

Veränderungen der Magnesiumkonzentration im Blut und im Knochengewebe bei der Koxarthrose und der aseptischen Hüftknorpfnekrose des Erwachsenen

Von *K. A. Milachowski, K. A. Matzen*

Orthopädische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München,
Direktor: Prof. Dr. *M. Jäger*

Zusammenfassung

Die Ätiologie der aseptischen ischämischen Hüftkopfnekrose des Erwachsenen ist weiterhin ungeklärt. Auch viele Fälle von Koxarthrose zeigen oft primär keine anatomischen Formveränderungen des Hüftgelenks. In einer ersten Analyse wird anlässlich der Implantation einer Totalendoprothese bei 30 Patienten mit Hüftkopfnekrose mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie die Konzentration von Kalzium und Magnesium im Hüftkopf bestimmt. Neben normalem und nekrotisch verändertem Gelenkanteil wird auch die Konzentration der genannten Elemente in der Kortikalis und Spongiosa analysiert. Als Vergleich dienen 10 normale, altersentsprechende Hüftköpfe und 50 Hüftköpfe mit Koxarthrose; bei 15 Patienten mit Hüftkopfnekrose und Koxarthrose werden zusätzlich Blutbestimmungen von Kalzium und Magnesium durchgeführt.

Es kann gezeigt werden, daß bei der Koxarthrose Kalzium lediglich im arthrotisch veränderten Gelenkanteil vermindert ist, Magnesium ist in Spongiosa und Kortikalis erniedrigt, wogegen die Blutuntersuchungen keine signifikante Erniedrigung des Kalziums und Magnesiums zeigen. Ebenso finden sich keine statistisch signifikanten Verminderungen des Kalziums und Magnesiums bei der Hüftkopfnekrose im Blut, dagegen ist im Knochen bei der Hüftkopfnekrose Kalzium in der normalen und nekrotisch veränderten Gelenkfläche signifikant erniedrigt. Magnesium zeigt in allen Bereichen hochsignifikante Erniedrigungen. Nur bei der Hüftkopfnekrose findet sich in allen untersuchten Knochenabschnitten signifikante Korrelationen zwischen Magnesium und Kalzium. Über mögliche kausale Zusammenhänge zwischen Magnesiumdefizit und Hüftkopfnekrose müssen weitere Untersuchungen Klärung schaffen.

Summary

The pathogenesis of aseptic, ischemic necroses of the caput femoris (c. f.) in adults remains unknown. In many cases of coxarthrosis no morphologic changes of the hip joint can be detected primarily. In 30 patients with necrosis of c. f., receiving a total endoprosthesis, Ca and Mg were determined in c. f. using the AAS-technique. Normal and necrotic parts were analyzed and, in addition, samples of the corticalis and spongiosa. Reference values were obtained from 10 normal c. f. of the same age and from 50 c. f. of patients with coxarthrosis. In 15 patients Ca and Mg were also measured in the blood.

In patients with coxarthrosis, Ca was reduced in arthrotic bone, and Mg was reduced in spongiosa and corticalis. Blood-levels of Ca and Mg remained unaffected. In patients with necrosis of c. f., blood-levels of Ca and Mg remained unaffected, too; however, Ca-concentrations were significantly decreased in normal and necrotic tissues, and Mg was highly significantly decreased in all bone-samples analyzed. In cases of necrosis of c. f. significant correlations could be established

between Ca and Mg in all bone-tissues. Further studies are needed to study possible causal relations between Mg-deficit and necrosis of c. f.

Résumé

L'étiologie de la nécrose isohémique aseptique de la tête du fémur de l'adulte est encore non élucidée. De même, de nombreux cas de coxarthrose ne présentent souvent primitivement aucune modification anatomique de la forme de l'articulation de la hanche. Dans les premières analyses, à l'occasion d'implantations d'une endoprothèse totale chez 30 patients avec une nécrose de la hanche, nous avons déterminé, au moyen de la spectrophotométrie d'absorption atomique, la concentration du calcium et du magnésium dans la tête du fémur. En dehors de la partie de l'articulation normale et avec une modification nécrotique, nous avons analysé aussi la concentration des éléments mentionnés dans la partie corticale et la partie spongieuse. 10 têtes de fémur normales, d'âge correspondant et 50 têtes de fémur avec coxarthrose ont servi pour la comparaison; chez 15 patients avec nécrose, nous avons effectué en outre des déterminations complémentaires du calcium et du magnésium.

