

# Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts bei Ratten nach oraler Belastung mit verschiedenen Magnesiumverbindungen

H. T. Schimatschek<sup>1)</sup>, H. G. Classen<sup>1)</sup>, H. Thöni<sup>2)</sup> und W. Haubold<sup>3)</sup>

## Zusammenfassung

Gruppen von je 16 weiblichen SD-Ratten mit einem Gewicht von 120 g erhielten eine semisynthetische Grunddiät mit 2% igem Magnesium (Mg)-Zusatz in Form von 7 anorganischen und 8 organischen Mg-haltigen Verbindungen während 8–11 Tagen. Eine weitere Gruppe erhielt eine mäßig Mg-arme Diät (0,03 % Mg) und diente als Kontrolle. Die statistische Auswertung der Meßdaten erfolgte nach Transformation der Rohdaten in Logarithmen mittels ANOVA und *Scheffe*-Test.

Verglichen mit den Kontrollen war in allen behandelten Gruppen die Entwicklung des Körpergewichts geringer als Zeichen der Toxizität. Nach allen Testsubstanzen wurde die Hypomagnesiämie korrigiert, die Knochenspeicher waren maximal gefüllt. Die Parameter des Säure-Basen-Haushalts ergaben zusammen mit dem Plasma-Chlorid eine Tendenz zu hypochlorämischer extrazellulärer metabolischer Alkalose in den Gruppen, die chlorid-freie Mg-Verbindungen erhalten hatten; am ausgeprägtesten waren diese Veränderungen nach Mg-Zitrat. Protonen-Verluste aus dem Extrazellulärraum erfolgen sicherlich im sauren Milieu des Magens und — im Fall der organischen Säuren — nach Resorption bei Pufferreaktionen im Blut sowie im Stoffwechsel. Der Chlorid-Verlust sollte theoretisch eher über den Urin als die Fäzes erfolgen. Nach Mg-Chlorid fand sich eine hyperchlorämische, extrazelluläre metabolische Azidose; hingegen beeinflusste das Mo-

no-Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid weder die Parameter des Säure-Basen-Haushalts noch das Plasma-Chlorid signifikant.

Es werden mögliche Konsequenzen für den therapeutischen Einsatz verschiedener Mg-Verbindungen diskutiert unter Berücksichtigung verfügbarer experimenteller und klinischer Daten.

## Summary

Groups of 16 female SD-rats weighing about 120 g were fed a basal semisynthetic diet with added 2% of magnesium (Mg) in form of 7 anorganic and 8 organic Mg-containing compounds during 8 to 11 days. One additional group received a moderately Mg-deficient diet (0.03% Mg) and served as control. Statistical analysis of the measured data was done after transformation into logarithms by ANOVA and *Scheffe*-test.

In comparison to the controls all treated groups gained less body weight as sign of toxicity. Hypomagnesemia was corrected and bone Mg concentrations were maximally increased by all substances tested. Acid-base parameters together with plasma chloride levels revealed a tendency towards hypochloremic extracellular metabolic alkalosis in all groups receiving Mg compounds free of chloride; most pronounced alterations were produced by the citrate. Loss of protons from the extracellular space certainly occurs in the acidic milieu of the stomach and, in the case of organic acids, during buffering reactions in the blood after intestinal absorption and during metabolism. Theoretically, chloride should be lost rather via urine than via feces.

Treatment with Mg chloride induced hyperchloremic extracellular metabolic acidosis whereas the mono-magnesium-l-aspartate hydrochloride did not significantly affect acid-base parameters nor plasma chloride.

Possible therapeutic consequences are discussed, also in view of available experimental and clinical data.

## Résumé

Des groupes de 16 rats SD femelles, pesant environ 120 g, ont reçu pendant 8 à 11 jours un régime alimentaire de base semisynthétique, additionné de 2% magnésium (Mg) sous forme de divers composés (7 anorganiques et 8 organiques) contenant du Mg. Le régime alimentaire d'un autre groupe, servant de témoin, était relativement pauvre (0,03%) en Mg. Après transformation des données obtenues en logarithmes, l'analyse statistique des résultats a reposé sur une analyse de variance à une voie (ANOVA) et le test de *Scheffe*.

Par rapport au groupe témoin, tous les groupes traités ont présenté une diminution de la croissance pondérale comme signe toxique. L'hypomagnésémie a été corrigée et les concentrations osseuses de Mg ont été augmentées de façon considérable par tous les composés étudiés. Dans tous les groupes recevant un composé contenant du magnésium mais exempt de chlorures, les paramètres de l'équilibre acido-basique ainsi que la chlorémie ont révélé l'existence d'une tendance à une alcalose métabolique extracellulaire hypochlorémique, les altérations les plus importantes étant observées après administration du citrate. Il existe, sans aucun doute, une sortie de protons de l'espace extra-cellulaire dans le milieu gastrique acide ainsi que, dans le cas des acides organiques, pendant les réactions tampons se produisant au niveau sanguin après la résorption intestinale et pendant la métabolisation des produits. Les ions chlorures devraient théoriquement être éliminés par voie urinaire plutôt que fécale.

Le traitement par du chlorure de Mg a entraîné une acidose métabolique extracellulaire hyperchlorémique, alors que le chlorhydrate de l-aspartate de magnésium n'a eu aucun effet significatif sur les résultats des paramètres acido-basiques, ni sur la chlorémie.

Les auteurs discutent des éventuelles conséquences cliniques et passent en revue les résultats expérimentaux et cliniques actuellement disponibles.

Aus dem Fachgebiet Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung am Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft<sup>1)</sup>, dem Institut für Angewandte Mathematik und Statistik<sup>2)</sup> und dem Fachgebiet Anorganische und Analytische Chemie am Institut für Chemie<sup>3)</sup> der Universität Hohenheim, Postfach 700 562, 7000 Stuttgart 70 (Hohenheim)

## Einleitung

Als essentielle Bioelemente sind Stoffe definiert, deren Nichtzufuhr bei Pflanze, Tier und/oder Mensch zunehmend stärkere Mangelercheinungen auslöst und schließlich ein Absterben des jeweiligen Organismus verursacht. Andererseits werden bei Steigerung der Zufuhr nach Überschreiten eines Optimums i. d. R. zunächst toxische Symptome erkennbar, bis schließlich der jeweilige Organismus ebenfalls abstirbt. Die Endpunkte einer solchen Zufuhr-Aufnahme/Wirkungs-Beziehung sind also gut definierbar und lassen sich für jeden essentiellen Stoff experimentell relativ einfach ermitteln. Der Verlauf der jeweiligen Kurve zwischen extremem Mangel und Überschuß ist hingegen weitgehend art- und substanzspezifisch und zudem von zahlreichen Variablen abhängig, insbesondere von Resorptionsprozessen, von Verteilung, Metabolismus und Speicherung im Organismus sowie von Ausscheidungsmechanismen, aber i. a. auch von genetischen und hormonellen Faktoren, von Wachstumsphasen, Alter, Geschlecht und Reproduktionszyklen, der Versorgung und ggf. Interaktionen mit anderen Nahrungsbestandteilen, von Krankheiten oder verschiedensten Streß-Faktoren. Durch Einhaltung definierter Untersuchungsbedingungen können zwar zahlreiche dieser Einflußgrößen konstant gehalten werden; die Aussagekraft so erhobener Befunde ist aber entsprechend limitiert. — Weiter ist für die Kenntnis der Zufuhr-Aufnahme/Wirkungs-Beziehung eines Stoffes neben der Zahl der Meßpunkte die Auswahl und Sensitivität der zur Beurteilung verwendeten Parameter von entscheidender Bedeutung: Grobfunktionelle Beurteilungskriterien wie die Gewichtsentwicklung insbesondere heranwach-

sender Organismen, oder die Bestimmung des Futter- und Trinkwasserverbrauchs gestatten es i. d. R. nur, eine eindeutig ausgeprägte Über- oder Unterversorgung zu erkennen. Feinere Unterschiede werden ggf. in Provokationstests, z. B. unter Streß-Belastung, faßbar, oder bei Verwendung von Krankheitsmodellen. Chemisch-biochemische Verfahren (ggf. auch unter Einsatz von Isotopen) erlauben die exakte Abschätzung von Zufuhr, Ausmaß der enteralen Resorption, von Ausscheidung in Sekreten, Kot und Urin; sie ermöglichen die Errechnung von Bilanzen, die Beurteilung der Retention, erfassen Blut- und Gewebespiegel, ggf. die Konzentration an Zielorganen oder den Füllungszustand von Speichern oder quantifizieren Schlüsselreaktionen, wenn das entsprechende Bioelement in spezifische Stoffwechselreaktionen eingreift. Schließlich kann das Auftreten von der Norm abweichender — erwünschter oder unerwünschter — Nebeneffekte als Parameter dienen. Die biologische Relevanz von Ergebnissen aus in-vitro-Modellen [5] kann noch nicht beurteilt werden; dieser Ansatz erscheint aber vielversprechend und sollte ebenfalls weiter verfolgt werden. — Zur Festlegung von Zufuhrempfehlungen, die nicht nur gerade die Konzentrationen berücksichtigen, welche das Auftreten eines Mangels verhüten, sondern zusätzlich eine Sicherheitsspanne enthalten, ist eine lückenlose Kenntnis des Verlaufs der Zufuhr-Aufnahme/Wirkungs-Beziehung unter Berücksichtigung möglichst vieler der aufgezählten Parameter Voraussetzung. Essentielle Bioelemente werden dem Organismus i. d. R. über Nahrung, Trinkwasser oder entsprechende galenische Zubereitungen zugeführt. Man kann davon ausgehen, daß die enterale

Resorption nicht komplett ist. Aus ernährungsphysiologischer wie auch biologisch-medizinischer Sicht interessieren deshalb weniger die absolut angebotenen Mengen eines Bioelementes in einem Lebensmittel oder einer entsprechenden Verbindung, sondern vielmehr der Anteil, der jeweils vom Körper utliziert wird und seine spezifischen Funktionen erfüllt (vgl. [23, 4, 9]). Hier bietet sich der Begriff der „biologischen Verfügbarkeit“ an und wird auch häufig in der Literatur verwendet (vgl. [2, 19, 30, 45, 49]), kann aber mißverständlich sein, da er in der klinischen Pharmakologie (unter bestimmten Voraussetzungen) definiert ist als die Geschwindigkeit und das Ausmaß, womit ein Wirkstoff in das Blutkompartiment adsorbiert wird oder am Ort der Wirkung vorliegt. *Lücker* und *Nestler* [43] schlagen deshalb für die therapeutische Beurteilung von essentiellen Stoffen mit einer vorgegebenen Ausgangskonzentration den Begriff der „therapeutischen Verwertbarkeit“ vor. — Wie weiter oben ausgeführt, sollte die therapeutische Verwertbarkeit eines Bioelementes, das in verschiedenen Verbindungen vorliegt, vergleichend unter Erfassung der gesamten Zufuhr-Aufnahme/Wirkungs-Beziehung erfolgen. Dies würde aber einen gewaltigen experimentellen Aufwand bedeuten. Deshalb hat man zum einen die Mengen ermittelt, die bei einmaliger Gabe tödlich wirken; entsprechende LD<sub>50</sub>-Werte akut gering toxischer Stoffe weisen aber hohe Streubereiche auf und lassen gewöhnlich keine statistisch absicherbaren Aussagen über eine unterschiedliche Verwertbarkeit verschiedener Salze zu. Die weitaus überwiegende Zahl experimenteller und klinischer Studien beschäftigt sich daher mit dem Ausgleich eines, meist alimentär erzeugten

Mangels, der mit praktisch allen oben erwähnten Parametern erfaßbar und beurteilbar ist; auf solche Daten stützen sich z. B. die Zufuhrempfehlungen für Pflanzen, Tiere und Mensch. Dem Zufuhr-Bereich zwischen bedarfsdeckenden und tödlichen Konzentrationen, den man in „optimal“ und „subtoxisch“ weiter unterteilen kann, wurde dagegen bisher allgemein wenig Interesse gewidmet.

