

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ORTHOPÄDIE
PROF. DR. MED. DR. H.C. J. GRIFKA
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Immunhistochemische Untersuchung der synovialen, periostalen und
intraosseären sympathischen Nervenfasern bei Femurkopfnekrose in
verschiedenen Stadien im Vergleich zur Osteoarthrose**

**EINE KLINISCH EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG DES LEHRSTUHLS FÜR
ORTHOPÄDIE DES KLINIKUMS DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**Vorgelegt von
Eva-Maria Bauser**

2011

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ORTHOPÄDIE
PROF. DR. MED. DR. H.C. J. GRIFKA
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Immunhistochemische Untersuchung der synovialen, periostalen und
intraosseären sympathischen Nervenfasern bei Femurkopfnekrose in
verschiedenen Stadien im Vergleich zur Osteoarthrose**

**EINE KLINISCH EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG DES LEHRSTUHLS FÜR
ORTHOPÄDIE DES KLINIKUMS DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**Vorgelegt von
Eva-Maria Bauser**

2011

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD. Dr. Johannes Beckmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin Fleck
Tag der mündlichen Prüfung:	03. August 2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Hüftkopfnekrose

1.2 Epidemiologie

1.3 Pathogenese

1.3.1 Alkohol

1.3.2 Kortikosteroide

1.3.3 Nikotin

1.3.4 körperliche Belastung

1.3.5 genetische Mutationen

1.3.6 Intoxikation

1.4 Klinik

1.5 Bildgebung

1.6 Stadieneinteilung

1.7 Therapie

1.7.1 Operation

1.7.2 „Watch and Wait“

1.7.3 Medikamente

1.7.4 alternative Therapieverfahren

2. Fragestellung

3. Material und Methoden

3.1 Patienten/Gruppen

3.2 Proben

3.3 Untersuchungstechnik

3.4 Statistik

4. Ergebnisse

4.1 Zellkerne

4.1.1 Zellkerne im Periost

4.1.2 Zellkerne in der Synovia

4.1.3 Zellkerne im Ligamentum Capitis Femoris

4.2 sympathische Nervenfasern

4.2.1 sympathische Nervenfasern im Periost

4.2.2 sympathische Nervenfasern in synovialem Gewebe

4.2.3 sympathische Nervenfasern im nekrosefernen Knochen

4.2.4 sympathische Nervenfasern im nekrosenahen Knochen

4.2.5 sympathische Nervenfasern im Ligamentum Capitis Femoris

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

6.1 englische Zusammenfassung und Stichwörter

7. Literaturverzeichnis

8. Lebenslauf

9. Danksagung

1. Einleitung

1.1 Hüftkopfnekrose (HKN)

Die Hüftkopfnekrose (HKN) ist eine progrediente abakterielle, lokal begrenzte Knochenerkrankung des Erwachsenenalters, die zumeist mit einer vollständigen Zerstörung des Hüftkopfes und schweren sekundären Arthrosen einhergeht [6, 7, 38]. Wie alle Osteonekrosen, ist sie meist gelenknah gelegen und betrifft den konvexen Gelenkpartner [31]. Am häufigsten ist die Nekrose im anterolateralen Hüftkopfbereich – also in der Hauptbelastungszone – lokalisiert. Die Patienten befinden sich im Regelfall in der Phase ihrer höchsten Leistungsfähigkeit, sie sind zwischen 30 und 50 Jahre alt [1, 2, 14, 24].

Aus bislang ungeklärten Gründen sind gehäuft Männer (Männer:Frauen 4:1) von dieser Form der Zerstörung des Hüftgelenks betroffen. Aufgrund der Erkrankung ist ihre Belastbarkeit stark eingeschränkt, so dass die Patienten häufig an der Ausübung ihres Berufes und der Ausübung ihrer sozialen Kontakte gehindert werden [7, 19, 30, 32].

Synonyme sind Femurkopfnekrose und aseptische Nekrose des proximalen Femurs. Unterschieden wird ferner die idiopathische von der sekundären Nekrose [19].

Für sekundäre Nekrosen lassen sich Auslöser wie Traumen, Stoffwechselerkrankungen oder Medikamente eruieren, die idiopathische oder auch primäre HKN genannt, ist eine Erkrankung sui generis, wobei bei genauer Anamnese häufig Risikofaktoren erkennbar werden [24].

1.2 Epidemiologie

Allein in den USA werden jährlich 20 000 bis 30 000 neue Fälle von HKN gemeldet, so dass die Erkrankung einen großen Stellenwert in der Kostenrechnung des Gesundheitswesens einnimmt [30].

Da die Behandlung den progredienten Verlauf der Erkrankung zumeist nicht aufhalten kann, muss schon in jungen Jahren bei 5 bis 12% der Erkrankten

angesichts der sekundären Arthrosen die Implantation einer Hüftgelenks-Total-Endoprothese (Hüft-TEP) erfolgen. Schätzungen zufolge werden 10 bis 12% aller Hüft-TEP's als Folge einer HKN implantiert [30].

Für Deutschland wird von Rader et al. eine Prävalenz von 5000 bis 7000 Neuerkrankungen pro Jahr angegeben [31].

Häufig tritt die Erkrankung bilateral auf. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass in bis zu 50% der idiopathischen HKN und gar in bis zu 80% der durch Corticosteroidbehandlungen hervorgerufenen Femurkopfnekrosen, der kontralaterale Hüftkopf im Verlauf ebenfalls erkrankt [2, 12].

Deshalb erscheint es notwendig, erfolversprechendere Therapieoptionen zu erforschen und auch klinisch zu testen. Hierzu ist es jedoch von Nöten, die Ätiologie und Pathogenese der HKN besser zu verstehen, wozu diese Arbeit neben der Evaluation möglicher therapeutischer Ansatzweisen beitragen soll.

1.3 Pathogenese

Die Ätiologie der Erkrankung ist weitestgehend unklar. Abgesehen von den gesicherten Ätiologien, wie eine Schenkelhalsfraktur, bei welcher anatomisch nachvollziehbar die Durchblutung unterbrochen wird, sind lediglich verschiedene Risikofaktoren bekannt [20]. Zu diesen zählen die länger andauernde Einnahme von Kortikosteroiden, Alkoholabusus, Rauchen, Sichelzellanämie und noch einiges mehr [20, 30].

1.3.1 Alkohol

Eine Studie von Matuso et al. zeigte, dass ein regelmäßiger Alkoholkonsum von mehr als 400ml pro Woche reinen Ethanols eine Erhöhung des relativen Erkrankungsrisikos von 9,8 gegenüber von Nichtalkoholikern bewirkt. Diese starke Steigerung des Erkrankungsrisikos versuchen die Autoren damit zu erklären, dass unter dem Einfluss von Alkohol die Anzahl an Sinusoiden abnimmt und zusätzlich Fettembolien beobachtet werden können, so dass die Durchblutung des Femurkopfes reduziert zu sein scheint. Des Weiteren wird Ethanol mit einer Erhöhung des Blutkortisolspiegels in Verbindung gebracht, so dass die Wirkung auf eine ähnliche Weise schädigend

sein muss wie die dauerhafte Einnahme von Kortikosteroiden [20, 22, 30]. Ähnliche Ergebnisse erzielten Suh et al. mit einer in vitro Untersuchung, die zeigte, dass mesenchymale Stammzellen, gewonnen aus dem Femurkopf während der Implantation eines künstlichen Hüftgelenks bei fortgeschrittenen Stadien der HKN, unter dem Einfluss von mindestens 400ml reinem Ethanol pro Woche eine geringere Teilungsfähigkeit sowie Differenzierungsfähigkeit zu osteogenen Vorläuferzellen zu haben scheinen. In demselben Maße, in dem die Differenzierung in Richtung Osteoblasten reduziert zu sein scheint, scheint die in Richtung Adipozyten gesteigert. Die Kontrollgruppe bestand in diesem Fall aus Stammzellen von Nichtalkoholikern, die während der Versorgung einer Schenkelhalsfraktur gewonnen werden konnten [37].

1.3.2 Kortikosteroide

Das Risiko für das Auftreten einer HKN scheint erst ab einer Schwellkonzentration von mindestens 2g Steroiden über 2 bis 3 Monate erhöht zu sein [25]. Der schädigende Einfluss von Kortikosteroiden auf die Intaktheit des Femurkopfes konnten Drescher et al. an Modellen mit Schweinen und Ratten nachweisen. Es gilt als relativ sicher, dass die HKN aus einer mangelhaften Durchblutung aufgrund einer Vasokonstriktion resultiert. Diese wird hauptsächlich durch Noradrenalin (NA) und Endothelin-1 (ET-1) vermittelt, deren Wirkung wiederum durch den Einfluss von Kortikosteroiden verstärkt wird. Drescher et al. entnahmen Ratten femurale Gefäße, um diese dann in vitro mit Methylprednisolon zu inkubieren. Zuvor erstellten die Autoren eine Dosis-Wirkungskurve für die Vasokonstriktion unter dem Einfluss von Noradrenalin. Nach der Inkubation mit Methylprednisolon hatte sich die Dosis-Wirkungskurve von NA signifikant nach links verschoben, so dass die Gefäße auf NA empfindlicher geworden sein mussten. Dieselbe Wirkung konnte die Arbeitsgruppe gegenüber dem zweiten Vasokonstriktor ET-1 feststellen, wobei die Verschiebung dieser Dosis-Wirkungskurve nur eine Tendenz nach links aufwies, aber keine Signifikanz [11]. Zu einem späteren Zeitpunkt konnten sie die Wirkung unter chronischer Kortikosteroideinnahme an einem Modell aus

Schweinen zeigen. 12 von 24 Schweinen erhielten über einen Zeitraum von 3 Monaten täglich 100mg Methylprednisolon oral, anschließend wurden die Schweine getötet und deren lateralen epiphysären Femurarterien entnommen. Die Gefäße der behandelten Tiere zeigten in vitro eine signifikant stärkere Vasokonstriktion auf den Einfluss von ET-1, das physiologischerweise von Gefäßendothelzellen synthetisiert und sezerniert wird, als die Gefäße der Kontrollgruppe. Eine ähnliche Reaktion konnte auf den Einfluss von NA beobachtet werden, wobei der Reaktionsunterschied keine Signifikanz aufwies [10].

Beide Studien zeigten, dass es im Verlauf einer Kortikoidtherapie zu einer Reduktion in der Produktion von Vasodilatoren kommt. Die Steroide scheinen selbst keinen direkten Einfluss auf den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur zu haben, sondern nur indirekt deren Sensitivität gegenüber Vasokonstriktoren zu erhöhen [10, 11]. Allerdings wurden diese Studien jeweils in vitro durchgeführt, so dass die Gefäße nicht neural reguliert waren.

Die nervale Tonuskontrolle ist aber ein entscheidender Faktor bei der Gefäßweitenregulation, so dass es notwendig erscheint die Gefäßinnervation näher zu untersuchen, wie es auch in unserer Arbeit geschah.

1.3.3 Nikotin

Matuso et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der HKN-Häufigkeit und dem Nikotinkonsum. Hierbei zeigte sich eine Häufung von HKN-Fällen so lange die Patienten aktiv rauchten und einen Konsum von mindestens 20 Pack Years aufwiesen. Dieses Phänomen wurde damit erklärt, dass Nikotin die Durchblutungssituation insgesamt im Körper verschlechtert, was sich unter anderem auch in dem gehäuften Auftreten von Herzkreislauferkrankungen zeigt [22, 25].

1.3.4 körperliche Belastung

Schwere körperliche Arbeit scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit zu haben. Allerdings vermuten Matuso et al., dass schwere körperliche Belastung zu einer rascheren Progredienz einer bereits bestehenden HKN beiträgt, indem kleinere Mikrotraumata

auftreten und so die Durchblutung verschlechtert würde [22]. Im Zuge dieser Studie zeigte sich, dass eine Leberdysfunktion nicht nur im Zusammenhang eines Alkoholabusus ein Risiko für das Erkranken an einer HKN darstellt, sondern wohl auch ein eigenständiger Risikofaktor zu sein scheint [22].

1.3.5 genetische Mutationen

Es ist noch nicht geklärt, warum nur ein Teil der Patienten unter dem Einfluss der als anerkannt geltenden Risikofaktoren erkranken und andere keine HKN entwickeln. Einige Autoren vertreten die Meinung, dass die Risiken nur dann eine Rolle spielen, wenn gleichzeitig eine genetische Prädisposition besteht. So wies Liu eine Genmutation auf dem Chromosom 12q13 nach, die durch die Veränderung des Typ II Kollagens zum Auftreten einer autosomal dominant vererbten HKN führe. Koo stellte fest, dass ein Endothelin-NO-Synthase-Gendefekt ein Risiko für die Entwicklung einer Nekrose sei [25, 30]. Einige Untersuchungen zeigten auch, dass viele HKN-Patienten an einer bis dato noch unentdeckten Gerinnungsstörung erkrankt waren [2, 19, 25]. Die Diagnose genetischer Risiken ist wichtig, um eine frühzeitige Prävention und auch ein Screening mittels bildgebenden Verfahren durchführen zu können.

1.3.6 Intoxikation

In seltenen Fällen wird ein sofortiges Absterben osteogener Zellen nach Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen und Chemotherapeutika beobachtet [19, 39].

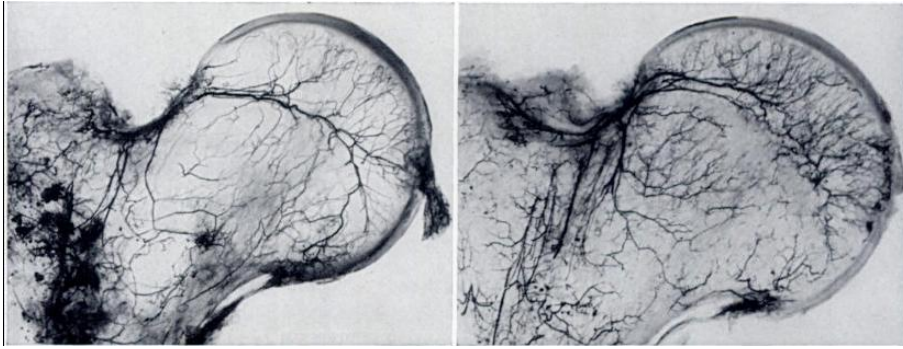
Vermutlich kommt es jedoch bei allen Patienten mit HKN jedweder Ätiologie zu einer Reduktion der Durchblutung des Hüftkopfes, sowie zu einer Abnahme der Anzahl osteogener Stammzellen [15, 30].

So kann auch erklärt werden, weshalb es in seltenen Fällen zum Auftreten einer schwangerschaftsassozierten HKN kommt. Im letzten Trimenon wird vermehrt Thromboplastin sezerniert, was schließlich zu einer Gerinnungssteigerung führt und so zu einer reduzierten Femurdurchblutung, da sich leichter Thromben bzw. Embolien bilden können. So kommt es in

einem begrenzten Kompartiment zu einer Drucksteigerung intramedullär auf bis zu 90mmHg, was wiederum zu einem reduzierten venösen Abfluss führt und so zu einem Circulus vitiosus. Dieselbe pathologische Veränderung wird bei einigen malignen Tumorerkrankungen und Entzündungen beobachtet [12, 18, 19].

Autopsien von Patienten, die an einer HKN erkrankt waren, sowie von Patienten mit einem Knochenmarksödemsyndrom und von einigen mit einer Osteoarthrose zeigten, dass es im Bereich der femoralen Diaphyse zum Auftreten von Arteriosklerose kommen kann. Diese wird zusammen mit einer Reduktion an Sinusoiden häufiger bei der HKN, dem Knochenmarksödem und der Osteoporose beobachtet, als bei der Osteoarthrose. Bei der HKN zeigte sich eine reduzierte Zahl aller Gefäße pro cm², wohingegen es bei dem Knochenmarksödem zu einer Zunahme dünnwandiger und damit pathologisch veränderter Gefäße kam. Generell scheint die Nekrose bei der HKN weiter ausgebreitet zu sein, als beim Knochenmarksödemsyndrom. Bei der HKN sind vor allem Osteozyten vom Zelltod betroffen, wohingegen beim Knochenmarksödemsyndrom, teilweise auch gleichgesetzt mit einer Algodystrophieerkrankung der Hüfte, der Zelltod auf Fettzellen beschränkt zu sein scheint. Bei der HKN konnte des Weiteren eine Fibrosierung der glatten Gefäßmuskulatur beobachtet werden, die ihrerseits zu einer Lumenreduktion und somit zu einer Ischämie führt [3, 14].

Atsumi et al. konnten zeigen, dass die noch gesunde kontralaterale Hüfte von HKN-Patienten häufig radiologisch unauffällig ist, der intraossäre Druck aber erhöht zu sein scheint. Diese Druckerhöhung wird unter anderem dadurch erklärt, dass es bei den Patienten im Bereich des Hüftkopfes zu einer venösen Stase kommt, da nicht nur die Anzahl arterieller Gefäße reduziert zu sein scheint sondern auch die der venösen [12]. Die Autoren machen diesen erhöhten Druck mitverantwortlich für eine reduzierte Durchblutung des Hüftkopfes, so dass es letztlich häufig auch auf dieser kontralateralen Seite zum Auftreten der Erkrankung kommt [4].



angiographische Darstellung der Femurkopfgefäße [33]

Auch das Auftreten einer **sekundären HKN** nach Schenkelhalsfraktur oder Hüftluxation ist auf eine reduzierte Versorgung des Femurkopfes mit Blut und somit auch mit Sauerstoff zurückzuführen.

