

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik
Tübingen

**Langzeitvergleich der operativen Therapie von
Osteonekrosen - Anbohrung vs. Anbohrung und Instillation
von Stammzellen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

Vorgelegt von

Kahle, Peter Raymond

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Kluba

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Stuby

Tag der Disputation: 31.01.2018

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung.....	4
1.1. Historischer Überblick.....	4
1.2. Epidemiologie.....	5
1.3. Die Ätiologie der aseptischen Knochennekrose:.....	6
1.4. Der Krankheitsverlauf einer aseptischen Knochennekrose	17
1.5. Diagnostik der aseptischen Knochennekrose	24
1.6. Therapie der aseptischen Knochennekrose	31
1.7. Therapiebeurteilung bei aseptischer Knochennekrose:	42
1.8. Aufgabenstellung.....	44
2. Material und Methoden	47
2.1. Studiendesign	47
2.2. Ethikvotum	47
2.3. Patientenkollektiv.....	47
2.4. Erhobene Daten.....	48
2.5. Statistische Auswertung.....	50
3. Ergebnisse	51
3.1. Patientenkollektiv	51
3.2. Operation.....	57
3.3. Schmerzen und Analgetika	63
3.4. Cortisoneinnahme	67
3.5. Größenänderungen der Nekrose	68
3.6. Einbruch der Gelenkfläche im Bereich der aseptischen Knochennekrose	75
3.7. Komplikationen und Folgeoperationen.....	80

4.	<i>Diskussion</i>	84
4.1.	Einleitung der Diskussion	84
4.2.	Diskussion	85
4.3.	Diskussion der Studienhypothesen	94
4.4.	Zusammenfassung der Diskussion	96
4.5.	Studienlimitierung	96
5.	<i>Zusammenfassung</i>	98
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	100
7.	<i>Tabellenverzeichnis</i>	123
8.	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	124
9.	<i>Erklärungen zum Eigenanteil</i>	126
10.	<i>Danksagung</i>	127
11.	<i>Lebenslauf</i>	128

Abkürzungsverzeichnis

aKN	aseptische Knochennekrose
ARCO	Association Research Circulation Osseous
CD	Core Decompression
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzenimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
ESWT	Extrakorporale Stoßwellentherapie
FKN	Femurkopfnekrose
GC	Glucocorticoids bzw. Glucocorticoide
HIV	Human Immunodeficiency Virus
m	Meter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSC	Mesenchymale Stammzellen
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OD	Osteochondrosis Dissecans
RR	relatives Risiko
SLE	Systemic Lupus Erythematosus bzw. Systemischer Lupus Erythematoses

1. Einleitung

Die aseptische Knochennekrose (aKN) beschreibt ein Krankheitsbild, bei dem lokal Knochengewebe abstirbt. Die aseptische Knochennekrose kann sowohl in der Kindheit als auch beim Erwachsenen auftreten. Klinisch äußert sich die aseptische Knochennekrose meist mit starken Schmerzen und einer Bewegungseinschränkung. Im weiteren Verlauf führt die aseptische Knochennekrose unbehandelt meist zu einer Gelenksdestruktion und dadurch zu einer deutlichen Einschränkung der Mobilität mit chronischen Schmerzen und Verlust an Lebensqualität. Die aseptische Knochennekrose sollte daher im Anfangsstadium erkannt werden, um den Verlauf wenn möglich aufzuhalten und die Notwendigkeit eines Gelenkersatzes wenn möglich zu vermeiden.

1.1. Historischer Überblick

Die erste wissenschaftliche Veröffentlichung einer Knochennekrose geht auf König aus dem Jahre 1888 zurück. In seiner Publikation im vorletzten Jahrhundert beschreibt er anhand einer Hüftkopfnekrose die Klinik und das Erscheinungsbild einer Knochennekrose. Allerdings nennt er das Krankheitsbild noch "Osteochondrosis Dissecans" (König, 1888). Jahrzehnte später führten Phemister und Axhausen den Begriff der Knochennekrose ein. In mehreren Veröffentlichungen diskutierten sie erstmalig eine mögliche ischämische Ursache der Knochennekrose (Axhausen, 1910, 1922, Phemister, 1915, 1920). Erst im Laufe der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts führten weitere Studien zu neuen Erkenntnissen und damit zu Anpassungen und verbessertem Wissen über die Pathogenese (Catto, 1965; Kenzora & Glimcher, 1985; Kenzora, Steele, Yosipovitch, & Glimcher, 1978). Trotzdem gelten die Arbeiten von Phemister und Axhausen weiterhin als Grundlage des Verständnisses der Knochennekrose. Chandler verglich 1949 die ischämische Knochennekrose der Hüfte mit einem Myokardinfarkt, um den pathologischen Mechanismus zu verdeutlichen (Chandler, 1948). Risikofaktoren für das Auftreten einer aseptischen Knochennekrose waren bis in die 50er Jahre des letzten Jahrhunderts nicht bekannt. Pietrogrande und Mastromarino beschrieben 1957 erstmals das gehäufte Auftreten von Knochennekrosen unter einer Dauertherapie mit Corticosteroiden (Pietrogrande & Mastromarino, 1957). Im deutschsprachigen Raum

publizierten Freiburger und Heimann 1960 das Auftreten einer Knochennekrose im Hüftkopf und im Humerus bei dermatologischen Patienten unter Steroidtherapie (Heimann & Freiburger, 1960). Im Verlauf der letzten Jahrzehnte kamen dann weitere Risikofaktoren einer Knochennekrose hinzu (J. Jones, 1968; J. P. Jones, 2000; Solheim, 1974; Solomon, 1973).

1.2. Epidemiologie

Die aseptische Knochennekrose ist eine Krankheit, bei der es idiopathisch durch eine Störung der Blutversorgung zu einem Knocheninfarkt mit folgender Knochennekrose kommt. Betroffen sind vor allem die Epi- und Metaphysen der langen Röhrenknochen, aber auch die Hand- oder Fußwurzelknochen. Prinzipiell kann eine aKN in jedem Knochen des menschlichen Körpers auftreten.

Die Osteonekrose des Hüftkopfes ist die am häufigsten und besten untersuchte aseptische Knochennekrose. Die Inzidenz von neu aufgetretenen Hüftkopfnekrosen liegt laut Mont bei 20 000 bis 30 000 pro Jahr in den USA (M A Mont & Hungerford, 1995). Umgerechnet auf Deutschland wird mit 3000 bis 7000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet (Hofmann S., Engel A., 1997). In Japan schätzt die Gruppe um Kubo die Inzidenz der Hüftkopfnekrose auf 2200 pro Jahr (Kubo et al., 2016). Die aseptische Femurkopfnekrose hat ihren Altersgipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (d'Aubigne, Postel, Mazabraud, Massias, & Gueguen, 1965; Kubo et al., 2016; Marcus, Enneking, & Massam, 1973). Im Geschlechterverhältnis unterscheiden sich die Studien, wenn auch das Risiko für Männer stets höher ist. Laut Kahl sind die Männer im Verhältnis 4:1 häufiger betroffen (Kahl, Böhm, & Arcq, 1988a). Laut Kubo liegt das Verhältnis Männer zu Frauen bei 5:4 (Kubo et al., 2016). Im Bereich des Femurkopfes tritt die Nekrose in bis zu 70 % der Fälle beidseitig auf, sodass immer an die Gegenseite gedacht werden muss (d'Aubigne et al., 1965; Jacobs, 1978). Eine frühe Behandlung der Osteonekrose ist essentiell, da sie bei ca. 80% der unbehandelten Fälle nach 2 Jahren zu einer Destruktion des Gelenkes führt (M A Mont & Hungerford, 1995). In den USA werden schätzungsweise 5 % bis 10 % der Hüftprothesen als Folge einer Hüftkopfnekrose implantiert (Springfield & Enneking, 1978).

In Anbetracht des hohen Pro-Kopf-Konsums von Alkohol und steigender Zahlen von Transplantationen mit nachfolgender immunsupprimierender Therapie, unter anderem mit Steroiden, welche eine Knochennekrose begünstigen, ist auch weiterhin mit einer zunehmenden Inzidenz für aseptische Knochennekrosen zu rechnen.

1.3. Die Ätiologie der aseptischen Knochennekrose:

1.3.1. Definition und Nomenklatur

Die aseptische Knochennekrose ist ein Krankheitsbild mit vielen unterschiedlichen Bezeichnungen. Sie bezeichnet eine lokal begrenzte, abakterielle ischämische Nekrose eines Knochens. Die Knochennekrose ist Folge eines noch nicht ganz verstandenen multifaktoriellen Prozesses, der zu einem lokal begrenzten Absterben der trabekulären Knochenstruktur und des Knochenmarks führt. Ist keine Ursache bekannt, spricht man von einer "primären", "spontanen" oder "idiopathischen" Knochennekrose. Ist ein Auslöser für die Knochennekrose bekannt, spricht man von einer "sekundären" Knochennekrose. Dies kann zum Beispiel posttraumatisch nach einer Fraktur sein. Eine Untergruppe stellen die juvenilen (ggf.) reversiblen Knochennekrosen dar, bei denen es sich um Entwicklungsstörungen bzw. Mangel durchblutungen an diversen Stellen des menschlichen Skeletts handelt. Beispiele hierfür sind der Morbus Perthes (Perthes, 1910) oder der Morbus Osgood-Schlatter da (Osgood, 1903; Schlatter, 1903). Juvenile Knochennekrosen verlaufen meist selbstlimitierend und in Stadien ab, können aber auch zu Deformitäten führen.

1.3.2. Grunderkrankungen und Risikofaktoren

1.3.2.1 Grunderkrankungen

Die aseptische Knochennekrose tritt gehäuft als Nebenbefund bei diversen Erkrankungen auf. Daher werden Patienten, die an bestimmten Erkrankungen leiden, häufiger auf Knochennekrosen hin untersucht.

Ein klassisches Beispiel ist die Caisson-Krankheit bzw. die Caisson-Nekrose. Bereits 1911 beschrieben Plate und Bornstein eine Knochennekrose als Folge einer Stickstoffembolie bei Tauchern (Bornstein & Plate, 1911). Es hat sich gezeigt, dass

Knochennekrosen gehäuft im Rahmen der Dekompressionskrankheit auftreten (Dale, 1952; Hutter, 2000).

Eine weitere Erkrankung ist der Morbus Gaucher. Im Rahmen dieser autosomal-rezidiv vererbten, lysosomalen Speicherkrankheit treten gehäuft Osteonekrosen auf. Aufgrund des gehäuften Auftretens von Osteonekrosen, in der Literatur zwischen 40 und 75 %, spielt die orthopädische Mitbehandlung beim Morbus Gaucher eine wichtige Rolle (Goldblatt, Sacks, & Beighton, 1978; Kahl, Böhm, & Arcq, 1988b; Lutsky & Tejwani, 2007).

Auch im Rahmen der chronischen Polyarthritits kommt es zu einem gehäuften Auftreten von aseptischen Knochennekrosen, vor allem im Bereich der Hüfte (De Seze & Debeyre, 1957; Streda & Králová, 1965).

Bei Patienten bei Arteriosklerose wird ebenso ein gehäuftes Auftreten von Knochennekrosen beschrieben (Arlet, Millet, Gédéon, & Ficat, 1975).

Bereits 1960 beschrieben die Arbeitsgruppe um Bozdech das gehäuften Auftreten von Knochennekrosen von bis zu 70 % bei Sichelzellanämien, akuten Leukämien und bei hämolytischen Anämien (Bozdech & Bozdechova, 1960). Im Verlauf der nächsten Jahrzehnte konnte das gehäuften Auftreten vielfach bestätigt werden (Akakpo-Numado et al., n.d.; Moran, 1995; Mukisi-Mukaza, Gomez-Brouchet, Donkerwolcke, Hinsenkamp, & Burny, 2011).

Bereits Mitte des letzten Jahrhunderts konnte eine erhöhte Rate an Knochennekrosen bei Patienten festgestellt werden, die unter Lupus Erythematoses leiden (Dubois & Cozen, 1960). Die Prävalenz schwankt zwischen 5 und 25 % (Abeles, Urman, & Rothfield, 1978; Klippel, Gerber, Pollak, & Decker, 1979). Neuere Studien konnten dies bestätigen (Abu-Shakra, Buskila, & Shoenfeld, 2003; Nakamura et al., 2010).

Als weitere Ursache für Knochennekrosen führten Mankin und Brower 1962 Gefäßerkrankungen, wie unter anderem Panarteriitis Nodosa und Endarteriitiden, auf (Mankin & Brower, 1962).

Auch das gehäufte Auftreten von Osteonekrosen bei Glomerulonephritiden konnte nachgewiesen werden (Nielsen, Rømer, Melsen, Christensen, & Hansen, 1980). Bei Patienten nach erfolgter Nierentransplantation zeigen sich auch vermehrt Knochennekrosen (Hedri et al., 2007; Manrique, Rossich, & Hernández Sierra, 2004).

1.3.2.2 Risikofaktoren

Bei der Untersuchung der multifaktoriellen Entstehung der Osteonekrose konnten einige Risikofaktoren nachgewiesen und mehrfach bestätigt werden, die bei einem erhöhten Prozentsatz von Patienten mit einer aKN vorlagen.

Der bekannteste Risikofaktor für das Auftreten einer aKN ist eine Therapie mit Corticosteroiden. Bereits 1960 beschrieb Heimann das vermehrte Auftreten einer Nekrose in Hüftköpfen nach einer hochdosierten Corticosteroidtherapie (Heimann & Freiberger, 1960). Das erhöhte Risiko des Auftretens einer Knochennekrose konnte im Verlauf sowohl unter Langzeitmedikation mit Corticosteroiden als auch bei hochdosierter Einzelgabe nachgewiesen werden (Felson & Anderson, 1987; Gebhard & Maibach, 2001; Grossmann & Ganz, 1991).

Ein anderer Risikofaktor für das Auftreten von Knochennekrosen sind Fettstoffwechselstörungen (Legrève, 2016). Die Arbeitsgruppe um Korn konnte bei 58 % der 166 Patienten seiner Studie eine Stoffwechselstörung feststellen, bei 11 % eine Hyperlipidämie (Korn, Dahmen, & Holzrichter, 1980). Andere Arbeitsgruppen konnten eine Fettstoffwechselstörung bei 22 % und 68 % der Patienten mit Osteonekrosen nachweisen (Fischer & Dietschi, 1972; Matos, Alencar, & Matos, 2007; Moskal, Topping, & Franklin, 1997; Puhl, Niethard, Hamacher, Augustin, & Greten, 1978).

Auch der Diabetes mellitus (Heuck, 1992) sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie stellen weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer aKN dar (Frenkel & Schröder, 1976; Puhl et al., 1978). Des Weiteren zählt auch der vermehrte Konsum von Nikotin als Risikofaktor für das Auftreten einer Osteonekrose (Rader, 2007). Nikotinabusus zeigte sich bei einem Drittel der untersuchten Patienten der Arbeitsgruppe um Puhl (Puhl et al., 1978).

Auch das Vorliegen einer Hyperurikämie ist als Risikofaktor für eine Osteonekrose zu werten (Reinhardt, 1980). Die Prävalenz einer Hyperurikämie in den Patientengruppen mit Osteonekrosen liegt je nach Studie zwischen 22 % und 90 % (Jacobs, 1978; Puhl et al., 1978; Wagner & Zeiler, 1980).

Bei der aKN zeigt sich auch der Alkoholabusus als wichtiger Risikofaktor. Je nach Studie liegt der Anteil von Osteonekrose-Patienten mit gleichzeitigem Alkoholabusus zwischen 7 % und 80 % (Fischer & Dietschi, 1972; Guo, Qu, Bai, Ma, & Chai, 2013; Jacobs, 1978; Nyquist, Overgaard, Düppe, & Obrant, n.d.; Puhl et al., 1978). Matuso und Kollegen sahen in ihrer Arbeit von 1988 das relative Risiko (RR) einer Hüftkopfnekrose im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einem Alkoholkonsum von unter 400 ml pro Woche bei 3,3. Das RR stieg bei einem Konsum von 400 bis 1000 ml pro Woche auf 9,8. Bei über 1000 ml Konsum von Alkohol pro Woche bestand das RR bei 17 (Matsuo, Hirohata, Sugioka, Ikeda, & Fukuda, 1988). Die Arbeitsgruppe um Hiroto zeigte ein RR von 13,1 bei täglichem Konsum von über 80 ml Reinalkohol, was etwa 2 bis 3 Flaschen Bier pro Tag entspricht (Hirota et al., 1993). Auch bei Patienten mit Leberparenchymstörungen zeigten sich häufiger Osteonekrosen. Diese traten bei 7 % bis 30 % der untersuchten Patienten auf (Korn et al., 1980; Mankin & Brower, 1962). Auch treten aKN häufiger bei Patienten mit oder nach intravenösem Drogenabusus auf, sodass auch der intravenöse Drogenabusus einen Risikofaktor darstellt (Matos et al., 2007). Abschließend scheinen auch das Vorliegen eines Faktor-V-Leiden oder einer Mutation des Prothrombin-Gens das Risiko, an einer aKN zu erkranken, zu erhöhen (Björkman et al., 2004).

1.3.2.3 Zusammenfassungen

Das Auftreten einer Knochennekrose wird durch diverse Grunderkrankungen und Risikofaktoren begünstigt. Das Auftreten von Knochennekrosen ist zusammengefasst als multifaktorielles Geschehen zu werten. Gerade bei Patienten mit einer risikobehafteten Grunderkrankung und gleichzeitiger Therapie mit einem Risikofaktor, also z. B. ein SLE mit gleichzeitiger Therapie mit Corticosteroiden, ist mit dem Auftreten von Knochennekrosen zu rechnen. Die neueste Zusammenstellung der aktuellen Risikofaktoren stammt von Lafforgue aus dem Jahre 2006:

Tabelle 1 Risikofaktoren: Bekannte Risikofaktoren für das systemische Auftreten von aseptische Knochennekrosen (Pierre Lafforgue, 2006)

Ursachen	Bemerkung
Therapie mit Glucocorticoiden	Bei hohen Dosen (> 0.5 mg/kg)
Endogener Hypercortisolismus	Selten
Organtransplantation	Glucocorticoide sind die hauptsächliche oder alleinige Ursache
Systemischer Lupus Erythematosus	Glucocorticoide sind die hauptsächliche oder alleinige Ursache
Antiphospholipid-Antikörper	Wird kontrovers diskutiert. Könnte von der Schwere des SLE und der Glucocorticoid-Einnahme abhängen
Alkohol Missbrauch	
Schwangerschaft	Selten
Dyslipidämie und Hypertriglyceridämie	Oft in Kombination mit anderen Risikofaktoren.
Dekompressionskrankheit	
Sichelzellanämie	Homozygote Sichelzellanämie oder Sichelzellanämie mit Thalassämie
Morbus Gaucher	
HIV-Infektion	Unklarer Mechanismus bzw. Begleiteffekt bei anderen Risikofaktoren.
Idiopathisch	Ungefähr in einem Viertel aller Fälle

1.3.3. Pathogenese

Die frühen Pathomechanismen der aseptischen Knochennekrose sind immer noch nicht vollständig geklärt. Die aKN wird meistens spät diagnostiziert, gelegentlich auch erst im Rahmen von routinemäßigen radiologischen Verlaufskontrollen. Auch bei

Diagnosestellung in der Frühphase steht in der Regel keine Gewebeprobe zur pathologischen Untersuchung zur Verfügung. Daher beruhen die meisten Studien zur Pathogenese der aKN hauptsächlich auf Tiermodellen oder epidemiologischen Daten. Obwohl sich epidemiologische Studien für das Feststellen von Risikofaktoren für eine aKN gut eignen, können sie eine direkte Ursächlichkeit nicht endgültig beweisen. Das Induzieren einer aKN im Tiermodell ist mitunter problematisch. Es sind meist komplexe Maßnahmen notwendig, wie eine extrem hohe Dosis an Glucocorticoiden oder eine vollständige Devaskularisierung eines Knochens. Aber selbst dann sind die Ergebnisse nur eingeschränkt zu beurteilen. Denn bei allen Versuchstieren besteht eine andere biomechanische Belastung der Knochen als beim Menschen. Außerdem haben Tiere meist ein deutlich höheres Heilungspotential als der humanoide Organismus.

Bis zum heutigen Tag konnte sich keine der bisher proklamierten Hypothesen zum Pathomechanismus der aKN vollständig etablieren und endgültig durchsetzen, allerdings erscheinen manche Pathomechanismen plausibler als andere. Man muss also weiterhin davon ausgehen, dass eine multifaktorielle Genese zu einer aseptischen Knochennekrose führt (Kenzora & Glimcher, 1985). Schlussendlich ist in allen Fällen eine Ischämie ursächlich für eine aKN, unabhängig davon ob der Pathomechanismus auf eine Verletzung der Blutversorgung (posttraumatische Knochennekrose), einen intraluminalen Gefäßverschluss oder einen extraluminalen Gefäßverschluss im Knochenmark zurückzuführen ist. Zusätzlich spielen gewisse Substanzen aufgrund ihrer direkten toxischen Wirkung auf das Knochenmark und die Knochenzellen eine Rolle in der Entstehung der aKN.

1.3.3.1. Pathogenese durch Verletzung der Blutversorgung

Die Entstehung posttraumatischer Knochennekrosen konnte im Vergleich zu Knochennekrosen anderer Genese verhältnismäßig gut untersucht werden. Dies liegt vor allem an den Untersuchungen der Femurkopfnekrose nach hüftgelenksnahen Frakturen. Im Rahmen von mikroangiographischen und histologischen Untersuchungen lässt sich eine posttraumatische Unterbrechung der Gefäßversorgung und damit Unterversorgung des Hüftkopfes nachweisen, welche im Verlauf zu einer Knochennekrose des Hüftkopfes führen kann. Bereits Mitte des letzten Jahrhunderts konnten über Gefäßdarstellungen posttraumatische Beeinträchtigungen der Blutversorgung von Hüftköpfen festgestellt

werden (Lange & Hipp, 1960). Relevant für die arterielle Versorgung des Hüftkopfes sind im Wesentlichen drei Arterien: Die Arteria circumflexa femoris lateralis, die Arteria circumflexa femoris medialis und die Arteria ligamenti capitis femoris, wobei je nach Studienlage bis zu 80 % der Blutversorgung des Hüftkopfes über die Arteria circumflexa femoris lateralis erfolgen. Für das posttraumatische Risiko einer Knochennekrose des Hüftkopfes ist also eine Verletzung der Arteria circumflexa femoris lateralis entscheidend (Ehlinger et al., 2011). Entscheidend für die Entwicklung einer posttraumatischen Knochennekrose ist also die Blutversorgung des betroffenen Knochens. Ziel einer Therapie bzw. Operation sollte also sein, die Zeitspanne der inadäquaten Blutversorgung möglichst gering zu halten.

1.3.3.2. Pathogenese durch intraluminalen Gefäßverschluss

Im Rahmen einer Fettembolie führen mikroskopisch kleine eingeschwemmte Lipidtröpfchen zu einer Ischämie, entweder direkt oder indirekt durch Aktivierung der intravasalen Koagulation (Pierre Lafforgue, 2006). In der Folge kommt es durch die Ischämie zu einer Nekrose der entsprechend gefäßversorgten Knochenregion (J. P. Jones, 1985). Fettembolien konnten in der unmittelbaren Umgebung von Knochennekrosen bereits nachgewiesen werden. Eine Therapie mit Glucocorticoiden sowie das Vorliegen einer Lipidstoffwechselstörung begünstigen das Auftreten von Fettembolien. Jedoch konnten Fettembolien auch im gesunden Knochen nachgewiesen werden, sodass Fettembolien nicht automatisch zu Knochennekrosen führen müssen.

Im akuten Notzustand einer Sichelzellanämie, der sogenannten Sichelzellkrise, kann es zu einem intraluminalen Gefäßverschluss und damit zu einer Knochennekrose kommen. Auch im Rahmen einer durch Dysbarismus induzierten Knochennekrose kommt es entweder durch Mikrothromben oder Stickstoffblasen zu einem intravasalen Gefäßverschluss (Hutter, 2000).

Auch eine pathologisch erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes, die sogenannte Hyperkoagulabilität, stellt einen weiteren Auslöser einer durch einen intraluminalen Gefäßverschluss verursachte Knochennekrose dar. Entsprechend pathologische Auffälligkeiten konnten sowohl bei Patienten mit aKN als auch Morbus Perthes nachgewiesen werden (C J Glueck, Freiberg, Fontaine, Tracy, & Wang, 2001; L. C. Jones

et al., 2003). Bisher konnte der Einfluss diverser Faktoren bewiesen werden, wie z. B. Antiphospholipid-Antikörper, pathologische Plasminogenaktivatorinhibitor-Aktivität, erhöhte Werte von Homocystein oder Lipoproteinen, herabgesetzte Protein-S-Resistenz auf aktiviertes Protein C und ein Faktor-V-Leiden. Darüber hinaus konnten die geläufigen Thrombophilien nicht als eindeutiger Risikofaktor für eine aKN eingestuft werden. Weiterhin konnte kein erhöhtes Thromboserisiko bei Patienten mit aKN im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen werden. Epidemiologische Studien allerdings konnten den Zusammenhang zwischen Antiphospholipid-Antikörpern und dem Auftreten einer aKN dem erhöhten Anteil an Patienten mit zusätzlicher Lupus Erkrankung und Glucocorticoidtherapie unter den Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern zuschreiben (K.-H. Koo et al., 2002; J.-S. Lee et al., 2003). Außerdem konnten Unregelmäßigkeiten an Arterien festgestellt werden, sowohl an extraossären als auch vermehrt an intraossären Arterien (Atsumi, Kuroki, & Yamano, 1989). Allerdings konnte eine pathologische Auswirkung dieser Unregelmäßigkeiten noch nicht wissenschaftlich bewiesen werden (Arlet et al., 1993; K Ohzono et al., 1992).

1.3.3.3. Pathogenese durch extraluminale Gefäßverschluss

Aufgrund der festen, nicht elastischen Struktur des Knochens kann sich ein intraossäres Kompartmentsyndrom entwickeln, sobald der Druck im Bereich des Knochenmarks steigt. Dies führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der intraossären Blutgefäße (Pierre Lafforgue, 2006). Diese Hypothese wurde aufgrund einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1972 von Arlet und Kollegen entwickelt, in der ein deutlich erhöhter intraossärer Druck im Knochenmarkraum in Hüftköpfen bei Patienten mit einer aKN festgestellt wurde (Arlet, Ficat, Lartigue, & Tran, 1972).

Nachfolgestudien konnten den erhöhten Druck im Knochenmarkraum bestätigen (Ficat, 1985), sogar vor dem Auftreten einer aKN (Zizic, Lewis, Marcoux, & Hungerford, 1989). Weitere Unterstützung der Hypothese lieferte die Arbeitsgruppe um Wang in den darauffolgenden Jahren mit den Ergebnissen ihrer experimentellen Studien, in denen eine aKN durch Glucocorticoidgabe induziert wurde (Cui, Wang, Su, & Balian, 1997; G. J. Wang et al., 1978; G. J. Wang, Dughman, Reger, & Stamp, 1985). Im Tierversuch an Hühnern und Kaninchen führte eine Glucocorticoidgabe zu einer deutlichen Größenzunahme der Lipozyten und damit zu einer entsprechenden Abnahme des

intraossären Blutflusses. Dieser Effekt konnte durch eine Anbohrung des Knochens sowie durch eine Therapie mit Fettsenkern wie Fibraten oder Statinen behandelt werden. Der Umbau der Lipozyten im Knochenmark konnte an Patienten mit aKN im Bereich des proximalen Femurs nachgewiesen werden (K. H. Koo, Dussault, et al., 1999; Mitchell et al., 1986; Goro Motomura et al., 2005; Vande Berg, Malghem, Lecouvet, Devogelaer, et al., 1999). Demnach könnte ein kritischer Anstieg des intraossären Drucks im Bereich des Knochenmarks seine Ursache entweder aufgrund der Hypertrophie der Lipozyten (wegen einer Glucocorticoidgabe, Alkoholabusus oder Dyslipoproteinämie), eines Ödems, Stickstoffblasen (Dysbarismus), Makrophagenaktivierung (Morbus Gaucher) oder einer Einblutung ins Knochenmark haben (Saito, Inoue, & Ono, 1987).

1.3.3.4. Direkte Toxizität auf die Zellen

Substanzen, die eine direkte toxische Auswirkung auf Zellen haben, könnten auch ihren Anteil an der Entstehung einer aKN haben (Pierre Lafforgue, 2006). Die Arbeitsgruppe um Kawai zeigte im Tierversuch an Kaninchen die schrittweise Anreicherung von Lipiden in Osteozyten bis hin zum Zelltod nach hoher Gabe von Glucocorticoiden (Kawai, Tamaki, & Hirohata, 1985). Auch beim Menschen konnte mittlerweile eine gesteigerte Lipidanreicherung nachgewiesen werden (Calder, Buttery, Revell, Pearse, & Polak, 2004; Weinstein, Nicholas, & Manolagas, 2000). Außerdem konnte eine Abnahme in der Differenzierung von Osteoblasten aus den Stammzellen des Knochenmarks (J. S. Lee et al., 2006; Suh, Kim, Roh, Youn, & Jung, 2005) sowie eine Abnahme der Teilungsfähigkeit der Osteoblasten in der Umgebung einer aKN gezeigt werden (Valérie Gangji et al., 2003).

1.3.3.4. Genetische Faktoren

Neuere Studien unterstützen den Einfluss von genetischen Faktoren in der Entstehung einer aKN. Im Rahmen einer an 136 nierentransplantierten Patienten durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass bei positiver Ausprägung des Multi-Drug-Resistance-(MDR-)Gens (Haplotyp ABCB1 C3435 TT) ein protektiver Effekt für das Auftreten einer aKN besteht (Asano et al., 2003; X. Y. Yang & Xu, 2007). Dieser Haplotyp des MDR-Gens steht in Zusammenhang mit einer geringeren intrazellulären Konzentration von Glucocorticoiden. Das ADH2*1-Allel der hepatischen Alkoholdehydrogenase könnte zur

einer Verminderung des Risikos einer alkoholinduzierten aKN beitragen (Chao, Wang, Chu, Chang, & Hsieh, 2003). Eine Unregelmäßigkeit im für die Kodierung von Kollagen II verantwortlichen Gen konnte bei Familien nachgewiesen werden, bei denen eine aKN autosomal dominant vererbt wurde (N. Li et al., 2014; Liu et al., 2005).

1.3.3.5. Zusammenfassung der Pathogenesen

Auch wenn keine der verschiedenen Hypothesen zur Entstehung einer aKN den anderen deutlich überlegen ist, erscheinen die Nachweise einer Veränderung und Hypertrophie der Lipozyten im Bereich des Knochenmarks am vielversprechendsten. Wahrscheinlich können mehrere Pathomechanismen zur Entstehung einer aKN führen, ggf. auch kombiniert oder gleichzeitig beim selben Patienten (Pierre Lafforgue, 2006). Für den Pathomechanismus der aKN aufgrund von veränderten Lipozyten spricht, dass nur 5 % der Kaninchen, die im Tierversuch Glucocorticoide erhalten haben, unter gleichzeitiger Warfarin- und Lipidsenker-Substitution eine aKN entwickelten, während unter alleiniger Warfarin-Substitution 33 %, unter alleiniger Lipidsenker-Gabe 38 % und unter Placebogabe sogar 70 % eine aKN entwickelten (Goro Motomura, Yamamoto, Miyanishi, Jingushi, & Iwamoto, 2004).

Lafforgue fasst die Entstehung einer aKN in folgendem Schaubild zusammen:

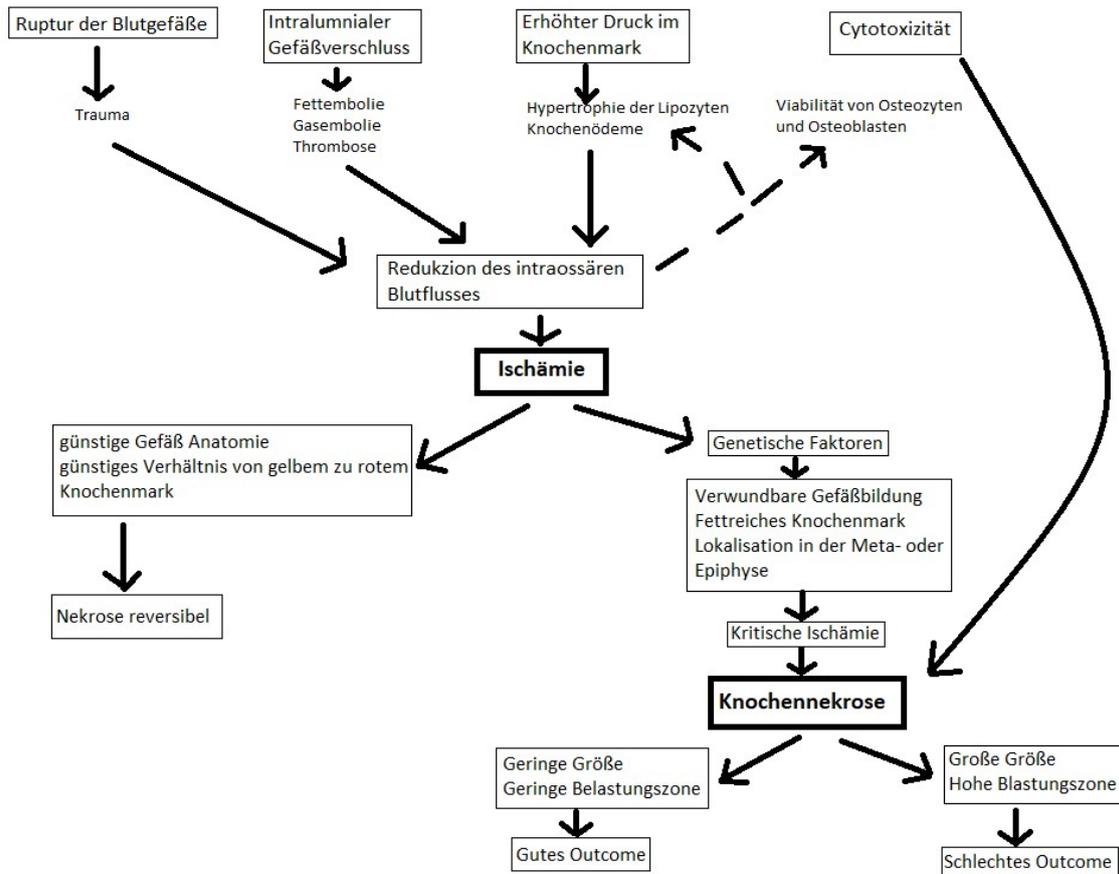


Abbildung 1 Entstehung der Osteonekrose: Schematische Entstehung einer Knochennekrose (Pierre Lafforgue, 2006).

1.3.3.6. Einteilung der Pathogenese nach Solomon

Eine weithin mögliche Einteilung der aKN anhand ihrer wahrscheinlichen Genese veröffentlichte Solomon bereits im Jahre 1990 (Solomon, 1990). Er teilte die aKN in 4 Typen ein:

Typ I: Die Behinderung der arteriellen Blutversorgung

Typ II: Die Behinderung der venösen Blutversorgung

Typ III: Der intravasale Verschluss der intraossären Kapillaren

Typ IV: Der Verschluss der intraossären Kapillaren durch Kompression von außen

Anhand dieser Einteilung lassen sich die unterschiedlichen Ursachen anhand ihres Pathomechanismus der Knochennekrose den entsprechenden Typen zuordnen:

Tabelle 2 Pathologische Klassifikation der aseptischen Knochennekrosen: Einteilung der Pathogenese der Entstehung einer aseptischen Knochennekrose nach verschiedenen Typen (Solomon, 1990).

Typus I	<p>Arterielle Insuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fraktur - Dislokation - Femurkopfeiphysenlösung - Massive arterielle Embolie - Vaskulitiden
Typus II	<p>Venöse Stauung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Massive venöse Thrombose - Perthes-Calve-Legg-Krankheit
Typus III	<p>Intravaskuläre kapillare Okklusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sichelzellanämie - Dysbarische Ischämie (Caisson-Krankheit) - Fettembolie bei Hypercortisolismus - Fettembolie bei Alkoholismus - Vaskulitis (z. B. bei SLE)
Typus IV	<p>Intraossäre kapillare Tamponade</p> <ul style="list-style-type: none"> - Knocheninfektion - Morbus Gaucher - Cortisoninduzierte Fettgewebsveränderungen - Alkoholinduzierte Fettgewebsveränderungen - Familiäre Hyperlipidämie - Gicht (Hyperlipidämie oder Alkoholabusus)

1.4. Der Krankheitsverlauf einer aseptischen Knochennekrose

Die Kenntnisse über einen zur erwartenden Krankheitsverlauf einer aKN sowie die begünstigenden Grunderkrankungen und Risikofaktoren sind von großer Bedeutung, um den Effekt und ggf. auch den Erfolg einer Therapie in wissenschaftlichen Studien zu

beurteilen. Auch kann man anhand des zu erwartenden Krankheitsverlaufs die Patienten besser informieren, die unterschiedlichen Therapieoptionen vergleichen und die richtige Therapie auswählen, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs zu maximieren (Pierre Lafforgue, 2006).

1.4.1. Der normale Verlauf

Die Entwicklung einer aKN ist ein komplexer Prozess, der alle Zellen des Knochens und des Knochenmarks betrifft, also sowohl Osteozyten, hämatopoetische Stammzellen als auch Adipozyten. Außer im Fall der Sichelzellanämie und des Morbus Gaucher tritt die aKN im Bereich des Knochenmarks mit dem höchsten Anteil an Adipozyten auf. Dieser Anteil des Knochenmarks wird auch gelbes Knochenmark genannt. Das gelbe Knochenmark kommt hauptsächlich in den Diaphysen der Röhrenknochen vor. Der Begriff "gelbes Knochenmark" ist auf die Retikulumzellen zurückzuführen, in deren Zellplasma große Mengen Lipide in Vakuolen eingelagert sind. Dadurch entsteht die Gelbfärbung. Im gelben Knochenmark sind fast keine hämatopoetische Stammzellen mehr vorhanden. Damit ist das gelbe Knochenmark nicht mehr wesentlich an der Blutbildung beteiligt. Im Rahmen des Zelltodes bei aKN verbleiben die Lipidvakuolen in der ersten Zeit nahezu unverändert, weswegen die MRT einer aKN in der Anfangsphase noch keine Auffälligkeiten zeigt. Die aKN zeigt in der MRT erst Signalveränderungen, sobald die Membranen der Vakuolen zugrunde gehen und die Lipide anschließend denaturieren (P Hernigou, Voisin, Marichez, Despres, & Goutallier, 1989). Auch die Trabekelstruktur des Knochens verbleibt in der Anfangsphase der aKN intakt, sodass auch hier in den Anfangsstadien keine röntgenologischen Auffälligkeiten zu erkennen sind.

Erst im Verlauf von Tagen oder Wochen bildet sich im Übergang zwischen gesundem Knochengewebe und dem Bereich der Knochennekrose Granulationsgewebe, das im weiteren Verlauf im Rahmen von Ab- und Umbauprozessen kalzifiziert wird. Dieser stoffwechselaktive Übergang mit Granulationsgewebe lässt sich in der Frühphase bereits in der Szintigraphie und in der MRT nachweisen, im weiteren Verlauf dann durch die typische Sklerosezone auch im Röntgenbild. Obwohl die Bildung von Granulationsgewebe im Bereich der Nekrose den natürlichen Verlauf unseres Körpers darstellt, ist das Endergebnis des natürlichen Heilungsprozesses nicht zufriedenstellend.