Für Magnesium (Mg) ist zumindest bei heranwachsenden Ratten ein kubischer Kurvenverlauf zwischen dem **Logarithmus** der mit dem Futter zugeführten Konzentration einerseits und den Gehalten in Serum und Knochen (als dem bedeutendsten Mg-Speicher) andererseits experimentell gesichert [11]. Die Funktion hat die Formel:

$$y = a_0 + a_1 \log x + a_2 (\log x)^2 + a_3 (\log x)^3$$

mit Beträgen für Serum-Mg und Knochen-Mg von:

$$a_0 = -6,8 \text{ bzw. } -15,9; a_1 = 9,1 \text{ bzw. } 19,4; a_2 = -3,4 \text{ bzw. } -6,6 \text{ und } a_3 = 0,5 \text{ bzw. } 0,8.$$

Die Tatsache, daß zum Erhalt dieser Funktion die Mg-Zufuhr in logarithmischen Intervallen gesteigert wurde, beinhaltet, daß die enterale Resorption bei niedrigem Mg-Angebot in der Nahrung ergiebiger ist als bei hohem und unterstützt die Annahme, daß unterschiedliche Resorptionsmechanismen beteiligt sein dürften (aktiver, sättigbarer Transport bzw. passive Diffusion). Im Zufuhrbereich zwischen bedarfsdeckenden und toxischen Mg-Konzentrationen in der Nahrung weisen Serum-Mg und Knochen-Mg (sofern erfaßt) praktisch einen linearen Anstieg auf, sowohl bei jungen Ratten [7, 9, 10, 11, 30, 33, 37, 61] als auch bei ausgewachsenen Tieren [12], bei Schweinen [47], bei Broilern (Publikation in Vorbereitung) und wahrscheinlich auch bei Hund [63] und Mensch [22, 26,

27, 39, 45].

Auch für Mg sind die Endpunkte der Zufuhr-Aufnahme/Wirkungs-Beziehung gut untersucht: Für SD-Ratten beträgt die orale  $LD_{50}$ : 1021 (933 bis 1117) mg pro kg Körpergewicht in Form von Mono-Magnesium-L-Aspartat-Hydrochlorid (Mg-Asp.-HCl) [37]. Beim Menschen können orale Dosen um 50 g Mg in Form von  $MgSO_4$  tödlich sein; beschrieben ist z. B. der Tod einer 59jährigen Frau nach akzidenteller duodener Zufuhr von 140 g Mg in Form einer 40%igen Bittersalzlösung [64]. Bei der Katze findet sich eine Paralyse der Skelettmuskulatur bei Plasma-Mg-Gehalten ab 4,5 mmol/l und Herzstillstand (in Diastole) bei Konzentrationen um 23 mmol/l [22]. — Extremer alimentärer Mg-Mangel verursacht Hypomagnesiämie, Entleerung der Speicher, sekundäre Elektrolytveränderungen und führt schließlich unter überwiegend zentralnervöser Symptomatik bei Versuchstieren [38] und wahrscheinlich auch beim Menschen [4, 55] zum Tode.

**Die therapeutische Verwertbarkeit verschiedener Mg-Verbindungen wurde bisher überwiegend unter künstlich erzeugten Mangelbedingungen untersucht;** als Parameter dienten Allgemeinverhalten, Blut- und Knochenpiegel sowie Bilanzen, jeweils im Vergleich zu ausreichend versorgten Kontrollen. Die Mehrzahl dieser Studien stammt aus dem Bereich der Tierernährung, da bei Wiederkäuern die Prophylaxe und Therapie der Weidetetanie seit gut 50 Jahren ein großes wirtschaftliches und tierärztliches Problem ist. Aus der umfangreichen Literatur ergeben sich weder Hinweise darauf, daß es mit irgendeiner Mg-Verbindung nicht gelungen wäre, unter diesen Ausgangsbedingungen klinische oder biochemische Mangelbedingungen auszugleichen, noch eindeu-

tige Beweise dafür, daß eine der verschiedensten Prüfsubstanzen deutliche Vorteile brächte: In ihren klassischen Studien an Ratten benutzten Kruse u. Mitarb. [38] Mg als Sulfat; das gleiche Salz verwendeten Knox u. Mitarb. [36] mit Erfolg bei Forellen und Chausow u. Mitarb. [5] bei Katzen. In entsprechenden Experimenten an Hunden bzw. Affen von Vitale u. Mitarb. [59, 60] wurden Mangeldiäten erfolgreich mit Oxid angereichert, Bartley u. Mitarb. [3] verwendeten bei Schweinen das Carbonat bzw. das Sulfat. Untersuchungen aus dem eigenen Arbeitskreis [10] an Ratten ergaben, daß unter Mg-Mangelbedingungen das Sulfat, Chlorid, Aspartat und das Mg-Asp.-HCl äquieffektiv sind; die mit Mg-Asp.-HCl erhobenen Befunde wurden von Kaemmerer und Kietzmann [35] bestätigt. An Milchkühen beobachteten Storry und Rook [56] eine leichte Überlegenheit von Acetat, Lactat, Nitrat, Oxid und Citrat gegenüber dem Sulfat, Chlorid und dem Trisilikat; als Parameter diente die (im Mangel primär erniedrigte) Normalisierung der Mg-Ausscheidung im Urin. Ammermann und Mitarb. [1] beobachteten hingegen bei Schafen eine gleich gute Wiederherstellung der Futteraufnahme und der Gewichtszunahme sowie Normomagnesiämie nach Zugabe von Mg als Carbonat, Oxid oder Sulfat zum Mangelfutter. Die umfangreichsten Daten stammen von Cook [19], der in Bilanzstudien an Ratten nach Zulage zu Mangeldiäten eine geringe Überlegenheit von Carbonat, Chlorid und Oxid gegenüber Phosphat, Sulfat und dem Silikat absichern konnte, aber schließt: „all of the salts tested were essentially equivalent in their ability to support growth, plasma magnesium levels, and to prevent kidney calcium accumulation...“. „As result, there were no dramatic dif-

ferences in the comparative availability of magnesium from the various inorganic sources tested". — Gleiches dürfte für den Menschen zutreffen: In seinen klassischen alimentären Mg-Mangelstudien an Karzinom-Patienten verwendete *Shils* [55]  $MgSO_4$  zur Repletion; *Shils* schließt: „All the clinical and biochemical changes were reversed by the administration of magnesium“.

Übereinstimmende Daten liegen für den Ausgleich eines experimentellen alimentären Zink-Mangels durch entsprechende Supplementation vor: Bei Ratten waren das Chlorid, Fumarat, L-Histidin und Phytat gleich hoch absorbierbar [62], für Sulfat, Chlorid, Oxid, Carbonat, Acetat, Lactat, Gluconat, Stearat, Oleat, Cysteinat und Histidinat lag die scheinbare Absorption praktisch in derselben Größenordnung (*Lantzsch, H. J.*, Universität Hohenheim, persönliche Mitteilung), und bei Kaninchen wiesen die Plasma-Zink-Konzentrationen keine Unterschiede auf nach oraler Gabe von Sulfat, Panthothenat oder Orotat [2].

Aufgrund der vorstehenden Daten ist also der Schluß erlaubt, daß im experimentell erzeugten alimentären Mg-Mangel die therapeutische Verwertbarkeit verschiedenster Mg-Verbindungen bei allen untersuchten Spezies praktisch gleich gut ist. Dies schließt hingegen keinesfalls aus, daß das Anion, z. B. das Bromid, zusätzliche spezifische Wirkungen besitzt [9], oder daß unter krankheitsbedingten Mg-Mangelzuständen und entsprechendem Mehrbedarf (vgl. [14]) Unterschiede nachweisbar sein könnten, z. B. bezüglich des Auftretens von Durchfällen. So betragen laut Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [20] die empfohlenen Mengen für Säuglinge von 6–11 Monaten: 120 mg Mg/Tag, und für 1–3jährige Kinder: 140 mg

Mg/Tag. Bei primärer Mg-Malabsorption (Übersicht bei [54]) mit wahrscheinlich defektem Carrier-System werden hingegen Tagesmengen bis zu 1950 mg Mg (!) benötigt, also bis um rund 16mal höhere Zufuhrmengen, um Mangelzustände auszugleichen [4, 54]. Möglicherweise ergeben sich unter solchen Bedingungen andere Ergebnisse; hierüber liegen aber keine gesicherten Daten vor. Da ab 1988 von *J. G. Henrotte* (Paris) (persönliche Mitteilung) gezüchtete Mäusestämme mit genetisch fixierter Hypomagnesiämie zur Verfügung stehen werden, ergeben sich möglicherweise bereits in naher Zukunft Bedingungen für detailliertere Studien und Aussagen.

**Die therapeutische Verwertbarkeit und Wirksamkeit verschiedener Mg-Verbindungen bei nicht erwiesenem Mangel** ist vergleichsweise selten studiert worden. Das Konzept der „optimierten Zufuhr“ geht davon aus, die Mg-Gehalte in Blut und Speichern vom unteren in den oberen Normbereich anzuheben. Zum Beispiel beträgt der Normalbereich für das Serum-Plasma-Mg beim Menschen 0,7–1,1 mmol Mg/l [14], umfaßt also eine Spanne von rund 55 %. Aufgrund der engen Korrelation zwischen Blut- und Knochen-Mg ist eine ähnliche Schwankungsbreite auch für den Knochenpeicher möglich [29]. Die Fragestellung, die sich hieraus ergibt, lautet also: Bringt eine optimale Füllung der Speicher therapeutische Vorteile — und sind auch unter diesem Aspekt verschiedene Mg-Verbindungen therapeutisch gleich gut verwertbar? Voraussetzung für solche Experimente ist natürlich, daß bei Studienbeginn weder ein Mangel noch ein kompletter Füllungsstatus der Speicher vorliegt, und daß die Mg-Zufuhr exakt vergleichbar ist; die Verbindungen müßten also oral über Sonden appliziert oder parenteral inji-