Il a pu être montré que dans la coxarthrose, le calcium est abaissé seulement dans la partie de l'articulation modifiée par l'arthrose, que le magnésium est abaissé dans la partie corticale et la partie spongieuse, alors que par contre les recherches sur le sang n'indiquent aucune diminution significative du calcium et du magnésium. De même, aucune modification statistiquement significative du calcium et du magnésium n'a été trouvée dans le sang dans la nécrose de la tête du fémur; par contre au cours de la nécrose de la tête du fémur, le calcium est significativement abaissé dans l'os dans la surface de l'articulation normale et modifiée par la nécrose; le magnésium présente dans tous les domaines des réductions hautement significatives. Dans les nécroses de la tête du fémur seulement, nous avons trouvé dans tous les secteurs osseux étudiés des corrélations significatives entre le magnésium et le calcium. De nouvelles recherches doivent faire apparaître des rapports de causalité possibles entre le déficit magnésique et la nécrose de la tête du fémur.

Einleitung

Die Ursachen der Koxarthrose sind mannigfaltiger Art; prädisponierende Faktoren wie Hüftdysplasie, M. Perthes, Epiphysiolysis capitis femoris — um nur einige anatomische Deformierungursachen zu nennen — weisen durch ihre statische Fehlbelastung den Weg zum vorzeitigen Gelenk-

verschleiß. Ebenso wie die Ursache der idiopathischen Hüftkopfnekrose des Erwachsenen [Zinn, 14] ist jedoch die Ätiologie der Koxarthrose in vielen Fällen ungeklärt. Auch nach Ausschluß akuter und chronischer Entzündungen (z. B. PcP) verbleibt eine große Zahl von arthrotisch geschädigten Gelenken, die sich nicht in eine der genannten Vorerkrankungen einreihen lassen. Untersuchungen von Trojan und Mitarbeitern [13] bei der Hüftkopfnekrose und eigene Untersuchungen bei der medialen Schenkelhalsfraktur des alten Menschen [7] lassen erkennen, daß auch biochemische Störungen des Mineral- und Spurenelementstoffwechsels durchaus eine Erklärung für die Zerstörung des Hüftkopfes zeigen können.

Das Magnesium hat wichtige biologische Funktionen im Bindegewebs- und Knochenstoffwechsel (Übersicht bei Flink, Seelig [5, 12]). Alle bekannten, durch ATP katalysierten, enzymatischen Reaktionen benötigen Magnesium. Das Magnesium gelangt hauptsächlich mit dem Chlorophyll der Nahrung in den Körper. Im menschlichen Knochen findet sich etwa 50 % des Körperbestandes von Magnesium. Für das Magnesium ist der Knochen vorwiegend Speicherorgan. 20 % bis 30 % des Knochenmagnesiums liegen nach Untersuchungen von Alfneys und Mitarbeitern [1, 2] in oberflächlicher, austauschbarer Form vor. Über die Zusammensetzung dieser organischen Verbindungen ist noch wenig bekannt, Ophaug und Singer [10]. Anders et al. [3] berichten über eine Hemmung der Kalzifikation unter Magnesiumumgebung *in vitro* und *in vivo*. Entsprechende Wirkungen des Magnesiums sahen Münzenberg und Mitarbeiter [9] an der Wachstumsfuge: hier kommt es unter Magnesiumeinfluß zu Störungen der Säulenknorpelbildung und zu Störungen der Kalzifikation. Münzenberg konnte dabei nachweisen, daß es unter Magnesiumzufuhr sowohl zu einer Hemmung der Kristallbildung wie auch zu einer Hemmung der Kalziumphosphatbindung kommt; als Ursache werden Wechselwirkungen des Magnesiums mit dem Kalzium-ATP angenommen. Bei der Knochenbruchheilung findet sich ein wahrscheinlich physiologischer Abfall der Magnesiumkonzentration im Kallusgewebe in der Mineralisationsphase (Milachowski und Mitarbeiter [8]). Magnesiumbestimmungen im Knochengewebe von Patienten mit Hüftkopfnekrose und Koxarthrose liegen bisher noch nicht vor. Neben Blutuntersuchungen wird in einer ersten Analyse der geschädigte Hüftkopf mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie auf die Konzentration