Innerhalb des nekrotischen Areals entleeren sich die Lipide aus den Vakuolen und führen über Abbaumechanismen zu einer Verseifung und Kalzifizierung des Gewebes, was sich gut mittels MRT-Bildgebung darstellen lässt (P Hernigou et al., 1989). Dadurch kommt es zu einer unzureichenden Neovaskularisation im Bereich des Nekroseareals und damit zu einer stark eingeschränkten Neubildung von Knochengewebe (Glimcher & Kenzora, 1979). Infolgedessen erreicht das neugebildete Knochengewebe keine ausreichende Stabilität, um die biomechanischen Belastungen auf Dauer auszuhalten. Dies führt im Verlauf durch Überbelastung des ehemals nekrotischen Areals zu Stressfrakturen und damit zu starken Schmerzen bis hin zu irreparablen Deformitäten der Epiphysen. Diese Folgeschäden sind unausweichlich. Am Beispiel des Hüftkopfes führt ein Einbruch des Knochens im Bereich der aKN zur Entrundung bzw. Deformierung der Kalotte und damit über eine vermehrte Belastung des Gelenkknorpels durch Inkongruenz der Gelenkpartner zur frühzeitigen Entstehung einer Arthrose, wobei die genaue Lokalisation sowie die Größe der Nekrose im Hüftkopf für den zeitlichen Verlauf die entscheidende Rolle spielen (G. Motomura et al., 2011).

1.4.2. Der zeitliche Verlauf

Der genaue Zeitpunkt des Entstehens einer aKN ist im Normalfall nicht bekannt, da initial keine Beschwerden bestehen. Je nach wahrscheinlicher Ursache der aKN kann aber der Zeitpunkt des Entstehungsbeginns ziemlich gut eingegrenzt werden. Bei einer posttraumatischen Knochennekrose ist es der Zeitpunkt des Traumas, bei Dysbarismus der Zeitpunkt der Druckexposition oder bei einer hochdosierten Therapie mit Glucocorticoiden der Zeitpunkt der Glucocorticoidgabe. Üblicherweise zählt man die aKN zu den späten Komplikationen einer Therapie, was aber streng genommen nicht richtig ist, da die Komplikation der aKN sofort nach der Exposition mit dem Risikofaktor entsteht. Richtigerweise müsste man von einer spät diagnostizierten Komplikation reden (Pierre Lafforgue, 2006).

Prospektive radiologische Studien zeigten anhand von MRT-Bildern bei Patienten mit Schenkelhalsfrakturen in fast 40% der Fälle das Vorliegen einer aKN, im Gegensatz dazu zeigte sich in der Röntgenuntersuchung bei nur 25 % der Fälle eine aKN. Der Nachweis erfolgte in allen Fällen innerhalb der ersten 6 Monate (M Kawasaki et al., 2001; Sugano et al., 1996). Im Rahmen des Dysbarismus, der Caisson-Krankheit tritt die aKN meistens

bei Druckexposition der Dekompressionskrankheit auf (Hutter, 2000). Eine glucocorticoidinduzierte aKN entsteht in der Regel kurzfristig nach hochdosierter Glucocorticoidgabe, wohingegen eine Langzeittherapie mit niedrig dosierten Glucocorticoiden nicht zu einer aKN führt (Taylor, 1984). Gelenkschmerzen, die kurzfristig und nur für eine kurze Zeit nach einer hochdosierten Gabe von Glucocorticoid auftreten, können die Lokalisation einer späteren aKN anzeigen (Paolaggi, Le Parc, Arfi, & Baptiste, 1987). Die aktuelle Studienlage spricht dafür, dass eine hochdosierte Glucocorticoidgabe eine aKN entstehen lässt, häufig auch an mehreren verschiedenen Lokalisationen. In prospektiven Studien konnte die Diagnose einer aKN über die Auswertung von MRT-Bildern von Patienten, die aufgrund einer Bindegewebserkrankung oder aufgrund einer Nierentransplantation eine hochdosierte Glucocorticoidtherapie erhalten haben, in fast allen Fällen innerhalb von 2 bis 6 Monaten nach Glucocorticoidgabe gestellt werden (Fujioka et al., 2001; Hedri et al., 2007; Kenji Ohzono, 2007; Oinuma et al., 2001; Shibatani et al., 2008). Im Rahmen einer Verlaufs-MRT-Studie zur Früherkennung der aKN im Bereich der Hüftköpfe von nierentransplantierten Patienten konnte bei 12 der 57 untersuchten Hüften eine aKN nachgewiesen werden. Die ersten MRT-typischen Veränderungen zeigten sich innerhalb von 6 bis 12 Wochen (Fujioka et al., 2001). In zwei ähnlichen Studien, allerdings im Tierversuch, konnte eine Knochennekrose ebenfalls 6 bis 12 Wochen nach hochdosierter Glucocorticoidgabe im konventionellen MRT nachgewiesen werden (Sakaia et al., 2000; Sheng et al., 2009).

In Zusammenschau der aktuellen Datenlage ist also mit einem zeitnahen Auftreten einer aKN nach einer hochdosierten Glucocorticoidgabe zu rechnen. Gleichzeitig scheint das Risiko eines Auftretens einer aseptischen Knochennekrose 6 Monate nach einer hochdosierten Gabe von Glucocorticoiden sehr gering zu sein, selbst bei Fortsetzung der Glucocorticoidgabe. Der zeitliche Rahmen, in dem eine aKN auftritt, spricht für eine individuelle Anfälligkeit gegenüber Risikofaktoren.

Allerdings sollte man nicht außer Acht lassen, dass das Auftreten einer aKN anhand geplanter MRT-Bildgebung in prospektiven Studien diagnostiziert wurde, und nicht aufgrund einer wegen klinischen Beschwerden durchgeführten MRT-Bildgebung. Denn

nur ein sehr geringer Anteil der Patienten, bei denen eine aKN im MRT festgestellt wurde, zeigt auch eine klinische Symptomatik (Pierre Lafforgue, 2006).

1.4.3. Rezidivwahrscheinlichkeit einer aseptischen Knochennekrose

In 50 % bis 60 % aller Fälle tritt die nicht traumatische aKN bilateral auf, bei Patienten nach hochdosierter Glucocorticoidgabe zeigt sich ein bilaterales Auftreten sogar in 75 % bis 95 % der Fälle. Gleichzeitig ist bei einem zum Diagnosezeitpunkt sicher einseitigem Befund auch bei weiterer Exposition des Risikofaktors nicht mit einer aKN im Bereich der Gegenseite zu rechnen (Sugano et al., 1997). Im Rahmen einer Studie, in der 606 operativ resezierte, nekrotische Hüftköpfe histologisch untersucht wurden, konnten nur bei 2 Fällen Knochennekrosen unterschiedlichen Alters festgestellt werden (Yamamoto, DiCarlo, & Bullough, 1999). Nur in 3 weiteren Fällen konnten Knochennekrosen unterschiedlichen Alters nachgewiesen werden (Y.-M. Kim, Rhyu, Lee, & Kim, 2003).

Zusammengefasst entwickelt sich die aKN in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Exposition des entsprechenden Risikofaktors. Die Entstehung einer weiteren Knochennekrose und/oder einer erneuten Knochennekrose am selben Ort sind im weiteren Verlauf nach 6 Monaten eine Rarität, selbst bei Patienten mit einer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden.

1.4.4. Die Größenentwicklung einer aseptische Knochennekrose im zeitlichen Verlauf

Der Verlauf der Größenentwicklung einer aKN, sowohl Größenzunahme als auch Größenabnahme, wird kontrovers diskutiert (F. Zhao et al., 2010). Eine plötzliche Größenzunahme einer im Röntgenbild sichtbaren aKN ist überaus selten. Nur in wenigen Studien wurde die Größenzunahme oder Größenabnahme des nekrotischen Bereichs im zeitlichen Verlauf dokumentiert. Bei Patienten mit einer aKN im Bereich des Femurkopfes zeigten Studien eine geringe Größenabnahme in 23 % bis 45 % der Fälle (Le Parc et al., 1996; Oinuma et al., 2001; Sakamoto et al., 1997). Im Rahmen einer Studie an 104 nierentransplantierten Patienten zeigten sich in der MRT 25 Knochennekrosen im Bereich der Hüftköpfe von 14 Patienten. In den MRT-Verlaufskontrollen zeigte sich die Größe der aKN bei 7 Hüftköpfen rückläufig, bei 6 Hüftköpfen sogar vollständig rückläufig bis hin zum Normalbefund (Kopecky et al., 1991). Diese Ergebnisse

widersprechen der klinischen Erfahrung und der Annahme, dass sich eine Knochennekrose im weiteren Verlauf nicht verändert. Andere Studien hingegen konnten keine wesentlichen Größenveränderungen einer aKN im Verlauf der Zeit feststellen (P Hernigou & Lambotte, 2000; Shimizu, Moriya, Akita, Sakamoto, & Suguro, 1994). In keiner dieser Studien stand die Größenbeobachtung im Mittelpunkt des Interesses. Zusätzlich werden in diesen Studien die genauen Methoden zur Größenbestimmung, die Informationen zur Reproduzierbarkeit oder Standardabweichungen meistens nicht beschrieben. Außerdem beschreibt keine Studie eine Größenzunahme der aKN.

Zusammengefasst scheint die Studienlage eine konstante Größe der aKN im Verlauf der Zeit zu bestätigen, obwohl eine plötzliche leichte Größenabnahme gelegentlich auftreten kann. Auch wenn mehrere Studien mittels MRT-Vermessung eine leichte Größenabnahme der aKN nahelegen, ist dies wahrscheinlich eher auf eine Fehldiagnose oder Messfehler zurückzuführen. Denn subchondrale Ermüdungsbrüche in Femurköpfen treten vor allem bei Transplant-Patienten und Patienten mit einer durch hochdosiert Glucocorticoidgabe induzierten Osteoporose auf, also bei zwei Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer aKN. Und gerade die Unterscheidung zwischen einer subchondralen Ermüdungsfraktur und einer Knochennekrose ist nicht leicht zu treffen (Pierre Lafforgue, 2006).

1.4.5. Das Risiko und der Zeitpunkt einer radiologischen Befundverschlechterung

Die Veränderung der Gelenklinie aufgrund des Einbruches des nekrotischen Areals stellt den Wendepunkt im zu erwartenden Verlauf der aKN dar. Der Einbruch im Knochen ist irreversibel, meistens mit starken Schmerzen verbunden und führt zu einer beschleunigten Entstehung einer Arthrose. Zusätzlich lässt sich der Einbruch des nekrotischen Knochens leicht objektivieren, während Schmerzen stark subjektiv beeinflusst vom Patienten angegeben werden. In den meisten Studien über den Verlauf einer aKN stellt der Einbruch des Knochens den Endpunkt dar, was für eine sehr schlechte Prognose spricht (Pierre Lafforgue, 2006).

In den frühen Studien wurde die Diagnose einer aKN anhand von röntgenologischen Veränderungen, Szintigraphiebefunden, durch Druckmessungen im Knochenmark oder durch Gewebeproben im Rahmen von Anbohrungen gestellt. Gerade diese

Einschlusskriterien entsprechen eher den späten Stadien der aKN und sind anfangs noch nicht nachweisbar.

Mit der Einführung der MRT-Diagnostik in den 1990ern konnten mehrere Studien die aKN bereits in deutlich früheren Stadien bei Patienten nachweisen (P Lafforgue et al., 1993; Shimizu et al., 1994; Takatori et al., 1993; von Stillfried & Weber, 2014; Wirtz, Zilkens, Adam, & Niethard, 1998). Im Bereich der Hüftgelenke variierten der Zusammenbruch des Nekroseareals und damit die Entrundung des Hüftkopfes je nach Studie zwischen 32 % und 79 %, wahrscheinlich aufgrund der unterschiedlichen Studienkollektive. Alle Teilnehmer der jeweiligen Studien zeigten bei Studienbeginn noch keinen Einbruch der Nekrose und damit keine Entrundung des Hüftkopfes. Zusätzlich hatten die meisten Probanden keine Beschwerden oder röntgenologische Veränderungen. Aus diesen Gründen haben die Teilnehmer der Studien ab den neunziger Jahren eine deutlich bessere Prognose als die Teilnehmer der Studien vor Einführung der MRT-Diagnostik. In einer systematischen Durchsicht der Studien, die hauptsächlich vor der MRT-Bildgebung durchgeführt wurden, zeigte sich in fast 80 % aller Fälle ein für die Patienten enttäuschendes Behandlungsergebnis (M A Mont & Hungerford, 1995).

Generell ist spätestens zwei Jahre nach der Diagnose einer aKN im Bereich des Hüftkopfes mit einem Einbruch und damit einer Entrundung des Hüftkopfes zu rechnen. Nach mehr als 3 Jahren ist eine erneute röntgenologische Verschlechterung des Befundes nicht mehr zu erwarten oder zu finden. In einer Langzeit-Kontroll-Studie an Patienten, bei denen die aKN unter 10 % des Hüftkopfes betraf, wurden deutlich verzögerte Verläufe bis zum Einsetzen von Schmerzen (erst nach 80 Monaten) und dem Einbruch des Nekroseareals (erst nach 92 Monaten) festgestellt. Die Quote an eingebrochenen Hüftköpfen unterschied sich mit 73 % nicht wesentlich von anderen Studien (P Hernigou, Poignard, Nogier, & Manicom, 2004). Dies spricht dafür, dass der Einbruch eines Gelenkes bei aKN eine Frage der Zeit und nicht eine Frage der Größe ist.

Drei Faktoren scheinen für den Verlauf der aKN von entscheidender Bedeutung zu sein.

Erstens der Zeitpunkt der Diagnose: Je früher eine aKN diagnostiziert wird, vor allem vor dem Auftreten von Veränderungen im Röntgenbild, desto besser ist die Prognose.

Zweitens die Größe: Je größer das nekrotische Areal der aKN ist, desto schlechter ist die Prognose. Bei einer aKN im Bereich von Hüftköpfen scheint eine Größe von unter 10 % eine günstigere Prognose zu haben als eine aKN von über 25 % des Hüftkopfes.

Drittens die genaue Lage der aKN: Eine aKN in einer biomechanisch relevanteren Region im Bereich des Hüftkopfes hat eine deutlich schlechtere Prognose als eine Läsion außerhalb der Hauptbelastungszone (Pierre Lafforgue, 2006). Es bestehen viele andere Faktoren, die die Prognose einer aKN beeinflussen zu scheinen. Schmerzen sprechen für einen ungünstigen Verlauf der aKN, auch wenn der radiologische Befund eher für einen günstigeren Verlauf sprechen würde. Das Auftreten von Schmerzen als Prognosefaktor wurde noch nicht etabliert, allerdings ist ein im MRT größeres Knochenödem im Bereich um die Nekrose meistens mit stärkeren Schmerzen und einem schlechteren radiologischen Befund kombiniert (Iida et al., 2000). Diese Erkenntnisse könnten auch das Risiko eines Einbruches des Hüftkopfes voraussagen. Abschließend ist die Prognose einer glucocorticoid- oder alkoholinduzierten aKN eher negativ, hauptsächlich aufgrund des Vorliegens mehrerer und größerer Nekroseareale.

1.4.6. Der Verlauf nach Einbruch eines Nekroseareals

Der Einbruch einer aKN führt im Verlauf fast immer zu einem zunehmenden Gelenkschaden und damit zu einer Arthrose, was wiederum in der Folge einen künstlichen Gelenkersatz erfordert. Trotzdem kann der natürliche Verlauf der aKN für den Patienten positiv verlaufen. Bei Patienten mit kleinen Läsionen und minimalen Einbrüchen (unter 2 mm) werden aber auch viele positive Krankheitsverläufe mit Beschwerderückgang und radiologischer Konsolidierung beschrieben (Churchill & Spencer, 1991; Nishii et al., 2002).

1.5. Diagnostik der aseptischen Knochennekrose

Unabhängig von der genauen Pathogenese führt eine Minderversorgung des Knochens zur Entstehung einer aseptischen Knochennekrose. Die bildgebende Diagnostik spielt dabei eine entscheidende Rolle und hat mehrere Funktionen. Die Bildgebung sollte eine aKN von anderen schmerzhaften Erkrankungen abgrenzen, eine klinische aKN sicher

radiologisch bestätigen, eine ggf. klinisch asymptomatische aKN in den Anfangsstadien bei Hochrisikopatienten diagnostizieren, das Stadium der aKN zur Planung der entsprechenden Therapie feststellen, den Therapieverlauf dokumentieren und mögliche Komplikationen der Therapie oder der aKN anzeigen (Malizos et al., 2007). Anhand der radiologischen Befunde kann eine aKN in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Eine international anerkannte Klassifikation der aKN existiert nur im Bereich der aseptischen Hüftkopfnekrose.

1.5.1. Konventionelles Röntgen und Szintigraphie

Die Röntgenuntersuchung war Jahrzehnte lang die Standarduntersuchung zur Diagnostizierung und Beurteilung einer aKN, vor allem im Bereich des Hüftkopfes (Desforges & Mankin, 1992; Ficat, 1985). Im Röntgenbild stellt sich die Osteonekrose in den Anfangsstadien osteopen dar, klassischerweise mit umgebendem sklerotischen Ring. In den fortgeschrittenen Stadien mit Gelenkbeteiligung lässt sich häufig das sogenannte “Halbmond“-Zeichen darstellen, was auf eine subchondrale Fakturierung schließen lässt. Im Endstadium einer aKN zeigt sich im Röntgenbild eine Verschmälerung bzw. Aufhebung des Gelenkspaltes und Deformierung der Gelenkflächen, was dem Bild einer sekundären Arthrose entspricht. Auch wenn das Röntgen weiterhin das Mittel der ersten Wahl für die Bildgebung bei Verdachtsdiagnose einer aKN darstellt, hat das Röntgen auch seine Schwächen. Das Röntgen hat eine hohe Spezifität im Endstadium einer aKN, jedoch nur eine niedrige Sensitivität in den Frühstadien. Und gerade die Früherkennung der aKN ist für die Therapie und die Prognose entscheidend (Malizos et al., 2007).

Im Gegensatz zur Röntgendiagnostik zeigt die Knochenszintigraphie eine hohe Sensitivität für die frühen Stadien der aKN, weil die Aktivität der Radionuklide im Bereich der aKN herabgesetzt ist. Bei Patienten mit symptomatischer aKN zeigt die Knochenszintigraphie bereits zwei bis drei Tage nach dem Auftreten von Symptomen Auffälligkeiten, sogenannte “cold within hot“-Läsionen. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigen sich im Szintigramm “hot“-Läsionen als Zeichen der Revaskularisierung der Knochennekrose (Beltran et al., 1988; Mitchell et al., 1987).

Dennoch sieht die aktuelle Datenlage keinen Nutzen für die Szintigraphie bei der Früherkennung der asymptomatischen Knochennekrose. Zusätzlich besteht das Problem

der Strahlenbelastung, der schlechten Auflösung und der mangelnden Abgrenzbarkeit gegenüber anderen Erkrankungen sowie der fehlenden Aussagekraft gegenüber der Krankheitsprognose. Die Knochenszintigraphie hat aber durchaus ihren Platz im Rahmen der Diagnostik von multiplen Osteonekroseherden im Skelett (Malizos et al., 2007).

1.5.2. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird heutzutage als die Methode der Wahl zur Erkennung und Beurteilung der aKN angesehen (Abb. 2). Dies liegt an der multiplanaren Rekonstruktionsmöglichkeit der Bilder, der guten Kontrastierung der Weichteile und der Abgrenzung der Lipozyten im Knochenmark gegenüber anderen Geweben (Beltran et al., 1988; Genez et al., 1988; Hauzeur et al., 1989). Die Sensitivität der MRT zur Diagnose der aKN in den Frühstadien ist exzellent (Coleman et al., 1988; Fordyce & Solomon, 1993), im Rahmen einer Studie sogar 100 % im Vergleich zu 81 % bei der Szintigraphie (Markisz et al., 1987).

Das Vorliegen eines Knochenmarködems in der MRT war in der Vergangenheit ein Streitpunkt in der Literatur. Die Unterscheidung zwischen einem reversiblen, z. B. traumatischen Knochenmarködem und einem Knochenmarködem aufgrund einer aKN ist aber entscheidend, da beide Ursachen unterschiedliche Therapien zur Folge haben. Ein Knochenmarködem aufgrund einer transienten Osteoporose zum Beispiel bildet sich im Laufe der Zeit von allein zurück und benötigt keine operative Intervention. Auf der anderen Seite ist bei einem Knochenmarködem aufgrund einer aKN eine, wenn möglich gelenkserhaltende, Therapie notwendig. Das Vorhandensein eines Knochenmarködems bei aKN scheint stark mit den klinischen Symptomen zu korrelieren (K. H. Koo, Ahn, et al., 1999). Das Knochenmarködem kann das initiale Stadium einer späteren aKN darstellen (Vande Berg, Malghem, Lecouvet, Jamart, & Maldague, 1999). Gerade hierfür ist die Abgrenzung gegenüber einer transienten Osteoporose notwendig. Dies ist meistens durch das Vorhandensein zusätzlicher subchondraler Läsionen möglich, welche eigentlich nie bei transients Osteoporose vorhanden sind (Hayes, Conway, & Daniel, 1993; Hofmann, Schneider, Breitensteiner, Urban, & Plenk, 2000; Vande Berg, Malghem, Lecouvet, Jamart, et al., 1999).

Viele Studien haben gezeigt, dass die Größe der aKN einen wichtigen Faktor für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs darstellt (Y. M. Kim, Ahn, Kang, & Kim, 1998; Steinberg et al., 1999). Dafür ist die MRT gut geeignet. Jedoch ist die Qualität der Größenbestimmung in der MRT und deren Reproduzierbarkeit stark untersucherabhängig (Cherian et al., 2003). Im Bereich der aseptischen Knochennekrose des Hüftkopfes konnte die Überlegenheit der MRT-Diagnostik gegenüber der herkömmlichen Röntgendiagnostik zur Beurteilung eines Gelenkseinbruchs nachgewiesen werden (Zibis et al., 2007). Allerdings ist die MRT zur Beurteilung von subchondralen Frakturen der Computertomographie unterlegen (Stevens et al., 2003).

Die MRT-Diagnostik ist dazu geeignet, eine aKN bei asymptomatischen Patienten zu diagnostizieren (Fordyce & Solomon, 1993; Genez et al., 1988). Genauso eignet sich die MRT zur Beurteilung der aKN bei Patienten mit bereits diagnostizierter aKN. Eine schnelle Screening-Möglichkeit ist die Rapid-MRT. Dies wurde bereits sowohl für die aKN des Hüftkopfes (May & Disler, 2000) als auch für das Ganzkörperscreening gezeigt (Khanna, Yoon, Mont, Hungerford, & Bluemke, 2000).

Die MRT-Bildgebung stellt wichtige Informationen für die Behandlung der aKN zur Verfügung, nämlich die Größe und Lage der Osteonekrose, den Zusammenhang mit einem möglichen Gelenkeinbruch, im Falle eines Gelenkeinbruchs die genauen Ausmaße und die Anzeichen einer sekundären Arthrose. Zusätzlich hilft das MRT bei der Stadieneinteilung der aKN sowie zur Verlaufsdokumentation der operativen Therapie (Malizos et al., 2007).

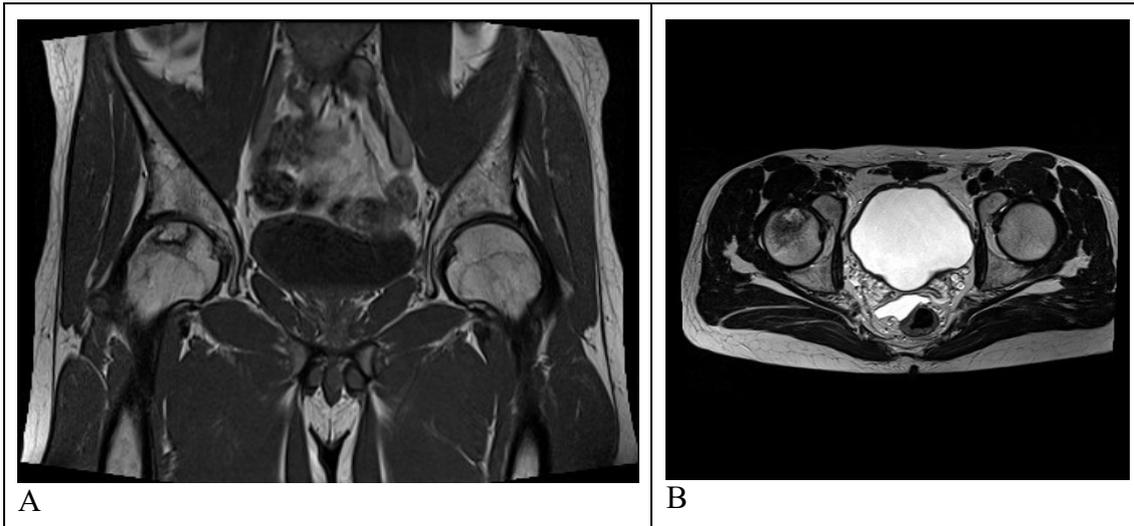


Abbildung 2 Knochennekrose in der MRT: Darstellung einer Knochennekrose im Bereich des rechten Hüftkopfes in der MRT-Bildgebung (T1 Gewichtung) in der Coronar-Ebene (A) und der Axial-Ebene (B).

1.5.3. Computertomographie

Die Computertomographie spielt im Rahmen der Frühdiagnostik der aKN eine eher untergeordnete Rolle. Dies liegt vor allem an der technischen Weiterentwicklung der MRT-Diagnostik. Außerdem stellt eine CT-Untersuchung eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung für den Patienten dar, was gerade beim mitunter sehr jungen Patientenkollektiv der aKN vermieden werden sollte. Das Bundesamt für Strahlenschutz empfiehlt daher, eine CT-Untersuchung nur dann durchzuführen, wenn der Nutzen den Schaden klar überwiegt.

Die CT kommt daher bei der aKN eher im Rahmen der Verlaufskontrollen bzw. zur Beurteilung der subchondralen Knochenlamelle zur Geltung. Hier kann ein Einbrechen des Gelenks genauer und früher als in der MRT-Diagnostik festgestellt werden (Manenti, Altobelli, Pugliese, & Tarantino, 2015). Bei der Beurteilung subchondraler Frakturen ist die CT-Untersuchung der MRT klar überlegen (Yeh, Chen, Huang, Pan, & Yang, 2009). Auch stellt die CT-Diagnostik eine Alternativmöglichkeit dar, falls eine MRT-Untersuchung, wie z. B. bei einliegendem Herzschrittmacher, kontraindiziert ist.

1.5.4. Radiologische Klassifikation der Femurkopfnekrose

Die AKN im Bereich der Hüftköpfe ist die häufigste und am besten untersuchte Knochennekrose beim Menschen. Daher gab es schon früh Bestrebungen, die aKN des Hüftkopfes anhand von radiologischen Kriterien in verschiedene Stadien einzuteilen, einerseits zur besseren Vergleichbarkeit der Befunde und Ausgangssituation, andererseits aber auch, um Therapien und der Verlauf der aKN zu beurteilen. Daher wurde im Jahre 1993 die ARCO-Klassifikation (Association Research Circulation Osseous) von Gardeniers veröffentlicht (Gardeniers, 1993). Die ARCO-Klassifikation ist heute die am weitesten verbreitete Klassifikation der aseptischen Hüftkopfnekrose. Die ARCO-Klassifikation teilt die Femurkopfnekrose (FKN) anhand der radiologischen Befunde anhand von Röntgen- und MRT-Bildern in 4 verschiedene Stadien ein:

Tabelle 3 Stadieneinteilung der ARCO-Klassifikation: Stadienadaptierter Einsatz bildgebender Methoden bei klinischem Verdacht auf Hüftkopfnekrose (Reppenhagen, 2016).

	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Röntgen	unauffällig	unauffällig	Fleckförmige Verdichtungen, osteopenische Areale ohne Konturveränderungen des Femurkopfes	Subchondrale Fraktur ("crescent sign") Kopfabflachung, sklerotischer Randsaum	Zusätzlich sekundär-arthrotische Veränderungen
MRT	unauffällig	Subchondrale Nekrose mit reaktivem Randsaum	Subchondrale Nekrose und reaktiver Randsaum	Subchondrale Fraktur ("crescent sign") und/oder Unterbrechung der subchondralen Knochenlamelle und/oder Kopfabflachung	Zusätzlich sekundär -arthrotische Veränderungen
CT	unauffällig	unauffällig	Strukturverlust, sklerotischer Randsaum	Unterbrechung der subchondralen Knochenlamelle, Kopfabflachung, subchondrale Fraktur, Sklerosesaum	Zusätzlich sekundär -arthrotische Veränderungen
Subklassifikation	Ausmaß der Nekrose in Prozent: A < 15 % des Hüftkopfes, B 15 bis 30 %, C > 30 % Lokalisation der Nekrose: A medial, B zentral, C lateral				

Je nach Stadium der aKN im Bereich des Hüftkopfes sollte dann eine stadiengerechte Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Daher entwickelte die Arbeitsgruppe um Reppenhagen im Jahr 2007 folgendes Schema für die Diagnostik zur Stadieneinteilung der FKN:

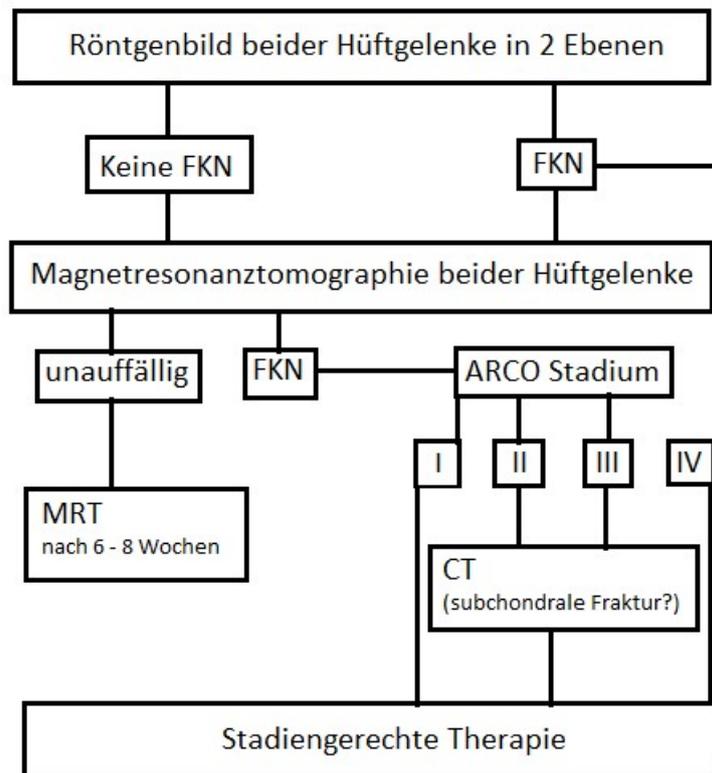


Abbildung 3 Bildgebung bei Verdacht auf Femurkopfnekrose: Stadienadaptierter Einsatz bildgebender Methoden bei klinischem Verdacht auf Hüftkopfnekrose (Reppenhagen et al., 2007).

Die ARCO-Klassifikation hat sich bei der FKN in den letzten Jahrzehnten als geeignete Klassifikation etabliert, gerade auch um Erfolge verschiedener Therapien der FKN zu vergleichen.

1.6. Therapie der aseptischen Knochennekrose

Wie bei fast allen Erkrankungen des Menschen gibt es auch für die aKN verschiedene Therapieoptionen. Je nach Stadium und Größe der aKN sind konservative Therapien bzw. operative Maßnahmen zu bevorzugen. Im Endstadium einer aKN mit Einbruch einer Gelenkfläche ist eigentlich nur noch eine operative Therapie sinnvoll.

1.6.1. Konservative Therapiemöglichkeiten

Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten der aKN hängen hauptsächlich von der Lokalisation der Nekrose sowie von der Ausprägung ab. Hinzu kommen das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten. Der Therapieerfolg eines medikamentösen Therapieversuchs korreliert stark mit der Ausprägung und dem Stadium der Nekrose. Keine medikamentöse Therapie konnte bisher den Nachweis erbringen, die Entstehung einer aKN zu verhindern oder das Fortschreiten einer aKN aufzuhalten. Daher sollten vor der Therapie einer aKN andere Ursachen wie z. B. Infektionen oder auch Tumoren ausgeschlossen werden.

1.6.1.1. Belastungsreduktion

Ein konservativer Therapieansatz ist die Teilbelastung oder Entlastung der betroffenen Extremität an Unterarmgehstützen. Auch eine Gewichtsreduktion des Patienten ist hier ein sinnvoller Ansatz. Das Ziel der Belastungsreduktion ist, den biomechanischen Druck auf das Areal der aKN zu nehmen. Dies ist gerade in der Anfangsphase der Erkrankung eine sinnvolle Option, allerdings hat eine Entlastung keinen Einfluss auf den Fortschritt der Erkrankung. Die Teilbelastung oder Entlastung eines Gelenkes kann einen Einbruch der Gelenkfläche hinaus zögern, aber auf Dauer nicht verhindern.

1.6.1.2. Physiotherapie und Krankengymnastik

Eine intensive krankengymnastische Beübung hat keinen Einfluss auf die Entstehung oder den Fortschritt einer aKN. Somit stellt die alleinige Krankengymnastik keine wirkliche Therapieoption der aKN dar (Castro & Barrack, 2000). Allerdings spielt die Physiotherapie eine wichtige Rolle zum Erhalt der Beweglichkeit von Gelenken. Das Ziel einer physiotherapeutischen Beübung ist die Verbesserung bzw. mindestens der Erhalt der Beweglichkeit von betroffenen Gelenken, auch in Hinsicht auf einen möglichen späteren Gelenkersatz. Daher stellt die Krankengymnastik einen wichtigen Teil der multimodalen Therapie der aKN dar. Das Outcome operativer Therapien in Kombination mit gleichzeitiger Physiotherapie ist signifikant besser als eine alleinige operative Therapie (X. Li, Xu, & Wu, 2014).

1.6.1.3. Bisphosphonattherapie

Eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten ist in Deutschland hauptsächlich im Rahmen der Osteoporose-Therapie üblich. Bisphosphonatpräparate wie z. B. Alendronat könnten einen Einfluss auf die aKN haben, allerdings sind die wissenschaftlichen Ergebnisse nicht eindeutig. So konnte die Arbeitsgruppe um Wang in einer Metaanalyse von 8 Studien von insgesamt 788 Hüftgelenken aus dem Jahre 2014 zeigen, dass Alendronat einen kurzfristigen positiven Effekt auf die Schmerzreduktion und die Gelenkbeweglichkeit haben. Außerdem konnte der Einbruch der Gelenkfläche verzögert und damit die Notwendigkeit eines Hüftgelenkersatzes hinausgezögert werden (J.-A. Wang, Lin, Zhong, Yan, & Wang, 2014). Im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2015 sehen Experten einen Einsatz von Bisphosphonaten in den Anfangsstadien einer aKN des Hüftkopfes zur Schmerzreduktion als möglich an, allerdings als Off-Label-Use (Roth et al., 2015).

1.6.1.4. Medikamentöse Therapie mit Statinen

Aufgrund des möglichen Pathomechanismus der aseptischen Knochennekrose durch eine Störung im Lipidstoffwechsel wurden Risikopatienten einer aKN präventiv mit Statinen behandelt. Eine Studie der Arbeitsgruppe um Pritchett aus dem Jahr 2001 zeigte eine Inzidenz einer aKN im Rahmen einer hochdosierten Therapie mit Glucocorticoiden und gleichzeitiger Statingabe von nur 1 % bei 284 Patienten, während in der Literatur Inzidenzen ohne Statingabe zwischen 3 % und 20 % beschrieben werden (Pritchett, 2001). Die Arbeitsgruppe um Ajmal wiederum konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Statingabe und der Verhinderung einer aKN nachweisen (Ajmal, Matas, Kuskowski, & Cheng, 2009). Eine Meta-Analyse von Tierstudien aus dem Jahre 2016 zeigte keinen Vorteil einer Statingabe als Monotherapie. In Kombination mit anderen Therapien konnte ein positiver Effekt für das Auftreten einer aKN im Tierversuch gezeigt werden (Z. Yang et al., 2016). Im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2015 sehen die Experten keine Indikation zur Gabe von Statinen bei der aKN (Roth et al., 2015).

1.6.1.4. Antikoagulanzen

Der Einsatz von Antikoagulanzen zur Therapie bzw. Vermeidung der aKN ist sehr umstritten. Eine Hyperkoagulabilität mit nachfolgendem Gefäßverschluss konnte als Risikofaktor zum Auftreten einer aKN identifiziert werden (C J Glueck et al., 2001; L. C. Jones et al., 2003). Die Arbeitsgruppe um Glueck kommt 2005 zu den Ergebnissen, dass eine Therapie mit Enoxaparin den Verlauf einer Hüftkopfnekrose in den Anfangsstadien günstig beeinflussen und die Inzidenz einer Versorgung mittels Hüftprothese senken kann (Charles J Glueck, Freiberg, Sieve, & Wang, 2005). Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe an Patienten mit einer aKN im Bereich der Kniegelenke zeigte ähnliche Ergebnisse (Charles J. Glueck, Freiberg, & Wang, 2014). Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe um Nagasawa im Rahmen ihrer Studie keinen Vorteil einer Warfarinabgabe nachweisen. In dieser Studie wurden Patienten mit Lupus Erythematodes vor Beginn einer Cortison-Therapie in zwei Gruppen eingeteilt, in der eine Gruppe von Beginn an zusätzlich mit Warfarin behandelt wurde. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Inzidenz einer aKN und somit kein Vorteil einer Therapie mit Antikoagulanzen (Nagasawa et al., 2006). Da sich nach aktueller Studienlage keine signifikanten Vorteile einer Therapie mit Antikoagulanzen zeigen, sieht die deutsche S3-Leitlinie keine Indikation zum Einsatz von Antikoagulanzen zur Therapie der aKN (Roth et al., 2015).

1.6.1.4. Stoßwelle

Eine weitere konservative Therapie ist der Einsatz einer extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT). Diese Methode wurde anfangs zur Verkleinerung bzw. Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt, fand aber in den letzten Jahren auch seine Nutzen in der Orthopädie/Unfallchirurgie u. a. in der Behandlung von Pseudarthrosen, Verkalkungen und Sehnenentzündungen. 2004 konnte die Arbeitsgruppe um Jäger keinen Vorteil einer ESWT bei der aKN nachweisen (Jäger, Werner, Lentrodt, Mödder, & Krauspe, 2004). Nachfolgende Studien in den letzten Jahren zeigten keine eindeutigen Ergebnisse für den Einsatz einer ESWT bei der aKN. In den Anfangsstadien der aKN scheint die ESWT eine mögliche Therapieoption zu sein (Vulpiani et al., 2012). Allerdings zeigt die heutige Studienlage keinen Vorteil bei der Behandlung der aKN,

sodass die Experten im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahre 2015 keine Indikation zur ESWT sehen (Roth et al., 2015).

1.6.1.5. Magnetfeldtherapie

Auch die Magnetfeldtherapie wird als konservative Therapiemöglichkeit beschrieben. Mittels einer Magnetfeldtherapie sollen die Reparatur- und Regenerationsvorgänge im Bereich der aKN unterstützt und verbessert werden. Erste Veröffentlichungen aus dem Jahr 1989 konnten erste positive Therapieerfolge nachweisen (Aaron, Lennox, Bunce, & Ebert, 1989; Bassett, Schink-Ascani, & Lewis, 1989). Allerdings konnten diese Erfolge in den nächsten Jahrzehnten nicht eindeutig bestätigt werden. In seiner Arbeit aus dem Jahre 2006 sieht Massari die Magnetfeldtherapie als eine mögliche Therapie im Frühstadium der aKN (Massari, Fini, Cadossi, Setti, & Traina, 2006). Die Magnetfeldtherapie ist eine zeitintensive Therapieoption, und dadurch auch teure Therapieoption, für die die Arbeitsgruppe um Lüring keine Evidenz sieht (Lüring et al., 2007). In der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahre 2015 wird die Magnetfeldtherapie nicht als konservative Therapieoption erwähnt (Roth et al., 2015).

