiegeln (0,45 bis 100 ng/ml; Normalbereich bis 0,5 ng/ml) fanden sich normale Serummagnesiumspiegel. Auch bei akuter Stimulation der Calcitoninausschüttung durch i. v. Gabe von Pentagastrin kam es zu keiner Änderung des Serum-Mg-Spiegels.

Bei 45 Patienten mit M. Paget, die mit humanem CT (0,5 mg/Tag) behandelt wurden, wurde Mg im Serum und im 24-h-Urin vor und unter Therapie (Monate bis zu 5 Jahren) kontrolliert. Ab dem 3. Monat bis zu 2 Jahren kam es zu einer leichten Senkung des Serum-Mg-Spiegels in den subnormalen Bereich, parallel dazu zu einem Anstieg der Mg-Urie. Dieser Befund war nach 2 Jahren nicht mehr nachzuweisen, ebenso nicht bei Patienten unter Behandlung mit synthetischem Lachs-Calcitonin (20 µg/Tag). Die Befunde belegen keine persistenten Veränderungen des Mg-Haushaltes durch endogenen oder exogen induzierten Hypercalcitoninismus.

Summary

Calcitonin (CT) may influence (besides calcium) other electrolytes like sodium, potassium and magnesium (Mg). Therefore, Mg parameters (serum, urine) were looked for in pat. with elevated CT levels in blood.

In 40 cases with proven medullary thyroid carcinoma, serum CT was distinctly elevated (0.45—100 ng/ml; normal range up to 0.5 ng/ml). All of them had normal Mg levels within the normal range. Also pentagastrin provocation test, leading to acute CT output, did not affect Mg levels.

In 45 patients with Paget's disease of bone on longterm treatment with human CT (0.5 mg/day), serum Mg and 24 h urinary Mg excretion was measured before treatment and at intervals of several months up to 5 years. Under this treatment an episodic decrease (in the first 2 years) of serum Mg within the normal range and an increase of Mg excretion oc-

cured. There were also no changes in Mg-metabolism in 7 patients treated with salmon CT (20 µg/day).

From the results, no persistent changes of Mg metabolism due to hypercalcitonism were evident.

Résumé

La calcitonine (CT), en dehors du Ca, peut influencer aussi sur des électrolytes tels que le Na, le K et le Mg. Pour cette raison les paramètres du Mg (sérum, urine) ont dû être étudiés chez des patients avec des taux accrus de calcitonine.

Dans 40 cas avec un carcinome thyroïdien médullaire confirmé et avec des taux accrus de CT sérique (0,45—100 ng/ml; domaine normal jusqu'à 0,5 ng/ml), nous avons trouvé des taux normaux du Mg sérique. De même, lors d'une élévation aiguë du taux de calcitonine après l'injection I. V. de pentagastrine, il ne s'est pas produit de modification du taux du Mg sérique.

Chez 45 patients avec une maladie de Paget, qui ont été traités par de la calcitonine humaine (0,5 mg/j) le Mg dans le sérum et dans l'urine des 24 h a été contrôlé avant le traitement et au cours de celui-ci (de 3 mois jusqu'à 5 ans). Depuis le 3ème mois jusqu'à la 2ème année il s'est produit une légère chute du taux du Mg sérique dans le domaine subnormal, parallèlement à une élévation du Mg urinaire. Cette constatation n'a plus été décelée après la 2ème année; de même ce résultat n'a pas été décelé chez des patients sous l'effet d'un traitement par de la calcitonine synthétique de saumon (20 µg/j). Ces résultats ne démontrent aucune modification persistante du métabolisme du Mg par suite d'un hypercalcitonisme.