Aufgrund der Fraktur werden häufig die Gefäße, welche für die Hüftkopfdurchblutung essentiell sind, wie die Äste der A. circumflexa femoris medialis, in ihrem Verlauf abgeknickt oder sie rupturieren sogar [16]. So kann in Tiermodellen eine HKN induziert werden, indem die Aa. Circumflexa medialis oder lateralis durchtrennt werden, welche an der Rückseite des Schenkelhalses miteinander anastomosieren [38]. Nach ca. 3 Wochen kann eine Revaskularisation beobachtet werden, diese ist aber meist nicht suffizient genug, so dass es in bis zu 50% der Fälle zur Ausbildung einer Osteonekrose kommt [16]. Untersuchungen zeigten, dass vor allem posteriore Luxationen das Risiko einer HKN mit sich bringen, wobei die Dauer der Luxation entscheidend ist. Hält die Luxation über 12 Stunden an, verdoppelt sich für die Patienten das Risiko einer HKN im Vergleich zu den Patienten, die sofort reponiert werden [19]. Frakturen ohne Dislokation haben das geringste Risiko in einer HKN zu resultieren.

1.4 Klinik

Zunächst verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch, weshalb es auch schwierig ist, sie frühzeitig zu diagnostizieren, um dann noch mit den gängigen Behandlungsmethoden adäquat therapieren zu können .

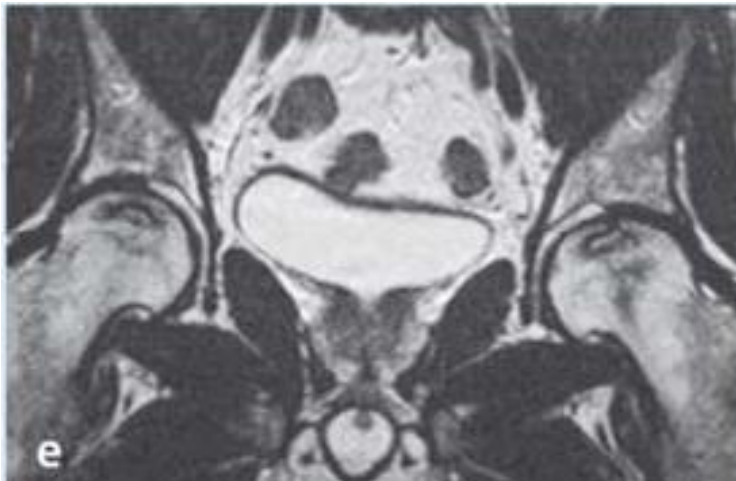
Ein erstes Symptom ist meist ein tiefer Leistenschmerz, meist als Folge eines begleitenden Knochenmarködems (KMÖ). Hierbei kann das Bewegungsausmaß der Hüfte bei der klinischen Untersuchung durchaus noch

unauffällig sein [19]. Die ersten Bewegungseinschränkungen zeigen sich bei der Innenrotation und Abduktion im Hüftgelenk [12]. Ist diese dann kombiniert mit einem bewegungsabhängigen „Klickphänomen“, muss bereits davon ausgegangen werden, dass ein Einbruch des Hüftkopfes vorliegt [19].

1.5 Bildgebung

Röntgenologisch kann eine Frühform der HKN nicht diagnostiziert werden, da Röntgenstrahlen jegliche Form des mineralisierten Knochens nicht durchdringen können. Es hat hierbei keine Bedeutung, ob der Knochen tot oder vital ist. So lassen sich ja auch noch die Knochen ägyptischer Mumien röntgenologisch darstellen, obwohl diese schon seit Jahrhunderten jede Form der Vitalität verloren haben [12]. Veränderungen des Femurknochens, welche auf dem Röntgenbild sichtbar werden, sind letztlich Folgen einer Gewebsreaktion auf länger anhaltende Ischämiezustände [12].

Die frühesten Veränderungen in Form von Sklerosierung sind nur im MRT zu erkennen, welches mit einer Sensitivität und Spezifität von 99% auch als Goldstandard in der Diagnosestellung und –sicherung dient [1, 19, 25, 30].

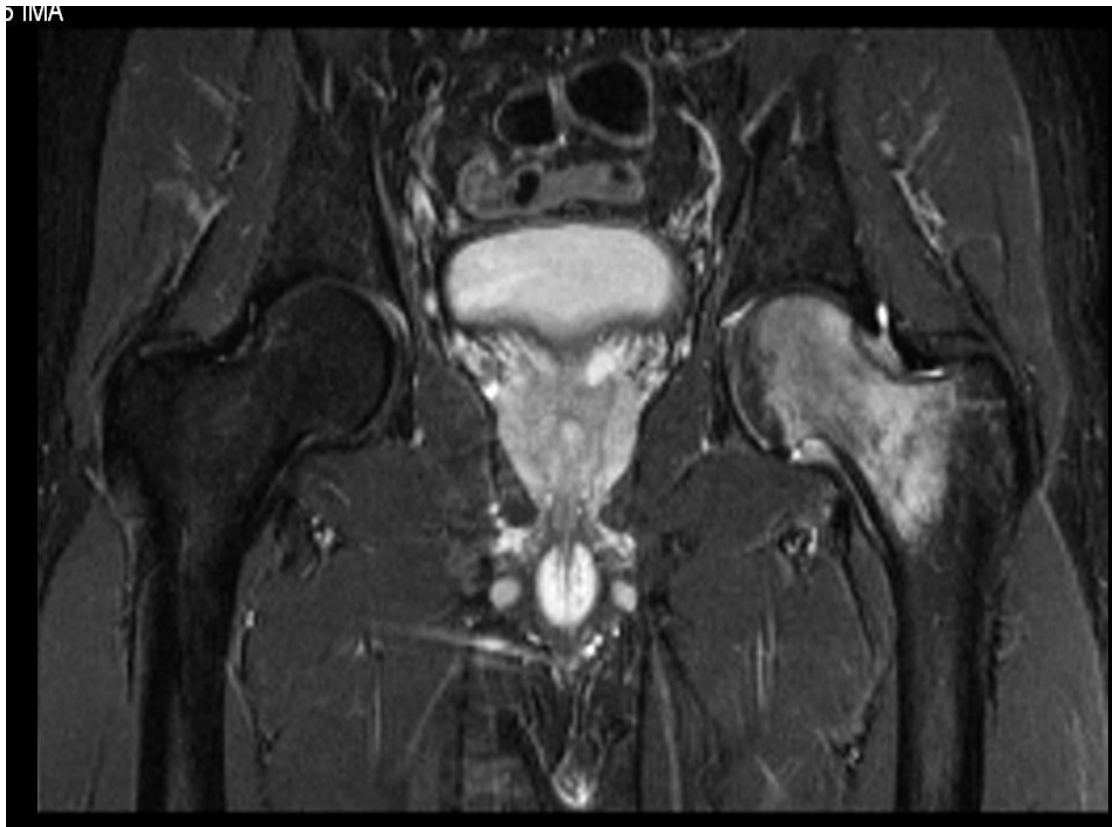


double sign im Femurkopf an der Grenze von vitalem und nekrotischem Knochen [32]

Die MRT-Aufnahme sollte insbesondere auch T2-gewichtet und fettsupprimiert durchgeführt werden, um eine typische homogene bis inhomogene Signalanreicherung meist fokal begrenzt im oberen lateralen Quadranten des

Hüftkopfes erkennen zu können. Zur genauen Diagnostik wird die Applikation von Kontrastmittel (Gadolinium) empfohlen [1, 32].

Eine Alternative hierzu wäre die Durchführung einer Computertomographie, die aber meist aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung nicht durchgeführt wird [19]. Auch eine Szintigraphie mittels Technetium 99m-Monodisphonat zeigt erhöhte Resorptionswerte in frühen Stadien der HKN. Allerdings ist dieser Uptake nicht spezifisch für ein Vorliegen einer Osteonekrose, auch eine Coxitis oder Osteomyelitis gehen mit erhöhten Uptakewerten einher [1, 5, 12]. Klinisch werden die Patienten durch Schmerzen erst auffällig, wenn bereits ein Knochenmarksödem besteht, dessen Größe mit der Schmerzintensität korreliert [30]. Dies ist meist erst 80 Monate nach der möglichen Erstdiagnose über das MRT der Fall [30].



typischer MRT-Befund bei massiver HKN im gesamten Femurkopfbereich der linken Hüfte

Mittels invasiven Vorgehensweisen ist es möglich, den Druck des Markraums zu messen. Hierzu wird unter Lokalanästhesie eine Messkanüle in die Intertrochantäre Femurregion eingebracht. Zeigt sie einen Druck von über 30mmHg an, kann davon ausgegangen werden, dass der Femurkopf Schaden genommen hat und eine Nekrose vorliegt. Bei einer grenzwertigen

Druckerhöhung des Markraums, zwischen 20 und 30mmHg, kann ein Stresstest zur genaueren Diagnostik herangezogen werden. Hierbei wird über die Kanüle 5ml einer isotonen NaCL-Lösung injiziert und nach Ablauf von 5 Minuten der intramedulläre Druck erneut gemessen. Steigt er nun über 10mmHg über den Ausgangsdruck hinaus an, ist dies ein klarer Beweis für das Vorliegen einer Pathologie [12]. Des Weiteren ist es möglich über die Kanüle eine Blutprobe zu entnehmen und deren Oxygenierungsgrad zu messen. Eine Sauerstoffsättigung unter 85% ist ein indirekter Beweis für das Vorliegen einer Ischämiezone im Hüftkopf [12].

Zum Einbruch des Kopfes kommt es dann frühestens sechs Monate nach den ersten Symptomen [30].

Ist die Erkrankung bereits fortgeschritten, stellt sie sich auch röntgenologisch gut sichtbar dar, dann kann auf die Durchführung einer MRT-Aufnahme verzichtet werden [25]. Anzeichen einer HKN auf dem Röntgenbild sind Zysten, Sklerosierungen und eine klar abgrenzbare Stauchungslinie, als erster Hinweis für einen bereits beginnenden Hüftkopfeinbruch [12, 19].



kompletter Kopfeinbruch des rechten Femurs bei fortgeschrittener HKN

Eine schwierige bis unmögliche Abgrenzung besteht zum sog. Knochenmarksödemsyndrom, welches unterschiedlich einerseits als eigenständiges Krankheitsbild oder Sonderform des CRPS und andererseits als Frühstadium der HKN diskutiert wird [3, 19, 30]. Das Knochenmarködem (KMÖ) stellt eine pathologische Vermehrung interstitieller Flüssigkeit im medullären Raum dar. Neben der Epiphyse können hiervon auch die Metaphyse und Diaphyse betroffen sein [31]. Bei unklaren Gelenkbeschwerden ist es ein häufiger MRT-Befund. Diese Form der Erkrankung kann innerhalb von 3 bis 18 Monaten ablaufen und selbstlimitierend sein. Allerdings entwickeln sich aus bis zu 80% der KMÖ Osteonekrosen, so dass Patienten, die an einem KMÖ erkrankt sind, eine besondere Beobachtung und Bildgebung erhalten sollten [1, 14, 23].

1.6 Stadieneinteilung

Die Erkrankung folgt immer einem stadienartigen Ablauf, wobei bei manchen Patienten Jahre vergehen können, bis sie das nächste Stadium erreichen, bei anderen hingegen erfolgt die Erkrankungsprogredienz innerhalb weniger Wochen. Es hat sich auch gezeigt, dass die Erkrankung in seltenen Fällen in den einzelnen Stadien verharren kann oder gar selbständig ausheilt. Zunächst kommt es wie bei allen Osteonekrosen (z.B. am Talus, M. Perthes im Kindesalter, M. Ahlbäck im Knie etc. [2]) zu einer ischämischen Ödemphase (avaskuläre Knochenrümmerzone), welche von einer Demarkationsphase (Gefäßeinsprossung, Osteoidbildung) gefolgt wird. Abschließend kann eine Reparationsphase (Knochenfeinzeichnung) beobachtet werden. Im Bereich des Hüftkopfes ist die Reparatur aber meist mit einer osseären Deformation/Destruktion verbunden [2, 12].

Die Stadien der HKN werden aufgrund der Klinik, MRT- und Röntgenbildveränderungen eingeteilt. Eine einheitliche Klassifizierung der HKN existiert bis zum heutigen Zeitpunkt nicht. Vor allem die Einteilung der fortgeschrittenen HKN-Stadien unterliegt starken Schwankungen [39]. Eine zwischenzeitlich veraltete, aber im klinischen Alltag immer noch gebräuchliche Einteilung erfolgt ausschließlich nativradiologisch nach **Ficat und Arlt**:

Im **Stadium 0** ist der Patient noch völlig symptomlos. Es liegt aber bereits eine Nekrose im Bereich des kontralateralen Hüftkopfes vor, die auch schon sicher mittels röntgenologischer Bildgebung zu diagnostizieren ist. Viele Studien haben gezeigt, dass diese Patienten ein erhöhtes Risiko haben, auch auf der kontralateralen, noch gesunden Seite zu erkranken, so dass Ficat der Meinung ist, diesen Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden und sie sollten einer invasiveren Diagnostik unterzogen werden. Erst ab dem **Stadium 1** beginnen die Patienten über leichte Leistenschmerzen zu klagen, die die Beweglichkeit aber praktisch noch nicht beeinflussen. Das Röntgenbild ist dementsprechend auch noch unauffällig, wohingegen im MRT schon erste Signalveränderungen zu beobachten sind. Wie für ischämiebedingte Schmerzen typisch, nehmen die Leistenschmerzen in der Nacht und bei übermäßiger Belastung zu. Mit dem **Stadium 2** wird die Röntgenaufnahme pathologisch, da jetzt Sklerosierungen, diffuse Dekalzifikationen und Zysten im Hüftkopf auffallen. Im **Stadium 3** kommt es zur Sequestrierung des Gelenkknorpels, der Hüftkopf erscheint entrundet und es kann häufig eine feine subchondrale Frakturlinie erkannt werden. Aufgrund des zunehmenden Einbruchs des Hüftkopfes erscheint der Gelenkspalt erweitert. Die Patienten klagen in diesem Stadium im Regelfall über einen Dauerschmerz im Bereich der Leiste, sowie über Bewegungseinschränkungen in allen Ebenen. Ab dem **Stadium 4** ist der Kopf eingebrochen und es wird zunehmend schwer, die Nekrose klar von einem altersbedingten Gelenkverschleiß, der Coxarthrose, zu differenzieren. Der Gelenkknorpel ist zunehmend aufgebraucht und im Bereich des Acetabulums beginnen sich osteophytäre Anlagerungen zu bilden [12].

Neuere Klassifikationen beziehen die Klinik oder das MRT mit ein, so die Einteilung nach **ARCO** (Association Research Circulation Osseus) oder **Steinberg**.

ARCO Klassifikation

Stadium	Befunde der bildgebenden Verfahren			Ausdehnung
	Rö CT	und MRT	Szinti	

0	negativ	negativ	negativ	A: <15% B: 15-30% C: >30%
I	negativ	Unspezifisches Signal oder Speicherung		
II	Unspezifische subchondrale Veränderungen	Typisches Nekroseareal	„hot spot“ oder spezifischer „cold in hot spot“	
III	Subchondrale Frakturlinien mit/ohne Kopfabflachung	Kein typisches Signal	Evtl. „hot in hot spot“	A: <15% oder 2mm Abflachung
				B: 15-30% oder 2-4 mm Abflachung
				C: >30% oder >4mm Abflachung
IV	Gelenkspaltverschmälerung, sekundäre Arthrosezeichen, Azetabulumbeteiligung		„hot spot“	

Lokalisation: A :medial; B: zentral; C: lateral

Tabelle Nr. 1: ARCO Klassifikation

Steinberg Klassifikation

Stadium	Radiologisches Zeichen	
0	Unauffälliges Röntgen, Szintigramm und MRT	
I	Unauffälliges Röntgen, auffälliges MRT	A: mild <15% des Kopfes
		B: moderat 15-30%
		C: massiv >30%
II	Auffälliges Röntgen mit Zysten und sklerotischen Veränderungen im Hüftkopf	A: mild <15%
		B: moderat 15-30%
		C: massiv >30%
III	Subchondraler Kollaps mit „crescent sign“	A: <15% der Gelenkfläche eingebrochen
		B: moderat 15-30% eingebrochen; 2- 4mm tief
		C: >30% der Gelenkfläche eingebrochen
IV	Abflachung des Hüftkopfes	A: <15% der Gelenkfläche eingebrochen; < 2mm tief

		B: moderat 15-30% eingebrochen; 2- 4mm tief
		C: >30% der Gelenkfläche eingebrochen; > 4mm tief
V	Gelenkspaltverkleinerung mit oder ohne Acetabulumbeteiligung	A: <15% der Gelenkfläche eingebrochen; < 2mm tief
		B: moderat 15-30% eingebrochen; 2- 4mm tief
		C: >30% der Gelenkfläche eingebrochen; >4mm tief
VI	Fortschreitende degenerative Veränderung	

Tabelle Nr. 2: Steinberg Klassifikation

Eine Alternative zum Abschätzen des Erkrankungsausmaßes stellt die Durchführung einer Arthroskopie dar. Diese wird aber nicht routinemäßig durchgeführt, da sie eine Operation ist und somit auch Risiken für den Patienten mit sich bringt [25].