1.6.2. Operative Therapiemöglichkeiten

Spätestens nach dem erfolglosen Ausreizen der konservativen Therapiemöglichkeiten muss bei der aKN über einen operativen Therapieansatz diskutiert werden. In den letzten Jahrzehnten wurden diverse operative Therapieveruche entwickelt und durchgeführt, mit dem Ansatz, die aKN zu heilen bzw. das Fortschreiten der Knochennekrose aufzuhalten, allerdings mit sehr unterschiedlichem Erfolg. Keine operative Therapie ist anderen deutlich überlegen, sodass es unter Chirurgen keine einheitliche Meinung gibt. In den Anfangsstadien der aKN ohne Gelenkeinbruch sind eine Core Decompression (Entlastungsbohrung), eine Knochentransplantation oder eine Umstellungsosteotomie mögliche operative Therapieoptionen. Die Arbeitsgruppe um Lieberman konnte keinen signifikanten Vorteil einer Therapie gegenüber den anderen in den Anfangsstadien der aKN ohne Gelenkeinbruch beim Hüftkopf feststellen (Lieberman, Engstrom, Meneghini, & SooHoo, 2012). In den Endstadien der aKN mit Gelenkeinbruch, Gelenkdeformierung und sekundärer Arthrose stellt der künstliche Gelenkersatz die Therapie der Wahl dar.

Auch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Voroperation durchaus einen negativen Einfluss auf die Haltbarkeit eines künstlichen Gelenkersatzes haben.

1.6.2.1. Core Decompression (Entlastungsbohrungen)

Bei der Core Decompression (CD) wird die aKN mehrfach mittels eines K-Drahtes oder Bohrers unter Röntgendurchleuchtung mit dem Ziel einer intramedullären Druckentlastung angebohrt (Abb. 4). Hierdurch soll das Fortschreiten der Nekrose aufgehalten werden. Im Anschluss an die CD ist eine Teilbelastung der operierten Extremität vorgesehen. Je nach Studie schwanken die Erfolgsraten einer CD bei Hüftkopfnekrosen zwischen 34 % und 95 %, was ein signifikant besseres Ergebnis als rein konservative Therapien darstellt (Van Laere, Mulier, Simon, Stuyck, & Fabry, 1998). Gerade in den Anfangsstadien einer kleinen aKN ohne Gelenkeinbruch zeigt die CD sehr gute Ergebnisse, welche durch Kombination mit anderen Therapien unter Umständen sogar noch verbessert werden können (Pierce et al., 2015). Die Effektivität der CD hängt stark ab vom Stadium und der Größe der aKN. Je kleiner die Läsion und je niedriger das Stadium, desto besser sind die Ergebnisse (Wirtz et al., 1998). In fortgeschrittenen Stadien der aKN stellt die CD keine zielführende Therapieoption mehr da, hier kann die CD allenfalls zu einer kurzzeitigen Schmerzreduktion führen (Bellot et al., 2005a).

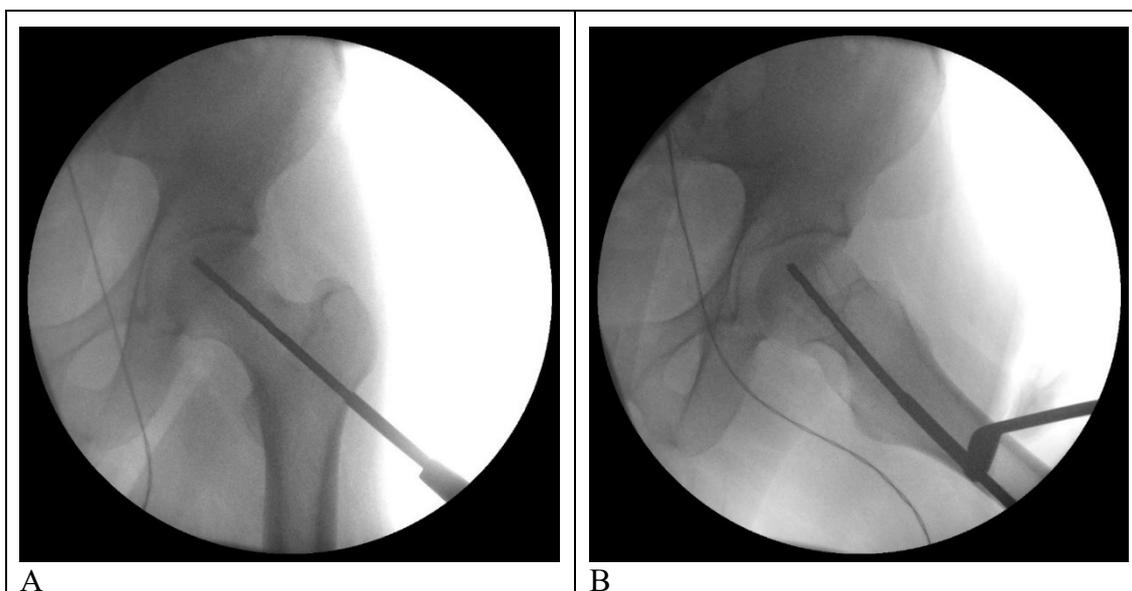


Abbildung 4 Core Decompression: Intraoperative Röntgendurchleuchtung einer Core Decompression a.p. (A) und axial (B).

1.6.2.2. Implantation von Magnetfeld-Überträgerschrauben

Eine weitere operative Therapiemöglichkeit ist die Implantation von sogenannten Magnetfeld-Überträgerschrauben oder BISS-Schrauben (bipolar induction screw system) in das Areal der Knochennekrose, zusätzlich zur Anbohrung. Dabei handelt es sich um Schrauben, in denen sich Elektroden und eine Spule befinden, die ein Magnetfeld generieren können. Durch das Magnetfeld soll die Knochenregeneration unterstützt werden, was im experimentellen Tierversuch nachgewiesen werden konnte (Ascherl R, Walz H, Geißdörfer K, Schmeller M.L., Lechner F, 1989). Bisher konnte aber noch kein Vorteil der zusätzlichen Magnetfeld-Überträgerschrauben Implantation gegenüber der alleinigen Anbohrung nachgewiesen werden (Windisch et al., 2014). Die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahre 2015 sieht keine Indikation zu diesem operativen Verfahren (Maus et al., 2015).

1.6.2.3. Bone Graft und Knochentransplantation

Bei einem Bone Graft oder der Knochentransplantation wird das nekrotische Knochenareal entfernt bzw. ausgekratzt und mit anderem Knochen aufgefüllt. Hier kann man entweder allogenen Knochen, z. B. aus der Knochenbank, benutzen, oder autologen gesunden Knochen, z. B. aus der Fibula oder aus dem Beckenkamm. Bei autologen Knochen kann man noch zwischen spongiossem Knochen und einem kortikalen Span unterscheiden, wobei kortikale Späne zusätzlich noch gefäßgestielt sein können. Die besten Ergebnisse konnten bei der Transplantation von autologen vaskularisierten Fibula- oder Beckenkamm-Transplantaten erzielt werden. Die Erfolgsraten der beiden Operationstechniken schwanken zwischen 70 % und 91 %, hängen allerdings stark von dem Stadium der Nekrose und der Größe ab (Urbaniak, Coogan, Gunneson, & Nunley, 1995; Yen et al., 2000). Im fortgeschrittenem Stadium der Knochennekrose mit Gelenkeinbruch ist eine vaskularisierte Knochentransplantation nicht mehr zu empfehlen (Chen et al., 2009). Bei Transplantation eines Knochenspanns ist ein vaskularisiertes Transplantat einem nicht-vaskularisierten Transplantat vorzuziehen (Plakseychuk et al., 2003). Allerdings ist die Transplantation eines vaskularisierten Knochens eine komplexe und anspruchsvolle Operation, die aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate nur in spezialisierten Kliniken durchgeführt werden sollte.

Für das Einbringen von allogenen Knochen in das Nekroseareal ist die Studienlage bescheiden. In einer Studie aus dem Jahre 1985 konnte die Arbeitsgruppe um Meyers einen Erfolg bei jungen Patienten und einer nicht-steroidinduzierten aKN nachweisen (Meyers, 1985). Daher sollte die Indikation zu einer allogenen Knochentransplantation genau überprüft und kritisch gestellt werden.

Eine weitere Option ist die Transplantation von autologer Spongiosa, z. B. aus dem Beckenkamm oder dem Tibiakopf. Hier zeigen sich gute bis sehr gute Ergebnisse in den Anfangsstadien der Knochennekrose (Philippe Hernigou, Poignard, Zilber, & Rouard, 2009; D. Zhao et al., 2012). Allerdings hängt auch hier der Erfolg stark vom Stadium der aKN ab. Je kleiner das Nekroseareal und je niedriger das Stadium, desto besser sind die Ergebnisse (Steinberg et al., 2001).

1.6.2.4. Osteotomien

Eine weitere operative Therapiemöglichkeit sind Osteotomien des betroffenen Knochens. Das Ziel einer Osteotomie ist es, das Nekroseareal aus einem biomechanisch ungünstigen Bereich, nämlich der Hauptbelastungszone, zu verschieben oder die biomechanische Belastung auf einen anderen Vektor zu verlagern. Dies ist z. B. durch Rotationsosteotomien oder varisierende bzw. valgusierende Umstellungsosteotomien möglich. Ziel aller Osteotomien ist es, die Beschwerden zu senken und die Implantation eines künstlichen Gelenkersatzes zeitlich zu verzögern. Ein kurativer Ansatz besteht bei Osteotomien nicht.

Die Arbeitsgruppe um Schneider verglich 2002 verschiedene Rotationsosteotomien und Umstellungsosteotomien am Hüftgelenk bei aKN. Hier zeigte sich neben hohen Komplikationsraten von bis zu 55 % nur ein eingeschränkter zeitlicher Erfolg bei kleineren Nekrosearealen (Schneider, Aigner, Pinggera, & Knahr, 2002). Die Arbeitsgruppe um Drescher veröffentlichte 2003 ähnliche Ergebnisse für die Flexionsosteotomie bei aseptischer Hüftkopfnekrose (Drescher et al., 2003). Osteotomien sollten daher aufgrund der hohen Komplikationsraten nur bei eindeutig gesicherter Indikation an erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

1.6.2.5. Künstlicher Gelenkersatz

Im Verlauf der aKN ist bei dem meisten Patienten ein künstlicher Gelenkersatz unvermeidbar. Ist das Gelenk in den höheren Stadien einer aKN eingebrochen, sind gelenkerhaltende Operationen nicht mehr zielführend (Abb 5). Allenfalls Osteotomien können den Einbau einer Prothese für eine zeitlich begrenzte Periode hinauszögern. Gerade im Bereich des Hüft- und Kniegelenks weisen Prothesen heutzutage hervorragende Implantatstandzeiten aus, was gerade beim mitunter jungen Patientenkollektiv der aKN von entscheidender Bedeutung ist. Während das Vorliegen einer aKN im Bereich des Hüftkopfs bei Implantation einer Hüftprothese vor 1990 eine signifikant höhere Revisionsquote (17 % im Gegensatz zu 3 %) als bei einer primären Coxarthrose hatte, konnte die Revisionsquote in den letzten Jahren nahezu angeglichen werden (Johansson et al., 2011; Michael A. Mont, Seyler, Plate, Delanois, & Parvizi, 2006).

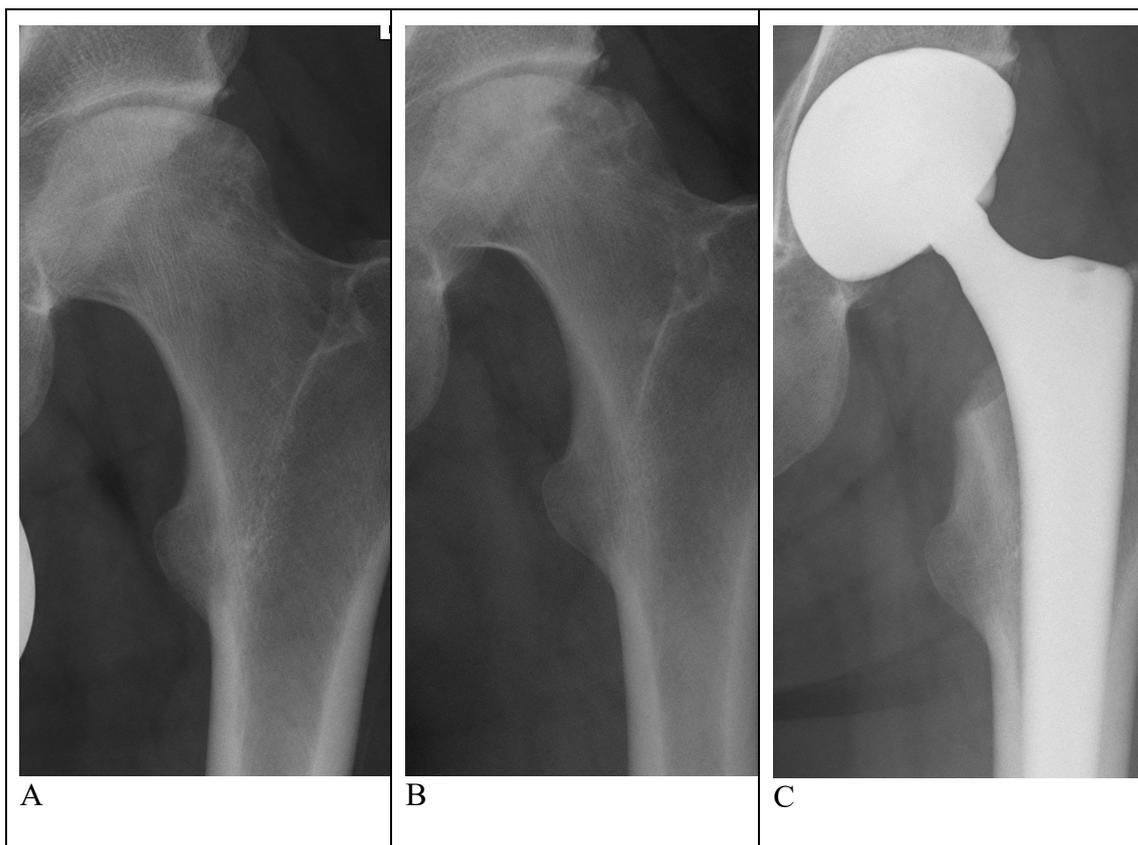


Abbildung 5 Einbruch einer Knochennekrose und Implantation einer Hüftprothese im postoperativen Verlauf. Röntgen-Aufnahmen der linken Hüfte eines Studienpatienten mit einer Hüftkopfnekrose in der Ebene a.p. präoperativ (A) sowie nach Einbruch des Hüftkopfes ein Jahr postoperativ (B) und nach Implantation einer Hüftprothese ein Jahr postoperativ

Im Bereich des Kniegelenks ist die Datenlage deutlich weniger belastbar. Mehrere Studien zeigen kurzfristig keine schlechteren Ergebnisse bei Schlittenprothesen aufgrund von aKN im Vergleich zu arthrosebedingten Schlittenprothesen (Choy et al., 2011; Langdown et al., 2005). Allerdings fehlen geeignete Studien mit hohen Fallzahlen und Langzeitergebnissen, wobei erste Ergebnisse vielversprechende Ergebnisse zeigen (Heyse, Khefacha, Fuchs-Winkelmann, & Cartier, 2011). Insgesamt zeigen bicondyläre Knieprothesen bessere Ergebnisse als unicondyläre Schlittenprothesen, allerdings könnte dies auch an der Indikationsstellung zur Schlittenprothese liegen (Myers, Cui, Kuskowski, Mihalko, & Saleh, 2006).

Allerdings haben Voroperationen am entsprechenden Gelenk einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse, Implantatstandzeiten und Revisionsraten der Gelenksprothesen. Im Bereich der Hüfte hatten Patienten, die aufgrund einer aKN voroperiert wurden, längere Operationszeiten, einen höheren Blutverlust, häufigere intraoperative Komplikation und schlechtere postoperative Bewegungsausmaße als nicht voroperierte aKN-Patienten (Lim, Moon, Eun, & Park, 2008; Park, Tumin, Peni, & Yoon, 2014). Bezüglich der Implantatstandzeiten zeigen die kurz- und mittelfristigen Ergebnisse keinen wesentlichen Unterschied zur Endoprothetik als Primäreingriff, allerdings liegen hier noch keine verwertbaren Langzeitergebnisse vor (Masashi Kawasaki, Hasegawa, Sakano, Masui, & Ishiguro, 2005).

1.6.2.6. Stammzellinstillation

Eine neuere Operationsmethode ist die Instillation von Stammzellen in das Nekroseareal in den frühen Stadien der aKN. Die Gelenkfläche sollte für diese Operationsmethode nicht eingebrochen sein. Die Idee dahinter ist, dass sich aus den Stammzellen wieder gesunder Knochen regeneriert und die aKN damit kausal therapiert ist. Etwa drei Wochen vor der geplanten Operation werden beim Patienten Stammzellen entnommen und aufbereitet. Dies ist einerseits direkt aus dem Knochenmark möglich, zum Beispiel durch Punktion aus dem Beckenkamm. Andererseits ist auch die Entnahme von Stammzellen aus dem Blut möglich, was eine weniger invasive Methode zur Gewinnung von Stammzellen darstellt.

Nach erfolgreicher Aufbereitung der Stammzellen werden diese für die Operation bereitgestellt (Abb. 6). Die Operation verläuft analog zur Core Decompression. Man bohrt den Nekroseherd mehrfach unter Röntgendurchleuchtung an. Im Anschluss appliziert man die Stammzellen über eine Kanüle in das Nekroseareal.



Abbildung 6 Bereitstellung der Stammzellen für die Instillation: Lieferung der steril verpackten Stammzellen für den Operationssaal (A) und Lagerung der Stammzellen auf dem sterilen Operationstisch vor der Instillation (B).

Die Idee, dass sich aus Stammzellen neuer Knochen bilden könnte, gibt es seit mehreren Jahrzehnten. Die Arbeitsgruppen um Hernigou zeigten sich hier als Vorreiter bei der Therapie der aKN und veröffentlichten Anfang dieses Jahrtausends erste klinische Arbeiten zur Stammzellinstillation bei der aKN mit durchaus vielversprechenden Ergebnissen (Philippe Hernigou & Beaujean, 2002; Philippe Hernigou, Daltro, Filippini, Mukasa, & Manicom, 2008). Weitere Studien im Verlauf haben einen Erfolg dieser Behandlungsmethode bestätigt (Cabrolier & Molina, 2016; V. Gangji & Hauzeur, 2005; Philippe Hernigou et al., 2009; Tabatabaee, Saberi, Parvizi, Mortazavi, & Farzan, 2015). Aktuelle Metaanalysen zeigen einen Vorteil der gleichzeitigen Stammzellinstillation gegenüber der alleinigen Anbohrung einer aKN ohne Gelenkeinbruch (Philippe Hernigou et al., 2015; X. Li et al., 2014; Papakostidis, Tosounidis, Jones, & Giannoudis, 2015).

Allerdings darf man nicht außer Acht lassen, dass auch bei der Gewinnung von Stammzellen Risiken wie Infektionen für den Patienten bestehen.

1.7. Therapiebeurteilung bei aseptischer Knochennekrose:

Den Therapieerfolg oder Therapiemisserfolg bei einer aseptischen Knochennekrose zu objektivieren ist nicht einfach, da sich der Effekt der Therapie auf unterschiedlichen Ebenen auswirkt. Das gängige Vorgehen in der wissenschaftlichen Literatur zur Beurteilung eines Therapieeffekts ist die Verlaufsbeurteilung der aseptischen Knochennekrose in der Bildgebung (Malizos et al., 2007; Zibis et al., 2007). Hierzu wird hauptsächlich die MRT-Bildgebung genutzt, da sich in der MRT die Größe der aKN in 3 Ebenen (sagittal/axial/coronar) bestimmen lässt. Zusätzlich führt eine MRT zu keiner Gesundheitsschädigung des Patienten durch eine Strahlenbelastung wie z. B. potentiell in der CT oder im Röntgen, was gerade bei jungen Patienten von hoher Bedeutung ist. Durch den Vergleich der Ausdehnung einer aKN in der MRT vor und nach einer Therapie kann man über die Größenentwicklung eine Aussage zum erzielten Therapieerfolg treffen. Eine quantitative Zunahme einer aKN spricht gemäß diesem Vorgehen für einen Therapiemisserfolg, während eine Größenabnahme für ein Ansprechen der Therapie bewertet werden kann. In der Beurteilung einer aKN in der Bildgebung spielt jedoch nicht nur eine Änderung der Größe eine Rolle, sondern auch die Beurteilung der Umgebung der Knochennekrose. Hier ist besonders die Nähe der aKN zur Gelenkfläche zu beachten, da der Einbruch einer Gelenkfläche zu einer Schmerzzunahme und im weiteren Verlauf zu einer Funktionseinschränkung des betroffenen Gelenkes führt. Der Einbruch der Gelenkfläche stellt das pathologische Endstadium der aseptischen Knochennekrose dar. Daher ist eine postinterventionelle Größenzunahme einer aKN ohne Gelenkeinbruch als positiver anzusehen als eine mögliche Größenabnahme mit gleichzeitigem Gelenkeinbruch. Da die am häufigsten untersuchte aKN die Hüftkopfnekrose ist, hat sich hier zur besseren Vergleichbarkeit die ARCO-Klassifikation etabliert (Gardeniers, 1993). In der ARCO-Klassifikation werden Hüftkopfnekrosen anhand von Röntgen- und MRT-Bildern in verschiedene Stadien eingeteilt. Damit lässt sich ein möglicher Therapieerfolg anhand der Stadienentwicklung der aKN beurteilen. Der Endzustand stellt hierbei immer die Implantation eines künstlichen Gelenkes dar.

Ein anderer Parameter zur Beurteilung eines Therapieeffekts sind die Beschwerden des Patienten und der Schmerz. Durch den Vergleich der präoperativen Schmerzangabe des Patienten mit den Schmerzangaben im postinterventionellen Verlauf lässt sich ein möglicher Therapieeffekt darstellen. Hier gibt es verschiedenste Methoden zur Schmerzerfassung wie z. B. die visuelle Analogskala oder einer numerische Skala (0 = keine Schmerzen bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Allerdings sind Schmerzangaben von Patienten nicht exakt objektivierbar, da jeder Mensch ein unterschiedliches Schmerzempfinden hat. Viele Faktoren wie z. B. das Tagesgefühl oder die momentane Lebenslage und die berufliche Situation können die Angaben verfälschen. Auch eine funktionelle Schmerzbeurteilung anhand des Auftretens der Beschwerden je nach Belastung ist möglich. Hier ist zwischen einem Ruheschmerz und einem Belastungsschmerz zu unterscheiden. Eine indirekte Beurteilung der Schmerzen ist über den Konsum von Analgetika möglich, da die Analgetikaeinnahme normalerweise mit den Schmerzen korreliert. Die Einnahme eines potenten Analgetikums spricht für stärkere Schmerzen als keine Analgetikaeinnahme. Aber die Auskunft des Patienten über den Analgetikakonsum muss nicht mit dem tatsächlichen Verbrauch übereinstimmen.

Eine weitere Beurteilungsmöglichkeit einer Therapie ist die Funktion. Hier ist einerseits eine relativ objektive Beurteilung einer Gelenksfunktion durch die klinische Untersuchung durch einen Arzt möglich. Dabei können die Stabilität sowie die Bewegungsgrade bestimmt werden. Andererseits ist einer Beurteilung der Funktion durch die Einschränkungen in Alltagstätigkeiten wie z. B. Treppensteigen, Sitzen oder Schuhe anziehen möglich. Eine Verlängerung der Gehstrecke oder die Fähigkeit, wieder öffentliche Transportmittel benutzen zu können, sind als Therapieerfolge zu werten.

Um Patienten und deren Therapieerfolge besser vergleichen zu können, wurden verschiedene Scores entwickelt, die meist eine Kombination aus Schmerzen, klinischer Untersuchung und funktioneller Alltagseinschränkung darstellen. Im Bereich des Hüftgelenkes ist hier der Harris-Hip-Score zu erwähnen, der sich im Laufe der letzten Jahrzehnte zur Beurteilung von Hüftpathologien bewährt hat (Harris, 1969). Ein weiterer Score zur Beurteilung des Knie- und Hüftgelenks ist der WOMAC-Score (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (Bellamy, Goldsmith,

Buchanan, Campbell, & Duku, 1991). Jeder Score hat seine Stärken und Schwächen, führt aber zu einer besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Patienten und Therapien.

Nur eine Kombination aller Beurteilungsparameter einer möglichen Therapie der aseptischen Knochennekrose kann somit einer validen Einschätzung des Vorteils oder des Nachteils der einen Therapie gegenüber der andern führen.

1.8. Aufgabenstellung

Die aseptische Knochennekrose ist ein häufiges Krankheitsbild mit etwa 7000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr. Aufgrund des mitunter relativ jungen Alters der erkrankten Patienten ist eine effektive Therapie entscheidend für das weitere Leben der betroffenen Patienten. Hier ist einerseits eine effektive Therapie der aktuellen Beschwerden als auch eine effektive Therapie zur Vermeidung möglicher Langzeitfolgen essentiell. Gerade die Nähe der aseptischen Knochennekrosen zu den Gelenken mit Beteiligung der Gelenkfläche spielt hier eine wichtige Rolle, da ein Fortschreiten der Erkrankung meist zu einer Destruktion der Gelenkfläche und damit zu einer sekundären Arthrose führt. Auch wenn sich die Ergebnisse des endoprothetischen Gelenkersatzes in den letzten Jahrzehnten verbessert haben, sollte gerade bei jungen Patienten eine erfolgreiche Therapie mit Gelenkerhalt im Vordergrund stehen.

Aufgrund der engen Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen werden in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen viele Kinder und Jugendliche zur orthopädischen Mitbeurteilung und Mitbehandlung vorgestellt. Eine Unterabteilung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen ist die Abteilung für Allgemeinpädiatrie, Onkologie und Hämatologie. Hier werden überregional unter anderem Kinder und Jugendliche mit Leukämien behandelt. Im Rahmen der in der Pädiatrie durchgeführten systemischen Therapien der Leukämien treten im weiteren Verlauf mitunter auch aseptische Knochennekrosen auf. Diese Patienten werden in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen mitbehandelt.

Die Anbohrung einer aseptischen Knochennekrose hat sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte als eine erfolgreiche operative Therapie herausgestellt und wird bereits seit

Jahrzehnten in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen erfolgreich durchgeführt. Seit den letzten Jahren besteht die Möglichkeit zusätzlich zur Anbohrung, Stammzellen in die aseptische Knochennekrose zu instillieren. Diese zusätzliche Therapieoption wird bereits seit 2004 in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen genutzt.

Diese neuere Therapieoption der Anbohrung mit zusätzlicher Stammzellinstillation wird im Universitätsklinikum Tübingen vor allem bei Jugendlichen mit aseptischen Knochennekrosen durchgeführt, die eine systemische Chemotherapie erhalten haben. Gerade bei diesem jungen und immungeschwächten Patientenkollektiv ist ein geringes perioperatives Risiko neben einem Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. In den bisher international publizierten Studien wurde vor allem die Stammzellinstillation in aseptische Knochennekrosen bei älteren, erwachsenen und nicht immungeschwächten Patienten untersucht. Doch gerade bei jungen und immungeschwächten Patienten kann ein erhöhtes perioperatives Risiko zu schwerwiegenden Komplikationen führen.

Das Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der beiden Therapien, also einer Anbohrung ohne Stammzellinstillation im Vergleich zu einer Anbohrung mit Stammzellinstillation, um einen Vorteil der einen Therapie gegenüber der anderen zu zeigen und gleichzeitig ein erhöhtes perioperatives Risiko durch die zusätzliche Stammzellinstillation auszuschließen. Hierfür wurden die Akten Daten der Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik mit Anbohrung einer aseptischen Knochennekrose mit zusätzlicher Stammzellinstillation ausgewertet. Als Kontrollkollektiv wurden alle Patienten mit aseptischen Knochennekrosen herangezogen, die in der Orthopädischen Universitätsklinik mittels Anbohrung ohne Stammzellinstillation behandelt worden sind.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

Hypothese 1: Die Anbohrung mit Stammzellinstillation führt zu einer besseren Reduktion der Schmerzen und zu einem geringeren Schmerzmittelbedarf als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation.

Hypothese 2: Die Anbohrung mit Stammzellinstillation führt zu einer besseren Mobilität der Patienten als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation.

Hypothese 3: Die Anbohrung mit Stammzellinstillation führt zu einer besseren Größenreduktion der aseptischen Knochennekrose als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation.

Hypothese 4: Die Anbohrung ist insgesamt die bessere Therapie als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation.

Hypothese 5: Das perioperative Risiko einer Anbohrung mit Stammzellinstillation unterscheidet sich nicht vom perioperativen Risiko einer Anbohrung ohne Stammzellinstillation.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der die Daten aus OP-Büchern, Aktendaten und Ergebnisaufzeichnungen der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen sowie aus der radiologischen Bildgebung untersucht und verglichen wurden.

2.2. Ethikvotum

Die Studie wurde mit der Projektnummer 072/2017BO2 am 20.02.2017 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen genehmigt.

2.3. Patientenkollektiv

Zur Datenerhebung wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2014 aufgrund einer aseptischen Knochennekrose retrograd angebohrt wurden, aus OP-Büchern, Krankenakten sowie Ergebnisaufzeichnungen der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen ermittelt.

2.3.1. Einschlusskriterien

- Operation im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 31.12.2014 in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen.
- Operation mit retrograder Anbohrung einer aseptischen Knochennekrose mit und ohne Instillation von Stammzellen.

2.3.2. Ausschlusskriterien

- Anterograde Anbohrung der aseptischen Knochennekrose.
- Neben der Anbohrung zusätzlich durchgeführte Eingriffe außer einer begleitenden diagnostischen Arthroskopie.

2.4. Erhobene Daten

2.4.1. Patientendaten

Von allen Studienpatienten wurden das Geburtsdatum und das Geschlecht sowie das Alter zum Zeitpunkt der Operation dokumentiert.

2.4.2. Operationsdaten

Von allen Studienpatienten wurde das Datum der Operation, die Art des durchgeführten operativen Eingriffs, die anatomische Lokalisation der Operation und die Operationsseite dokumentiert.

2.4.3. Schmerzangabe

Die von den Studienpatienten geäußerten Schmerzangaben wurden aus den Krankenblättern herausgesucht. Die so gewonnenen Schmerzangaben wurden in drei Gruppen unterteilt: Keine Schmerzen, Belastungsschmerzen und Ruheschmerzen. Die Daten wurden zum Zeitpunkt prä- und postoperativ sowie nach sechs Wochen, drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten postoperativ erhoben.

2.4.4. Schmerzmittelkonsum

Der von den Studienpatienten angegebene Schmerzmittelkonsum wurde aus den Krankenblättern herausgesucht. Die so gewonnenen Angaben zum Schmerzmittelkonsum wurden in drei Gruppen unterteilt: Keine Analgetikaeinnahme, NSAR- und/oder Paracetamol-Einnahme, Opioid-Einnahme. Die Daten wurden zum Zeitpunkt prä- und postoperativ sowie nach sechs Wochen, drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten postoperativ erhoben.

2.4.5. Einnahme von Glucocorticoiden

Die von den Studienpatienten angegebene Cortisoneinnahme wurde aus den Aktendaten herausgesucht. Die so gewonnenen Angaben zur Cortisoneinnahme wurden entsprechend ihrer Dosis in vier Gruppen unterteilt: Keine Cortisoneinnahme, Cortisoneinnahme < 5 mg pro Tag, Cortisoneinnahme 5 mg bis 10 mg pro Tag, Cortisoneinnahme > 10 mg pro Tag. Die Daten wurden zum Zeitpunkt prä-, peri- und postoperativ erhoben.

2.4.6. Mobilisation

Die von den Studienpatienten angegebene Belastung der betroffenen Extremität wurde aus den Aktendaten herausgesucht. Die so gewonnenen Angaben zur Belastung wurden in drei Gruppen unterteilt: Vollbelastung, Teilbelastung, Entlastung. Die Daten wurden zum Zeitpunkt prä- und postoperativ sowie nach sechs Wochen, drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten postoperativ erhoben.

2.4.7. Komplikationen und Folgeoperation

Die in den Aktendaten dokumentierten Komplikationen und Folgeoperationen wurden herausgesucht und dokumentiert. Außerdem wurden Einbrüche der Gelenkfläche in der Bildgebung dokumentiert (Abb. 7).

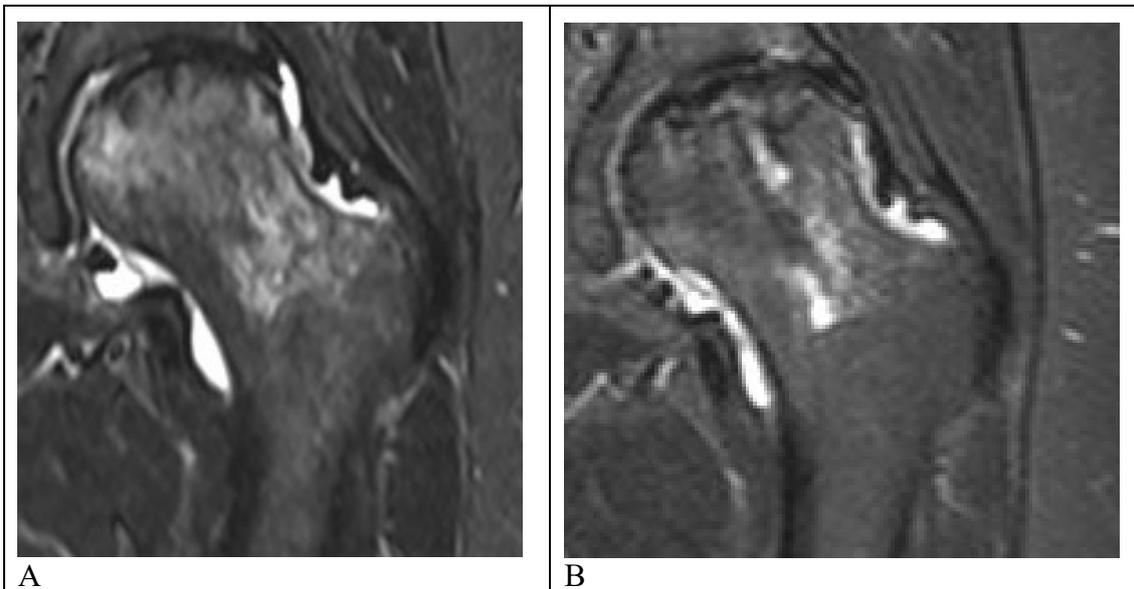


Abbildung 7 Einbruch einer Knochennekrose im postoperativen Verlauf: MRT-Aufnahmen in der STIR-Wichtung der linken Hüfte eines Studienpatienten mit einer Knochennekrose im Hüftkopf präoperativ in der Ebene coronar (A) sowie nach Anbohrung des Knochennekrose im Hüftkopf 6 Monate postoperativ in den Ebene coronar (B).

2.4.8. Grunderkrankung

Die von den Studienpatienten angegebenen Grunderkrankungen wurden aus den Aktendaten herausgesucht. Entsprechend der vorliegenden Grunderkrankungen wurden die Patienten teilweise in Gruppen zusammengefasst.

2.4.9. Radiologischer Befund

Nur die digitaler Form vorliegende Röntgen- und MRT-Bildgebung der Studienpatienten wurde für die Arbeit verwendet. Die digital vorliegende Bildgebung wurde mittels der Centricity PACS Radiology RA1000 Workstation (GE Healthcare, Barrington, IL, USA) auf dem Eizo RadiForce RS110 48 cm class Color LCD-Bildschirm (Eizo Nanao Corporation, Hakusan, Ishikawa, Japan) vermessen. In der Röntgen-Bildgebung wurden jeweils die a.p.-Aufnahme und die Aufnahme in der zweiten Ebene analysiert. In der CT- und MRT-Bildgebung wurde die Nekrose in (soweit vorhanden) drei Ebenen (coronar, axial und sagittal) in ihrer größten Ausdehnung vermessen. Die Daten wurden zum Zeitpunkt prä- und postoperativ sowie nach sechs Wochen, drei Monaten, sechs Monaten, zwölf Monaten, zwei Jahren und fünf Jahren postoperativ erhoben.

2.5. Statistische Auswertung

Die in der Studie erhobenen Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2013 eingegeben und mittels des Statistikprogramms SPSS Version 24 (Statistical Package for the Social Sciences, property of IBM Corp., Armonk, NY, USA) ausgewertet. Kategorische Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte anhand von Histogrammen. Die deskriptive Beschreibung der Variablen erfolgte mittels Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Minimum-Maximum) je nach Normalität. Die Hypothesentestung erfolgte je nach Datenverteilung mittels t-Test für unabhängige Stichproben oder Mann-Whitney U Test. Nominale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Das alpha-Niveau wurde auf 0.05 festgelegt bei zweiseitigem Testen. Es erfolgte keine alpha-Adjustierung für multiples Testen. Die graphische Darstellung erfolgte in Form von Kreisdiagrammen, Balkendiagrammen, Boxplots und Liniendiagramm mit 95 % Konfidenzintervall.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Anzahl

Insgesamt konnten 115 Patienten in das Studienkollektiv eingeschlossen werden. Von diesen 115 Patienten wurde bei 15 Patienten eine Anbohrung mit Stammzellinstillation durchgeführt, bei 100 Patienten eine alleinige Anbohrung (Abb. 8 A). An den 115 Patienten des Kollektivs wurden insgesamt 159 Anbohrungen an aseptischen Knochennekrosen durchgeführt. Bei 36 der 159 Anbohrungen erfolgte zusätzlich eine Instillation von Stammzellen in die aKN (Abb. 8 B). Insgesamt erhielten also 13 % der Studienpatienten eine Anbohrung mit Stammzellinstillation, gleichzeitig wurde in 22 % aller Anbohrungen gleichzeitig eine Stammzellinstillation durchgeführt. Der Unterschied ist dadurch bedingt, dass mehrere Patienten an mehreren Körperregionen angebohrt worden sind.

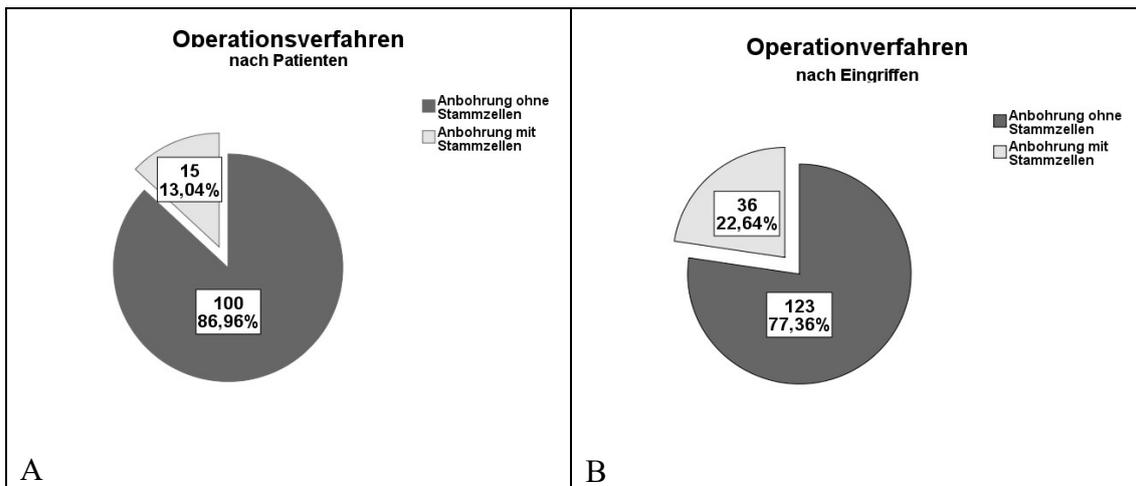


Abbildung 8 Operationsverfahren: Aufteilung der Operationsverfahren nach Patienten (A) und Eingriffen (B).

3.1.2. Geschlecht

Im Gesamtkollektiv aller Patienten wurde eine Anbohrung von 60 Männern und 55 Frauen durchgeführt. Es wurden somit gering mehr männliche (52 %) als weibliche (48 %) Patienten eingeschlossen (Abb. 9 A). Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs aller Anbohrungen zeigte eine Verteilung von 87 Anbohrungen bei

Männern und 72 Anbohrungen bei Frauen, und damit ein Geschlechterverhältnis von 55 % zu 45 % zugunsten der Anbohrungen bei Männern (Abb. 9 B). In der Geschlechterverteilung des Kollektivs aller Anbohrungen mit Stammzellinstillation waren fast zwei Drittel (64 %) der Patienten männlich, und etwas mehr als ein Drittel weiblich (36 %) (Abb. 9 C). Im Kollektiv der Anbohrungen ohne Stammzellinstillation lag eine fast ausgeglichene Geschlechterverteilung von 64 Männern (52 %) und 58 Frauen (48 %) vor (Abb. 9 D). Im Chi-Quadrat-Test zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Geschlechterverteilung in den Gruppen mit einem p-Wert von 0,209.