* * *

Einleitung

Calcitonin, das calciumkonservierende Hormon aus den C-Zellen der Schilddrüse, zeigt nicht nur Wirkungen auf den Calciumhaushalt, sondern beeinflusst auch die übrigen Elektrolyte wie

Natrium, Kalium, Phosphor und Magnesium. Die Zusammenhänge sind, wie die physiologische Rolle des Calcitonin bisher, ungeklärt, die Befunde der Literatur sind zum Teil widersprüchlich. Das liegt unter anderem an der Meßmethode für Calcitonin, die erniedrigte Spiegel überhaupt nicht und den Normalbereich nur unvollständig erfaßt (RAUE et al., 1978).

Aus diesem Grunde wurde versucht, eine Beziehung zwischen sicher meßbaren, erhöhten Serumcalcitoninspiegeln und dem Magnesiumhaushalt herzustellen. Dazu wurden bei zwei Patientenkollektiven, einerseits bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, einer malignen Entartung der C-Zellen, andererseits bei Patienten mit Osteodystrophia deformans Paget unter Calcitonintherapie, Untersuchungen des Magnesiumstoffwechsels durchgeführt.

Methoden

Die Magnesiumbestimmung im Serum und Urin erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie; Normalbereich im Serum: 0,65 bis 0,95 mmol/l, im Urin: 0,31—13 mmol/d. Die Serumcalcitoninbestimmung wurde mit einem laboreigenen Radioimmunoassaysystem durchgeführt, Normalbereich: 0,1—0,5 ng/ml (RAUE et al., 1978).

Die anfallenden Daten wurden statistisch ausgewertet, die Berechnung erfolgte auf einem Taschenrechner (HP-67); es wurden bestimmt das arithmetische Mittel, die Standardabweichung der einzelnen Mittelwerte, die 2seitige Signifikanzwahrscheinlichkeit p der Gruppenmittelwerte mit dem Student-t-Test (Statistik-Paket HP-67).

Patienten

Bei 40 Patienten mit endogenem Hypercalcitoninismus, d. h. Patienten mit histologisch gesichertem medullärem Schilddrüsenkarzinom wurden Magnesium- und Calcitoninspiegel sowohl basal als auch nach Stimulation mit 0,5 µg/kg KG Pentagastrin i. v. bestimmt.

Bei 45 Probanden mit exogenem Hypercalcitoninismus, d. h. Patienten mit klinisch gesichertem Morbus Paget, wurden vor und unter bis zu 5 Jahren dauernder Calcitonintherapie Urin- und Serummagnesium bestimmt. Die Kontrollen erfolgten in dreimonatigen Abständen. 6 Patienten wurden mit 20 µg sCT/d s. c. und 39 Patienten mit 0,5 mg hCT/d s. c. bzw. nasaler Applikation behandelt. (ZIEGLER et al., 1976).

Bei 6 Normalpersonen wurden von 2, 4, 8 und 24 Stunden nach Gabe von 0,5 mg hCT die Calcitonin- und Magnesiumspiegel kontrolliert.

Ergebnisse

Die 40 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom wiesen Serumcalcitoninspiegel zwischen 0,45—100 ng/ml (MW $7,95 \pm 2,48$ ng/ml) und Serummagnesiumspiegel von $0,75 \pm 0,01$ mmol/l auf. Zwischen den Magnesium- und Calcitoninwerten ergab sich keine Korrelation (Abb. 1).

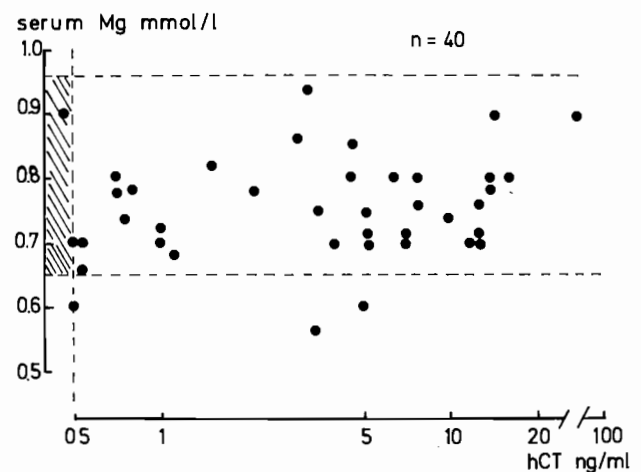


Abb. 1: Korrelation zwischen Serummagnesiumspiegeln und Serumcalcitoninwerten von 40 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Nach Pentagastringabe kam es bei diesen Patienten zu einem akuten Anstieg des Serumcalcitoninspiegels mit einem Maximum 2 Minuten nach Applikation, die gleichzeitig gemessenen Serummagnesiumwerte zeigten keine signifikanten Veränderungen (Abb. 2).