Desweiteren haben **Arlet und Durroux** bereits 1973 eine histologische Klassifikation der HKN entwickelt. Hierzu ist es aber notwendig, eine knöcherne Probe aus dem erkrankten Femurkopf zu gewinnen. Häufig kann zwischen der histologischen Klassifikation und dem tatsächlichen klinischen Erkrankungsausmaß keine Übereinstimmung gefunden werden, so dass diese invasive Diagnostik nicht gerechtfertigt zu sein scheint [12]. Arlet teilte das erkrankte Gewebe in 4 Typen auf:

Typ 1 Fehlen des hämatopoetischen Marks, Vorliegen von cholesterinhaltigen Schaumzellen

Typ 2 Nekrose sowohl des fettigen als auch des hämatopoetischen Knochenmarks

Typ 3 vollständiger Untergang des Knochenmarks und der Knochentrabekel

Typ 4 Markraumfibrose und Beginn einer neuen Knochenbildung mit Nutzung der alten trabekulären Strukturen als Gerüst

[12]

1.7 Therapie

Es existiert kein allgemein gültiges Therapiekonzept, da unter anderem das Verständnis für die Pathophysiologie der HKN noch weitestgehend fehlt. Je nach Erkrankungsstadium bieten sich verschiedene Therapiekonzepte an. Die Größe des von der Nekrose betroffenen Segments und die noch bestehende Intaktheit des Femurkopfes sind entscheidend für das Outcome. Nach wie vor ist das Therapieresultat weitestgehend unabhängig von der Art der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen [25]. Für welche Art der Therapie man sich letztlich entscheidet, hängt im wesentlichen vom Erkrankungsstadium, dem Patientenalter, der Aktivität des Patienten und von dessen Schmerzen und Einschränkungen der Hüftbeweglichkeit ab [25].

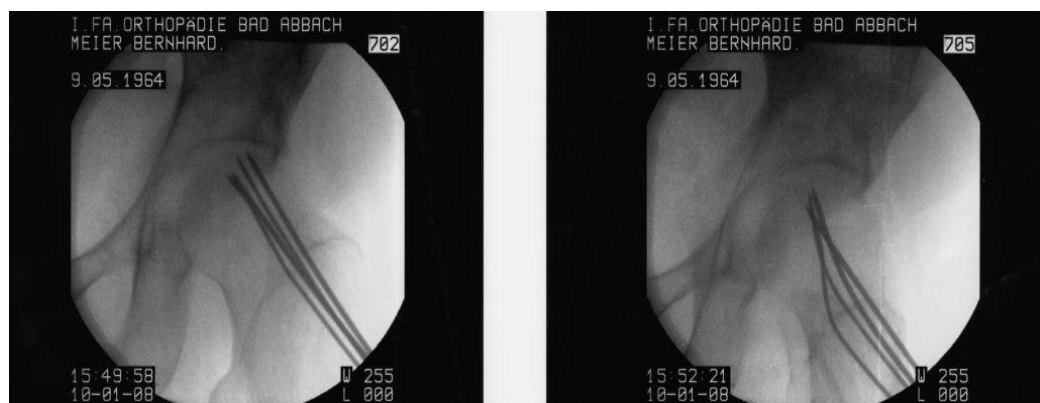
1.7.1 Operation

Bereits seit über 30 Jahren wird die Erkrankung operativ mittels einer Anbohrung, auch Core Decompression genannt, therapiert.



10 mm Bohrer über vorgelegten Kirschnerdraht

Diese hat zum Ziel, das Knochenödem zu entlasten und somit den intramedullären Druck zu senken und ferner eine Reperfusion zu bewirken, indem die Sklerosezone mittels eines Bohrkanals durchbrochen wird. So wird dem Körper erlaubt, ischämisches Material zu resorbieren, um knocheninterne Umbauvorgänge einzuleiten, den Beginn des weiteren Knochen-Remodellings. Atsumi et al. zeigten, dass es im Bereich des Hüftkopfes stets zum Versuch einer Revaskularisation kommt, sollte diese unterbrochen sein. Häufig kann der Organismus aber nicht zu einer suffizienten Wiederherstellung der Durchblutung gelangen, da ein Einwachsen von Blutgefäßen in ein bereits nekrotisches Areal nicht möglich ist [4, 18]. Die Anbohrung ist relativ leicht durchzuführen und stellt für den Patienten nur ein geringes perioperatives Risiko dar. Im Bereich des kaudalen Trochanter majors kann mittels multipler retrograder Kirschnerdraht-Bohrungen [27] oder mittels eines Hohlbohrers in den Schenkelhals eingedrungen werden. Radiologisch wird intraoperativ in 2 Ebenen die Lage des jeweiligen Bohrvorgangs kontrolliert, um ein Durchstoßen des Femurkopfes und eine Verletzung des Gelenkknorpels zu vermeiden [27]. Es sollten nicht zu viele Bohrkanäle angelegt werden, da sonst die Stabilität des Schenkelhalses gefährdet wird [27]. Der Bohrkanal sollte genau bis in die nekrotischen Areale gelangen. Über den Hohlbohrer kann dann ferner ein Knochenzylinder entnommen werden. Auch mehrere kleine Bohrkanäle (3,2mm) können durchgeführt werden. Der Vorteil hiervon besteht darin, dass bei den Patienten kein so großes Trauma gesetzt werden muss, um in das nekrotische Areal vorzudringen, so dass die Patienten weniger perioperative Morbiditäten erleiden [27].

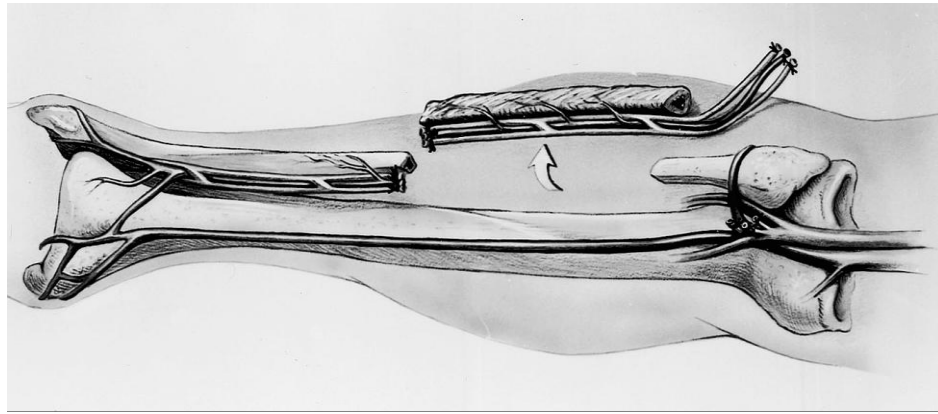


mehrere 3,2mm vorgelegte Kirschner-Drähte zur Mikroanbohrung

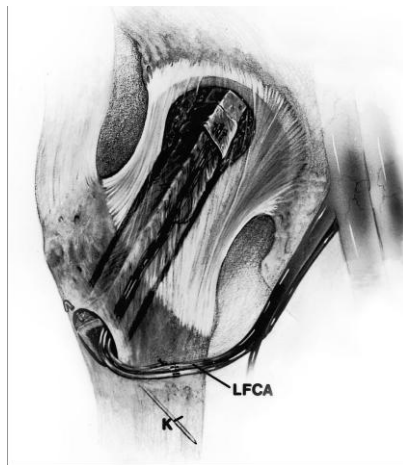
Beide Techniken der Core Decompression sind aber nur erfolgversprechend, so lange der Kopf noch nicht allzu stark deformiert ist, geschweige denn eingebrochen ist. Dies bedeutet, dass diese Form der Operation nur bis zum Stadium 2 nach Ficat und Arlt durchgeführt werden sollte. Es hat sich auch gezeigt, dass kleinere Läsionen, die den Patienten seit maximal 6 Monaten Beschwerden bereiten, mit einer größeren Erfolgsrate angebohrt werden können als größere [7, 12, 15, 19, 20, 25, 27, 29, 30, 39]. Im Stadium 1 kann noch bei bis zu 80% der Erkrankten das Fortschreiten der HKN aufgehalten werden, wohingegen dies im Stadium 2 nur noch bei ca. 60% erreicht werden kann [27, 39].

Über diesen Bohrkanal können in derselben Sitzung auch knöcherne Proben direkt aus dem nekrotischen Areal zur histologischen Untersuchung gewonnen werden. So kann die Diagnose einer HKN zu 100% gesichert werden [12, 39].

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass sich die Erfolgschancen verbessern lassen, wenn die Anbohrung mit einer Knochenplastik kombiniert wird. Es werden Spongiosaplastiken, gefäßgestielte Knochentransfers oder nicht vaskularisierte Knochenanteile in den Kanal eingebracht. Diese können sowohl autolog, als auch allogene aus der Fibula, dem Femur oder dem Beckenkamm gewonnen werden [7, 15, 20, 25, 27, 29, 40]. Über das Bohrloch wird das nekrotische Knochenmaterial entfernt, um anschließend die so entstandene Lücke mit dem jeweiligen Zusatzmaterial aufzufüllen [25]. Da die Entnahme von vaskularisierten Knochenspänen mit einer erhöhten Morbiditätsrate verbunden ist, ist dieses Verfahren nur bei fortgeschrittenen Formen der HKN gerechtfertigt, um die Implantation einer Hüft-TEP hinaus zu schieben [39].



Transfer des Knochentransplantats [12, 30]



eingebrauchtes Knochentransplantat [30]

Hernigo und Beaujean erkannten, dass das Outcome der Patienten von der Anzahl der Fibroblasten-Colony-Forming-Units des Spongiosapräparats abhängt. Diese Units können mit der Anzahl osteozytärer Stammzellen gleichgesetzt werden, da sie vermutlich alle von derselben pluripotenten Zelle abstammen [15, 29].

Die Spongiosa soll auch als Stütze und Gerüst für eine endogene Knochenreparation dienen [20], da sie eben mesenchymale Stammzellen enthält, die zu Osteozyten ausdifferenzieren, wenn die entsprechenden Wachstumsfaktoren vorhanden sind [15].

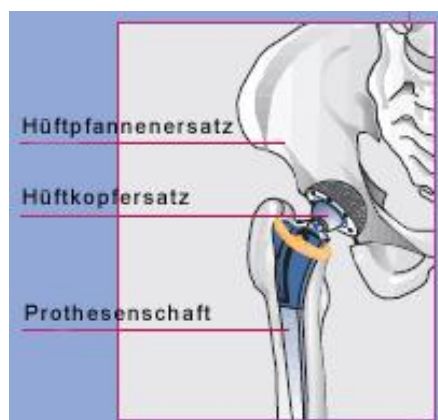
So kam man auf die Idee, die Knochenregeneration und Angiogenese durch Wachstumsfaktoren wie BMP und VEGF zu stimulieren. Mittels dieser synthetisch erzeugter Zusatzstoffe kann unter Umständen auf die Entnahme autologen Knochenmaterials verzichtet werden [41]. So klagen die Patienten über geringere postoperative Schmerzen und Sensibilitätsstörungen im Bereich der Knochenentnahmestelle entfallen

[8, 13]. Diese Proteine binden an Rezeptoren der Stammzellen und regen sie zur Teilung und Differenzierung an [9, 17, 19, 25, 26]. Khouri et al. gelang es, mesenchymales Gewebe unter dem Einfluss von BMP in Knochen ausdifferenzieren zu lassen [8]. Es gibt verschiedene BMP-Typen, je nach Typ werden Progenitorzellen zur Ausdifferenzierung in eine bestimmte Gewebszelle angeregt. Zur Neubildung von Knochen tragen unter anderem BMP 2, 4 und 7 bei [8, 17]. Es konnte letztlich aber noch nicht geklärt werden, wie viel der teuer zu synthetisierenden Proteine und in welcher Form appliziert werden müssen, um den gewünschten Effekt zu erzielen [17].

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Expansion der KM-Stammzellen des Beckenkamms in einem entsprechenden in vitro Medium, bevor diese dann mit Hilfe von β -TCP-Granula nach 12 Tagen in den Bohrkanal des Femurkopfes aufgestößelt werden [29].

Auch synthetische Zusatzmaterialien, wie poröse Titanschrauben scheinen einen zusätzlich positiven Einfluss auf das Outcome nach einer Anbohrung zu haben. Diese Materialien sollen die Revaskularisierung und Einwanderung osteogener Vorläuferzellen in den nekrotisch veränderten Bereich erleichtern [30].

Ist die Erkrankung bereits weit fortgeschritten, so dass ein Einbruch des Femurkopfes besteht, bleibt als einzige erfolgsversprechende Therapieform die Implantation einer Hüft-TEP [6, 25].



Aus Internet: <http://www.uniklinik-freiburg.de/dot/live/patientenversorgung/endoprothetik/hueftendo/hueftTEP.jpg>



Aus Internet: http://www.sportmedizin-samedan.ch/pages_de/5/5_5_6_2_clip_image002.jpg

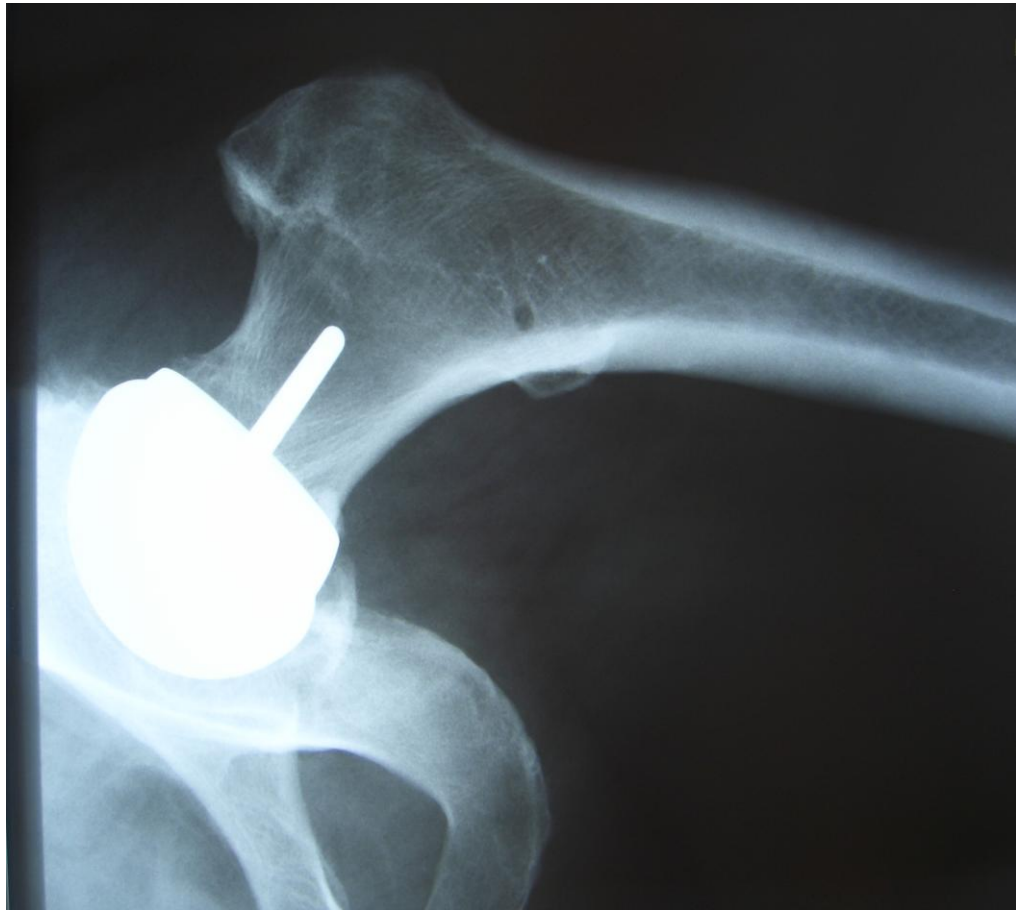
Diese führt zu einer sofortigen Schmerzreduktion mit guter Hüftbeweglichkeit [19].

Bevor man sich für das Einbringen einer Totalendoprothese entscheidet, kann man gerade auch bei jungen Patienten die Durchführung einer Umstellungsosteotomie in Erwägung ziehen. Gerade bei jungen HKN-Patienten ist die Überlebensdauer des Implantats im Vergleich zu Arthrosepatienten aufgrund der erhöhten Beanspruchung reduziert und deshalb müssen frühe Revisionen durchgeführt werden [5, 19]. Bei diesem Verfahren wird versucht, das nekrotische Areal aus der Hauptbelastungszone zu drehen. Zum einen kann dies über eine Transtrochantäre Rotations-Osteotomie erreicht werden und zum anderen mittels Intertrochantären Valgus/Varus-Osteotomie [39]. Allerdings erfolgt hiermit zwangsläufig eine Veränderung der Hüftanatomie, was sich zu einem späteren Zeitpunkt als Problem darstellen kann, wenn es doch notwendig wird, eine Hüft-TEP zu implantieren [6, 25, 39]. Diese kann als Standardprothese erfolgen und stellt den Goldstandard dar [6].

Alternativ stellt der insbesondere im amerikanischen Raum favorisierte Oberflächenersatz eine Therapiemöglichkeit dar, der klassischerweise als TEP mit femoralem und acetabulärem Gelenkersatz erfolgt. Im Vergleich zur Standard-TEP mit einem femoralen Schaft erhält er

jedoch mehr endogene Knochensubstanz [6, 19, 25]. Desweiteren kann auch ein isolierter femoraler Oberflächenersatz erfolgen, auch wenn das Nekroseareal bereits mehr als 50% des Femurkopfes umfasst und dieser unter Umständen seit kurzem schon eingebrochen ist [19, 25]. Allerdings ist es notwendig, dass das Acetabulum noch intakt ist (Steinberg IV). Bei diesem Verfahren werden der beschädigte Knorpel und der angrenzende Knochen sparsam entfernt. Anschließend wird auf den noch vorhandenen Knochen ein metallener Überzug aufzementiert. Bei dieser Verfahrensweise ist es nicht notwendig eine Osteotomie durchzuführen und es ist ohne Probleme möglich, im Laufe des Lebens doch noch eine TEP zu implantieren. Allerdings klagen nach einem bloßen Oberflächenersatz einige Patienten über eine Schmerzpersistenz, so dass es für Patienten jenseits des 50. Lebensjahres i.d.R. effektiver ist, sofort eine Standard-Hüft-TEP zu erhalten [19, 25].