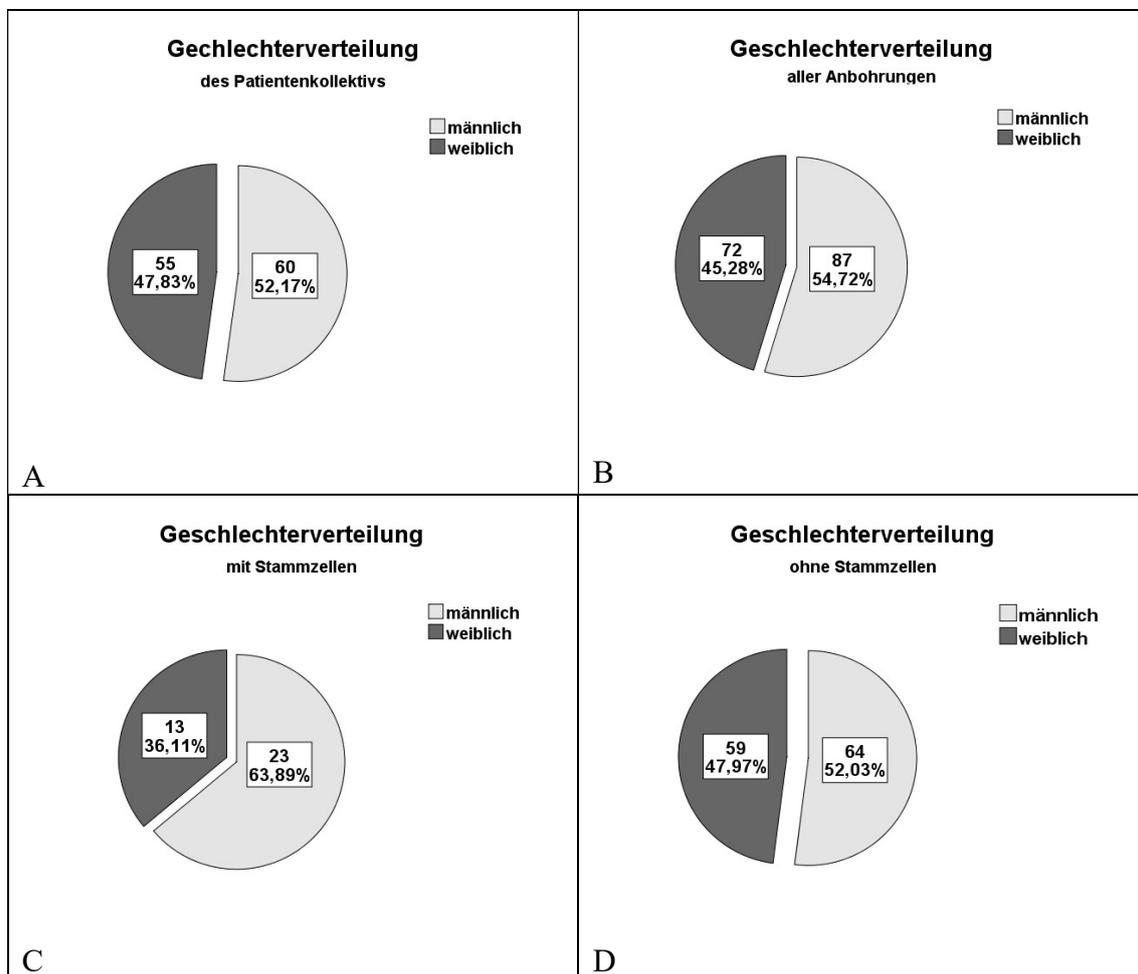


Abbildung 9 Altersverteilung: Altersverteilung der Patienten (A) und des Kollektivs (B) sowie Altersverteilung in den Gruppen mit (C) und ohne (D) Stammzellinstillation

3.1.3. Alter

Das Alter im Durchschnitt des Gesamtkollektivs der untersuchten Patienten betrug zum Operationszeitpunkt 31,3 Jahre (8,5 bis 67,5 Jahre) (Tab. XXX). In der Gruppe ohne Stammzellinstillation betrug das Alter im Mittel zum Operationszeitpunkt 31,3 Jahre (11,6 bis 67,5 Jahre), in der Gruppe mit Stammzellinstillation 16,2 Jahre (8,5 bis 48,4 Jahre). Die Standardabweichung beim Alter betrug für die Gruppe mit Stammzellinstillation 6,8 Jahre und für die Gruppe ohne Stammzellinstillation 15,9 Jahre (Tab. 4). Dieses lässt sich anhand eines Boxplots gut darstellen (Abb. 10 A). Die Altersverteilung der Kollektive fiel unterschiedlich aus. Die meisten Patienten mit Stammzellinstillation waren zum Zeitpunkt der Anbohrungen unter 20 Jahre alt (Abb. 10 B), während sich das Alter zum Operationszeitpunkt des Kollektivs ohne Stammzellinstillation zwischen 10 und 60 Jahren verteilte (Abb. 10 C), wobei ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen vorlag ($p < 0,001$).

Tabelle 4 Alter: Alter zum Zeitpunkt der Operation mit Mittelwerten in Jahren.

Operationsverfahren	Mittelwert	N	Standard- abweichung
Anbohrung ohne Stammzellen	35,78	123	15,92
Anbohrung mit Stammzellen	16,15	36	6,80
Gesamtes Kollektiv	31,34	159	16,55

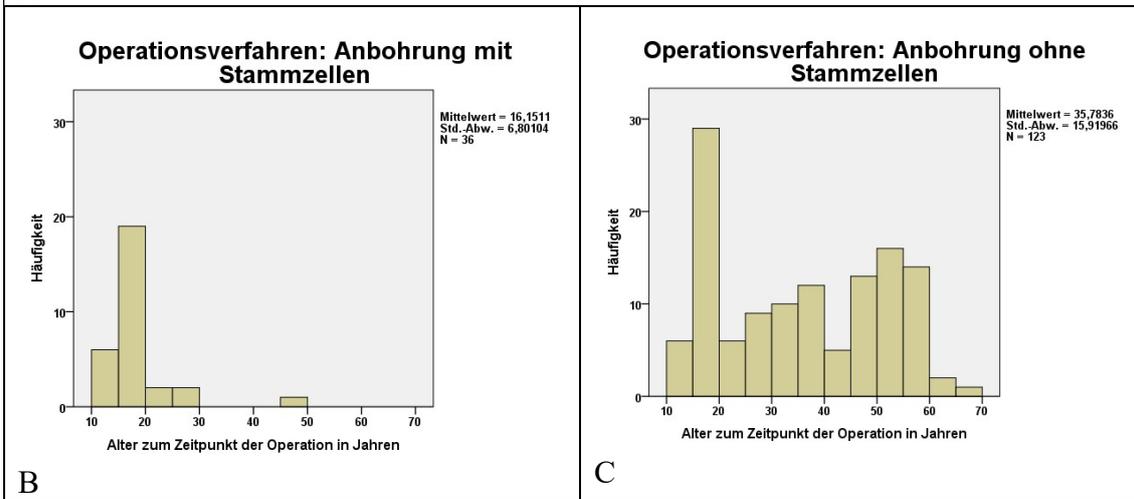
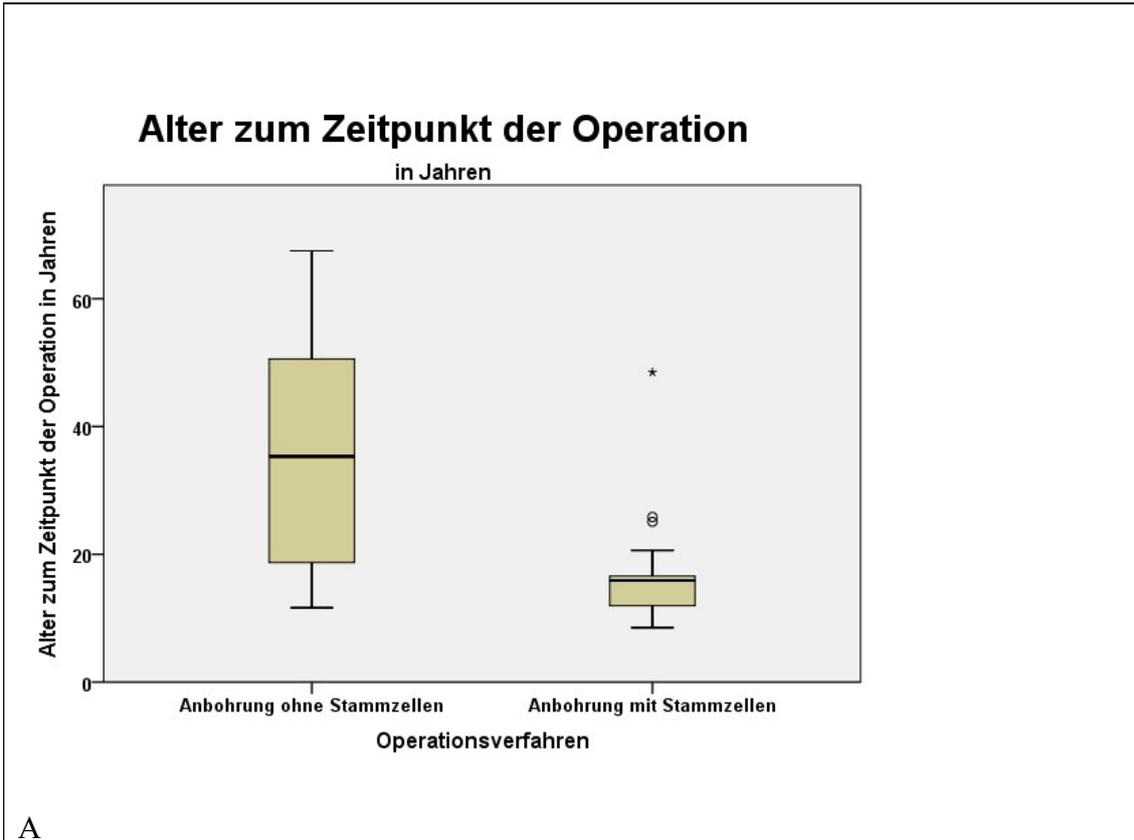


Abbildung 10 Alter zum Zeitpunkt der Operation: Boxplot der Altersverteilung nach Operationsverfahren (A). Altersverteilung innerhalb der Gruppen mit (B) und ohne (C) zusätzliche Stammzellinstillation.

3.1.4. Grunderkrankung

Im Gesamtkollektiv aller Anbohrungen lagen viele verschiedene Grunderkrankungen vor. Die am häufigsten vorliegende Grunderkrankung war eine Leukämie mit insgesamt 45 Fällen, gefolgt von einer idiopathischen Genese ohne bekannte Grunderkrankung in

41 Fällen und der Osteochondrosis dissecans in 19 Fällen (Abb. 11 A). Ein Überblick über die weiteren vorliegenden Grunderkrankungen findet sich in Tabelle 5.

Bei Grunderkrankungen der Anbohrungen mit zusätzlicher Injektion von Stammzellen waren blutbildende Erkrankungen führend, die Leukämie war mit 25 Fällen die häufigste Grunderkrankung, und lag damit in fast 70 % aller Fälle vor. In den restlichen Fällen lagen unterschiedliche Grunderkrankungen vor. Das myelodysplastische Syndrom war in 3 Fällen die Grunderkrankung, und damit am zweithäufigsten (Abb. 11 B).

Bei den Anbohrungen ohne Stammzellen lag in fast einem Drittel aller Fälle keine bekannte Grunderkrankung vor, sodass wir von einer idiopathischen Genese ausgehen. Die häufigsten bekannten Grunderkrankungen waren aber auch hier Leukämien in 20 Fällen und die Osteochondrosis dissecans in 19 Fällen (Abb. 11 C).

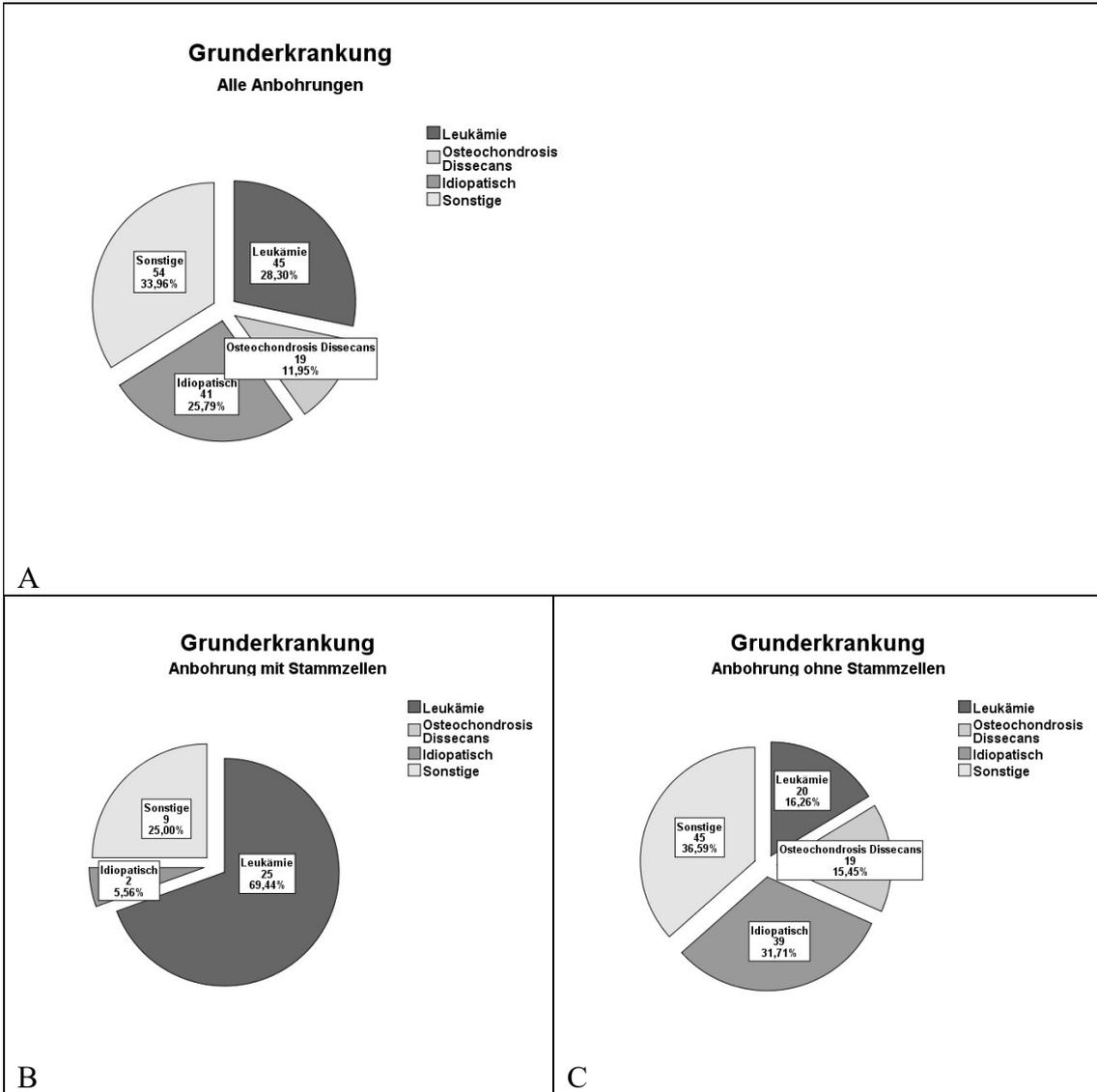


Abbildung 11 Grunderkrankungen: Häufigkeit der Grunderkrankungen aller Anbohrungen (A) sowie in den Gruppen mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

Tabelle 5 Grunderkrankungen: Häufigkeiten der vorliegenden Grunderkrankungen im Gesamtkollektiv.

Diagnose	Häufigkeit	Prozent
Leukämie	45	28,3
Rheumatische Erkrankung	1	0,6
Osteochondrosis dissecans	19	11,9
Idiopathisch	41	25,8
Entzündliche Darmerkrankung	9	5,7
Anämie	5	3,1
Dermatomyositis	3	1,9
(Non)-Hodgkin-Lymphom	4	2,5
Uveitis	1	0,6
Hypophysenvorderlappenadenom	2	1,3
Morbus Ahlbäck	4	2,5
Myelodysplastisches Syndrom	3	1,9
Vaskulitis	2	1,3
Sarkoidose	1	0,6
C2-Abusus	7	4,4
Unklare Arthritis	1	0,6
Lupus Erythematoses	6	3,8
Epidermodysplasia verruciformis	1	0,6
Morbus Still	2	1,3
Psoriasis	2	1,3
Gesamt	159	100

3.2. Operation

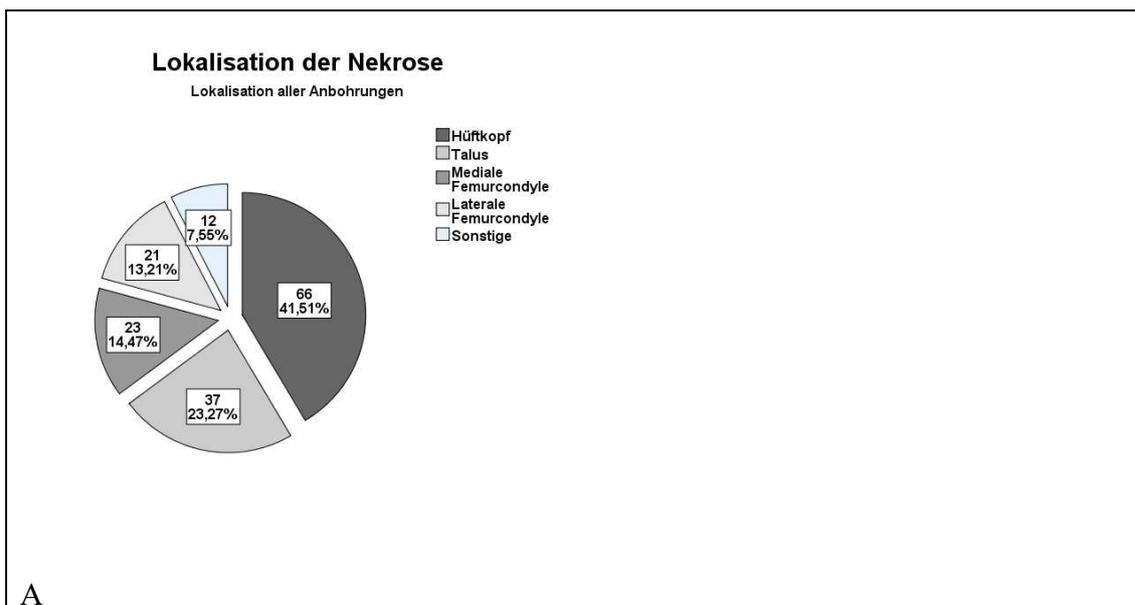
3.2.1. Lokalisation der Knochennekrose

Insgesamt war der Hüftkopf die häufigste Lokalisation einer Knochennekrose. In 66 der 159 Fälle wurde der Hüftkopf angebohrt. Es folgten der Talus (37 Fälle) sowie die mediale Femurcondyle (23 Fälle) und die laterale Femurcondyle (21 Fälle). Damit fanden

mit 4 2% die meisten der Anbohrungen an einem Hüftkopf statt. Etwa ein Viertel der Anbohrungen erfolgten am Talus (23 %) und an den Femurcondylen (28 %) (Abb. 12 A). Die verblieben Anbohrungen erfolgten an anderen Lokalisationen des Skeletts, unter anderem am Tibiakopf oder am Calcaneus (Tab. 6).

Im Kollektiv der Anbohrungen mit Stammzellen zeigte sich die laterale Femurcondylen als häufigste Lokalisation (10 Fälle), gefolgt vom Hüftkopf (9 Fälle) und dem Talus (6 Fälle). Es erfolgten ein Viertel der Anbohrungen (25 %) am Hüftkopf, 42 % der Anbohrungen an den Femurcondylen und 17 % der Anbohrungen am Talus. Die verbleiben Fälle verteilten sich auf den radialen Humeruscondylus, den Tibiakopf, den Calcaneus und das Os Cuboideum (Abb. 12 B).

Im Kollektiv der Anbohrungen ohne Stammzellen zeigte sich wiederum der Hüftkopf als häufigste Lokalisation (57 Fälle), gefolgt vom Talus (31 Fälle) und dem medialen Femurcondylus (18 Fälle). Damit fand mit 46 % fast die Hälfte der Anbohrungen an einem Hüftkopf statt. Jeweils ein Viertel (25 %) der Anbohrungen erfolgten am Talus oder an den Femurcondylen. Die verblieben Anbohrungen erfolgten an der distalen Tibia, am Tibiakopf, dem Os Cuneiforme oder am Humeruskopf (Abb. 12 C). Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Stammzellinstillation mit einem p-Wert von 0,002.



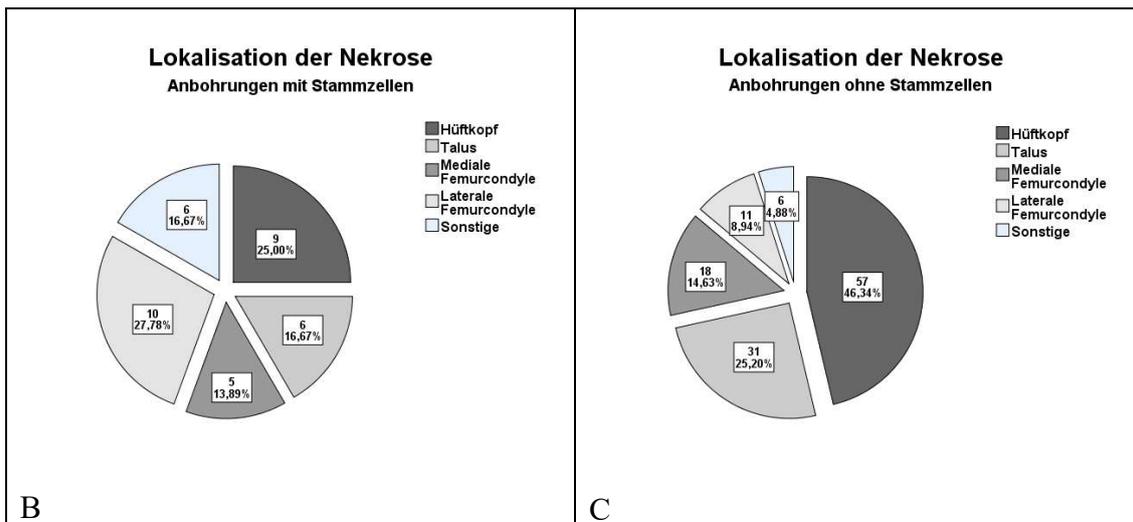


Abbildung 12 Lokalisation der Nekrose: Lokalisation der aseptischen Knochennekrose bei allen Anbohrungen (A) sowie die Lokalisation der aseptischen Knochennekrose in den Gruppen mit (B) und ohne (C) zusätzliche Stammzellinstillation.

Tabelle 6 Lokalisation der Knochennekrosen: Lokalisation aller angebohrten Knochennekrosen.

Lokalisation der Nekrose	Häufigkeit	Prozent
Hüftkopf	66	41,5
Talus	37	23,3
Mediale Femurcondyle	23	14,5
Laterale Femurcondyle	21	13,2
Distale Tibia	2	1,3
Radialer Humeruscondylus	1	0,6
Os Cuneiforme	1	0,6
Tibiakopf	4	2,5
Humeruskopf	1	0,6
Calcaneus	2	1,3
Os Cuboideum	1	0,6
Gesamt	159	100,0

3.2.2. Seite der Operation

Von den insgesamt 159 Anbohrungen fanden 81 auf der linken und 78 auf der rechten Körperseite statt, also 51 % zu 49 % (Abb. 13 A). Beim Betrachten der einzelnen Kollektive zeigen sich ähnliche Werte. Bei den Anbohrungen ohne Stammzellen fanden 62 auf der linken und 61 auf der rechten Körperseite statt. Auch hier zeigte sich also nur ein minimaler Unterschied innerhalb des Kollektivs (Abb. 13 B). Bei den Anbohrungen mit Stammzellen fanden 19 auf der linken und 17 auf der rechten Körperseite statt (Abb. 13 C). Auch hier war die linke Seite minimal häufiger als die rechte Seite mit 53 % zu 47 %. Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem p-Wert von 0,802.

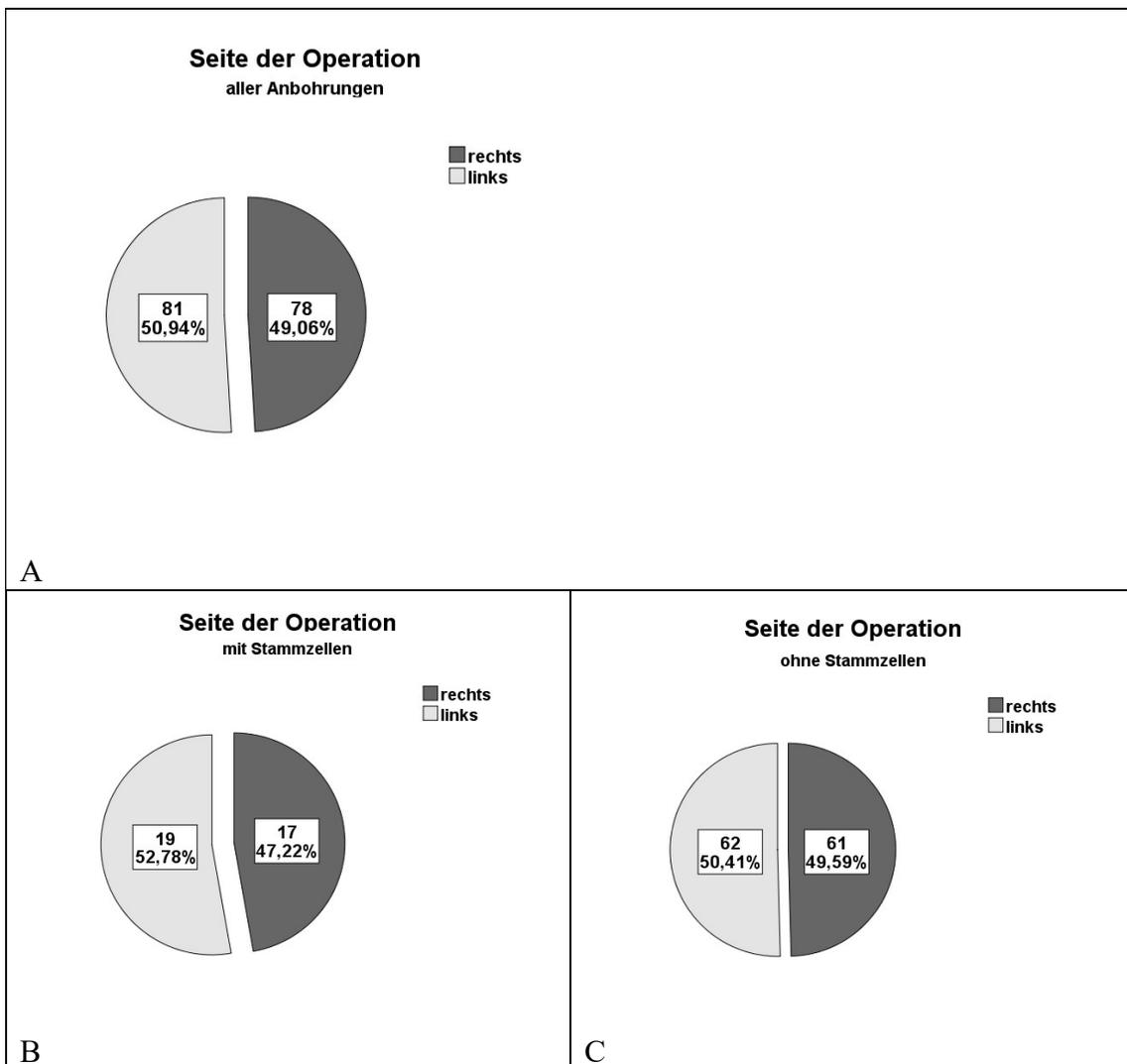
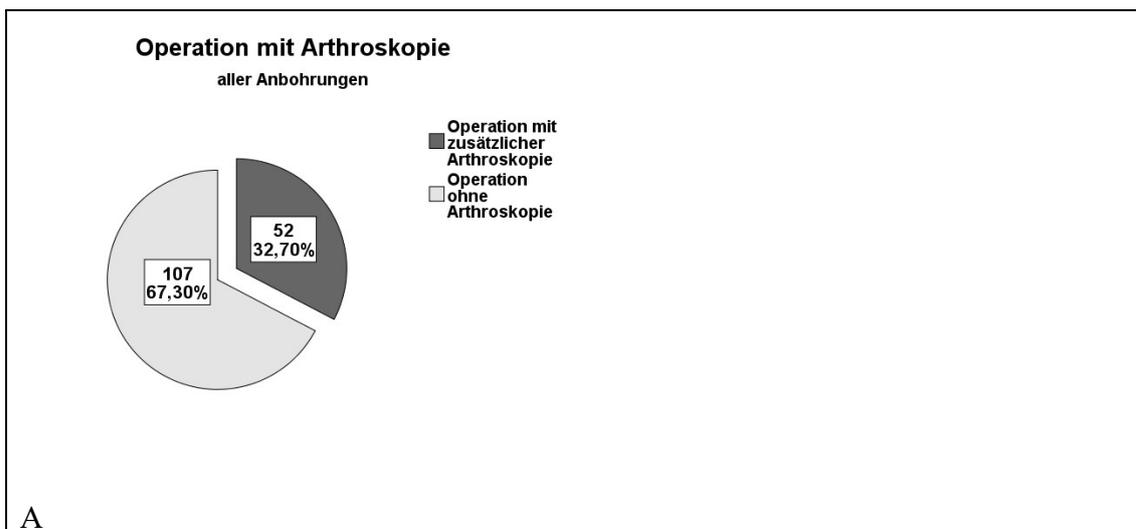


Abbildung 13 Körperseite der Operation: Körperseite der Anbohrung im Gesamtkollektiv (A) sowie die Körperseite in den Gruppen mit (B) und ohne (C) zusätzliche Stammzellinstillation.

3.2.3. Anbohrung mit Arthroskopie des Gelenks

Im Rahmen aller 159 Anbohrungen wurde in insgesamt 52 Fällen zusätzlich eine Arthroskopie des Gelenkes durchgeführt. Damit wurde bei etwa einem Drittel der Eingriffe zusätzlich arthroskopiert (Abb. 14 A). Hierbei ist aber folgende besondere Verteilung auf die Untergruppen mit und ohne Stammzellinstillation zu beachten: Bei den Anbohrungen mit Stammzellen wurde nur in 3 von 36 Fällen eine zusätzliche Arthroskopie durchgeführt, also nur in 8 % aller Anbohrungen (Abb. 14 B). Bei den Anbohrungen ohne Stammzellen wurde in 49 von 123 Fällen eine zusätzliche Arthroskopie durchgeführt. Damit wurde in 40 % der Anbohrungen gleichzeitig das betroffene Gelenk arthroskopiert (Abb. 14 C). Die Knorpelschicht zeigte sich bei allen arthroskopierten Gelenken intakt und nicht eingebrochen und bestätigte somit die korrekte OP-Indikation.



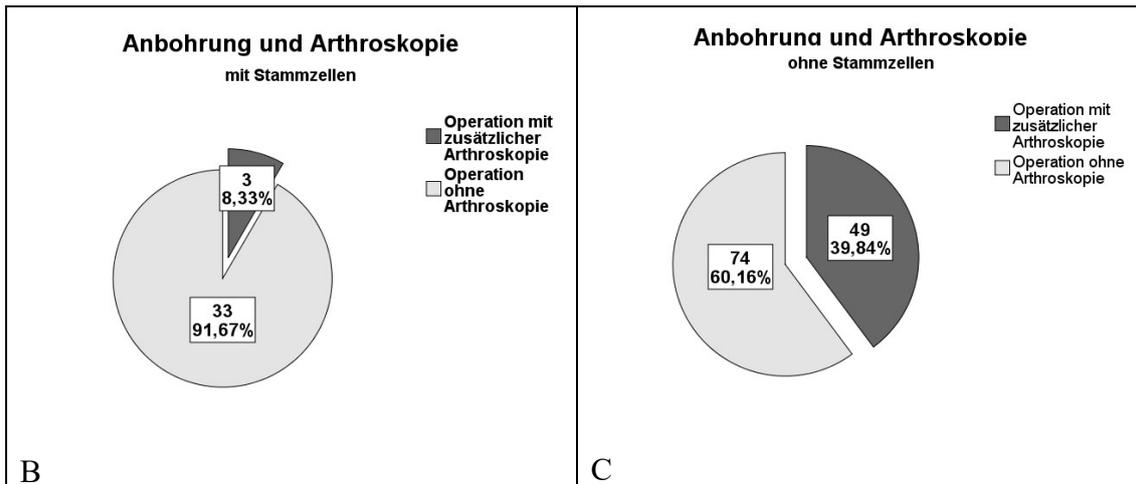


Abbildung 14 Anbohrung mit Arthroskopie: Häufigkeit der Durchführung einer zusätzlichen Arthroskopie bei Gesamtzahl aller Eingriffe (A) sowie in den Gruppen mit (B) und ohne (C) zusätzliche Stammzellinstillation.

3.2.4. Belastung

Präoperativ belasteten insgesamt 96 % aller Patienten die betroffene Extremität voll. Bei den Patienten mit Stammzellinstillation waren es alle Patienten (Abb. 15 A). Die postoperative Belastung wurde vom Operateur festgelegt. Mit 79 % durfte der größte Teil der Patienten nach Anbohrung nur mit 10 kg Teilbelastung mobilisiert werden (Abb. 15 B). Im Rahmen der 6 Wochen zeigte sich gemäß den Vorgaben des Operateurs keine Änderung (Abb. 15 B). Im Vergleich zur präoperativen Situation zeigte sich 3 Monate postoperativ keine wesentliche Veränderung der Belastung im Kollektiv der Patienten ohne Stammzelltherapie, 96 % bzw. 95 % der Patienten belasteten ihre Extremität vor der Anbohrung und nach 3 Monaten voll. Im Kollektiv der Patienten mit Anbohrung und Stammzellentherapie zeigte sich ein schmerzbedingter Rückgang der Belastung von 100 % auf 71 % der Patienten (Abb. 15 D).

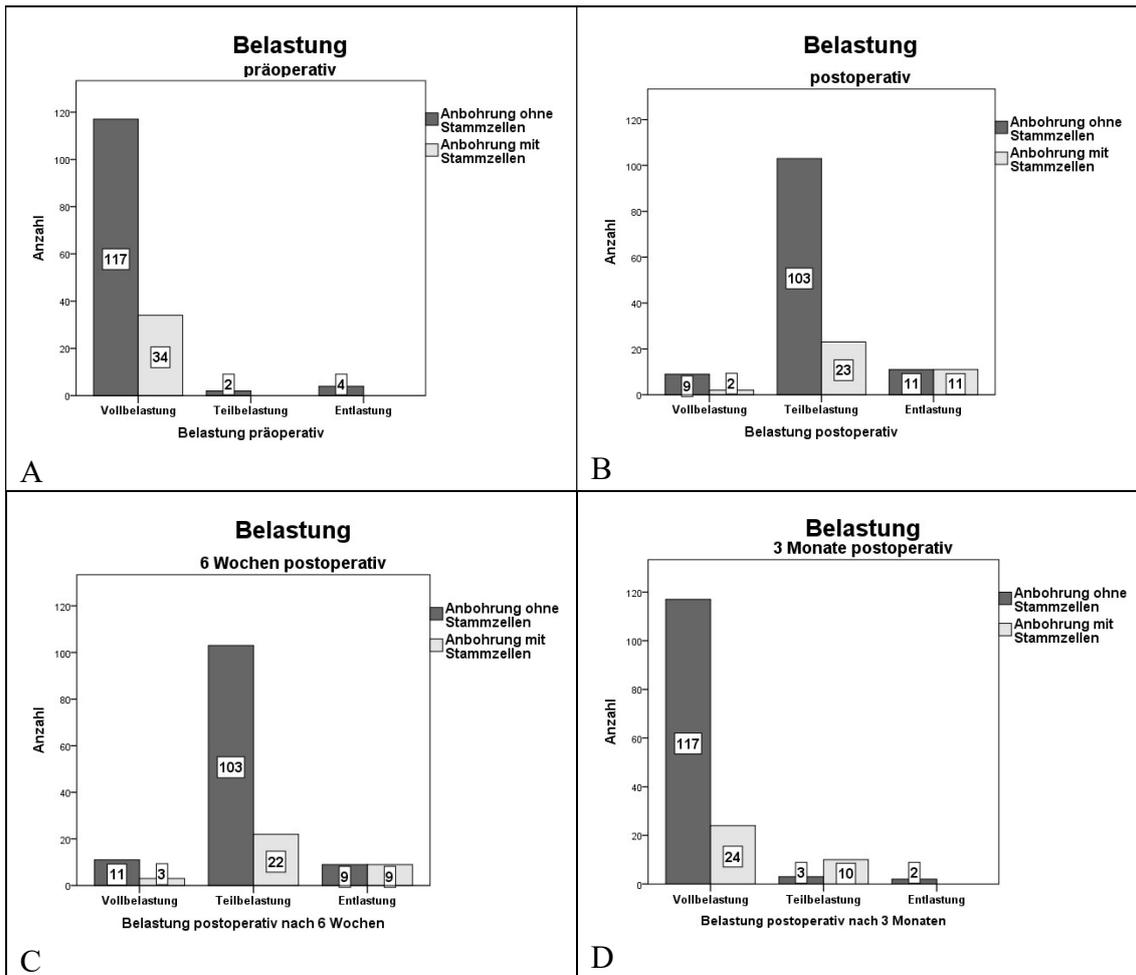


Abbildung 15 Belastung der operierten Extremität: Belastung der operierten Extremität der Patienten getrennt nach Anbohrung mit und ohne Stammzellen zum Zeitpunkt vor der Operation (A), direkt postoperativ (B), nach 6 Wochen postoperativ (C) und nach 3 Monaten postoperativ (D.)

3.3. Schmerzen und Analgetika

3.3.1. Schmerzen

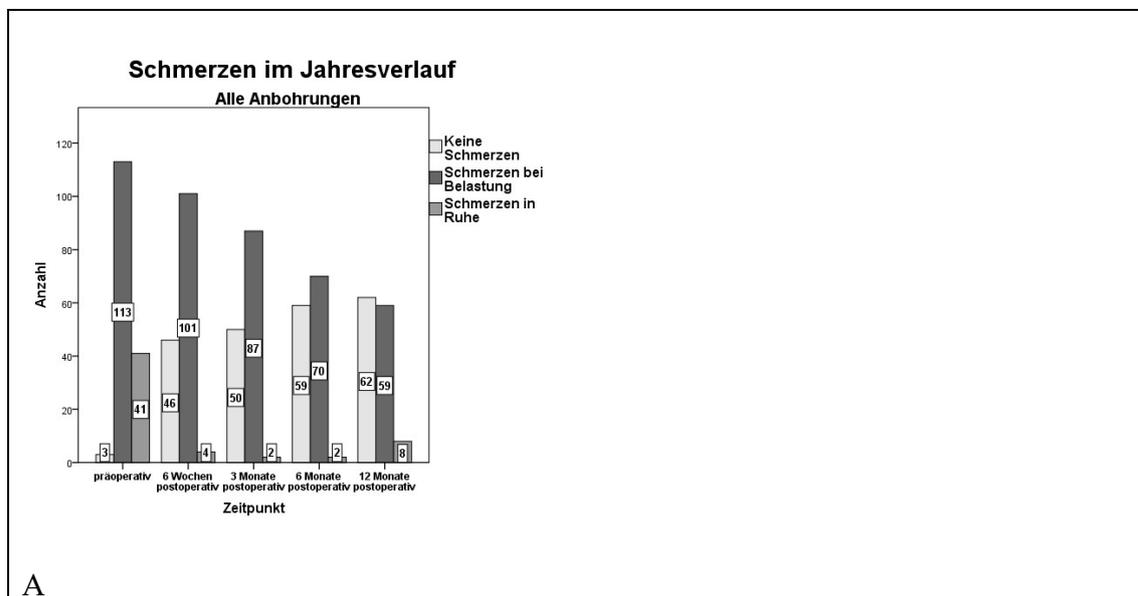
Präoperativ zeigten sich insgesamt nur 2 % aller Patienten komplett schmerzfrei. Hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den Patienten mit belastungsabhängigen Schmerzen gaben 68 % aller Patienten ohne Stammzelltherapie solche Beschwerden an, bei den Patienten mit Stammzellinstillation waren es 85 %. Dafür klagten 30 % der Patienten ohne Stammzellinstillation über Ruheschmerzen, im Gegensatz zu 12 % der Patienten mit späterer Stammzellinstillation (Abb. 16 A-C).