von Kalzium und Magnesium untersucht und mit den Normalwerten verglichen.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 30 Hüftköpfen durchgeführt, die anlässlich der Implantation einer Totalendoprothese wegen Hüftnekrose an der Orthopädischen Klinik München entnommen wurden. Das Alter der 26 männlichen und 4 weiblichen Patienten betrug $57,7 \pm 8,6$ Jahre. Entsprechend wurden 50 Hüftköpfe wegen Koxarthrose von 16 männlichen und 34 weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 67,9 Jahren analysiert. Als Vergleichskollektiv dienten 10 unversehrte Hüftköpfe aus dem pathologischen Institut der Universität mit einem Durchschnittsalter von 59,4 Jahren (Abb. 1 und 2). Es wurden pro Patient 4 Knochenproben von je 1 cm^3 analysiert (Abb. 3). Die erste Knochenprobe wurde unmittelbar subchondral unter dem degenerativ bzw. nekrotisch veränderten Gelenkanteil entnommen (A), die zweite Knochenprobe (B) ebenfalls subchondral unter einem makroskopisch unauffälligen Gelenkanteil außerhalb der Belastungszone; eine Probe entstammte der Femurkopfspongiosa (C) und eine Probe der Kortikalis (D). Die Knochenproben wurden in spurenelementfreien Kunststoffröhrchen unmittelbar nach Entnahme tiefgefroren.

Die Aufarbeitung der Knochenproben wurde folgendermaßen vorgenommen:

1. Die Knochen werden im Exikkator über P_2O_5 unter 14–16 Hg bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (1–2 Wochen).
2. Eine Knochenprobe wird analytisch gewogen.

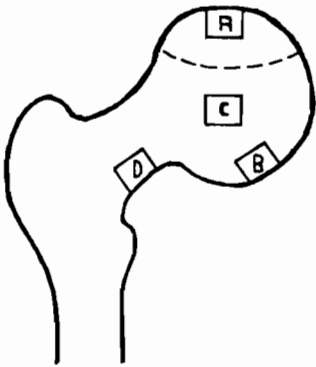
Vergleichswerte	(n = 10)	$59,4 \pm 7,7$ Jahre
Coxarthrose	(n = 50)	$67,9 \pm 7,8$ Jahre
Hüftkopfnekrose	(n = 30)	$57,7 \pm 8,6$ Jahre

Abb. 1: Altersverteilung

Vergleichswerte	(n = 10)	8 m	2 w
Coxarthrose	(n = 50)	16 m	34 w
Hüftkopfnekrose	(n = 30)	26 m	4 w

Abb. 2: Geschlechtsverteilung

ENTNAHMESTELLEN



- A - patholog. GELENK
 B - normales GELENK
 C - SPONGIOSA
 D - KORTIKALIS

Abb. 3: Entnahmestellen der Knochenproben

3. Naßaufschluß: 0,5—0,8 g Knochengewebe werden mit 2 ml konz. Salpetersäure in einem Kjeldahlkolben abgeraucht. Dieser Prozeß wird noch einmal mit 2 ml konz. Salpetersäure wiederholt, bis der verbleibende Rückstand schneeweiß ist. Nach dem Abkühlen wird mit 0,5—1 ml konz. Salzsäure versetzt, um eine klare Lösung zu erhalten; evtl. werden noch 1—2 ml Hermannscher Lösung hinzugefügt und leicht erwärmt. Nach der gleichen Methode wird ein Leeraufschluß — ohne Mitverwendung einer Knochenprobe — durchgeführt.
4. Die wasserklare Lösung wird in einem Meßkolben mit Hermannscher Lösung auf 20 ml aufgefüllt. Diese Stammlösung dient zur Bestimmung der Kationen.

