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

EINFLUSS DER FEMURKOPFNEKROSE DIFFERENZIERTER GENESE AUF DIE PROTHESENINTEGRATION IN DER HÜFTENDOPROTHETIK. HISTOLOGISCHE UND RADIOLOGISCHE ANALYSEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anna-Isabelle Köhn

2019

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

EINFLUSS DER FEMURKOPFNEKROSE DIFFERENZIERTER GENESE AUF DIE PROTHESENINTEGRATION IN DER HÜFTENDOPROTHETIK. HISTOLOGISCHE UND RADIOLOGISCHE ANALYSEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anna-Isabelle Köhn

2019

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Benjamin Craiovan
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin Fleck
Tag der mündlichen Prüfung:	23.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
1.1 Femurkopfnekrose (FKN) 5
1.2 Epidemiologie 5
1.3 Pathogenese 6
1.3.1 Kortikosteroide 7
1.3.2 Alkohol 9
1.3.3 Nikotin 10
1.3.4 Transplantation 10
1.3.5 Rheumatoide Arthritis 11
1.3.6 Genetische Mutation 12
1.3.7 Trauma 12
1.4 Diagnostik 13
1.4.1 Klinik 13
1.4.2 Bildgebung 13
1.4.3 Stadieneinteilung 16
1.4.4 Histologie 20
1.5 Therapie 25
1.5.1 konservativ 26
1.5.2 operativ 28
1.5.2.1 gelenkerhaltend 28
1.5.2.2 gelenkersetzend 31
1.5.3 Therapiealgorithmus 33

2. Fragestellung 34

3. Material und Methoden 34
3.1 Patientenkollektiv 34
3.1.1 Radiologische Analysen 34
3.1.2 Histologische Analysen 36
3.2 Untersuchungsmethoden 38
3.2.1 Radiologische Analysen 38
3.2.2 Scores 41
3.2.3 Histologische Analysen 42
3.3 Statistik 45

4. Ergebnisse 46
4.1 Radiologische Auswertung 46
4.1.1 Ergebnisse der Studie gematchtes Kollektiv zur radiologischen Prothesenintegration und klinischen Outcomeparametern 46
4.1.2 Ergebnisse der Studie gesamtes FKN-Kollektiv zur Prothesenintegration nach Risikofaktoren 57
4.2 Pathologisch-anatomische Auswertung 64
4.2.1 Makroskopische Analyse 64
4.2.2 Mikroskopische Analyse der Nekroseareale 69
4.2.3 Mikroskopische Analyse der makroskopisch vital imponierenden Areale 77

5. Diskussion 81

6. Zusammenfassung 89

7. Anhang 92

7.1 Makroskopische Bilder 92
7.2 Histologische Bilder der Nekroseareale 105
8. Literaturverzeichnis 114
9. Danksagung 122
10. Lebenslauf 123

1. Einleitung

1.1 Femurkopfnekrose (FKN)

Die Femurkopfnekrose führt zu einem progredienten Absterben des Hüftkopfes bei Erwachsenen im mittleren Alter aufgrund unzureichender Blutzufuhr. Die Patienten sind am Diagnosezeitpunkt meist zwischen 30 und 50 Jahre alt. (1,2)

Männer sind insgesamt viermal häufiger betroffen als Frauen (1,3), wobei sich das Verhältnis zwischen den Geschlechtern je nach Genese der FKN verschiebt.

Die Erkrankung tritt häufig bilateral auf, mit einer Inzidenz von 30 bis zu 72% innerhalb von 2 Jahren. (4–6)

Typischerweise ist die anterolaterale Region des Hüftkopfes betroffen, aufgrund ihrer erhöhten Sensitivität für eine Beeinträchtigung der Durchblutung. (7) Die Region wird von den lateralen epiphysealen Gefäßen versorgt, die kaum Kollateralen ausbilden. (8)

Es gibt verschiedene andere Bezeichnungen für die Femurkopfnekrose, wie Osteonekrose (ON) der Hüfte, aseptische Nekrose, avaskuläre Nekrose (AVN), Hüftkopfnekrose und ischämische Knochennekrose. (1,9)

Man unterscheidet die idiopathische von der sekundären, sowie die traumatische von der atraumatischen Femurkopfnekrose. (1,10)

Bei der idiopathischen Nekrose sind keine Auslöser für die Erkrankung erkennbar, wohingegen sich bei der sekundären Nekrose typische Auslöser zeigen, wie zum Beispiel eine Steroidtherapie und vermehrter Alkoholkonsum. Die traumatische FKN zählt zu den sekundären Nekrosen. (1,4)

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Femurkopfnekrose ist unklar. Die Inzidenz in den USA wird jedoch zwischen 10.000 und 20.000 pro Jahr angegeben. 5-12 % der Hüft-Totalendoprothesen (Hüft-TEP) Implantationen werden aufgrund einer FKN durchgeführt, bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von ca. 38 Jahren. (4,7,9,11–13). In Deutschland wird die Inzidenz mit 5000-7000 pro Jahr angegeben.

(14) Aufgrund des jungen Alters und der damit erhöhten Aktivität der Patienten und zum Teil auch durch die zugrundeliegende Erkrankung, ist die Lebenszeit der Prothese eingeschränkt. (15)
Deshalb ist es notwendig, die Pathogenese der Erkrankung und ihren Einfluss auf die Prothesenintegration weiter zu erforschen, wozu diese Arbeit ihren Beitrag leisten soll.

1.3 Pathogenese

Die Pathogenese der Femurkopfnekrose bleibt weiterhin weitgehend unklar. Es wurden mit der Zeit einige Risikofaktoren erkannt, wie zum Beispiel Kortikosteroide, Alkohol, Sichelzellanämie und viele mehr. (1,16) Bei fast 50% der Patienten findet man keinerlei bekannten Risikofaktor, sie werden als idiopathische FKN bezeichnet. (1)
Es gibt jedoch einige Hypothesen bezüglich der Mechanismen, die die Unterbrechung des Blutflusses und damit die Nekrose hervorrufen:

1. Mechanische vaskuläre Unterbrechung: Die Verletzung eines Gefäßes zum Beispiel durch eine Fraktur führt zu einer unzureichenden Blutversorgung. Diese Verletzung kann auch durch Ermüdungsbrüche oder andere Stresssituationen erzeugt werden.
2. Thrombose und Embolie: Der Verschluss eines Gefäßes führt zu einer Unterversorgung mit Blut im entsprechenden Areal. Der Verschluss kann zum Beispiel durch Thromben, Fett oder abnormal gestaltete Erythrozyten verursacht werden.
3. Verletzung der Gefäßwand oder Druck auf diese: Die Verletzung der Gefäßwand durch Vaskulitis oder Bestrahlung kann den Blutfluss beeinträchtigen. Gleichzeitig wird der Blutfluss auch verringert, wenn durch extravaskuläre Fett-, Blut- oder Zellenansammlungen die Gefäßwand zusammengedrückt wird.
4. Venöser Verschluss: Wenn der venöse Druck den arteriellen Druck übersteigt, verringert sich die arterielle Blutversorgung. (11)

1.3.1 Kortikosteroide

Systemische Steroidtherapie zählt zu den häufigsten Ursachen für eine atraumatische Osteonekrose. (17) Vor allem, wenn die Steroide in hoher Dosis und für einen längeren Zeitraum gegeben werden. (1,18) Über die Rolle der Dosis und der Dauer der Therapie für die Entwicklung einer Nekrose herrscht noch Unklarheit. (19,20) Es scheint jedoch ein erhöhtes Risiko für eine FKN ab einer Dosis von 20mg/Tag zu geben. (21) Die Osteonekrose des Femurkopfes tritt in 5-20% der Patienten auf, die mit Steroiden Langzeit therapiert werden. (11,19)

Gleichzeitig scheint auch die zugrundeliegende Erkrankung eine Rolle für das Auftreten einer Osteonekrose zu spielen. Das Risiko ist zum Beispiel bei systemischem Lupus erythematodes erhöht. (18)

Die genaue Pathogenese der Steroid-induzierten FKN ist noch unklar. Es wurden jedoch einige Veränderungen nach Steroidtherapie entdeckt: Zum einen sind Osteozyten nach Steroidgabe sensitiver gegenüber der Apoptose während einer Hypoxie als Osteozyten, denen keine Steroide gegeben wurden. (22)

Weinstein et al. fanden eine vermehrte Osteozytenapoptose in der Femurkopfnekrose unterhalb der subchondralen Fraktur. Diese hohe Anzahl von apoptotischen Osteozyten fanden sie in keiner anderen Genese. (23) Mutujima et al. jedoch fanden keine Unterschiede zwischen den Ätiologien bezüglich des vermehrten Auftretens der Osteozytenapoptose. (24) O'Brien et al. wiesen durch transgene Mäuse – bei denen Glukokortikoide an Osteoblasten/Osteozyten inaktiviert wurden – nach, dass Glukokortikoide direkt an Osteoblasten und Osteozyten agieren um die Apoptose einzuleiten. (25) Gleichzeitig verlängern Steroide die Lebenszeit der Osteoblasten. (26–28) Jia et al. zeigten, dass bei transgenen Mäusen, bei denen die Wirkung der Glukokortikoide an Osteoklasten inaktiviert wurde, im Gegensatz zu den Wildtyp Mäusen die Osteoklastenanzahl nach Steroidtherapie reduziert wurde. Dies zeigt, dass Steroide direkt an Osteoklasten agieren um ihre Lebenszeit zu verlängern. (29) Beides zusammen – die Apoptose der Osteozyten bzw. Osteoblasten sowie die verlängerte Lebenszeit der Osteoklasten – führt zu einer vermehrten Resorption und einem

verminderten Wiederaufbau des Knochens. (21,25,29–33)

Glukokortikoide erhöhen den intraossären extravaskulären Druck durch Fettablagerungen im Markraum und in den Osteozyten und durch Fettzellhypertrophie. Dadurch wird der Blutfluss verringert. (21,31,34–36) In Kaninchen, die mit Steroiden behandelt wurden, fanden Wang et al. und Fisher et al. zeit- und dosisabhängig erhöhte Serumlipide. (35,37) In einer anderen Studie wiesen Fisher et al. histologisch in 12 von 20 Femurköpfen Fettembolien in subchondralen Arterien nach. 10 von den Femurköpfen wurden zum Zeitpunkt der Operation mit Steroiden behandelt, 2 waren von Patienten mit Alkoholabusus. (38) Steroide verstärken die Adipogenese, in dem sie die Expression adipogenetischer Gene (AP2, PPARγ) erhöhen. Gleichzeitig unterdrücken sie die Expression osteogenetischer Gene (Osteocalcin, Cbfa1). Dadurch steigt die Anzahl und Größe der Adipozyten. (39–41) Andererseits verringert sich die Quelle von Vorläuferzellen, aus denen sich Osteoblasten entwickeln können. (17,36,41)

Steroide haben zusätzlich Einfluss auf die Angiogenese über die VEGF (vascular endothelial growth factor) - Expression. Varoga et al. fanden in in vivo Studien erhöhte VEGF-Expression in der Penumbra – der reaktiven Region unter der Nekrosezone – bei steroidinduzierter Osteonekrose. Dies erklärt die Revaskularisation in dem Gewebe und die damit einhergehenden Reparationsversuche. Jedoch fanden sie in den Studien keinen Unterschied zwischen der VEGF-Expression in den Nekrosearealen von ON-Patienten und der VEGF-Expression in Arthrose-Knochen, die als Kontrolle dienten. In ihren in vitro Studien zeigte sich eine verminderte Expression von VEGF nach 24-Stunden Inkubation mit Steroiden. (42)

Auch Weinstein et al. gehen davon aus, dass die Osteozytenapoptose mit einer Unterdrückung der VEGF-Produktion assoziiert ist. (31,43)

Seamon et al. schlossen aus den verschiedenen Ergebnissen der Studien, dass Steroide in isolierten Kulturen von Osteoblasten die VEGF-Expression unterdrücken und in vivo zu einer verstärkten Expression führen. (17)

Zum anderen können Steroide den Blutfluss durch eine verstärkte Antwort der Gefäße auf Endothelin-1 und eine verminderte Antwort auf Bradykinin beeinträchtigen. Dies führt zu einer verstärkten Vasokonstriktion, einer verminderten Vasodilatation und damit zu einem verminderten Blutfluss. (17,39,44)

Bei der Steroidinduzierten FKN scheint auch die Blutkoagulation eine Rolle zu spielen: Steroide unterdrücken die fribrinolytische Aktivität durch verminderte t-PA (tissue plasminogen activator) Aktivität und erhöhtes PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) Antigen Level. (39,45)

Zusammenfassend gibt es verschiedene Methoden durch die Steroide den Blutfluss verringern und damit eine Femurkopfnekrose auslösen können:

1. Verstärkung der Knochenresorption und Unterdrückung des Knochenwiederaufbaus
2. Verschluss der Blutgefäße durch Fettembolien
3. Erhöhung des intraossären extravaskuklären Druckes durch Fettablagerungen im Markraum
4. Unterdrückung der Angiogenese im Nekroseareal
5. Verstärkung der Vasokonstriktion durch vasoaktive Substanzen
6. Verstärkung der Koagulation des Blutes

1.3.2 Alkohol

Matsuo et al. zeigten in ihrer Studie, dass das relative Erkrankungsrisiko für eine FKN von Alkoholikern, die über 400 ml reinen Ethanol pro Woche trinken, um 9,8 gegenüber Nichtalkoholikern steigt. Das Risiko für ON bei Alkoholkonsum ist sowohl dosis- als auch zeitabhängig und steigt bei Alkoholkonsum von 1000 ml reinem Ethanol/ Woche auf 17,9 an. (46) Auch Hiroto et al. fanden in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen vermehrtem wöchentlichem Alkoholkonsum, längerer Dauer des Alkoholkonsums und erhöhtem relativen Risiko für eine Osteonekrose. (16)

Alkohol beeinflusst ähnlich wie die Kortikosteroide die Adipogenese und Osteogenese. (47,48) Suh et al. fanden eine verminderte osteogenetische Differenzierungsfähigkeit von mesenchymalen Stammzellen in alkoholinduzierter ON. (49) Im Gegensatz zu den Steroiden, verstärkt Alkohol die Adipogenese nicht über eine erhöhte PPAR-γ Expression. Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch unklar. (17,48) Die Osteogenese wird durch eine verminderte Expression von Osteocalcin unterdrückt. (17,48)

Nach Alkoholkonsum wurden in der Studie von Wang et al. erhöhte Serumlipide, sowie Fettzellhypertrophie und -proliferation in der subchondralen Zone des Femurkopfes nachgewiesen. Gleichzeitig wurden intrazelluläre Lipidablagerungen gefunden, die zum Zelltod von Osteozyten und damit zu leeren Osteozytenlakunen geführt haben. (50)

Calder et al. zeigten in ihrer Studie Anzeichen von Apoptose in alkoholinduzierter, steroidinduzierter und idiopathischer FKN. (51)

Glimcher und Konzora vermuten, dass direkte zytotoxische Effekte von Alkohol und Steroiden den Zelltod herbeiführen. (52)

1.3.3 Nikotin

Matsuo et al. untersuchten den Einfluss des Nikotinkonsums auf die idiopathische FKN. In ihrer Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei aktiven Nikotinkonsumenten und dies wurde mit einer Verschlechterung der Durchblutungssituation erklärt. (46) Hirota et al. fanden ein erhöhtes Risiko ab 20 Zigaretten/Tag und 10 pack years. (16)

1.3.4 Transplantation

In diesem Abschnitt wird vor allem auf die Stammzelltransplantation (SZT) eingegangen, da die histologischen Analysen in dieser Arbeit zum Teil in diesem Patientenkollektiv stattfanden.

AVN kommt in 4 – 19 % der Stammzelltransplantierten vor. (53) Die Risikofaktoren für eine ON nach SZT wurde in einigen Studien untersucht. Die Inzidenz einer Osteonekrose ist nach allogenen

Stammzelltransplantationen höher als nach autologen. (53–55) Campbell et al. fanden die höchste Inzidenz nach allogener SZT von nicht verwandten Spendern. (55) Auch das Geschlecht scheint eine Rolle beim Auftreten einer AVN zu spielen, jedoch kommen verschiedene Studien zu unterschiedlichen Aussagen: Schulte und Beelen fanden ein erhöhtes Risiko bei weiblichen Empfängern oder Spendern. (56) Campbell et al. berichten in ihrer Studie von einem erhöhten Auftreten bei Männern nach allogener SZT. (55) Tauchmanova et al. fanden hingegen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. (54) In allen Studien wurde die chronische GVHD (Graft versus Host Disease) als Risiko für eine AVN bezeichnet. (54–59) Wobei unklar ist, ob das Risiko aufgrund der GVHD oder ihrer Therapie mit Steroiden erhöht ist. (54,55) Campbell et al. vermuten, dass die chronische GVHD unabhängig von ihrer Steroidtherapie ein Risiko für eine ON darstellt, da sie die Gefahr einer Mikroangiopathie erhöht. (55)

Die zugrundeliegende Erkrankung scheint zusätzlich einen Einfluss auf das Auftreten einer AVN zu haben: Socie et al. berichten von einem erhöhten Risiko bei einer aplastischen Anämie und einer akuten Leukämie. (58) Auch Schulte und Beelen fanden unterschiedliche Inzidenzen von einer ON bei verschiedenen zugrundeliegenden Diagnosen: bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) war sie am höchsten. (56)

ALL scheint ein unabhängiger Risikofaktor für eine AVN zu sein. Patel et al. fanden in ihrer Studie ein höheres Risiko bei Patienten mit ALL nach langer Chemotherapie ohne SZT als nach Stammzell-transplantation. (60)

1.3.5 Rheumatoide Arthritis

Die FKN ist in ca. 12 % der rheumatoiden Arthritis Patienten vorhanden. Sie verläuft in 2 Formen: die klassische avaskuläre Nekrose und die degenerative Nekrose. Beide Formen sind mit einer Steroidtherapie assoziiert. Es gibt jedoch auch Fälle, die ohne eine Steroidtherapie auftreten und wahrscheinlich auf die zugrundeliegende Entzündung

zurückgehen. (61) Watanabe et al. fanden in ihrer Studie nur Steroid-assoziierte Osteonekrosen, die alle histologisch fett-gefüllte Osteozyten aufwiesen. Sie fanden keine Assoziation zwischen Schwere der Entzündung und Auftreten einer Osteonekrose (62) Allgemein gibt es wenige Studien, die das Auftreten einer FKN bei rheumatoider Arthritis untersuchen.

1.3.6 Genetische Mutation

Es ist noch unklar, warum nur ein Teil der Patienten, die Risikofaktoren ausgesetzt sind, eine HKN entwickeln. In einigen Studien wird vermutet, dass genetische Mutationen eine zusätzliche Rolle spielen. Pouya und Kerachian beschreiben eine COL2A1-Mutation, die bei familiärer HKN gefunden wurde. (63)

Viele Autoren beschreiben ein vermehrtes Auftreten von genetischen Mutationen im Bereich der Koagulation. Glueck et al. fanden bei 74% der ON-Patienten mindestens eine primäre Koagulationsstörung. (64)

Es werden zum Teil eine erhöhte Frequenz von Faktor V-Leiden sowie Prothrombin 20210A Genmutationen beschrieben. (65,66) Andere Autoren fanden jedoch keinen Unterschied bezüglich der beiden Mutationen zwischen ON-Patienten und der allgemeinen Bevölkerung. (67) In einigen Studien fand man eine erhöhte Heterozygotie und Homozygotie für den 4G Polymorphismus vom PAI-1 Gen. (67–69)

Die genetische Diagnostik könnte für die Prävention und die Therapie wichtig werden.

1.3.7 Trauma

Die FKN tritt nach bis zu 50% der Oberschenkelhalsfrakturen ein.

Der zugrundeliegende Mechanismus ist die Verletzung der retinakulären Arterien des Schenkelhalses. Sie versorgen größtenteils zusammen mit dem Ligamentum teres den Hüftkopf mit Blut. Das Risiko einer ON ist höher bei dislozierten Frakturen. (10)

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinik

Am Anfang verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch und die Diagnose ist ein Zufallsbefund während einer Röntgen- oder MRT-Untersuchung. (1) Im weiteren Verlauf tritt ein tiefer Leistenschmerz auf der betroffenen Seite auf mit möglicher Ausstrahlung in das Gesäß, sowie über den anteromedialen Oberschenkel bis in das Kniegelenk.

(1,8,14) Die Schmerzen äußern sich vor allem unter Belastung und bei Bewegung. (1,9,11) Ein zusätzlicher Ruheschmerz tritt bei 2/3 und ein Nachtschmerz bei 1/3 der Patienten auf. (9) Die Symptome scheinen auch abhängig von der Größe und Lage der Nekrose zu sein. (11) Im späteren Krankheitsverlauf erscheinen zusätzlich zum Leistenschmerz noch ein Schongang mit Humpeln und Bewegungseinschränkungen der Hüfte, vor allem bei der Innenrotation und Abduktion. (1,9,11,70)

1.4.2 Bildgebung

Bei klinischem Verdacht auf eine FKN wird eine Röntgenaufnahme durchgeführt. Diese sollte in 2 Ebenen erfolgen: eine Beckenübersichtsaufnahme (a.p.) und eine Aufnahme in Lauenstein-Projektion (axial). Da die Femurkopfnekrose häufig auch die Gegenseite befällt, sollten immer beide Hüftgelenke in der Bildgebung untersucht werden. Das Röntgenbild ist meist im Frühstadium der Erkrankung unauffällig. (14,70,71) Es hat eine niedrige Sensitivität für frühe Stadien, jedoch eine hohe Spezifität bei fortgeschrittener Erkrankung. (4) Das Röntgenbild ist für den Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen für Hüftschmerzen wie der Coxarthrose wichtig. Die Femurkopfnekrose äußert sich in den Röntgenaufnahmen durch ein osteopenisches, dichtevermindertes Areal mit sklerotischem Randsaum.