Der kritischen Literaturbetrachtung hält ferner nur der Standard-TEP-Ersatz stand, insbesondere bezüglich der Überlebensraten. Die Ergebnisse des Oberflächenersatz variieren hier stärker und sind daher eher als Übergangslösungen zu sehen. Gerade bei Patienten, die an einer HKN erkrankt sind, kann beim Oberflächenersatz häufig eine frühzeitige Lockerung der femoralen Komponente beobachtet werden [6].



oberflächlicher Hüftkopfersatz

Bei allen operativen Therapieoptionen hat es sich als sinnvoll erwiesen, zunächst eine 6 wöchige postoperative Entlastung mittels Gehstützen einzuhalten [19].

1.7.2 „Watch and Wait“

In seltenen Fällen (besonders beim isoliert auftretenden Knochenmarksödem) scheinen kleinere asymptomatische Defekte spontan auszuheilen, so dass nicht immer eine invasive Therapie notwendig zu sein scheint [12, 25]. Auch werden alle Patienten mindestens 6 Monaten bevor es zum Einbruch des Hüftkopfes kommt symptomatisch, so dass dann immer noch genügend Zeit verbleibt, sich für eine der Therapieoptionen zu entscheiden [30]. In jedem Fall sollten vermehrte Belastungen vermieden werden und die betroffene Hüfte sogar ggf. bei Symptomen mittels Unterarmgehstützen entlastet werden. Zur Beschwerdelinderung können den Patienten Analgetika und entzündungshemmende Medikamente verabreicht werden [1, 14]. Einige Studien zeigen jedoch, dass die rein konservative Therapie mit

reiner Entlastung bei klassischen HKN in bis zu 80% der Fälle innerhalb weniger Jahre zu einem Kollaps des Femurkopfes führen [6, 39].

1.7.3 Medikamente

Die medikamentöse Therapie beeinflusst vor allem die Risikofaktoren, die der jeweilige Patient aufweist. So kann man eine Therapie mit Lipidsenkern, wie Lovastatin gerade bei Patienten unter Kortikosteroideinfluss versuchen. Eine Studie hat gezeigt, dass nur 1% der immunsuppressiv behandelten Patienten eine HKN entwickeln, wenn sie zusätzlich einen Lipidsenker erhalten im Gegensatz zu 3 bis 20% ohne solch eine Zusatzmedikation [25].

Antikoagulantien und Vasodilatoren haben zum Ziel, die Durchblutungssituation des Femurkopfes zu verbessern. Ein bereits erprobtes Medikament hierzu ist das Prostazyklinderivat Iloprost [23, 25]. Dieses Medikament ist aus der Therapie kritischer Ischämien bei peripheren Gefäßerkrankungen, wie der diabetischen Angiopathie oder der pulmonalen Hypertonie bekannt. Prostazyklin ist der stärkste endogene Thrombozytenaggregationshemmer. Gleichzeitig kommt es durch Erhöhung des cAMP-Spiegels in der glatten Muskulatur zu einer Vasodilatation [1].

Auch Bisphosphonate, wie sie zur Osteoporosetherapie verwendet werden, scheinen durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten zu haben [25].

1.7.4 alternative Therapieverfahren

Extrakorporale Stoßwellentherapie und gepulste Magnetfeldtherapie scheinen auf eine bisher noch ungeklärte Weise die HKN positiv zu beeinflussen und vor allem die Schmerzen der Patienten zu lindern [19, 25]. Einer kritischen Literaturbetrachtung halten diese Berichte jedoch nicht stand.

Anhand der Vielzahl der Behandlungsoptionen wird deutlich, dass es noch keine optimale Therapie gibt. Hierzu fehlt noch das genaue Verständnis für die Entstehung und Entwicklung der HKN. Letztlich muss jede

Therapieentscheidung individuell getroffen werden. Insgesamt wird von einer Erfolgsrate von 60 – 70% berichtet [19].

2. Fragestellung

Basierend auf der bis dato unklaren Pathogenese und der Erkenntnis, dass allen HKN eine Vasokonstriktion zugrunde liegt, sowie Berichten, die von einem Reflexdystrophie-ähnlichen Geschehen ausgehen, sollte mit dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit die sympathische Innervation und deren Alteration im Vergleich zur Osteoarthrose eine Ursache in der Genese der HKN haben könnte.

So soll diese Arbeit letztlich dazu beitragen, die Pathophysiologie der HKN besser zu verstehen, um neue erfolgreichere pharmakologische Therapiekonzepte entwickeln zu können.

Im Allgemeinen führt eine erhöhte Aktivität sympathischer Nervenfasern zu einem Anstieg von Adrenalin, Noradrenalin und Adenosin, sowohl systemisch als auch in direkter Umgebung der Nervenendigung. In den meisten peripheren Zielzellen kommt es dann zu einer Erhöhung von cAMP [34]. So werden letztlich intrazellulär eine Reihe von Signalkaskaden aktiviert, welche in Endothelzellen letztlich in eine Vasokonstriktion münden. Ausgangspunkt für die Biosynthese dieser Katecholamine ist die Aminosäure Tyrosin, die mittels des Enzyms Tyrosinhydroxylase in Dopamin überführt wird [21]. Dieses Enzym dient in unserer Untersuchung als Markersubstanz für das Erkennen sympathischer Nervenfasern.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten / Gruppen

Es wurden 3 Gruppen unterschieden und verglichen: Eine Patientengruppe mit Osteoarthrose (OA), eine mit HKN Stadium ARCO I – II und letztlich Patienten, die an einer fortgeschrittenen Form der HKN im Stadium ARCO III – IV litten.

Die Proben der Patienten mit OA dienten hier als Kontrollgruppe, zu denen die Proben der 2 Patientengruppen, die an einer HKN in verschiedenen Stadien erkrankt waren, in Relation gesetzt wurden.

9 Patienten hatten eine OA, davon waren 3 männlichen und 6 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 65 +/-0,5 Jahre, wobei eine Bandbreite von 42 bis 81 Jahren vorlag.

Unter den Patienten mit HKN waren 8 von einer beginnenden Nekrose im Stadium Ficat I – II betroffen, davon 2 Patienten beidseits, so dass insgesamt 10 Proben untersucht werden konnten. Hier lag ein Geschlechterverhältnis von 2 Frauen zu 6 Männern vor. Die Altersverteilung reichte von 29 bis 52 Jahre mit einem Median von 37 +/- 0,2 Jahre. 2 der Patienten hatten anamnestisch keine besonderen Risikofaktoren, die die Entwicklung einer HKN begünstigt hätten, 2 berichteten über einen Alkoholabusus und die übrigen Patienten wiesen eine mehrjährige Kortikosteroidtherapie auf.

Von 11 Patienten konnten Proben zur Untersuchung der Nervenfasern bei fortgeschrittenen Formen der HKN gewonnen werden, Stadium Ficat III – IV. Hiervon waren 3 Frauen und 8 Männer, deren mittleres Alter 54 +/- 0,5 Jahre betrug, mit einer Spannweite von 36 bis 73 Jahren. 2 Patienten wiesen in ihrer Anamnese eine Schenkelhalsfraktur auf, 3 berichteten über regelmäßigen Alkoholkonsum und 3 über länger andauernde Steroideinnahmen.

Die Patienten mit OA sowie HKN Stadium ARCO III – IV wurden endoprothetisch mittels Hüft-Totalendoprothese versorgt, die Patienten mit HKN Stadium ARCO I – II wurden mittels einer retrograden Anbohrung/“core decompression“ plus Spongiosaplastik versorgt.

Alle Patienten willigten präoperativ schriftlich in die Probenentnahme und – Aufbereitung ein, ein entsprechendes Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Regensburg liegt vor.

3.2 Proben

Die Probensammlung erfolgte im Rahmen der standardoperativen Versorgung, wobei im Rahmen der endoprothetischen Maßnahmen zugangs- und operationsbedingt mehr Proben gewonnen werden konnten.

Verglichen wurde die Anzahl sympathischer Nervenfasern pro mm² im Knochen, Periost, Synovialgewebe und Ligamentum capitis femoris. Bei den Patienten mit beginnender HKN konnten lediglich Proben des Knochens und extraartikulären Periosts gewonnen werden, da diese femurkopferhaltend mit einer Core Decompression und autologer Knochenmarksspongiosa des Beckenkamms therapiert wurden. Von den endoprothetisch versorgten Patienten konnten zusätzlich zu den drei beschriebenen Knochenproben durch Arthrotomie und Resektion des Femurkopfes das Lig. Capitis femoris und Synovia gewonnen werden. (siehe auch Abb.: Schema der Probengewinnung und –kategorisierung).

Die zu untersuchenden Knochenstücke stammten direkt aus dem nekrotischen Areal, sowie auch lateral davon aus dem Schenkelhals. Diese konnten in der Frühphase der HKN mittels eines Hohlbohrers mit 10 mm Durchmesser gewonnen werden. Bei fortgeschrittenen Stadien und der OA wurde der gesamte Hüftkopf entfernt, um eine Hüft-TEP zu implantieren. Von dem so entfernten Knochen wurde dann ein Stück der Nekrose sowie des Schenkelhalses asserviert.

Die Materialien wurden im Labor der Universität Regensburg in phosphatgepuffertem Salz (PBS) mit 4% Formaldehyd über 12 – 24 Stunden fixiert. Dann erfolgte eine 12 – 24 stündige Inkubation des Gewebes in PBS mit 20% Saccharose. Am nächsten Tag wurden die Proben in Tissue-Tek eingebettet und schockgefroren. Das so vorbereitete Gewebe kann bei -80°C über mehrere Jahre hinweg gelagert werden. Die knöchernen Anteile wurden zuvor noch für 2 Wochen dekalzifiziert.

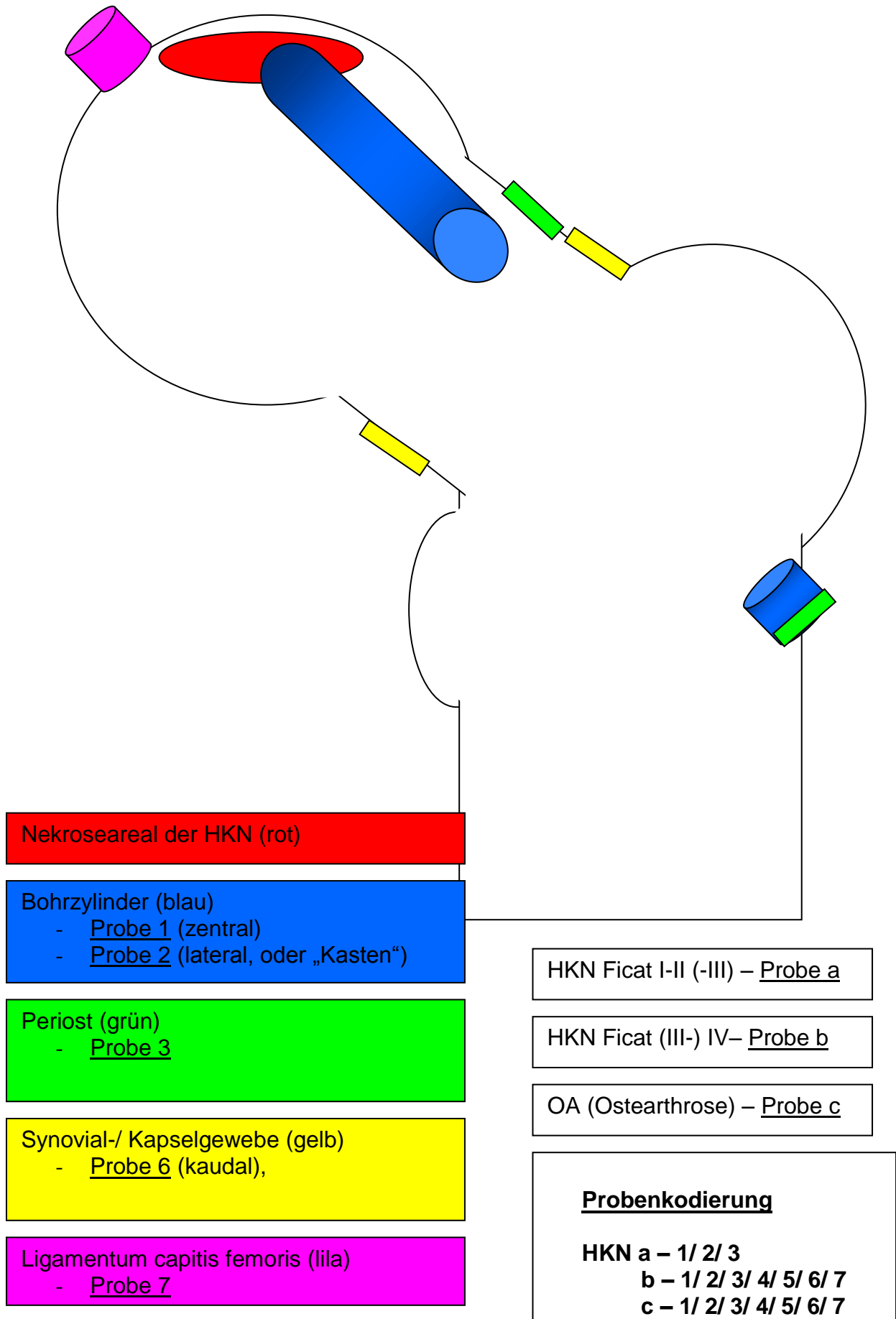
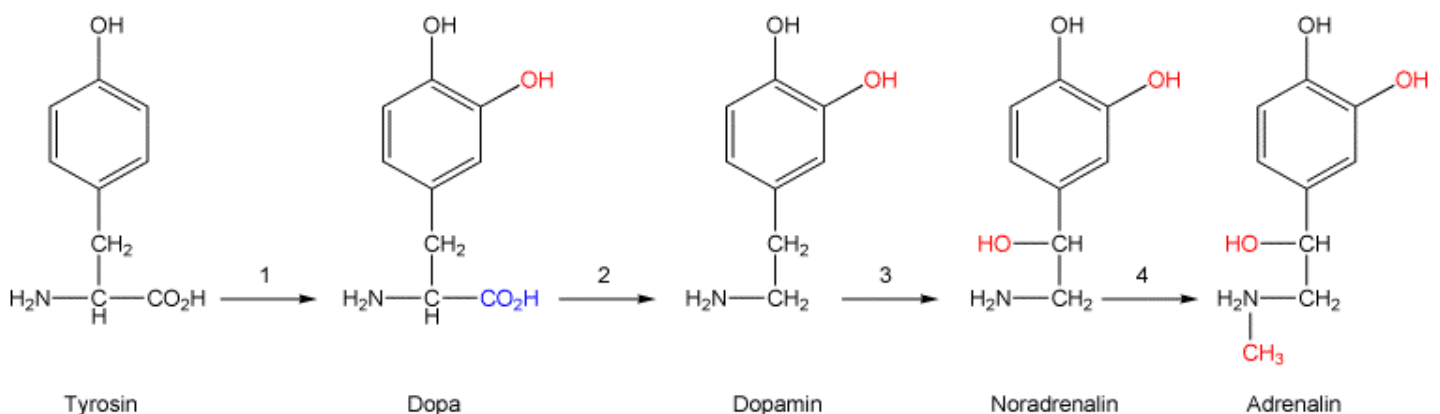


Abb.: Schema Probengewinnung und -kategorisierung

3.3 Untersuchungstechnik

Mittels eines Kryostaten (Mikrotom) wurden von den tiefgefrorenen Proben 8 µm dicke Schnitte angefertigt und auf beschichtete Objektträger (SuperFrost plus, Menzel-Gläser, Braunschweig, Germany) übertragen, um auf diesen noch am selben Tag mittels Phosphat bufferd saline (PBS) für 10 Minuten rehydriert zu werden. Anschließend wurde für 50 Minuten eine Blocklösung, bestehend aus 10% bovinem Serumalbumin, 10% Chickenserum, 10% FCS (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) aufpipetiert. Solch eine Blocklösung dient dazu, unspezifische Bindungen der Antikörper, die sich gegen die Tyrosinhydroxylase der sympathischen Nervenfasern richten, zu verhindern. So kann eine unspezifische Hintergrundfärbung vermieden werden. Danach erfolgte nochmals ein 7 Minütiger Waschschrift mit PBS, um dann bei 4°C über Nacht den ersten Antikörper, der sich gegen die Thyrosinhydroxylase richtet (Chemicon rabbit polyklonal, Katalog Nr. AB152, Chemicon, Temecula, CA) in einer Verdünnung 1:250 in PBS und 0,3% Triton, sowie 10% Ziegenserum, aufzubringen. Die Thyrosinhydroxylase stellt das erste Enzym in der Synthese der Katecholamine, ausgehend von der Aminosäure Tyrosin, dar. Indem der Antikörper an dieses Enzym bindet, markiert er dieses und somit sympathische Nervenfasern, da diese die entsprechenden Katecholamine synthetisieren, speichern und sezernieren.