Die Vollblutuntersuchungen wurden an 15 Patienten des OP-Kollektivs durchgeführt. Das Alter der Koxarthrosepatienten betrug im Mittel 65,8 Jahre. Es handelte sich um 9 weibliche und 6 männliche Patienten. Bei den Blutbestimmungen bei Hüftkopfnekrosen wurde ein ambulantes Vergleichskollektiv mit einem Durchschnittsalter von 38,4 Jahren gewählt; es handelte sich um 14 Männer und 1 Frau. Die Blutproben wurden aus der Vena cubitalis entnommen und in speziellen

Kunststoffröhrchen mittels Ammonium-EDTA stabilisiert und tiefgefroren. Die Kationen wurden durch ein Atomabsorptionsspektrophotometriegerät der Firma Evans Elektroselenium Ltd., Typ mark 2, bestimmt. Die Analysen wurden freundlicherweise von der Franz Köhler Chemie KG durchgeführt. Die statistischen Untersuchungen wurden am Institut für Medizinische Datenverarbeitung München (Direktor: Prof. Dr. Überla) durchgeführt, es wurde der t-Test mittels des Programms BMDP 30 angewandt, für die Bestimmung der Korrelationen wurde das Programm BMDP 1R gewählt. *)

Ergebnisse

a) Kalzium:

1. Blutuntersuchungen

Die Blutanalyse bei der Koxarthrose und der Hüftkopfnekrose geht aus Abb. 4 hervor; gegenüber dem normalen Kalziumspiegel im Vollblut (60,5 mg/l, Iyengar et al. [6]) findet sich weder bei der Hüftkopfnekrose noch bei der Koxarthrose eine signifikante Abweichung von der Norm.

Element	Normalwerte	Coxarthrose	Hüftkopfnekrose	Statistik
Ca	60,5 (57,5—78,0)	59,8 ± 2,7	61,3 ± 3,4	n. s.
Mg	37,8 (27,1—45,5)	33,05 ± 1,05	33,52 ± 0,92	n. s.

Abb. 4: Kalzium und Magnesiumkonzentration im Blut (mg/l)

2. Knochenuntersuchungen

Die Kalziumkonzentration des normalen Hüftkopfes geht aus Abb. 5 hervor. An der Gelenkfläche beträgt die normale Kalziumkonzentration 196,9 ± 23,7 g/kg TG, in der Spongiosa 94,7 ± 27,3 g/kg TG ($p < 0,05$). In der Schenkelhalskortikalis beträgt die Kalziumkonzentration 132,5 ± 16,2 g/kg TG. Die Kalziumkonzentration bei der Koxarthrose im menschlichen Femurkopf geht aus Abb. 5 hervor. Im normalen Knorpel (B) beträgt die Konzentration 193,50 ± 32,4 g/kg TG, in der Spongiosa 103,45 ± 34,1 und in der Kortikalis 147,10 ± 24,3 g/kg TG. Das entspricht den

*) Für die freundliche Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Zwingers herzlich bedanken.

	A path. Gelenk	B norm. Gelenk	C Spon- giosa	D Kor- tikalis
Vergleichs- werte		196,9 ± 23,7	94,7 ± 27,3	132,5 ± 16,2
Coxarthrose	158,7 ± 46,1	193,5 ± 32,4	103,4 ± 34,1	147,1 ± 24,3
Hüftkopf- nekrose	120,3 ± 34,7	140,2 ± 49,7	127,5 ± 31,1	137,2 ± 25,6

Abb. 5: Kalziumkonzentration im Knochen (g/kg TG)

normalen Vergleichswerten. Demgegenüber ist die Kalziumkonzentration im arthrotisch veränderten Gelenkteil (A) mit $158,72 \pm 46,1$ g/kg TG signifikant gegenüber der normalen Gelenkfläche (B) vermindert ($p < 0,05$). Bei der aseptischen Hüftkopfnekrose finden sich im nekrotischen Gelenkanteil $120,3 \pm 34,7$ g/kg TG, im normalen Gelenkanteil $140,2 \pm 49,7$, in der Spongiosa $127,5 \pm 31,1$ und in der Kortikalis $137,2 \pm 25,6$ g/kg TG (Abb. 5).