ziert werden und hierzu in der Regel wasserlöslich sein. In entsprechenden Studien an Ratten und Katzen konnte nachgewiesen werden, daß insbesondere bezüglich des Füllungszustandes der Knochen Chlorid-haltige Verbindungen, und hier speziell das Mg-Asp.-HCl, dem Sulfat und dem Aspartat eindeutig überlegen ist [7, 9]. Dasselbe gilt für die Hemmung der streßbedingten Freisetzung von Streßhormonen bei Ratte [34] und Mensch [26]. Die Relevanz dieser Befunde ist an Krankheitsmodellen [8, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 24, 37] sowie für Nutztiere, insbesondere Schweine [47] belegt und in groß angelegten Feldversuchen abgesichert [53]. — In diesem Zusammenhang — also bei erhöhter Zufuhr — stellt sich insbesondere die Frage nach Nebeneffekten Mg-haltiger Verbindungen, die vor allem den Säure-Basen-Haushalt betreffen dürfen. Metallisches Mg (10–200 mg) reagiert erwiesenermaßen auch beim Menschen mit der Salzsäure des Magens; die quantitative, gaschromatographische Bestimmung des sich entwickelnden Wasserstoffs wurde als Maß für die Säuresekretion benützt [50]. — Es ist ferner bekannt, daß die enterale Mg-Aufnahme maximal 40 % beträgt [54], die Resorption aus Mg-haltigen neutralisierenden Antacida wie Mg-Hydroxid wird auf bis zu 10 % geschätzt. Da nach *Forth* und *Rummel* mit dem Umfang der Resorption der Metallanteile von Antacida die Alkali-Belastung des Organismus steigt, ist die Folge eine metabolische Alkalose und die Ausscheidung eines alkalischen Urins, wodurch über lange Zeit die Steinbildung in Niere und Harnblase begünstigt werden soll [25]. — In der Ernährungsphysiologie sind acidogene Faktoren (Cerealien, animalische Lebensmittel außer Milch) und alkalogene Bestand-

teile der Nahrung (Gemüse, Leguminosen, Obst) bekannt; bei gemischter Kost resultiert gewöhnlich ein Säureüberschuß von 50 mÄq/Tag. Nach Lang (40) gilt aber: „Die alkalogenen Bestandteile der Nahrung sind nicht die anorganischen Kationen, sondern die organischen Anionen, denn sie werden bilanzmäßig als ungeladene Moleküle, also als Säuren, verbrannt, wobei eine äquivalente Anzahl von Protonen aus dem Organismus verschwindet. Organische Anionen, die den Organismus unverbrannt passieren, belasten das Säure-Basen-Gleichgewicht nicht.“

Um für verschiedene Mg-Verbindungen gezielte Empfehlungen geben zu können, erschien es aufgrund der zitierten Literatur nötig, bei hoher oraler Zufuhr Parameter des Säure-Basen-Haushalts vergleichend zu untersuchen. Aufgrund unterschiedlich guter Wasserlöslichkeit und stark variierender Mg-Gehalte, die eine nicht vergleichbare Gesamt-Fremdstoffbelastung beinhalten, wurden die Mg-Verbindungen hochkonzentriert einer Grunddiät zugemischt, die den Versuchstieren ad libitum angeboten wurde. Unter diesen Bedingungen ist die therapeutische Verwertbarkeit zwar nicht direkt vergleichbar, es sollten aber Aussagen auf die folgenden Fragen möglich sein:

1. Können mit allen Verbindungen Hypermagnesiämien erzeugt werden, die zu einer maximalen Füllung der Knochenspeicher führen?
2. Welche Tendenzen ergeben sich für den Säure-Basen- und den hiermit eng verbundenen Chlorid-Haushalt?
3. Lassen sich spezifische Substanzeffekte nachweisen?

## Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten insgesamt 256 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Interfauna/Süd-deutsche Versuchstierfarm, Tuttlingen) mit einem Körpergewicht bei Anlieferung von 110–130 g. Im Tierstall herrschten die folgenden Bedingungen: Temperatur: 22–26 °C; Luftfeuchtigkeit: 60–70%; Luftwechsel: ca. 16/Stunde; Hell-/Dunkelphasen: 7–19 Uhr und 19–7 Uhr. Zum Ausschluß einer gegenseitigen Beeinflussung wurde jeweils 1 Tier pro Makrolonkäfig Typ II gehalten, die Eingewöhnungszeit betrug 2 Tage; als Trinkwasser wurde aqua demineralisata ad libitum angeboten.

Der Versuch wurde gemäß einem vollständigen quadratischen Blockplan aufgebaut. Er umfaßte 16 Behandlungen (einschließlich Kontrolle) zu je 16 Tieren und 4 verschieden lange Versuchsperioden von 8–11 Tagen. Aus praktischen Überlegungen wurden 4 Blöcke à 64 Ratten gebildet, die in wöchentlichen Abständen angeliefert wurden. Jeder Block wurde zufällig in 4 Untergruppen à 16 Tiere aufgliedert, die wiederum zufällig den 16 Behandlungen zugeordnet wurden, so daß letztlich an jedem der 4 Entnahmetage 1 Tier pro Behandlung und Block in randomisierter Folge vertreten war. Aufgrund dieses Randomisierungsschemas war bei Versuchsende gewährleistet, daß jede Behandlung und Behandlungsdauer mit gleicher Häufigkeit vorkam.

Die Probennahme erfolgte in oberflächlicher Pentobarbital-Narkose (60 mg/kg KG i. p.). Entnommen wurden: Blut (Punktion der Aorta abdominalis mittels heparinisierten Pulsatoren, Concord Lab., New Hampshire, USA), beide Femora, der Herzmuskel und das Gehirn (getrennt in Groß- und Stammhirn).

Als Futter wurde die Sonderdiät C 1035 — magnesiumarm (ca. 140 mg Mg/kg) der Firma Altromin/Lage in pulverisierter Form verwendet. Die Kontrolltiere erhielten diese Diät mit einem Zusatz von Mg-Hydroxid, derart, daß mit rund 300 mg Mg/kg Futter eine mäßige, aber keine extreme Mg-Unterversorgung vorlag (Bedarf der Ratte: 400 mg Mg/kg Futter [19]). Die anderen Diäten wurden durch Zugabe von Mg-Verbindungen auf einen Endgehalt von rund 20 000 Mg/kg Futter angereichert. Aufgrund eigener Messungen, die den Konzentrationsangaben der Hersteller weitestgehend entsprachen, wurden jeweils die folgenden Salzmengen mit pulverisierter Diät auf 1 kg Futter aufgefüllt:

Mg-Acetat-Tetrahydrat (11,3 % Mg; E. Merck): 168,2 g  
 Mg-L-Aspartat-Dihydrat (7,5 % Mg; Serva): 273,2 g  
 Mg-L-Aspartat-Hydrochlorid-Trihydrat (9,9 % Mg; Verla-Pharm): 212,3 g  
 Tri-Mg-Dicitrat x 14 H<sub>2</sub>O (10,4 % Mg; E. Merck): 181,0 g  
 Mg-Chlorid-Hexahydrat (11,9 % Mg; E. Merck): 179,9 g  
 Mg-D-Gluconat (5,9 % Mg; Fluka): 357,8 g  
 Mg-L-Glutamat-Tetrahydrat (6,3 % Mg; Serva): 324,7 g  
 Mg-Glycerophosphat (9,8 % Mg; E. Merck): 198,8 g  
 Mg-Hydrogenphosphat-Trihydrat (13,9 % Mg; E. Merck): 136,5 g  
 Mg-Lactat-Trihydrat (9,5 % Mg; ICN, Pharm., Plainview N. Y.): 207,7 g  
 Mg-Oxid (60,3 % Mg; E. Merck): 32,6 g  
 Mg-Hydroxidcarbonat (25,9 % Mg; E. Merck): 72,3 g  
 Mg-Orotat-Dihydrat (6,6 % Mg; Diamalt): 337,8 g  
 Mg-Sulfat-Heptahydrat (9,9 % Mg; E. Merck): 209,9 g

Mg-Trisilikat-Hydrat (14,6 % Mg; E. Merck): 139,9 g

Die mit Mg-Chlorid bzw. Mg-Asp.-HCl angereicherten Diäten erwiesen sich als stark hygroskopisch und hatten eine leicht breiige Konsistenz; die Chargen, die das Aspartat, Hydroxidcarbonat, Oxid und Orotat enthielten, waren mehlig, die übrigen Proben waren granulärförmig, so wie auch das Kontrollfutter. Mg-Lävalinat (Firma Protina) wurde in gelöster Form zur Verfügung gestellt; da entsprechende flüssige Futterchargen von den Versuchstieren nicht akzeptiert wurden, wurde diese Verbindung nicht überprüft.

Die Parameter des Säure-Basen-Haushalts wurden unmittelbar nach der Blutentnahme im Blutgasanalysator MT 33/R der Fa. Eschweiler, Kiel, ermittelt. Die Anlage mißt den pH-Wert und den Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) potentiometrisch über Glaselektroden, den Sauerstoffpartialdruck ( $p\text{O}_2$ ) polarographisch über eine Platinelektrode und errechnet die Basenabweichung (Base Excess) mit einem Rechenprogramm. Vor jeder Meßreihe wurden die Elektroden mittels Zweipunktkalibrierung bei 37 °C geeicht ( 2 Puffer, 2 Eichgase). Die Hämoglobinkonzentration wurde aufgrund von Vorversuchen auf 14 g/100 ml eingestellt. — Im Plasma wurden das Chlorid coulombmetrisch (Chloridmeter 6610 der Fa. Eppendorf, Hamburg) und Magnesium sowie Kalzium mittels AAS (Atomabsorptionsspektrophotometer Perkin Elmer 432) gemessen. — Die Gewebe wurden gefriergetrocknet (Anlage Beta, Heraeus Christ, Osterode), gewogen und während 2 × 24 Stunden bei 550 °C verascht. Nach Zugabe von HCl,  $\text{SrCl}_2$  und geeigneter Verdünnung mit  $\text{H}_2\text{O}$  wurden Mg und Ca mittels AAS gemessen. Alle Elektrolytbestimmungen erfolgten in zufäl-

liger Reihenfolge; Konzentrationsangaben in Geweben sind auf das Trockengewicht bezogen. Die statistische Auswertung der Meßdaten erfolgte auf dem Großrechner ICL 2966 des Rechenzentrums der Universität Hohenheim mit dem Betriebssystem VME/B 8.11. Als Arbeitsprogramm wurde das Statistik-Software-Paket SPSS-x verwendet (vgl. Schubö, W., Uehlinger, H. M.: Handbuch der Programmversion 2 SPSS-x, G. Fischer, Stuttgart (1984), S. 303; 315–319; 394–396).

Die Prüfung auf Normalverteilung der Meßwerte jeder Gruppe erfolgte nach dem Test von Kolmogorow-Smirnow, die Prüfung auf Varianzhomogenität nach dem Test von Bartlett, und zwar jeweils mit den Rohdaten und den logarithmierten Werten. Homogene Varianzen der Rohdaten fanden sich für: Knochen-Mg, Herz-Mg, Plasma-Ca,  $p\text{CO}_2$  und das Endkörpergewicht. Bei Verwendung der transformierten Werte lag Varianzhomogenität vor für: Knochen-Mg, Herz-Ca, Plasma-Ca und  $p\text{CO}_2$ .

Für die anderen Parameter (Plasma-Mg, Plasma-Cl, pH,  $p\text{O}_2$ , BE und Anfangskörpergewicht) konnte in keinem Fall Varianzhomogenität erreicht werden, so daß hier entsprechende Vorbehalte für die Folgetests gelten.