In späteren Stadien zeigt sich eine Aufhellungszone parallel zur Femurkopfkontur - das sogenannte „crescent sign“ - das pathognomonisch für die FKN ist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung

kommt es zu einer Abflachung des Femurkopfes und schließlich zu einem Kollaps. (1,4,7,9)

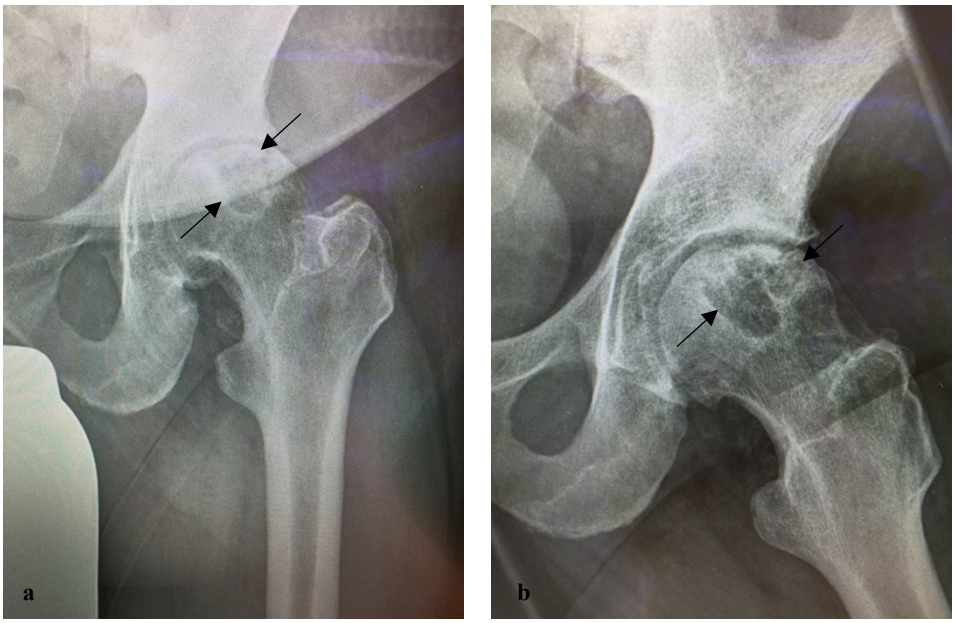


Abbildung 1: Femurkopfnekrose links. Röntgenuntersuchung. Umschriebene dichteverminderte Läsion mit Sklerosesaum am Rand (Pfeile). **a** *Hüfte links a.p.(anteriorposterior)* **b** *Hüfte links axial (Bildarchiv Orthopädische Unklinik Regensburg)*

Für die Prognose der Erkrankung ist auch der Kerboulwinkel entscheidend: Mithilfe des Kerboulwinkels kann eine Größenbestimmung der Nekrose erfolgen. Er wird in 2 Ebenen vom Mittelpunkt des Femurkopfes aus zu den Randpunkten der Nekrose vermessen und danach werden diese beiden Winkel addiert. Die Nekrose gilt als klein bei einem Winkel <200° und geht mit einer guten Prognose einher. Ab einem Winkel >200° wird die Nekrose als groß bezeichnet und hat ein signifikant schlechteres Outcome nach gelenkerhaltenden Maßnahmen. (72,73)

Durch die niedrige Sensitivität des Röntgenbildes wird bei anhaltenden Beschwerden oder vorhandenen Risikofaktoren für eine Osteonekrose eine MRT-Untersuchung durchgeführt. (14,70,71) Sie gilt als Goldstandard für die Diagnose der FKN mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 98%. (74,75) Mittels MRT können auch frühe Stadien der Erkrankung, sowie kleinste Nekrosen mit 2-3 mm Durchmesser diagnostiziert werden. (14,70) Die FKN äußert sich im

MRT in der T1-Wichtung durch ein fettäquivalentes Signal, das von einer einzelnen signalarmen Linie umgeben ist. (4,8,9,70) Pathognomonisch für eine FKN in der MRT ist das „double-line sign“ in T2-Wichtung. Es besteht aus einer signalarmen Zone, die umgeben ist von einem Band mit erhöhter Signalintensität. Die signalarme Line zeigt zum vitalen Gewebe hin, die signalreiche Zone zum Nekroseareal. (4,7–9,70,71,76) Die MRT hat aufgrund ihrer hohen Sensitivität andere Bildgebungen, wie die Szintigraphie, die intramedulläre Druckmessung und die Venographie abgelöst. (9)(76)

Mit Hilfe der MRT lässt sich die Lokalisation und die Größe der Nekrose, das Vorhandensein eines Gelenkflächeneinbruches und einer subchondralen Fraktur, sowie das Ausmaß des Femurkopfkollapses bestimmen. Diese Parameter sind wichtig für die Prognose und Therapieentscheidung. (70)

In der CT-Untersuchung lassen sich die knöchernen Strukturen besser darstellen, so dass diese bei unklarer subchondraler Fraktur in der MRT und zur Beurteilung des Einsinkens des Femurkopfes herangezogen wird. (14,70,71)

Reppenhagen et al. haben einen diagnostischen Algorithmus erstellt, den auch die S3-Leitlinie als geeignete Vorgehensweise empfehlen. (70,71)

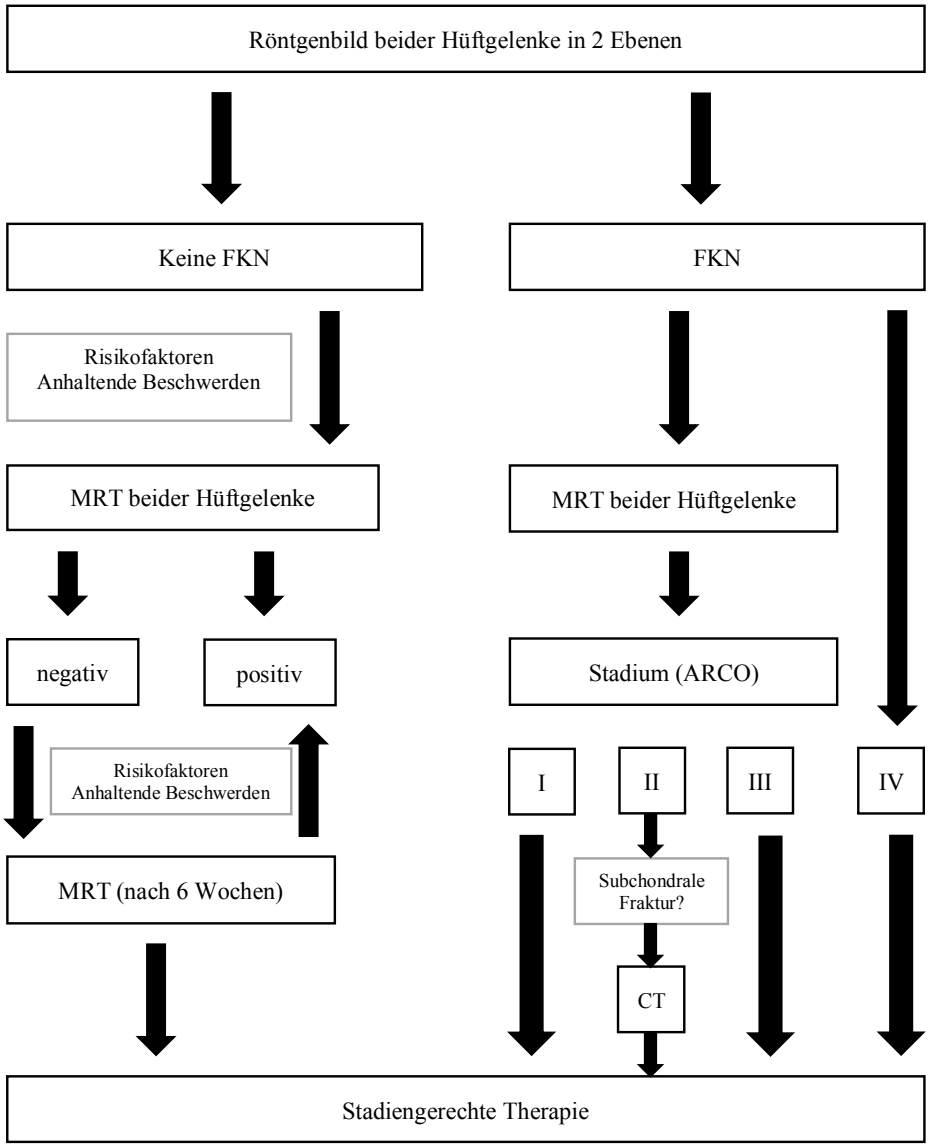


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus nach Reppenhagen et al. 2007 (71)

1.4.3 Stadieneinteilung

Die Femurkopfnekrose hat einen stadienhaften Verlauf, bei dem sich die Dauer eines Stadiums jedoch individuell unterscheiden kann. Es gibt 17 verschiedene Klassifikationssysteme, von denen jedoch hauptsächlich 3 genutzt werden: Die Ficat und Arlet, die ARCO- und die Steinberg-Klassifikation. Alle befassen sich mit den verschiedenen radiologischen Ausprägungen der Erkrankung in den unterschiedlichen Stadien.

Ficat und Arlet haben das erste Klassifikationssystem 1985 erstellt und es wird immer noch in der Mehrheit der Literatur verwendet. (70) Sie verwenden für die Stadieneinteilung vor allem die klinische Symptomatik und die radiologische Ausprägung der Erkrankung:

Das **Stadium 0** ist ein präklinisches und präradiologisches Stadium. Der Patient ist symptomlos, jedoch ist das kontralaterale Hüftgelenk von einer HKN betroffen. Da eine hohe Inzidenz für einen bilateralen Befall besteht, wird die Diagnose auch bei der noch symptomlosen Hüfte vermutet. Das **Stadium I** gilt als früheste klinische Manifestation. Ab diesem Stadium treten Leistenschmerzen auf und es kann zu Bewegungseinschränkungen kommen. Im Röntgenbild gibt es noch keine oder nur gering ausgeprägte Veränderungen, wie eine leichte Dichteverminderung im Hüftkopf. Ab **Stadium II** zeigen sich deutliche Veränderungen im Röntgenbild. Es lassen sich Zysten, Dekalzifikationen und Sklerosierungen finden. Die klinischen Beschwerden persistieren oder verschlechtern sich. Im **Stadium III** können klinisch ein Schongang, sowie Bewegungseinschränkungen in alle Richtungen auftreten. Die Schmerzen sind nun konstant vorhanden. Im Röntgenbild finden sich eine subchondrale Fraktur („crescent sign"), eine Abflachung des Hüftkopfes und eine Sequestrierung des Gelenkknorpels. Ab **Stadium IV** kommt es zu einer regelrechten Bewegungsstarre. Das Röntgenbild zeigt eine Osteoarthrose mit deformiertem Hüftkopf, Verlust des Gelenkknorpels und acetabulären Osteophyten. (77)

Die ARCO (Association Research Circulation Osseous) - Klassifikation wird vor allem im europäischen Raum verwendet. In ihr wurden die MRT/CT-Veränderungen sowie die Lokalisation der Nekrose und deren Ausmaß - gemessen am betroffenen Anteil des Femurkopfes - eingeschlossen.

Die S3-Leitlinie empfiehlt zur Klassifikation der Femurkopfnekrose die ARCO-Klassifikation einzusetzen. (70)

ARCO-Klassifikation

Kriterien	Stadien			
	I	II	III	IV
Röntgen	normal	osteopenische und sklerotische Areale, sklerotischer Randsaum	crescent sign, Kopfabflachung, sklerotischer Randsaum	Zusätzlich arthrotische Veränderungen
MRT	Ödem	Nekrosezone, reaktiver Randsaum (double line sign)	subchondrale Fraktur, MRT-crescent sign	zusätzlich arthrotische Veränderungen
CT	normal	Strukturverlust, sklerotischer Randsaum, Anteile vermehrter Strahlentransparenz	Zusätzlich subchondrale Fraktur, Sklerose, Kopfabflachung	zusätzlich arthrotische Veränderungen
Lokalisation der Nekrose	medial, zentral, lateral			keine Subklassifikation
Ausmaß der Nekrose	Anteil des Femurkopfes: A < 15% B = 15-30% C > 30%		Ausdehnung der subchondralen Frakturlinie: A < 15% B = 15-30% C > 30% Kopfabflachung: A < 2 mm B = 2-4 mm C > 4 mm	keine Subklassifikation

Tabelle 1: ARCO-Klassifikation modifiziert nach Reppenhagen et al. 2007 (71)

Die Steinberg-Klassifikation wird vorwiegend in Nordamerika zur Einteilung der FKN verwendet. Auch in ihr werden zusätzlich zu den radiologischen, auch die MRT-Veränderungen beschrieben. Außerdem gibt es Untergruppen in den verschiedenen Stadien, je nach

Nerkroseausmaß, Ausmaß des Kollapses, der Abflachung und der acetabulären Veränderungen. (7,71)

Steinberg-Klassifikation

Stadium	Kriterien	
0	unauffälliges Röntgenbild, MRT und Szintigramm	
I	unauffälliges Röntgenbild, abnormales Szintigramm und/oder MRT	A: mild (< 15% des Femurkopfes betroffen) B: moderat (15-30% betroffen) C: schwerwiegend (> 30% betroffen)
II	zystische und sklerotische Veränderungen	A: mild (< 15% des Femurkopfes betroffen) B: moderat (15-30% betroffen) C: schwerwiegend (> 30% betroffen)
III	subchondraler Kollaps ohne Abflachung des Femurkopfes (crescent sign)	A: mild (< 15% der Gelenkoberfläche) B: moderat (15-30% der Gelenkoberfläche) C: schwerwiegend (>30% der Gelenkoberfläche)
IV	Abflachung des Femurkopfes	A: mild (< 15% der Oberfläche und < 2 mm Absenkung) B: moderat (15-30% der Oberfläche und 2-4 mm Absenkung) C: schwerwiegend (>30 % der Oberfläche und >4 mm Absenkung)
V	Gelenkspaltverschmälerung oder acetabuläre Veränderungen	A: mild B: moderat C: schwerwiegend
VI	fortgeschrittene degenerative Veränderungen	

Tabelle 2: Steinberg-Klassifikation nach Mont et al. 2006 (78)

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien ist entscheidend für die spätere Therapiewahl und die Prognose der FKN. Der Unterschied zwischen den Klassifikationssystemen besteht vor allem in den berücksichtigten Diagnostikkriterien und der Einteilung der späteren Stadien. (70,71)

Als zusätzlicher radiologischer Parameter wird der kombinierte Nekrosewinkel nach Kerboul zur Stagingeinteilung verwendet. Obwohl der Gebrauch im klinischen Alltag nachlässt, kann durch den Nekrosewinkel das Ausmaß und die Prognose der Nekroseläsion gut beurteilt werden. Der kombinierte Nekrosewinkel nach Kerboul ist definiert als Summe der Nekrosewinkel in einem anterior-posterioren und einem axialen Röntgenbild des Hüftgelenks. Zuerst muss das Zentrum des Femurkopfes definiert werden. Dann wird der Sektor, welcher die Nekroseläsion an der Femuroberfläche beschreibt, in beiden

Ebenen ausgemessen. (siehe Abbildung 3) Zum Schluss addiert man die beiden gemessenen Winkel. (79,80)

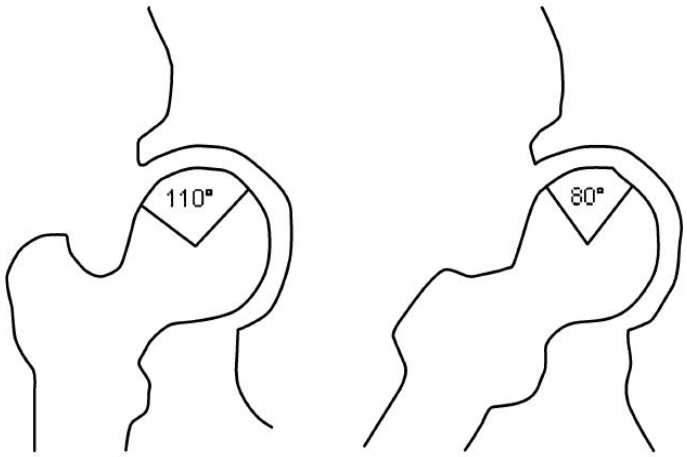


Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Bestimmung des Kerboulwinkels (190°) in 2 Ebenen nach Stöve et al. 2001 (79)

Ein Kerboulwinkel <200° gilt als kleine Läsion mit einer guten Prognose. Winkel >200° zeigen ein signfikant schlechteres Outcome nach gelenkerhaltender Therapie. (72)

1.4.4 Histologie

1973 beschrieben Arlet und Durroux 4 histologische Typen der Osteonekrose. Diese histologischen Stadien korrelieren nicht mit den radiologischen Stadien oder klinischen Symptomen.

Typ I ist charakterisiert durch ein interstitielles Ödem, das Fehlen des hämatopoetischen Marks und das Vorhandensein von Schaumzellen.

In **Typ II** wird die Nekrose des Fettmarks und des hämatopoetischen Marks sichtbar. **Typ III** zeichnet sich durch ein komplette medulläre und trabekuläre Nekrose aus. In **Typ IV** wird eine Markfibrose und Knochenneubildung beschrieben. (77)

Nach 4 stündiger Ischämie sind die Osteozyten irreversibel geschädigt und werden nekrotisch. Die Zellkerne beginnen nach dem 2.-5. Tag zu verschwinden. (81) Bis zum vollständigen Zellkernverlust und zu leeren Osteozytenlakunen vergehen jedoch 2-4 Wochen.

Die ersten histologischen Anzeichen einer Osteonekrose treten im Markraum auf. Die Zellen sind jedoch unterschiedlich sensitiv für eine Ischämie: Die hämatopoetischen Zellen sind am sensitivsten und sterben als erstes innerhalb von 12 h nach Ischämie ab. Die hämatopoetischen Zellen sind dezimiert und der Markraum ist mit großen runden und ovalen Fettzellen gefüllt. (Arlet Typ I)

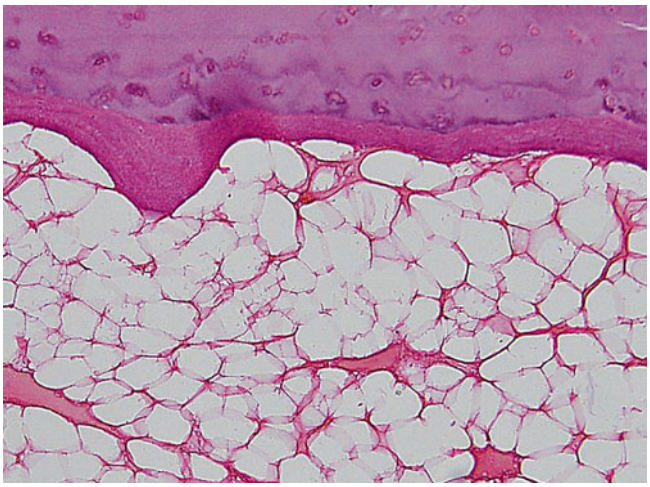


Abbildung 4: Fehlen von hämatopoetischen Zellen, Markraum gefüllt mit Fettzellen, vitale Osteozyten (Arlet Typ I) nach Koo et al. 2014 (81)

Nach 2 Tagen verlieren die Adipozyten im Knochenmark ihre Zellkerne. Das Fettmark wird nekrotisch. Die nekrotischen Läsionen sind fleckig im Mark verteilt und die meisten Lakunen (>50%) noch mit vitalen Osteozyten gefüllt. Die teils leeren Lakunen treten aufgrund von einer verminderten Blutversorgung, technischen Artefakten (während der Fixation und Entkalkung) oder einem Alterungsphänomen auf. Die Nekrose zeichnet sich durch ein Fehlen des fettigen und hämatopoetischen Marks aus sowie durch kleine nekrotische Gefäße.
(Arlet Typ II)

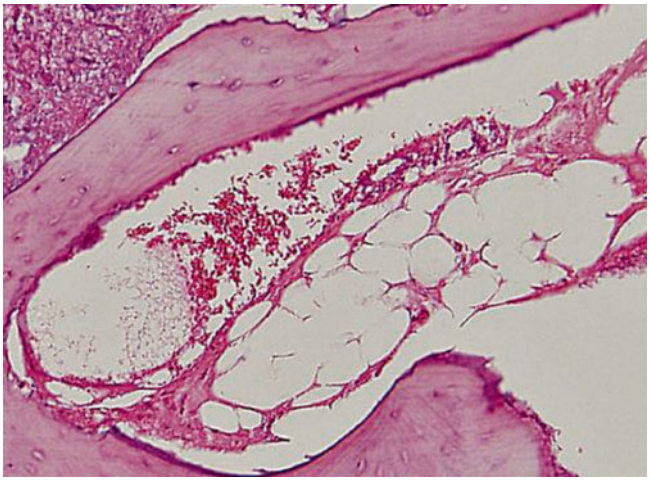


Abbildung5: Nekrotischer Markraum, >50% der Lakunen mit vitalen Osteozyten gefüllt (Arlet Typ II) nach Koo et al. 2014 (81)

Nach 2 Wochen zeigen sich die leeren Osteozytenlakunen. Die meisten Osteozyten sind abgestorben und es kann sich ein Sequester bilden. Die Läsion ist irreversibel, nur kleine (<1cm) Läsionen können noch spontan abheilen. Die mechanische Stabilität des Knochens verändert sich nicht aufgrund des Absterbens der Osteozyten. (Arlet Typ III) (82)

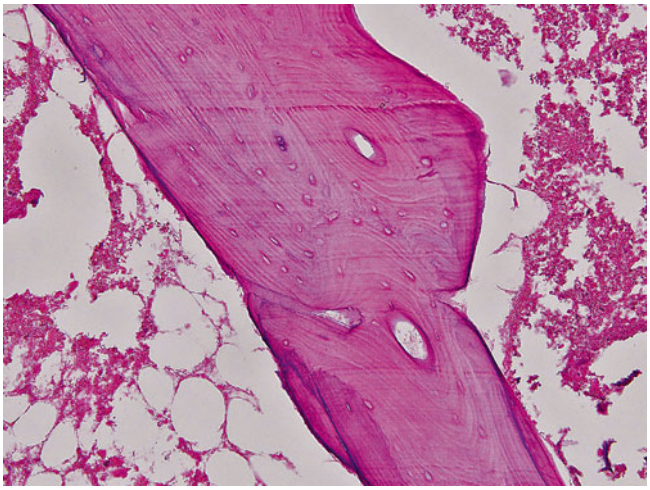


Abbildung 6: Nekrotischer Markraum, Lakunen größtenteils leer (Arlet Typ III) nach Koo et al. 2014 (81)

Ab diesem Zeitpunkt starten die Reparaturprozesse:

In der Peripherie kommt es zu einer Infiltration von Makrophagen, gefäßreichem Granulationsgewebe und fibrösem Gewebe. Das Granulationsgewebe zeichnet sich durch Fibroblasten, kleine Kapillaren und kollagenem fibrösen Gewebe mit mononukleären

Entzündungszellen aus. Histiozyten und Riesenzellen sammeln sich um das Sequester an und bilden eine fibröse Kapsel. Um diese reaktive Zone bildet sich häufig ein Marködem, sichtbar als eosinophile Flüssigkeitsansammlung und Hämorrhagien im Markraum. (83) Es kommt zu einer Gefäßeinsprossung in die fibröse Kapsel. Die Angiogenese wird am Rand des Sequesters blockiert und so kann das reparative fibrovaskuläre Gewebe nicht in den Markraum des Sequesters eindringen. Dadurch kommt es im Nekroseareal zu keinem Reparationsprozess. (Arlet Typ IV)

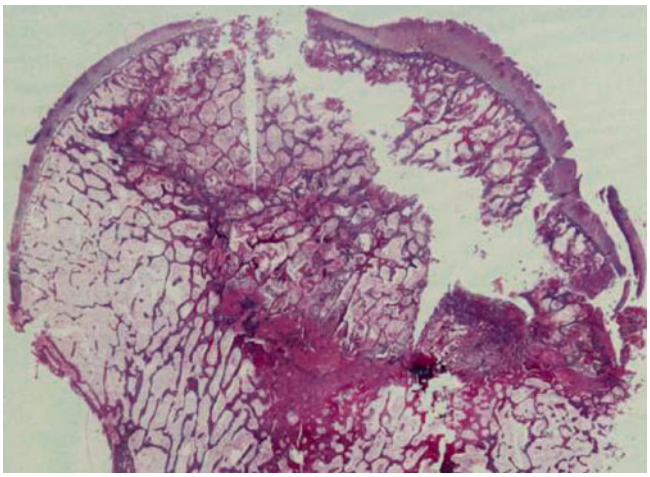


Abbildung 7: Sequesterbildung, Bildung einer fibrösen Kapsel mit Histiozyten- und Riesenzellaggregaten (Arlet Typ IV) nach Koo et al. 2014 (81)

In das dem Sequester umliegende Gewebe kommt es zu einer Kapillareinsprossung durch die primitive mesenchymale Stammzellen in das Gewebe einwandern. Diese differenzieren sich zu Osteoblasten und Osteozyten, wodurch es zu appositioneller Knochenneubildung kommt. Die fibröse Kapsel wird auch teilweise durch neugeformten Knochen ersetzt. Dies führt zu einem Sklerosesaum um das Sequester. Durch die Knochenneubildungen werden Osteoklasten aktiviert, die den nekrotischen Knochen resorbieren. Es kommt zu einer schleichenden Knochensubstitution („creeping substitution“). Das Knochenremodeling ist reguliert durch die Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Die Faktoren OPG (Osteoprotegerin), Receptor Activator

of **N**F-**κ**B (RANK) und Receptor Activator of **N**F-**κ**B Ligand (RANKL) sind für die Balance zwischen den beiden Zelltypen verantwortlich.

Die Proosteoblasten exprimieren den RANK Liganden (RANKL) auf ihrer Oberfläche und aktivieren die osteoklastische Vorläuferzelle mittels Bindung von RANKL an das Transmembranprotein RANK. RANKL ist entscheidend für die Differenzierung, die Fusion in multinukleare Zellen, die Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten.

OPG ist der Gegenspieler von RANKL. Es wird auch von den Pro-Osteoblasten gebildet und bindet an den RANK Liganden und blockiert ihn, sodass der Osteoklast nicht mehr aktiviert wird. (84,85)

In den Studien von Miao et al. und Samara et al. zeigten sich erhöhte mRNA Levels von OPG, RANK und RANKL in den Femurköpfen von FKN-Patienten. Die Proteinlevel von den Faktoren waren ähnlich in nekrotischem und normalem Gewebe. (86,87)

Diese unterschiedliche Expression der mRNA der Faktoren kann ein Zeichen für die Imbalance der Osteoklasten und Osteoblasten in der Nekrosezone sein.