Insgesamt zeigte sich ein deutlicher Schmerzurückgang innerhalb eines Jahres postoperativ. Im Gesamtkollektiv konnte der Anteil der beschwerdefreien Patienten von

präoperativ 2 % auf 48 % nach 12 Monaten gesteigert werden. Der Anteil der Patienten mit belastungsabhängigen Beschwerden sank innerhalb des ersten postoperativen Jahres von 72 % auf 46 %. Auch der Anteil der Patienten mit Ruheschmerzen sank von 26 % auf 6 % (Abb. 16 A).

In den beiden Gruppen separat betrachtet zeigte sich eine ähnliche Entwicklung. Bei den Patienten mit Stammzellinstillation klagten ein Jahr postoperativ noch 59 % über belastungsabhängige Beschwerden, im Vergleich zu 85 % präoperativ. 41 % (präoperativ 3 %) der Patienten mit Stammzellinstillation berichteten ein Jahr nach der Operation, beschwerdefrei zu sein. Nach 12 Monaten klagte weiterhin kein Patient aus der Gruppe mit Stammzellinstillation über Ruheschmerzen (Abb. 16 B).

Bei den Patienten ohne Stammzellinstillation klagten ein Jahr postoperativ nur noch 41 % über belastungsabhängige Beschwerden, im Vergleich zu 68 % präoperativ. 51 % (präoperativ 2 %) der Patienten berichteten, ein Jahr nach der Operation beschwerdefrei zu sein. Nach 12 Monaten klagten noch 8 % über Ruheschmerzen, präoperativ waren es noch 30 % gewesen (Abb. 16 C).



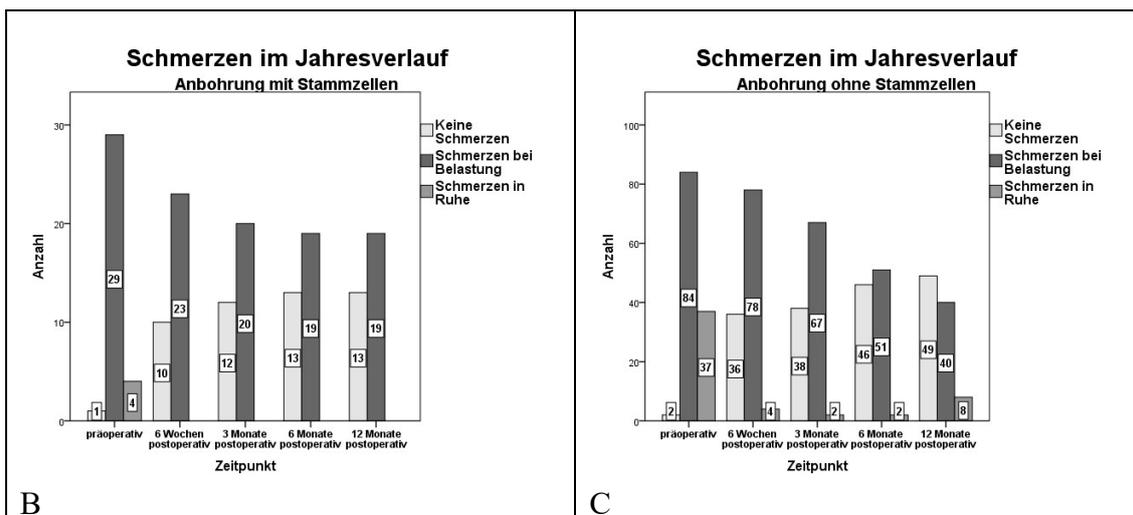


Abbildung 16 Jahresverlauf der Schmerzen: Jahresverlauf der Schmerzangaben aller Anbohrungen (A) sowie in den Gruppen mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

3.3.2. Analgetikaeinnahme

Präoperativ nahmen 60 % aller Patienten NSAR oder ein anderes peripher ansetzendes Präparat ein. Bei den Patienten mit einer alleinigen Anbohrung ohne Stammzellinstillation konsumierten mit 66 % zwei Drittel der Patienten ein NSAR oder ähnliches Analgetikum, bei den Patienten mit Stammzellinstillation waren es nur 42 %. Im Kollektiv mit Anbohrungen und Stammzellinstillation nahmen etwas mehr als die Hälfte keine Analgetika ein, bei den Patienten ohne Stammzellinstillation war es nur rund ein Viertel (Abb. 17 A-C).

In den ersten Tagen postoperativ nahmen fast 90 % aller angebohrten Patienten NSAR oder ein ähnliches Medikament ein. Hier zeigte sich bei den Patienten mit einer Anbohrung mit und ohne Stammzellen kein wesentlicher Unterschied, es konsumierten 88 % bzw. 90 % der Fälle ein NSAR oder ähnliches Analgetikum. (Abb. 17 B-C).

Im Verlauf des ersten Jahres nach der Operation sank der Anteil der Patienten, welche NSAR konsumierten, von 61 % auf 47 %. Auch der Anteil der Patienten mit Opioid Einnahme sank von 7 % auf 2 %. Zeitgleich stieg der Anteil der Patienten ohne regelmäßige Schmerzmitteleinnahme von 32 % auf 51 % (Abb. 17 A).

Bei den Patienten mit einer Anbohrung ohne Stammzellinstillation sank der Anteil der NSAR Konsumenten von 66 % auf 48 % (Abb. 17 B). Bei der Gruppe mit Stammzellinstillation zeigte sich keine Veränderung, mit weiterhin 17 Patienten, die regelmäßig NSAR konsumierten.

Auch der Anteil der Patienten mit Stammzellinstillation ohne Analgetikakonsum blieb im Verlauf des ersten Jahres postoperativ unverändert. Hier betrug der Anteil vor der Operation und ein Jahr postoperativ jeweils 55% (Abb. 17 C).

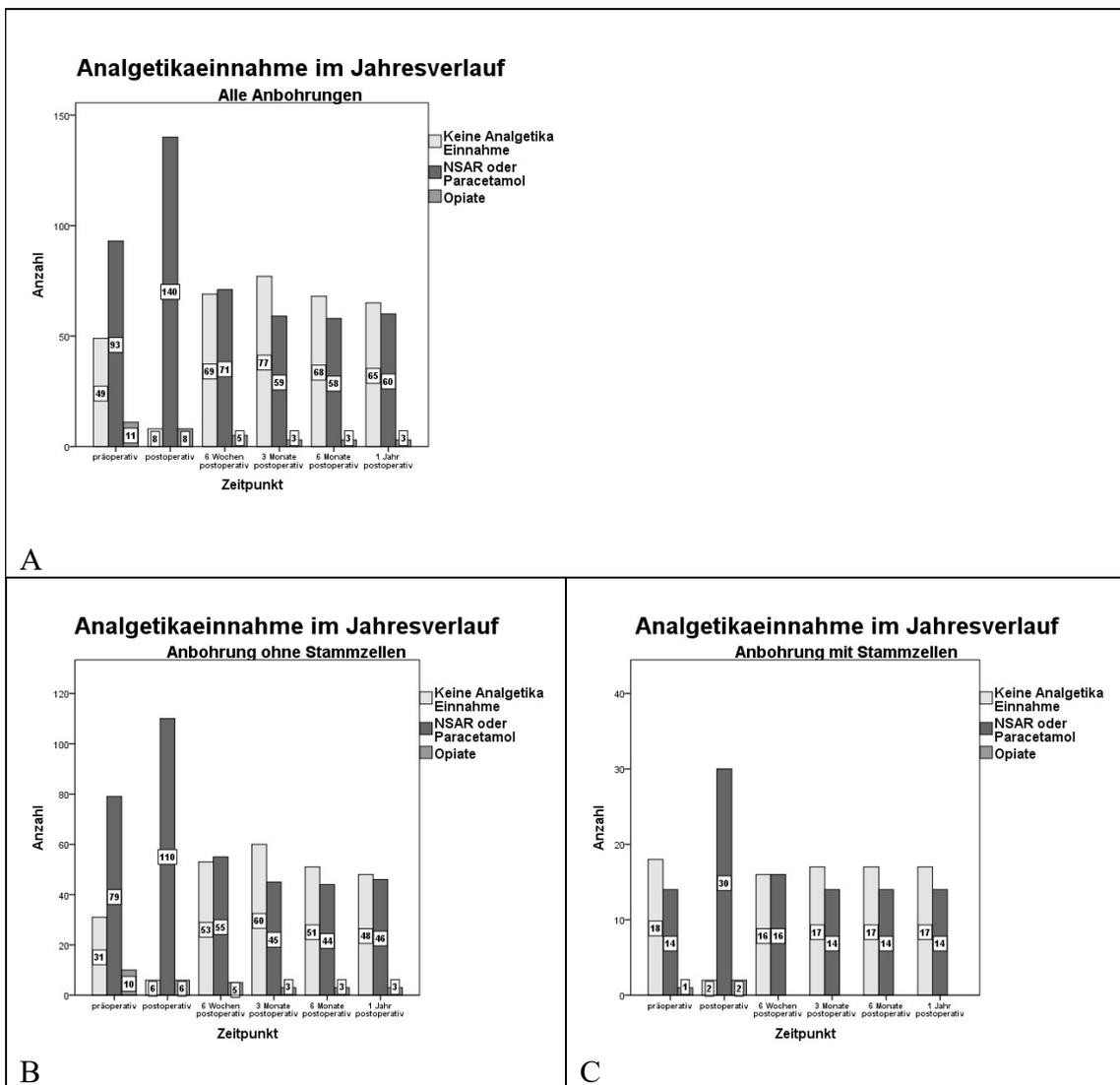


Abbildung 17 Jahresverlauf der Analgetikaeinnahme: Jahresverlauf der Analgetikaeinnahme aller Anbohrungen (A) sowie in den Gruppen mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

3.4. Cortisoneinnahme

Bei 158 von 159 Patienten der Studie konnte anhand der vorliegenden Daten die präoperative Cortison Einnahme dokumentiert werden. Bei hochdosierten Einnahmen handelte es sich um Dexamethason im Rahmen der Therapie der Grunderkrankung. Das Präparat der Cortisondauertherapie war fast ausschließlich Prednisolon.

Präoperativ hatte mit 46 % rund die Hälfte aller Patienten zu keiner Zeit ein Cortisonpräparat eingenommen. 35 % der Patienten hatten in der Vergangenheit eine hochdosierte Therapie mit Corticosteroiden erhalten. 18 % nahmen aktuell noch täglich Cortison in unterschiedlicher Dosierung ein. Im Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Stammzellinstillation zeigten sich deutliche Unterschiede: In der Gruppe mit Stammzellinstillation hatten 77 % in der Vergangenheit eine Therapie mit hochdosierten Corticosteroiden erhalten, in der Gruppe ohne Stammzellinstillation waren es nur 24%. Ohne aktuelle oder vergangene Cortison Einnahme waren in der Gruppe mit Stammzellinstillation nur 14 %, in der Gruppe ohne Stammzellinstillation waren es 55,3% (Abb. 18 A).

Die peri- und postoperative Cortison Einnahme konnte bei 157 von 159 Verläufen aus den Akten dokumentiert werden. Peri- und postoperativ nahm nur ein Patient aus der Gruppe mit Stammzellinstillation Cortison ein, und das in einer sehr geringen Dosis von unter 5 mg pro Tag. Die anderen Patienten aus dieser Gruppe nahmen keine Cortisonpräparate zum Operationszeitpunkt. In der Gruppe ohne Stammzellinstillation nahmen 80% perioperativ kein Cortison ein, während 20 % täglich Corticosteroide konsumierten (Abb. 18 B). Im postoperativen Verlauf änderte sich nichts an der Cortison Einnahme in beiden Gruppen (Abb. 18 C).

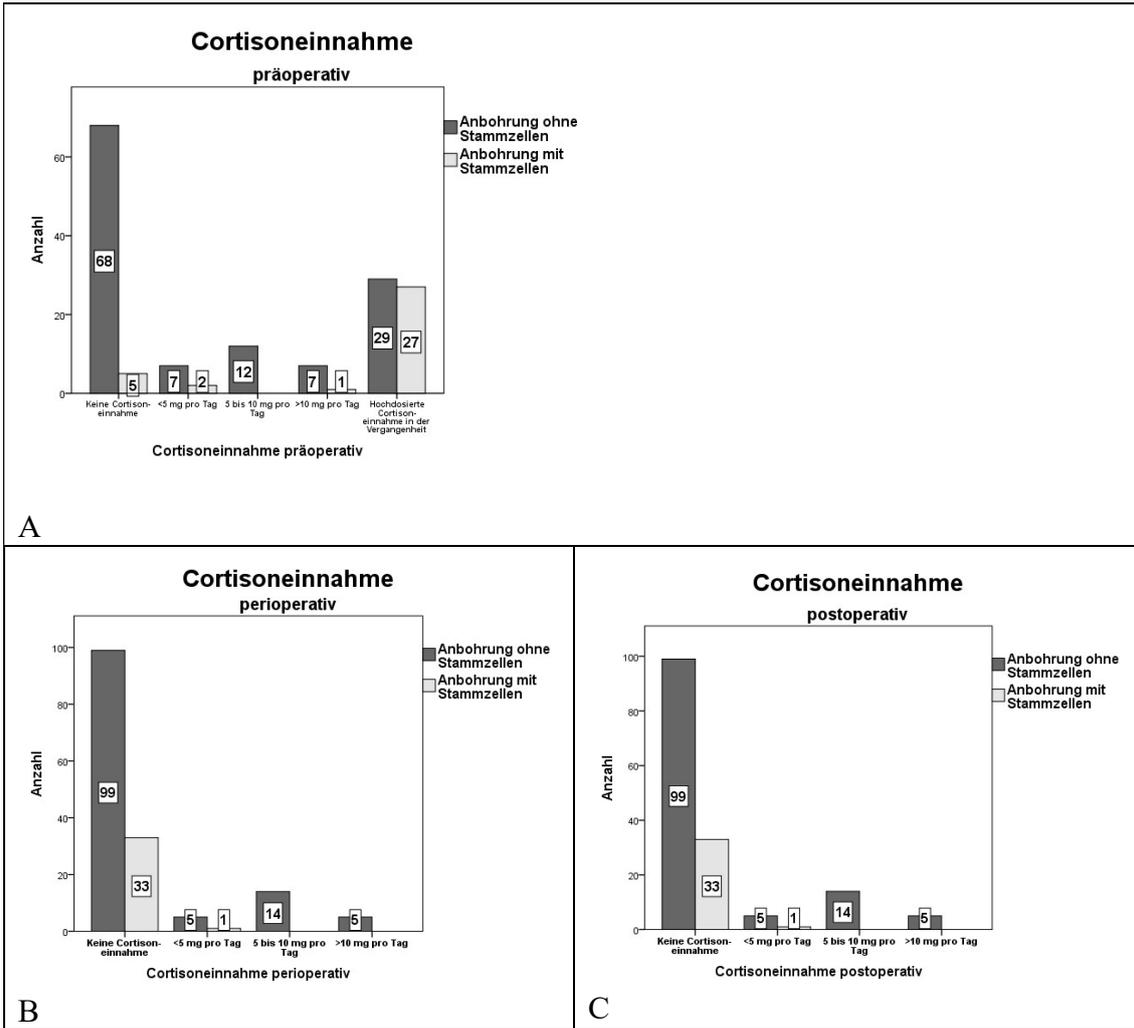


Abbildung 18 Cortisoneinnahme: Cortisoneinnahme aller Anbohrungen präoperativ (A) sowie perioperativ (B) und postoperativ (C) in beiden Gruppen.

3.5. Größenänderungen der Nekrose

Die Größe der aseptischen Knochennekrose wurde präoperativ in der soweit vorliegenden Bildgebung jeweils zweidimensional vermessen, in der Röntgenbildgebung jeweils in 2 Ebenen sowie in der MRT-Bildgebung in den drei üblichen Ebenen axial, coronar und sagittal. Im weiteren Verlauf wurden die aseptischen Knochennekrosen bei entsprechend vorliegender Bildgebung nach 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren und nach 5 Jahren erneut vermessen und die Veränderung der Größe in Relation zur präoperativ vermessenden Größe gestellt.

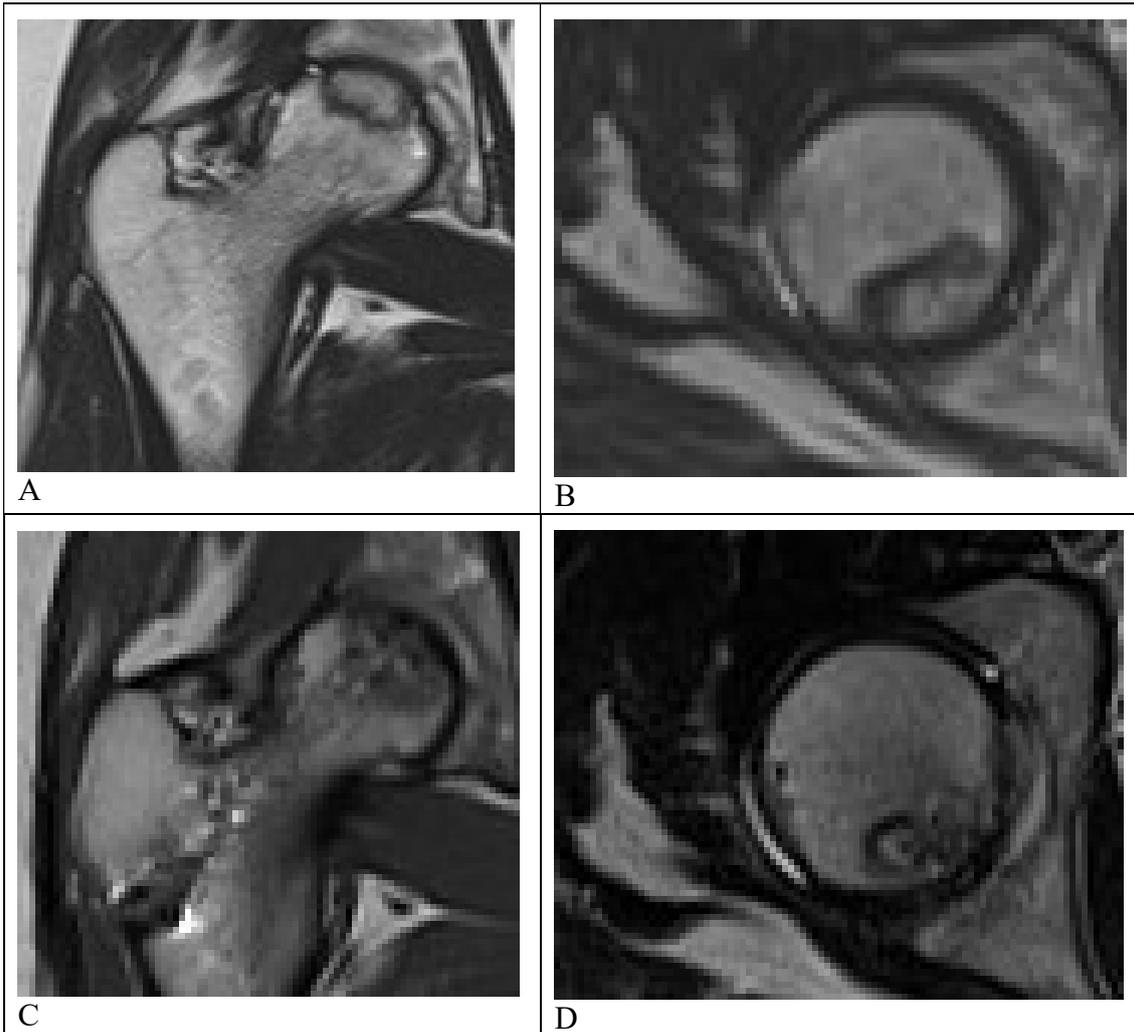


Abbildung 19 Veränderung der Knochennekrose im postoperativen Verlauf: MRT-Aufnahmen in der T1-Wichtung der rechten Hüfte eines Studienpatienten präoperativ in den Ebenen coronar (A) und axial (B) sowie nach Anbohrung des Knochennekrose im Hüftkopf 6 Monate postoperativ in den Ebenen coronar (C) und axial (D).

Die präoperativ vorliegende Größe der aseptischen Knochennekrosen wurde mit der Größe 1 (100 %) festgelegt. Die Größenveränderung im Rahmen der Verlaufskontrollen wurde in prozentualer Größenveränderung zur Ausgangsgröße berechnet. Die Bildgebung lag zu jedem Zeitpunkt nur einem Teil der Fälle vor (Tab. 7).

Tabelle 7 Vorliegende Bildgebung zu den Untersuchungszeitpunkten: Vorliegende Röntgen- und MRT-Bildgebung zu den Untersuchungszeitpunkten für alle Anbohrungen (159 Fälle) sowie für die Anbohrungen mit (36) und ohne (123 Fälle) Stammzellinstillation.

	Zeitpunkt der Bildgebung							
		Präoperativ	6 Wochen postop.	3 Monate postop.	6 Monate postop.	1 Jahr postop.	2 Jahre postop.	5 Jahre postop.
Art der Bildgebung und Kollektiv	Röntgen alle	147	112	60	40	24	19	10
	Röntgen mit SZI	32	19	9	7	2	4	4
	Röntgen ohne SZI	115	93	51	33	22	15	6
	MRT alle	98	11	10	21	20	9	5
	MRT mit SZI	25	6	2	4	11	3	3
	MRT ohne SZI	73	5	8	17	9	6	2

3.5.1. Größenänderungen der aseptischen Knochennekrose in der Röntgenbildgebung

Aus allen vorhandenen Werten zu jedem Zeitpunkt wurde die Größe als Produkt aus Länge und Breite errechnet und mit dem Ausgangswert präoperativ verglichen sowie die Veränderung in Prozent angegeben. Im Vergleich der Größe der aKN 6 Wochen postoperativ mit der präoperativ vorliegenden Größe zeigte sich keine relevante Veränderung: Nach 6 Wochen zeigten sich die Knochennekrosen 2,3 % kleiner als präoperativ. 6 Wochen postoperativ lagen dabei in 70 % aller Anbohrungen Röntgenbilder vor. Auch nach drei Monaten postoperativ zeigten sich die Knochennekrosen annähernd konstant mit einer durchschnittlichen Vergrößerung der Nekrose von 3,5 % im Vergleich zu präoperativ. Hier lag nur noch in 38 % aller Fälle

eine Röntgenbildgebung vor. Ein halbes Jahr nach der Anbohrung aller Knochennekrosen zeigte sich im Durchschnitt eine Größenzunahme um 13,5 %. Die Röntgenbildgebung lag 6 Monate nach der Anbohrung nur bei einem Viertel aller Anbohrungen vor. Ein Jahr postoperativ zeigte sich die aKN im Mittelwert mit nur noch einer Größe von 82,5 % der Ausgangsgröße vor der Anbohrung und damit zeigte sich erstmals eine deutliche Größenreduktion. Allerdings lagen in nur 15 % aller Anbohrungen Röntgenbilder ein Jahr postoperativ vor. Nach 2 Jahren zeigte sich sogar eine Größenreduktion auf nur 70 der Ausgangsgröße der Nekrose, bei allerdings nur noch in 12 % der Fälle vorliegender Röntgenbildgebung. 5 Jahre postoperativ zeigte sich wieder eine deutliche Größenzunahme im zeitlichen Verlauf auf 125 % der ursprünglichen präoperativen Größe. Hier lag nur bei 6 % aller Patienten eine Bildgebung 5 Jahre postoperativ vor (Abb. 20 A).

Im Vergleich beider Gruppen, mit und ohne Stammzellinstillation zeigten sich leichte Unterschiede. In der Gruppe mit Stammzellinstillation zeigte sich 6 Wochen postoperativ eine Größenreduktion um 13,5 % aber 3 Monate postoperativ wieder eine Größenzunahme auf 112,5 % der Ausgangsgröße. Hier lagen in 53 % bzw. 25 % der 36 Fälle Röntgenbilder vor. 6 Monate postoperativ nahm die Größe der aKN auf 134 % des Ausgangswerts zu bei einer Röntgenbildquote von 19 %. Nach einem Jahr zeigte sich die Größe der Nekrose deutlich abnehmend auf 94,5 % des Ausgangswerts. Allerdings lag hier nur in 2 der 36 Fälle eine Röntgenbildgebung vor. Zwei Jahre bzw. fünf Jahre postoperativ zeigte sich die Größe der Nekrose nach einer Anbohrung mit Stammzellinstillation wieder zunehmend auf 114 % bzw. 169 % der präoperativen Ausgangsgröße. Hier lagen jeweils in 11 % aller Fälle Röntgenbilder vor (Abb. 20 B).

In der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigte sich 6 Wochen postoperativ keine wesentliche Veränderung mit einer Größenreduktion um 0,3 %. Es lagen bei 75 % der Anbohrungen ohne Stammzellen Röntgenbilder 6 Wochen postoperativ vor. Auch 3 Monate postoperativ zeigte sich keine relevante Veränderung mit einer Größe mit einer durchschnittlichen Größe von 101,7 % des Ausgangswerts. Hier lagen in 41 % der 123 Fälle Röntgenbilder vor. 6 Monate postoperativ nahm die Größe der aKN etwas auf 109,5 % des Ausgangswerts zu bei einer Röntgenbildquote von 27 %. Ein Jahr zeigte sich die Größe der Nekrose deutlich abnehmend auf 80,5 % des Ausgangswerts. Hier lag in 18 %

der Fälle eine Röntgenbildgebung vor. Zwei Jahre postoperativ zeigte sich die Größe der Nekrose nach einer Anbohrung ohne Stammzellinstillation weiter abnehmend auf 62 % der präoperativen Ausgangsgröße. Hier lagen jeweils in 12 % aller Fälle Röntgenbilder vor. 5 Jahre postoperativ zeigte sich die Größe wieder zunehmend auf 89 % der ursprünglichen präoperativen Größe. Hier lagen nur in 6 der 123 Fälle Röntgenbilder vor (Abb. 20 B).

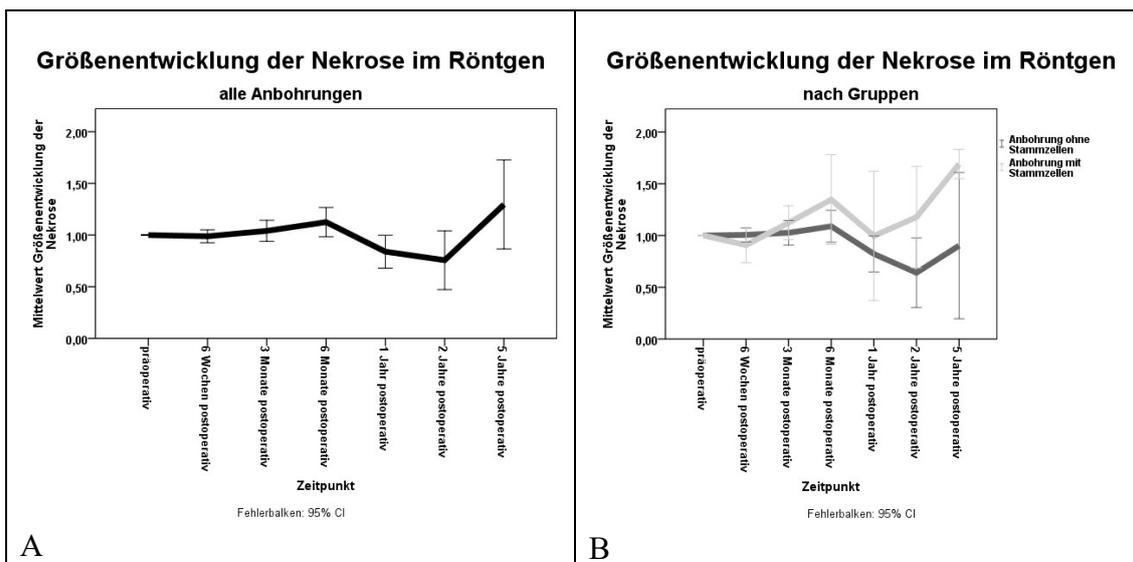


Abbildung 20 Größenentwicklung der Nekrose im Röntgen: Größenentwicklung der Nekrose in der Röntgenbildgebung im zeitlichen Verlauf aller Anbohrungen (A) und nach Gruppen (B).

3.5.2. Größenänderungen der aseptischen Knochennekrose in der MRT-Bildgebung

Aus allen vorhandenen Werten zu jedem Zeitpunkt wurde der Mittelwert errechnet und mit dem Ausgangsmittelwert präoperativ verglichen (Abb. 21). Im Vergleich der Größe der aKN 6 Wochen postoperativ mit der präoperativ vorliegenden Größe zeigte sich keine wesentliche Veränderung. Nach 6 Wochen zeigten sich die Knochennekrosen etwa 4 % kleiner als präoperativ. 6 Wochen postoperativ lagen in 7 % aller Anbohrungen MRT-Bilder vor. Nach 3 Monaten postoperativ zeigten sich die Knochennekrosen weiterhin leicht größenregredient mit einer durchschnittlichen Verkleinerung der Nekrose von 9 % im Vergleich zu präoperativ. Hier lag in 8 % aller Fälle eine MRT-Bildgebung vor. Ein halbes Jahr nach der Anbohrung aller Knochennekrosen zeigte sich im Durchschnitt eine Größenzunahme um 6 %. Die MRT-Bildgebung lag 6 Monate nach der Anbohrung bei einem Sechstel aller Anbohrungen vor. Ein Jahr postoperativ zeigte sich die Größe der

aKN im Mittelwert weiter zunehmend mit 121 % der Ausgangsgröße vor der Anbohrung. Es lagen bei 15 % aller Anbohrungen MRT-Bilder ein Jahr postoperativ vor. Nach 2 Jahren zeigte sich die aKN weiter diskret zunehmend auf 123 % des Ausgangswertes, bei allerdings nur noch in 6 % der Fälle vorliegender MRT-Bildgebung. 5 Jahre postoperativ zeigte sich eine weitere Größenzunahme im zeitlichen Verlauf auf 138 % der ursprünglichen präoperativen Größe. Hier lag allerdings nur bei 5 der 159 Patienten eine MRT-Bildgebung vor (Abb. 22 A).

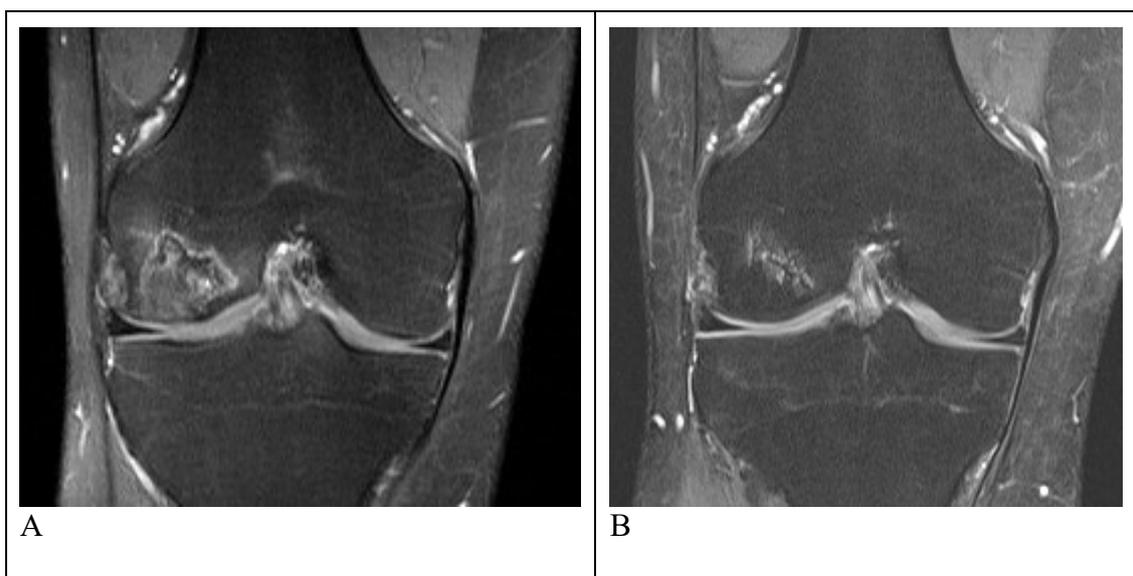


Abbildung 21 Veränderung der Knochennekrose im postoperativen Verlauf; MRT-Aufnahmen in der T1-Tse-Wichtung des rechten Kniegelenks eines Studienpatienten mit einer Knochennekrose im lateralen Femurcondylus präoperativ in der Ebene coronar (A) sowie nach Anbohrung des Knochennekrose 5 Jahre postoperativ in den Ebene coronar (B).

Der Vergleich beider Gruppen, mit und ohne Stammzellen, zeigte leichte Unterschiede. In der Gruppe mit Stammzellinstillation zeigte sich 6 Wochen postoperativ eine Größenreduktion um 9 % der Ausgangsgröße. 3 Monate postoperativ blieb die Größe nahezu unverändert bei 92 % der Ausgangsgröße. Hier lagen in 17 % bzw. 6 % der 36 Fälle MRT-Bilder vor. 6 Monate postoperativ nahm die Größe der aKN weiter auf 86 % des Ausgangswerts ab, bei einer MRT-Bildquote von 22 %. Nach einem Jahr zeigte sich die Größe der Nekrose erstmals deutlich zunehmend mit 126 % des Ausgangswerts. Hier lag nur in 15 der 36 Fälle eine MRT-Bildgebung vor. 2 Jahre bzw. 5 Jahre postoperativ zeigte sich die Größe der Nekrose nach einer Anbohrung mit Stammzellinstillation weiter

zunehmend auf 138 % bzw. 153 % der präoperativen Ausgangsgröße. Hier lagen jeweils in 8 % aller Fälle MRT-Bilder vor (Abb. 22 B).

In der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigte sich 6 Wochen postoperativ keine eindeutige Veränderung der Größe. Es lagen bei 5 der 123 der Anbohrungen ohne Stammzellen MRT-Bilder 6 Wochen postoperativ vor. 3 Monate postoperativ zeigte sich eine leichte Größenreduktion um 10 % im Vergleich zum Ausgangswert. Hier lagen in 9 % der 123 Fälle MRT-Bilder vor. 6 Monate postoperativ nahm die Größe der aKN auf 112 % des Ausgangswerts zu bei einer MRT-Bildquote von 15 %. Ein Jahr postoperativ zeigte sich die Größe der Nekrose weiter zunehmend auf 116 % des Ausgangswerts. Hier lag in 7 % der Fälle eine MRT-Bildgebung vor. Zwei Jahre postoperativ zeigte sich die Größe der Nekrose nach einer Anbohrung ohne Stammzellinstillation minimal zunehmend auf 117 % der präoperativen Ausgangsgröße. Hier lagen jeweils in 6 % aller Fälle MRT-Bilder vor. 5 Jahre postoperativ zeigte sich die Größe wieder im Vergleich zur 2-Jahres-Kontrolle abnehmend auf 101 % der ursprünglichen präoperativen Größe. Damit zeigt sich die Größe der aKN 5 Jahre nach der Anbohrung nahezu unverändert zu präoperativ. Allerdings lag hier nur bei 2 der 123 Anbohrungen ohne Stammzellen eine MRT-Bildgebung vor (Abb. 22 B).

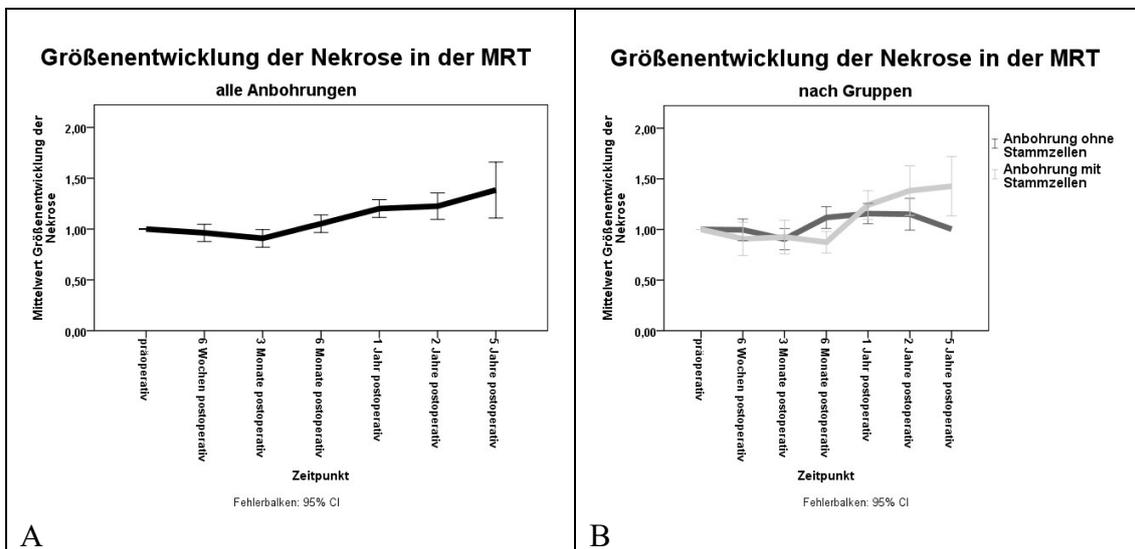


Abbildung 22 Größenentwicklung der Nekrose im MRT: Größenentwicklung der Nekrose in der MRT-Bildgebung im zeitlichen Verlauf aller Anbohrungen (A) und nach Gruppen (B).

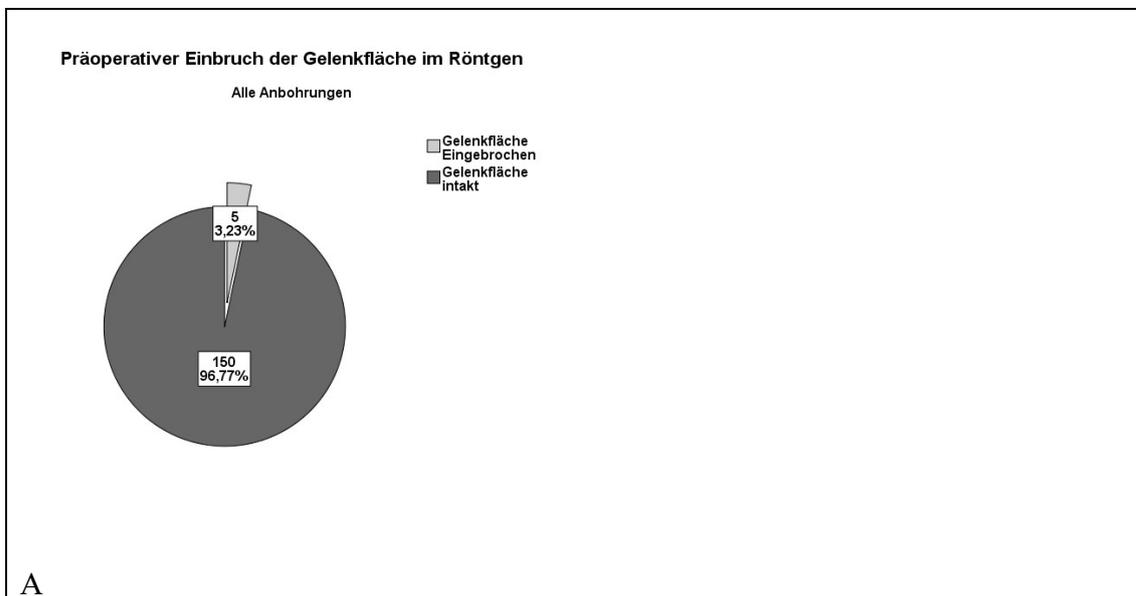
3.6. Einbruch der Gelenkfläche im Bereich der aseptischen Knochennekrose

3.6.1. Einbruch der Gelenkfläche präoperativ

Präoperativ wurde die vorliegenden Röntgen- und MRT-Bildgebung auf Zeichen eines Einbruchs der Gelenkfläche am entsprechenden Gelenk betrachtet. Gleichzeitig wurde im Rahmen aller Anbohrungen in 52 Fällen eine Arthroskopie des von der aseptischen Knochennekrose betroffenen Gelenks durchgeführt, standardmäßig vor der Anbohrung des betroffenen Areals.