Angestrebt wurde, die nachfolgenden Auswertungen mit einheitlichem Material durchzuführen. Da in Diagrammen, in welchen die Kenngrößen des Bartlett-Tests über denen des Kolmogorow-Smirnow-Tests aufgetragen wurden, die logarithmierten Daten eine günstigere Verteilung aufwiesen, wurden diese im weiteren verwendet. Nur bei den Parametern des Base Excess wurde mit den Rohdaten gerechnet, da hier negative und positive Werte vorkamen.

Mit der Prozedur ONEWAY des SPSS-x-Programms wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse überprüft, ob Gleichheit der Gruppen vorlag: unterschieden sich die Gruppenmittelwerte überzufällig voneinander, so wurde der multiple-range-test nach Scheffe, und zwar auf dem 5 % Niveau angeschlossen. Ausgegeben wurden sich signifikant voneinander unterscheidende Gruppen sowie in sich homogene Untergruppen (Subsets). Alle Meßgrößen, die einem Subset angehören, unterscheiden sich also auf dem entsprechenden Signifikanzniveau nicht voneinander. Werte, die gleichzeitig in zwei oder mehr Subsets vertreten sind, unterscheiden sich möglicherweise von anderen Gruppen in den Subsets. Auf eine feinere biometrische Analyse solcher Unterschiede wurde aber verzichtet, da die Versuchsbedingungen — ungleiche Fremdstoffbelastung der Diäten, keine kontrollierte Mg-Zufuhr, unterschiedliche Futteraufnahme — dies als nicht gerechtfertigt erscheinen ließen.

Relevant erscheinende Parameter sind zum einen als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung der Rohdaten in Tabellenform angegeben. Weiterhin wurden in Box-Plot-Diagrammen, abgesehen von Base Excess, die transformierten Werte dargestellt; hierin sind die folgenden Kenngrößen enthalten: Der Median; das 1. und 3. Quartil (d. h. 25. bzw. 75. Percentil) sowie Minimal- und Maximalwerte jeder Meßreihe (Einzelheiten vgl. Chambers, J. M., W. S. Cleveland, B. Kleiner u. T. A. Tukey: Graphical methods for data analysis. Duxbury Press, Boston 1983).

## Ergebnisse

Behandlungsbedingte Todesfälle traten in keiner der 16 Gruppen

auf. Für die Körpergewichte ließen sich bei Versuchsbeginn keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen; das gewählte Randomisierungsverfahren hat sich also bewährt. Bei Versuchsende hatten hingegen — im Vergleich zur Kontrolle — alle anderen Gruppen weniger gut zugenommen; die prozentualen Unterschiede betragen — 1 — 30 % (vgl. Tab. 1). Die Untergruppe mit der geringsten Gewichtsentwicklung umfaßte das Gluconat, das Glutamat, das Lactat, das Orotat und das Chlorid; für diese Verbindungen betrug die Fremdstoffbelastung im Futter (siehe Material und Methodik) rund 36; 33; 21; 23 und 18 %. In demselben Subset wie die Kontrollen waren vertreten: Das Hydrogenphosphat, das Hydroxidcarbonat, das Trisilikat, das Glycerophosphat, das Asp.-HCl und das Sulfat. Die Fremdstoffbelastung im Futter für diese Verbindungen betrug 14; 7; 14; 20; 21 und 21 %. Ein direkter Zusammenhang zwischen hohen Fremdstoffanteilen im Futter und geringer Gewichtsentwicklung ist also nicht abzuleiten, auch nicht in Relation zum Auftreten von Diarrhöen: Geformte Fäzes wurden nämlich beobachtet nach Orotat, Trisilikat, Glycerophosphat, Acetat, Hydrogenphosphat und natürlich bei den Kontrollen. In allen anderen Kollektiven waren die Stühle weich bis ungeformt; vor allem während des 2. bis 4. Versuchstages traten Diarrhöen nach Asp.-HCl, Glutamat und Gluconat auf; wäßrige Stühle fanden sich nach Citrat und Sulfat. Bei der Sektion der Tiere fiel auf, daß nach hoher Mg-Belastung Zökum und Kolon gebläht waren, am stärksten ausgeprägt war dieses Symptom nach Gluconat. Auffällig war weiterhin in der Orotat-Gruppe eine makroskopisch sichtbare Leberverfettung, die bekannt ist und auf eine Stei-

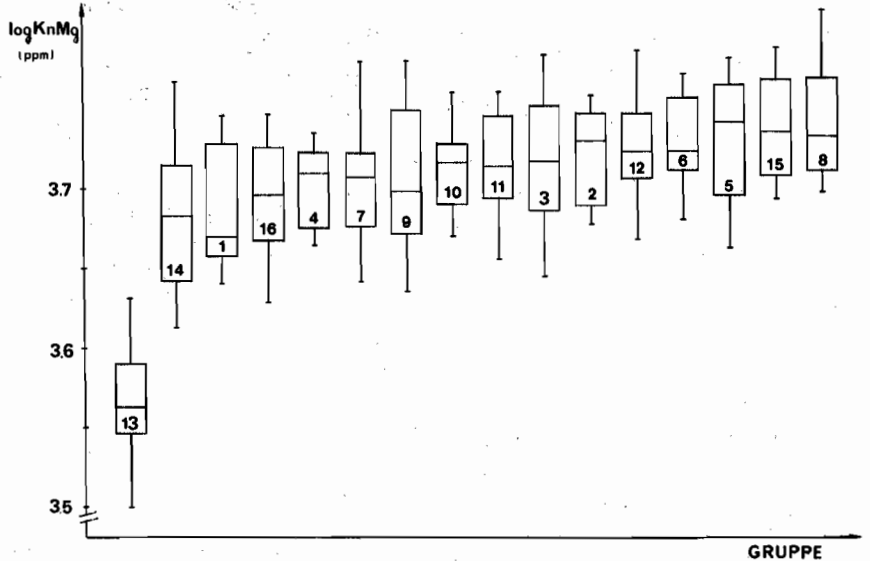


Abb. 1: Knochen-Magnesium (logarithmische Skalierung!) in ansteigender Reihenfolge bei Ratten unter Kontrollbedingungen sowie nach 8–11tägiger Verfütterung von Diäten mit 2%igem Zusatz von Magnesium in Form von 15 Verbindungen. In den Box Plot-Diagrammen sind angegeben: Median; 1. und 3. Quartil sowie Minimal- und Maximal-Werte. Die Zahlen symbolisieren:

- |                     |                      |
|---------------------|----------------------|
| 13: Kontrolle       | 11: Oxid             |
| 14: Orotat          | 3: Asp.-HCl          |
| 1: Azetat           | 2: Aspartat          |
| 16: Trisilikat      | 12: Hydroxidcarbonat |
| 4: Zitrat           | 6: Gluconat          |
| 7: Clutamat         | 5: Chlorid           |
| 9: Hydrogenphosphat | 15: Sulfat           |
| 10: Laktat          | 8: Glycerophosphat   |

In je 1 Subset mit homogenen Untergruppen waren die Kontrollen (13) und die mit Mg behandelten Tiere vertreten.

gerung der Biosynthese von Fettsäuren und mangelndem Abtransport von Triglyceriden aus der Leber zurückzuführen ist (*Lang*). Insgesamt erklären die vorstehenden Daten die unterschiedliche Gewichtsentwicklung der verschiedenen Gruppen aber nicht; zusätzliche Einflußgrößen dürften eine unterschiedliche Futteraufnahme sein, die aus technischen Gründen nicht bestimmt werden konnte, und wahrscheinlich auch spezifische nicht gemessene Effekte der unterschiedlichen Anionen. Gemäß der Erwartung fand sich in der Kontrollgruppe eine Hypomagnesiämie, die durch alle Mg-Verbindungen ausgeglichen wurde (Tab. 1). Es ließen sich 5 homogene Subsets absichern; das Orotat und das Zitrat waren jeweils nur 1mal in der Untergruppe mit den niedrigsten bzw.

den höchsten Plasmawerten vertreten, alle anderen Verbindungen waren in mehreren Subsets anzutreffen. Rückschlüsse auf eine unterschiedliche therapeutische Verwertbarkeit erschienen aber, wie erwähnt, nicht statthaft. — Die im Mg-Mangel für Ratten typische Hyperkalziämie war bei den Kontrollgruppen angedeutet vorhanden und in den anderen Gruppen nicht erkennbar (Tab. 1). Entscheidend war das Verhalten der Knochenspeicher: Verglichen mit den Kontrollen lagen in allen anderen Gruppen die Gehalte um 35–50 % höher und bildeten eine in sich homogene Untergruppe. Hieraus folgt, daß es unter den gewählten Versuchsbedingungen mit allen Verbindungen möglich gewesen war, die Speicher maximal zu füllen (vgl. Abb. 1). Für die Mg- und Ca-Gehalte im Herzmuskel [31]

sowie in Stamm- und Großhirn (15) ließen sich keine behandlungsbedingten Effekte absichern (Tab. 1).

Die entscheidenden Parameter des Säure-Basen-Haushalts und das eng damit verbundene Plasma-Chlorid sind aus Tab. 1 sowie aus den Abb. 2–4 ersichtlich: Der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) lag für alle Behandlungsgruppen in der gleichen Größenordnung: es ließen sich keine signifikanten Unterschiede statistisch absichern (Tab. 1). Der Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  erreichte Werte zwischen 62 (min) und 111 (max) mmHg; nach Chlorid fanden sich etwas höhere Werte als nach Zitrat und Laktat; alle anderen Gruppenmittelwerte lagen aber in derselben Größenordnung. — Eindeutige Effekte ließen sich hingegen für die Wasserstoffionenkonzentration (Abb. 2) und den Base Excess (Abb. 3) absichern: Mg-Chlorid ist jeweils nur in einem Subset allein vertreten, d. h. es lag eine Azidose bei deutlich vermindertem Basenüberschuß vor. Andererseits wurden die höchsten pH-Werte bei Basen-Neutralität nach Mg-Citrat gemessen, das jeweils auch nur in einem Subset (Subset Nr. 5) vertreten ist, allerdings gemeinsam mit Acetat, Aspartat, Gluconat, Glutamat, Laktat und Oxid. Bemerkenswert ist, daß das Mg-Asp.-HCl, also die 2. chlorid-haltige Verbindung, bezüglich des Base Excess einmal, und bezüglich des pH immer im selben Subset vertreten ist wie die Kontrollgruppe.