Das nekrotische Mark unterliegt einem chemischen Wandel: Die nekrotischen Adipozyten setzen Fettsäuren frei, die mit extrazellulärem Kalzium nicht lösliche Seifen bilden. Dadurch ist die Nekrosezone zusätzlich zu Herden neugebildeten Knochens auch durch Verkalkungen des Marks scharf von dem vitalen Gewebe abgegrenzt. Im Verlauf kommt es zu einer subchondralen Fraktur mit zunächst intaktem aufliegendem Gelenkknorpel. Die Fraktur entwickelt sich aufgrund einer verminderten mechanischen Stärke und strukturellen Integrität der toten Trabekel und des verseiften Markes. Aufgrund der vermehrten Osteoklastenaktivität kommt es zu einer Schwäche der Trabekel in der reaktiven Zone. Zusätzlich konzentriert sich der mechanische Stress auf die Verbindung zwischen den durch aufgelagerte Knochenneubildungen verdickten sklerotischen Trabekeln und nekrotischen Trabekeln. Der Frakturspalt wird von chondroidem Gewebe begrenzt. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu Spaltbildungen sowie Einfaltungen mit verformter Knorpelmatrix im Gelenkknorpel. Die subchondrale Fraktur führt im Laufe der Erkrankung zu einem Kollaps des Femurkopfes. Zum

Schluss kommt es zu einem Einsinken des Gelenkknorpels mit einer sekundären Osteoarthrose. (8,81–83,88–96)

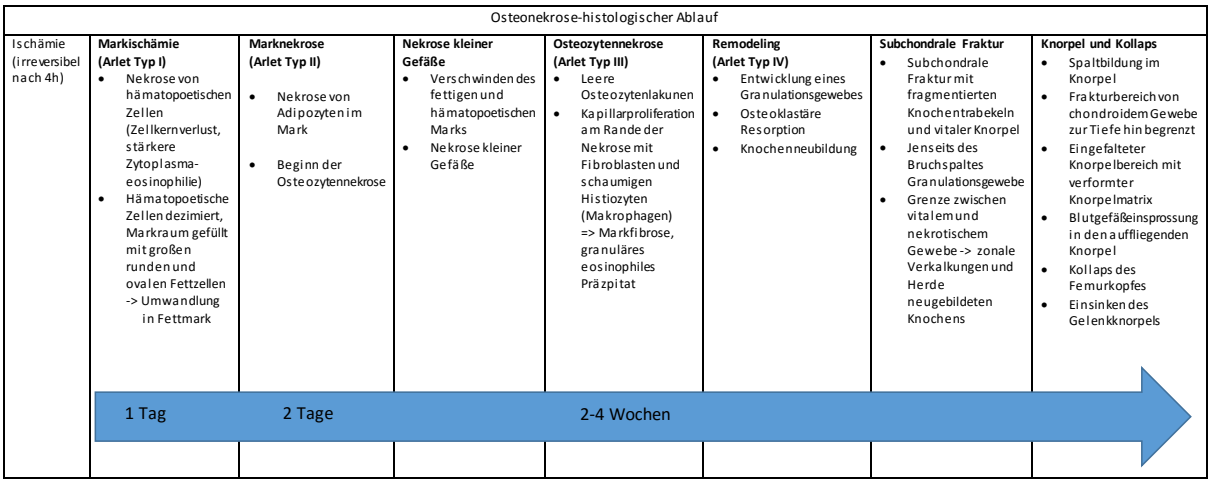


Abbildung 8: histologischer Ablauf der Osteonekrose (8,81–83,88–96)

Das typische histologische Bild einer Osteonekrose stellt sich mit folgenden Merkmalen dar:

1. verbreiterte Knochentrabekel, verwaschene Lamellenschichten
2. leere Osteozytenlakunen (keine Osteozytenkerne)
3. teilweise angelagerte Knochenneubildungen mit vitalen Osteozyten
4. mit Detritus und kollagenem Bindegewebe mit vereinzelten Entzündungszellen gefüllter Markraum
5. häufig Verkalkungen im Markraum (97)

Arlet et al. fanden in ihrer Studie eine signifikante Reduktion der Gefäße, sowie eine erhöhte Fibrosefrequenz in der Media der Gefäße in Osteonekrose-Proben. (98)

1.5 Therapie

Die beeinflussenden Faktoren für die Therapieentscheidung ist das Alter des Patienten, das Stadium der Erkrankung, die Lokalisation und das Ausmaß der Läsion sowie die zugrundeliegende Ursache der FKN. (1) In frühen Stadien ist eine

konservative Therapie möglich, jedoch gibt es noch keine abschließende Aussage, in welchen Stadien, welche Therapie am effektivsten ist. (74)
Unbehandelt ist die FKN eine progrediente Erkrankung, die in 2-3 Jahren zu einer subchondralen Fraktur führt, bei der ein Gelenkerhalt nicht mehr möglich ist. (14,99) Allerdings können kleinere asymptomatische Läsionen auch spontan folgenlos abheilen, so dass nicht immer eine operative Therapie nötig erscheint. (74) Zusätzlich scheinen alle Hüften mindestens 6 Monate vor dem Hüftkopfkollaps symptomatisch zu werden, so dass die Entscheidung zu einer chirurgischen Therapie wohlüberlegt werden kann. (13)

1.5.1 konservativ

Es gibt verschiedene konservative Therapiemöglichkeiten: die Belastungsreduktion, die medikamentöse und physikalische Therapie. Die alleinige Belastungsreduktion mit Krücken zeigt schlechte Ergebnisse: > 80% der Hüftgelenke entwickelten einen Kollaps des Femurkopfes. (74) Allgemein führt die alleinige konservative Therapie zu keinem langanhaltenden Benefit. Es kommt zu einer Schmerzlinderung und Verbesserung der Funktion, doch keiner Verlangsamung der Progression der Erkrankung. Deswegen eignet sich die konservative Therapie vor allem als supportive Therapie oder zur Überbrückung bis zu einer Operation. (14,99)

Durch die medikamentöse Therapie werden vorwiegend die Risikofaktoren für eine ON beeinflusst. Es stehen Vasodilatoren (Iloprost), Bisphosphonate, Antikoagulanzien und Statine zur Verfügung. Die Vasodilatoren führen zu einer Steigerung der lokalen Durchblutung und somit zu einer Schmerzlinderung, Ödemreduktion und funktionellen Verbesserung. Die S3 Leitlinie empfiehlt sie im ARCO Stadium I-II, wenn eine Kontraindikation oder eine Ablehnung des Patienten für eine chirurgische Therapie besteht. (99) Einige Studien fanden eine klinische und radiologische Verbesserung in frühen Stadien der Erkrankung. (9,74,100–102)

Eine andere Möglichkeit stellt die medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten dar, die die osteoklastenvermittelte Knochenresorption unterdrücken. In dieser Medikamentengruppe führt vor allem Alendronat zu einer Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung und zu einer Verzögerung der radiologischen Progression in frühen Stadien. (14,99,103) Andererseits wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie kein Unterschied zwischen dem Einfluss von Alendronat und Placebo auf die radiologische Progression gefunden. (9,100,104) Zusätzlich wurde eine Assoziation zwischen Bisphosphonaten und der Osteonekrose des Kiefers gefunden. (9,105) In den S3-Leitlinien wird trotzdem der Einsatz von Alendronat zur Therapie einer Femurkopfnekrose empfohlen. (99)

Zusätzlich wurden Therapieversuche mit Statinen und Antikoagulanzien unternommen. Die Antikoagulanzien sollten die mögliche Thrombosierung der Gefäße des Femurkopfes behandeln. (99) Die Studien zeigten eine reduzierte Progression der Erkrankung bei Patienten mit Thrombophilie oder Hypofribrinolyse. (9,74,106) Da es keinen eindeutigen Beweis für eine allgemeingültige Wirksamkeit auf das Verhindern oder Aufhalten der Progression einer FKN gibt, wird die Therapie mit Antikoagulanzien in den S3-Leitlininen nicht empfohlen. (99)

Aufgrund einer erhöhten Rate an Femurkopfnekrosen bei Störungen des Lipidstoffwechsels, wurden Statine zur Prophylaxe dieser getestet. (99) Eine gleichzeitige Statintherapie bei Langzeit-Kortikosteroidtherapie führte zu einer reduzierten Inzidenz von Osteonekrosen. (9,74,107) Allgemein wird in den S3-Leitlinien die Statintherapie nicht empfohlen, da es zu keiner grundsätzlichen Risikoreduktion für eine FKN kommt. (99)

Extrakorporale Stoßwellentherapie, Elektrostimulation und hyperbare Sauerstofftherapie scheinen einen schmerzlindernden Einfluss auf die FKN zu haben. Sie werden in den S3-Leitlinien nicht empfohlen, da sie mit einem hohen Zeitaufwand für die Patienten und mit hohen Kosten verbunden sind. (74,99) Sie besitzen jedoch ein mögliches Potenzial als supportive Therapie bei der Core-Dekompression (Anbohrung). (99)

1.5.2 operativ

1.5.2.1 gelenkerhaltend

Die gelenkerhaltende operative Therapie kommt vorwiegend in den präkollaptischen oder frühen postkollaptischen Stadien der Erkrankung zum Einsatz. Die Wahl der Therapie ist abhängig von der Ausdehnung der Nekrose. (108)

Die gebräuchlichste operative Therapie in den frühen Stadien der Osteonekrose ist die Entlastungsbohrung (Core Decompression), die seit ca. 45 Jahren eingesetzt wird. (109)

Die Entlastungsbohrung wird im ARCO Stadium I-II mit medialer oder zentraler Nekrose und einer Ausdehnung der Nekrose < 30% des Femurkopfes empfohlen. Ab Stadium III dient sie nur der kurzfristigen Schmerzlinderung. (108,110) Durch die Anbohrung des Knochens soll eine Druckentlastung und eine Reperfusion der ischämischen Areale durch Durchbrechung der Sklerose herbeigeführt werden. (111) Die Anbohrung wird mittels Steinmann-Nägeln (3,2mm) oder mit einem Hohlbohrer (8-10mm) durchgeführt. Der Bohrkanal startet distal des Trochanter major und sollte bis in die Nekrosezone gelangen. Die Lage des Bohrkanals wird radiologisch in 2 Ebenen überprüft. Während der Core Compression besteht die Gefahr einer möglichen Verletzung des Gelenkknorpels oder eines möglichen Stabilitätsverlustes des Schenkelhalses durch multiple Bohrungen mit einem Hohlbohrer. Der Vorteil von mehreren kleineren Bohrungen mithilfe der Steinmann-Nägel ist das verminderte Risiko eines Femurkopfkollapses und von subchondralen Frakturen. (112) Im Rahmen der Core Decompression kann eine Biopsieentnahme zum Verifizieren der Diagnose erfolgen. (109)

Die Anbohrung kann mit einer Knochentransplantation kombiniert werden. Es gibt 2 Arten: die gefäßgestielte und die nicht gefäßgestielten Knochentransplantation.

Die gefäßgestielte Transplantation erfolgt vorwiegend aus der Fibula. Der nekrotische Knochen wird durch den Bohrkanal

entfernt und durch spongiösen Knochen ausgetauscht. Der subchondrale Knochen wird durch das Transplantat abgestützt und die Vaskularisation und Osteogenese des Femurkopfes wiederhergestellt. Die Fibula wird mit der Arteria fibularis und 2 Venen ab-, in den Bohrkanal eingesetzt und mit einem Kirchnerdraht stabilisiert. Die Fibularisgefäße werden mit der Arteria circumflexa femoris lateralis und den entsprechenden Venen verbunden. (109) Die Operation ist technisch hochanspruchsvoll und kann mit einer Komorbidität an der Transplantatentnahmestelle einhergehen. Deswegen wird dieses Verfahren nur bei jüngeren Patienten in frühen Stadien in spezialisierten Zentren empfohlen. (14,108)

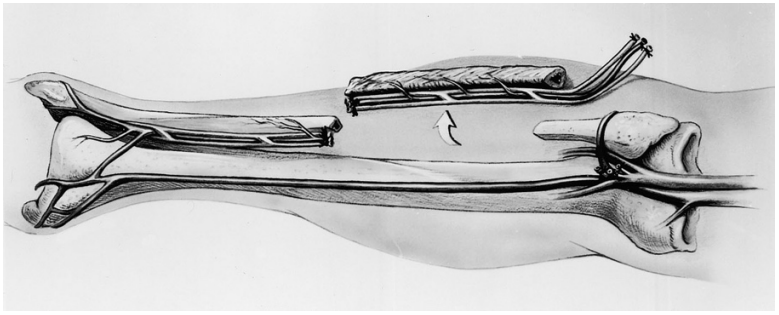


Abbildung 9: Entnahme des gefäßgestielten Transplantates aus der Fibula nach Lieberman et al. 2002 (109)

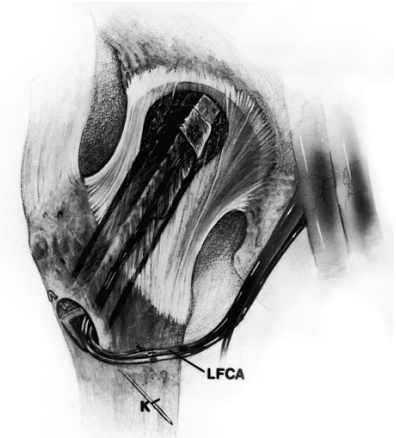


Abbildung 10: Einsetzen des Knochentransplantates in den Bohrkanal nach Lieberman et al. 2002 (109)

Auch bei der nichtgefäßgestielten Knochentransplantation wird der nekrotische Knochen entfernt und der subchondrale Knochen mithilfe des Transplantats abgestützt. Die Knochentransplantate

kommen aus dem Ilium, der Tibia oder der Fibula. (7) Der Knochen kann über 3 verschiedene Zugänge in den Femurkopf eingebracht werden. Über den Bohrkanal, ein Fenster im Schenkelhals („lightbulb procedure“) oder über eine „trap door“ direkt durch den Gelenkknorpel. (74,109) Die Indikationen für eine nichtgefäßgestielte Knochentransplantation sind noch unklar. (109) Die klinischen Resultate bei gefäßgestielter Knochentransplantation sind besser und der Krankheitsprogress geringer als bei nichtgefäßgestielter Transplantation. (108,113)

Eine weitere gelenkerhaltende operative Maßnahme stellt die Umstellungsosteotomie dar. Deren Ziel ist eine mechanische Entlastung der Nekrosezone durch ein Herausdrehen des Areals aus der Hauptbelastungszone. Es gibt 2 unterschiedliche Arten der Osteotomie: Die transtrochantäre Rotationsosteotomie und die intertrochantäre Valgus-/Varusosteotomie. Durch die Veränderung der Anatomie des proximalen Femurs wird die Hüft-Totalendoprothesen-Implantation aufwendiger: Die OP-Zeit verlängert sich, es tritt ein vermehrter Blutverlust auf und es besteht eine erhöhte Infektionsrate. (114,115) Zusätzlich stellt die Umstellungsosteotomie eine technisch hochanspruchsvolle Operationsmethode dar, so dass sie nur bei jungen Patienten mit frühen Formen und ohne Systemerkrankung bzw. Langzeit-Steroidbehandlung durchgeführt werden sollte. Bei erfolgreicher Operation und sorgfältiger Patientenauswahl kann sie den Gelenkersatz verzögern. (108)

Eine neue Therapiemöglichkeit besteht in der Stammzelltransplantation. Sie wird mit der Entlastungsbohrung gekoppelt. Erste Studien haben in präkollaptischen Stadien eine stärkere Schmerzlinderung, einen höheren Funktionsgewinn, eine Verzögerung des Kollapses sowie eine Verkleinerung der Nekrose und damit einhergehend eine geringere Progression der Erkrankung gefunden als mit alleiniger Entlastungsbohrung. (13,74,100,116,117)

In dem Review von Papakostidis et al., in das 6 Studien eingeschlossen wurden und das Outcome zwischen Core-Decompression gekoppelt mit der Stammzelltransplantation und alleiniger Core-Decompression verglichen wurde, zeigte sich eine Verlangsamung der Progression der FKN bis zum Kollaps des Femurkopfes und ein vermindertes Risiko für eine spätere Hüft-TEP. Gleichzeitig fand sich in den Studien ein verbessertes funktionelles Outcome nach Stammzelltransplantation gekoppelt mit der Core-Decompression: Dies zeigte sich in einer Reduktion der Schmerzen und einem erhöhten Harris-Hip-Score. (118–123) Die Studien sind jedoch noch experimenteller Natur und es herrschen noch einige Unklarheiten bezüglich des bestmöglichen Einpflanzungsweges, der möglichen osteogenetischen Aktivität der Stammzellen, sowie der möglichen adipogenetischen Aktivität vor allem bei Patienten mit Steroidtherapie. (100)

1.5.2.2 gelenkersetzend

Als gelenkersetzende Therapien der FKN stehen der Oberflächenersatz und die Totalendoprothese (Hüft-TEP) zur Verfügung. Sie sind Therapie der Wahl für ARCO Stadien III-IV. (15,124)

Beim Oberflächenersatz wird der Knorpel und die oberste Knochenschicht entweder nur von der femoralen (Hemioberflächenersatz) oder von der femoralen und acetabulären Seite (vollständiger Oberflächenersatz) entfernt und durch eine Metallkappe zementiert ersetzt. (124) Der Hemioberflächenersatz kann nur bei intaktem Acetabulum erfolgen. Durch den Oberflächenersatz kann die Knochensubstanz des Femurs erhalten bleiben und eine Umwandlung zu einer Totalendoprothese ist ohne vermehrte Komplikationen möglich. (109) Die Überlebensrate des Oberflächenersatzes variiert in der Literatur und ist schlechter bei FKN-Patienten als bei Osteoarthrose-Patienten. Es kommt zu einer frühzeitigen Lockerung, vermutlich aufgrund von zunehmenden Nekrosen unterhalb der Oberfläche. (124) Der

Oberflächenersatz wird in der S3-Leitlinie als Möglichkeit bei jungen aktiven Männern beschrieben. (108)
Die Hüft-TEP gilt als Goldstandard für ARCO III-IV, vor allem bei Osteonekrose mit sekundärer Arthrose und älteren Patienten. (109,124)



Abbildung 11: zementfreie Hüft-TEP rechts (Bildarchiv Orthopädische Uniklniik Regensburg)

Die Überlebensrate der Prothesen variiert in der Literatur. Ab 1990 haben sich die Revisionsraten deutlich verringert und den Raten bei Osteoarthrose-Patienten angeglichen. (125) Die Standzeit der Prothese bei Femurkopfnekrose scheint Ätiologie-abhängig zu sein: es fanden sich höhere Revisionsraten bei Sichelzellanämie, Nierentransplantation und Morbus Gaucher (12,15,100,108) Andere Studien zeigen eine höhere Revisionsrate bei alkoholinduzierter und steroidinduzierter FKN. (4,109,126)
Uneinigkeit besteht auch bei der Frage nach unterschiedlichen Überlebensraten der Prothese bei FKN und Coxarthrose:
Einige Autoren beschreiben zumindest bei den kurzfristigen Resultaten keine Unterschiede (9,12,15,100,124,125,127–130), andere wiederum eine erhöhte Revisionsrate bei FKN-Patienten (1,14,108,131–133). Unklar ist auch, warum es zu den teilweise erhöhten Revisionsraten kommt: Ob das jüngere Alter der FKN-

Patienten oder die schlechtere Knochenqualität und damit einhergehend ein schlechteres Einwachsen der Prothese eine Rolle spielt. **Um diese Unklarheiten zu beseitigen, muss die Ätiologie und Pathogenese der Femurkopfnekrose, sowie deren Einfluss auf die Prothesenintegration besser verstanden werden, wozu diese Arbeit mithilfe von radiologischen und histologischen Analysen beitragen soll.**

1.5.3 Therapiealgorithmus

Die Therapieentscheidung hängt von den Stadien der Erkrankung, den radiologischen Merkmalen, dem Ausmaß der Nekrose und dem Alter der Patienten sowie deren Aktivität ab. Allgemein gilt, dass die am wenigsten invasive Methode gewählt werden sollte, damit eine Therapieeskalation noch möglich ist. Die verschiedenen Therapiealgorithmen unterscheiden sich je nach verwendetem Staging-System und nach Berücksichtigung der Lage und des Ausmaßes der Nekrose. (7,74,100,109,114)
Mont et al. haben zur Orientierung einen Therapiealgorithmus nach den ARCO-Stadien aufgestellt.

Stadium	Therapie
I (keine radiologischen Veränderungen)	Entlastungsbohrung
II (präkollaptisch)	Entlastungsbohrung, Knochentransplantation, Osteotomie
III („crescent sign“)	Knochentransplantation, Hemi-Oberflächenersatz, Hüft-TEP
IV (arthrotische Veränderungen)	Hüft-TEP, möglicher vollständiger Oberflächenersatz

Tabelle 3: Therapiealgorithmus nach Mont et al. 2006 (74)

2. Fragestellung

Aufgrund der bis dato unklaren Pathogenese und dem unklaren Einfluss der FKN auf die Prothesenintegration, sollte mit dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit die verschiedenen Pathophysiologien die spätere Hüfttotalendoprothesenintegration beeinflussen. Dazu erfolgten histologische Analysen von verschiedenartigen zugrundeliegenden Ursachen der Osteonekrose bei sekundärer Coxarthrose:

1. rheumatoide Arthritis
2. **nach** allogener SZT
3. C2 Abusus
4. Primäre Coxarthrose (Kontrollgruppe)

Im zweiten Teil stellten wir uns die Frage ob es 1. zu radiologisch sichtbaren Veränderungen am umgebenden Knochen der Prothesenanteile kommt, 2. diese quantifiziert werden können und 3. ob diese als Indikator für die Prothesenintegration verwendet werden können.

Hierzu wurden radiologische Analysen im Randbereich (periprothetisch) zwischen Knochen und Prothese (Interface) durchgeführt. Knochenveränderungen wie „radiolucent lines“ markieren den Rückzug des Knochens um die Prothese. Des Weiteren wurde das Nachsintern der Schaftprothese „Subsidence“ gemessen. Wir stellten uns dabei die Frage, ob es bei den Messungen zu periprothetischen Unterschieden zwischen Patienten mit einer Femurkopfnekrose und Patienten mit einer Coxarthrose kommen würde.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Radiologische Analysen

Das betrachtete Gesamt-FKN-Kollektiv umfasste insgesamt 60 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63,24 Jahren, wobei eine Bandbreite von 23 bis 87,7 Jahren vorlag. Es wurden 32 Männer und 28 Frauen

eingeschlossen. 9 Patienten wurden an beiden Hüften operiert und beide Seiten radiologisch ausgewertet (5 Frauen und 4 Männer).

Diese Patienten mit einer FKN wurden alle im Zeitraum von 2007 – 2012 mit einer Hüft-Totalendoprothese versorgt.

Für die Studie wurden aus diesem FKN-Kollektiv durch ein Matchingverfahren 28 Patienten rekrutiert, wobei 2 Patienten eine bilaterale Hüft-TEP erhielten.

In der hier durchgeführten Studie wurden insgesamt 58 Patienten eingeschlossen - 30, die eine unilaterale Hüft-TEP aufgrund einer Coxarthrose und 28, die eine Hüft-TEP aufgrund einer FKN erhielten - davon 2 bilateral. Sie wurden hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Time after surgery (TAS) und des BMI zu einem Coxarthrosekollektiv, die ebenfalls eine Hüft-TEP erhalten hatten gematcht. Das Coxarthosekollektiv umfasst 135 Patienten, die alle zwischen 2011 und 2013 in der Orthopädischen Abteilung des Uniklinikums Regensburg operiert wurden. Es wurden 64 Männer und 71 Frauen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 62,69 Jahre mit einer Bandbreite von 50 bis 75 Jahren.

Die 30 Matchpaare setzten sich aus 28 Männern und 32 Frauen mit einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der OP von 63,88 Jahren (Spannweite von 50-80 Jahren) zusammen.

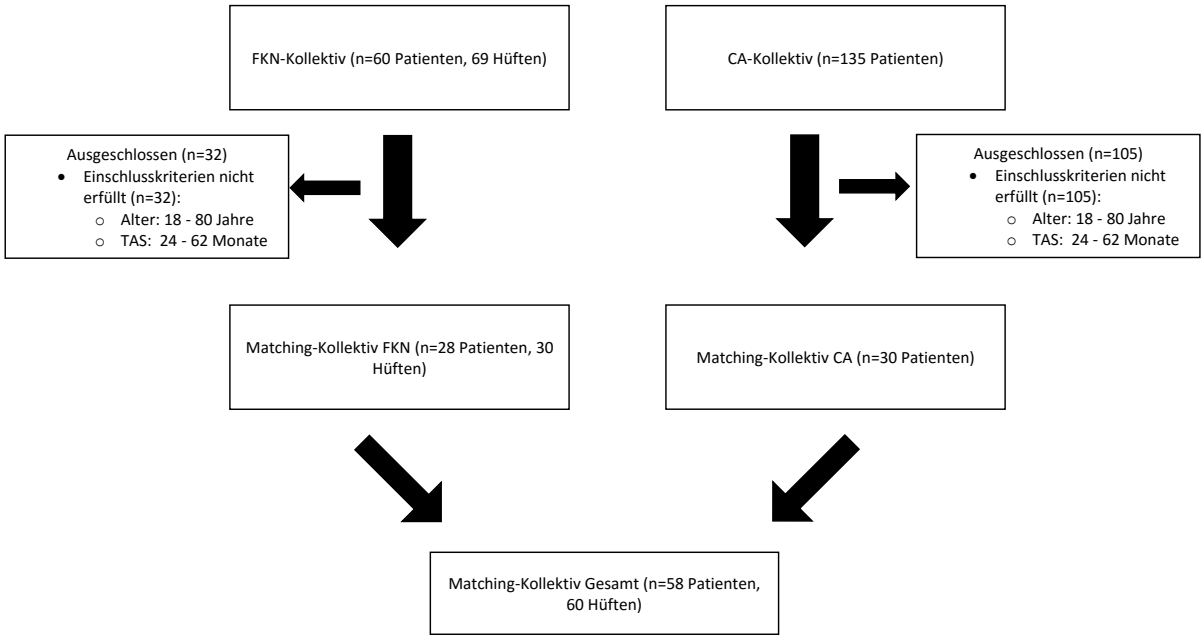


Abbildung 11: Konsort-Diagramm Matching des Patientenkollektivs FKN und CA

	FKN (n=30 Hüften)	CA (n=30)	P-Wert
Geschlecht	16 Frauen, 14 Männer	16 Frauen, 14 Männer	1,000
Alter (Jahre)	64,63 (9,56, 51-80)	63,20 (8,92, 50-75)	0,550
TAS (Monate)	40,07 (10,96, 24-62)	35,10 (3,95, 28-48)	0,025
BMI (kg/m^2)	28,58 (4,23;23,2-40,1)	27,57 (3,85; 20,9-36,0)	0,334
Seite	12 links, 18 rechts	10 links, 20 rechts	

Tabelle 4: Demographische Daten der FKN und der CA-Gruppe, dargestellt in Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite, TAS: Time after surgery.