39 Patienten mit Morbus Paget hatten normale Magnesiumspiegel vor Therapie, nach 3monatiger Therapie mit 0,5 mg hCT/d kam es zu einer signifikanten Senkung des Serumspiegels auf minimal $0,71 \pm 0,01$ mmol/l nach einem Jahr. Dieser Abfall war bei weiteren Kontrollen nach 2 Jahren der Therapie nicht mehr nachweisbar (Abb. 3). Korrespondierend zu diesem Magnesiumabfall im Serum, jedoch nicht so deutlich, kam es zu einer vermehrten Magnesiumausscheidung im Urin. Nach 2 Jahren hatten sich auch diese Befunde normalisiert. (Abb. 3).

Bei den 6 Patienten unter sCT-Therapie waren diese Veränderungen nicht nachweisbar, Serum-

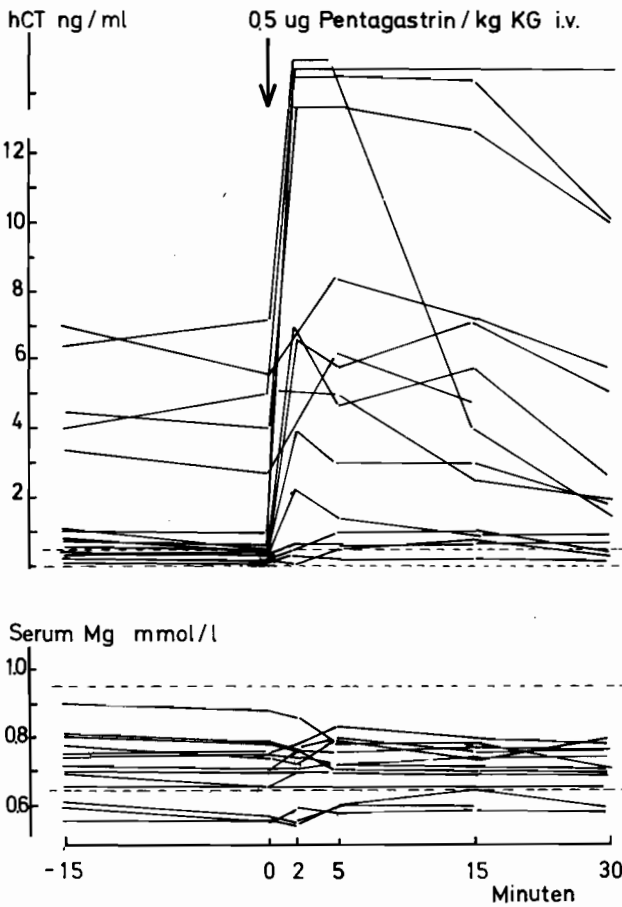


Abb. 2: Pentagastrinstimulationstest bei 15 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, oben: Serumcalcitoninverlauf, unten: Serummagnesiumverlauf.