Ein deutliches Überwiegen organischer oder anorganischer Verbindungen in einem bestimmten Subset ist nicht erkennbar. —

Die Plasma-Chlorid-Werte (Abb. 4) verhalten sich weitgehend spiegelbildlich zu den Verläufen von pH und Base Excess: Eine Hypochlorämie mit Werten um 106 mmol Cl/l resultierte

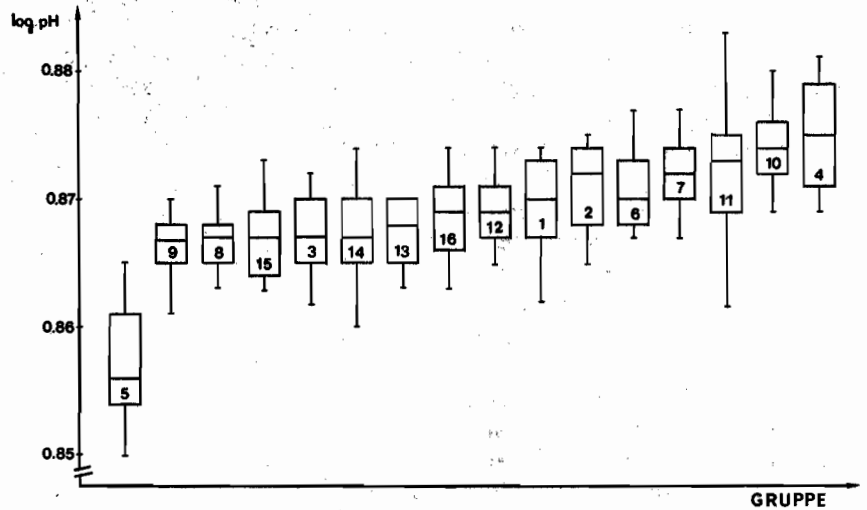


Abb. 2: pH-Werte (logarithmische Skalierung!) in ansteigender Reihenfolge bei Ratten bei unterschiedlichen Behandlungen (Einzelheiten vgl. Abb. 1). Die Zahlen symbolisieren:

- |                     |                      |
|---------------------|----------------------|
| 5: Chlorid          | 12: Hydrogenkarbonat |
| 9: Hydrogenphosphat | 1: Azetat            |
| 8: Glycerophosphat  | 2: Aspartat          |
| 15: Sulfat          | 6: Gluconat          |
| 3: Asp.-HCl         | 7: Glutamat          |
| 14: Orotat          | 11: Oxid             |
| 13: Kontrolle       | 10: Laktat           |
| 16: Trisilikat      | 4: Zitrat            |

Es fanden sich die folgenden homogenen Untergruppen:

Subset 1:	5
Subset 2:	9 8 15 3 14 13 16 12 1 2 6 7
Subset 3:	15 3 14 13 16 12 1 2 6 7 11
Subset 4:	16 12 1 2 6 7 11 10
Subset 5:	1 2 6 7 11 10 4

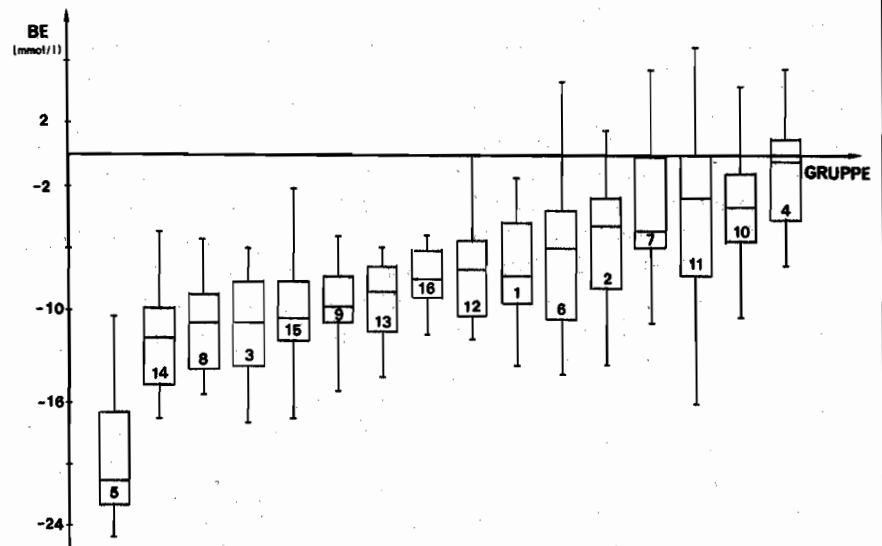


Abb. 3: Base Excess (Rohdaten!) in ansteigender Reihenfolge bei Ratten nach unterschiedlichen Behandlungen (vgl. Abb. 1). Die Zahlen symbolisieren:

- |                    |                     |                      |             |
|--------------------|---------------------|----------------------|-------------|
| 5: Chlorid         | 15: Sulfat          | 12: Hydrogenkarbonat | 7: Glutamat |
| 14: Orotat         | 9: Hydrogenphosphat | 1: Azetat            | 11: Oxid    |
| 8: Glycerophosphat | 13: Kontrolle       | 6: Gluconat          | 10: Laktat  |
| 3: Asp.-HCl        | 16: Trisilikat      | 2: Aspartat          | 4: Zitrat   |

Es fanden sich die folgenden homogenen Untergruppen:

Subset 1:	5
Subset 2:	14 8 3 15 9 13 16 12 1 6 2
Subset 3:	15 9 13 15 12 1 6 2 7 11
Subset 4:	9 13 16 12 1 6 2 7 11 10
Subset 5:	12 1 6 2 7 11 10 4



nach Zitrat und Laktat, eine Hyperchlorämie von rund 130 mmol Cl/l nach MgCl<sub>2</sub>.

**Diskussion**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen in Übereinstimmung mit der Literatur (siehe Einleitung), daß es unter den gewählten Bedingungen mit allen untersuchten 15 Verbindungen möglich ist, ein alimentäres Mg-Defizit nicht nur auszugleichen, sondern die Knochenspeicher so weit aufzufüllen, daß eine zusätzliche Konzentrationssteigerung kaum noch möglich erscheint, denn eine weitere Erhöhung der Fremdstoff-Belastung des Futters und/oder eine noch längere Behandlungszeit sind angesichts der insgesamt schlechten Entwicklung der Körpergewichte abzulehnen: Die Kontrollen wogen 121 ± 4 g zu Beginn, und 168 ± 11 g am Ende der Beobachtungszeit; hierauf bezogen war die Gewichtsentwicklung in allen Mg-Gruppen schlechter (siehe Tab. 1), die Ratten, die Mg-Glutamat und Mg-Glukonat erhalten hatten, wogen am Ende 121 ± 9 g bzw. 117 ± 8 g, hatten also sogar ab-, anstatt zugenommen. — Man hätte annehmen sollen, daß die organischen Verbindungen, mit Ausnahme des Glukonats, welches enteral nicht resorbiert wird, günstiger abschneiden würden als die anorganischen Salze, da das Anion verstoffwechselt und — wie z. B. das Glutamat — kalorisch genutzt werden kann. Offensichtlich trifft diese Annahme aber nicht zu. Möglicherweise ist die Ursache für die unterschiedliche Gewichtsentwicklung auch in einer unterschiedlichen Futteraufnahme zu suchen. Aufgrund technischer Schwierigkeiten (pulverisierte Diäten mit zudem unterschiedlichen Wassergehalten) wurde dieser Parameter aber nicht erfaßt. Da unterschiedliche Futtermengen auch unterschied-

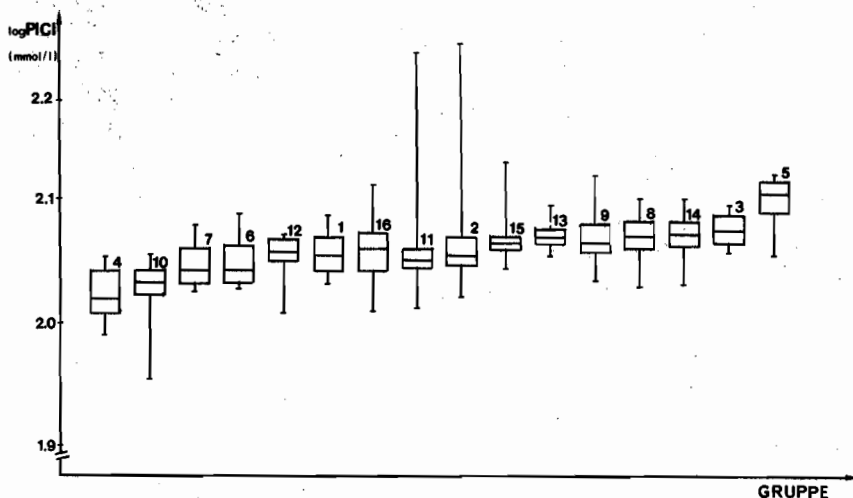


Abb. 4: Plasma-Chlorid (logarithmische Skalierung!) in ansteigender Reihenfolge bei Ratten nach unterschiedlichen Behandlungen (vgl. Abb. 1).

- 4: Citrat
- 10: Laktat
- 7: Glutamat
- 6: Glukonat
- 12: Hydrogencarbonat
- 1: Azetat
- 16: Trisilikat
- 11: Oxid
- 2: Aspartat
- 15: Sulfat
- 13: Kontrolle
- 9: Hydrogenphosphat
- 8: Glycerophosphat
- 14: Orotat
- 3: Asp.-HCl
- 5: Chlorid

Es fanden sich die folgende homogenen Untergruppen:

Subset 1:	4	10	7	6	12	1	16	11								
Subset 2:		10	7	6	12	1	16	11	2	15	13					
Subset 3:			7	6	12	1	16	11	2	15	13	9	8	14	3	
Subset 4:							16	11	2	15	13	9	8	14	3	5

liche Zufuhr von Mg bedeutet, sind die in Blut und Geweben gemessenen Mg-Konzentrationen nicht dazu geeignet, die therapeutische Verwertbarkeit der verschiedenen Verbindungen direkt zu vergleichen. Nichtsdestoweniger lassen sich typische Tendenzen erkennen, die vor allem den Säure-Basen- und den Chlorid-Haushalt betreffen. Vereinfacht läßt sich sagen, daß die große Mehrzahl der nicht-chloridhaltigen Verbindungen zu erniedrigten Plasma-Chlorid- sowie erhöhten pH- und Base-Excess-Werten, also ins Alkalische tendiert, insbesondere das Zitrat, aber auch Laktat, Glutamat, Oxid, Glukonat, Aspartat, Azetat und das Hydrogenkarbonat. Andererseits finden sich nach Mg-Chlorid die höchsten Plasma-Chlorid-Konzentrationen, und eine deutliche Verschiebung in Richtung Acidose ist erkennbar. Analoge Befunde an Hunden mit Kalzium-Chlorid und Ca-Laktat stammen bereits aus

dem Jahr 1924 von Salvesen u. Mitarb. [51].

Mg- Asp.-HCl verhält sich hingegen in Übereinstimmung mit früheren Befunden [8] praktisch säure-basen-neutral.

Für die Effekte der verschiedenen Mg-Verbindungen auf den Säure-Basen-Haushalt bietet sich die folgende Erklärungsmöglichkeit an: Gelangen Mg-Salze anorganischer oder organischer Säuren bzw. Mg-Oxid oder -Hydroxid der allgemeinen Formel MgA<sub>n</sub> (A = Anion) in den Magen, in welchem bei wäßrigem Milieu ein pH-Wert von 1–3 vorliegen kann, so dissoziiert MgA<sub>n</sub> gemäß Abb. 5. Die freigesetzten Anionen können gleichzeitig in einem 2. Schritt mit den Protonen (H<sup>+</sup>-Ionen) der Lösung reagieren oder den pH-Wert unbeeinflusst lassen. Die Lage der Gleichgewichte der beiden Reaktionen (Abb. 5) wird bestimmt durch das Löslichkeitsverhalten der Salze MgA<sub>n</sub> und die Säurestärke der Salzen

zugrunde liegenden Säuren H<sub>2</sub>A. Wie aus dem Reaktionsschema in Abb. 6 ersichtlich, dissoziieren Mg-Hydrogenphosphat, Mg-Sulfat und Mg-Glycerophosphat ohne bzw. ohne wesentlichen zusätzlichen Protonenverbrauch, der für das Hydrogenphosphat offenbar nicht biologisch relevant ist, möglicherweise auf Grund von Interaktionen mit anderen Ionen im Magen.