3.1.2 Histologische Analysen

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden mittels einer Hüfttotalendoprothese versorgt und der bei dieser Operation abfallende Femurkopf wurde als Probe verwendet. Verglichen wurden 4 FKN-Gruppen mit einer Coxarthrosegruppe als Kontrollgruppe. Es wurden 2 Gruppen unterschieden und verglichen: Eine Patientengruppe mit Coxarthrose und eine mit FKN, die in 4 Untergruppen abhängig von der Pathophysiologie unterteilt wurde. Eine Gruppe mit rheumatoider Arthritis (rA), Patienten mit C2-Abusus (C2) , eine Gruppe nach allogener Stammzelltransplantation (AST) und eine Mischgruppe mit kortison-, Chemotherapie-induzierter, idiopathischer, sowie traumatischer FKN (Misch). Die Coxarthrosegruppe (CA) diente als Kontrollkollektiv.

Die Patienten wurden alle in der Fachabteilung Orthopädie in Bad Abbach der Universitätsklinik Regensburg zwischen 2015 und 2016 operiert. Das Kollektiv wurde aus 584 Patienten 2015, sowie 533 Patienten 2016, also insgesamt 1117 Patienten ausgewählt, die ein Hüftgelenkersatz in der Orthopädischen Uniklink Regensburg erhielten.

Als Einschlusskriterein galten:

1. In der Femurkopfnekrosegruppe: Patienten mit einer atraumatischen Femurkopfnekrose aufgrund einer der 4 folgenden Ursachen: rheumatoide Arthritis, allogene Stammzelltransplantation, Alkoholabusus, die eine Hüft-TEP erhielten.
2. In der Koxarthrosegruppe (Kontrollgruppe): Patienten, die aufgrund einer fortgeschrittenen Coxarthrose einen Hüftgelenksersatz erhielten.

Ein Auschluss von dieser Studie erfolgte bei Patienten unter 18 Jahren, bei Ablehnung durch den Patienten oder der Teilnahme vom Patienten an anderen Studien.

Insgesamt wurden in diese Studie 30 Patienten eingeschlossen. 8 Patienten hatte eine Koxarthrose (Kontrollgruppe), darunter waren 3 Männer und 5 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 60,88 Jahre mit einer Spannweite von 45 bis 77 Jahren.

Unter den 22 Patienten mit einer FKN hatten 4 eine rheumatoide Arthritis als zugrundeliegende Erkrankung. Davon waren 4 weiblichen Geschlechts mit einem Alter im Schnitt von 65,25 Jahren. Die Altersverteilung reichte von 59 bis 72 Jahren.

4 Patienten der FKN-Gruppe hatten einen C2-Abusus. Es lag ein Geschlechterverhältnis von 4 Männern zu 0 Frauen vor. Das mittlere Alter betrug 51,75 Jahre mit einer Bandbreite von 41 bis 69 Jahren.

Es konnten 8 Proben aus der FKN Gruppe nach allogener Stammzelltransplantation gewonnen werden. Darunter waren 3 Männer und 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 43,50 Jahren und einer Spannweite von 20 bis 58 Jahren.

Die Mischgruppe des FKN-Kollektivs bestand aus 6 Patienten, davon waren 3 weiblichen und 3 männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug 54,50 Jahre mit einer Altersverteilung von 33 bis 76 Jahren. 3 Patienten berichteten von einer stattgefunden Kortisontherapie, 1 davon gekoppelt mit einer Chemotherapie. Ein Patient wies in seiner Anamnese ein Trauma auf und bei 2 Patienten fanden sich anamnestisch keine Risikofaktoren.

	FKN				CA
	rA	C2	AST	Misch	
Anzahl	4	4	8	6	8
Geschlecht	4 Frauen	4 Männer	5 Frauen, 3 Männer	3 Frauen, 3 Männer	5 Frauen, 3 Männer
Alter (Jahre)	65,25 (5,32; 59-72)	51,75 (12,58; 41-69)	43,50 (12,81; 20-58)	54,50 (17,51; 33-76)	60,88 (13,17; 45-77)
BMI (kg/m^2)	25,96 (5,81; 19,6-33,6)	33,78 (2,48 30,7-36,1)	26,40 (4,29; 21,5-33,0)	29,10 (5,07; 22,6-35,6)	28,43 (4,42; 21,8- 34,4)
Seite	3 rechts, 1 links	2 rechts, 2 links	3 rechts, 5 links	3 rechts, 3 links	4 rechts, 4 links

Tabelle 5: Demographische Daten der 4 FKN und der CA-Gruppe, dargestellt in Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite.

3.2 Untersuchungsmethoden

3.2.1 Radiologische Analysen

In dem gematchten Kollektiv wurden jeweils 2 a.p. Röntgenbilder der Patienten ausgewertet: nach 1 Woche postoperativ („baseline“) und im Schnitt nach 37,58 Monaten postoperativ („endline“) (mit einer Spannweite von 24 bis 62 Monaten). Die Röntgenbilder wurden mittels einer speziellen Software (mediCAD, HECTEC, Altdorf) ausgewertet.

Das Röntgenbild wurde mithilfe der Prothesenkugel (∅32) skaliert. Die Prothese wurde in verschiedene Zonen (ROI, „region of interest“) eingeteilt: Der Femurschaft in 7 Zonen gemäß Gruen et al. (134) und die acetabuläre Region in 3 Zonen nach DeLee und Charnley (135).

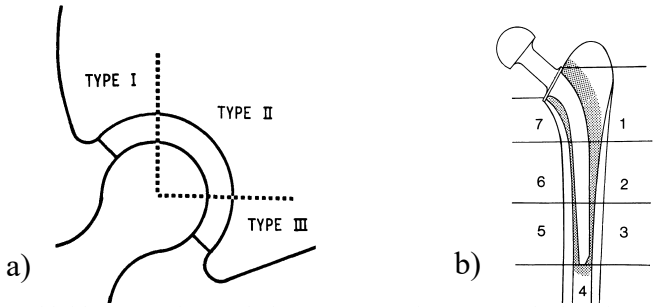


Abbildung 13: a) acetabuläre Zonen nach DeLee und Charnley 1976 (135)
b) femorale Zonen nach Gruen et al. 1979 (134)

Es wurden in den jeweiligen Zonen die „radiolucent line“ und die „Subsidence“ vermessen.

„Radiolucent lines“ sind Aufhellungen auf dem Röntgenbild an der Implantat-Knochen-Grenze nach Katzer und Löhr 2003 (136).

Die „radiolucent line“ wurde am Prothesenschaft

1. nach ihrer Breite (d.h. von der Prothese zum Knochen hin) (0= keine radiolucent line, 1= <1mm, 2= 1-2 mm) nach Salvati et al. (137) und
2. nach ihrem Ausmaß („extent“, d.h. entlang der Prothese) (0= keine radiolucent line, 1=≤50% der Zone, 2=>50%) nach Roche et al. (138)

definiert.

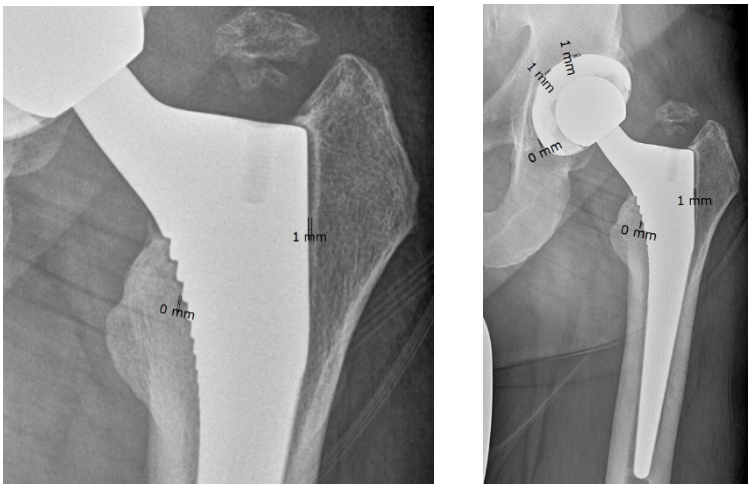


Abbildung 12: Beispielvermessung Breite der „radiolucent line“; Programm zeigt eine Genauigkeit bis 1mm an (d.h. 0=<1mm in den Vermessungen)

An der Prothesenpfanne wurde die „radiolucent line“ ähnlich ausgemessen: Die Breite wurde jedoch anders definiert:

1. Breite (0=keine radiolucent line, 1=<1mm, 2=≥1mm, 3=>2mm) nach Udomkiat et al. (139)
2. Ausmaß (wie bei dem Femurschaft)

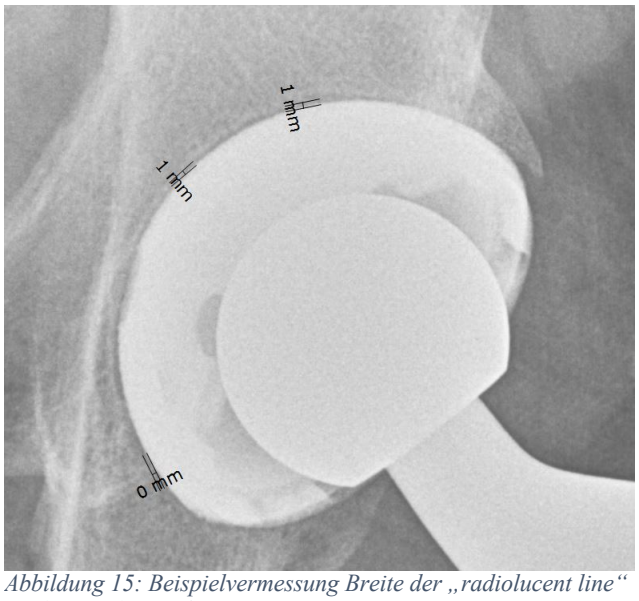


Abbildung 15: Beispielvermessung Breite der „radiolucent line“ an der Prothesenpfanne

Die „Subsidence“ (Migration/Nachsintern der Schaftprothese) wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessen: auf dem Röntgenbild eine Woche postoperativ („baseline“) und mit dem letzten Kontrollröntgenbild („endline“), 3-5 Jahre postoperativ, verglichen. Die Messung erfolgte modifiziert in der Technik nach Selvaratnam et al. (140) vom höchsten Punkt des Trochanter major zum höchsten lateralen Aspekt des Femurschaftes (s. Abb 16). Um die Vergleichbarkeit der beiden Röntgenbilder abzuschätzen, wurde zusätzlich die Schaftlänge der Prothese vom höchsten lateralen Aspekt des Schaftes zur Prothesenspitze gemessen.

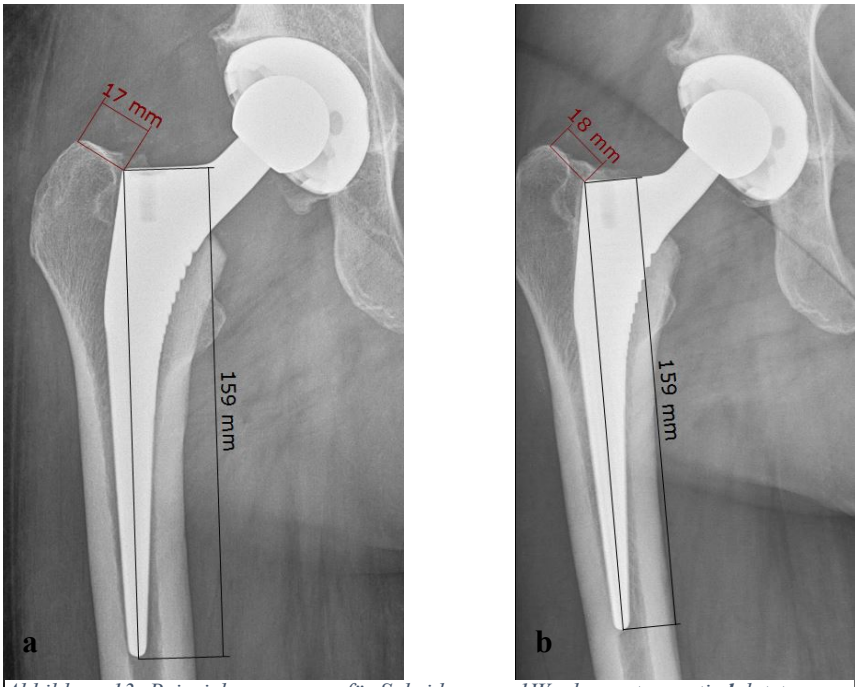


*Abbildung 13: Beispielvermessung für Subsidence. **a** 1Woche postoperativ **b** letztes Kontrollröntgen nach ca. 3 Jahren (in der Technik nach Selvaratnam et al. (140) vom höchsten Punkt des Trochanter major zum höchsten lateralen Aspekt des Femurschaftes)*

Die Messungen im FKN-Kollektiv erfolgten gleichermaßen, nur die Zeitpunkte der Röntgenbilder waren unterschiedlich. Es wurden auch 2 a.p. Röntgenbilder - 1 Woche postoperativ und im Schnitt 53,39 Monate postoperativ (15-101) - ausgewertet.

3.2.2 Scores

Das klinische Ergebnis wurde nach 3 Jahren mithilfe des Harris Hip Score (HHS), des Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) und des SF-36 zwischen den 30 Matchpaaren verglichen.

Im Harris Hip Score werden der Schmerz, die Funktion des Hüftgelenks, die Deformitäten und das Bewegungsausmaß beurteilt. Es können maximal 100 Punkte erreicht werden, wobei der Schmerz (44 Punkte) und die Funktion (47 Punkte) die wichtigsten Aspekte darstellen. Harris stufte eine Punktzahl von 90-100 Punkten als exzellentes, 80-90 Punkte als gutes, 70-80 als ordentliches und unter 70 als schlechtes Ergebnis ein. (141)

Der HOOS beinhaltet 5 Subskalen: Schmerz, andere Symptome, Einschränkungen im Alltag, Einschränkungen im Sport und Lebensqualität. Insgesamt werden 40 Fragen gestellt, die aufgeteilt sind in 10 für Schmerzen, 5 für Symptome, 17 für Alltagseinschränkungen, 4 für Sporteinschränkungen und 4 für Lebensqualität. Es können 0-100 Punkte erreicht werden. Dabei sind 100 Punkte das beste und 0 das schlechteste Ergebnis. (142,143)

Der SF-36 erfasst die allgemeine subjektive Lebensqualität durch 8 verschiedene Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, psychisches Wohlbefinden, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die Skala reicht von 0 bis 100 Punkte, wobei 100 Punkte den besten und 0 Punkte den schlechtesten Wert darstellt. (144)

3.2.3 Histologische Analysen

Die entnommenen Femurköpfe wurden in 3,5% Formalin-Lösung an das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Regensburg gesandt, dort archiviert und in ca. 1 cm dicke Scheiben aufgeschnitten. Anschließend wurden makroskopische Bilder mithilfe einer Nikon Digital Kamera D7100 auf einem Stativ mit einem Abstand von 80 cm zu den Proben mit einem Weitwinkelobjektiv hergestellt. Die Blende war auf f/16.0 und die Verschlusszeit auf 1/6 eingestellt.
Danach wurden aus den Femurköpfen jeweils 2 Proben für die weiteren Untersuchungen entnommen: Einmal direkt aus dem **Nekroseareal**. Die 2. Probe wurde aus makroskopisch vital erscheinenden Arealen nahe des chirurgischen **Resektionsrandes** entnommen.



Abbildung 14: Beispiel für Lokalisation der Probenentnahme nahe der chirurgischen Absetzung

Die Proben wurden in destilliertem Wasser von dem Formalaldehyd gereinigt und für 3 Tage in einer EDTA-Löunsg dekalzifiziert.
Danach erfolgte die Einbettung in Paraffin und die Schnittherstellung mittels eines automatisierten und standardisierten Verfahrens.

Aus den Blöcken wurden automatisierte HE-Färbungen angefertigt:

0,22% HCl-Alkohol:
1000ml 70% Isopropanol + 6ml 37% HCl

Aqua dest. + 0,22% HCl-Alkohol:
425ml Aqua dest. + 175ml 0,22% HCl-Alkohol

Eosin:
10g Eosin G Pulver in 1000ml 50% Isopropanol lösen, 1ml 100% Essigsäure hinzugeben

1. Xylol	2 Min.
2. Xylol	2 Min.
3. Isopropanol 100%	1:30 Min.

4. Isopropanol 96%	1:30 Min.
5. Isopropanol 70%	1:30 Min.
6. Aqua dest.	1:45 Min.
7. Mayers Hämalaun Lösung	5:15 Min.
8. Aqua dest. + 0,22 % HCl-Alkohol	1:45 Min.
9. Aqua dest.	3 Min.
10. Eosin	3:30 Min.
11. Aqua dest.	1:45 Min.
12. Isopropanol 70%	1:30 Min.
13. Isopropanol 96%	1:30 Min.
14. Isopropanol 100%	1:30 Min.
15. Xylol	2:30 Min.

Die Schnitte wurden gescannt (3DHistech, Budapest) und im Programm CaseViewer (3DHistech, Budapest) analysiert und abfotografiert.

Histologische Auswertung

In unseren histologischen Analysen werden Geröllzysten nicht als Nekrose bezeichnet, da Geröllzysten Folge einer Arthose sind und nicht zu den typischen avaskulären Femurkopfnekrosen gezählt werden.
In der mikroskopischen Analyse der Nekroseareale wurden die Femurkopfnekrosen jeweils einem Arlet Typ zugeordnet, sowie die Coxarthrosen einem Otte-Typ (97,145–147):

Osteonekrose-histologischer Ablauf			
Markischämie (Arlet Typ I) • Nekrose von hämatopoetischen Zellen (Zellkernverlust, stärkere Zytoplasmaeosinophilie) • Hämatopoetische Zellen dezimiert, Markraum gefüllt mit großen runden und ovalen Fettzellen -> Umwandlung in Fettmark	**Marknekrose (Arlet Typ II)** • Nekrose von Adipozyten im Markraum • Beginn der Osteozytennekrose	**Osteozytennekrose (Arlet Typ III)** • Leere Osteozytenlakunen • Kapillarproliferation am Rande der Nekrose mit Fibroblasten und schaumigen Histiozyten (Makrophagen) => Markfibrose, granuläres eosinophiles Präzipitat	**Remodeling (Arlet Typ IV)** • Entwicklung eines Granulationsgewebes • Osteoklastäre Resorption • Knochenneubildung

Abbildung 15: Histologische Stadieneinteilung der Femurkopfnekrose modifiziert nach Arlet (8,81–83,88–96)

Coxarthrose-histologischer Ablauf nach Otte				
0	I	II	III	IV
• Regulärer Knorpel	• Chondrozyten Cluster • Oberflächenfibrillation	• Fissuren und Spalten bis zur mittleren Knorpelzone • Chondrozytencluster • Verlust von Proteoglykanen	• Tiefe Fissuren und Spalten • Verlust von Knorpel • Chondrozytenapoptose • Reduplikation der „tidemark“ • Remodeling des subchondralen Knochens	• Kompletter Knorpelverlust • Sklerose des Knochens • Knochennekrosen • Osteophyten • Knochenzysten
	Proliferation von Chondrozyten	Abblätterung der Oberfläche oder Oberflächenspaltung, Chondrozytencluster	Granulationsgewebe an der Peripherie des Knorpels -> Fibroblasten, Typ I Kollagen	Penetration des kalzifizierten Knorpels durch kleine Gefäße, Vergrößerung der subchondralen Knochendicke und der subarticularen Spongiosadicke Kleine Inseln von fibrösem Gewebe und Faserknorpel

Abbildung 16: Histologische Stadieneinteilung eine Coxarthrose modifiziert nach Otte (97,145–147)

Die Auswertung der Dichte der Knochentrabekel in den Proben der makroskopisch vital imponierenden Stellen, erfolgte mittels des Programms ImageJ2 (148). Es wurden mittels CaseViewer je nach Schnittgröße 2-8 Bilder in 1,5facher Vergrößerung gemacht. Diese wurden in das Programm ImageJ importiert. Mittels Farbschwellenadjustierung wurden die Knochentrabekel markiert. Das Programm berechnete den prozentualen Anteil der markierten Fläche (Knochentrabekel) an der Gesamtbildfläche (AFW= Area Fraction Werte). Aus den einzelnen AFW wurde für jede Probe ein Mittelwert berechnet.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics für Mac 23.

Für den Vergleich der metrischen Daten, wie z.B. BMI, Alter, Subsidence, die verschiedenen Scores, zwischen den beiden Gruppen (CA-Patienten und FKN-Patienten) wurde der t-test für unabhängige Stichproben verwendet.

Die Auswertung der radiologischen Messungen der radiolucent lines erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen, sowie des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Vergleich über die Zeit.
Für die statistische Auswertung der Knochendichtemessungen mittels AFW-Werten wurde der Kruskal-Wallis für den Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben sowie der Mann-Whitney-Test für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben verwendet.
Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant gewertet bei einem Signifikanzwert von $p<0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Radiologische Auswertung

4.1.1 Ergebnisse der Studie gematchtes Kollektiv zur radiologischen Prothesenintegration und klinischen Outcomeparametern

Bei den radiologischen Vermessungen der „radiolucent lines“ 1 Woche postoperativ („**baseline“**) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den femoralen Zonen ROI-1 ($p= 0,000$) und ROI-7 ($p= 0,000$) bezüglich ihrer Breite und ihrem Ausmaß zwischen der Coxarthrose- und Femurkopfnekrosegruppe. In der Coxarthrosegruppe wurden mehr, sowie breitere und weiter ausgedehnte „radiolucent lines“ in diesen beiden Zonen gefunden. 100 % der Coxarthrosepatienten wiesen eine „radiolucent line“ von < 1mm in der Zone ROI-1 auf, wohingegen in 46,7% der Röntgenbilder der FKN-Patienten keine „radiolucent line“ gefunden wurde. In der Zone ROI-7 wurden in 100% der Röntgenbilder von Coxarthrosepatienten eine „radiolucent line“ <1mm gemessen. 40 % der FKN-Patienten wiesen keine „radiolucent line“ in dieser Zone in ihrem Röntgenbild auf. In den anderen Zonen (ROI-2 – ROI-6) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden.