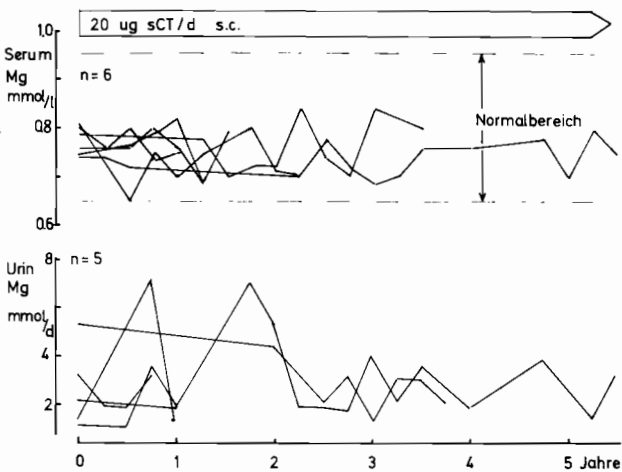


Abb. 4: Verlauf des Serum- und Urinmagnesiums unter sCT-Therapie bei 6 Patienten mit Morbus Paget.

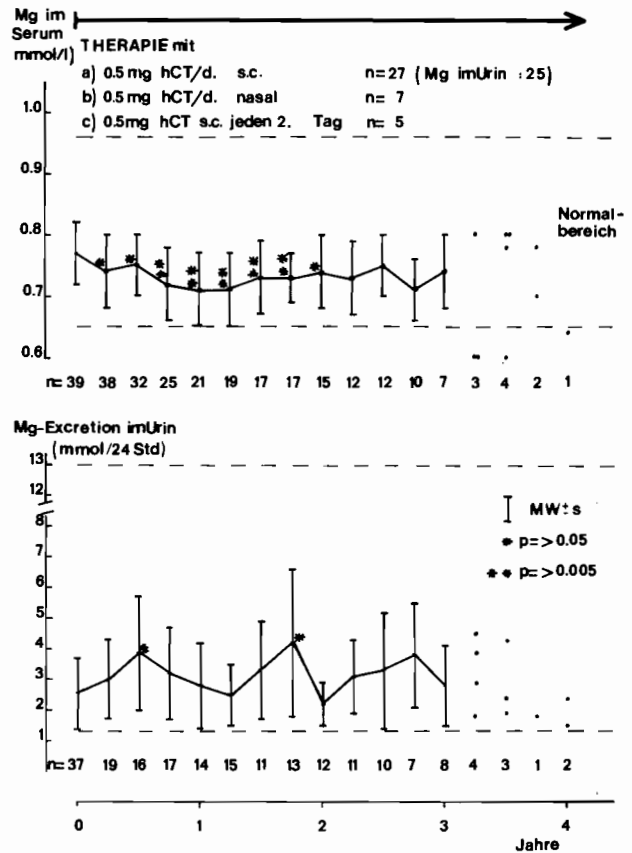


Abb. 3: Verlauf des Serum- und Urinmagnesiums unter hCT-Therapie bei 39 Patienten mit Morbus Paget.

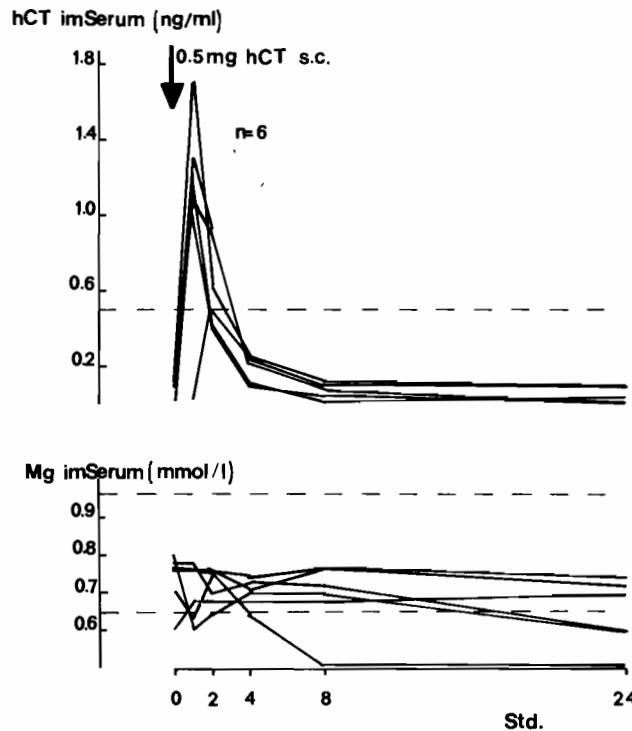


Abb. 5: Serumcalcitonin- und Serummagnesiumspiegel von 5 Normalpersonen nach Gabe von 0,5 mg hCT s.c.

magnesium und Urinmagnesium lagen im Normbereich (Abb. 4).