Der Protonenverbrauch, der für Mg-Trisilikat, Mg-Hydroxidcarbonat und Mg-Oxid im sauren Milieu des Magens theoretisch zu fordern ist (Abb. 6), hat hingegen ein biologisches Korrelat (vgl. Abb. 2 und 3). Metabolische Alkalosen nach hoher oraler Belastung mit Mg-Oxid sind ferner bei Rind [48] und Mensch [58] in der Literatur beschrieben worden.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die nach Mg-Chlorid resultierende Acidose ist, daß sich im sauren pH des Magens und bei Überschuß an Chlorid-Ionen unter Protonenabgabe aus dem aquatisiertem Mg die entsprechende Kationensäure bildet. Nach Resorption resultiert hieraus schließlich ein Abfall des pH-Wertes des Blutes (Abb. 6). Auch die Salze der Carbonsäuren dissoziieren im aziden wäßrigen Speisebrei, dabei verbrauchen die gebildeten Anionen wiederum Protonen, (vgl. Abb. 5). Die Carbonsäuren liegen hinsichtlich ihrer Säurestärke zwischen den starken Säuren, z. B. Schwefelsäure, und den extrem schwachen Säuren, z. B. Kohlensäure oder Kieselsäure; sie nehmen also beim Protonenverbrauch eine Mittelstellung ein, verschieben aber die Säure-Basen-Parameter ins Alkalische. Die Mg-Salze der Carbonsäuren dürften im sauren Magenmilieu nach dem in Abb. 7 dargestellten Schema reagieren:

Allgemeine REAKTIONSGLEICHUNG:

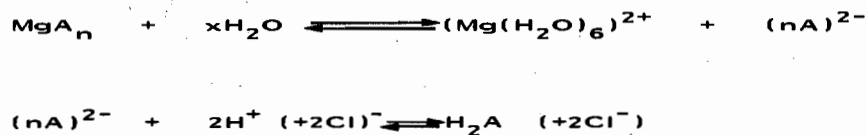


Abb. 5: Dissoziation von Mg-Verbindungen im sauren wäßrigen Milieu (schematisch) A = Anion

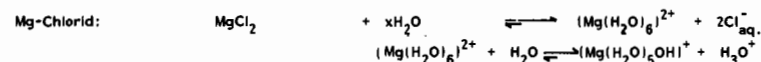
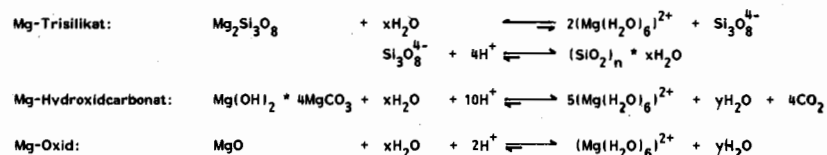
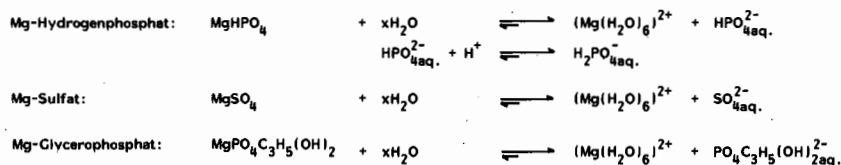


Abb. 6: Dissoziation anorganischer Mg-Verbindungen in saurem wäßrigen Milieu (schematisch): Hydrogenphosphat, Sulfat und Glycerophosphat dissoziieren ohne wesentlichen Protonenverbrauch; Trisilikat, Hydroxidcarbonat und Oxid verbrauchen in dieser Reaktion Protonen; Chlorid bildet nach Dissoziation die entsprechende Kationensäure und setzt dabei Protonen frei

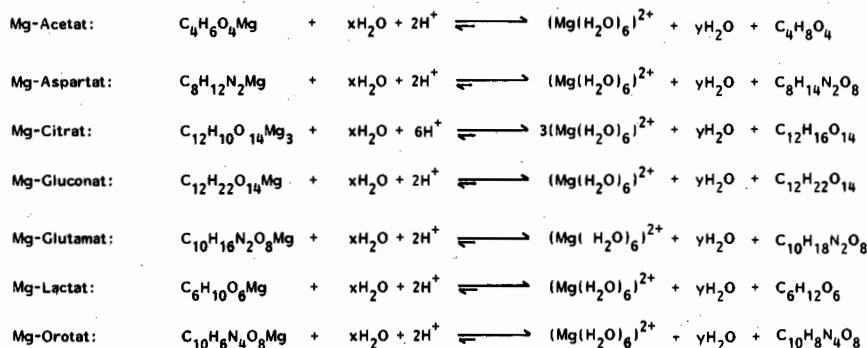


Abb. 7: Dissoziation organischer Mg-Verbindungen in saurem wäßrigen Milieu (schematisch). Bei der Dissoziation werden immer Protonen verbraucht

# Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts bei Ratten nach oraler Belastung

Da es sich, mit Ausnahme des Zitrats, um Monomagnesiumsalze handelt, werden in den Reaktionen jeweils gleich viele Protonen verbraucht; beim Zitat als Trimagnesiumsalz dagegen die 3fache Menge, wodurch die stär-

kere Alkalität des Blutes nach Verfüterung dieses Salzes zu erklären ist.

Eine Ausnahme bildet das Mg-Asp.-HCl, welches als Chelatkomplex zusätzlich Chlorid enthält und, sofern es überhaupt

dissoziiert, eine Zwischenstellung zwischen anorganischen und organischen Salzen einnimmt und als solches den pH-Wert des Blutes unbeeinflusst läßt.

Tab. 1: Parameter des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie Änderungen des Körpergewichtes bei Ratten unter Kontrollbedingungen sowie nach 8-11tägiger Verfüterung von Diäten mit 2%igem Zusatz an Magnesium in Form von 15 Verbindungen. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen

	Plasma-Mg (mmol/l)	Knochen-Mg (mmol/kg)	Plasmachlorid (mmol/l)	Base-Excess (mmol/l)	pH	pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	Plasma-Ca (mmol/l)	Herz-Mg (mmol/kg)	Herz-Ca (mmol/kg)	Stammhirn-Mg (mmol/kg)	Großhirn-Mg (mmol/kg)	Abnahme zur Kontrolle (%)
Kontrolle	0,41 0,07	152 12,0	117,4 2,5	- 9,5 2,6	7,37 0,04	24 4,9	1,74 0,13	33,2 3,2	3,44 0,44	22,2 2,1	30,2 1,7	
Mg-Azetat	1,11 0,21	200 17,7	113,7 4,4	- 7,3 3,5	7,40 0,06	25 5,5	1,57 0,16	35,2 2,8	3,34 0,57	23,2 3,3	29,3 1,4	19
Mg-Aspartat	1,14 0,22	217 14,5	117,2 13,5	- 5,6 4,1	7,43 0,06	26 9,8	1,51 0,15	35,5 1,8	3,33 0,37	23,4 2,3	29,9 1,5	15
Mg-Aspartat-HCl	1,01 0,13	215 21,5	119,1 3,5	-11,0 3,3	7,36 0,06	21 5,6	1,55 0,13	34,9 3,3	3,29 0,39	22,0 2,3	29,7 2,0	12
Mg-Zitrat	1,35 0,31	208 11,1	106,0 4,9	- 1,0 3,4	7,50 0,06	26 7,2	1,54 0,10	37,1 3,1	3,31 0,39	22,4 2,5	29,7 1,1	17
Mg-Chlorid	1,21 0,18	222 18,9	125,9 5,1	-19,4 4,3	7,20 0,08	17 6,0	1,45 0,10	34,8 2,5	3,23 0,50	20,8 2,3	29,2 2,1	20
Mg-Glukonat	1,07 0,11	221 14,0	112,0 5,0	- 6,3 5,3	7,43 0,05	24 7,8	1,44 0,15	33,1 2,5	3,22 0,39	22,8 2,3	29,5 1,9	30
Mg-Glutamat	1,09 0,21	208 16,6	111,5 4,2	- 3,8 4,3	7,45 0,05	26 8,2	1,48 0,16	33,8 2,6	3,25 0,43	23,0 2,4	30,5 1,9	28
Mg-Glyzerophosphat	0,97 0,23	228 18,8	117,6 4,7	-11,2 2,8	7,36 0,04	22 5,2	1,57 0,15	34,9 2,6	3,19 0,37	22,9 1,9	30,0 2,0	6
Mg-Hydrogenphosphat	0,81 0,16	218 21,2	117,6 6,3	- 9,5 2,5	7,35 0,04	26 6,0	1,66 0,20	34,2 1,6	3,29 0,34	22,2 2,7	30,1 1,8	1
Mg-Laktat	1,24 0,22	213 12,5	106,8 5,7	- 3,0 3,8	7,49 0,05	24 5,4	1,48 0,17	35,6 2,1	3,33 0,61	21,4 2,5	29,4 1,8	26
Mg-Oxid	1,23 0,25	214 14,8	115,4 13,9	- 3,8 5,5	7,46 0,09	25 7,8	1,56 0,19	37,1 1,7	3,68 0,88	22,9 2,6	30,0 2,3	15
Mg-Hydroxidkarbonat	1,00 0,09	218 14,7	113,4 4,2	- 7,4 3,2	7,40 0,04	25 5,6	1,58 0,18	35,1 2,3	3,42 0,43	22,3 2,4	30,0 2,1	4
Mg-Orotat	0,75 0,13	199 20,9	117,9 4,8	-12,0 3,0	7,37 0,06	18 4,5	1,41 0,15	33,7 2,7	3,11 0,40	21,3 2,7	30,2 2,4	23
Mg-Sulfat	1,07 0,19	226 16,2	117,3 5,4	-10,2 3,3	7,36 0,06	23 6,1	1,64 0,13	35,7 2,1	3,50 0,44	22,5 2,9	30,7 1,9	12
Mg-Trisilikat	0,88 0,23	206 16,2	114,6 6,0	- 7,9 1,8	7,39 0,05	25 6,2	1,69 0,15	35,6 3,3	3,61 0,43	23,3 2,6	30,3 2,0	4

Alle eingesetzten Mg-Verbindungen dürften im Magen schließlich als  $(\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6)^{2+}$ -Ionen vorliegen. Die benötigten Protonen werden dem Organismus wahrscheinlich durch HCl-Bildung in den Belegzellen des Magens entzogen. Dabei werden dem Blut für jedes gebildete  $\text{H}^+$ -Ion je einmal  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  entnommen; mittels einer Carboanhydratase entsteht im Zellinnern Kohlensäure, welche zu Bicarbonat und einem Wasserstoff-Ion dissoziiert. In einer weiteren Reaktion werden durch Autoprotolyse des Wassers Hydroxyl-Ionen und Wasserstoff-Ionen gebildet. Die Hydroxyl-Ionen neutralisieren das durch Eigendissoziation entstandene Wasserstoff-Ion, es bildet sich  $\text{H}_2\text{O}$ . Bicarbonat geht im Austausch gegen Chlorid-Ionen ins Blut, was eine pH-Wert-Erhöhung zur Folge hat. Die Wasserstoff-Ionen aus der Ionisationsreaktion diffundieren nun gemeinsam mit den aus dem Blut stammenden Chlorid-Ionen an die äußere Zellmembran und wirken erst dort als Salzsäure, die in wäßrigem Milieu zu  $\text{H}_3\text{O}^+$  und  $\text{Cl}^-_{\text{aq}}$  dissoziiert. Über diesen Mechanismus sind die pH-Anstiege im Blut nach Verfütterung von Trisilikat, Hydroxidcarbonat und Mg-Oxid sowie aller organischer, nicht chloridhaltiger Salze erklärbar.