Femur (baseline)	CA						FKN						p-Wert	p-Wert
	Breite			Ausdehnung			Breite			Ausdehnung			Breite	Ausdehnung
	∅	<1mm	1-2mm	∅	≤50%	>50%	∅	<1mm	1-2mm	∅	≤50%	>50%		
ROI-1	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (33,3%)	20 (66,7%)	14 (46,7%)	15 (50,0%)	1 (3,3%)	14 (46,7%)	6 (20,0%)	10 (33,3%)	0,000	0,000
ROI-2	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-3	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-4	26 (86,7%)	4 (13,3%)	0 (0,0%)	26 (86,7%)	0 (0,0%)	4 (13,3%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	28 (93,3%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	NS	NS
ROI-5	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-6	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-7	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (13,3%)	26 (86,7%)	12 (40,0%)	17 (56,7%)	1 (3,3%)	12 (40,0%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	0,000	0,000

Tabelle 6: Vermessung der „Radiolucent lines“ 1 Woche postoperativ („baseline“) in den femoralen Zonen ROI-1 bis ROI-7 nach Gruen et al.; NS: nicht signifikant

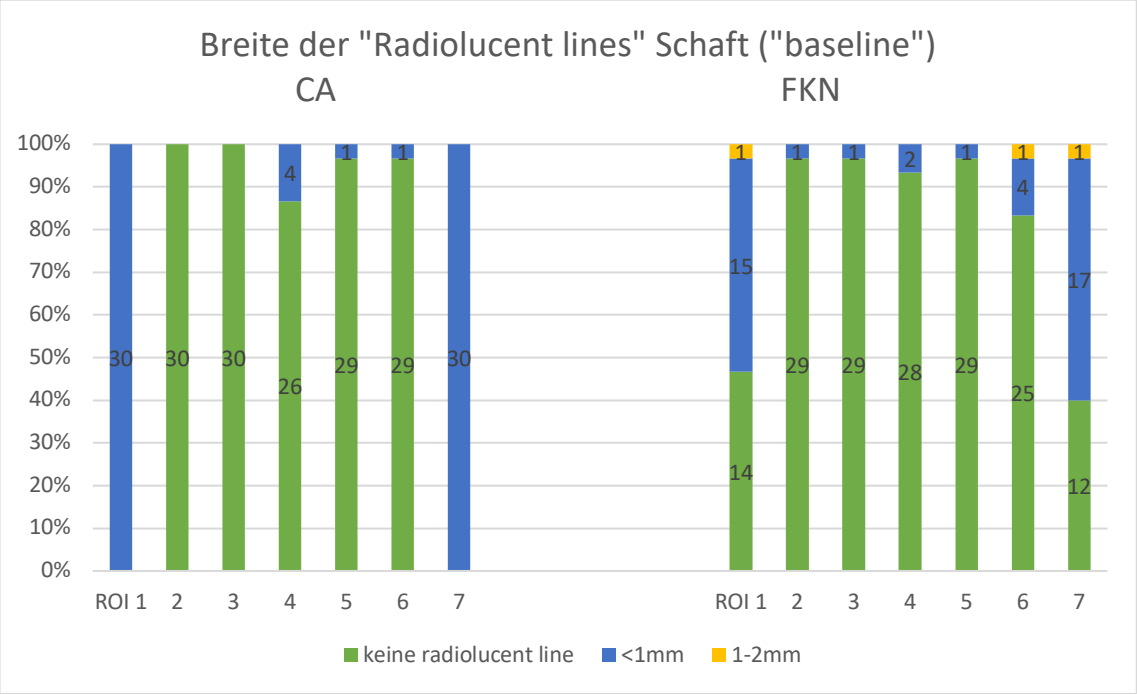


Abbildung 17: Breite der radiolucent lines 1 Woche postoperativ (baseline) in den femoralen Zonen ROI-1bis ROI-7

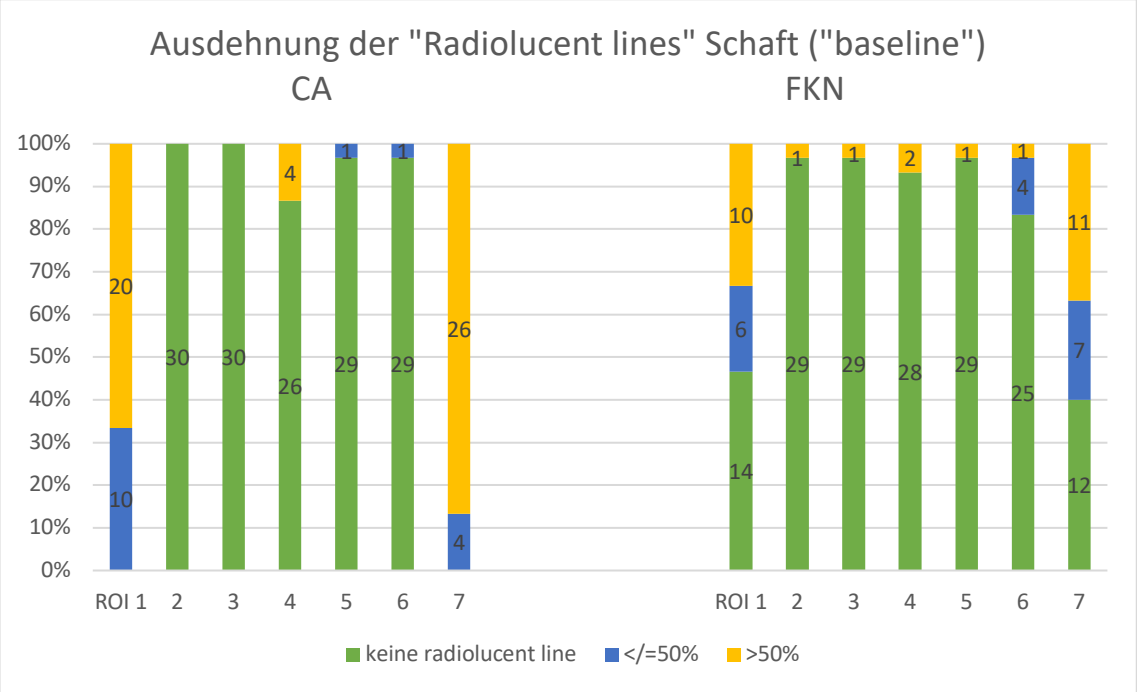


Abbildung 18: Ausdehnung der „Radiolucent lines“ 1 Woche postoperativ („baseline“) in den femoralen Zonen ROI-1 bis ROI-7

In den acetabulären Zonen zeigte sich in allen Zonen (ROI-1 – ROI-3) zum **„baseline“** Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Coxarthrose- und FKN-Gruppe. In der Coxarthrosegruppe fanden sich mehr „radiolucent lines“ als in der Femurkopfnekrosegruppe.

Acetabulum (baseline)	CA						FKN						p-Wert	p-Wert
	Breite			Ausdehnung			Breite			Ausdehnung			Breite	Ausdehnung
	∅	<1mm	1-2mm	∅	≤50%	>50%	∅	<1mm	1-2mm	∅	≤50%	>50%		
ROI-1	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (16,7%)	25 (83,3%)	7 (23,3%)	22 (73,3%)	1 (3,3%)	7 (23,3%)	7 (23,3%)	16 (53,3%)	0,011	0,006
ROI-2	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	7 (23,3%)	21 (70,0%)	2 (6,7%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)	17 (56,7%)	0,024	0,000
ROI-3	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (20,0%)	24 (80,0%)	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0 (0,0%)	14 (46,7%)	6 (20,0%)	10 (33,3%)	0,000	0,000

Tabelle 7: Vermessung der „Radiolucent lines“ 1 Woche postoperativ („baseline“) in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3 nach DeLee et Charnley; NS: nicht signifikant

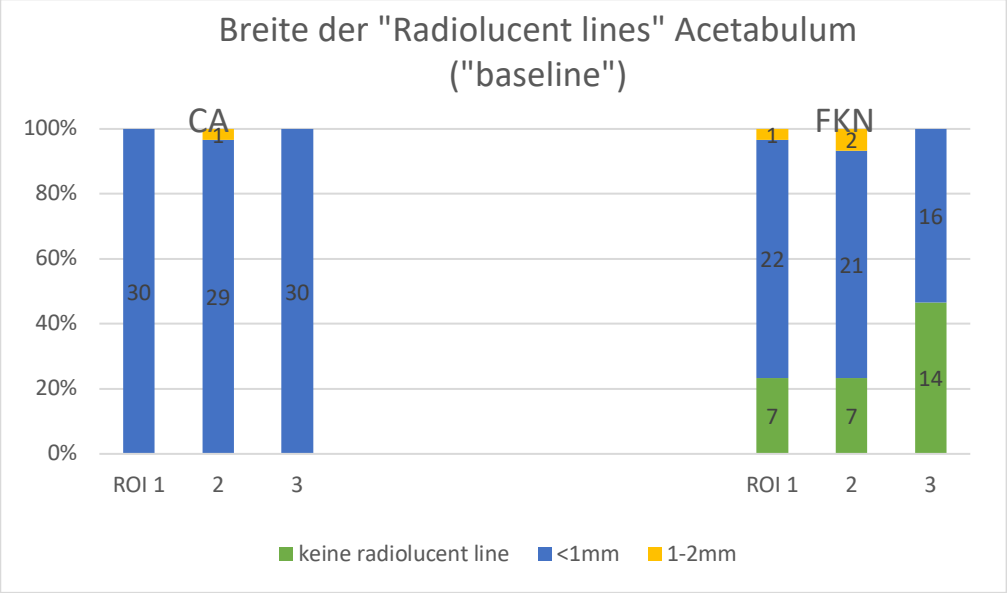


*Abbildung 20: Breite der „radiolucent lines" 1 Woche postoperativ („**baseline**") in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3*

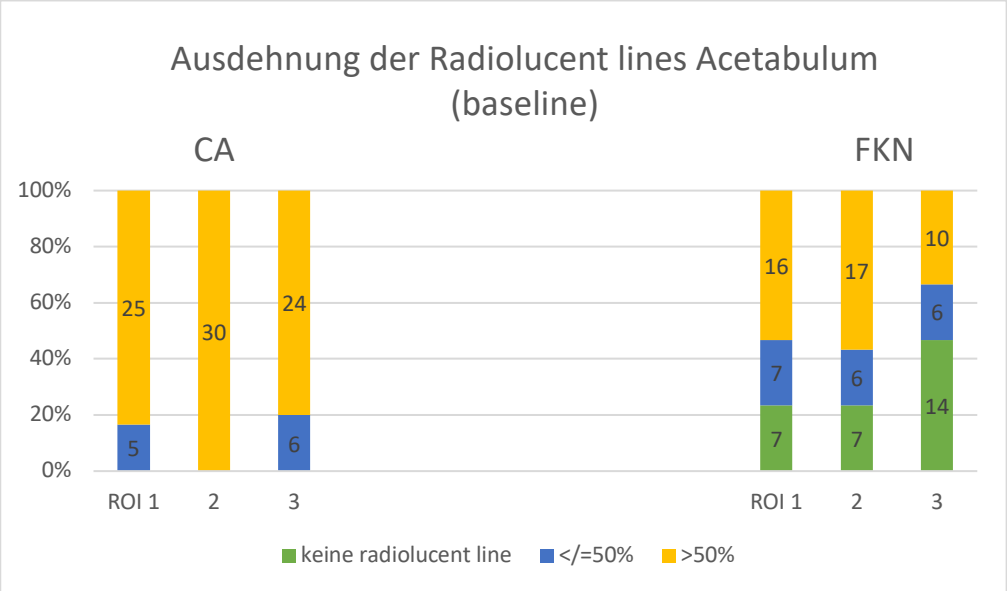


Abbildung 19: Ausdehnung der radiolucent lines 1 Woche postoperativ (baseline) in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3

In der Vermessung der „radiolucent lines" zum „**endline"**-Zeitpunkt (im Schnitt 37,58 Monaten postoperativ) wurden signifikante Unterschiede in der femoralen Zone **ROI-1 bezüglich der Ausdehnung** der „radiolucent line" in dieser Zone, sowie in der femoralen Zone **ROI-7 bezüglich der Breite** und der Ausdehnung gefunden. In den anderen Zonen (ROI-2 – ROI-6) fand sich kein signifikanter Unterschied.

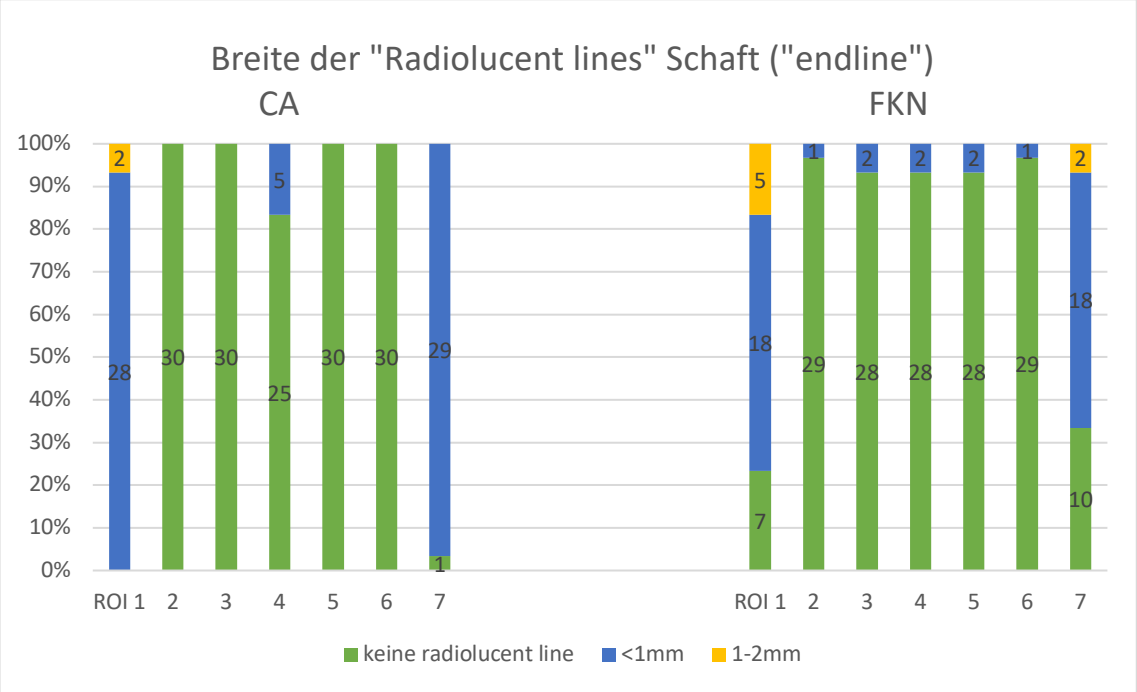


Abbildung 21: Breite der „radiolucent lines“ ca. 3 Jahre postoperativ („endline“) in den femoralen Zonen ROI-1 bis ROI-7

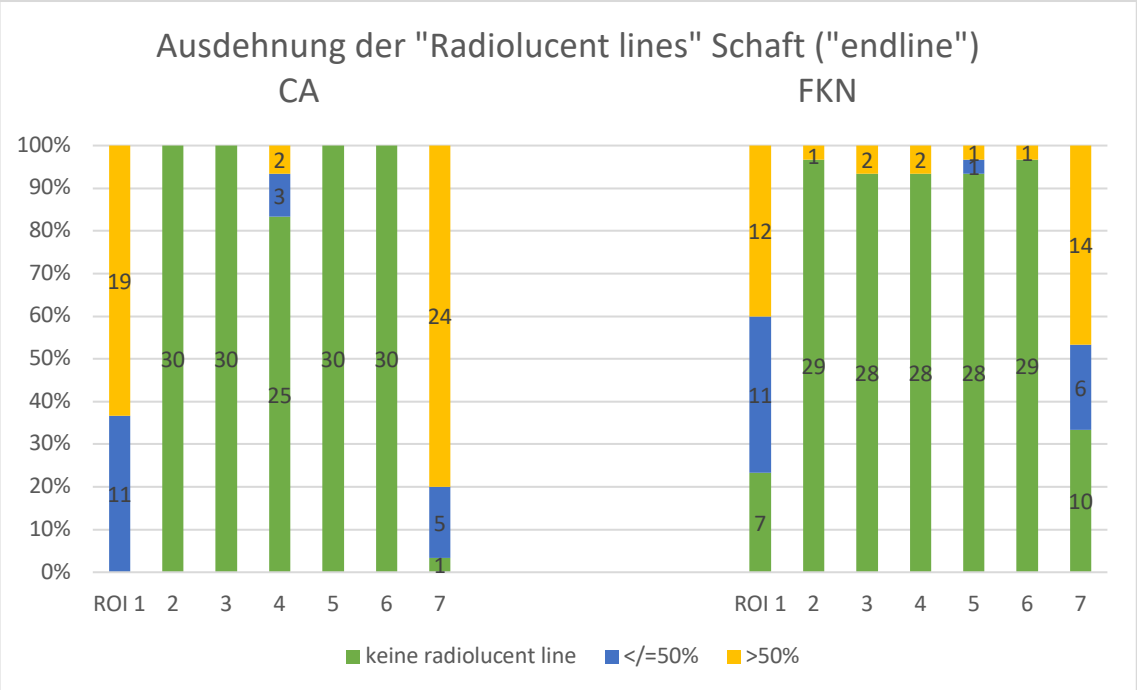


Abbildung 22: Ausdehnung der „radiolucent lines“ ca. 3 Jahre postoperativ („endline“) in den femoralen Zonen ROI-1bis ROI-7

Femur (endline)	CA						FKN						p-Wert	p-Wert
	Breite			Ausdehnung			Breite			Ausdehnung			Breite	Ausdehnung
	∅	<1mm	1-2mm	∅	≤50%	>50%	∅	<1mm	1-2mm	∅	≤50%	>50%		
ROI-1	0 (0,0%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)	7 (23,3%)	18 (60,0%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	12 (40,0%)	NS	0,016
ROI-2	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-3	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	28 (93,3%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	NS	NS
ROI-4	25 (83,3%)	5 (16,7%)	0 (0,0%)	25 (83,3%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	28 (93,3%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	NS	NS
ROI-5	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	28 (93,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-6	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	NS	NS
ROI-7	1 (3,3%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)	24 (80,0%)	10 (33,3%)	18 (80,0%)	2 (6,7%)	10 (33,3%)	6 (20,0%)	14 (46,7%)	0,017	0,003

Tabelle 8: Vermessung der „radiolucent lines“ ca. 3 Jahre postoperativ („endline“) in den femoralen Zonen ROI-1 bis ROI-7 nach Gruen et al.; NS: nicht signifikant

In den acetabulären Zonen zeigten sich signifikante Unterschiede in den Zonen ROI-1 und ROI-2 (hier nur bezüglich der Ausdehnung der „radiolucent line“). Auch zum „endline“ Zeitpunkt waren vermehrt „radiolucent lines“ in der Coxarthrosegruppe sichtbar.

Im zeitlichen Verlauf (**zwischen „baseline“ und „endline“**) der „radiolucent line“ wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der **femoralen** Zone ROI-1 hinsichtlich der Breitenveränderung der „radiolucent line“, sowie in der acetabulären Zone ROI-3 bezüglich Breite und Ausmaß der „radiolucent line“ gefunden.

In der FKN-Gruppe wurde die „radiolucent line“ in der femoralen Zone ROI-1 bei 40,0 % (n=12) der Patienten breiter, wohingegen in der Coxarthrose Gruppe sich die „radiolucent line“ bei nur 6,7 % (n=2) der Patienten verbreitert hat. (vgl. Abbildung 23)

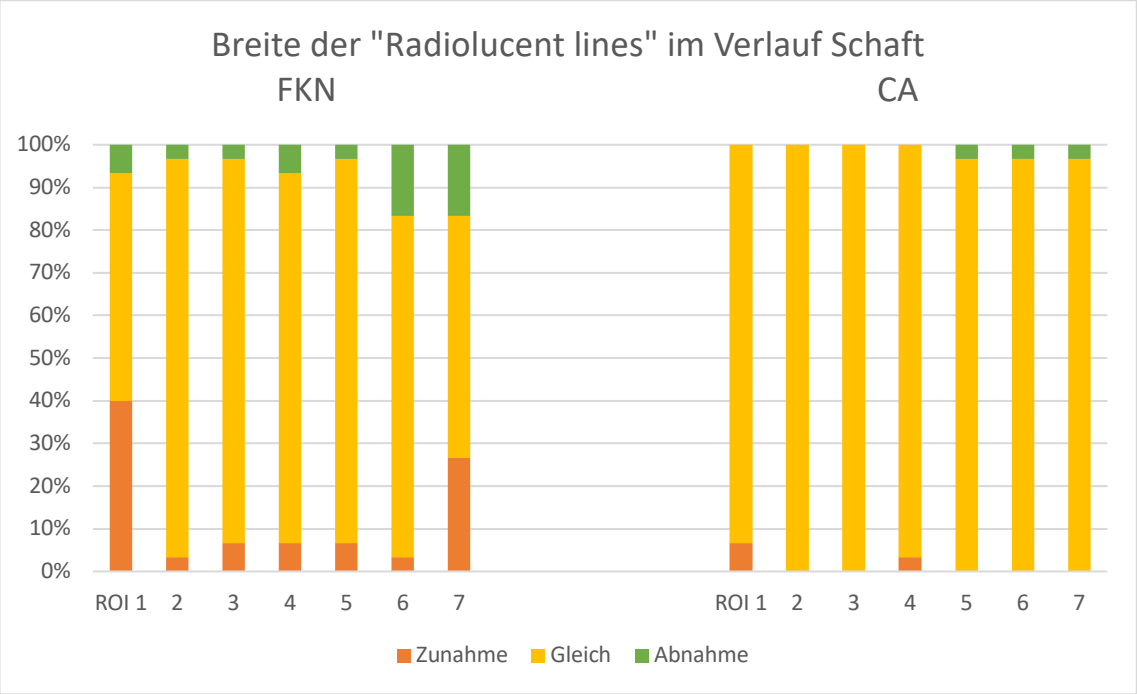


Abbildung 23: Verlauf der Breite der „radiolucent line“ („baseline“-„endline“) am Schaft in den 7 femoralen Zonen gemäß Gruen et al. (ROI 1-7) bezogen auf die Anzahl der Patienten im Vergleich beider Kollektive in %

In der **acetabulären** Zone ROI-3 verbreiterte sich die „radiolucent line“ in 26,7% (n=8) der Röntgenbilder der FKN-Gruppe. Im Gegensatz dazu in 0% (n=0) der Röntgenbilder der CA-Gruppe. Gleichzeitig nahm die Ausdehnung der „radiolucent line“ in der Zone in 46,7% (n=14) der FKN-Patienten zu, wohingegen in nur 10,0% (n=3) der CA-Patienten. (vgl. Abbildung 24)

Acetabulum Zeitlicher Verlauf (baseline-endline)	CA						FKN						p-Wert	p-Wert
	Breite			Ausdehnung			Breite			Ausdehnung			Breite	Ausdehnung
	Schlechter	Gleich	Besser	Schlechter	Gleich	Besser	Schlechter	Gleich	Besser	Schlechter	Gleich	Besser		
ROI-1	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	25 (83,3%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)	20 (66,7%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)	21 (70,0%)	7 (23,3%)	NS	NS
ROI-2	0 (0,0%)	27 (90,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	26 (86,7%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	22 (73,3%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)	18 (60,0%)	6 (20,0%)	NS	NS
ROI-3	0 (0,0%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	3 (10,0%)	21 (70,0%)	6 (20,0%)	8 (26,7%)	21 (70,0%)	1 (3,3%)	14 (46,7%)	14 (46,7%)	2 (6,7%)	0,004	0,002

Tabelle 9: Verlauf der „Radiolucent lines“ zwischen „baseline“ und „endline“ in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3 nach DeLee et Charnley; NS: nicht signifikant; schlechter: Verbreiterung/Ausdehnung, besser: Verschmälerung

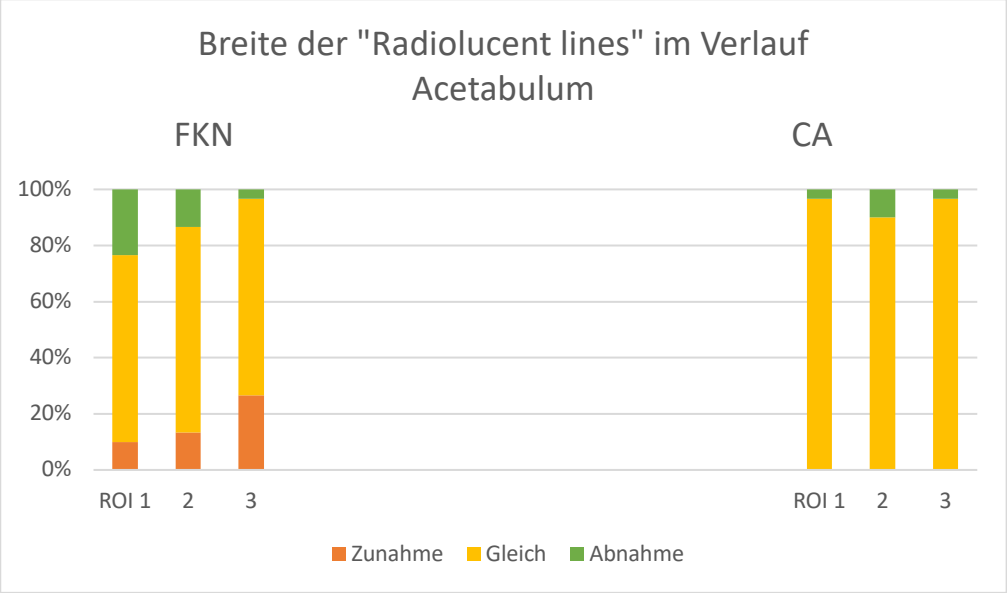


Abbildung 24: Verlauf der Breite der „radiolucent line“ („baseline“-„endline“) am Acetabulum in den 3 Zonen nach DeLee et Charnley (ROI 1-3) bezogen auf die Anzahl der Patienten im Vergleich beider Kollektive FKN (n=30) und CA (n=30) in %

Im Allgemeinen kam es in allen femoralen und acetabulären Zonen eher in der **Femurkopfnekrosegruppe** zu einer Verbreiterung und einer Zunahme der Ausdehnung der „radiolucent lines“. Es wurde aber nur in den obengenannten Zonen ein signifikanter Unterscheid gefunden, also in 20 % der vermessenen Zonen.

Die „Subsidence“ ist etwas erhöht in der **Femurkopfnekrosegruppe** mit einem Mittelwert von 2,93 mm, im Gegensatz zu einem Mittelwert von 2,70 mm in der Coxarthrosegruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

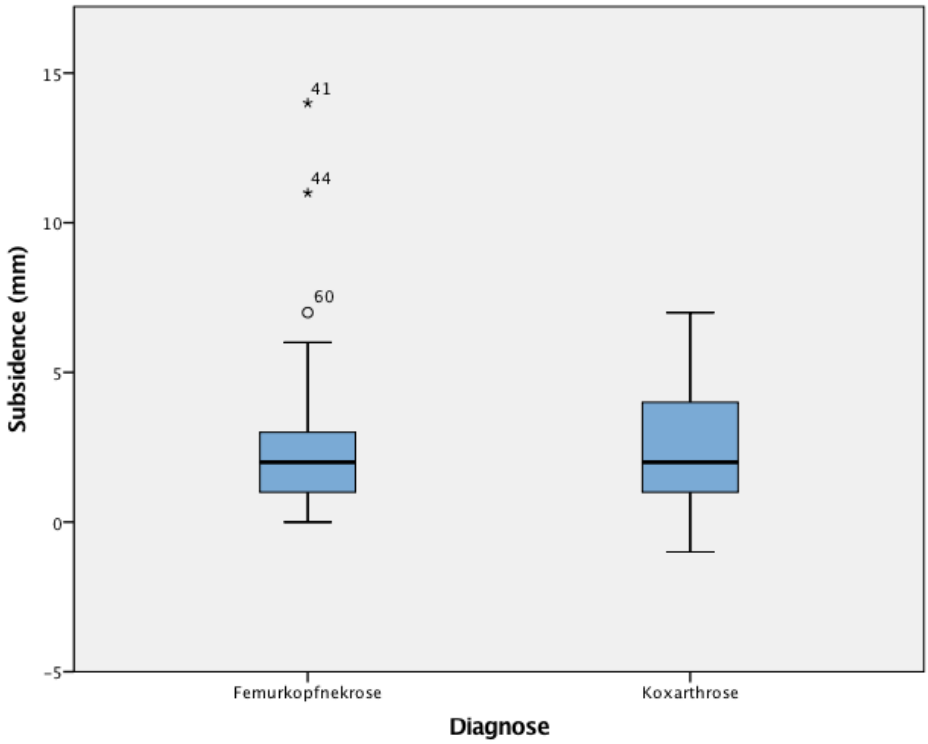


Abbildung 25: Boxplot der „Subsidence" - Messung in der Coxarthrose- und FKN-Gruppe

In der Gesamtbetrachtung schneiden die Femurkopfnekrose-Patienten in allen **Scores** (außer im SF36, Untergruppe emotionale Rollenfunktion) etwas weniger gut ab. Statistisch signifikant ist der Unterschied zwischen der FKN-Gruppe und der Coxarthrosegruppe jedoch im HOOS-Sport, sowie im SF36-physische Funktion, physische Rollenfunktion, soziale Funktion, Schmerz, Allgemeinzustand, Gesamt und im HHS-Gesamt. Im HHS hatte die FKN-Gruppe einen Mittelwert von 79,44 Punkten, wohingegen die Coxarthrosegruppe einen Mittelwert von 94,61 Punkten erreichte (p=0.001).