Die statistische Auswertung zeigt, daß bei der aseptischen Hüftkopfnekrose im nekrotischen und im normalen Gelenkanteil die Kalziumkonzentration hochsignifikant vermindert ist ($p < 0,001$).

b) Magnesium:

1. Blutuntersuchungen

Die Magnesiumbestimmungen im Vollblut bei der Koxarthrose und Hüftkopfnekrose sind zwar mit $33,05 \pm 1,05$ mg/l (Koxarthrose) und $33,25 \pm 0,92$ mg/l (Hüftkopfnekrose) etwas geringer als die Normalwerte, doch ist der Unterschied nicht signifikant (Abb. 4).

2. Knochenuntersuchungen

Abb. 6 zeigt die Magnesiumkonzentration im Femurkopf. An der Gelenkfläche und in der Spongiosa ist die Magnesiumkonzentration mit 2372 ± 227 mg/kg TG bzw. 2554 ± 339 mg/kg TG relativ gleichmäßig, demgegenüber findet sich in der Kortikalis mit 3370 ± 232 mg/kg TG eine signifikant höhere Konzentration ($p < 0,001$). Im normalen Hüftgelenk finden sich keine signifikanten Korrelationen mit Kalzium.

Magnesium zeigt im Gelenkbereich bei der Koxarthrose keine signifikanten Unterschiede zwischen normaler und degenerativ veränder-

	A path. Gelenk	B norm. Gelenk	C Spon- giosa	D Kor- tikalis
Vergleichs- werte		2372 ± 227	2554 ± 339	3370 ± 232
Coxarthrose	2111 ± 743	2367 ± 717	1389 ± 463	1862 ± 642
Hüftkopf- nekrose	1409 ± 385	1651 ± 568	1542 ± 357	1429 ± 352

Abb. 6: Magnesiumkonzentration im Knochen (mg/kg TG)

ter Gelenkfläche (2111 ± 743 mg/kg TG (A) gegenüber 2367 ± 717 mg/kg (B) Abb. 6). Demgegenüber fällt die Magnesiumkonzentration in der Kortikalis (1862 ± 642 mg/kg TG) und signifikant in der Spongiosa (1389 ± 463 mg/kg TG) ($p < 0,001$). Im Vergleich zu den normalen Hüftgelenken ist die Magnesiumkonzentration in Spongiosa und Kortikalis bei der Koxarthrose signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Bei der Koxarthrose korreliert Magnesium signifikant im Arthrosenbezirk (A) mit Kalzium (1 %) ebenso in der Spongiosa (C) auf 1 % Niveau.

Bei der Hüftkopfnekrose ist das Magnesium sowohl in der nekrotischen wie auch in der normalen Gelenkfläche signifikant gegenüber den Normalwerten und der Koxarthrose erniedrigt (1409 ± 385 mg/kg TG bzw. 1651 ± 568 mg/kg TG). In der Spongiosa beträgt die Magnesiumkonzentration 1542 ± 357 und in der Kortikalis 1429 ± 352 mg/kg TG. Auch hier ist die Magnesiumerniedrigung hochsignifikant. Das Signifikanzniveau beträgt für alle Entnahmeorte $p < 0,001$; es zeigt sich, daß ebenfalls für alle 4 Entnahmeorte Kalzium mit Magnesium signifikant auf 1 % Niveau korreliert.

Diskussion

Die Ätiologie der aseptischen Hüftkopfnekrose des Erwachsenen ist noch ungeklärt. Stoffwechselstörungen, z. B. durch vermehrten Alkoholkonsum, Fettstoffwechselstörungen und Hyperurikämie werden als Ursachen diskutiert.

Während die Blutuntersuchungen bei der Koxarthrose und Hüftkopfnekrose keine signifikanten Veränderungen beim Magnesium und Kalzium zeigen, bringt die Analyse der Knochenproben doch interessante Ergebnisse. Die Interpretation der in der Literatur gefundenen Normalwerte im Knochen gestaltet sich jedoch

schwierig, da infolge der unterschiedlichen Analysemethoden und Entnahmestellen die Werte stark schwanken (Iyengar und Mitarbeiter [6]). Ebenso weiß man von der Altersabhängigkeit der Mineralkonzentration im Knochen (Brandt und Mitarbeiter [4], Pesch et al [11]). Es wird daher zur Interpretation der gefundenen Werte das eigene, altersentsprechende Vergleichskollektiv herangezogen.