Die subkutane Gabe von 0,5 mg hCT führte bei Normalpersonen zu keiner Änderung des Serum-magnesiumspiegels innerhalb von 24 Stunden, während der Serumcalcitoninspiegel 2 Stunden nach Applikation auf maximal 1,7 ng/ml anstieg (Abb. 5).

Diskussion

Trotz 10—200fach erhöhter Serumcalcitonin-spiegel kam es bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zu keiner Veränderung des Serum-magnesiumspiegels.

Eine akute Änderung des Calcitoninspiegels durch Pentagastrinstimulation führte zu keiner Schwankung des Serum-magnesiums. Auch bei Normalpersonen blieb der Magnesiumgehalt des Serums unter der Pentagastrinbelastung im Normbereich (CHRISTANSEN et al., 1975).

Normale Serum-magnesiumwerte bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom und erhöhten Calcitoninwerten wurden auch von RASMUSSEN (1978) mitgeteilt.

Andererseits wird berichtet, daß die Gabe von Magnesiumsulfat einen calcitoninsenkenden Effekt hat (ANAST, 1975), jedoch finden GAUTVIK et al. (1974) und ROOS et al. (1975) keinen Effekt des Magnesiums auf die Calcitoninfreisetzung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms in der Gewebekultur.

Andere Autoren konnten in verschiedenen Tiermodellen durch Magnesiumgabe eine Stimulation der C-Zellen hervorrufen (BELL et al., 1970; CARE et al., 1971 und PENTO et al., 1974).

Die Langzeitapplikation von humanem CT bei Patienten mit Morbus Paget führte zu einer vorübergehenden Senkung des Serum-magnesiumspiegels, die von einer vermehrten Ausscheidung begleitet ist. Unter Fortführung der Therapie und ohne Substitution kommt es zu einer Normalisierung dieser Befunde nach 2 Jahren. Bei den 6 Patienten unter Lachs-CT-Therapie wurde diese Veränderung nicht beobachtet. Akute Veränderungen des Magnesiumspiegels unter hCT-Gabe konnten bei Normalpersonen ebenfalls nicht nachgewiesen werden, obwohl es zu einem deutlich meßbaren Anstieg des Serumcalcitonins kam. Des weiteren beobachteten auch ARDAILLOU et al. (1969) und SØRENSEN et al. (1970) keine Serum-Magnesiumveränderungen bei akuter Calci-

toningabe, desgleichen LUPULESCU (1973) nicht bei chronischer Calcitonin-gabe. Die meisten Autoren beschrieben einen Rückgang der Magnesiumausscheidung unter Calcitonin (ALDRED et al., 1970; BARLET et al., 1972; CRAMER et al., 1969); bei HAAS et al. (1968) blieb sie unverändert. Eine sichere Zunahme der Magnesiumausscheidung unter Calcitonin konnte bisher noch nicht verifiziert werden. Ob dieser bei den Paget-Patienten unter hCT gemessene Effekt im direkten Zusammenhang mit der Therapie steht, muß weiter abgeklärt werden, zumal er auch nur vorübergehend nachweisbar ist. Die Befunde belegen keine persistierende Veränderungen des Magnesiumhaushaltes durch Hypercalcitoninismus.