Scores		FKN	CA	p-Wert
HHS	Gesamt	79,44 (20,13)	94,61 (8,15)	0,001
HOOS	Symptome	80,90 (20,22)	85,69 (15,80)	NS
	Schmerz	81,58 (17,95)	88,02 (15,52)	NS
	ADL	78,87 (22,10)	86,36 (16,29)	NS
	Sport	57,92 (33,83)	79,53 (19,62)	0,004
	QoL	65,63 (28,18)	75,22 (21,94)	NS
	Gesamt	75,71 (23,79)	84,90 (15,99)	NS
SF-36	PF	59,46 (32,77)	79,64 (21,98)	0,008
	PRF	50,83 (43,79)	75,89 (35,67)	0,020
	ERF	82,78 (32,90)	81,75 (24,39)	NS
	EF	61,70 (18,76)	66,96 (18,77)	NS
	EWB	72,61 (18,60)	80,57 (16,46)	NS
	SF	77,43 (22,61)	90,21 (21,61)	0,033
	P	65,58 (30,09)	81,75 (24,39)	0,029
	GH	56,93 (18,75)	70,29 (19,98)	0,012
	Gesamt	63,95 (21,64)	78,38 (19,65)	0,009

Tabelle 10: Scores der FKN-und CA-Gruppe dargestellt mit Mittelwerten und Standardabweichungen (erhoben 3 Jahre postoperativ); NS: nicht signifikant, ADL: „Function in daily living" (Funktion im täglichen Leben), QoL: „Quality of life" (Lebensqualität), PF: „phyisical functioning" (physische Funktionsfähigkeit), PRF: „physical role functioning" (physische Rollenfunktion), ERF: „emotional role functioning" (emotionale Rollenfunktion), EF: „Energy/fatigue" (Vitalität), EWB: „emotional well-being" (psychisches Wohlbefinden), SF: „social functioning" (soziale Funktionsfähigkeit), P: „pain" (Schmerzen), GH: „general health" (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)

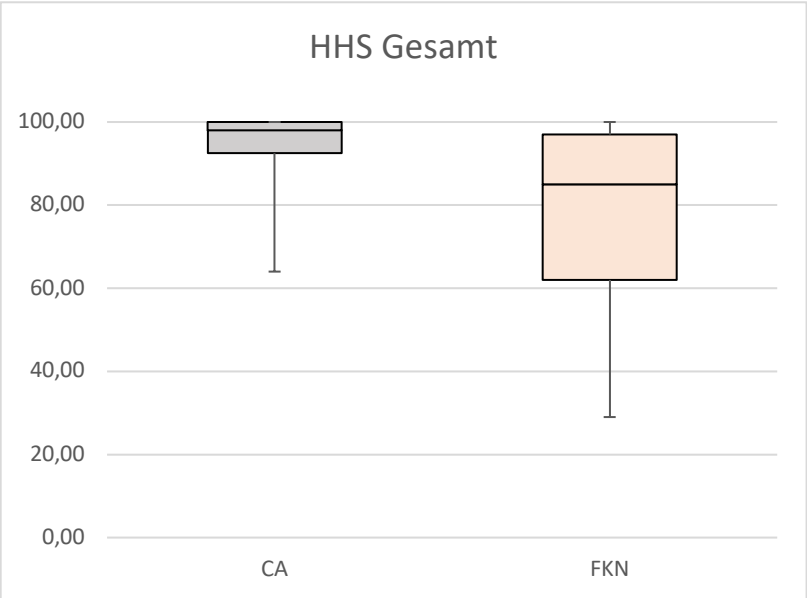


Abbildung 26: Boxplot HHS_Gesamt

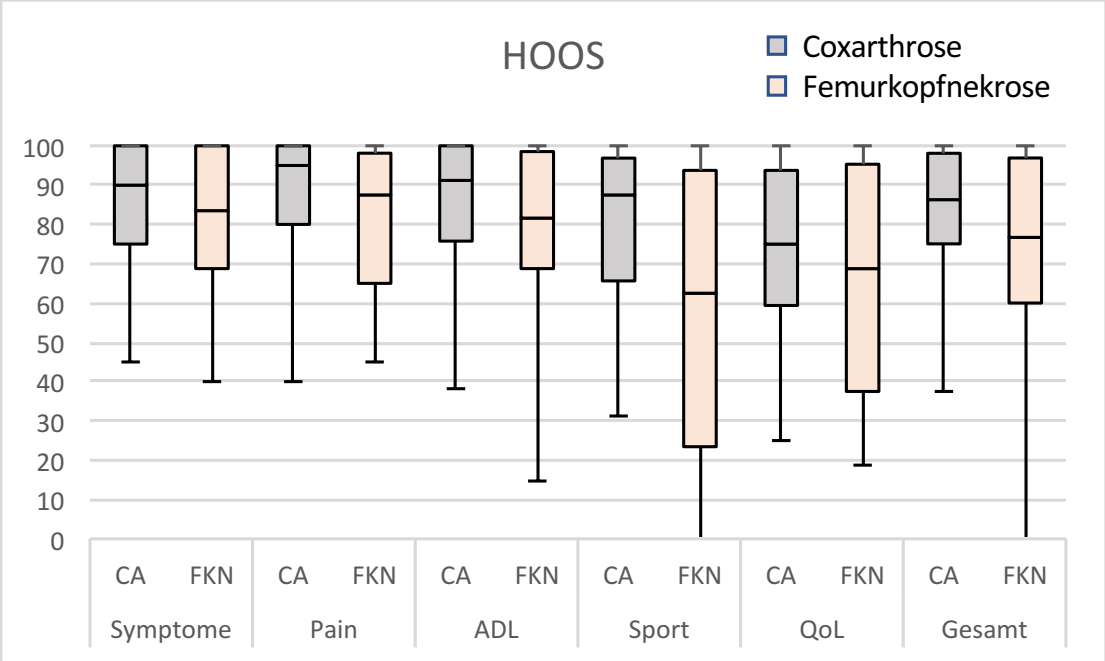


Abbildung 27: Boxplot HOOS für CA und für FKN; ADL: "Function in daily living", QoL: "Quality of Life"

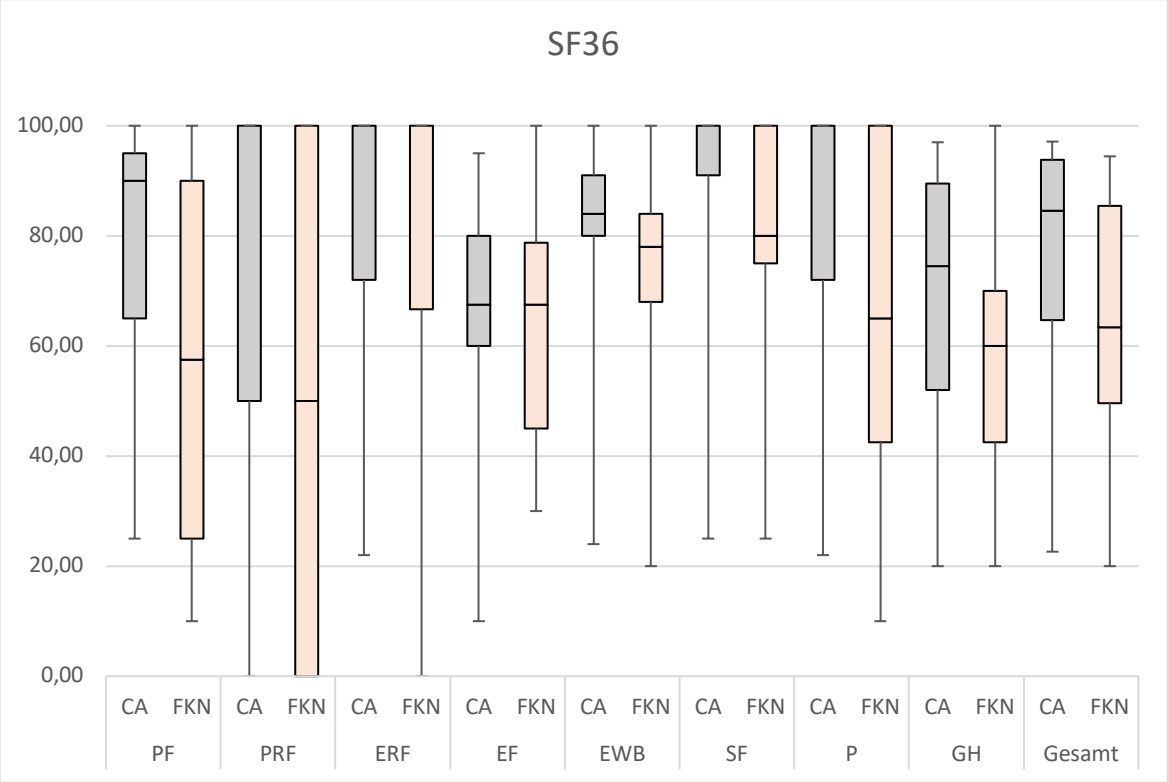


Abbildung 28: Boxplot SF-36; PF: "physical funtioning", PRF: "physical role functioning", ERF: "emotional role functioning", EF: "Energy/Fatigue", EWB:"emotional well-being", SF: "socail functioning", P: "pain", GH: "general health"

4.1.2 Ergebnisse der Studie gesamtes FKN-Kollektiv zur Prothesenintegration nach Risikofaktoren

Das gesamte FKN-Kollektiv wird nach Unterschieden der Prothesenintegration in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren der Osteonekrose untersucht.

Im Gegensatz dazu, wurde im gematchten Kollektiv, nur ein Teil des gesamten FKN-Kollektives verwendet, um die Prothesenintegration abhängig der Grunderkrankung- Femurkopfnekrose und Coxarthrose zu beurteilen.

Bei der radiologischen Ausmessung der „radiolucent line“ in Abhängigkeit von den verschiedenen Risikofaktoren einer FKN ergab sich für die aktuelle Kortisoneinnahme, eine positive Kortisonanamnese, Nikotinkonsum und Alkoholkonsum ein signifikanter Unterschied zwischen der „baseline“ und der „endline“.

Einen signifikanten Unterschied für die aktuelle Kortisoneinnahme wurde in der acetabulären Zone ROI-1 1 Woche postoperativ („baseline“) bezüglich der Breite (p=0,034) und des Ausmaßes/„extent“ (p=0,035) gefunden. In 100% der Patienten mit aktueller Kortisoneinnahme wurde eine „radiolucent line“ <1mm gemessen. 28,6% der Patienten (n=4) nahmen ≤50% der Zone ein, 71,4% >50%. Im Gegensatz dazu wiesen 29,6% (n=16) der Patienten ohne aktuelle Kortisoneinnahme keine „radiolucent line“ auf. In den anderen Zonen, sowohl femoral als auch acetabulär, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden.

In den Auswertungen des Risikofaktors ‚Kortison in Anamnese’ wurde ein signifikanter Unterschied in der femoralen Zone ROI-7 entdeckt. Zur „baseline“ wiesen 38,0 % (n=19) der Patienten mit einer negativen Kortisonanamnese keine „radiolucent line“ auf. Wohingegen bei nur 11,1 % der Patienten mit einer positiven Kortisonanamnese keine „radiolucent line“ gemessen werden konnte (p=0,005). Auch das Ausmaß der „radiolucent line“ war in den Patienten mit einer positiven Anamnese größer (p=0,05).

In der Gruppe mit Alkoholkonsum wurde im Gegensatz zu den Patienten, die einen Alkoholkonsum **verneinten**, vor allem in den acetabulären Zonen ROI-1 und -3 (p=0,017) **signifikant weniger „radiolucent lines“** gefunden. 50% der Patienten mit Alkoholkonsum wiesen in ROI-1 keine „radiolucent line“ in den Röntgenbildern auf- im Vergleich dazu nur 15,4% der Patienten ohne Alkoholkonsum (p=0,004).

In Pat. mit Nikotinkonsum traten zum „endline“ Zeitpunkt in der femoralen Zone ROI-4 signifikant vermehrt „radiolucent lines“ auf. 77,1% der Patienten mit Nikotinkonsum wiesen keine „radiolucent line“ auf, im Gegensatz zu 97,0% der Nichtraucher (p=0,016). In den acetabulären Zonen ROI-2 und ROI-3 wurden häufiger „radiolucent lines“ in Patienten ohne Nikotinkonsum gefunden: In 51,4% der Röntgenbilder von Rauchern wurde in der acetabulären Zone ROI-2 keinerlei „radiolucent lines“ erkannt, wohingegen nur in 21,2% der Nichtraucher-Röntgenbilder keine „radiolucent lines“ auftraten (p=0,015). Die Daten in ROI-3 waren ähnlich- 51,4% der Raucher wiesen keine „radiolucent lines“ auf, im Gegensatz zu 30,3% der Nichtraucher.

Bei den Risikofaktoren Hyperurikämie, Hyperlipidämie und Trauma wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer radiolucent line gefunden.

Der Verlauf der „radiolucent line“ zwischen „baseline“ und „endline“ zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Pat., die zum befragten Zeitpunkt aktuell Kortison einnahmen und denen, die kein Kortison einnahmen in den acetabulären Zonen ROI-1 und -2: Die „radiolucent line“ in Zone ROI-1 weitete sich in 13,0% der Patienten ohne Kortisoneinnahme aus und nur in 7,1 % der Patienten mit Kortisoneinnahme. Auch in der Zone ROI-2 verbreiterte sich die „radiolucent line“ häufiger in den Pat. ohne Kortisoneinnahme (20,4% gegen 7,1%).

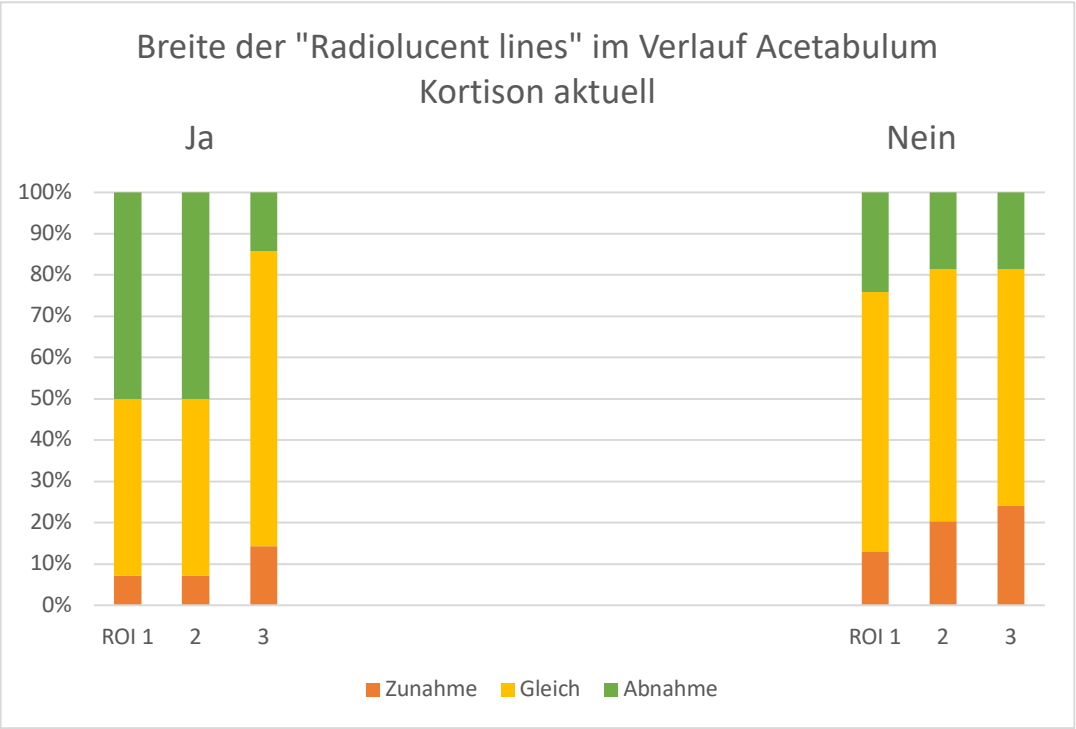


Abbildung 29: Verlauf der Breite der „radiolucent line“ („baseline“-„endline“) am Acetabulum in den 3 Zonen nach DeLee et Charnley (ROI 1-3) bezogen auf die Anzahl der Patienten im Vergleich beider Kollektive aktuelle Kortisoneinnahme und keine aktuelle Kortisoneinnahme in %

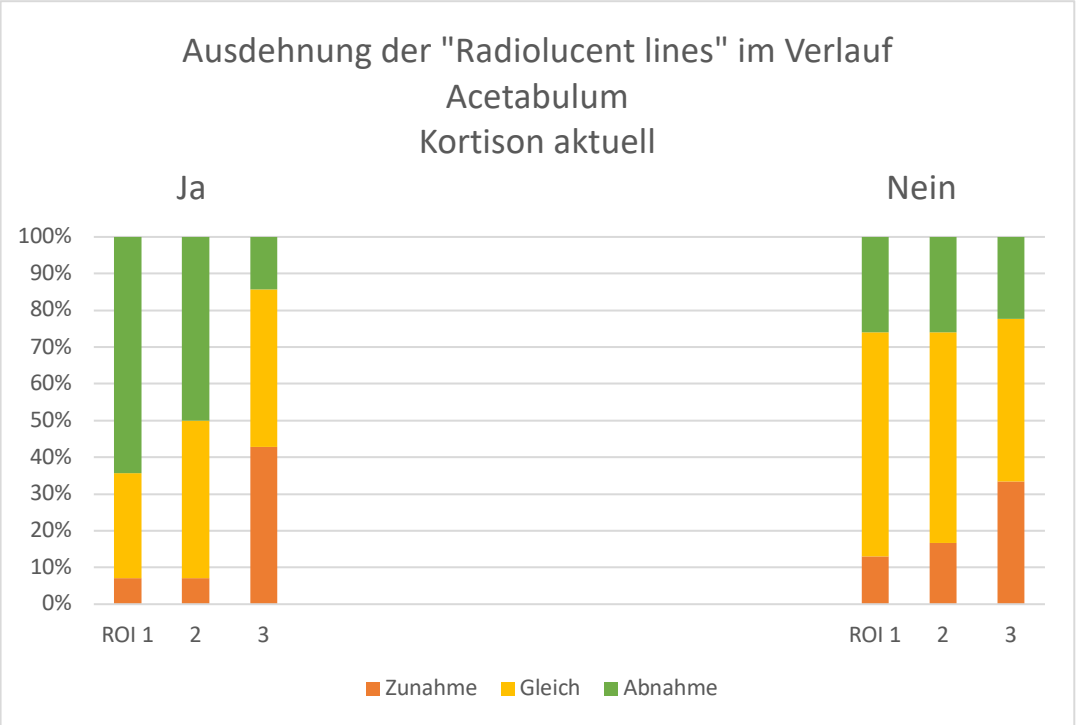


Abbildung 30: Verlauf der Ausdehnung der „radiolucent lines“ („extent“) nach 3 Jahren zwischen Patienten mit und ohne aktuelle Kortisoneinnahme in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3 nach DeLee et Charnley

In den Patienten mit positiver Kortisonanamnese weitete sich die „radiolucent line“ in der femoralen Zone ROI-1 signifikant häufiger aus (55,6%) als in den Patienten mit negativer Kortisonanamnese (36,0%). Andererseits verbreiterte sich die „radiolucent line“ in der femoralen Zone ROI-7 signifikant mehr in Patienten mit negativer Kortisonanamnese (26,0% gegen 5,6%).

Auch das Ausmaß der „radiolucent line“ steigerte sich in der acetabulären Zone ROI-1 häufiger in den Patienten mit negativer Kortisonanamnese. (14,0% im Gegensatz zu 5,6%)

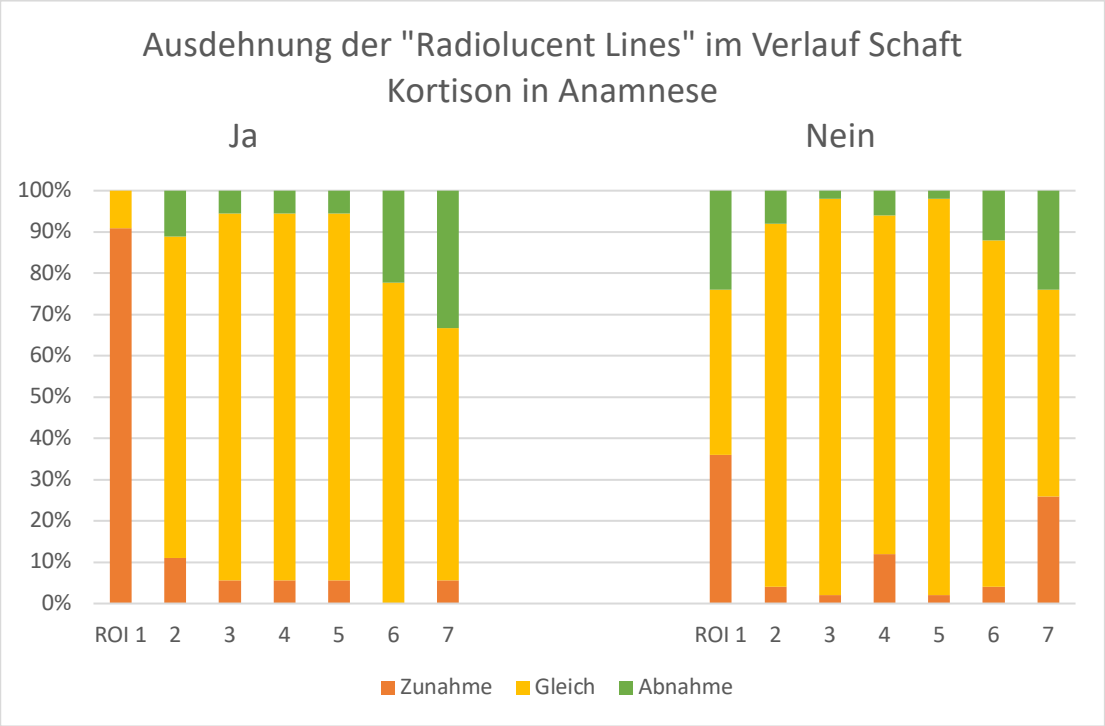


Abbildung 31: Verlauf der Ausdehnung der „Radiolucent Lines“ („extent“) nach 3 Jahren in Patienten mit und ohne positive Kortisonanamnese in den femoralen Zonen ROI-1 bis ROI-7 nach Gruen et al.