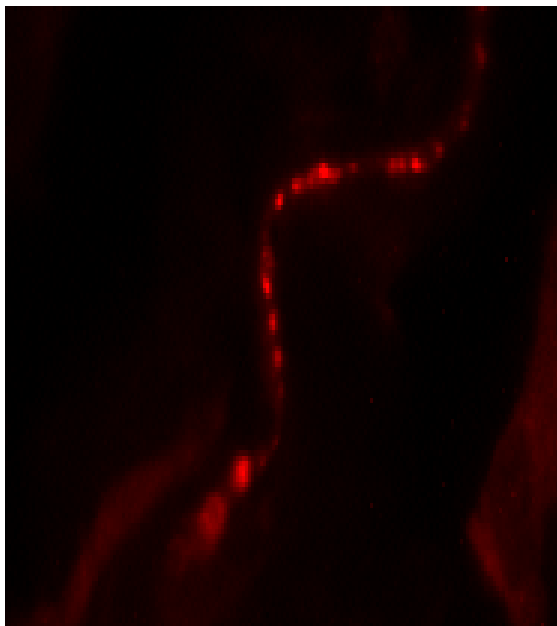


Aus Internet: <http://www.chemie-im-alltag.de/articles/0042/adrenalin-big.gif>

Die Schnitte, die als Negativkontrolle dienten, wurden mit 10% Ziegenserum in PBS mit 0,3% Triton inkubiert, ohne den primären Antikörper. Am nächsten Tag wurden die Schnitte 2 mal für jeweils 5 Minuten in PBS mit 0,3% Triton gewaschen und dann noch einmal 5 Minuten nur in PBS, um die nichtgebundenen Antikörper abzuwaschen. Anschließend wurde der Fluoreszenz-

Antikörper Alexa Fluor 546 goat anti-rabbit (Katalog Nr. A-11010, Molecular Probes, Leiden, Netherlands) in einer Verdünnung 1:500 in PBS mit 0,3% Triton und 10% Ziegen Serum für 1,5 Stunden aufpipettiert. Dieser richtet sich gegen den bereits gebundenen primären Antikörper und dient dazu, die Nervenfasern unter Fluoreszenzlicht sichtbar zu machen. Anschließend wurden überschüssige Anteile des sekundären Antikörpers durch zwei Waschschriffe à 5 Minuten in PBS mit 0,3% Triton und einen dritten Waschschriff von 5 Minuten nur in PBS entfernt. Am Ende der Färbung wurde für 3 Minuten eine DAPI-Färbung zur Darstellung der Zellkerne durchgeführt. Schließlich wurden die Schnitte mit einer fluoreszenzverstärkenden Lösung (Fluoreszenz Mounting Medium, Dako, Glostrup, Denmark) eingedeckelt, um ein Abblenden der Fluoreszenz während dem Mikroskopieren zu vermeiden. Die so präparierten Schnitte wurden nochmals über Nacht im Kühlschrank bei 4°C gelagert und am nächsten Tag bei 400 facher Vergrößerung unter Fluoreszenzlicht mikroskopiert zu werden.

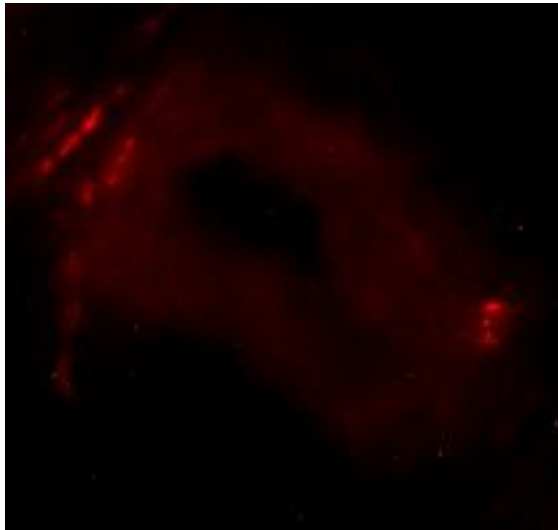
Von jeder Probe wurden 17 Gesichtsfelder ausgezählt. Von den gezählten Fasern wurde der Mittelwert gebildet und dieser auf die Fläche von 1mm² umgerechnet. Eine Nervenfaser wurde als positiv gewertet, wenn sich eine perlschnurartige Struktur mit mindestens 3 Gliedern darstellte, beziehungsweise eine Länge von 50µm aufwies, welche mittels eines kleinen Maßstabes innerhalb jedes Gesichtsfeldes gemessen werden konnte.



TH-pos. Faser im Lig. Capitis femoris



Autofluoreszenz des Lig. Capitis femoris zur Kontrolle

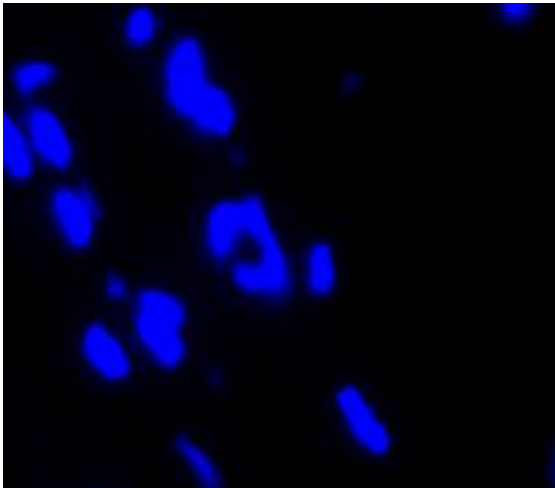


TH-pos. Fasern im Periost

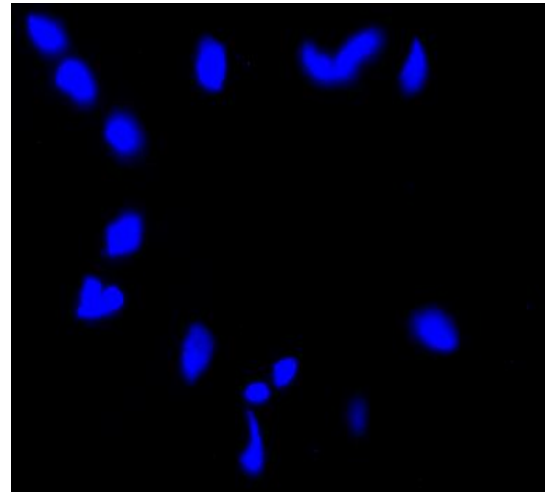


Autofluoreszenz des Periosts zur Kontrolle

Mittels der DAPI-Färbung war es möglich, die Zellkerne darzustellen, um so Rückschlüsse auf die jeweilige Zelldichte ziehen zu können. Allerdings konnte diese Färbung nicht bei den dekalzifizierten Knochenproben durchgeführt werden, da die Dekalzifizierung die DNA zu verändern scheint.



Zellkerne im Periost



Zellkerne in der Synovia

3.4 Statistik

Die Daten wurden mittels Box blots dargestellt. Die HKN-Proben beider Subpopulationen wurden jeweils mit der Arthrosegruppe über den t-Test bzw. den Mann Whitney Test, wenn keine Verteilung entsprechend einer Gaußschen Kurve

vorlag, verglichen. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm Sigma Plot (Version 9.0). Unterschiede wurden bei einem $p < 0.05$ als signifikant gewertet. Zusätzlich wurde von allen Gruppen das 95% Konfidenzintervall gebildet, um eventuelle Ausreißer aus der statistischen Auswertung auszuschließen.

4. Ergebnisse

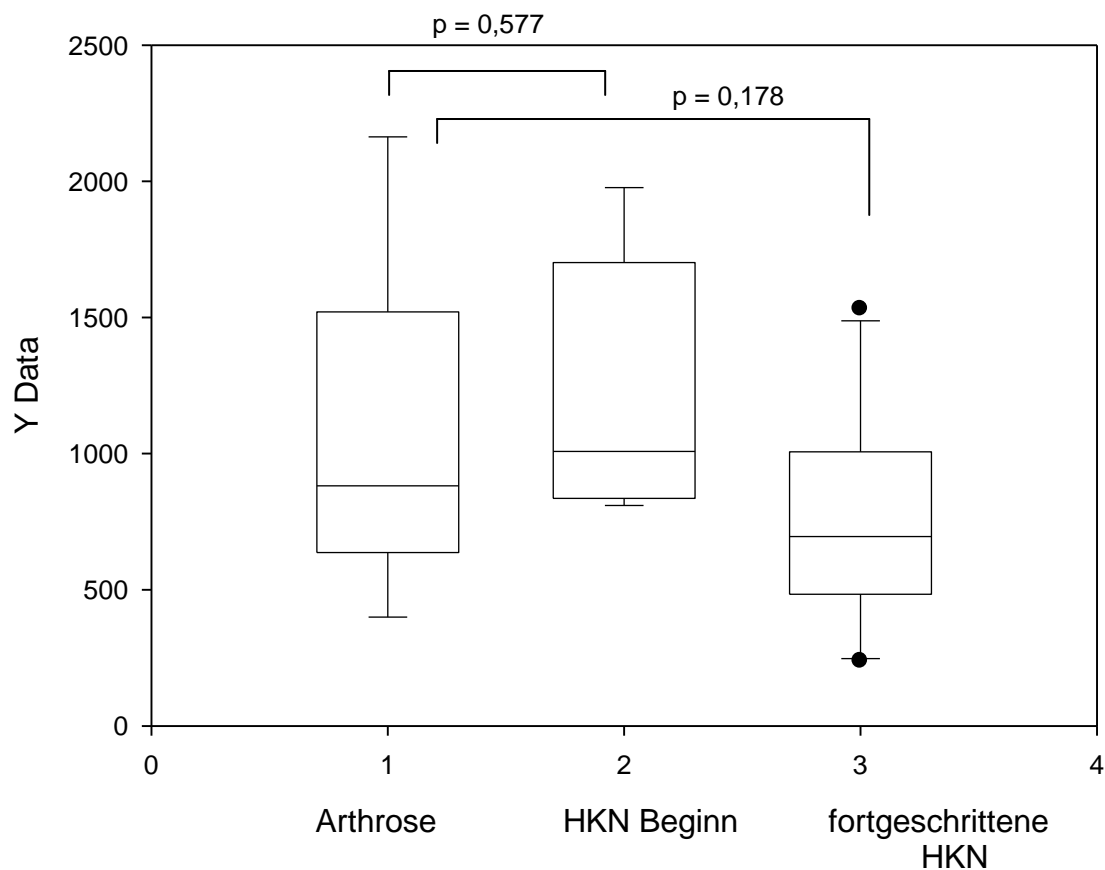
4.1 Zellkerne

Die Zellkerne wurden in allen Proben mittels eines Anitkörpers, der sich gegen die DNA richtet, dargestellt. Bei der Auszählung der Zellkerne ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Kerne und damit auch nicht in der Zelldichte bei den Gewebeproben der Patienten mit HKN im Vergleich zu denen, die an Osteoarthrose erkrankt waren. Hierbei war es nicht möglich, Proben aus knöchernen Materialien zu untersuchen, da die zuvor durchgeführte Dekalzifizierung eine Färbung mit DAPI unmöglich machte.

4.1.1 Zellkerne im Periost

Es war möglich, von allen drei zu untersuchenden Gruppen Proben aus der Knochenhaut zu gewinnen und immunhistochemisch zu untersuchen. Bei der Auszählung der Anzahl der Zellkerne pro Quadratmillimeter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben der Patienten, die an der HKN erkrankt waren und den Osteoarthrosepatienten.

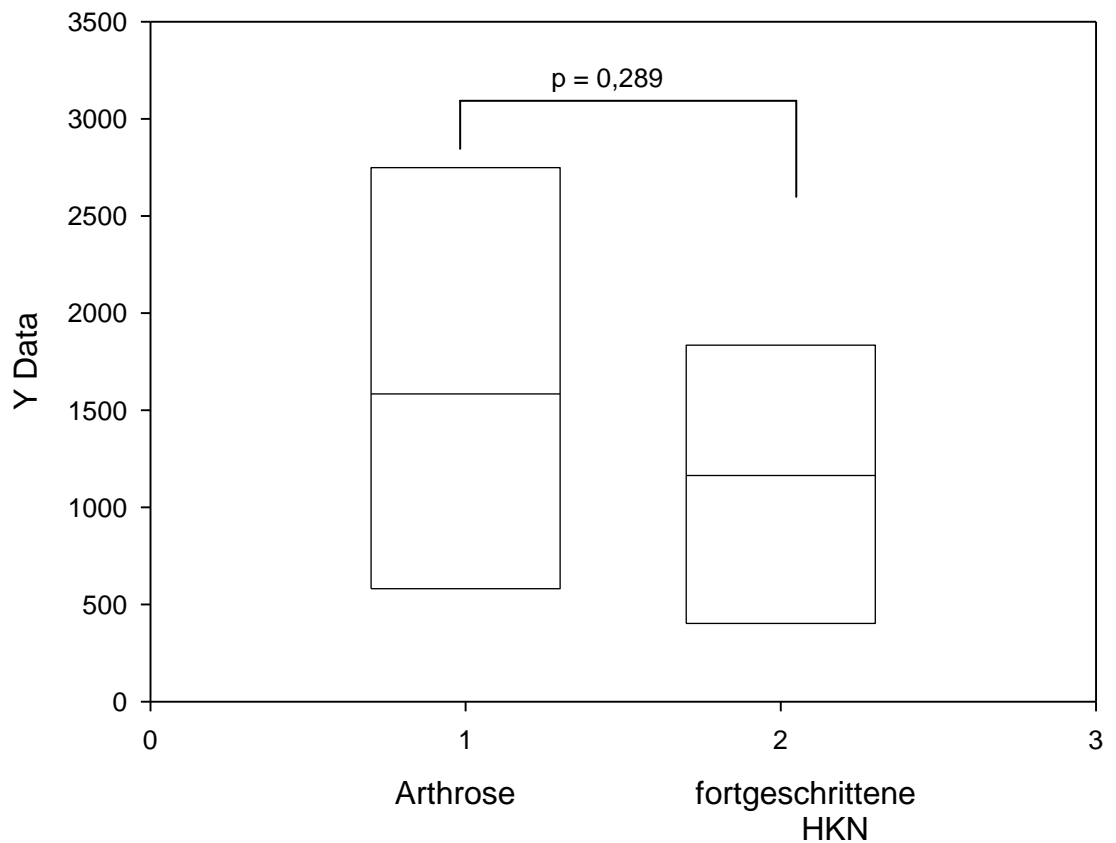
Dapi im Periost



4.1.2 Zellkerne in der Synovia

Aufgrund der operativen Therapie war es nur möglich, synoviales Gewebe aus zwei Subgruppen zu gewinnen. Zum einen konnten Proben von osteoarthrotischen Patienten untersucht werden und zum Anderen welche von Patienten, die an einer fortgeschrittenen Form der HKN litten. Beide Patientengruppen wurden mittels einer Hüft-TEP therapiert, so dass das Hüftgelenk intraoperativ vollständig eröffnet werden musste. Bei den Patienten, die an einer frühen Form der HKN erkrankt waren, blieb das Hüftgelenk intraoperativ geschlossen, so dass von diesen Patienten keine synovialen Proben gewonnen und untersucht werden konnten. In der Anzahl der Zellen pro Quadratmillimeter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei zu untersuchenden Gruppen.

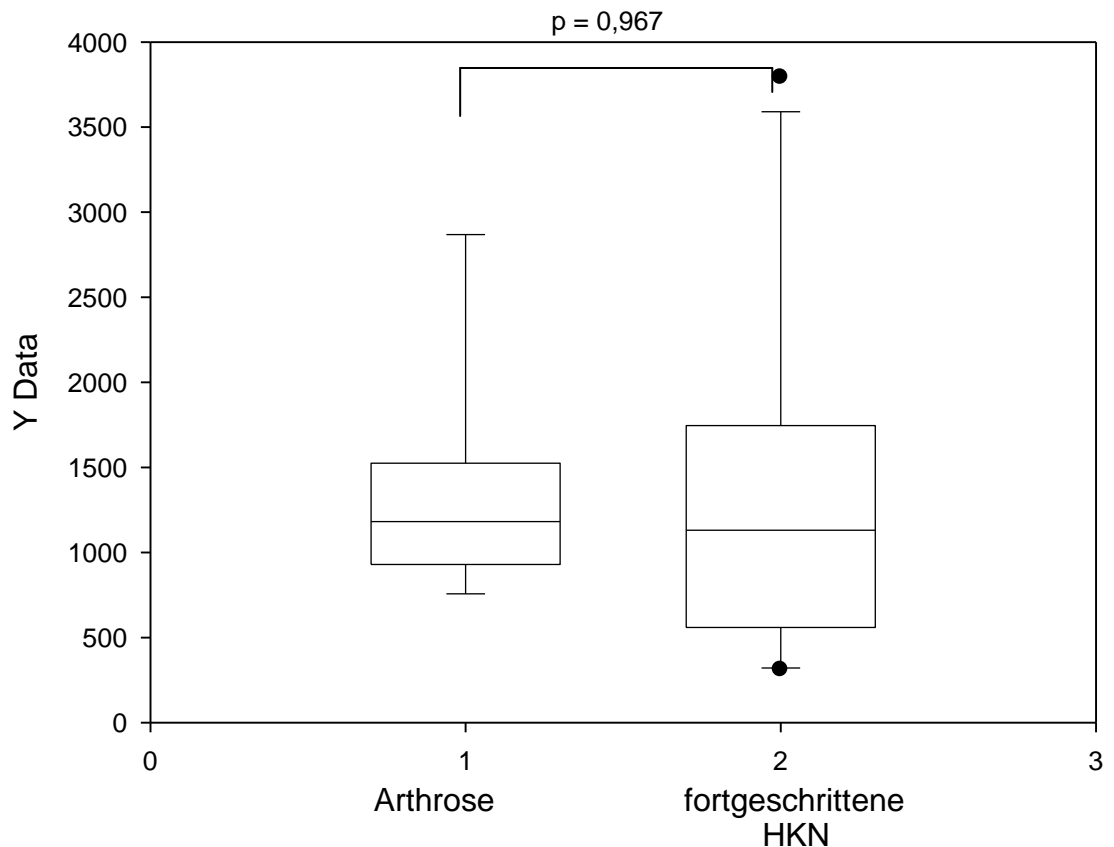
Dapi in der Synovia



4.1.3 Zellkerne im Ligamentum Capitis femoris

Von den Patienten, bei denen intraoperativ das Hüftgelenk eröffnet werden musste, war es möglich, Proben aus dem Ligamentum Capitis femoris zu asservieren. Auch die daraus angefertigten Schnitte wurden auf die Anzahl der Zellen untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Zellzahl zwischen nekrotischem und osteoarthrotischem Gewebe festgestellt werden.