3.6.1.1. Einbruch der Gelenkfläche präoperativ in der Röntgenbildgebung

In der Röntgenbildgebung aller Anbohrungen zeigte sich bei 5 Gelenken ein präoperativer Einbruch der Gelenkfläche (Abb. 23 A). In der Gruppe mit Stammzellinstillation war dies bei einer von 36 Anbohrungen der Fall (Abb. 23 B). In der Gruppe ohne Stammzellinstillation war dies bei 4 von 119 angebohrten aseptischen Knochennekrosen im Röntgenbild zu erkennen (Abb. 23 C). Insgesamt betrug der Anteil der Einbrüche der Gelenkfläche in der präoperativen Röntgenbildgebung etwa 3 %, sowohl bei allen Anbohrungen als auch in den beiden Gruppen.



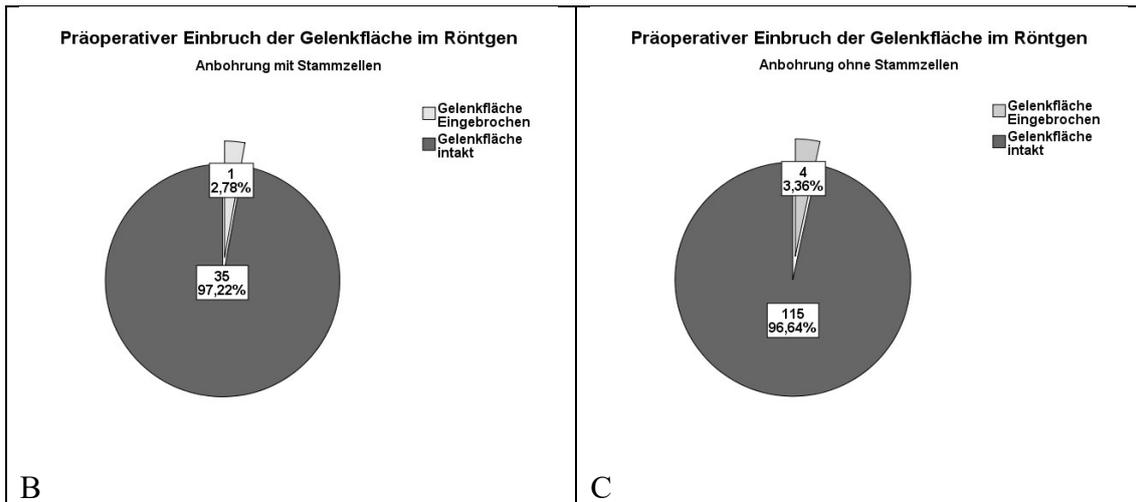


Abbildung 23 Präoperativer Einbruch der Gelenkfläche im Röntgenbild: Häufigkeit eines präoperativen Einbruchs der Gelenkfläche in der Röntgenbildgebung aller Anbohrungen (A) sowie in den Gruppen mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

3.6.1.2. Einbruch der Gelenkfläche präoperativ in der MRT-Bildgebung

In der präoperativen MRT-Bildgebung aller Anbohrungen zeigte sich bei 4 Gelenken der 98 MRT-Aufnahmen ein präoperativer Einbruch der Gelenkfläche (Abb. 24 A). In der Gruppe mit Stammzellinstillation war dies bei keiner der 35 Anbohrungen der Fall, bei denen präoperativ eine MRT-Bildgebung vorlag (Abb. 24 B). Bei einer Anbohrung lag keine präoperative MRT-Bildgebung vor, hier zeigte sich im Röntgenbild ein Gelenkeinbruch. In der Gruppe ohne Stammzellinstillation war dies bei 4 der angebohrten aseptischen Knochennekrosen in der MRT-Bildgebung zu erkennen (Abb. 24 C). Insgesamt betrug der Anteil der Einbrüche der Gelenkfläche in der präoperativen MRT-Bildgebung etwa 3 % aller Anbohrungen.

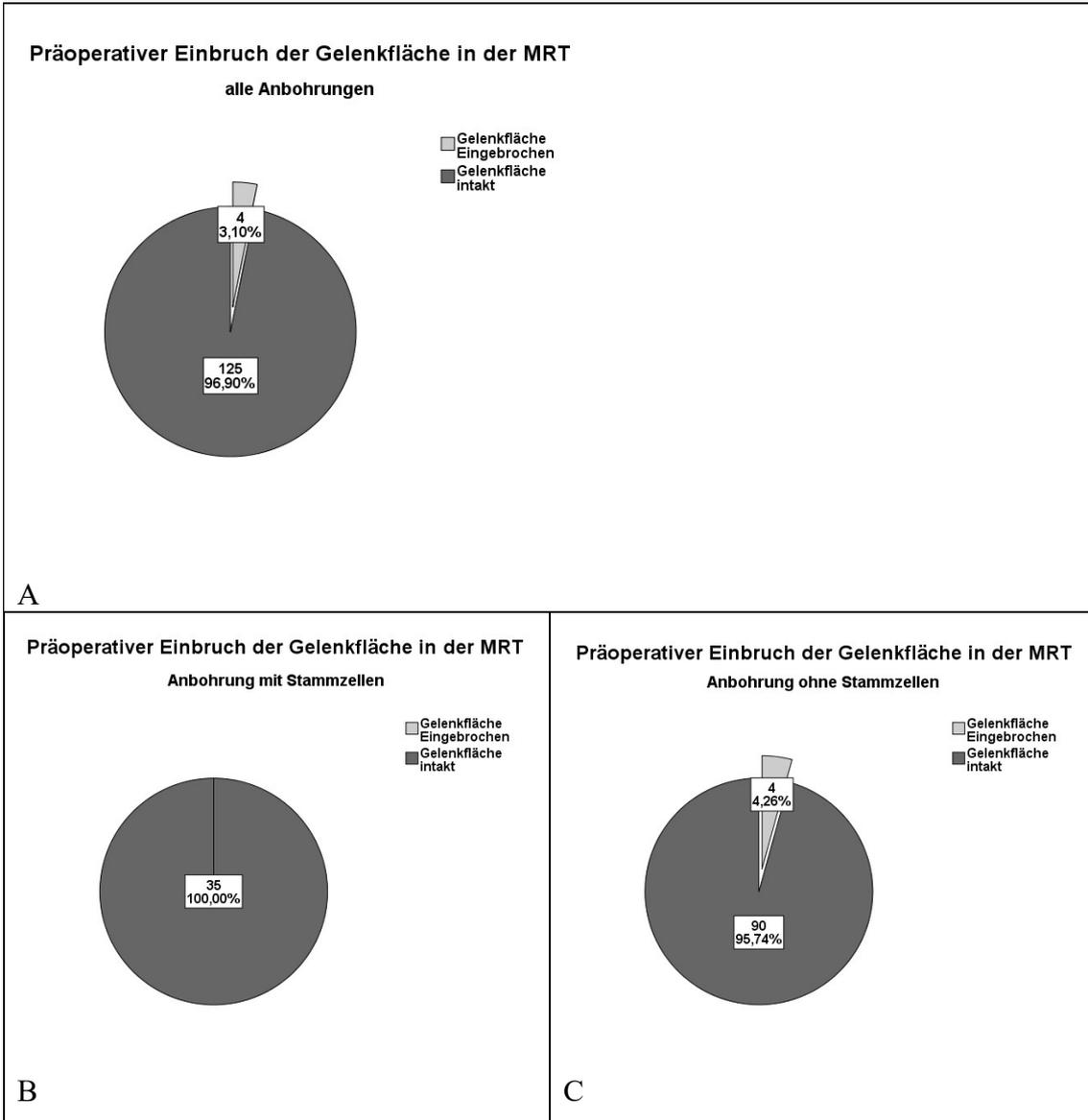


Abbildung 24 Präoperativer Einbruch der Gelenkfläche in der MRT-Bildgebung: Häufigkeit eines präoperativen Einbruchs der Gelenkfläche in der MRT-Bildgebung aller Anbohrungen (A) sowie in den Gruppen mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

3.6.2. Einbruch der Gelenkfläche in der zusätzlich durchgeführten Arthroskopie

Im Rahmen der 159 Anbohrungen wurde in 52 Fällen vor der Anbohrung eine Arthroskopie des betroffenen Gelenkes durchgeführt, also in knapp einem Drittel der Fälle. In allen 52 durchgeführten Arthroskopien zeigte sich die Gelenkfläche intakt und nicht eingebrochen.

3.6.3. Einbruch der Gelenkfläche im weiteren Verlauf

Im Rahmen der klinischen und radiologischen postoperativen Verlaufskontrollen und ambulanten Vorstellungen in unserer Klinik konnte bei 19 Anbohrungen ein Einbruch der Gelenkfläche im postoperativen Verlauf radiologisch festgestellt werden (Abb. 26 A-D). Dies entspricht einem Anteil von 13 % aller Anbohrungen (Abb. 25 A). Der früheste postoperativ festgestellte Einbruch eines Gelenks zeigte sich bereits 61 Tage nach der durchgeführten Anbohrung. Der späteste festgestellte Einbruch der Gelenkfläche zeigte sich in unserer Studienpopulation nach 2058 Tagen. Der Mittelwert des postoperativ festgestellten Einbruchs der Gelenkfläche betrug 574 Tage (Abb. 25 B).

Im Vergleich beider Gruppen mit und ohne Stammzellinstillation zeigen sich unterschiedliche Werte. Bei den Patienten mit Stammzellinstillation konnte im postoperativen Verlauf ein Gelenkeinbruch festgestellt werden. Dies entspricht bei einer von 36 Anbohrungen einer Quote von etwa 3 % (Abb. 25 C).

Bei den Patienten ohne Stammzellinstillation konnte in 18 Fällen ein postoperativer Einbruch der Gelenkfläche radiologisch diagnostiziert werden. Dies entspricht etwa einer Quote von 16 % (Abb. 25 D).

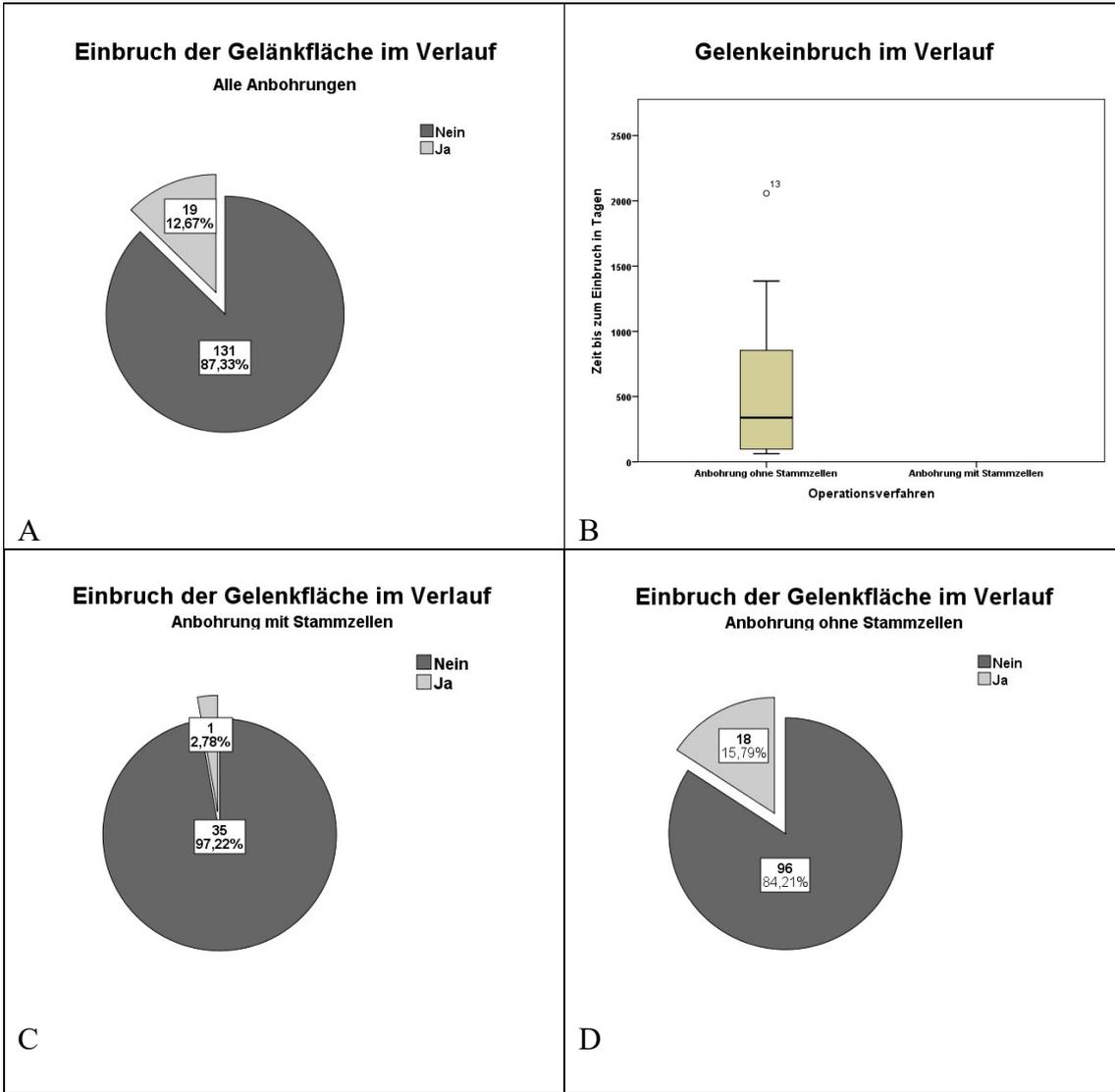


Abbildung 25 Einbruch der Gelenkfläche im postoperativen Verlauf: Einbruch der Gelenkfläche im postoperativen Verlauf aller Anbohrungen generell (A) und im zeitlichen Verlauf nach Tagen (B) sowie generell in den Gruppen mit (C) und ohne (D) Stammzellinstillation.

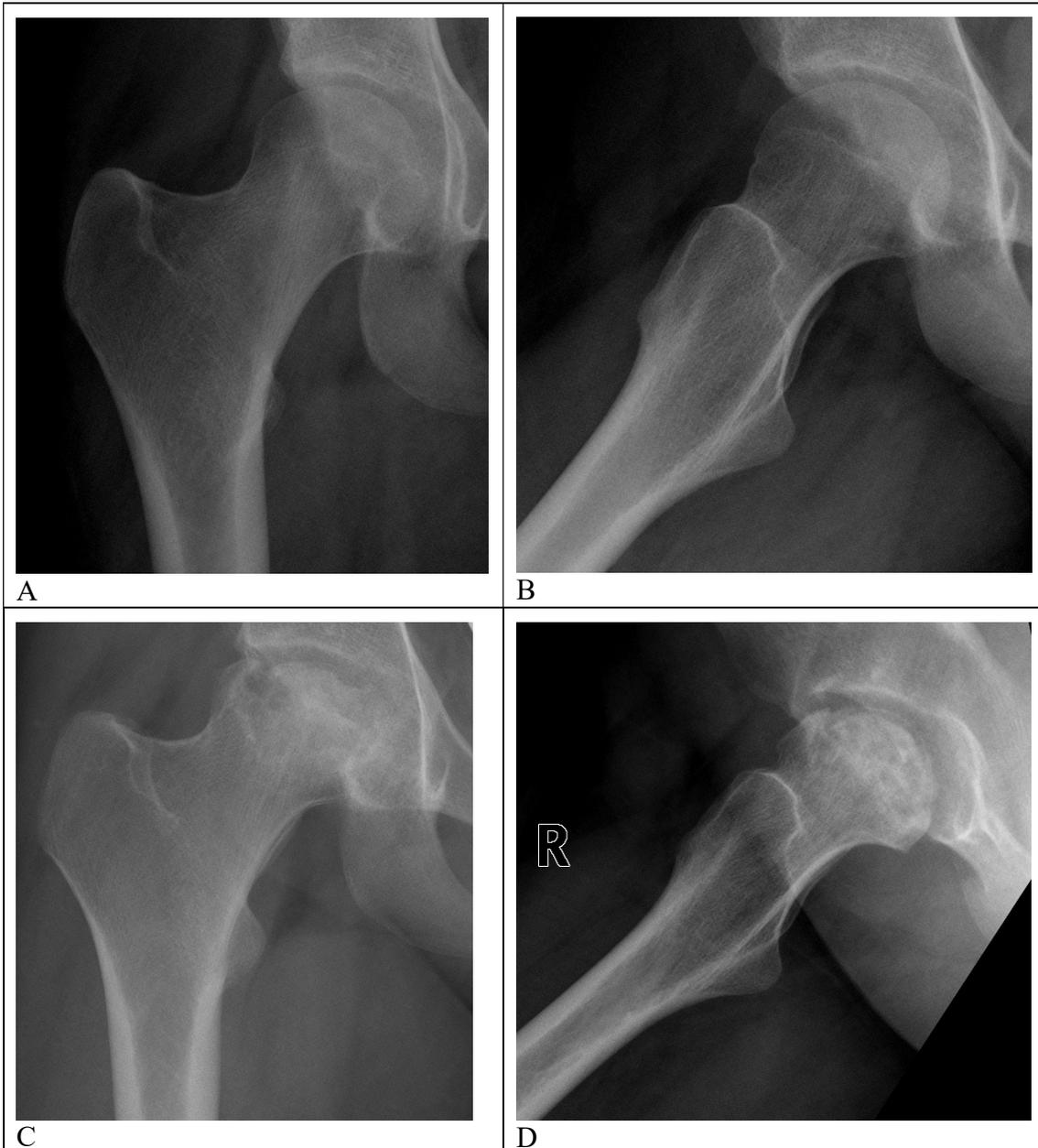


Abbildung 26 Einbruch der Gelenkfläche eines Hüftkopfes im postoperativen Verlauf; Röntgenaufnahmen der rechten Hüfte eines Studienpatienten präoperativ in den Ebenen a.p. (A) und axial (B) sowie nach Einbruch der Gelenkfläche des Hüftkopfes in den Ebenen a.p. (C) und axial (D) ein Jahr postoperativ.

3.7. Komplikationen und Folgeoperationen

3.7.1. Komplikationen

Im Rahmen der 159 Anbohrungen mit und ohne Stammzellen traten insgesamt fünf Komplikationen auf, was einer Komplikationsrate von 3 % entspricht (Abb. 27 A). In der Gruppe mit Stammzellinstillation trat eine postoperative Wundinfektion auf. Dies

entspricht auch etwa einer Quote von 3 % (Abb. 27 B). In der Gruppe ohne Stammzellinstillation traten insgesamt vier Komplikationen auf, jeweils eine Wundinfektion, eine tiefe Beinvenenthrombose, ein komplexes regionales Schmerzsyndrom und eine subtrochantäre Femurfraktur. Auch dies entspricht einer Quote von etwa 3 % (Abb. 27 C). Drei der insgesamt fünf Komplikationen mussten operativ versorgt werden. Die beiden Patienten mit Wundinfektionen wurden revidiert und verheilten im weiteren Verlauf komplikationslos. Die subtrochantäre Fraktur wurde mit einem proximalen Femurnagel (Gleitnagel der Firma Endoplus) operativ stabilisiert (Abb. 28 A-D).

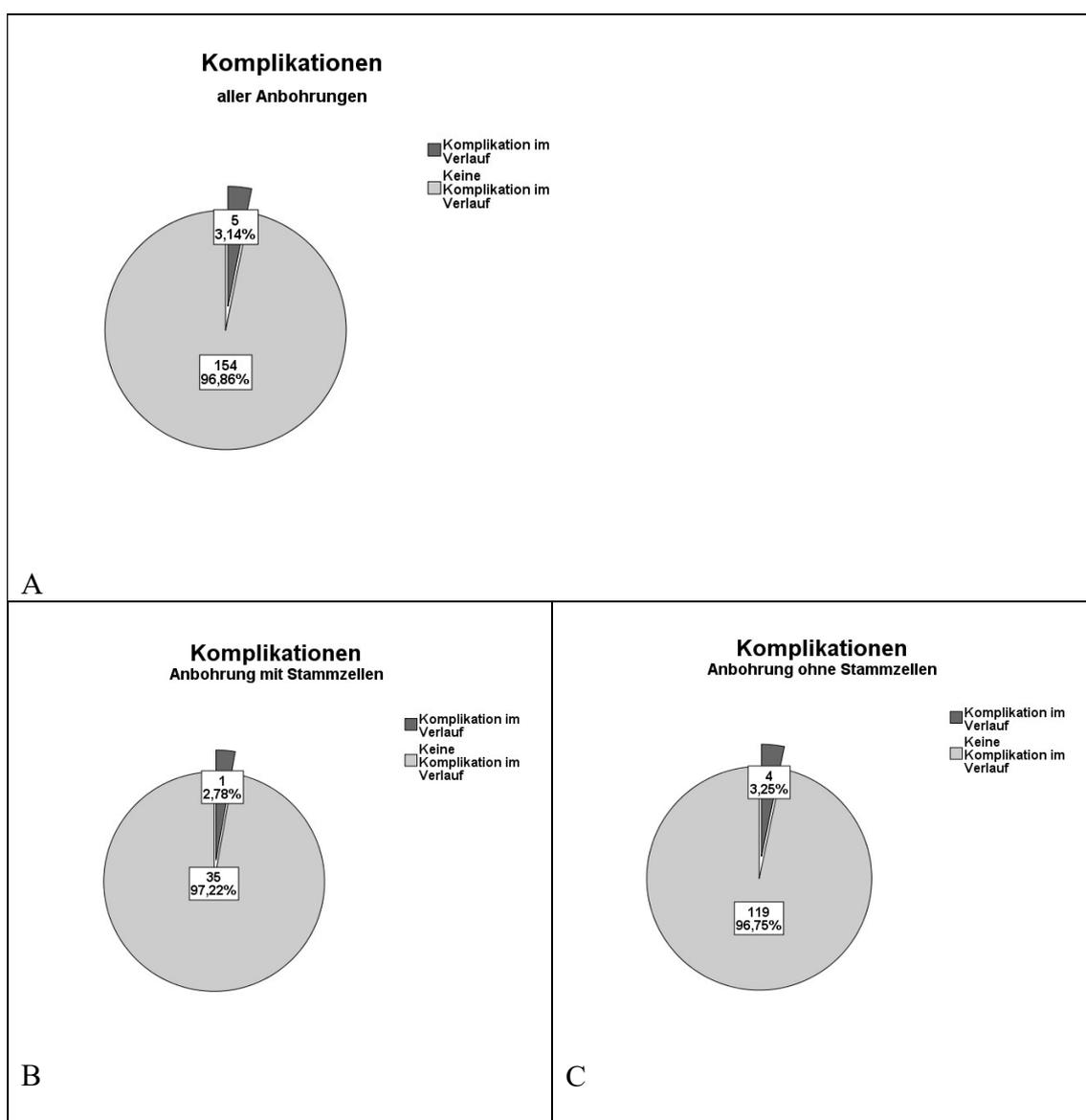


Abbildung 27 Komplikationen: Komplikationen aller Anbohrungen (A) sowie in der Gruppe mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

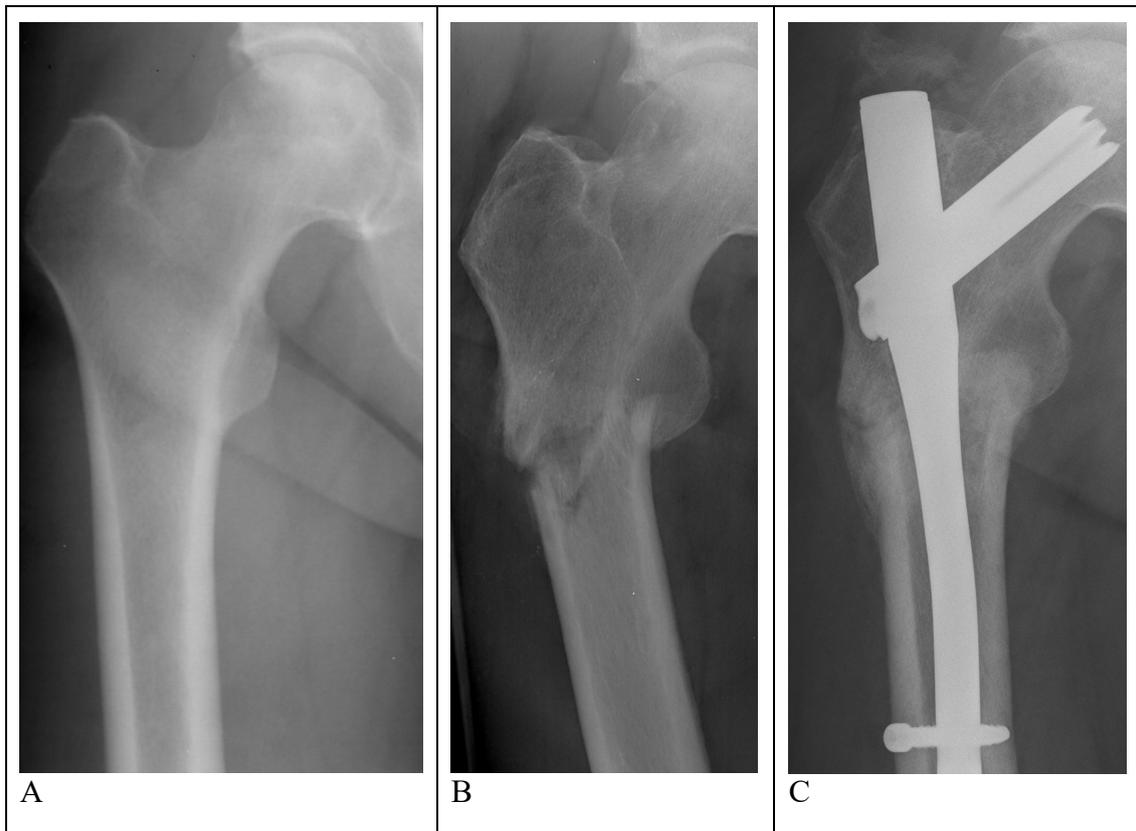


Abbildung 28 Komplikation nach Anbohrung einer Hüftkopfnekrose: Röntgen-Aufnahmen der rechten Hüfte eines Studienpatienten mit einer Hüftkopfnekrose in der Ebene a.p. präoperativ (A) sowie nach subtrochantäre Femurfraktur 8 Wochen nach Anbohrung (B) und 6 Monate nach operativer Stabilisierung (C).

3.7.2. Folgeoperationen

Bei den 159 angebohrten aseptischen Knochennekrosen wurde in 27 Fällen eine Folgeoperation durchgeführt, was 17 % der Fälle entspricht. Die häufigste Folgeoperation war die Implantation einer Hüftprothese aufgrund von Schmerzen im Hüftgelenk. Bei 83 % der Anbohrungen wurde in unserem Beobachtungszeitraum keine Folgeoperation durchgeführt (Abb. 29 A). In der Gruppe mit Stammzellinstillation erfolgte in drei Fällen eine Folgeoperation, was einer Quote von 8 % entspricht. Die Folgeoperationen waren jeweils eine Wundrevision, eine Arthroskopie sowie eine Implantation einer Hüftprothese (Abb. 29 B). In der Gruppe ohne Stammzellinstillation wurde in 99 Fällen bzw. in 81 % keine Folgeoperation durchgeführt. Die häufigste Folgeoperation war die Implantation einer Hüftprothese in 18 Fällen, was einer Quote von 15 % entspricht (Abb. 29 C).

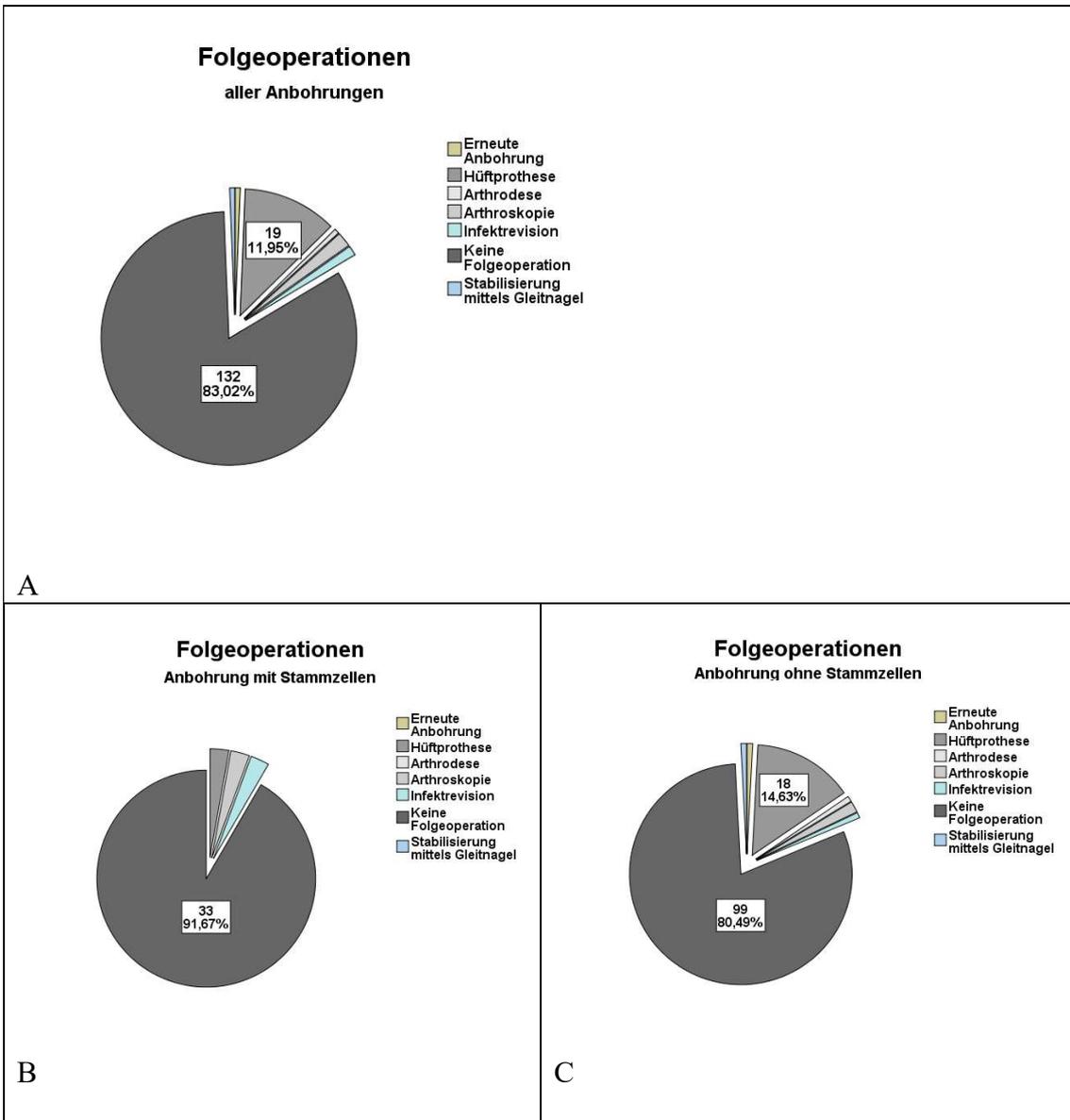


Abbildung 29 Folgeoperationen: Folgeoperationen aller Anbohrungen (A) sowie in der Gruppe mit (B) und ohne (C) Stammzellinstillation.

4. Diskussion

4.1. Einleitung der Diskussion

Die aseptische Knochennekrose ist eine häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von bis zu 7000 Neuerkrankungen in Deutschland allein im Bereich des Hüftkopfes (Hofmann S., Engel A., 1997). Wenn man alle Lokalisationen am menschlichen Körper zusammenzählt, ist mit 10 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu rechnen. Gerade aufgrund des mitunter sehr jungen Alters der Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens einer aKN sind eine frühe Erkennung und erfolgreiche Therapie von entscheidender Bedeutung. Dies gilt umso mehr, als dass die im Rahmen einer aKN auftretenden Gelenkveränderungen aufgrund der Schädigung des knöchernen Unterbaus im Regelfall mit knorpelregenerativen Verfahren nicht mehr adressierbar sind, sondern im Falle einer symptomatischen Situation meist mittels endoprothetischen Gelenkersatzes therapiert werden müssen. Der künstliche Gelenkersatz hat sich zwar in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt, ist jedoch weiterhin in seiner Funktion wie auch seiner Langlebigkeit im Vergleich zur natürlichen Situation unterlegen, auch wenn Hüftprothesen nach 15 Jahren eine Überlebensrate von über 85 % aufweisen (Mäkelä et al., 2014). Mit weiterhin steigender Lebenserwartung ist eine erfolgreiche Therapie, und damit ein möglichst langer Erhalt der natürlichen Gelenke des menschlichen Körpers, essentiell für eine ausreichende Mobilität auch im hohen Alter. Bei einer, aufgrund einer aKN bereits im Teenageralter, benötigten Endoprothese ist selbst bei optimalen und komplikationslosen Verläufen mit einer Revisionsoperation zu rechnen, auch wenn theoretisch bei minimalstem Materialverschleiß von ultrahochvernetztem Polyethylen oder Keramik und gleichzeitig fester knöcherner Integration zeitlich unbegrenzte Implantatstandzeiten erreicht werden könnten. Gerade bei schweren Komplikationen, wie Protheseninfektionen oder periprothetischen Frakturen, kann das Ende der operativen Möglichkeiten schon viel früher erreicht sein, sodass eine stabile Belastung des betroffenen Gelenks bei gleichzeitig alltagstauglichem Bewegungsumfang nicht mehr wiederherzustellen ist. Dies kann im schlimmsten Fall sogar in einer Amputation der betroffenen Extremität enden (Paula et al., 2013). Das Ziel einer frühen und erfolgreichen Behandlung der Nekrose selbst, bevor die strukturellen Veränderungen unumkehrbar eingetreten sind, ist deshalb konsequent zu verfolgen. Als

bisheriges Verfahren der Wahl steht aktuell die Anbohrung des Nekroseareals routinemäßig zur Verfügung.

Ziel dieser Studie war es, die Therapieergebnisse und perioperativen Risiken der etablierten Operationsmethode der Anbohrung eines Nekroseareals mit den Therapieergebnissen und perioperativen Risiken einer Anbohrung mit zusätzlicher Stammzellinstillation zu vergleichen.

4.2. Diskussion

Unabhängig der Beurteilungsparameter sollte das Ziel aller Therapien der aseptischen Knochennekrose darin bestehen, die Nekrose und/oder deren Ursache zu bekämpfen und damit den Knochen zu reparieren oder dessen Regeneration zu beschleunigen. Gleichzeitig sollten die Risiken einer Therapie für den Patienten möglichst gering gehalten werden bzw. in Bezug auf den Nutzen vertretbar niedrig sein. Das Aufhalten des Fortschreitens einer aseptischen Knochennekrose stellt dabei das minimale Ziel einer möglichen Therapie dar. Die bisher in Studien evaluierten medikamentösen Therapiemethoden, wie z. B. mit Statinen, Bisphosphonaten oder Antikoagulantien, konnten bisher keinen Nachweis erbringen, die Entstehung einer aKN oder das Fortschreiten einer aKN zu verhindern, allenfalls wurde eine Verlangsamung nachgewiesen (Ajmal, Matas, Kuskowski, & Cheng, 2009; Nagasawa et al., 2006). Die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2015 sieht folgerichtig keine Indikation zu einer alleinigen medikamentösen Therapie der aseptischen Knochennekrose (Roth et al., 2015). Andere konservative Therapiemethoden, wie z. B. die Belastungsreduktion oder Krankengymnastik, sind ebenfalls keine alleinigen Therapieoptionen. Allerdings haben verschiedene Studien gezeigt, dass operative Therapien mit begleitenden nichtmedikamentösen Therapien, wie Krankengymnastik oder Belastungsreduktion, bessere Ergebnisse zeigen als die alleinige operative Therapie (X. Li et al., 2014).

In den letzten Jahren kam zu diversen operativen Möglichkeiten die Option der Stammzellinstillation in die Knochennekrose hinzu. Auch wenn der genaue Pathomechanismus der Entstehung einer aseptischen Knochennekrose weiterhin nicht

genau bekannt ist, scheint die Regenerationsfähigkeiten des Knochens bei Patienten mit aseptischer Knochennekrose eingeschränkt. 1997 untersuchte die Arbeitsgruppe um Hernigou die Aktivität von Progenitorzellen und Stromazellen im Knochenmark bei Patienten mit alkohol- oder corticosteroidinduzierter Knochennekrose. Dabei wurde Knochenmark im Bereich der Beckenkämme entnommen. Hier zeigte sich eine deutlich reduzierte Aktivität der Progenitorzellen und Stromazellen im Vergleich zu gesunden Probanden (P Hernigou & Beaujean, 1997). In einer weiteren Untersuchung der Aktivität des Knochenmarks der Arbeitsgruppe um Hernigou aus dem Jahr 1999 wurden Proben aus dem proximalen Femur im Bereich des Trochanterbereichs und aus dem Bereich des Femurkopfes angrenzend an die Femurkopfnekrose entnommen. Es wurden Patientengruppen mit aKN im Femurkopf bei Sichelzell-Anämie oder corticosteroidinduzierter Knochennekrose mit gesunden Patienten verglichen. Auch hier zeigte sich eine geringere Aktivität der Progenitorzellen und Stromazellen im Vergleich zu gesunden Menschen (P Hernigou, Beaujean, & Lambotte, 1999).

In der Arbeit von Wang aus dem Jahr 2008 wurden die Anzahl und die Proliferationsfähigkeit von mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark des proximalen Femur zwischen Patienten mit corticosteroidinduzierter Hüftkopfnekrose und Patienten mit frischer Schenkelhalsfraktur verglichen. Auch hier zeigte sich bei den Patienten eine geringe Anzahl sowie Proliferationsfähigkeit von mesenchymalen Stammzellen (MSC) im Knochenmark bei corticosteroidinduzierter Hüftkopfnekrose im Vergleich zu den Patienten ohne Hüftkopfnekrose mit traumatischer Schenkelhalsfraktur (B.-L. Wang et al., 2008). Diese Studien zeigten damit eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit des Knochens bei Patienten mit aseptischen Knochennekrosen aufgrund einer Einschränkung durch eine geringere Anzahl und Aktivität der mesenchymalen Stammzellen. Daher erscheint die Idee, die Regeneration und damit den Wiederaufbau des Knochens durch die Instillation von MSC zu fördern, prinzipiell sinnvoll. Allerdings ist es unklar, welche Menge an Stammzellen instilliert werden müsste, um die Regeneration einer Knochennekrose zurück in gesunden Knochen positiv zu beeinflussen, in der Annahme, dass eine Stammzellinstillation einen positiven Effekt hat. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich in Hüftköpfen ungefähr 700 MSC pro Kubikcentimeter befinden. Bei einem durchschnittlich etwa 50 cm³ großen Hüftkopf wäre somit von etwa 35 000 MSC pro Hüftkopf auszugehen. Bei einer aKN mit einer Größe

von ungefähr 20 % des Hüftkopfes fehlen also etwa 7000 MSC im Vergleich zum Normalbefund. Da die Anzahl der MSC im Bereich des Knochens um die Nekrose bei z. B. corticosteroidinduzierter aKN zusätzlich geringer ist als im gesunden Knochen, ist die fehlende Anzahl an MSC wahrscheinlich noch deutlich höher anzunehmen (Philippe Hernigou et al., 2015). Bei gleichzeitig eingeschränkter Funktion der MSC bei Patienten mit z. B. alkoholinduzierter aKN im Vergleich zu MSC bei gesunden Patienten, werden die Regenerationsmöglichkeiten des Knochens zusätzlich verringert (Suh, Kim, Roh, Youn, & Jung, 2005). Daher erscheint es sinnvoll, den Heilungsprozess des Knochens bei aKN durch die Instillation von Stammzellen zu unterstützen, da das regenerative Potential von Stammzellen bereits experimentell nachgewiesen werden konnte (Murphy, Moncivais, & Caplan, 2013). Da also weiterhin unklar ist, wie viele MSC erforderlich wären, sollte die Menge größer als die rechnerisch fehlende Menge sein. Um dies zu erreichen werden die entnommenen Stammzellen ex vivo gereinigt, kultiviert und konzentriert, damit eine ausreichende Menge an MSC instilliert werden kann. Das Ziel der Stammzellinstillation ist es also, den natürlichen Heilungsprozess des Körpers zu unterstützen und zu verbessern. In den vergangenen Jahren wurden bereits mehrfach Studien über die Stammzellinstillation in Knochennekrosen mit unterschiedlichen Ergebnissen veröffentlicht.