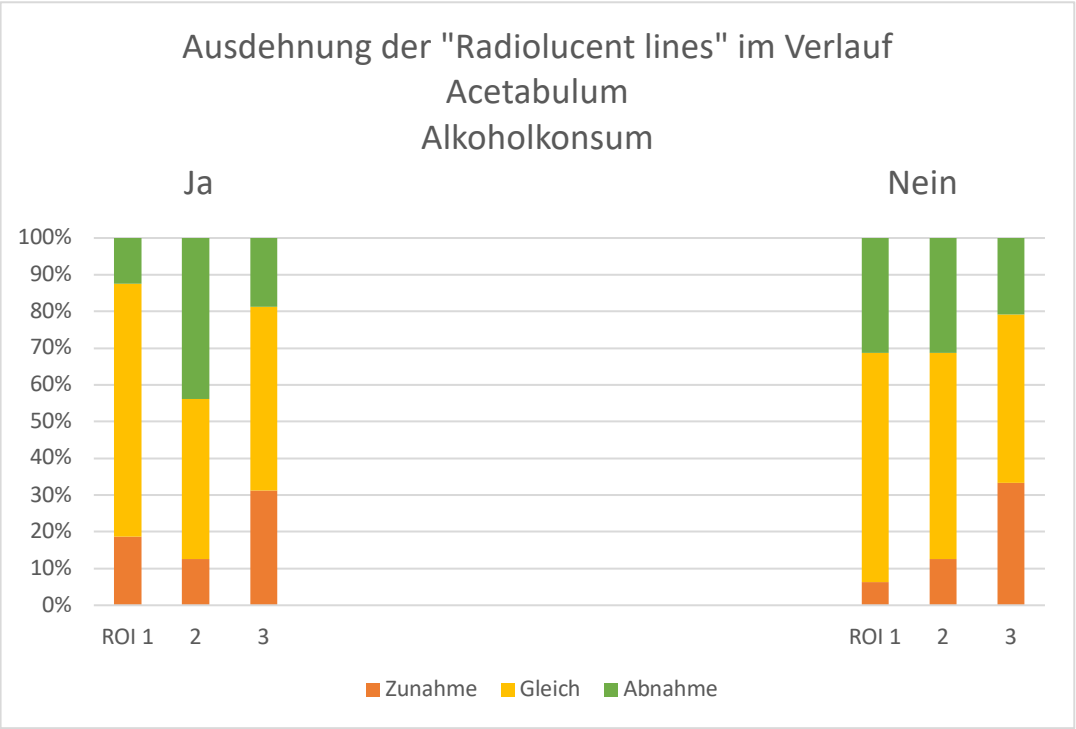


Abbildung 33: Verlauf der Ausdehnung der „radiolucent lines“ („extent“) nach 3 Jahren zwischen Patienten mit und ohne positive Kortisonanamnese in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3 nach DeLee et Charnley

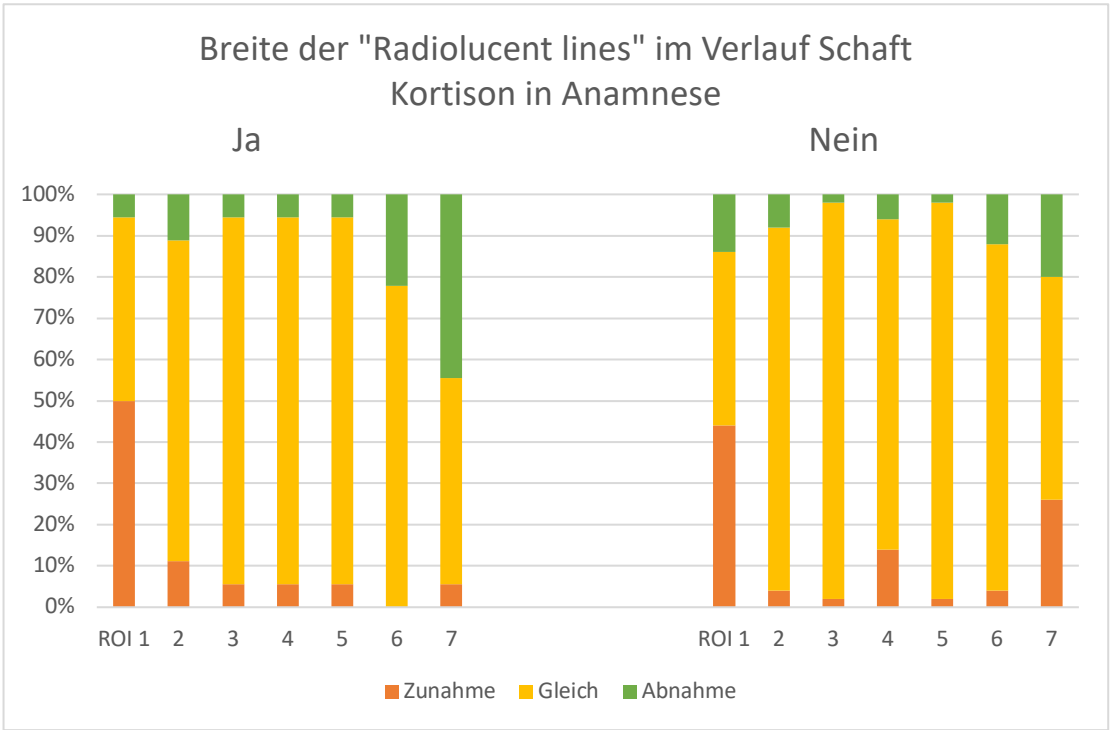


Abbildung 32: Verlauf der Breite der „radiolucent line“ („baseline“-„endline“) am Schaft in den 7 Zonen nach Gruen et al. (ROI 1-7) bezogen auf die Anzahl der Patienten mit und ohne positive Kortisonanamnese

In den Röntgenbildern von Patienten, die Alkohol konsumieren, dehnte sich die „radiolucent line“ in der acetabulären Zone ROI-1 signifikant häufiger aus als in Patienten ohne Alkoholkonsum. (18,8% im Vergleich zu 9,6%)

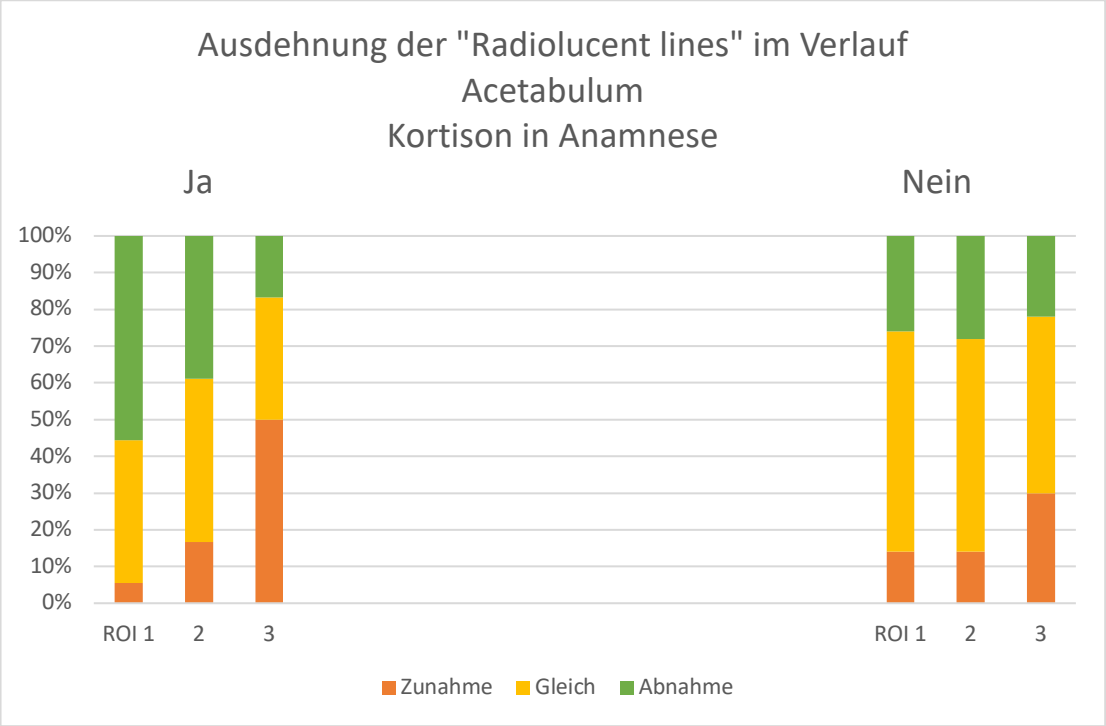


Abbildung 34: Verlauf des Ausmaßes der „radiolucent lines“ („extent“) nach 3 Jahren zwischen Patienten mit und ohne Alkoholkonsum in den acetabulären Zonen ROI-1 bis ROI-3 nach DeLee et Charnley

In der „Subsidence“ - Messung wurde zwischen den verschiedenen Gruppen in Abhängigkeit aller Risikofaktoren zusammen kein signifikanter Unterschied gefunden.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit aktueller oder zurückliegender Kortisoneinnahme wurde eher **weniger** „Subsidence“ gemessen **als** bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine FKN. In Alkoholkonsumenten fand sich eine größere „Subsidence“ als in Patienten ohne Alkoholkonsum. Patienten mit Trauma wiesen eine höhere „Subsidence“ auf im Gegensatz zu Patienten ohne erinnerliches Trauma.

4.2 Pathologisch-anatomische Auswertung

4.2.1 Makroskopische Analyse

In der Gruppe der Femurkopfnekrose bedingt durch eine **allogene Stammzelltransplantation (AST)** wurden 8 Hüftköpfe makroskopisch untersucht (n=8):

In der **AST**-Gruppe zeigten 6 von 8 Patienten eine degenerative Veränderung der Knorpeloberfläche am Hüftkopf. Bei 4 Patienten war ein umschriebenes Nekroseareal sichtbar, davon zeigten sich bei 3 Patienten zusätzlich subchondrale Spaltbildungen. An einem Hüftkopf erkannte man erweichte Areale.

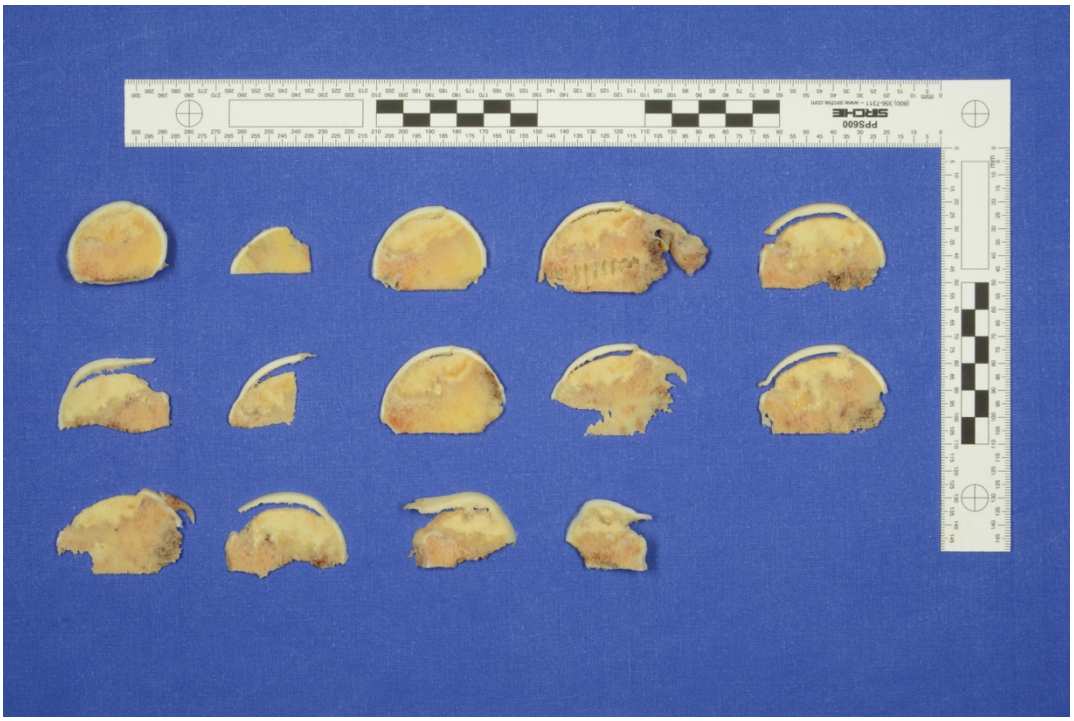


Abbildung 35: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST). Es zeigt sich eine subchondrales Nekroseareal mit zusätzlicher Spaltbildung. Der Gelenknorpel erscheint partiell aufgeraut.

In der Gruppe der FKN bedingt durch eine **rheumatoide Arthritis** wurde an 4 Femurköpfen eine makroskopische Untersuchung durchgeführt (n=4):

In der Gruppe der **rheumatoiden Arthritis** zeigten sich in 4 von 4 Patienten degenerative Veränderungen an der Knorpeloberfläche, sowie in 2 von 4 Patienten umschriebene Nekroseareale. In einem der 2 Patienten waren zusätzlich erweichte Spongiosaanteile sichtbar.



Abbildung 36: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer rheumatoiden Arthritis. Es zeigt sich ein fortgeschrittener destruierter Hüftkopf, der nur noch teilweise mit Knorpel überzogen ist. Es lassen sich 2 eingeblutute nekrotische Areale abgrenzen.

Die makroskopische Untersuchung in der **alkoholbedingten** (C2) FKN-Gruppe umfasste 4 Hüftköpfe (n=4):
In der **C2-Gruppe** zeigten sich in 2 von 4 Hüftköpfen eine degenerative Veränderung des Gelenkknorpels. In allen Hüftköpfen (4 von 4) erkannte man ein umschriebenes Nekroseareal, davon stellte sich eins als erweichtes Areal dar. In 2 von 4 zeigte sich zusätzlich eine subchondrale Spaltbildung.

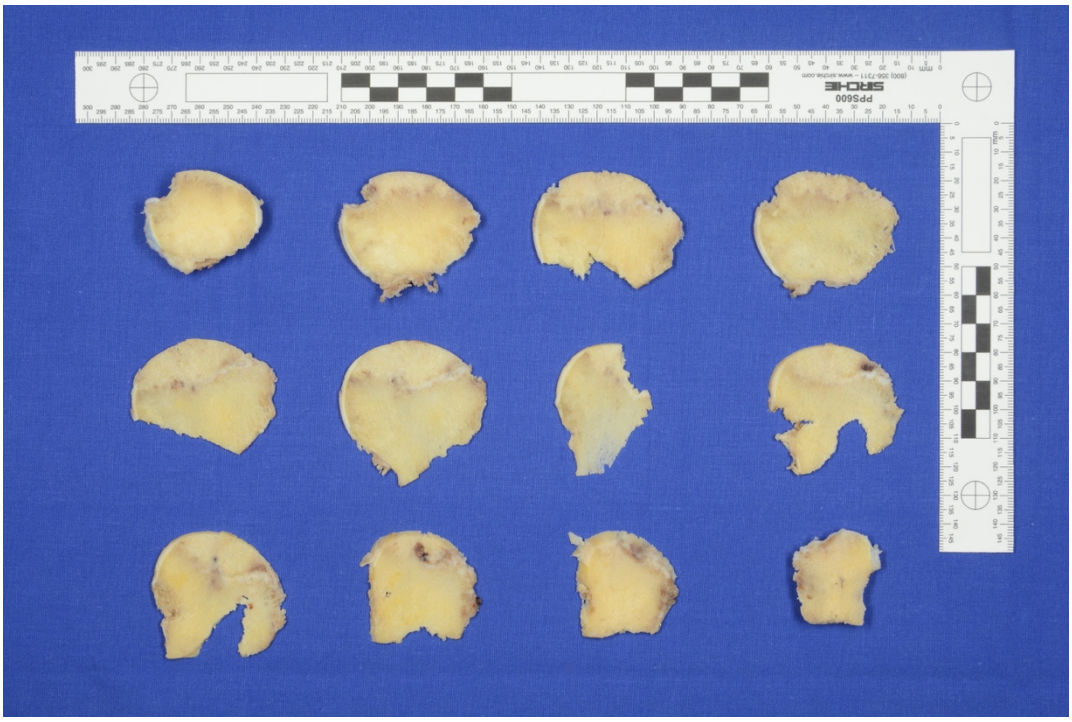


Abbildung 37: Makroskopische Darstellung des Femurkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund eines C2-Abusus. Es zeigt sich eine unregelmäßige cartilaginäre Oberfläche, die teilweise nicht mehr vorhanden ist (Knorpelglatze). Zusätzlich erkennt man ein subchondral gelegenes umschriebenes Nekroseareal.

Die **Coxarthrosegruppe** (CA) umfasste 8 Hüftköpfe für die makroskopische Untersuchung (n=8):

In der **CA-Gruppe** zeigten 5 der 8 untersuchten Hüftköpfe eine degenerative Veränderung an der Knorpeloberfläche. Bei 3 Patienten war ein erweichtes Areal beziehungsweise Hohlräume in der Spongiosa des Hüftkopfes sichtbar.

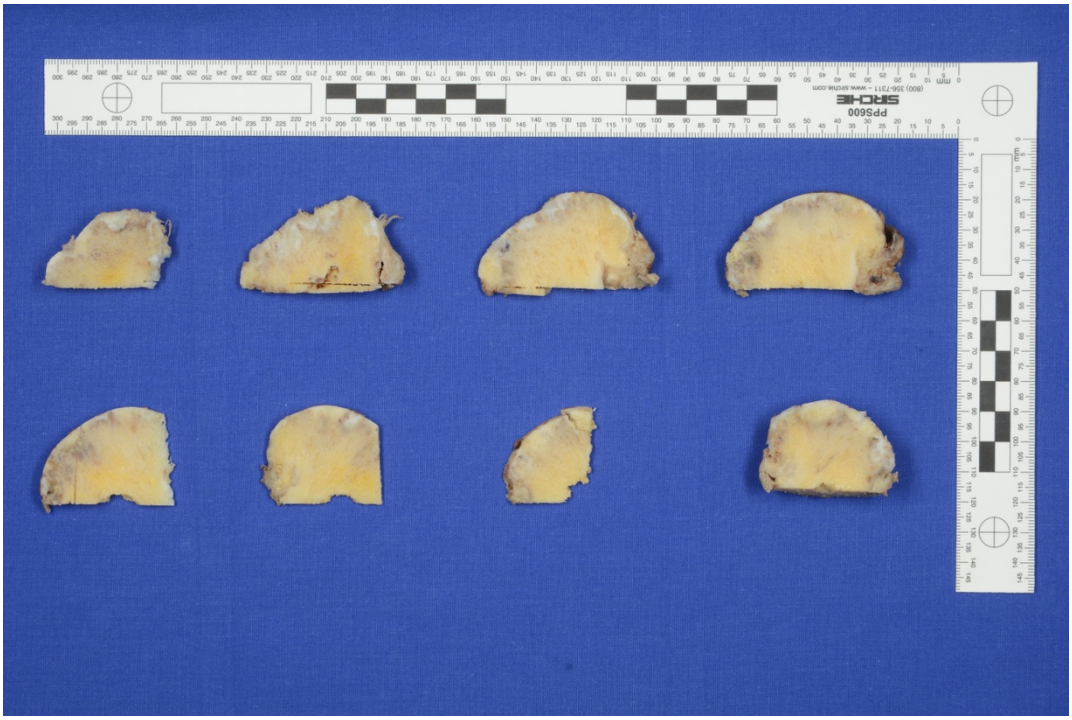


Abbildung 38: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose. Es zeigt sich eine unregelmäßig knorpelige Oberfläche mit subchondral stllenweise weißlichen Spongiosaarealen.

Die makroskopische Untersuchung in der **gemischten Femurkopfnekrosegruppe (Mischgruppe)** umfasste 6 Hüftköpfe (n=6):

In der **Mischgruppe** zeigte sich in 5 von 6 Hüfköpfen eine degenerativ veränderte knorpelige Oberfläche. Bei 4 der 6 Patienten erkannte man erweichte Areale in der Spongiosa. Bei einem der 4 Patienten kam es zusätzlich zu einer Spaltbildung.

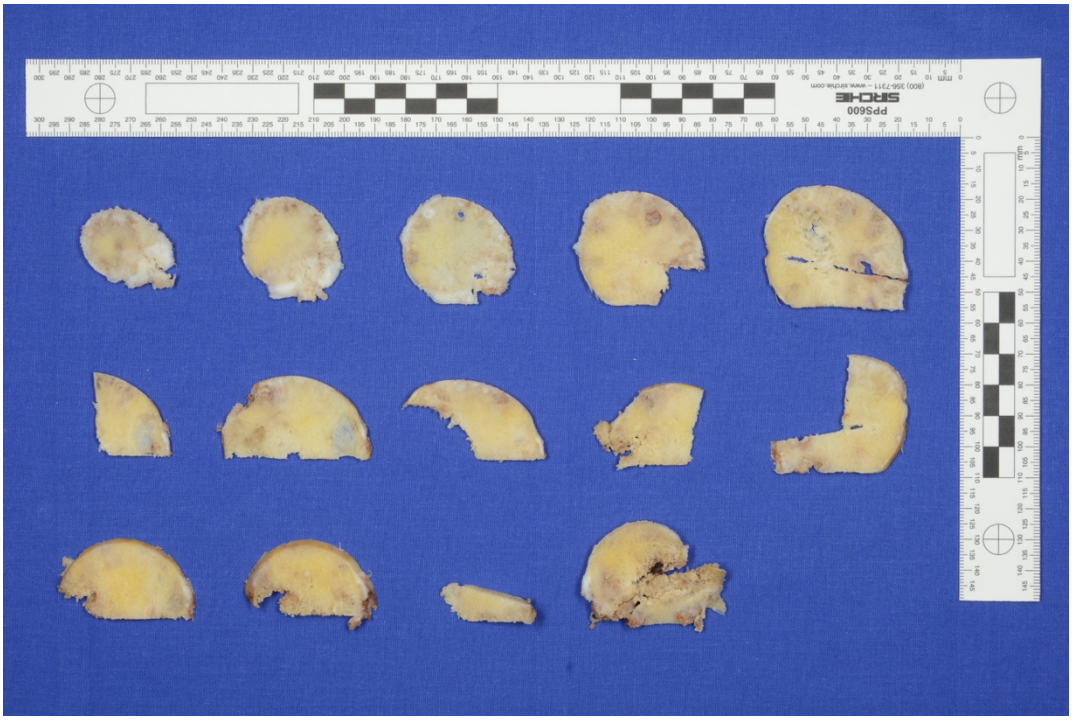


Abbildung 39: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund eines Traumas. Die knorpelige Oberfläche stellt sich stellenweise aufgeraut dar. Es zeigen sich mehrere erweichte zystisch imponierende Areale in der Knochenspongiosa.

Die makroskopische Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen FKN-Gruppen. Auffällig ist, dass in der C2-Gruppe in allen Hüftköpfen umschriebene Nekroseareale sichtbar waren. Außerdem zeigten sich in allen Hüftköpfen der rheumatoiden Arthritis degenerative Knorpelveränderungen. In der CA-Gruppe waren keine umschriebene Nekroseareale sichtbar, jedoch in 37,5 % der Patienten erweichte Areale.

	FKN								CA	
Unter-gruppen	AST		rA		C2		Misch			
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Patienten	8	100	4	100	4	100	6	100	8	100
Knorpel-degeneration	5	62,5	4	100	2	50	5	83,3	5	62,5
Nekrose-areale	3	37,5	2	50	4	100	0	0	0	0
Erweichte Areale	1	12,5	1	25	1	25	4	66,7	3	37,5
Spaltbildung	2	25	0	0	2	50	1	16,7	0	0

Tabelle 11: Veränderungen an den Hüftköpfen der einzelnen Gruppen in der makroskopischen Analyse.

4.2.2 Mikroskopische Analyse der Nekroseareale

In der mikroskopischen Analyse wurden alle Nekrosen zu einem Arlet Typ (I-IV, siehe Abbildung 17 Seite 41), sowie alle Coxarthrosen einem Otte Typ (I-IV, siehe Abbildung 18 Seite 41) zugeordnet. Im folgenden Abschnitt werden die Begriffe Schnitte und Fälle synonym verwendet.

In der mikroskopischen Analyse fanden sich in der **AST**-Gruppe (n=8) eine Nekrose im Arlet Stadium I, eine Nekrose im Arlet Stadium III und die restlichen 6 Nekrosen in einem Arlet Stadium IV.
Zusätzlich zeigte sich in 5 der histologischen Schnitte eine frische Nekrose. In einem Schnitt war ein interessantes umschriebenes Areal mit vermehrtem Auftreten von Makrophagen sichtbar. In einem anderen Schnitt liess sich Granulationsgewebe erkennen.