Literatur

- ALDRED, J. P., KLESZYNSKY, R. R., BASTIAN, J. W.: Effects of Acute Administration of Porcine and Salmon Calcitonin on Urine Electrolyte Excretion in Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **134** (1970) 1175—1180.
- ANAST, C., DAVID, L., WINNACKER, J., GLESS, R., BASKIN, W., BRUBAKER, L., BRUNS, T.: Serumcalcitonin-lowering effect of magnesium in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Invest.* **56** (1975) 1615—1621.
- ARDAILLOU, R., FILLASTRE, J. P., MILHAUD, G., ROUSSELET, F., DELAUNAY, F., RICHET, G.: Renal excretion of phosphate, calcium and sodium during and after a prolonged thyrocalcitonin infusion in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **131** (1969) 56—60.
- BARLET, J. P.: Effect of porcine, salmon and human CT on urinary excretion of some electrolytes in sheep. *J. Endocrin.* **55** (1972) 153—161.
- BELL, N. H.: Effect of glucagon, dibutylcyclic 3',5'-adenosine-mono-phosphate and theophylline on calcitonin secretion in vitro. *J. Clin. Invest.* **49** (1970) 1381—1386.
- CARE, A. D., BELL, N. H., BATES, R. F. L.: The effect of hypermagnesaemia on calcitonin secretion in vivo. *J. Endocrin.* **51** (1971) 381—386.
- CHRISTIANSEN, J.: The combined effect of pentagastrin and magnesium on gastric acid secretion in man. *Scand. J. Gastroent.* **10** (1975) 203—205.
- CRAMER, C. F., PARKES, C. O., COPP, D. H.: The effect of chicken and hog calcitonin on some parameters of calcium, phosphorous and magnesium metabolism in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **47** (1969) 181—184.
- GAUTVIK, K. M., TASHJIAN, A. H.: Human medullary thyroid carcinoma: control of calcitonin secretion in vivo and in tissue culture. *Horm. Metab.* **6** (1974) 70—73.
- HAAS, H. G., DAMBACHER, M. A., GUNCAGA, J., LAUFENBURGER, Th.: Renal effects of calcitonin and parathyroid extract in man. *J. Clin. Invest.* **50** (1971) 2689—2702.
- LUPULESCU, A.: Effect of synthetic salmon calcitonin on glucose blood urea nitrogen and serum electrolytes in rabbits. *J. Pharm. Exp. Therapeutic* **188** (1973) 318—323.
- PENTO, J. T., GLICK, S. M., KAGAN, A., GERFEIN, P. C.: The relative influence of calcium, strontium and magnesium on calcitonin secretion in the pig. *Endocr.* **94** (1974) 1176 bis 1180.
- RASMUSSEN, B.: Magnesium and phosphate in the serum of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Clin. Chim. Acta* **89** (1978) 279—283.
- RAUE, F., MINNE, H., STREIBL, W., ZIEGLER, R.: Calcitonin radioimmunoassay: Clinical application. *Radioimmu-*

noassay and related procedures in medicine. Ed. Int. atomic energy agency, Vienna 1978, Vol. II, 419—426.

ROOS, B. A., BUNDY, L. L., MILLER, E. A., DEFTOS, L. J.: Calcitonin secretion by monolayer culture of human C-Cells derived from medullary thyroid carcinoma. *Endocr.* **97** (1975) 39—45.

SØRENSEN, O. H., HINDBERG, I.: The acute and prolonged effect of porcine calcitonin on urine electrolyte excretion in intact and parathyroidectomized rats. *Acta Endocr.* **70** (1972) 295—307.

ZIEGLER, R., HOLZ, G., RAUE, F., MINNE, H., DEL-LING, G.: Therapeutic studies with human calcitonin. Proc. Internat. Workshop 'Human Calcitonin and Paget's Disease', London 76, I. MacIntyre, Ed. Hans Huber Publisher, Bern - Stuttgart - Vienna 1977, p. 167—178.

(Anschrift der Verfasser über: Dr. med. Friedhelm Raue, Prof. Dr. med. R. Ziegler, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Poliklinik, Abt. Innere Medizin VI — Endokrinologie, Luisenstraße 5, 6900 Heidelberg 1)