4.2.1. Therapieergebnisse der Stammzellinstillation

Die erste große Veröffentlichung einer Verlaufskontrolle nach Stammzellinstillation stammt von Hernigou, dem Vorreiter auf dem Gebiet der Stammzellinstillation. Es wurden Langzeitergebnisse nach Anbohrung mit Stammzellinstillation bei Hüftkopfnekrosen veröffentlicht (Philippe Hernigou & Beaujean, 2002). In dieser Arbeit wurden 189 Hüftkopfnekrosen von 116 Patienten nach 5 bzw. 10 Jahren nachkontrolliert. Eine Kontrollgruppe bestand nicht. Der Therapieerfolg wurde anhand von drei Kriterien gemessen: Der Funktionalität durch den Harris-Hip-Score, die radiologische Entwicklung anhand der Stadienzuteilung der ARCO-Klassifikation und die Notwendigkeit einer Hüftprothese im postoperativen Verlauf. Hernigou zeigte eine Verbesserung der Funktionalität sowie eine stark vom präoperativen ARCO-Stadium abhängende radiologische Entwicklung und Hüftprothesenimplantation im Verlauf. Ein größerer Therapieerfolg bei einem niedrigeren Stadium der Knochennekrose ist erwartungsgemäß,

da die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist. Außerdem zeigten sich bei Patienten mit höheren Konzentrationen von Progenitorzellen im Knochenmark insgesamt bessere Ergebnisse, was für eine bessere Regenerationsfähigkeit des Knochens durch höhere Zahlen an Progenitorzellen sprechen könnte. Insgesamt zeigt die Veröffentlichung von Hernigou einen Therapieerfolg der Anbohrung mit Stammzellinstillation, allerdings ist bei fehlender Kontrollgruppe der Therapieeffekt möglicherweise auch nur auf die Anbohrung zurückzuführen (Philippe Hernigou & Beaujean, 2002).

In einer weiteren Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Hernigou aus dem Jahre 2009 wurden 534 Hüftkopfnekrosen im Stadium I oder II von 342 Patienten nach einer Anbohrung mit Stammzellinstillation retrospektiv zwischen 8 und 18 Jahren (im Durchschnitt 12 Jahre) untersucht (Philippe Hernigou, Poignard, Zilber, & Rouard, 2009). Auch hier lag keine Kontrollgruppe vor. Auch in dieser Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Progenitorzellen und dem Größenrückgang der Knochennekrose. In der Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Hernigou zeigte sich eine Größenregredienz der Knochennekrose von präoperativ durchschnittlich 26 cm^3 auf 12 cm^3 12 Jahre postoperativ. Das heißt, das Areal der Knochennekrose schrumpft um 54 % auf 46 % der Ausgangsgröße. Dieser Therapieerfolg lässt sich in unserer Arbeit nicht bestätigen, da in unserer Arbeit nicht nur Knochennekrosen im Stadium I oder II untersucht worden sind. Höhere Stadien der Knochennekrose haben eine schlechtere Prognose als niedrigere Stadien (Kerimaa et al., 2016). Auch beschreibt Hernigou in seiner Veröffentlichung von 2009 keine Größenentwicklung im Verlauf der Jahre, sondern nur den Ausgangswert und den Endwert nach 12 Jahren (Philippe Hernigou, Poignard, Zilber, & Rouard, 2009). Hier wäre ein Größenverlauf von Interesse, um eine negative Entwicklung im postoperativen Verlauf frühzeitig zu erkennen und ggf. zu intervenieren. Sollte sich eine relativ konstante Größenreduktion der aKN im Verlauf der postoperativen MRT-Kontrollen zeigen, könnte ein Sistieren der Größenreduktion mit einer Verschlechterung der klinischen Symptome in Zusammenhang stehen und eine erneute operative Intervention notwendig machen. In unseren Ergebnissen zeigte sich die Größe der Knochennekrosen nach 2 bzw. 5 Jahren wieder zunehmend. Dies ist auch möglicherweise darauf zurückzuführen, dass gerade schmerzbehaftete oder unzufriedene Patienten eine erneute Kontrolle suchten. Es stellt sich die Frage, warum in unserem Patientenkollektiv nur eine sehr geringe Patientenzahl zur Jahreskontrolle, bzw. nach 2

Jahren und 5 Jahren zu Kontrolle erschienen sind. Hier ist an die heimatnahen Verlaufskontrollen zu denken, da viele Patienten unserer Klinik nicht aus dem direkten Umland kommen, sondern durchaus über 100 km entfernt wohnen. Daher ist es in unserer Klinik üblich, klinische und radiologische Verlaufskontrollen beim behandelnden niedergelassenen Orthopäden oder Unfallchirurgen durchführen zu lassen. Dieser klinische Befund und die dazugehörige Bildgebung liegen dann in der Regel nicht vor. Hier ist zu spekulieren, dass sich beschwerdefreie Patienten eher selten in der operierenden Klinik vorstellen, da sie aufgrund der gebesserten klinischen Situation hierzu keine Indikation sehen. Auf der anderen Seite stellen sich unzufriedenere Patienten eher erneut in der Klinik zu Kontrolle vor, sodass möglicherweise eher die schlechteren Ergebnisse verlaufskontrolliert werden. Andererseits könnten sich unzufriedene Patienten auch in anderen Krankenhäusern vorstellen, weil sie mit unserer Therapie nicht zufrieden sind. Die fast durchgehend schlechten Ergebnisse in den wenigen vorhandenen Verlaufskontrollen in unserer Studie nach 5 Jahren scheinen dafür zu sprechen, dass sich eher nur die Patienten vorstellen, die 5 Jahre nach der Operation weiterhin Beschwerden im Bereich der Nekrose haben. Aufgrund der geringen und abnehmenden Fallzahlen in Verlaufskontrollen liegt bei uns eher eine Stichprobe vor.

Um eine wirklich fundierte Aussage zur Wirksamkeit der Therapie mit Stammzellinstillation zu treffen, sind Studien mit einer geeigneten Kontrollgruppe notwendig. Die optimale Kontrollgruppe unterscheidet sich nicht von der Gruppe des zu testenden Verfahrens, um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse zu vermeiden. Die Arbeitsgruppe um Lachaniette, Poignard und Hernigou veröffentlichte 2012 eine Studie, die den Therapieeffekt einer Anbohrung mit und ohne Stammzellinstillation bei Patienten mit bilateraler, glucocorticoidbedingter Hüftkopfnekrose verglichen hat (Philippe Hernigou, Poignard, & Lachaniette, 2012). Dabei wurden zwischen 1988 und 1995 62 Patienten mit bilateraler symptomatischer Hüftkopfnekrose im Stadium I oder II im Rahmen einer Operation auf beiden Seiten angebohrt, gleichzeitig wurden auf einer Seite zusätzlich Stammzellen instilliert. Es wurde der präoperative Befund mit dem neuesten Befund, im Schnitt nach 17 Jahren, verglichen. Verglichen wurde unter anderem der Harris-Hip-Score, die radiologische Größenentwicklung und die Notwendigkeit eines künstlichen Hüftgelenkersatzes. Die angebohrten Hüftgelenke mit Stammzellinstillation zeigten einen größeren Beschwerderückgang und einen selteneren Einbruch des

Hüftkopfes. Zwar war die Anzahl der Hüftkopfnekrosen, die eine Hüftprothese im Verlauf benötigen, in beiden Gruppen gleich, allerdings zeigte sich die Zeitspanne zwischen der initialen Operation der Implantation einer Hüftprothese bei den Hüftkopfnekrosen mit Stammzellinstillation deutlich länger als bei den Hüftkopfnekrose mit Anbohrung ohne Stammzellinstillation. Auch in Bezug auf die Größenreduktion der Knochennekrose zeigte sich bei Hüftkopfnekrosen mit Stammzellinstillation ein leichter Vorteil. Allerdings waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Die zusätzliche Stammzellinstillation scheint in dieser Veröffentlichung einen positiven Einfluss auf die Reparaturfähigkeit des Knochens zu haben, und damit zu einer Verbesserung des Outcomes zu führen (Philippe Hernigou et al., 2012). Dies lässt sich durch die Ergebnisse unserer Untersuchung nur in Bezug auf den Einbruch der Knochennekrose bestätigen. Auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied im Einbruch der Gelenkfläche zwischen unserer beiden Gruppen nachgewiesen werden konnte, zeigt sich zumindest im aktuellen Datensatz eine höhere relative Häufigkeit an Einbrüchen der Gelenkfläche bei Anbohrungen ohne Stammzellinstillation. Damit scheint zumindest die Stammzellinstillation keinen negativen Effekt auf die Gelenkstabilität zu haben. Bereits präoperativ zeigte sich in unserer Studie in 3 % der Anbohrungen in beiden Kollektiven radiologisch ein Einbruch der Gelenkfläche. Dies ist als an sich als relative Kontraindikation für eine Anbohrung zu betrachten. Dass die Anbohrung trotzdem durchgeführt wurde, kann unterschiedliche Ursachen haben. Hier ist einerseits an den Patientenwillen zu denken, die Anbohrung trotz schlechter Prognose bei eingebrochener Gelenkfläche haben zu wollen. Andererseits ist auch an eine präoperative Fehldiagnose bei der Bewertung der Bildgebung zu denken.

Die Arbeitsgruppe um Gangji veröffentlichte 2004 und 2011 die Ergebnisse zweier prospektiver Studien, bei denen 18 bzw. 24 Hüftkopfnekrosen von 13 bzw. 19 Patienten im ARCO-Stadium I oder II entweder nur angebohrt wurden oder zusätzlich zur Anbohrung Stammzellen instilliert bekamen (Valérie Gangji et al., 2004; Valérie Gangji, De Maertelaer, & Hauzeur, 2011). Die Patienten wurden über 24 Monate bzw. 5 Jahre nachkontrolliert. Nach 24 Monaten zeigte sich in der Gruppe mit Stammzellinstillation eine signifikant bessere Schmerzreduktion und Verbesserung der Gelenksfunktion gegenüber der Kontrollgruppe. Außerdem verschlechterte sich die ARCO-Klassifikation ins Stadium III bei nur einer Hüfte mit Stammzellinstillation, während sich bei der

Kontrollgruppe 5 von 8 Hüftkopfnekrosen ins Stadium III verschlechterten. Die Ergebnisse entsprachen denen der Pilotstudie von Gangji aus dem Jahre 2004 mit einer signifikant besseren Schmerzreduktion und Verbesserung der Gelenksfunktion der Gruppe mit Stammzellinstillation gegenüber der Kontrollgruppe (Valérie Gangji et al., 2004). Ebenso trat eine Verschlechterung des ARCO-Stadiums häufiger in der Gruppe ohne Stammzellinstillation auf (Valérie Gangji, De Maertelaer, & Hauzeur, 2011). In diesen zwei Studien scheint die zusätzliche Stammzellinstillation einen positiven Effekt zu haben, aber eine endgültige Aussage ist bei den geringen Fallzahlen nicht zu treffen.

Im Jahr 2016 veröffentlichte Pepke eine randomisierte, prospektive Studie, die auch die Anbohrung einer aseptischen Hüftkopfnekrose im ARCO-Stadium II mit und ohne Stammzellinstillation miteinander verglich (Pepke, Kasten, Beckmann, Janicki, & Egermann, 2016). Hierfür wurden 25 Hüftkopfnekrosen von 24 Patienten mit (11 Hüftkopfnekrosen) oder ohne (15 Hüftkopfnekrosen) Stammzellinstillation nach 12 und 24 Monaten nachkontrolliert. In Bezug auf die klinische Funktion (Harris-Hip-Score) und die Schmerzangaben (visuelle Analog-Skala) unterschieden sich die beiden Gruppen in der Studie von Pepke präoperativ nicht. Dies änderte sich auch im postoperativen Verlauf nicht. Weder nach 12 noch nach 24 Monaten zeigte sich ein Unterschied zwischen den Hüftkopfnekrosen mit und ohne Stammzellinstillation in Bezug auf Funktion und Schmerzen. Beim Vergleich der radiologischen Entwicklung im MRT zeigte sich in der Arbeit von Pepke auch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die durchschnittliche Größe der Hüftkopfnekrose war in beiden Gruppen präoperativ vergleichbar groß. In den MRT-Verlaufskontrollen zeigte sich in beiden Gruppen keine relevante Größenzunahme oder -abnahme des Nekroseareals. Hier hatte die Operation also keinen Einfluss auf die Größenentwicklung. Zusätzlich verglich Pepke auch das Versagen der Therapie, im Sinne einer Verschlechterung des ARCO-Stadiums ins Stadium III oder IV oder im Sinne einer Implantation einer Hüftprothese. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Insgesamt stellte sich unabhängig von der Operationsmethode, ob mit oder ohne Stammzellinstillation, eine deutlich verbesserte Funktion und deutliche Schmerzreduktion im postoperativen Verlauf ein. Diese Verbesserung ist auf die Anbohrung der Knochennekrose zurückzuführen. Zusammengefasst zeigte sich in der prospektiven Studie von Pepke kein Unterschied zwischen der Anbohrung einer aKN und der Anbohrung einer aKN mit

Stammzellinstillation. In beiden Gruppen zeigten sich eine ähnliche Verbesserung der Funktion und der Schmerzen sowie eine ähnliche Quote an Therapieversagern. Daher ist der Therapieeffekt auf die Anbohrung zurückzuführen, die in beiden Gruppen durchgeführt wurde. Die zusätzliche Stammzellinstillation konnte in der Arbeit von Pepke keinen signifikanten Therapiezugewinn nachweisen (Pepke et al., 2016).

Wenn man die Resultate aller Studien miteinander vergleicht, zeigen sich keine Ergebnisse, die für einen klaren Vorteil der Stammzellinstillation gegenüber der alleinigen Anbohrung einer Knochennekrose sprechen. Die Studien der Arbeitsgruppen um Hernigou zeigten gute Ergebnisse bei der Anbohrung von Hüftkopfnekrosen mit gleichzeitiger Stammzellinstillation (Philippe Hernigou & Beaujean, 2002; Philippe Hernigou, Pognard, Zilber, & Rouard, 2009). Allerdings ist dies wahrscheinlich nicht auf die zusätzliche Stammzellinstillation zurückzuführen, da es keine Kontrollgruppe gab und damit der positive Therapieeffekt möglicherweise allein auf die Anbohrung zurückzuführen ist. In den Veröffentlichungen mit Kontrollgruppen scheint die zusätzliche Stammzellinstillation teilweise einen Therapievorteil zu bringen, allerdings ist dieser nicht statistisch signifikant (Valérie Gangji et al., 2004; Valérie Gangji, De Maertelaer, & Hauzeur, 2011; Philippe Hernigou, Pognard, & Lachaniette, 2012). Im Gegensatz dazu beschrieb die Arbeitsgruppe um Pepke aus dem Jahr 2016 keinen Unterschied zwischen einer Anbohrung mit und ohne Stammzellinstillation (Pepke, Kasten, Beckmann, Janicki, & Egermann, 2016). Die Ergebnisse von Pepke decken sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit, bei der auch kein Vor- oder Nachteil der zusätzlichen Instillation von Stammzellen nachgewiesen werden konnte. In allen genannten Studien sowie in unserer Arbeit zeigte sich aber auch kein Nachteil der Stammzellinstillation, weder in den klinischen noch in den radiologischen Ergebnissen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Instillation von Stammzellen möglicherweise einen positiven Zusatzeffekt im Rahmen der Anbohrung der Knochennekrose zur Folge hat. Wie zuvor beschrieben zeigen einige Studien einen positiven Effekt der zusätzlichen Stammzellinstillation, während andere Studien, wie unserer Arbeit, keinen Vorteil der zusätzlichen Stammzellinstillation zeigten. Alle Studien zeigten, dass die Anbohrung einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der aseptischen Knochennekrose hat. Zu diesen Ergebnissen kommt auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 von Li (X. Li,

Xu, & Wu, 2014). Ob die zusätzliche Stammzellinstillation einen größeren Therapieerfolg nach sich zieht als die alleinige Anbohrung, lässt sich abschließend noch nicht beurteilen. Hierfür sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längeren Verlaufsbeobachtungen notwendig.

4.2.1. Das perioperative Risiko der Stammzellinstillation

Das perioperative Risiko, und damit die Komplikationsrate, stellen einen wichtigen Faktor für die Auswahl eines geeigneten Operationsverfahrens dar. Wenn möglich sollte der Nutzen eines Operationsverfahrens immer gegenüber den perioperativen Risiken überwiegen. Das perioperative Risiko hängt einerseits vom Operationsverfahren und der Operationsdauer ab, andererseits aber auch vom Allgemeinzustand des Patienten. Einen großen Einfluss auf das perioperative Risiko haben vor allem das Alter des Patienten, die Vorerkrankungen, eine Immunsuppression sowie eine Cortisoneinnahme (Schoenfeld, Ochoa, Bader, & Belmont, 2011). Daher ist gerade bei jungen und immungeschwächten Patienten, wie z. B. nach Chemotherapie bei Leukämie, das perioperative Risiko ein wichtiger Faktor für die Auswahl eines Operationsverfahrens. Dies entspricht unserem Kollektiv der Patienten mit Stammzellinstillation, das im Schnitt 16 Jahre alt und fast zu 70 % an einer Leukämie erkrankt war. Die Definition einer perioperativen Komplikation ist in den Studien leider nicht ganz einheitlich.

In der Literatur liegt die Komplikationsrate bei Anbohrung einer Knochennekrose ohne Stammzellinstillation bei bis zu 6 %. Die jeweiligen Patientenkollektive waren im Altersdurchschnitt zwischen 30 und 50 Jahre alt und hatten Osteonekrosen unterschiedlicher Genese (Bellot et al., 2005b; Fairbank, Bhatia, Jinnah, & Hungerford, 1995; Markel, Miskovsky, Sculco, Pellicci, & Salvati, 1996; D.-W. Zhao & Yu, 2015). Dies entspricht den Ergebnissen unserer Kontrollgruppe ohne Stammzellinstillation mit Osteonekrosen unterschiedlicher Genese, einem Durchschnittsalter von 36 und einer Komplikationsrate von 3 %.

Die Komplikationsrate bei Anbohrung mit gleichzeitiger Stammzellinstillation liegt in der Literatur in einem ähnlichen Bereich. In den Patientenkollektiven in der Literatur war der Altersdurchschnitt zwischen 30 und 50 Jahren bei Osteonekrosen unterschiedlicher Ursachen (Valérie Gangji et al., 2004; Philippe Hernigou, Poignard, Zilber, & Rouard,

2009; Houdek, Wyles, Martin, & Sierra, 2014; X. Li et al., 2014; Pepke et al., 2016; D. Zhao et al., 2012). Damit zeigten sich in der Literatur eine vergleichbare Komplikationsrate und damit ein vergleichbares perioperatives Risiko bei der Anbohrung einer Knochennekrose mit und ohne Stammzellinstillation, jedenfalls bei einem Patientenkollektiv zwischen 30 und 50 Jahren ohne Immunschwäche. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten zusätzlich, dass auch bei jungen Patienten im Teenageralter mit Immunschwäche keine erhöhte Komplikationsgefahr und damit kein erhöhtes perioperatives Risiko bestehen. Damit bestätigte unsere Studie die Komplikationsraten in der Literatur und zeigte, dass eine Anbohrung mit Stammzellinstillation auch bei einem risikobehafteten Kollektiv ohne erhöhtes perioperatives Risiko möglich ist.

4.3. Diskussion der Studienhypothesen

Hypothese 1

Die Hypothese, dass eine Anbohrung mit Stammzellinstillation zu einer stärkeren Reduktion der Schmerzen und zu einem geringeren Schmerzmittelbedarf führt, als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation, konnte nicht bestätigt werden. Sowohl in der Gruppe mit Stammzellinstillation als auch in der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigte sich eine Schmerzreduktion, allerdings ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen. Auch beim Schmerzmittelbedarf zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. In beiden Gruppen zeigte sich ein leichter Rückgang des Schmerzmittelbedarfs, in der Gruppe ohne Stammzellinstillation sogar etwas ausgeprägter. Somit ist diese Hypothese widerlegt.

Hypothese 2

Die Hypothese, dass die Anbohrung mit Stammzellinstillation zu einer besseren Mobilität der Patienten führt als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation, konnte nicht bestätigt werden. Sowohl in der Gruppe mit Stammzellinstillation als auch in der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigte sich eine leichte Verbesserung der Mobilität im postoperativen Verlauf, allerdings ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen. Somit ist diese Hypothese ebenfalls abzulehnen.

Hypothese 3

Die Hypothese, dass die Anbohrung mit Stammzellinstillation zu einer besseren Größenreduktion der Nekroseherde führt als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation, konnte nicht bestätigt werden. Sowohl in der Gruppe mit Stammzellinstillation als auch in der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigte sich 1 Jahr postoperativ kein Unterschied in der Größenentwicklung der aKN zwischen beiden Gruppen. Nach 2 bzw. 5 Jahren zeigen sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen zuungunsten der Gruppe mit Stammzellinstillationen. Allerdings sind diese Daten aufgrund der sehr geringen Fallzahl nicht statistisch zu verwerten. Somit ist diese Hypothese abzulehnen.

Hypothese 4

Die Hypothese, dass die Anbohrung mit Stammzellinstillation die insgesamt bessere Therapie ist als die Anbohrung ohne Stammzellinstillation, konnte nicht bestätigt werden. Sowohl in der Gruppe mit Stammzellinstillation als auch in der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigen sich insgesamt ähnliche Ergebnisse. In keiner Gruppe zeigte sich ein Vorteil gegenüber der anderen Gruppe. Auch bei den Komplikationen zeigte sich kein Unterschied. Insgesamt zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil in der Gruppe mit Stammzellinstillation gegenüber der Gruppe ohne Stammzellinstillation. Somit ist diese Hypothese in dieser Arbeit widerlegt.

Hypothese 5

Die Hypothese, dass sich das perioperative Risiko bei der Anbohrung mit Stammzellinstillation nicht vom perioperativen Risiko der Anbohrung ohne Stammzellinstillation unterscheidet, konnte bestätigt werden. Sowohl in der Gruppe mit Stammzellinstillation als auch in der Gruppe ohne Stammzellinstillation zeigten sich vergleichbare Komplikationen und Komplikationsraten. In keiner Gruppe zeigte sich ein Vorteil gegenüber der anderen Gruppe in Bezug auf das perioperative Risiko. Somit ist diese Hypothese in dieser Arbeit bestätigt.

4.4. Zusammenfassung der Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie konnten keinen Nachweis erbringen, dass die zusätzliche Instillation von Stammzellen im Rahmen einer Anbohrung einer aseptischen Knochennekrose zu einem besseren oder schlechteren Therapieergebnis führt als eine alleineige Anbohrung. Dies deckt sich teilweise mit der Literatur (Pepke et al., 2016). Insgesamt scheint die zusätzliche Stammzellinstillation in der Literatur einen Therapievorteil zu bringen, auch wenn dieser bisher nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte (X. Li, Xu, & Wu, 2014). Unsere Studie konnte zeigen, dass eine zusätzliche Stammzellinstillation, gerade bei einem jungen und immungeschwächtem Kollektiv, mit keinem erhöhten perioperativen Risiko einhergeht. Damit ist die Anbohrung einer aseptischen Knochennekrose mit Stammzellinstillation eine mögliche Therapieoption bei risikobehafteten Patienten. Zur genaueren Beurteilung der Therapie einer Anbohrung mit Stammzellinstillation werden in Zukunft weitere prospektive Studien mit größeren und besser vergleichbaren Patientenkollektiven notwendig sein.

4.5. Studienlimitierung

Als Limitierung dieser Studie ist die geringe Fallzahl zu nennen, vor allem in der Gruppe mit Stammzellinstillation. Ein weiterer Punkt ist der retrospektive Charakter dieser Studie. Die retrospektive Auswertung erlaubt zwar einen Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Stammzellinstillation, bildet aber nur vergangene Prozesse ab. Eine Standardisierung ist somit nur in sehr eingeschränktem Maße möglich, da die Dokumentation in den vorliegenden Akten sehr unterschiedlich zustande gekommen sein kann. Zusätzlich ist bei einer rein retrospektiven Studie nur die Auswertung der vorliegenden Daten möglich. Die geringe Fallzahl wird durch die fehlenden Daten weiter reduziert, sodass teilweise keine statistisch relevante Aussage getroffen werden konnte. Eine weitere Limitierung stellten die stark unterschiedlichen Kollektive der beiden Vergleichsgruppen dar. Das Kollektiv der Patienten mit Stammzellinstillation war durchschnittlich 16 Jahre alt und hatte zu 70 % eine Leukämie als Grunderkrankung. Das Kollektiv der Patienten ohne Stammzellinstillation hingegen war durchschnittlich 20

Jahre älter und hatte nur in 16 % eine Leukämie als Grunderkrankung. Sowohl das Alter als auch die Grunderkrankung des Patienten können einen Einfluss auf das Therapieergebnis haben, so dass unterschiedliche Kollektive die Vergleichbarkeit einschränken können.

5. Zusammenfassung

Die aseptische Knochennekrose ist eine Erkrankung des Knochens, die sowohl bei Jugendlichen als auch Erwachsenen auftreten kann. Unbehandelt kann sie zu einer Frakturierung des Knochens und im weiteren Verlauf zu einer Gelenkdestruktion führen, was meist mit starken Schmerzen und einer Bewegungseinschränkung vergesellschaftet ist. Da bisher keine konservative Therapie einen relevanten Erfolgsnachweis erbringen konnte, steht die operative Versorgung im Mittelpunkt der Therapie. Als gelenkerhaltendes Verfahren wird meist eine Anbohrung oder Core Decompression durchgeführt. Ein Konzept zur möglichen weiteren Verbesserung der Ergebnisse stellt die zusätzliche Instillation von Stammzellen in das Nekroseareal dar, das in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen vor allem bei jungen und immungeschwächten Patienten durchgeführt wird. Zielsetzung dieser retrospektiven Untersuchung war es, beide Therapieverfahren, die Anbohrung mit und ohne Stammzellinstillation, miteinander in Bezug auf das postoperative Ergebnis und die perioperativen Risiken zu vergleichen.

Hierzu wurden die vorliegenden Daten von 159 aseptischen Knochennekrosen von 115 Patienten ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2014 mittels einer Anbohrung des Nekroseareals therapiert worden waren. Bei 36 dieser aseptischen Knochennekrosen wurden zusätzlich Stammzellen instilliert. Es wurden unter anderem die Schmerzangaben der Patienten, die Belastungsmaßgaben, die perioperativen Komplikationen und die radiologische Größenentwicklung untersucht und verglichen.

Unabhängig von der Stammzellinstillation zeigte sich dabei eine Schmerzreduktion und Belastungsverbesserung durch die Anbohrung. Auch in der Größenentwicklung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Anbohrungen mit und ohne Stammzellinstillation. Die Komplikationsrate und das perioperative Risiko waren bei beiden Operationsverfahren vergleichbar.

Zusammengefasst konnte diese Studie keinen Beweis erbringen, dass die zusätzliche Stammzellinstillation einen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen Anbohrung einer aseptischen Knochennekrose bietet. Gleichzeitig konnte diese Studie aber zeigen, dass die zusätzliche Stammzellinstillation kein erhöhtes perioperatives Risiko gegenüber

der alleinigen Anbohrung birgt. Die Anbohrung mit zusätzlicher Stammzellinstillation ist damit auch als Therapie bei jungen und immungeschwächten Patienten vertretbar. In der Literatur scheint die zusätzliche Stammzellinstillation einen Vorteil zu erbringen, wenn auch bisher keinen signifikanten. Hierfür werden in Zukunft weitere prospektive, randomisierte Studien mit größeren und besser vergleichbaren Patientenkollektiven notwendig sein.

6. Literaturverzeichnis

- Aaron, R. K., Lennox, D., Bunce, G. E., & Ebert, T. (1989). The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head. A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (249), 209–18. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2582669>
- Abeles, M., Urman, J. D., & Rothfield, N. F. (1978). Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. *Archives of Internal Medicine*, 138(5), 750–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/646538>
- Abu-Shakra, M., Buskila, D., & Shoenfeld, Y. (2003). Osteonecrosis in patients with SLE. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 25(1), 13–24. <https://doi.org/10.1385/CRIAI:25:1:13>
- Ajmal, M., Matas, A. J., Kuskowski, M., & Cheng, E. Y. (2009). Does Statin Usage Reduce the Risk of Corticosteroid-Related Osteonecrosis in Renal Transplant Population? *Orthopedic Clinics of North America*, 40(2), 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2009.01.004>
- Akakpo-Numado, G. K., Gnassingbe, K., Sakiye, K. A., Boume, M. A., Amadou, A., & Tekou, H. (n.d.). [Aseptic osteonecrosis of the femoral head in children with sickle-cell disease]. *Sante (Montrouge, France)*, 18(4), 231–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810620>
- Arlet, J., Ficat, P., Lartigue, G., & Tran, M. A. (1972). [Clinical research on intraosseous pressure in the upper femoral metaphysis and epiphysis in humans. Application to the diagnosis of ischemia and necrosis]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires*, 39(11), 717–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4654969>
- Arlet, J., Laroche, M., Soler, R., Thiechart, M., Pieraggi, M. T., & Mazières, B. (1993). Histopathology of the vessels of the femoral heads in specimens of osteonecrosis, osteoarthritis and algodystrophy. *Clinical Rheumatology*, 12(2), 162–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8358972>
- Arlet, J., Millet, J. P., Gédéon, A., & Ficat, P. (1975). [Necrosis and ischemia of the femoral head during arteritis of the lower extremities. Survey of 138 patients with arteritis and 159 aortographies]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires*, 42(6), 391–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1166269>
- Asano, T., Takahashi, K. A., Fujioka, M., Inoue, S., Okamoto, M., Sugioka, N., ... Kubo, T. (2003). ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics*, 13(11), 675–82. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000054135.14659.65>

- Ascherl R , Walz H, Geißdörfer K, Schmeller M.L., Lechner F, B. G. (1989). Förderung der Knochenheilung durch extrem niederfrequente elektromagnetische und elektrische Wechselfelder im Experiment; in F. Lechner, R. Ascherl, W. Kraus, K.P. Schmit-Neuerburg, K.M. Stürmer, G. Blümel (Ed.) *Elektrostimulation und Magnetfeldtherapie. . Elektrostimulation Und Magnetfeldtherapie. Anwendung, Ergebnisse Und Qualitätssicherung. Schattauer Verlag*, 1–9.
- Atsumi, T., Kuroki, Y., & Yamano, K. (1989). A microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (246), 186–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2766607>
- Axhausen, G. (1910). Kritisches und Experimentelles zur Genese der Arthritis deformans, insbesondere über die Bedeutung der aseptischen Knochen- und Knorpelnekrosen. *Arch Klin Chir*, 94, 331–342.
- Axhausen, G. (1922). Über Vorkommen und Bedeutung epiphysärer Ernährungsunterbrechungen beim Menschen. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 69, 881.
- Bassett, C. A., Schink-Ascani, M., & Lewis, S. M. (1989). Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (246), 172–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2670386>
- Bellamy, N., Goldsmith, C. H., Buchanan, W. W., Campbell, J., & Duku, E. (1991). Prior score availability: observations using the WOMAC osteoarthritis index. *British Journal of Rheumatology*, 30(2), 150–1. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012948>
- Bellot, F., Havet, E., Gabrion, A., Meunier, W., Mertl, P., & de Lestang, M. (2005a). [Core decompression of the femoral head for avascular necrosis]. *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de L'appareil Moteur*, 91(2), 114–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908880>
- Bellot, F., Havet, E., Gabrion, A., Meunier, W., Mertl, P., & de Lestang, M. (2005b). Core decompression of the femoral head for avascular necrosis. *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de L'appareil Moteur*, 91(2), 114–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908880>
- Beltran, J., Herman, L. J., Burk, J. M., Zuelzer, W. A., Clark, R. N., Lucas, J. G., ... Yang, A. (1988). Femoral head avascular necrosis: MR imaging with clinical-pathologic and radionuclide correlation. *Radiology*, 166(1 Pt 1), 215–20. <https://doi.org/10.1148/radiology.166.1.3336682>
- Björkman, A., Svensson, P. J., Hillarp, A., Burtscher, I. M., Rünow, A., & Benoni, G. (2004). Factor V leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (425), 168–72. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292803>

- Bornstein, A., & Plate, E. (1911). Über chronische Gelenkveränderungen, entstanden durch Presslufterkrankung. *Fortschritt Röntgen*, 18, 197–207.
- Bozdech, Z., & Bozdechova, M. (1960). [Aseptic necrosis of the femoral head in congenital hemolytic anemia]. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*, 27, 98–101. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13803615>
- Cabrolier, J., & Molina, M. (2016). [Is instillation of bone marrow stem cells at the time of core decompression useful for osteonecrosis of the femoral head?]. *Medwave*, 16 Suppl 1, e6406. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028230>
- Calder, J. D. F., Buttery, L., Revell, P. A., Pearse, M., & Polak, J. M. (2004). Apoptosis-a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 86(8), 1209–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15568539>
- Castro, F. P., & Barrack, R. L. (2000). Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 29(3), 187–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746469>
- Catto, M. (1965). A histological study of avascular necrosis of the femoral head after transcervical fracture. *The Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 47B(4), 749–776.
- Chandler, F. A. (1948). Coronary disease of the hip. *The Journal of the International College of Surgeons*, 11(1), 34–6. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/med/18910401>
- Chao, Y.-C., Wang, S.-J., Chu, H.-C., Chang, W.-K., & Hsieh, T.-Y. (2003). Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 38(5), 431–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915519>
- Chen, C.-C., Lin, C.-L., Chen, W.-C., Shih, H.-N., Ueng, S. W., & Lee, M. S. (2009). Vascularized Iliac Bone-Grafting for Osteonecrosis with Segmental Collapse of the Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 91(10), 2390–2394. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01814>
- Cherian, S. F., Laorr, A., Saleh, K. J., Kuskowski, M. A., Bailey, R. F., & Cheng, E. Y. (2003). Quantifying the extent of femoral head involvement in osteonecrosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 85-A(2), 309–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571310>

- Choy, W.-S., Kim, K. J., Lee, S. K., Yang, D. S., Kim, C. M., & Park, J. S. (2011). Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty in Patients with Spontaneous Osteonecrosis of the Knee. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 3(4), 279. <https://doi.org/10.4055/cios.2011.3.4.279>
- Churchill, M. A., & Spencer, J. D. (1991). End-stage avascular necrosis of bone in renal transplant patients. The natural history. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 73(4), 618–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2071646>
- Coleman, B. G., Kressel, H. Y., Dalinka, M. K., Scheibler, M. L., Burk, D. L., & Cohen, E. K. (1988). Radiographically negative avascular necrosis: detection with MR imaging. *Radiology*, 168(2), 525–528. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393676>
- Cui, Q., Wang, G. J., Su, C. C., & Balian, G. (1997). The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (344), 8–19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9372754>
- d'Aubigne, R. M., Postel, M., Mazabraud, A., Massias, P., & Gueguen, J. (1965). Idiopathic necrosis of the femoral head in adults. *J Bone Joint Surg Br*, 47–B(4), 612–633. Retrieved from <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/content/47-B/4/612.long>
- Dale, T. (1952). Bone necrosis in divers; caisson disease. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 104(2–3), 153–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13039820>
- De Seze, S., & Debeyre, N. (1957). [Osteolysis of femoral head during chronic rheumatismal polyarthritis]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires*, 24(1), 74–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13442423>
- Desforges, J. F., & Mankin, H. J. (1992). Nontraumatic Necrosis of Bone (Osteonecrosis). *New England Journal of Medicine*, 326(22), 1473–1479. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262206>
- Drescher, W., Fürst, M., Hahne, H. J., Helfenstein, A., Petersen, W., & Hassenpflug, J. (2003). Survival analysis of hips treated with flexion osteotomy for femoral head necrosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 85(7), 969–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516029>
- Dubois, E. L., & Cozen, L. (1960). Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 174, 966–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13724595>
- Ehlinger, M., Moser, T., Adam, P., Bierry, G., Gangi, A., de Mathelin, M., & Bonnomet, F. (2011). Early prediction of femoral head avascular necrosis following neck

fracture. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 97(1), 79–88.
<https://doi.org/10.1016/j.otsr.2010.06.014>

- Fairbank, A. C., Bhatia, D., Jinnah, R. H., & Hungerford, D. S. (1995). Long-term results of core decompression for ischaemic necrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 77(1), 42–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7822394>
- Felson, D. T., & Anderson, J. J. (1987). Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet (London, England)*, 1(8538), 902–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2882300>
- Ficat, R. P. (1985). Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 67(1), 3–9. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5451-8_29
- Fischer, V., & Dietschi, C. (1972). [Idiopathic femur head necrosis with hyperuricemia and dyslipemia in the adult]. *Munchener Medizinische Wochenschrift (1950)*, 114(44), 1937–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4678732>
- Fordyce, M. J., & Solomon, L. (1993). Early detection of avascular necrosis of the femoral head by MRI. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 75(3), 365–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8496201>
- Frenkel, H., & Schröder, H. W. (1976). [The etiology of idiopathic femur head necrosis with reference to the findings in the transosseous pertrochanteric venography]. *Beitrag Zur Orthopadie Und Traumatologie*, 23(6), 297–303. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971274>
- Fujioka, M., Kubo, T., Nakamura, F., Shibatani, M., Ueshima, K., Hamaguchi, H., ... Hirasawa, Y. (2001). Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. *Magnetic Resonance Imaging*, 19(7), 985–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595370>
- Gangji, V., De Maertelaer, V., & Hauzeur, J.-P. (2011). Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone*, 49(5), 1005–1009. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.032>
- Gangji, V., & Hauzeur, J.-P. (2005). Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells. *JBJS Essential Surgical Techniques*, os-87(1_suppl_1), 106–112. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02662>
- Gangji, V., Hauzeur, J.-P., Matos, C., De Maertelaer, V., Toungouz, M., & Lambermont, M. (2004). Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *The Journal of Bone and Joint*

- Surgery. American Volume*, 86–A(6), 1153–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173287>
- Gangji, V., Hauzeur, J.-P., Schoutens, A., Hinsenkamp, M., Appelboom, T., & Egrise, D. (2003). Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Rheumatology*, 30(2), 348–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563694>
- Gardeniers, J. (1993). Report of the committee of staging and nomenclature. *ARCO News Letter*, (5), 79–82.
- Gebhard, K. L., & Maibach, H. I. (2001). Relationship between systemic corticosteroids and osteonecrosis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(6), 377–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11770392>
- Genez, B. M., Wilson, M. R., Houk, R. W., Weiland, F. L., Unger, H. R., Shields, N. N., & Rugh, K. S. (1988). Early osteonecrosis of the femoral head: detection in high-risk patients with MR imaging. *Radiology*, 168(2), 521–524. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393675>
- Glimcher, M. J., & Kenzora, J. E. (1979). The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae; comments on treatment. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (140), 273–312. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/477083>
- Glueck, C. J., Freiberg, R. A., Fontaine, R. N., Tracy, T., & Wang, P. (2001). Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (386), 19–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347834>
- Glueck, C. J., Freiberg, R. A., Sieve, L., & Wang, P. (2005). Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (435), 164–70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930934>
- Glueck, C. J., Freiberg, R. A., & Wang, P. (2014). Medical Treatment of Osteonecrosis of the Knee Associated With Thrombophilia-Hypofibrinolysis. *Orthopedics*, 37(10), e911–e916. <https://doi.org/10.3928/01477447-20140924-59>
- Goldblatt, J., Sacks, S., & Beighton, P. (1978). The orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (137), 208–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/743830>
- Grossmann, S., & Ganz, R. (1991). [Osteonecrosis following short-term, high-dosage steroid therapy]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 121(18), 635–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710826>