Sowohl bei der Koxarthrose wie auch bei der Hüftkopfnekrose finden sich signifikante Veränderungen im Kalzium- und Magnesiumstoffwechsel des Knochens. Während die Kalziumkonzentration vorwiegend an der subchondralen Gelenkfläche abnimmt, vermindert sich der Magnesiumgehalt auch in den übrigen untersuchten Abschnitten des Hüftkopfes, vor allem bei der Hüftkopfnekrose ist die Erniedrigung der Magnesiumknochenkonzentration in allen Abschnitten hochsignifikant, wobei auch zu beachten ist, daß nur bei der Hüftkopfnekrose in allen Entnahmestellen sich signifikante Korrelationen des Magnesiums auf dem Kalzium finden.

Wenngleich die Blutuntersuchungen keine eindeutigen Unterschiede ergaben und der Knochen für das Magnesium vorwiegend als Speicherorgan zu betrachten ist, ist die Abnahme von Magnesium und Kalzium im Knochen bei der Hüftkopfnekrose und Koxarthrose nicht allein durch die schonungsbedingte Mineralsalzverminderung des geschädigten Knochens erklärlich, insbesondere, da beide Erkrankungen häufig beidseits auftreten. So sind für das Magnesium weitere Untersuchungen zur Frage des Zusammenhangs zwischen Magnesiumerniedrigung im Knochen und Arthrosenentwicklung angezeigt. Inwieweit kausale Zusammenhänge zwischen Magnesiumdefizit und Hüftkopfnekrose bestehen, müssen weitere Untersuchungen klären.

Literatur

- [1] Alfrey, A. C., Miller, N. L., Trow, R.: Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J. Clin. Invest* **54** (1974) 1074.
- [2] Alfrey, A. C. N., Miller, N. C.: Bone magnesium pools in uremia. *J. Clin. Invest.* **52** (1973) 3019.
- [3] Anders, G., Flajs, S.: Die Hemmung der Kalzium-Phosphat-Bildung im lebenden Gewebe durch Magnesium. *Magnesium-Bull.* **1 a** (1981) 78.
- [4] Brandt, G., Lutz, D., Prestle, H.: Spurenelementgehalt in Leber, Knochen und Ovar. *Z. Geront.* **8** (1) (1974) 28.
- [5] Flink, E. B.: Magnesium deficiency and magnesium toxicity in man. In: Prasad, A. S. (ED): Trace elements in human health and disease. Academic Press, New York (1976).
- [6] Iyengar, G. V. Kolimer, W. E., Bowen, H. J. M.: The elemental composition of human tissues and body fluids. *Chemie. Weinheim*, (1978).
- [7] Milachowski, K., Moschinski, D., Jaeschock, R.: Die Bedeutung des Magnesiums bei der medialen Schenkelhalsfraktur des alten Menschen. *Magnesium Bull.* **3**, 1 (1981) 90.
- [8] Milachowski, K., Moschinski, D., Stawinoga, O.: Das Verhalten der Spurenelemente Zink und Kupfer und des Magnesiums bei der Knochenbruchheilung des Kaninchens. *Acta Med. Austr., Suppl. Nr. 20*, 7 (1980) 11.
- [9] Münzenberg, K. J., Teschner, P., Kuhr, J.: Die Wirkung von Magnesium während der Knochenbildung. *Magnesium Bull.* **1** (1979) 35.
- [10] Ophaug, R. H., Singer, L.: Magnesium in bone mineral: an in vitro study. *J. Dent. Res.* **55** (1976) 1076.
- [11] Pesch, J. J., Brandt, G., Lutz, D.: Beitrag zur Mineralpathologie des Knochens. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* **57** (1973) 467.
- [12] Seelig, M. S.: Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Plenum Publishing, New York (1980).
- [13] Trojan, E., Maruna, R. F. L., Maruna, H.: Vergleichende biochemische Untersuchungen an biologischen Materialien von Koxarthrose- und Femurkopfnekrose-Patienten. *Acta Medica Austria* **7 Suppl.** **20** (1980) 18.
- [14] Zinn, W. M.: Idiopathic ischemic necrosis of the femoral head in adults. Thieme, Stuttgart (1971).

(Anschrift für die Verfasser: Dr. Klaus Albert Milachowski, Staatl.-Orthopädische Klinik, Harlachinger Str. 51, D-8000 München 90)