Im Anschluß an die diskutierten Reaktionen im Magen gelangen die entsprechenden Kationen und Anionen in das Duodenum, wo der Chymus durch Neutralisation mit Bicarbonat einen neutralen bis schwach alkalischen pH-Wert von 7,5–9 aufweist. Das im Magen gebildete aquatisierte Mg-Ion kann nun unter diesen mehr alkalischen Bedingungen mit den im Darm vorhandenen Anionen reagieren und in Abhängigkeit vom Löslichkeitsprodukt der entstehenden Verbindung entweder wie z. B. das Hydroxid, Carbonat oder Phosphat ausfallen oder wie

das Chlorid oder Sulfat in Lösung bleiben. Weiter sind Emulsionen unter Vermittlung der Gallensäuren denkbar und pH-Wert abhängige Chelatkomplexbildung. Hierzu und über die sich anschließenden Reaktionsprozesse sind derzeit keine Spekulationen möglich.

Für die organischen Mg-Salze sind zusätzliche alkalogene Mechanismen wahrscheinlich. Es ist anzunehmen, daß die im sauren pH des Magens vorliegenden freien Karbonsäuren – falls überhaupt – nicht komplett resorbiert werden. Die Anteile, die in das alkalische Milieu des Dünndarms gelangen, reagieren dort mit Bicarbonat: Die Karbonsäuren gehen unter Protonenabgabe in ihre Salze über; die gebildete Kohlensäure dürfte anschließend in  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}_2$  zerfallen. Das Anion der Karbonsäure, bzw. das gebildete Salz, wird ins Blut resorbiert und bildet – in Abhängigkeit von seiner Dissoziationskonstanten – unter Protonenverbrauch die entsprechende Menge organische Säure (*Henderson-Hasselbalchsche Gleichung*). Hinzu kommt, wie schon in der Einleitung erwähnt, daß Säuren, die metabolisiert werden, hierbei dem Organismus eine äquivalente Anzahl von Protonen entziehen (*Lang*). Schließlich könnte im Fall von Aspartat und Glutamat, die im Harnstoff-Zyklus verstoffwechselt werden, die vermehrte Harnstoffbildung als zusätzlicher alkalogener Faktor hinzukommen. Tatsächlich haben *Struck* u. Mitarb. [57] bei Patienten nach Infusion von Mg-Aspartat eine Verschiebung des Säure-Basen-Haushalts ins Alkalische beobachtet, die durch Zusatz von KCl zur Infusionslösung korrigierbar war (*Mast* und *Schroll* [44]). In dieselbe Richtung zielen die Empfehlungen von *Lindemann* und *Pederson* [42]: „It usually is advisable to correct a potassium deficit with

KCl rather than with a potassium salt of an organic anion such as acetate, gluconate, or citrate which can be metabolized to bicarbonate“.

Noch unbeantwortet ist die Frage, wie die Hypochlorämie zustande kommt (vgl. Abb. 4), die nach Mg-Zitrat ausgeprägt ist, aber auch für das Laktat, Glutamat, Glukonat, Hydrogenkarbonat, Acetat, Trisilikat, Oxid und das Aspartat angenommen werden kann und nicht ratten-spezifisch ist, da *Urakabe* u. Mitarb. [58] nach massiver oraler Überdosierung von Mg-Oxid bei einer Patientin Plasma-Chlorid-Werte von 85 mmol/l fanden, die sich nach Unterbrechung der Mg-Zufuhr auf Werte knapp über 100 mmol/l normalisierten. Wie ausgeführt, gelangen Chlorid-Ionen im Prozeß der Salzsäurebildung zunächst in den Magen und von hier in den Darm. Nach *Lang* wird Chlorid enteral außerordentlich rasch und vollständig resorbiert. — Diese Annahme stützen die mit Mg-Chlorid mitgeteilten, bzw. früher für Mg-Asp.-HCl publizierten Daten [37] –; die Ausscheidung erfolgt normalerweise praktisch ausschließlich durch den Harn [40]. Entsprechende enterale Verluste sind also eher unwahrscheinlich, zumal nach Trisilikat und Azetat geformte Stühle beobachtet wurden. Wahrscheinlicher ist folglich, daß Chlorid zusammen mit überschüssigem Mg renal ausgeschieden wird. Diese Hypothese, nach der dem Chlorid eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Mg-Haushalts zukäme, wird derzeit experimentell überprüft.

Vorausgesetzt, daß sich die vorgestellten Daten auch beim Menschen nach therapeutischem Einsatz bestätigen, lassen sich gezielte Indikationen für entsprechende Mg-Verbindungen ableiten: Es ist z. B. bekannt, daß die Aufnahme von Kalium in die

Zelle in Gegenwart einer extrazellulären Alkalose erhöht ist [42]. Die von *Greef* und *Knippers* [28] diskutierte Mehraufnahme von Kalium in Gewebe durch Asparaginsäure könnte hierdurch erklärt werden und z. B. vor Transplantationen genutzt werden oder generell bei Vorliegen einer metabolischen Acidose. Aufgrund der am stärksten ausgeprägten alkalogenen Effekte könnte das Mg-Zitrat zur Vorbeugung u. a. einer Laktacidose, z. B. bei Sportlern, akut eingesetzt werden. — Andererseits erscheinen solche Verbindungen ungeeigneter für die Therapie der hypokalziämischen Tetanie; hier fordert *Ducroux* folgerichtig den Einsatz azidifizierender Mg-Verbindungen, also von Mg-Chlorid, um den ionisierten Anteil des Serum-Ca zu erhöhen. — Bezüglich einer Cardioprotektion gegenüber Catecholamin-induzierter Ca-Überladung des Myokards ist das Risiko in Gegenwart einer Alkalose erhöht [8, 18, 24, 52], auch bei Patienten, z. B. hinsichtlich des Auftretens kardialer Arrhythmien [46]. Studien aus dem eigenen Arbeitskreis [8, 10, 13, 15–18, 52] haben in Übereinstimmung mit *Lehr* u. Mitarb. [41] und *Fleckenstein* [24] für diese Indikation eindeutig die Überlegenheit chloridhaltiger Mg-Verbindungen experimentell belegt. Hier verhält sich aufgrund seiner Einzelkomponenten das Mg-Asp.-HCl auch in der erforderlichen hohen Dosierung säure-basen-neutral und ist deshalb dem Mg-Cl<sub>2</sub> vorzuziehen. Angesichts der mitgeteilten Befunde erscheint es dringend nötig zu fordern, daß in zukünftigen Studien mit Mg-haltigen Verbindungen an Patienten oder freiwilligen Probanden nicht nur intra- und extrazelluläre Elektrolytverteilungen, sondern angesichts der engen Interaktionen zusätzlich Parameter des Säure-Basen-Haushalts miteerfaßt werden.

## Literatur

- [1] *Ammerrmann, C. B., C. F. Chicco, P. E., Loggins* and *L. R. Arrington*: Availability of different inorganic salts of magnesium to sheep. *J. Anim. Sci.* **34** (1972) 122–126.
- [2] *Andermann, G.* and *M. Dietz*: The bioavailability and pharmacokinetics of three zinc salts: Zinc pantothenate, zinc sulfate and zinc orotate. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics* **7** (1982) 223–239.
- [3] *Bartley, J. C., E. F. Reber, J. W. Yuskens* and *H. W. Norton*: Magnesium balance study in pigs three to five weeks of age. *J. Anim. Sci.* **20** (1961) 137–141.
- [4] *Becker, K., I. Lombeck* und *H. J. Bremer*: Primäre Hypomagnesiämie. Klinischer Verlauf, diagnostische und therapeutische Untersuchungen bei drei Kindern. *Monatsschr. Kinderheilk.* **128** (1979) 37–42.
- [5] *Blaquiere, C.* and *G. Berthon*: Speciation studies in relation to magnesium bioavailability. Formation of Mg (II) complexes with glutamate, aspartate, glycinate, lactate, pyroglutamate, pyridoxine and citrate, and appraisal of their potential significance towards magnesium gastrointestinal absorption. *Inorganic Chimica Acta* **135** (1987) 179–189.
- [6] *Chausow, D. G., R. M. Forbes, G. L. Czarniecki* and *J. E. Corbin*: Experimentally-induced magnesium deficiency in growing kittens. *Nutr. Res.* **6** (1986) 459–468.
- [7] *Classen, H. G., P. Marquardt, M. Späth, H. Ebel* und *K.-A. Schumacher*: Vergleichende Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res)* **23** (1973) 267–271.
- [8] *Classen, H. G., P. Marquardt, M. Späth, H. Ebel* und *K.-A. Schumacher*: Improvement by chlorine of the intestinal absorption of inorganic and organic Mg compounds and of their protective effect against adrenergic cardiopathy. In: *Fleckenstein, A.* and *G. Rona* (eds.): Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism, Vol. 6. Univ. Park Press, Baltimore 1975, 111–119.
- [9] *Classen, H. G., P. Marquardt, M. Späth, H. Ebel, K.-A. Schumacher, J. Helbig* und *B. Gräßling*: Magnesium concentrations in plasma and bone following enteral administration of Br, Cl and Mg in the form of different compounds and combinations. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **26** (1976) 249–253.
- [10] *Classen, H. G., P. Marquardt, H. Ebel, K.-A. Schumacher, M. Späth* und *J. Helbig*: Experimental studies on the intestinal absorption of magnesium and its protective effects against cardiac hypertrophy and nonocclusive necroses. In: *Seelig, M. S.* and *J. Cantin*: Magnesium in health and disease. Spectrum Publ., Holliswood N. Y. 1980, 521–535.
- [11] *Classen, H. G., G. Fischer, M. Möschlin* und *C. Tilch*: Cubic function between increasing dietary magnesium levels and the magnesium concentration of serum and bone in young rats. *Magnesium* **2** (1983) 267–278.
- [12] *Classen, H. G., W. Söhner, G. Fischer* und *R. Jacob*: Enterale, konzentrationsabhängige Resorption und Speicherung von Magnesium bei zuchtreifen Ratten nach Anreicherung des Futters mit Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid. *Mag.-Bull.* **6** (1984) 30–35.
- [13] *Classen, H. G.*: Systemic stress, magnesium status and cardiovascular damage. *Magnesium* **5** (1986) 105–110.
- [14] *Classen, H. G., W. Achilles, M. G. Bachem, A. Conradt, R. Fehlinger, H. H. Gossmann, T. Günther, K. J. Münzenberg, K. Paschen, G. Schreiber, A. Schroll, L. Spätling, A. Wichnik* und *H. Zumkley*: Magnesium: Indikationen zur Diagnostik und Therapie in der Humanmedizin. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 117–135.
- [15] *Classen, H. G., O. Classen, G. Fischer, J. Helbig, H. G. Rummler* und *H. Schimatschek*: Magnesium: Prevention of stress-induced cardiovascular damage. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 140–144.
- [16] *Classen, H. G., G. Fischer, R. Jacob, J. Marx, H. Schimatschek* und *C. Stein*: Prenecrotic electrolyte alterations of the adrenergic cardiopathy: potentiation by magnesium depletion and prevention by high dietary magnesium levels and verapamil. *Mag.-Bull.* **8** (1986) 82–92.
- [17] *Classen, H. G., G. Fischer, J. Marx, H. Schimatschek, C. Schmidt* und *C. Stein*: Prevention of stress-induced damage in experimental animals and livestock by monomagnesium-L-aspartate-hydrochloride. *Magnesium* **6** (1987) 34–39.
- [18] *Classen, H. G., R. Jacob* und *H. Schimatschek*: Interactions of magnesium with direct — and indirect — acting sympathomimetic amines. *Mag.-Bull.* **9** (1987) 80–87.
- [19] *Cook, D. A.*: Availability of magnesium: Balance studies in rats with various inorganic magnesium salts. *J. Nutr.* **103** (1975) 1365–1370.