Dapi im Ligament

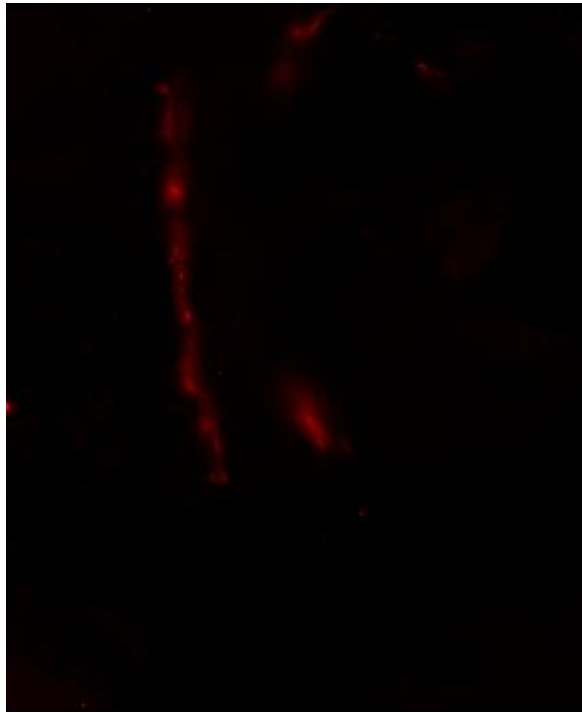


4.2 sympathische Nervenfasern

In allen gewonnenen Proben war es möglich, eine Färbung mittels eines Antikörpers gegen Thyrosinhydroxylase durchzuführen, um so sympathische Nervenfasern darzustellen. Bei einigen Proben wurde das 95% Konfidenzintervall berechnet. Auf diese Weise konnten im knöchernen und ligamentären Material signifikante Unterschiede in Bezug auf die Anzahl sympathischer Nervenfasern pro Quadratmillimeter festgestellt werden.

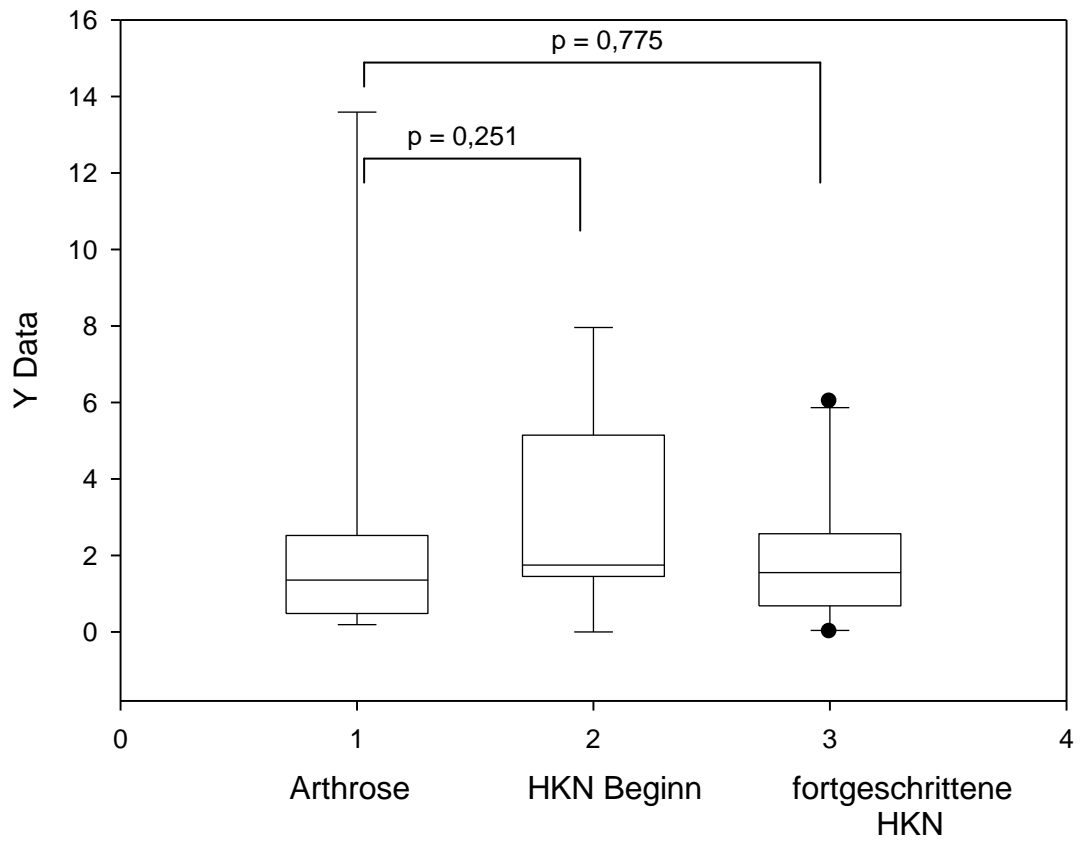
4.2.1 sympathische Nervenfasern im Periost

In den Proben des periostalen Gewebes waren annähernd gleich viele Nervenfasern pro Quadratmillimeter sowohl im nekrotischen, wie auch im osteoarthrotischen Gewebe aufzufinden.



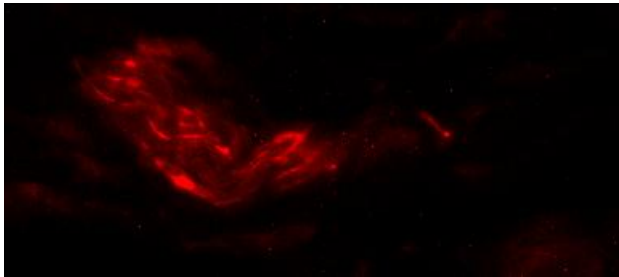
Sympathische Nervenfasern im Periost eines Patienten mit Osteoarthritis

TH-Fasern im Periost



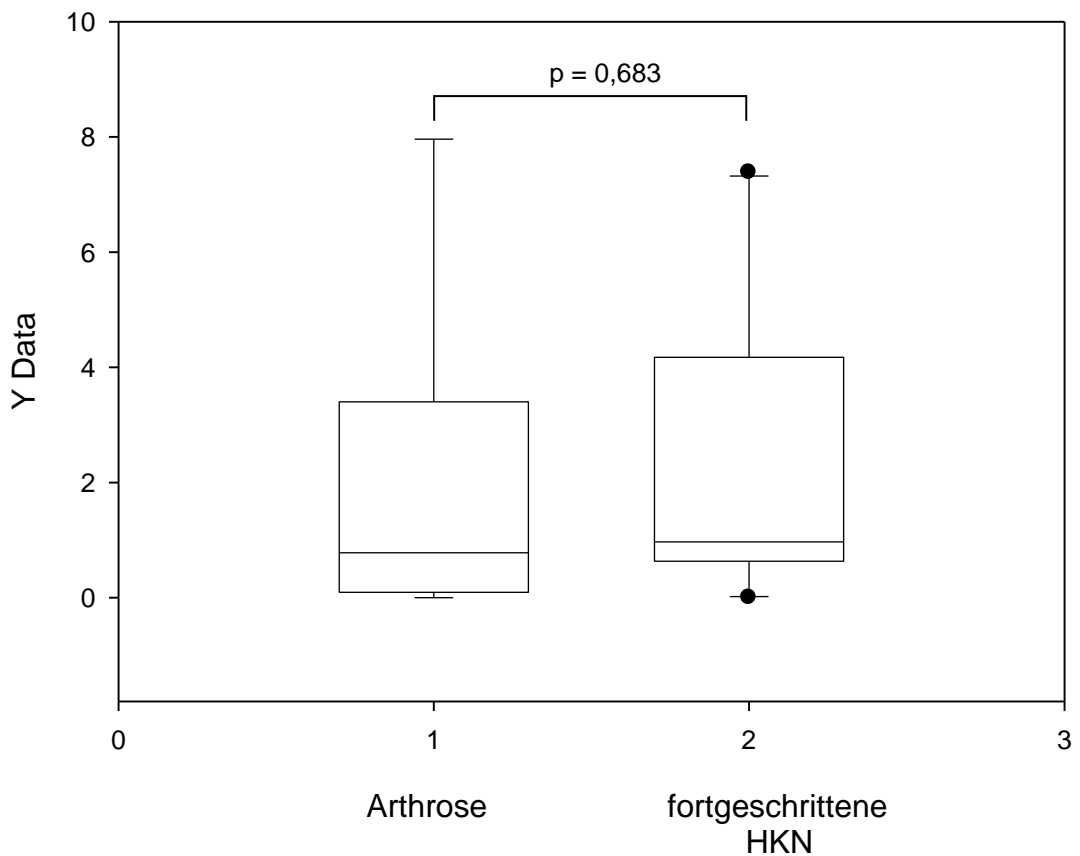
4.2.2 sympathische Nervenfasern in synovialem Gewebe

Hier konnten nur zwei Gruppen miteinander verglichen werden, da bei den Patienten, die an einer frühen Form der HKN erkrankt waren, keine Eröffnung der Hüftgelenkskapsel erfolgte. Sowohl bei den osteoarthrotisch erkrankten Patienten, als auch bei den Patienten, die an einer späten Form der HKN erkrankt waren, wurden sympathische Nervenfasern mit einer Häufigkeit von ca. 1 Faser pro Quadratmillimeter gezählt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

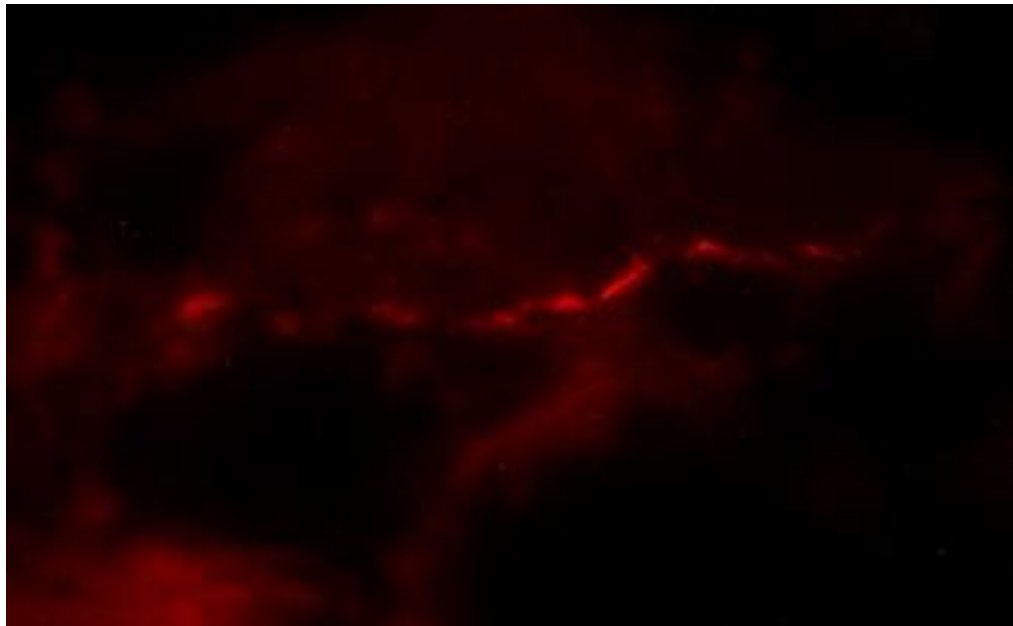


mehrere Nervenfasern in der Synovia eines Arthrosepatienten, die in der Wand eines Gefäßes verlaufen

TH-Fasern in der Synovia



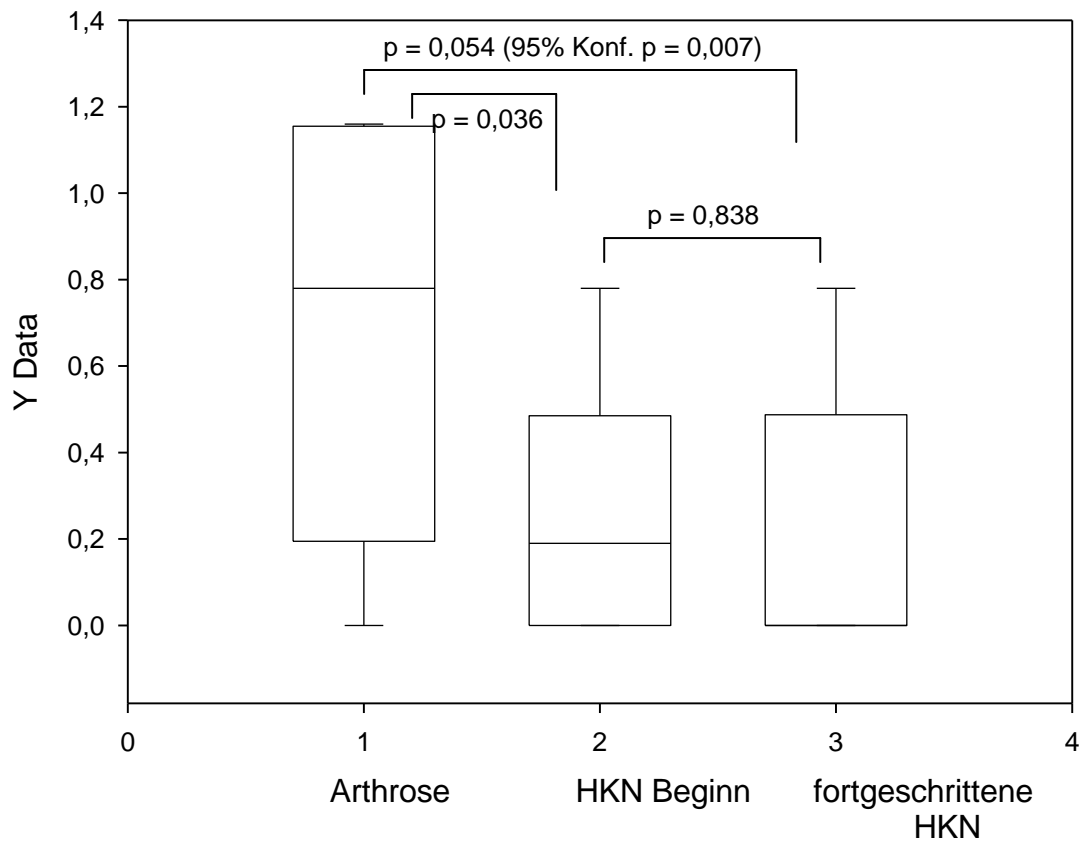
4.2.3 sympathische Nervenfasern im nekrosefernen Knochen



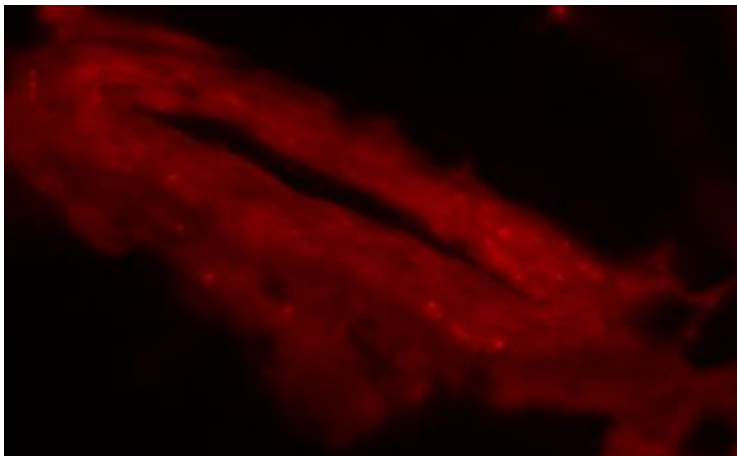
TH-pos Faser im Knochen der Trochanter major Region eines Frühstadiums der HKN

Bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten war es möglich, Schnitte aus dem Femurknochen im Bereich des Trochanter majors anzufertigen und diese auf das Vorkommen sympathischer Nervenfasern zu untersuchen. Unter Berücksichtigung des 95% Konfidenzintervalls konnten in der Anzahl sympathischer Nervenfasern signifikante Unterschiede zwischen den osteoarthrotischen und den nekrotischen Materialien festgestellt werden. Hierbei war es unbedeutend, ob die Patienten an einer frühen oder späten Form der HKN erkrankt waren. Es zeigte sich, dass in nekrotischem Knochengewebe signifikant weniger sympathische Nervenfasern vorkommen als in osteoarthrotischem Gewebe.