- Guo, J., Qu, C., Bai, F., Ma, J., & Chai, Y. (2013). [Relations between alcoholism and osteoporosis or femoral head necrosis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 34(7), 732–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257180>
- Harris, W. H. (1969). Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 51(4), 737–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5783851>
- Hauzeur, J. P., Pasteels, J. L., Schoutens, A., Hinsenkamp, M., Appelboom, T., Chochrad, I., & Perlmutter, N. (1989). The diagnostic value of magnetic resonance imaging in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 71(5), 641–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2732252>
- Hayes, C. W., Conway, W. F., & Daniel, W. W. (1993). MR imaging of bone marrow edema pattern: transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, or osteonecrosis. *RadioGraphics*, 13(5), 1001–1011. <https://doi.org/10.1148/radiographics.13.5.8210586>
- Hedri, H., Cherif, M., Zouaghi, K., Abderrahim, E., Goucha, R., Ben Hamida, F., ... Kheder, A. (2007). Avascular Osteonecrosis After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 39(4), 1036–1038. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.031>
- Heimann, W. G., & Freiburger, R. H. (1960). Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *The New England Journal of Medicine*, 263(14), 672–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM196010062631404>
- Hernigou, P., & Beaujean, F. (1997). Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 79(7), 1047–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234881>
- Hernigou, P., & Beaujean, F. (2002). Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (405), 14–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461352>
- Hernigou, P., Beaujean, F., & Lambotte, J. C. (1999). Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 81(2), 349–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204950>
- Hernigou, P., Daltro, G., Filippini, P., Mukasa, M. M., & Manicom, O. (2008). Percutaneous Implantation of Autologous Bone Marrow Osteoprogenitor Cells as Treatment of Bone Avascular Necrosis Related to Sickle Cell Disease. *The Open Orthopaedics Journal*, 2(1), 62–65. <https://doi.org/10.2174/1874325000802010062>

- Hernigou, P., Flouzat-Lachaniette, C.-H.-H., Delambre, J., Poignard, A., Allain, J., Chevallier, N., & Rouard, H. (2015). Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone*, *70*, 102–9. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.034>
- Hernigou, P., & Lambotte, J. C. (2000). Bilateral hip osteonecrosis: influence of hip size on outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *59*(10), 817–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11005784>
- Hernigou, P., Poignard, A., & Lachaniette, C. H. F. (2012). Treatment of corticosteroid hip osteonecrosis with stem cells. *Orthopaedic Proceedings*, *94-B*(SUPP XXXVII). Retrieved from http://bjjprocs.boneandjoint.org.uk/content/94-B/SUPP_XXXVII/68.short
- Hernigou, P., Poignard, A., Nogier, A., & Manicom, O. (2004). Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, *86-A*(12), 2589–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590840>
- Hernigou, P., Poignard, A., Zilber, S., & Rouard, H. H. (2009). Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian Journal of Orthopaedics*, *43*(1), 40–5. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.45322>
- Hernigou, P., Voisin, M. C., Marichez, M., Despres, E., & Goutallier, D. (1989). [Comparison of nuclear magnetic resonance and histology in necrosis of the femoral head]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires*, *56*(11), 741–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2609086>
- Heuck, F. H. W. (1992). Röntgen-morphologische Beobachtungen zur Dynamik der renalen Osteopathie. In T. H. Ittel, H.-G. Sieberth, & H. H. Matthiaß (Eds.), *Aktuelle Aspekte der Osteologie: Endokrinologie, Renale Osteopathie, Frakturheilung* (pp. 124–132). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-76766-1_23
- Heyse, T. J., Khefacha, A., Fuchs-Winkelmann, S., & Cartier, P. (2011). UKA after spontaneous osteonecrosis of the knee: a retrospective analysis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, *131*(5), 613–617. <https://doi.org/10.1007/s00402-010-1177-1>
- Hirota, Y., Hirohata, T., Fukuda, K., Mori, M., Yanagawa, H., Ohno, Y., & Sugioka, Y. (1993). Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *American Journal of Epidemiology*, *137*(5), 530–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8465804>
- Hofmann, S., Schneider, W., Breitenseher, M., Urban, M., & Plenk, H. (2000). “Transient osteoporosis” as a special reversible form of femur head necrosis]. *Der Orthopade*, *29*(5), 411–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875135>

- Hofmann S., Engel A., P. jr. H. (1997). Die Hüfte – Diagnostik und Therapie großer Gelenke [Georg Thieme Verlag]. Retrieved May 27, 2016, from <https://buch.archinform.net/isbn/3-432-29981-8.htm>
- Houdek, M. T., Wyles, C. C., Martin, J. R., & Sierra, R. J. (2014). Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, 7, 65–70. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S36584>
- Hutter, C. D. D. (2000). Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis. *Medical Hypotheses*, 54(4), 585–590. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0901>
- Iida, S., Harada, Y., Shimizu, K., Sakamoto, M., Ikenoue, S., Akita, T., ... Moriya, H. (2000). Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 174(3), 735–43. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.3.1740735>
- Jacobs, B. (1978). Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (130), 51–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/639407>
- Jäger, M., Werner, A., Lentrodt, S., Mödder, U., & Krauspe, R. (2004). Schmerztherapie bei nichtjuvenilen, aseptischen Osteonekrosen. *Der Schmerz*, 18(6), 481–491. <https://doi.org/10.1007/s00482-004-0356-9>
- Johansson, H. R., Zywiell, M. G., Marker, D. R., Jones, L. C., McGrath, M. S., & Mont, M. A. (2011). Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. *International Orthopaedics*, 35(4), 465–73. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-0979-7>
- Jones, J. (1968). Alcoholism, Fat Embolism, and Avascular Necrosis. *J Bone Joint Surg Am*, 50, 1065.
- Jones, J. P. (1985). Fat embolism and osteonecrosis. *The Orthopedic Clinics of North America*, 16(4), 595–633. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3903602>
- Jones, J. P. (2000). [Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis]. *Der Orthopäde*, 29(5), 370–9. <https://doi.org/10.1007/PL00003734>
- Jones, L. C., Mont, M. A., Le, T. B., Petri, M., Hungerford, D. S., Wang, P., & Glueck, C. J. (2003). Procoagulants and osteonecrosis. *The Journal of Rheumatology*, 30(4), 783–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672200>
- Kahl, N., Böhm, E., & Arcq, M. (1988a). [Idiopathic femur head necrosis in the adult--relation to clinical and pathologic-anatomic findings]. *Zeitschrift Für Orthopädie Und Ihre Grenzgebiete*, 126(5), 487–91. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1044472>

- Kahl, N., Böhm, E., & Arcq, M. (1988b). Die idiopathische Hüftkopfnekrose des Erwachsenen - Verknüpfung klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde. *Zeitschrift Für Orthopädie Und Unfallchirurgie*, 126(5), 487–491. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1044472>
- Kawai, K., Tamaki, A., & Hirohata, K. (1985). Steroid-induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. A histochemical and electron microscopic study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 67(5), 755–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3997928>
- Kawasaki, M., Hasegawa, Y., Sakano, S., Masui, T., & Ishiguro, N. (2005). Total Hip Arthroplasty After Failed Transtrochanteric Rotational Osteotomy for Avascular Necrosis of the Femoral Head. *The Journal of Arthroplasty*, 20(5), 574–579. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.01.018>
- Kawasaki, M., Hasegawa, Y., Sakano, S., Sugiyama, H., Tajima, T., Iwasada, S., & Iwata, H. (2001). Prediction of osteonecrosis by magnetic resonance imaging after femoral neck fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (385), 157–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302307>
- Kenzora, J. E., & Glimcher, M. J. (1985). Accumulative cell stress: the multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis. *The Orthopedic Clinics of North America*, 16(4), 669–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3903604>
- Kenzora, J. E., Steele, R. E., Yosipovitch, Z. H., & Glimcher, M. J. (1978). Experimental osteonecrosis of the femoral head in adult rabbits. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (130), 8–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/639409>
- Kerimaa, P., Väänänen, M., Ojala, R., Hyvönen, P., Lehenkari, P., Tervonen, O., & Blanco Sequeiros, R. (2016). MRI-guidance in percutaneous core decompression of osteonecrosis of the femoral head. *European Radiology*, 26(4), 1180–1185. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3905-y>
- Khanna, A. J., Yoon, T. R., Mont, M. A., Hungerford, D. S., & Bluemke, D. A. (2000). Femoral head osteonecrosis: detection and grading by using a rapid MR imaging protocol. *Radiology*, 217(1), 188–92. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.1.r00oc26188>
- Kim, Y.-M., Rhyu, K. H., Lee, S. H., & Kim, H. J. (2003). Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (406), 123–8. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000037441.23683.ee>
- Kim, Y. M., Ahn, J. H., Kang, H. S., & Kim, H. J. (1998). Estimation of the extent of osteonecrosis of the femoral head using MRI. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 80(6), 954–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9853484>

- Klippel, J. H., Gerber, L. H., Pollak, L., & Decker, J. L. (1979). Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. Silent symmetric osteonecroses. *The American Journal of Medicine*, 67(1), 83–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/313707>
- König, F. (1888). Ueber freie Körper in den Gelenken. *Deutsche Zeitschrift Für Chirurgie*, 27(1–2), 90–109. <https://doi.org/10.1007/BF02792135>
- Koo, K.-H., Song, H.-R., Ha, Y.-C., Kim, J.-R., Kim, S.-J., Kim, K.-I. I., ... Cho, S.-H. (2002). Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in the etiology of Perthes' disease. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (399), 162–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011705>
- Koo, K. H., Ahn, I. O., Kim, R., Song, H. R., Jeong, S. T., Na, J. B., ... Cho, S. H. (1999). Bone marrow edema and associated pain in early stage osteonecrosis of the femoral head: prospective study with serial MR images. *Radiology*, 213(3), 715–22. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.3.r99dc06715>
- Koo, K. H., Dussault, R. G., Kaplan, P. A., Ahn, I. O., Kim, R., Devine, M. J., ... Wang, G. J. (1999). Fatty marrow conversion of the proximal femoral metaphysis in osteonecrotic hips. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (361), 159–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10212609>
- Kopecky, K. K., Braunstein, E. M., Brandt, K. D., Filo, R. S., Leapman, S. B., Capello, W. N., & Klatte, E. C. (1991). Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology*, 179(2), 523–7. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.2.2014304>
- Korn, U., Dahmen, G., & Holzrichter, D. (1980). Ätiologie der Hüftkopfnekrose und Koxarthrose. *Zeitschrift Für Orthopädie Und Unfallchirurgie*, 118(2), 241–245. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053500>
- Kubo, T., Ueshima, K., Saito, M., Ishida, M., Arai, Y., & Fujiwara, H. (2016). Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Journal of Orthopaedic Science*, 1–7. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jos.2016.03.008>
- Lafforgue, P. (2006). Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine*, 73(5), 500–507. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.01.025>
- Lafforgue, P., Dahan, E., Chagnaud, C., Schiano, A., Kasbarian, M., & Acquaviva, P. C. (1993). Early-stage avascular necrosis of the femoral head: MR imaging for prognosis in 31 cases with at least 2 years of follow-up. *Radiology*, 187(1), 199–204. <https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451413>
- Langdown, A. J., Pandit, H., Price, A. J., Dodd, C. A. F., Murray, D. W., Svärd, U. C. G., & Gibbons, C. L. M. H. (2005). Oxford medial unicompartmental arthroplasty for focal spontaneous osteonecrosis of the knee. *Acta Orthopaedica*, 76(5), 688–692.

<https://doi.org/10.1080/17453670510041772>

- Lange, M., & Hipp, E. (1960). [Vascular changes in posttraumatic necrosis of the femur head]. *Zeitschrift Fur Orthopadie Und Ihre Grenzgebiete*, 92, 513–29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14413898>
- Le Parc, J. M., André, T., Helenon, O., Benoit, J., Paolaggi, J. B., & Kreis, H. (1996). Osteonecrosis of the hip in renal transplant recipients. Changes in functional status and magnetic resonance imaging findings over three years in three hundred five patients. *Revue Du Rhumatisme (English Ed.)*, 63(6), 413–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817751>
- Lee, J.-S., Koo, K.-H., Ha, Y.-C., Koh, K. K., Kim, S. J., Kim, J.-R., ... Cho, S.-H. (2003). Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (417), 270–6. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000092972.12414.a5>
- Lee, J. S., Lee, J. S., Roh, H. L., Kim, C. H., Jung, J. S., & Suh, K. T. (2006). Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Comparative analysis according to the risk factor. *Journal of Orthopaedic Research*, 24(4), 604–609. <https://doi.org/10.1002/jor.20078>
- Legrève, S. (2016). Multifocal osteonecrosis revealing an antiphospholipid syndrome: Case report. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 59, e112. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.07.251>
- Li, N., Yu, J., Cao, X., Wu, Q.-Y., Li, W.-W., Li, T.-F., ... Xia, X.-Y. (2014). A Novel p. Gly630Ser Mutation of COL2A1 in a Chinese Family with Presentations of Legg–Calvé–Perthes Disease or Avascular Necrosis of the Femoral Head. *PLoS ONE*, 9(6), e100505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100505>
- Li, X., Xu, X., & Wu, W. (2014). Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells and core decompression in treatment of osteonecrosis of the femoral head: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(8), 5024–5030. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197374>
- Lieberman, J. R., Engstrom, S. M., Meneghini, R. M., & SooHoo, N. F. (2012). Which Factors Influence Preservation of the Osteonecrotic Femoral Head? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 470(2), 525–534. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2050-4>
- Lim, S.-J., Moon, Y.-W., Eun, S.-S., & Park, Y.-S. (2008). Total hip arthroplasty using the S-ROM modular stem after joint-preserving procedures for osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Arthroplasty*, 23(4), 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.05.026>
- Liu, Y.-F., Chen, W.-M., Lin, Y.-F., Yang, R.-C., Lin, M.-W., Li, L.-H., ... Tsai, S.-F.

- (2005). Type II Collagen Gene Variants and Inherited Osteonecrosis of the Femoral Head. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2294–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042480>
- Lüring, C., Beckmann, J., Pennekamp, P. H., Linhardt, O., Grifka, J., & Tingart, M. (2007). Die konservative Therapie der aseptischen Femurkopfnekrose. *Der Orthopäde*, 36(5), 441–445. <https://doi.org/10.1007/s00132-007-1083-6>
- Lutsky, K. F., & Tejwani, N. C. (2007). Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(1), 37–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539760>
- Mäkelä, K. T., Matilainen, M., Pulkkinen, P., Fenstad, A. M., Havelin, L. I., Engesaeter, L., ... Eskelinen, A. (2014). Countrywise results of total hip replacement. *Acta Orthopaedica*, 85(2), 107–116. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.893498>
- Malizos, K. N., Karantanas, A. H., Varitimidis, S. E., Dailiana, Z. H., Bargiotas, K., & Maris, T. (2007). Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment. *European Journal of Radiology*, 63(1), 16–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.03.019>
- Manenti, G., Altobelli, S., Pugliese, L., & Tarantino, U. (2015). The role of imaging in diagnosis and management of femoral head avascular necrosis. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 12(Suppl 1), 31–8. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3s.031>
- Mankin, H. J., & Brower, T. D. (1962). Bilateral idiopathic aseptic necrosis of the femur in adults: "Chandler's disease". *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*, 23, 42–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14469309>
- Manrique, J., Rossich, E., & Hernández Sierra, A. (2004). [Multiple complications after renal transplantation]. *Nefrologia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, 24 Suppl 3, 26–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219064>
- Marcus, N. D., Enneking, W. F., & Massam, R. A. (1973). The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 55(7), 1351–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4758708>
- Markel, D. C., Miskovsky, C., Sculco, T. P., Pellicci, P. M., & Salvati, E. A. (1996). Core decompression for osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (323), 226–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625585>
- Markisz, J. A., Knowles, R. J., Altchek, D. W., Schneider, R., Whalen, J. P., & Cahill, P. T. (1987). Segmental patterns of avascular necrosis of the femoral heads: early

- detection with MR imaging. *Radiology*, 162(3), 717–20. <https://doi.org/10.1148/radiology.162.3.3809485>
- Massari, L., Fini, M., Cadossi, R., Setti, S., & Traina, G. C. (2006). Biophysical Stimulation with Pulsed Electromagnetic Fields in Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, 88(suppl_2), 56. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00536>
- Matos, M. A., Alencar, R. W. de, & Matos, S. S. da R. (2007). Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 11(1), 31–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625723>
- Matsuo, K., Hirohata, T., Sugioka, Y., Ikeda, M., & Fukuda, A. (1988). Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (234), 115–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3409564>
- Maus, U., Roth, A., Tingart, M., Rader, C., Reppenhagen, S., Heiss, C., & Beckmann, J. (2015). S3-Leitlinie . Teil 3 : Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen – Operative Therapie der atraumatischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen, 498–507.
- May, D. A., & Disler, D. G. (2000). Screening for avascular necrosis of the hip with rapid MRI: preliminary experience. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 24(2), 284–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752894>
- Meyers, M. H. (1985). Resurfacing of the femoral head with fresh osteochondral allografts. Long-term results. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (197), 111–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3893823>
- Mitchell, D. G., Rao, V. M., Dalinka, M. K., Spritzer, C. E., Alavi, A., Steinberg, M. E., ... Kressel, H. Y. (1987). Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology*, 162(3), 709–15. <https://doi.org/10.1148/radiology.162.3.3809484>
- Mitchell, D. G., Rao, V. M., Dalinka, M., Spritzer, C. E., Axel, L., Gefter, W., ... Kressel, H. Y. (1986). Hematopoietic and fatty bone marrow distribution in the normal and ischemic hip: new observations with 1.5-T MR imaging. *Radiology*, 161(1), 199–202. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.1.3763867>
- Mont, M. A., & Hungerford, D. S. (1995). Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 77(3), 459–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7890797>
- Mont, M. A., Seyler, T. M., Plate, J. F., Delanois, R. E., & Parvizi, J. (2006). Uncemented Total Hip Arthroplasty in Young Adults with Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*,

88(suppl_3), 104. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00451>

- Moran, M. C. (1995). Osteonecrosis of the hip in sickle cell hemoglobinopathy. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 24(1), 18–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7773653>
- Moskal, J. T., Topping, R. E., & Franklin, L. L. (1997). Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 26(9), 609–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316722>
- Motomura, G., Yamamoto, T., Miyanishi, K., Jingushi, S., & Iwamoto, Y. (2004). Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis and Rheumatism*, 50(10), 3387–91. <https://doi.org/10.1002/art.20517>
- Motomura, G., Yamamoto, T., Miyanishi, K., Yamashita, A., Sueishi, K., & Iwamoto, Y. (2005). Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis--a histomorphometric study of autopsy cases. *Pathology, Research and Practice*, 200(11–12), 807–11. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2004.10.003>
- Motomura, G., Yamamoto, T., Yamaguchi, R., Ikemura, S., Nakashima, Y., Mawatari, T., & Iwamoto, Y. (2011). Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*, 93–B(2), 184–187. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B225476>
- Mukisi-Mukaza, M., Gomez-Brouchet, A., Donkerwolcke, M., Hinsenkamp, M., & Burny, F. (2011). Histopathology of aseptic necrosis of the femoral head in sickle cell disease. *International Orthopaedics*, 35(8), 1145–1150. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1121-6>
- Murphy, M. B., Moncivais, K., & Caplan, A. I. (2013). Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, 45(11), e54. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.94>
- Myers, T. G., Cui, Q., Kuskowski, M., Mihalko, W. M., & Saleh, K. J. (2006). Outcomes of Total and Unicompartmental Knee Arthroplasty for Secondary and Spontaneous Osteonecrosis of the Knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, 88(suppl_3), 76. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00568>
- Nagasawa, K., Tada, Y., Koarada, S., Tsukamoto, H., Horiuchi, T., Yoshizawa, S., ... Ohta, A. (2006). Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus*, 15(6), 354–7. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2311oa>
- Nakamura, J., Ohtori, S., Sakamoto, M., Chuma, A., Abe, I., & Shimizu, K. (2010). Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clinical*

- and *Experimental Rheumatology*, 28(1), 13–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346232>
- Nielsen, H. E., Rømer, F. K., Melsen, F., Christensen, M. S., & Hansen, H. E. (1980). 1 alpha-hydroxy vitamin D3 treatment of non-dialyzed patients with chronic renal failure. Effects on bone, mineral metabolism and kidney function. *Clinical Nephrology*, 13(3), 103–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7379358>
- Nishii, T., Sugano, N., Ohzono, K., Sakai, T., Haraguchi, K., & Yoshikawa, H. (2002). Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (400), 149–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072757>
- Nyquist, F., Overgaard, A., Døppe, H., & Obrant, K. J. (n.d.). Alcohol abuse and healing complications after cervical hip fractures. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 33(4), 373–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719396>
- Ohzono, K. (2007). [Diagnostic criteria, staging system and classification of idiopathic osteonecrosis of the femoral head]. *Clinical Calcium*, 17(6), 849–55. <https://doi.org/CliCa0706849855>
- Ohzono, K., Takaoka, K., Saito, S., Saito, M., Matsui, M., & Ono, K. (1992). Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (277), 79–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555360>
- Oinuma, K., Harada, Y., Nawata, Y., Takabayashi, K., Abe, I., Kamikawa, K., & Moriya, H. (2001). Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(12), 1145–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709458>
- Osgood, R. B. (1903). Lesions of the Tibial Tubercle Occurring during Adolescence. *Boston Medical and Surgical Journal*, (148), 114–117.
- Paolaggi, J. B., Le Parc, J. M., Arfi, S., & Baptiste, J. (1987). Severe arthralgias after pulse corticosteroid therapy in transplant patients. *The Journal of Rheumatology*, 14(5), 1077–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3323508>
- Papakostidis, C., Tosounidis, T. H., Jones, E., & Giannoudis, P. V. (2015). The role of “cell therapy” in osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica*, 3674(October), 1–7. <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1077418>
- Park, K.-S., Tumin, M., Peni, I., & Yoon, T.-R. (2014). Conversion Total Hip Arthroplasty After Previous Transtrochanteric Rotational Osteotomy for

Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of Arthroplasty*, 29(4), 813–816.
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.09.012>

Paula, A. De, Monteiro, I., Ferreira, A., Souza, D., Ornellas, G., Alexandre, H., & Barros, D. A. (2013). Amputation after failure or complication of total knee arthroplasty: prevalence, etiology and functional. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 48(5), 406–411. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2012.07.011>

Pepke, W., Kasten, P., Beckmann, N. A., Janicki, P., & Egermann, M. (2016). Core Decompression and Autologous Bone Marrow Concentrate for Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Randomized Prospective Study. *Orthopedic Reviews*, 8(1), 6162. <https://doi.org/10.4081/or.2016.6162>

Perthes, G. (1910). Über Arthritis deformans juvenilis. *Deutsche Zeitschrift Für Chirurgie*, (107), 111–117.

Phemister, D. B. (1915). Fascia transplantation in the treatment of old fractures of the patella. *Annals of Surgery*, 62(6), 746–748.2. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1406811&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Phemister, D. B. (1920). The recognition of dead bone based on pathological and X-ray studies. *Annals of Surgery*, 72(4), 466–85. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1410573&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Pierce, T. P., Jauregui, J. J., Elmallah, R. K., Lavernia, C. J., Mont, M. A., & Nace, J. (2015). A current review of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 8(3), 228–32. <https://doi.org/10.1007/s12178-015-9280-0>

Pietrogrande, V., & Mastromarino, R. (1957). Osteopatia da prolungato trattamento cortisonico. *Ortop Travmatol Protez*, 28, 791.

Plakseychuk, A. Y., Kim, S.-Y., Park, B.-C., Varitimidis, S. E., Rubash, H. E., & Sotereanos, D. G. (2003). Vascularized compared with nonvascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 85-A(4), 589–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672831>

Pritchett, J. W. (2001). Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (386), 173–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347831>

Puhl, W., Niethard, F. U., Hamacher, P., Augustin, J., & Greten, H. (1978). [Metabolic diseases and idiopathic ischemic necrosis of the femoral head in adults (author's transl)]. *Zeitschrift Fur Orthopadie Und Ihre Grenzgebiete*, 116(1), 81–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/654451>

- Rader, C. P. (2007). Transiente Osteoporose und aseptische Femurkopfnekrose. *Der Orthopäde*, 36(5), 423–429. <https://doi.org/10.1007/s00132-007-1082-7>
- Reinhardt, K. (1980). Oberschenkelkopfnekrose bei Hyperurikämie. *Zeitschrift Für Orthopädie Und Unfallchirurgie*, 118(5), 713–720. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053530>
- Reppenhagen, S. (2016). S3-Leitlinie: Die atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen. *Bayerisches Ärzteblatt*. Retrieved from http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2016/09/einzelpdf/BAB_9_2016_416_420.pdf
- Roth, A., Beckmann, J., Smolenski, U., Fischer, A., Jäger, M., Tingart, M., ... Maus, U. (2015). S3-Leitlinie. Teil 2: Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen – unbehandelter Verlauf und konservative Behandlung. *Zeitschrift Für Orthopädie Und Unfallchirurgie*, 153(5), 488–497. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545903>
- Saito, S., Inoue, A., & Ono, K. (1987). Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 69(3), 346–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3584182>
- Sakaia, T., Sugano, N., Tsuji, T., Nishii, T., Yoshikawa, H., & Ohzono, K. (2000). Serial magnetic resonance imaging in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model: an experimental longitudinal study. *Magnetic Resonance Imaging*, 18(7), 897–905. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11027886>
- Sakamoto, M., Shimizu, K., Iida, S., Akita, T., Moriya, H., & Nawata, Y. (1997). Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 79(2), 213–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9119845>
- Schlatter, C. (1903). Verletzungen des schnabelförmigen Fortsatzes der oberen Tibiaepiphyse. *Beiträge Zur Klinischen Chirurgie*, (38), 874–887.
- Schneider, W., Aigner, N., Pinggera, O., & Knahr, K. (2002). Intertrochanteric osteotomy for avascular necrosis of the head of the femur. Survival probability of two different methods. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 84(6), 817–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12211671>
- Schoenfeld, A. J., Ochoa, L. M., Bader, J. O., & Belmont, P. J. (2011). Risk Factors for Immediate Postoperative Complications and Mortality Following Spine Surgery: A Study of 3475 Patients from the National Surgical Quality Improvement Program. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 93(17), 1577–1582. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01048>
- Sheng, H., Zhang, G., Wang, Y.-X., Yeung, D. K.-W., Griffith, J. F., Leung, K.-S., & Qin, L. (2009). Functional perfusion MRI predicts later occurrence of steroid-

- associated osteonecrosis: An experimental study in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(6), 742–747. <https://doi.org/10.1002/jor.20765>
- Shibatani, M., Fujioka, M., Arai, Y., Takahashi, K., Ueshima, K., Okamoto, M., ... Kubo, T. (2008). Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica*, 79(5), 631–636. <https://doi.org/10.1080/17453670810016641>
- Shimizu, K., Moriya, H., Akita, T., Sakamoto, M., & Suguro, T. (1994). Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 76(2), 215–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8113255>
- Solheim, K. (1974). [Drug induced arthropathy and necrosis of the femoral head]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening : Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Række*, 94(1), 46–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4821260>
- Solomon, L. (1973). Drug-induced arthropathy and necrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 55(2), 246–261. Retrieved from <http://www.jbjs.org.uk/cgi/reprint/55-B/2/246%5Cnpapers3://publication/uuid/CB21BECB-28E0-408C-8B5B-6CEF22285E73>
- Solomon, L. (1990). [Clinical and therapeutic concepts in ischemic femur head necrosis]. *Der Orthopade*, 19(4), 200–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2216448>
- Springfield, D. S., & Enneking, W. J. (1978). Surgery for aseptic necrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (130), 175–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/346277>
- Steinberg, M. E., Bands, R. E., Parry, S., Hoffman, E., Chan, T., & Hartman, K. M. (1999). Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (367), 262–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546624>
- Steinberg, M. E., Larcom, P. G., Strafford, B., Hosick, W. B., Corces, A., Bands, R. E., & Hartman, K. E. (2001). Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (386), 71–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11347851>
- Stevens, K., Tao, C., Lee, S.-U., Salem, N., Vandevenne, J., Cheng, C., ... Lang, P. (2003). Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 180(2), 363–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.2.1800363>
- Streda, A., & Králová, M. (1965). [On the differences between idiopathic necrosis and

- necrosis in primary chronic arthritis of the hip joint]. *Zeitschrift Fur Rheumaforschung*, 24(7), 259–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5865009>
- Sugano, N., Masuhara, K., Nakamura, N., Ochi, T., Hirooka, A., & Hayami, Y. (1996). MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 78(2), 253–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8666637>
- Sugano, N., Nishii, T., Shibuya, T., Nakata, K., Masuhara, K., & Takaoka, K. (1997). Contralateral hip in patients with unilateral nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (334), 85–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005899>
- Suh, K. T., Kim, S. W., Roh, H. L., Youn, M. S., & Jung, J. S. (2005). Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (431), 220–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685079>
- Tabatabaee, R. M., Saberi, S., Parvizi, J., Mortazavi, S. M. J., & Farzan, M. (2015). Combining Concentrated Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection With Core Decompression Improves Outcome for Patients with Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. *The Journal of Arthroplasty*, 30(9), 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.06.022>
- Takatori, Y., Kokubo, T., Ninomiya, S., Nakamura, S., Morimoto, S., & Kusaba, I. (1993). Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 75(2), 217–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8444940>
- Taylor, L. J. (1984). Multifocal avascular necrosis after short-term high-dose steroid therapy. A report of three cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 66(3), 431–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6725356>
- Urbaniak, J. R., Coogan, P. G., Gunneson, E. B., & Nunley, J. A. (1995). Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one hundred and three hips. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 77(5), 681–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7744893>
- Van Laere, C., Mulier, M., Simon, J. P., Stuyck, J., & Fabry, G. (1998). Core decompression for avascular necrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica Belgica*, 64(3), 269–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9828471>
- Vande Berg, B. C., Malghem, J. J., Lecouvet, F. E., Jamart, J., & Maldague, B. E. (1999). Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR

imaging findings. *Radiology*, 212(2), 527–35.
<https://doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527>

- Vande Berg, B. C., Malghem, J., Lecouvet, F. E., Devogelaer, J. P., Maldague, B., & Houssiau, F. A. (1999). Fat conversion of femoral marrow in glucocorticoid-treated patients: a cross-sectional and longitudinal study with magnetic resonance imaging. *Arthritis and Rheumatism*, 42(7), 1405–11. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1405::AID-ANR14>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1405::AID-ANR14>3.0.CO;2-W)
- von Stillfried, E., & Weber, M.-A. (2014). Aseptische Osteonekrosen bei Kindern und Jugendlichen. *Der Orthopäde*, 43(8), 750–757. <https://doi.org/10.1007/s00132-013-2227-5>
- Vulpiani, M. C., Vetrano, M., Trischitta, D., Scarcello, L., Chizzi, F., Argento, G., ... Ferretti, A. (2012). Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 132(4), 499–508. <https://doi.org/10.1007/s00402-011-1444-9>
- Wagner, H., & Zeiler, G. (1980). [Idiopathic avascular necrosis of the femoral head. Results of intertrochanteric osteotomy and resurfacing (author's transl)]. *Der Orthopäde*, 9(4), 290–310. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7465218>
- Wang, B.-L., Sun, W., Shi, Z.-C., Lou, J.-N., Zhang, N.-F., Shi, S.-H., ... Li, Z.-R. (2008). Decreased proliferation of mesenchymal stem cells in corticosteroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Orthopedics*, 31(5), 444. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292322>
- Wang, G. J., Dughman, S. S., Reger, S. I., & Stamp, W. G. (1985). The effect of core decompression on femoral head blood flow in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 67(1), 121–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3968091>
- Wang, G. J., Moga, D. B., Richemer, W. G., Sweet, D. E., Reger, S. I., & Thompson, R. C. (1978). Cortisone induced bone changes and its response to lipid clearing agents. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (130), 81–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/639410>
- Wang, J.-A., Lin, T., Zhong, H.-M., Yan, S.-G., & Wang, J.-A. (2014). Evidence for Using Alendronate to Treat Adult Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Systematic Review. *Medical Science Monitor*, 20, 2439–2447. <https://doi.org/10.12659/MSM.891123>
- Weinstein, R. S., Nicholas, R. W., & Manolagas, S. C. (2000). Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(8), 2907–12. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6714>

- Windisch, C., Kolb, W., Röhner, E., Wagner, M., Roth, A., Matziolis, G., & Wagner, A. (2014). Invasive Electromagnetic Field Treatment in Osteonecrosis of the Femoral Head: A Prospective Cohort Study. *The Open Orthopaedics Journal*, *8*(1), 125–129. <https://doi.org/10.2174/1874325020140515001>
- Wirtz, D., Zilkens, K.-W., Adam, G., & Niethard, F. (1998). MRT-kontrollierte Ergebnisse nach Core Decompression des Hüftkopfes bei aseptischer Osteonekrose und transientem Marködem, *136*(2), 138–146. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1051296>
- Yamamoto, T., DiCarlo, E. F., & Bullough, P. G. (1999). The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, *81*(2), 328–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204945>
- Yang, X. Y., & Xu, D. H. (2007). MDR1(ABCB1) gene polymorphisms associated with steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus. *Die Pharmazie*, *62*(12), 930–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214345>
- Yang, Z., Liu, H., Li, D., Xie, X., Qin, T., Ma, J., & Kang, P. (2016). The efficacy of statins in preventing glucocorticoid-related osteonecrosis in animal models: A meta-analysis. *Bone and Joint Research*, *5*(9), 393–402. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.59.2000500>
- Yeh, L.-R., Chen, C. K. H., Huang, Y.-L., Pan, H.-B., & Yang, C.-F. (2009). Diagnostic performance of MR imaging in the assessment of subchondral fractures in avascular necrosis of the femoral head. *Skeletal Radiology*, *38*(6), 559–564. <https://doi.org/10.1007/s00256-009-0659-0>
- Yen, C. Y., Lee, S. S., Yuan, L. J., Fu, T. S., Chan, Y. S., Chen, C. Y., ... Ueng, S. W. (2000). Vascularized island pedicle iliac bone grafting for avascular necrosis of the femoral head. *Chang Gung Medical Journal*, *23*(9), 536–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092142>
- Zhao, D.-W., & Yu, X.-B. (2015). Core decompression treatment of early-stage osteonecrosis of femoral head resulted from venous stasis or artery blood supply insufficiency. *Journal of Surgical Research*, *194*(2), 614–621. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.12.007>
- Zhao, D., Cui, D., Wang, B., Tian, F., Guo, L., Yang, L., ... Yu, X. (2012). Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone*, *50*(1), 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.002>
- Zhao, F., Li, Z., Zhang, N., Wang, B., Sun, W., Cheng, L., & Liu, Z. (2010). Lesion size changes in osteonecrosis of the femoral head: a long-term prospective study using MRI. *International Orthopaedics*, *34*(6), 799–804. <https://doi.org/10.1007/s00264->

009-0829-7

- Zibis, A. H., Karantanas, A. H., Roidis, N. T., Hantes, M. E., Argiri, P., Moraitis, T., & Malizos, K. N. (2007). The role of MR imaging in staging femoral head osteonecrosis. *European Journal of Radiology*, 63(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.03.029>
- Zizic, T. M., Lewis, C. G., Marcoux, C., & Hungerford, D. S. (1989). The predictive value of hemodynamic studies in preclinical ischemic necrosis of bone. *The Journal of Rheumatology*, 16(12), 1559–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2625687>

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Risikofaktoren	10
Tabelle 2 Pathologische Klassifikation der aseptischen Knochennekrosen.....	17
Tabelle 3 Stadieneinteilung der ARCO-Klassifikation	30
Tabelle 4 Alter.....	53
Tabelle 5 Grunderkrankungen.....	57
Tabelle 6 Lokalisation der Knochennekrosen.	59
Tabelle 7 Vorliegende Bildgebung zu den Untersuchungszeitpunkten	70

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Entstehung der Osteonekrose	16
Abbildung 2 Knochennekrose in der MRT	28
Abbildung 3 Bildgebung bei Verdacht auf Femurkopfnekrose.....	31
Abbildung 4 Core Decompression	36
Abbildung 5 Einbruch einer Knochennekrose und Implantation einer Hüftprothese im postoperativen Verlauf	39
Abbildung 6 Bereitstellung der Stammzellen für die Instillation.....	41
Abbildung 7 Einbruch einer Knochennekrose im postoperativen Verlauf.....	49
Abbildung 8 Operationsverfahren	51
Abbildung 9 Altersverteilung	52
Abbildung 10 Alter zum Zeitpunkt der Operation.	54
Abbildung 11 Grunderkrankungen.....	56
Abbildung 12 Lokalisation der Nekrose.....	59
Abbildung 13 Körperseite der Operation	60
Abbildung 14 Anbohrung mit Arthroskopie	62
Abbildung 15 Belastung der operierten Extremität.....	63
Abbildung 16 Jahresverlauf der Schmerzen.....	65
Abbildung 17 Jahresverlauf der Analgetikaeinnahme.....	66
Abbildung 18 Cortisoneinnahme.....	68
Abbildung 19 Veränderung der Knochennekrose im postoperativen Verlauf	69
Abbildung 20 Größenentwicklung der Nekrose im Röntgen	72
Abbildung 21 Veränderung der Knochennekrose im postoperativen Verlauf	73
Abbildung 22 Größenentwicklung der Nekrose im MRT	74
Abbildung 23 Präoperativer Einbruch der Gelenkfläche im Röntgenbild	76

Abbildung 24 Präoperativer Einbruch der Gelenkfläche in der MRT-Bildgebung.....	77
Abbildung 25 Einbruch der Gelenkfläche im postoperativen Verlauf.....	79
Abbildung 26 Einbruch der Gelenkfläche eines Hüftkopfes im postoperativen Verlauf	80
Abbildung 27 Komplikationen.....	81
Abbildung 28 Komplikation nach Anbohrung einer Hüftkopfnekrose.....	82
Abbildung 29 Folgeoperationen.....	83

9. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Torsten Kluba durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Torsten Kluba.

Die gesamte Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Dr. Ulf Krister Hofmann eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort/Datum

Peter Kahle

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Torsten Kluba, Chefarzt der Klinik für Orthopädie und Orthopädischen Chirurgie des Städtischen Klinikums Dresden für das Überlassen des Themas und die Unterstützung bei der Erstellung und Ausarbeitung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Nikolaus Wülker, Direktor der Orthopädischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Doktorarbeit in seiner Abteilung.

Mein spezieller Dank gilt Herrn Dr. Ulf Krister Hofmann für die unermüdliche Unterstützung während der Ausarbeitung dieser Dissertation.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich mein ganzes Leben gefördert und unterstützt haben.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Peter Raymond Kahle

Geburtsdatum 27. November 1983

Geburtsort Tübingen

Staatsangehörigkeit Deutsch/Amerikanisch

Familienstand Ledig

Schulbildung

1990 – 1991 Grundschule Winkelwiese Tübingen

1991 – 1994 Melanchthon-Grundschule Tübingen

1994 – 08/2003 Uhland-Gymnasium Tübingen, Allgemeine Hochschulreife

Studium der Humanmedizin

10/2003 - 08/2005 Vorklinisches Studium Philipps-Universität Marburg

08/2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Seit 10/2005 Klinisches Studium Philipps-Universität Marburg

10/2009 - 11/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

07.12.2009 Approbation als Arzt

Ärztliche Laufbahn

06/2010 – 09/2016	Assistenzarzt in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. Wülker)
14.09.2016	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
09/2016 - heute	Facharzt in Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung “Spezielle Orthopädie“ in der Orthopädischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dr. Wülker)