- [20] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr, 4. Auflage. Umschau Verlag, Frankfurt 1985, 34–36.
- [21] *Ducroux, Th.*: L'enfant spasmodique — aspects diagnostiques et thérapeutiques, *Mag.-Bull.* 6 (1984) 9–16.
- [22] *Ebel, H., H. G. Classen, P. Marquardt und M. Späth*: Zur Pharmakologie und Pharmakokinetik von Magnesium, *Münch., med. Wschr.* 117 (1975) 1243–1248.
- [23] *Fairweather-Tait, S. J.*: The concept of bioavailability as it relates to iron nutrition. *Nutrition Res.* 7 (1987) 319–325.
- [24] *Fleckenstein, A.*: Calcium antagonism in heart and smooth muscle. *J. Wiley and Sons, New York* 1983, 148–150, 300.
- [25] *Forth, W. und W. Rummel*: Pharmakologische Beeinflussung der großen Verdauungsdrüsen und des Darmtraktes. In: *Forth, W., D. Henschler und W. Rummel* (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage. Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zürich 1987, 332–339.
- [26] *Golf, S. W., O. Happel und V. Graf*: Plasma aldosterone, cortisol and electrolyte concentrations in physical exercise after magnesium supplementation. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 22 (1984) 717–721.
- [27] *Gossmann, H. H., W. Hartmann und R. H. Schulte*: Magnesium, Alkohol und Leber, *Mag.-Bull.* 1 (1979) 90–95.
- [28] *Greif, K. und R. Knippers*: Tierexperimentelle Untersuchungen mit K-Mg-Asparaginat. *Arzneim.-Forsch.* 14 (1964) 1128–1134.
- [29] *Günther, T.*: Comments on magnesium load tests. *Magn.-Bull.* 8 (1986) 317–319.
- [30] *Harmuth-Hoene, A. E.*: Die biologische Verfügbarkeit von Magnesium in Weizenkleie mit unterschiedlichem Phytatgehalt. *Mag.-Bull.* 7 (1985) 29–32.
- [31] *Hofmeister, J.*: Calcium- und Magnesiumkonzentrationen im Herzmuskel von Ratten nach Verfütterung 15 verschiedener Mg-Salze. Diplomarbeit, Univ. Hohenheim 1985.
- [32] *Joffres, M. R., D. M. Reed und K. Yano*: Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Amer. J. Clin. Nutr.* 45 (1987) 469–475.
- [33] *Kaemmerer, K. und M. Kietzmann*: Untersuchungen mit Magnesium. 1. Mitteilung: Beiträge zur pharmakologischen Wirkung. *Zbl. Vet. Med. A* 31 (1984) 251–268.
- [34] *Kaemmerer, K., M. Kietzmann und M. Kreisner*: Untersuchungen mit Magnesium. 2. Mitteilung: Die Wirkung von Magnesiumchlorid und Magnesium-Aspartat-hydrochlorid auf Streßreaktionen. *Zbl. Vet. Med. A* 31 (1984) 321–333.
- [35] *Kaemmerer, K. und Kietzmann, M.*: Untersuchungen mit Magnesium: Die Wirkung von Magnesiumaspartat-hydrochlorid auf Streßreaktionen bei Magnesiummangeltieren. *Zbl. Vet. Med. A* 31 (1984) 334–339.
- [36] *Knox, D., C. B. Cowery und J. W. Adron*: Studies on the nutrition of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Magnesium deficiency: the effect of feeding with Mg-supplemented diet. *Brit. J. Nutr.* 50 (1983) 121–127.
- [37] *Krieger, G. und Classen, H. G.*: Der Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die Elektrolytverteilung in Serum und Herzmuskel von Ratten im Hinblick auf die Prophylaxe metabolischer Myokardnekrosen. *Mag.-Bull.* 1 (1979) 191–194.
- [38] *Kruse, H. D., E. R. Orent und E. V. McCollum*: Studies on magnesium deficiency in animals. *J. Biol. Chem.* 96 (1932) 519–539.
- [39] *Lakshmanan, F. L., R. B. Rao, W. W. Kim und J. L. Kelsay*: Magnesium intakes, balances, and blood levels of adults consuming self-selected diets. *Amer. J. Clin. Nutr.* 40 (1984) 1380–1389.
- [40] *Lang, K.*: Biochemie der Ernährung, 4. Auflage. Dr. D. Steinkopff, Darmstadt 1979, 267–271.
- [41] *Lehr, D., R. Chau und J. Kaplan*: Prevention of experimental myocardial necrosis by electrolyte solutions. In: *Bajuzz, E. and G. Rona* (Eds.): Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism, Vol. 1. University Park Press, Baltimore 1972, 684–698.
- [42] *Lindemann, R. D., and J. A. Pederson*: Hypokalemia. In: *Whang, R.* (Ed.): Potassium: its biologic significance. CRC Press, Inc., Boca Raton 1983, 45–76.
- [43] *Lücker, P. W. und T. Nestler*: Zur therapeutischen Verwertbarkeit von Magnesiumzubereitungen. *Mag.-Bull.* 7 (1985) 62–65.
- [44] *Mast, H.*: Postoperativer Elektrolytersatz nach Herzoperationen unter Berücksichtigung des Säure-Basen-Haushaltes. Diplomarbeit: Deutsch. Herzzentrum München/Univ. Hohenheim 1987
- [45] *Millart, H., D. Lamiable, P. Collery, R. Vistelle, C. Pechery et H. Choisy*: Biodisponibilité comparée de deux sels de magnésium, le pyrrolidone carboxylate et le sulfate après administration chronique chez des sujets volontaires sains. *Mag.-Bull.* 4 (1982) 157–163.
- [46] *Mokhtar, S., H. H. Weil and H. Shubin*: Risks of alkalosis in critically ill patients and their relationship to ventricular arrhythmias. *Chest* 68 (1975) 421.
- [47] *Niemack, E.-A., F. Stöckli, H. G. Classen und J. Helbig*: Überraschende Beruhigungseffekte von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid als neues Anwendungsgebiet in der modernen Nutztierhaltung. *Der Krankenhausarzt* 51 (1978) 489–496.
- [48] *Ogilvie, T. H., D. G. Butler, C. J. Gartley und I. R. Dohoo*: Magnesium oxide induced metabolic alkalosis in cattle. *Can. J. Comp. Med.* 47 (1983) 108–111.
- [49] *Peeler, H. T.*: Biological availability of nutrients in feeds: availability of major mineral ions. *J. Anim. Sci.* 35 (1972) 695–712.
- [50] *Sack, D. S. and C. B. Stephenson*: Liberation of hydrogen from gastric acid following administration of oral magnesium. *Digestive Diseases and Sciences* 30 (1985) 1127–1133.
- [51] *Salvesen, H. A., A. B. Hastings und J. F. McIntosh*: The effect of the administration of calcium salts on the inorganic composition of the blood. *J. Biol. Chem.* 60 (1924) 311–326.
- [52] *Schimatschek, H. F.*: Der Einfluß des Anions auf die enterale Resorption von Magnesium und den Säure-Basen-Haushalt bei Ratten nach Verfütterung verschiedener hochkonzentrierter Magnesiumsalze. Dissertation Univ. Hohenheim 1987.
- [53] *Schumm, H.*: Der Einfluß vom Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die Transportverluste bei Mastschweinen und Ferkeln sowie auf die Fleischbeschaffenheit von Schlachtkörpern. *Mag.-Bull.* 6 (1984) 23–30.
- [54] *Seelig, M. S.*: Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. *Plenum Med. Book Comp., New York-London* 1980, 117–121
- [55] *Shils, M. E.*: Experimental production of magnesium deficiency in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 162 (1969) 847–855.
- [56] *Storry, J. E. and J. A. F. Rook*: Magnesium metabolism in the dairy cow. Experimental observations with a purified diet low in magnesium. *J. Agric. Soc.* 61 (1963) 167–171.
- [57] *Struck, E., A. Schroll, H. Jakob, N. Mendler, J. Richter und F. Sebening*: New aspects of electrolyte balance during and after extracorporeal circulation. In: *Hagl, S., W. P. Klövekorn, N. Mayr und F. Sebening* (Eds.): Thirty years extracorporeal circulation 1953–1983. Deutsches Herzzentrum, München 1984, 255–263.

## Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts bei Ratten nach oraler Belastung

- [58] *Urakabe, S., K. Nakata, A. Ando, Y. Orita and H. Abe*: Hypokalemia and metabolic alkalosis resulting from overuse of magnesium oxide. *Jap. Circul. J.* **39** (1975) 1135 – 1137.
- [59] *Vitale, J. J., E. E. Hellerstein, M. Nakamura and B. Lown*: Effects of magnesium-deficient diet upon puppies. *Circulation Res.* **9** (1961) 387 – 394.
- [60] *Vitale, J. J., H. Velez, C. Guzman and P. Correa*: Magnesium deficiency in the cebus monkey. *Circulation Res.* **22** (1963) 642 – 650.
- [61] *Vormann, J., G. Fischer, Classen, H. G. and J. Thöni*: Influence of decreased and increased magnesium supply on the cardiotoxic effects of epinephrine in rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (1983) 205 – 210.
- [62] *Weigand, E. und M. Kirchgessner*: Zur Absorbierbarkeit von Zink aus unterschiedlichen Verbindungen. *Z. Tierphysiol., Tierernährung u. Futtermittelkde.* **42** (1979) 137 – 146.
- [63] *Weiss, G. B., V. M. Traina and F. Kl. Douglas*: Magnesium aspartate hydrochloride. *New Cardiovascular Drugs* (1986) 243 – 257.
- [64] *Wirth, W. und Chr. Gloxhuber*: *Toxikologie*, 3. Auflage. G. Thieme, Stuttgart-New York 1981, 107.
- (Für die Autoren: Prof. Dr. med. *H.-G. Classen*, Universität Hohenheim, Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Biol. Chemie und Ernährungswissenschaft (140), Fruwirthstraße 14, 7000 Stuttgart 70)