TH-Fasern im lateralen Knochen



4.2.4 sympathische Nervenfasern im nekrosenahen Knochen

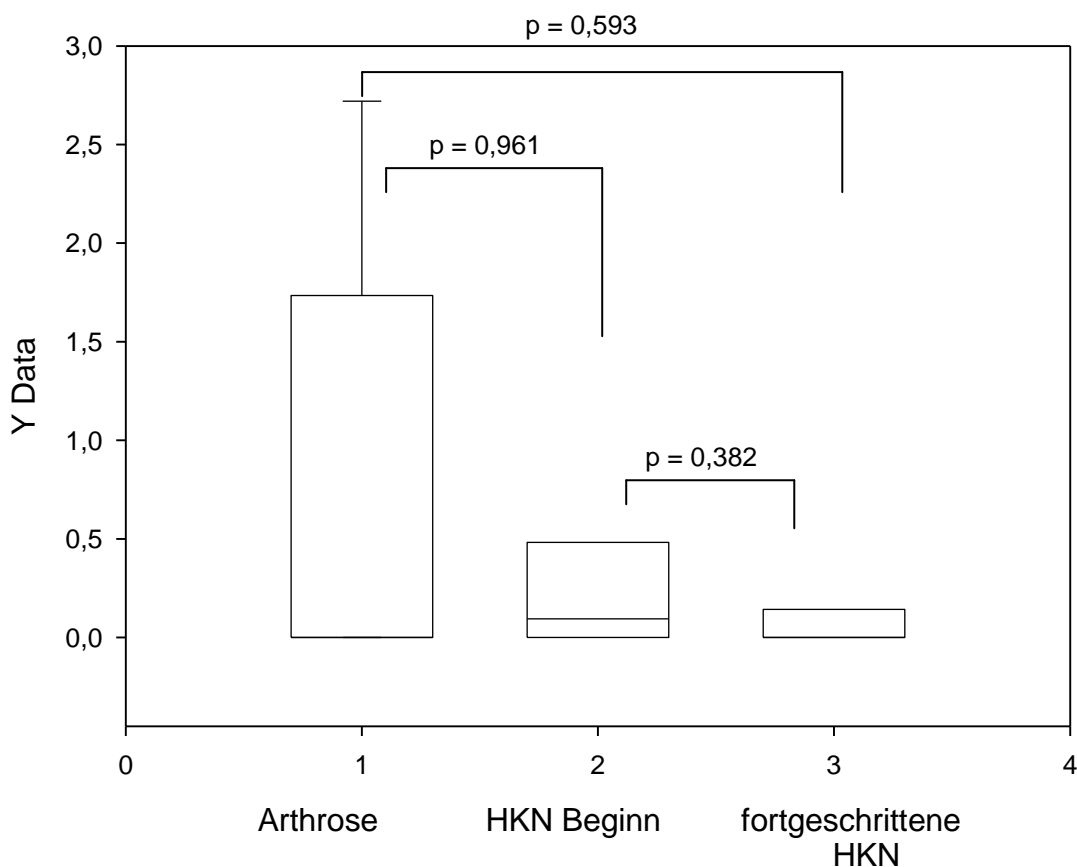


Teile sympathischer Fasern in der Gefäßwand im nekrot. Knochen eines Pat. im Stadium Ficat 1 - 2

Bei allen Patienten konnten Proben aus dem nekrotisch veränderten Knochenabschnitt des Femurkopfes gewonnen werden. Auffällig war, dass in den Schnitten des nekrotischen Knochens deutlich weniger

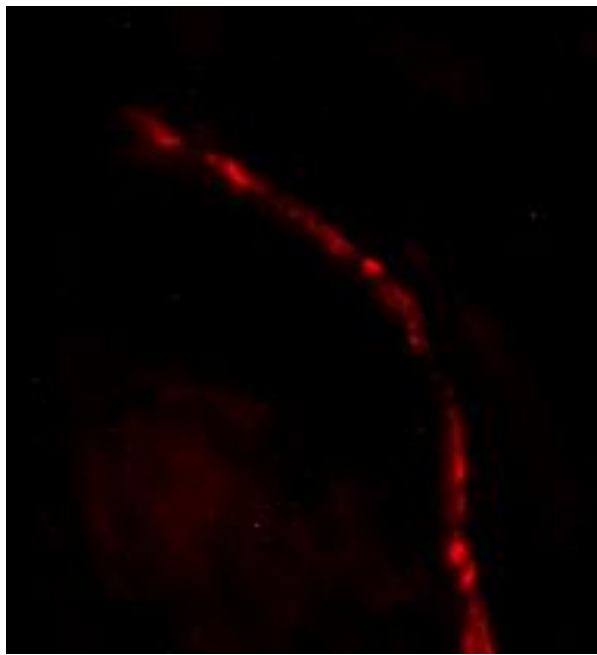
sympathische Nervenfasern gezählt werden konnten als in den Schnitten desselben knöchernen Bereichs von Patienten, welche an einer Coxarthrose erkrankt waren. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

TH-Fasern im zentralen Knochen



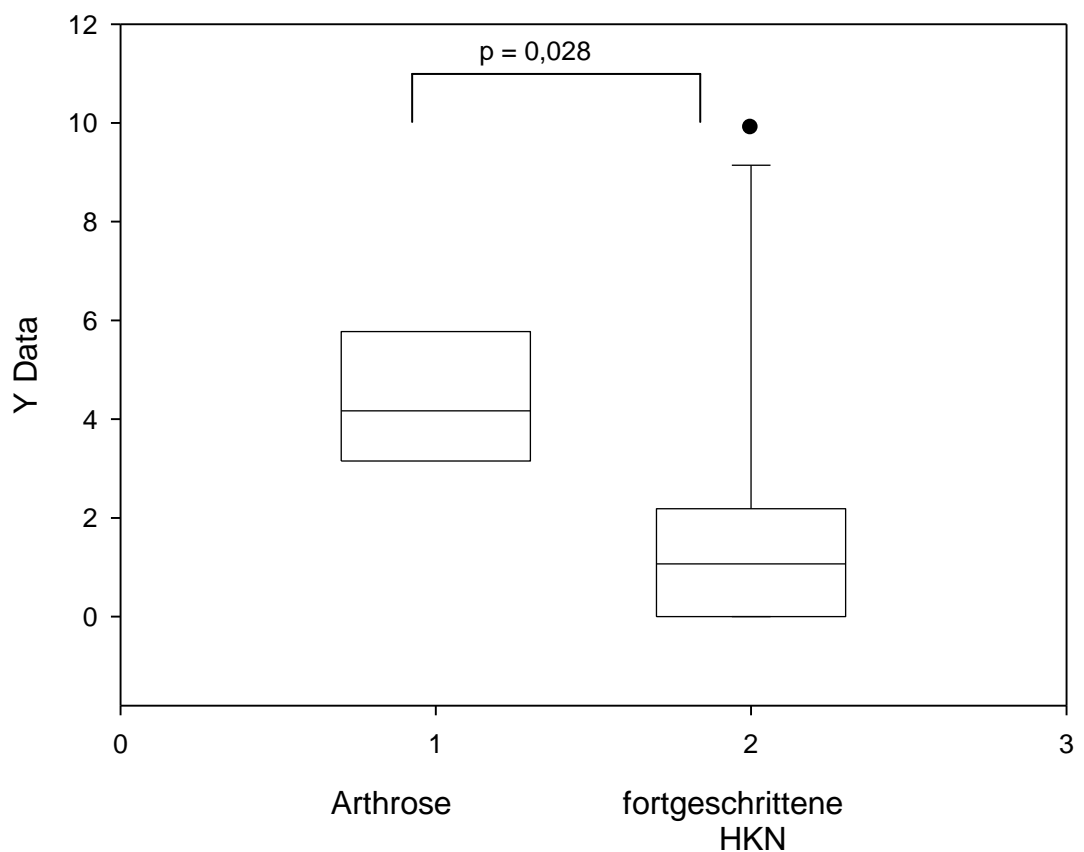
4.2.5 sympathische Nervenfasern im Ligamentum Capitis femoris

Proben des Ligamentum Capitis femoris konnten nur von osteoarthrotisch erkrankten Patienten und von Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium der HKN gewonnen werden. Bei der Auszählung der sympathischen Nervenfasern pro Quadratmillimeter zeigten sich signifikante Unterschiede in ihrer Häufigkeit. In den Proben, die von Patienten mit HKN stammten, waren im 95% Konfidenzintervall signifikant weniger Nervenfasern zu finden als in osteoarthrotischem Gewebe.



Sympathische Faser im Lig. Capitis femoris eines Pat. mit fortgeschrittener HKN

TH-Fasern im Ligament zwischen 5. und 95. Perzentile



Alle Proben von HKN-Patienten wurden auch untereinander verglichen, das heißt es erfolgte eine statistische Auswertung der Anzahl der Nervenfasern bei Patienten mit einer Frühform der HKN im Vergleich zu

denen mit einer späten Erkrankungsphase. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl sympathischer Nervenfasern pro Quadratmillimeter.

5. Diskussion

Zum heutigen Zeitpunkt gilt es als gesichert, dass die Ursache der Hüftkopfnekrose auf einer veränderten Durchblutungssituation des Knochens beruht [3]. Atsumi et al. untersuchten die Gefäßsituation bei HKN-Patienten zu 2 verschiedenen Zeitpunkten mittels Angiographie. Sie konnten nachweisen, dass zu Erkrankungsbeginn, bei welchem noch keine radiologischen Nekrosezeichen vorliegen, die Gefäße, die die obere Kapsel im Bereich des Femurhalses penetrieren, vollständig fehlen. Gerade diese sind aber für die Vaskularisation des größten Teils des Hüftkopfes verantwortlich, wie schon Sevitt et al. publizierten [33]. Im Verlauf wurde nochmals bei denselben Patienten eine angiographische Untersuchung der A. circumflexa femoris medialis und ihrer Abgänge durchgeführt, sobald radiologische Anzeichen einer Nekrose erkennbar waren. In der Studie konnten die Autoren feststellen, dass sich nun vermehrt retinakuläre Gefäße darstellen ließen. Diese schienen jedoch über längere Strecken unterbrochen zu sein, so dass sich die Erkrankung trotz des endogenen Revaskularisationsversuchs ausbreiten konnte, da nach wie vor keine suffiziente Hüftkopfdurchblutung vorhanden war [5]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass im Knochen der Patienten, die an einer HKN erkrankt waren, mehr sympathische Nervenfasern zu finden sein müssten als in den Proben aus Patienten mit einer Coxarthrose, da die Katecholamine des sympathischen Nervensystems eine der wesentlichen Vasokonstriktoren darstellen. Indem mehr sympathische Nervenfasern vorhanden sind, sind auch mehr Vasokonstriktoren vor Ort, so dass es zu einer Reduktion der Durchblutung kommen müsste. Ist die Vasokonstriktion stark ausgeprägt, könnte angiographisch der Eindruck entstehen, dass die Gefäße unterbrochen sind, so ließe sich auch die Entdeckung von Atsumi et al. erklären, dass neu gebildete Gefäße im Bereich des Hüftkopfes in ihrem Verlauf angiographisch nicht vollständig darstellbar sind [5, 10].

Da die HKN-Patienten als eines der frühesten Symptome über Leistenschmerzen klagen, liegt ebenfalls die Vermutung nahe, dass die Anzahl sympathischer Nervenfasern erhöht ist. Erkenntnisse bezüglich des CRPS, auch M. Sudeck oder Algodystrophie genannt, zeigten, dass Schmerzen durch den Sympathikus unterhalten werden können, durch eine direkte Reizung nozizeptiver C-Fasern. So kann bei Patienten, die an einem CRPS leiden, die Schmerz Wahrnehmung durch Injektion von Noradrenalin verstärkt werden [28]. Ferner wurde auch für die HKN eine Algodystrophie-ähnliche Pathogenese vermutet [3].

Die immunhistochemische Untersuchung der verschiedenen Gewebeproben zeigte jedoch, dass in den Proben der Patienten mit HKN nicht mehr sympathische Nervenfasern vorhanden sind als in den Proben der Patienten mit Osteoarthrose. Signifikante Unterschiede in der Faserdichte ließen sich nur im Knochen im Bereich des Trochanter majores sowie im Ligamentum Capitis femoris finden. Hier waren die Unterschiede insofern signifikant, als im nekrotisch erkrankten Gewebe weniger TH-pos. Fasern vorhanden waren verglichen zum arthrotischen Gewebe.

Eine mögliche Erklärung dieser Tatsache kann darin begründet liegen, dass der Körper versucht, auf die Erkrankung zu reagieren und deren Ursachen zu bekämpfen. Nachweislich ist die HKN eine langsam fortschreitende Degeneration des Hüftknochens, bei der 80 Monate von der Erstdiagnose mittels MRT bis zu den ersten Symptomen vergehen können [30], so dass der Organismus Zeit hat, auf Pathologien zu reagieren und diesen entgegen zu wirken. Da die Durchblutung mangelhaft zu sein scheint, ist es erklärlich, dass der Körper mit einer Reduktion sympathischer Nervenfasern versucht, die Durchblutung zu verbessern, indem die Gefäße dilatieren.

Es gilt nun zu beachten, dass im Bereich der Nekrose selbst alles abstirbt und somit auch die Nervenfasern zugrunde gehen müssen. Somit lässt sich erklären, weshalb im Bereich des nekrotischen Areals nicht mehr sondern weniger Fasern vorhanden sind, auch wenn diese Reduktion nicht signifikant ist im Vergleich zum osteoarthrotischen Gewebe.

Es kann angenommen werden, dass der Nekrose einige pathologische Veränderungen vorausgehen müssen. Da man in in-vitro-Versuchen bereits erfolgreich nachgewiesen hat, dass es im Zuge einer Entzündungsreaktion zu einer Reduktion sympathischer Nervenfasern kommt, liegt die Vermutung nahe, dass der Ursprung der Nekrose in einem entzündlichen Geschehen liegt [34, 36]. Straub et al. konnten zeigen, dass in der Synovia rheumatisch erkrankter Gelenke, die Anzahl sympathischer Nervenfasern reduziert ist. In direkter Umgebung eines entzündlichen Geschehens werden sensorische Nervenfasern stimuliert, die ihrerseits die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und darüber auch das sympathische Nervensystem stimulieren. Es kommt zu einer Erhöhung der endogenen Kortisolkonzentration, sowie der von Adrenalin, Noradrenalin und Adenosin. Untersuchungen von Straub et al. zeigten diesen Effekt bei akuten Entzündungsreaktionen. Hält die Entzündung aber über einen längeren Zeitraum an, wie bei der Rheumatoiden Arthritis, scheint es zu einer Art Adaptation zu kommen. Der Hypothalamus, sowie die Hypophyse sind nicht mehr dauerhaft aktiv und die endogenen Steroidhormon- und Katecholaminkonzentrationen sinken [34]. Durch diese Reduktion fehlt der antiinflammatorische synergistische Effekt von Kortikosteroiden und Noradrenalin. Aus der Asthmatherapie ist bekannt, dass beide Substanzen synergistisch wirken. Kortisol ist in der Lage, genauso wie exogen zugeführtes Kortison, die Empfindlichkeit von β_2 -Rezeptoren gegenüber Noradrenalin zu erhöhen, so dass es auch bei geringeren Katecholaminkonzentrationen zu einer Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration kommen kann, was letztlich in einer antiinflammatorischen Reaktion resultiert [34]. Straub et al. konnten nachweisen, dass die Serumspiegel sowohl von Kortisol, als auch von Noradrenalin bei Rheumatikern erniedrigt sind, wohingegen die Spiegel von IL-6 und TNF erhöht sind, dies spricht für eine generalisierte Entzündungsreaktion [35]. Eine knöcherne Entzündungsreaktion würde auch erklären, weshalb sich frühe Stadien einer HKN szintigraphisch mittels Technetium 99m-monodisphonat darstellen lassen [5]. Entzündete Gewebe haben eine höhere Stoffwechselaktivität und reichern deshalb die verabreichten Nukleotide an, so dass die entsprechenden Areale szintigraphisch sichtbar werden. Die Entzündung geht der Nekrose voraus, das Szintigraphiebild ist einige Monate vor dem Röntgenbild pathologisch auffällig [5] und könnte somit auch in Regionen, die vom Hüftkopf entfernt sind, vorliegen. Um diese Theorie zu bestätigen, sind weitere laborchemische Untersuchungen z.B. in Bezug auf das

Vorkommen von Entzündungsmediatoren und –Zellen (z.B. Makrophagen, Granulozyten) nötig. Es bleibt in diesem Zusammenhang unklar, warum ausgerechnet Patienten, die eine hochdosierte Glucocorticoidtherapie erhalten, an einer HKN erkranken, wenn der eigentliche Ursprung der Erkrankung in einer überschießenden Entzündungsreaktion liegen sollte.

Auch die experimentell gewonnenen Ergebnisse von Drescher et al. widerlegen diese Theorie. Sie konnten zeigen, dass gerade Glucocorticoide die Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber dem Vasokonstriktor NA erhöhen, so dass eine vermehrte Vasokonstriktion resultiert [11]. Wird nun davon ausgegangen, dass eine Entzündung den Ursprung allen Übels darstellt und diese aufgrund einer Chronifizierung mit einer Reduktion des endogenen Kortisolspiegels einhergeht, kann es nicht auf eine nachvollziehbare Weise zu einer Reduktion der Durchblutung aufgrund einer vermehrten Vasokonstriktion kommen. Es gilt abzuklären, ob die venöse Stase, wie sie bereits vor Jahrzehnten von Ficat beschrieben wurde, die eigentliche Erkrankungsursache darstellt [12]. Insofern wären Thromben und Embolien unterschiedlicher Genese als pathogenetische Ursache zu vermuten [24].

Drescher et al. ist es bereits gelungen, nachzuweisen, dass die Gefäße in nekrotisch verändertem Gewebe unter dem Einfluss von Kortikosteroiden auf die Vasokonstriktoren Noradrenalin und Endothelin-1 empfindlicher reagieren [10, 11]. Es stellt sich die Frage, ob die erhöhte Sensibilität an dem Einfluss der Steroide liegt oder an der Erkrankung selbst? So könnte die Reduktion sympathischer Nervenfasern als Reparaturversuch des Organismus betrachtet werden. Kommt es im Zuge einer erhöhten Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber Vasokonstriktoren zu einer Minderperfusion, versucht der Körper automatisch diesem Mangel entgegen zu wirken, indem er die Dichte sympathischer Nervenfasern und somit auch die Konzentration des Vasokonstriktors NA reduziert ähnlich der Pathophysiologie des CRPS. Hier gilt es als nahezu gesichert, dass das Gewebe auf sympathische Aktivitäten überempfindlich reagiert. Es kommt zu einer verstärkten Vasokonstriktion und nozizeptiven Antwort in Stresssituationen verglichen mit der gesunden Gegenseite, obwohl die Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma erniedrigt ist [28].

Sollte sich herausstellen, dass bei HKN-Patienten die Sensibilität auf sympathische Neurotransmitter verstärkt ist, nicht aber die Anzahl sympathischer Nervenfasern erhöht, hätte dies auch Konsequenzen bezüglich der therapeutischen Optionen. Wie beim CRPS bereits nachgewiesen, wäre in diesem Fall auch eine pharmakologische Sympathikusblockade sinnlos [28].

Letztlich ist es nicht möglich, mittels dieser Studie zu differenzieren, ob eine Minderperfusion des Hüftkopfes auf einer vermehrten Aktivität von Vasokonstriktoren beruht oder ob eine Reduktion von Vasodilatoren die Erkrankungsursache darstellt. Deshalb wird in einer weiteren Studie geklärt werden müssen, ob ein signifikanter Unterschied im Vorkommen sensibler Nervenfasern zwischen nekrotischem und osteoarthrotischem Gewebe gefunden werden kann.

Bei dieser Untersuchung wurden Patienten mit Hüftarthrose als Kontrollgruppe herangezogen. Idealerweise hätte eine Anpassung an Alter und Geschlecht zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit HKN erfolgen müssen. Dies ist jedoch ausgesprochen schwierig, da die HKN eine seltenere Erkrankung ist und überdies typischerweise in einem früheren Alter auftritt als die OA. Insofern repräsentieren die Gruppen die erkrankungstypischen Altersgipfel, erschweren aber einen direkten Vergleich der Gewebeproben, da noch nicht bekannt ist, ob es im Zuge des Alterungsprozesses zu einer Veränderung in der Anzahl sympathischer Nervenfasern kommt.

6. Zusammenfassung

Aufgrund der als gesichert geltenden Annahme, dass die HKN auf einer Minderperfusion des Hüftkopfes beruht, wurden in einem experimentellen Studiendesign erstmals Gewebeproben von Patienten, die an einer HKN erkrankt waren, auf das Vorkommen sympathischer Nervenfasern immunhistochemisch untersucht. Die Proben konnten intraoperativ gewonnen werden, während bei den frühen Formen der HKN eine Core Decompression durchgeführt wurde und Patienten mit einer fortgeschrittenen HKN einen künstlichen Hüftgelenksersatz

erhielten. Als Kontrolle dienten Proben von Patienten, die an einer fortgeschrittenen Coxarthrose erkrankt waren und deshalb eine operative Versorgung mittels einer Hüft-TEP benötigten. So war es möglich, von allen drei zu untersuchenden Gruppen, Proben aus dem Periost, dem Knochen im Bereich des Trochanter majors und des nekrotisch veränderten Kopfareals zu gewinnen. Bei den Patienten, bei denen das Hüftgelenk ersetzt werden musste, konnten durch Arthrotomie weitere Proben aus dem Ligamentum Capitis femoris und der Synovia entnommen werden.

Noradrenalin, ein Transmitter des sympathischen Nervensystems, stellt neben Endothelin-1 einer der essentiellen endogenen Vasokonstriktoren dar. Darauf begründete sich die Annahme, dass im nekrotisch erkrankten Gewebe mehr sympathische Nervenfasern zu finden sein müssten als im osteoarthrotischen. So wäre dann auch die Konzentration an Noradrenalin und somit Vasokonstriktoren erhöht, was zu einer reduzierten Durchblutung des Hüftkopfes führen sollte.

Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigen aber, dass nur im Ligamentum Capitis femoris sowie im Knochen im Bereich des Trochanter majors signifikante Unterschiede in der Dichte sympathischer Nervenfasern zwischen an Osteoarthrose erkrankten Patienten und Patienten mit HKN bestehen. Es zeigte sich, dass entgegen unserer Erwartung, im nekrotisch erkrankten Gewebe weniger sympathische Nervenfasern vorhanden waren.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Nekrose eventuell eine entzündliche Reaktion vorangeht, weshalb der Patient auch Schmerzen verspürt. Im Zuge einer Entzündungsreaktion konnte bereits an arthritisch veränderten Gewebeproben gezeigt werden, dass eine reduzierte Anzahl sympathischer Nervenfasern vorliegt.

Die Reduktion sympathischer Nervenfasern und damit die zu erwartende Konzentrationsminderung an aktiven Vasokonstriktoren scheint jedoch bereits als endogener Reparatursversuch auf eine mangelhafte Perfusion zu werten zu sein.

Es gilt nun in weiteren Studien zu klären, wie es zur Reduktion der Durchblutung kommt. Denkbar wäre der Mangel an Vasodilatoren oder dass eine Hypersensibilität der Gefäße im Bereich des Hüftkopfes gegenüber

Katecholaminen, ähnlich dem CRPS, besteht. Alternativ können Thromben und Embolien die einzige Ursache darstellen.

6.1 englische Zusammenfassung und Stichwörter

Investigation of the density of sympathetic nerve fibers in the femoral head, adjacent periosteum, and synovium of the hip joint in patients with osteonecrosis of the femoral head and in patients with osteoarthritis of the hip by using immunofluorescence staining techniques

Etiology in osteonecrosis of the femoral head (ONFH) mainly depends on alterations of bone vasculature. The sympathetic nervous system is the major vasoregulatory system.

Norepinephrine is the transmitter of the sympathetic nervous system and it leads to strong vasoconstriction of vessels by its Alpha-Receptor. So we investigated the density of its nerve fibers in the femoral head, adjacent periosteum, Ligamentum capitis femoris, and synovium of the hip joint in a total of 10 patients with early ONFH (ARCO I-II, during core decompression therapy), 10 with late ONFH (ARCO III-IV, during arthroplasty), and 10 patients with osteoarthritis (OA) of the hip (during arthroplasty) by using immunofluorescence staining techniques.

We supposed that there had to be more sympathetic nerve fibers in patients with ONFH than in OA and that this would be the reason for alterations of vasculature.

Density of sympathetic nerve fibers was lower in early and late ONFH compared to OA in bone cylinders lateral to osteonecrosis of the femoral head and in the Ligamentum capitis femoris. In periosteum and synovium density was similar in all three groups.

One explanation could be that a systemic inflammation was on going. So we could also explain that the patient had to feel pain. In OA other studies

showed that there is a loss of sympathetic nerves because of an inflammation situation by interaction with the hypothalamic-hypophysar-axes.

Maybe it is also a try to compensate loss of blood by downregulation the sympathetic nervous system to lead to vasodilatation.

In further investigations we have to find out the reason for alterations of bone vasculature.

Is there a loss of vasodilative substances?

Is there a higher sensibility to neuropeptides of the sympathetic nerve system?

That seems to be the reason for CRPS, a chronic disease of pain and loss of vasculature.

It would be possible that the reason for alteration of bone vasculature are thrombosis and embolism.

Key Words:

osteonecrosis of the femoral head, osteoarthritis of the hip, sympathetic nerve fibers, bone vasculature

7. Literaturverzeichnis

- 1 **Aigner N., Petje G., Schneider W., Meizer R., Wik M., Kotsaris S., Knahr K., Landsiedl F.** Bone marrow edema syndrome of the femoral head: treatment with the prostacyclin analogue iloprost vs. Core decompression: an MRI-controlled study. *Wien Klin Wochenschrift* 2005, 130 – 135
- 2 **Anonym.** Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1999, 312 – 326
- 3 **Arlet J., Laroche M., Soler R., Thiechart M., Pieraggi M.T., Mazières B.** Histopathology of the Vessels of the Femoral Heads in Specimens of Osteonecrosis, Osteoarthritis and Algodystrophy. *Clinical rheumatology* 1993, 162 – 165
- 4 **Atsumi T., Kuroki Y.** Role of Blood Supply of the Femoral Head in Pathogenesis of Idiopathic Osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1992, 22 – 30
- 5 **Atsumi T., Kuroki Y., Yamano K., Muraki M.** Revascularization in Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1996, 168 –173
- 6 **Beckmann J., Rader C., Lüring C., Rath B., Grifka J., Tingart M.** Endoprothetische Gelenkversorgung bei Hüftkopfnekrose. *Osteologie* 2010, 1 - 7
- 7 **Beckmann J., Tingart M., Perlick L., Lüring C., Grifka J., Anders S.** Navigierte Anbohrung der Femurkopfnekrose. *Der Orthopäde* 2007, 458 – 465

- 8 **Bishop G., Einhorn Th.** Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. *International Orthopaedics* 2007, 721 – 727
- 9 **Chubinskaya S., Hurting M., Rueger D.** OP-1/BMP-7 in cartilage repair. *International Orthopaedics* 2007, 773 – 781
- 10 **Drescher W., Li H., Lundgaard A., Bünger C., Hansen E.** Endothelin-1-induced Femoral Head Epiphyseal Artery Constriction is Enhanced by Long-Term Corticosteroid Treatment, *JBJS Am.* 2006, 173 – 179
- 11 **Drescher W., Varoga D., Liebs T., Lohse J., Herdegen T., Hassenpflug J., Pufe T.** Femoral Artery Constriction by Norepinephrine Is Enhanced by Methylprednisolon in a Rat Model, *JBJS Am.* 2006, 162 – 166
- 12 **Ficat R.** Idiopathic Bone Necrosis of the Femoral Head. *JBJS B* 1985, 3 – 9
- 13 **Friedlaender G., Perry C., Cole J., Cook S., Cierny G., Muschler G., Zych G., Calhoun J., LaForte A., Yin S.** Osteogenetic Protein-1 (Bone Morphogenetic Protein-7) in the Treatment of Tibial Nonunions. *JBJS Am* 2001, 151 – 158
- 14 **Guerra JJ., Steinberg ME.** Distinguishing Transient Osteoporosis from Avascular Necrosis of the Hip. *JBJS Am.* 1995, 616 – 624
- 15 **Heringou Ph., Beaujean F.** Treatment of Osteonecrosis with autologous Bone Marrow Grafting. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2002, 14 – 23
- 16 **Jacobs B.** Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1978, 51 – 67
- 17 **Lane J., Chapman M.** Selection of a Control Group in BMP Clinical Studies and Thoughts on Clinical Trials to Evaluate the Action and Effectiveness of BMPs in Bone Healing. *JBJS Am.* 2001, 159 – 164

- 18 Lee M., Hsieh P., Chang Y., Agrawal S., Ueng S.** Elevated intraosseous pressure in the intertrochanteric region is associated with poorer results in osteonecrosis of the femoral head treated by multiple drilling. *JBJS B.* 2008, 852 – 857
- 19 Lieberman J., Berry D., Montv M., Aaron R., Callaghan., Rayadhyaksha A., Urbaniak J.** Osteonecrosis of the Hip: Management in the Twenty-first Century. *JBJS Am.* 2002, 834 – 853
- 20 Lieberman J., Conduah A., Urist M.** Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Core Decompression and Human Bone Morphogenetic Protein. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2004, 139 – 145
- 21 Löffler G.** *Biochemie und Pathobiochemie.* Berlin. Springer Verlag, 2003
- 22 Matuso K., Hirohata T., Sugioka Y., Ikeda M., Fukuda A.** Influence of Alcohol Intake, Cigarette Smoking, and Occupational Status on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1988, 115 – 123
- 23 Meizer R., Radda C., Stolz G., Kotsaris S., Petje G., Krasny C., Wik M., Mayerhöfer M., Landsiedl F., Aigner N.** MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschrift.* 2005, 278 – 286
- 24 Min Hong J., Kim T.-H., Chae S.-C., Koo K.-H., Jong Y., Kyun Park E., Choi J.-Y., Ryoo H.-M., Kim S.-Y.** Association study of hypoxia inducible factor 1 Alpha (HIF1Alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *OsteoArthritis and Cartilage* 2007, 688 – 694
- 25 Mont M., Jones L., Hungerford D.** Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later. *JBJS Am.* 2006, 1117 – 1132

- 26 Mont M., Ragland Ph., Biggins B., Friedlander G., Patel T., Cook S., Etienne G., Shimmin A., Kildey R., Rueger D., Einhorn Th.** Use of Bone Morphogenetic Proteins for Musculoskeletal Applications. JBJS Am. 2004, 41 – 55
- 27 Mont M., Ragland Ph., Etienne G.** Core Decompression of the Femoral Head for Osteonecrosis Using Percutaneous Multiple Small-Diameter Drilling. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2004, 131 - 138
- 28 Nickel F., Maierhöfner C.** aktuelle Erkenntnisse zur Pathophysiologie des CRPS I. Handchir Mikrochir Plast Chir 2010, 8 – 14
- 29 Nöth U., Reichert J., Reppenhagen S., Steinert A., Rackwitz L., Eulert J., Beckmann J., Tingart M.** Zellbasierte Therapie der Femurkopfnekrose. Der Orthopäde 2007, 466 – 471
- 30 Petrigliano F., Lieberman J.** Osteonecrosis of the Hip. Clinical Orthopaedics and Related Research 2007, 53 – 62
- 31 Rader CP.** Transient osteoporosis and osteonecrosis of the femoral head. Risk factors, classification and differential diagnosis. Der Orthopäde 2007, 423 - 424, 426 – 429
- 32 Reppenhagen S., Kenn W., Reichert J., Raab P., Eulert J., Nöth U.** Imaging of avascular necrosis of the femoral head in adults. Der Orthopäde 2007, 430, 432 - 434, 436 – 440
- 33 Sevitt S., Thompson R.** The Distribution and Anastomoses of Arteries supplying the Head and Neck of the Femur. JBJS B 1965, 560 – 573
- 34 Straub R., Cutolo M.** Involvement of the hypothalamic--pituitary--adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. Arthritis Rheum. 2001, 493 – 507

- 35 Straub R., Günzler C., Miller L., Cutolo M., Schölmerich J., Schill S.** Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and norepinephrine in rheumatoid arthritis synovial tissue in vivo and in vitro. *The FASEB Journal* 2002, 993 – 1000
- 36 Straub R., Wiest R., Strauch U., Härle P., Schölmerich J.** The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut* 2006, 1640 – 1649
- 37 Suh K., Kim S., Roh H., Youn M., Jung J.** Decreased Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Alcohol-induced Osteonecrosis *Clinical Orthopaedic and Related Research* 2005, 220 – 225
- 38 Tang T., Lu B., Yue B., Xie X.H., Xie Y.Z., Dai K.R., Lu J.X., Lou J.R.** Treatment of osteonecrosis of the femoral head with hBMP-2-gene-modified tissue-engineered bone in goats
- 39 von Stechow D., Drees P.** Operative Therapiekonzepte der Hüftkopfnekrose. *Der Orthopäde* 2007, 451 - 457
- 40 White A., Vaccaro A., Hall J., Whang P., Friel B., McKee M.** Clinical applications of BMP-7/OP-1 in fractures, nonunions and spinal fusion. *International Orthopaedics* 2007, 735 – 741
- 41 Zimmermann G., Müller U., Löffler C., Wentzensen A., Moghaddam A.** Therapieerfolg bei atrophen Tibiaschaftpseudarthrosen. *Der Unfallchirurg* 2007, 931 - 938

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Eva-Maria Bauser
Geburtsdatum: 05. Oktober 1984
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Armin Bauser, Angestellter im Öffentlichen Dienst
Isolde Bauser, geb. Schmid, Medizinisch Technische Assistentin

Schulbildung:

1991 – 1995: Grundschule Kißlegg
1995 – 2001: Realschule Kißlegg
2001 – 2004: Rupert-Neß-Gymnasium Wangen im Allgäu

Hochschulausbildung

10/2004 – 11/2010: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg

Berufsausübung

01/2011: Arbeitsaufnahme als Assistenzärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie in der orthopädischen Klinik Asklepios in Bad Abbach, zur Universität Regensburg gehörend

9. Danksagung

Am Gelingen dieser Arbeit waren zahlreiche Personen beteiligt.

Mein besonderer Dank für die zuverlässige, prompte und kompetente Unterstützung gilt Herrn PD. Dr. Johannes Beckmann. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Außerdem danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Joachim Grifka.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Straub bedanken, dem Leiter des Labors, in dem ich die Untersuchungen durchführen durfte.

Meinen herzlichsten Dank spreche ich dem gesamten Laborteam aus, das mir jederzeit bei praktischen Tätigkeiten hilfreich zur Seite stand. Ohne diese Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, die Arbeit auszuführen.

Desweiteren danke ich meiner Familie, allen Freunden und Bekannten, die mir Mut zugesprochen haben und mich auf ihre bestmögliche Art unterstützt haben.