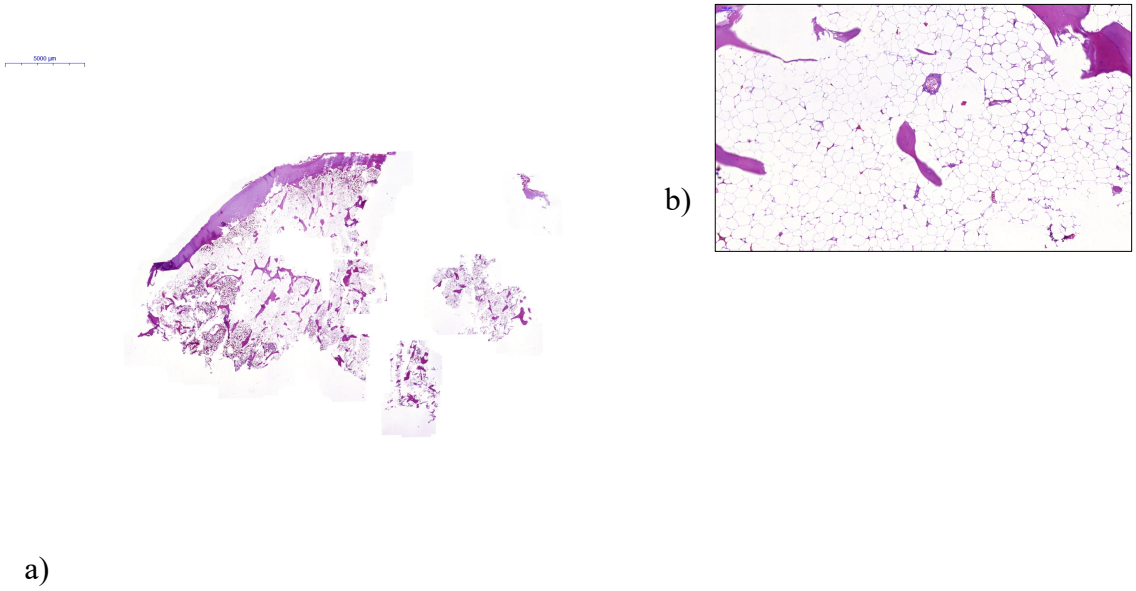


Abbildung 40: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ I a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) vermehrtes Fettmark (10x Vergrößerung)

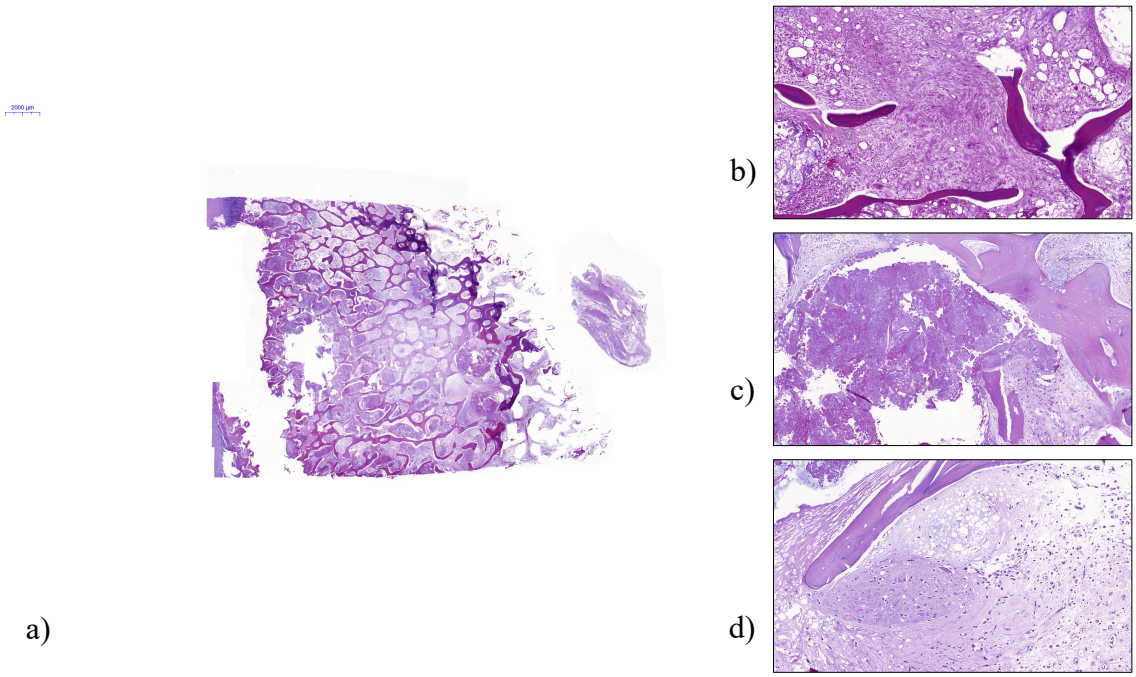


Abbildung 41: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ III a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) frische Nekrose (10x Vergrößerung), d) interessantes Areal (10x Vergrößerung)

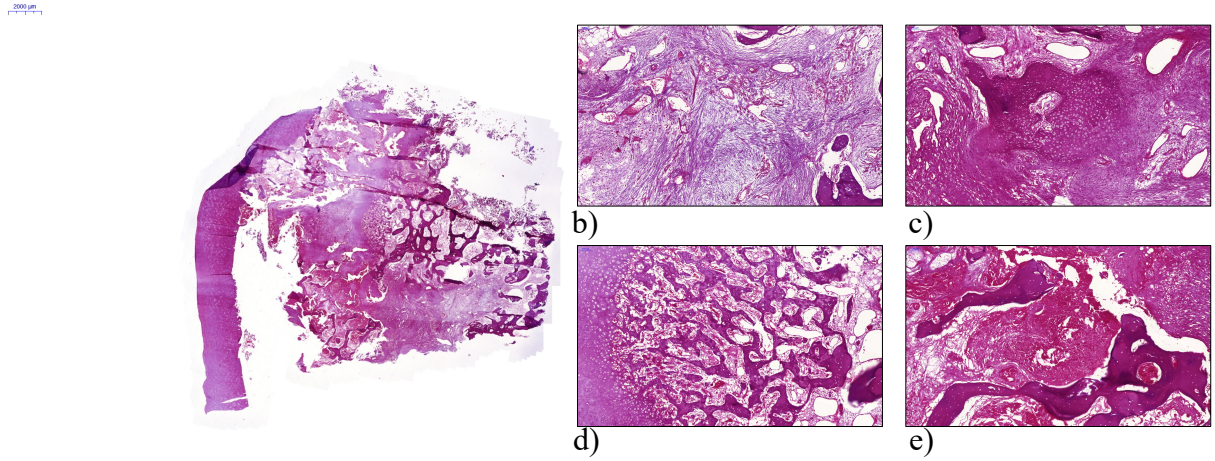


Abbildung 42: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c,d) Osteogenese (10x Vergrößerung)), e) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

In der **rA**-Gruppe (n=4) befanden sich alle 4 Nekrosen im Stadium IV nach Arlet. In 3 der 4 Schnitte zeigten sich frische Nekrosen, in einem Schnitt eine Geröllzyste, sowie in einem anderen Schnitt zusätzlich Granulationsgewebe.

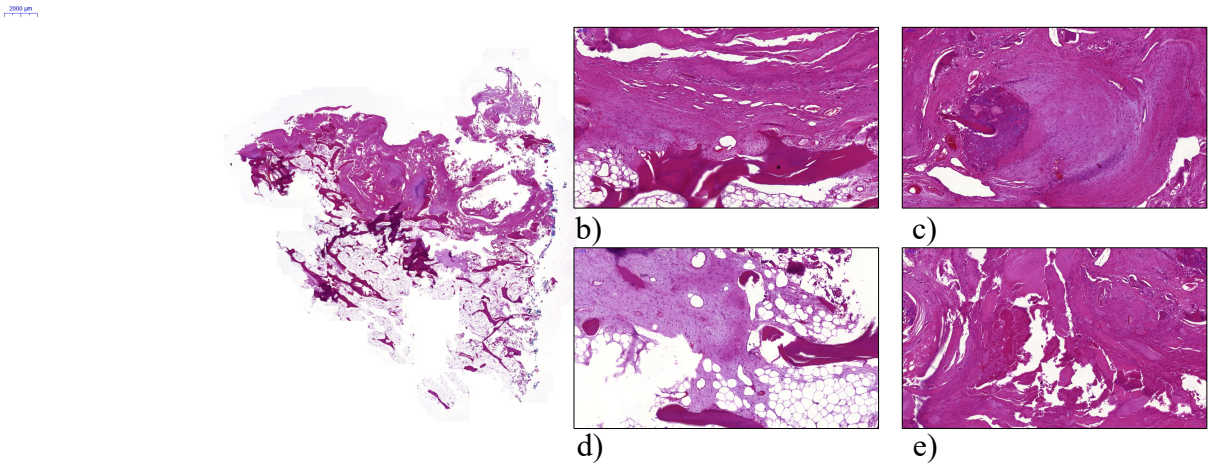


Abbildung 43: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer rA; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c,d) Osteogenese (10x Vergrößerung), e) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

In der C2-Gruppe stellten sich 3 der 4 Nekrosen in den Schnitten in einem Arlet-Stadium IV dar, eine Nekrose präsentierte sich in einem Stadium III nach Arlet. In allen Schnitten zeigte sich zusätzlich eine frische Nekrose und in einem Schnitt schollige dystrophe Verkalkungen.

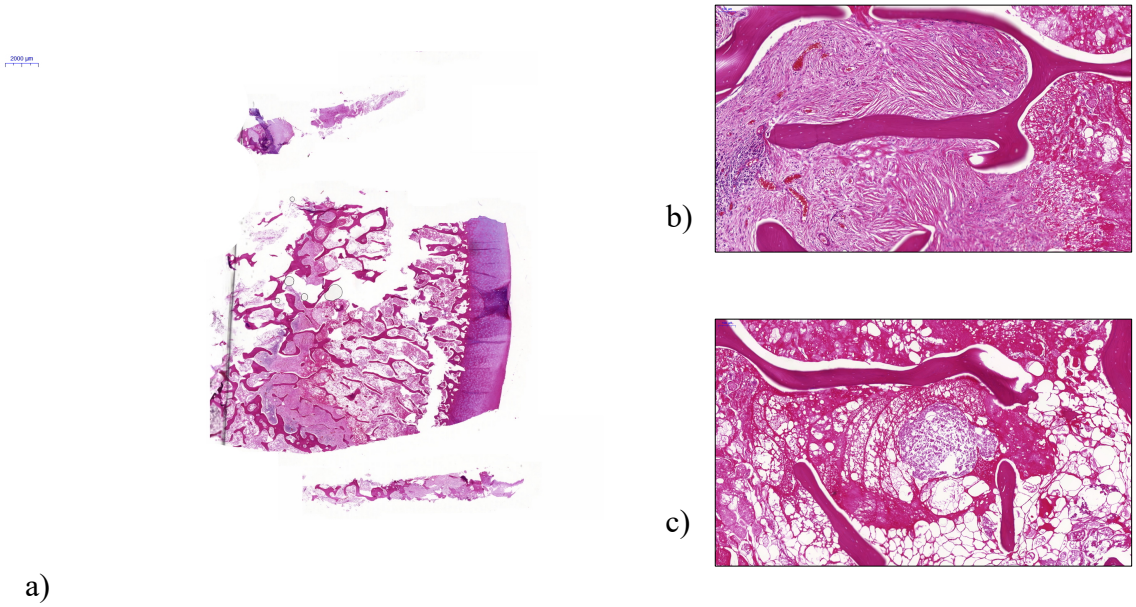


Abbildung 44: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund eines C2-Abusus; Arlet Typ III a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

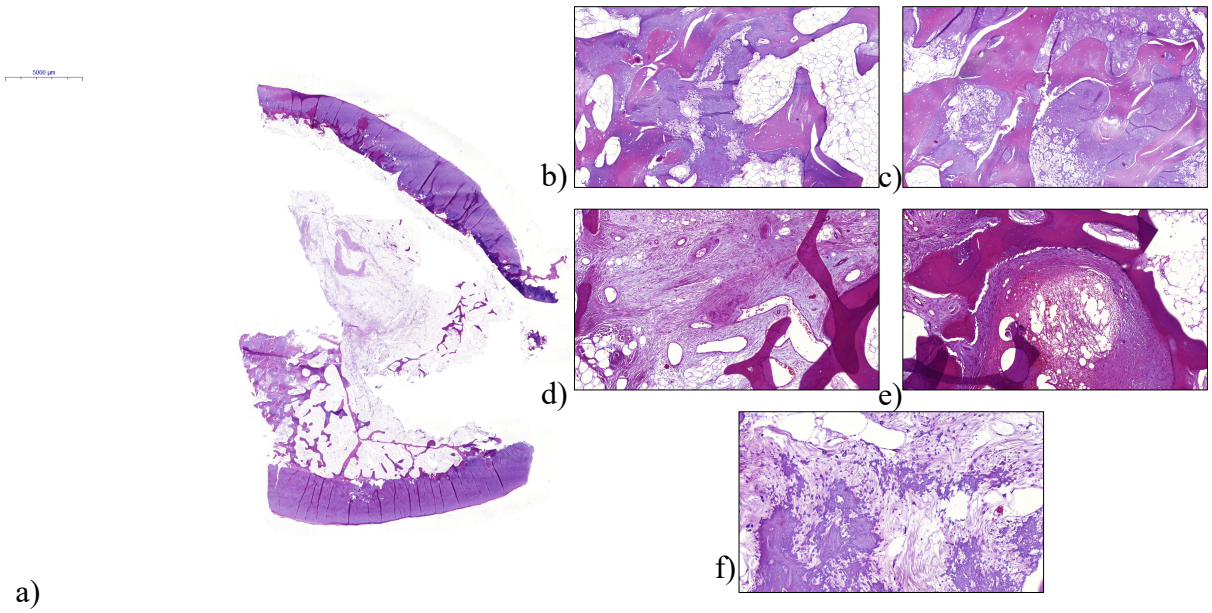


Abbildung 45: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund eines C2-Abusus; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b,c) Fibrose (10x Vergrößerung), d) Osteogenese (10x Vergrößerung), e) frische Nekrose (10x Vergrößerung), f) Kalzifikationen

In der Misch-Gruppe (n=6) konnte eine Nekrose dem Stadium I, eine Nekrose dem Stadium III und 4 Nekrosen dem Stadium IV nach Arlet zugeordnet werden. In 4 Schnitten zeigte sich zusätzlich eine frische Nekrose. In einer Probe zeigte sich ein umschriebenes Areal mit ausgeprägter Fibrose und eingeschlossenen Nekrosearealen.
In der Probe der traumatisch bedingten Femurkopfnekrose konnte man versprengtes Knorpelgewebe erkennen.

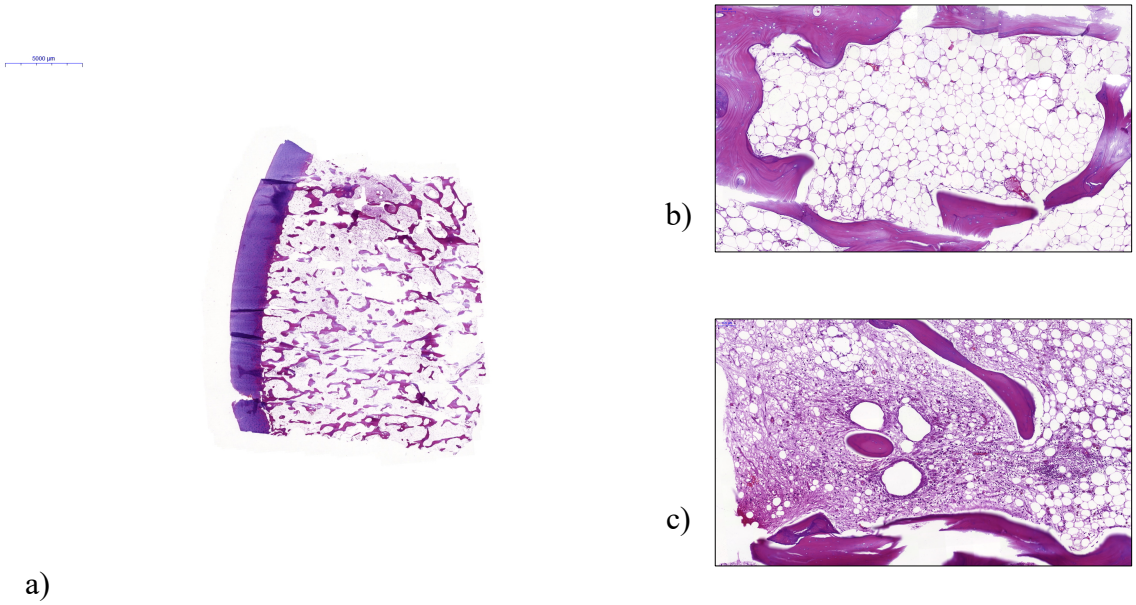


Abbildung 46: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer Steroidtherapie nach Lungenkollaps; Arlet Typ I a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Vermehrung des Fettmarks (10x Vergrößerung), c) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

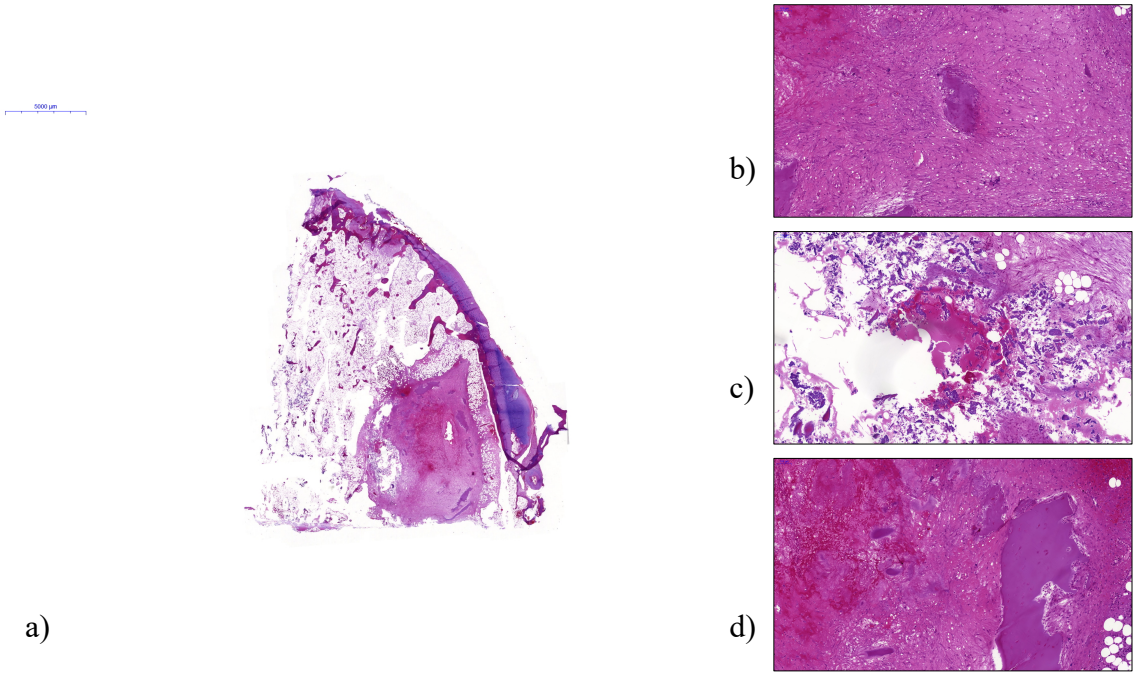


Abbildung 47: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer traumatisch bedingten FKN; Arlet Typ III a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) frische Nekrose (10x Vergrößerung), d) Knorpelversprengung (10x Vergrößerung)

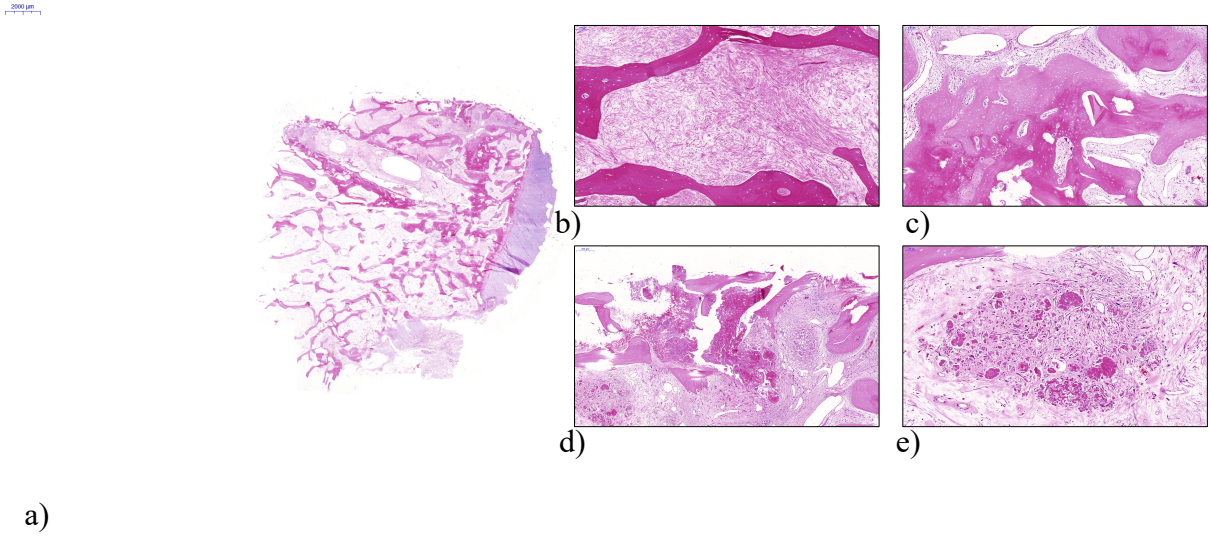


Abbildung 48: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer Kortison- und Chemotherapie; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vergrößerung), e) interessantes Areal (10x Vergößerung)

In der CA-Gruppe (n=7) wurden die histologischen Schnitte jeweils einem Otte-Stadium zugeordnet. Ein Schnitt zeigte eine Coxarthose im Stadium II, ein Schnitt eine Coxarthrose im Stadium III und die

restlichen 5 Schnitte in dem Stadium IV nach Otte. In 3 Schnitten befanden sich zusätzlich Anzeichen einer Knochennekrose mit Fibrose und reaktiver Knochenneubildung. In 2 dieser Schnitte zeigten sich frische Nekroseareale.

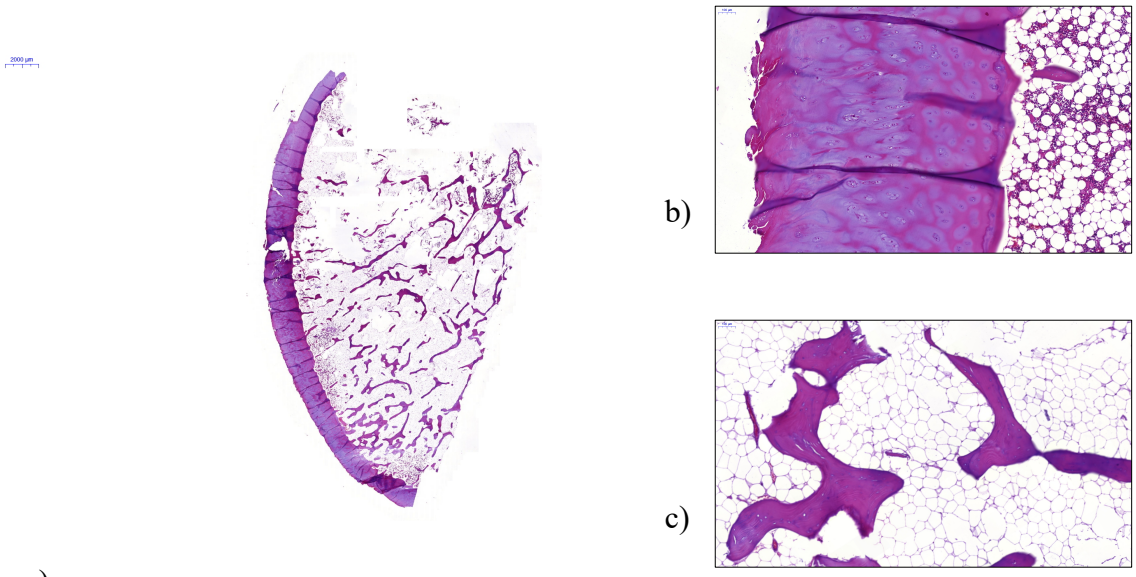


Abbildung 49: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ II a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Knorpelfibrillationen (10x Vergrößerung), c) normaler Knochen (10x Vergrößerung)

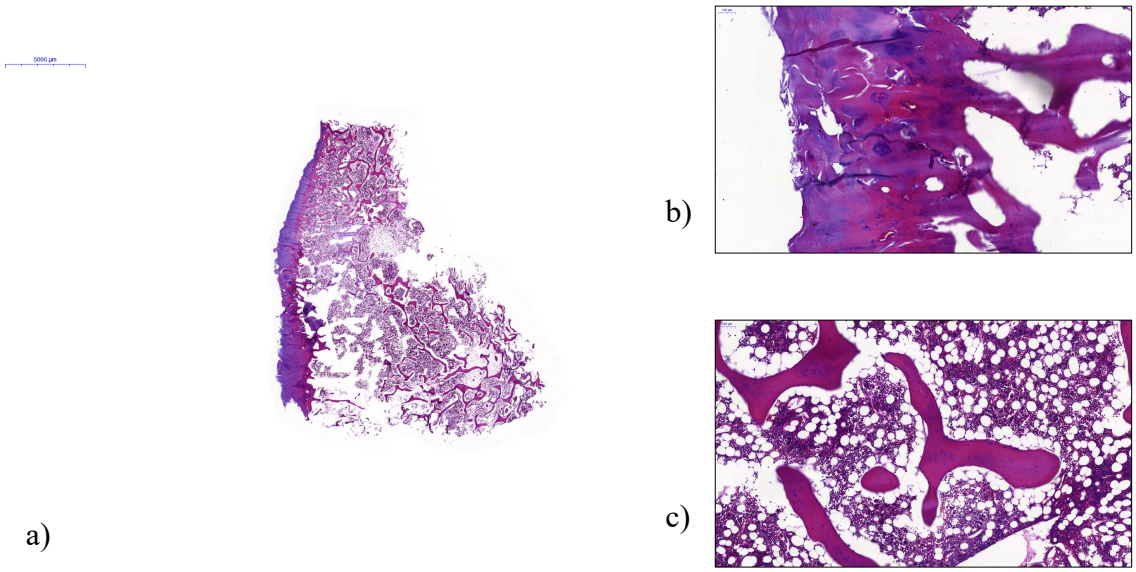


Abbildung 50: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ III a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Knorpelfissuren (10x Vergrößerung), c) normaler Knochen (10x Vergrößerung)

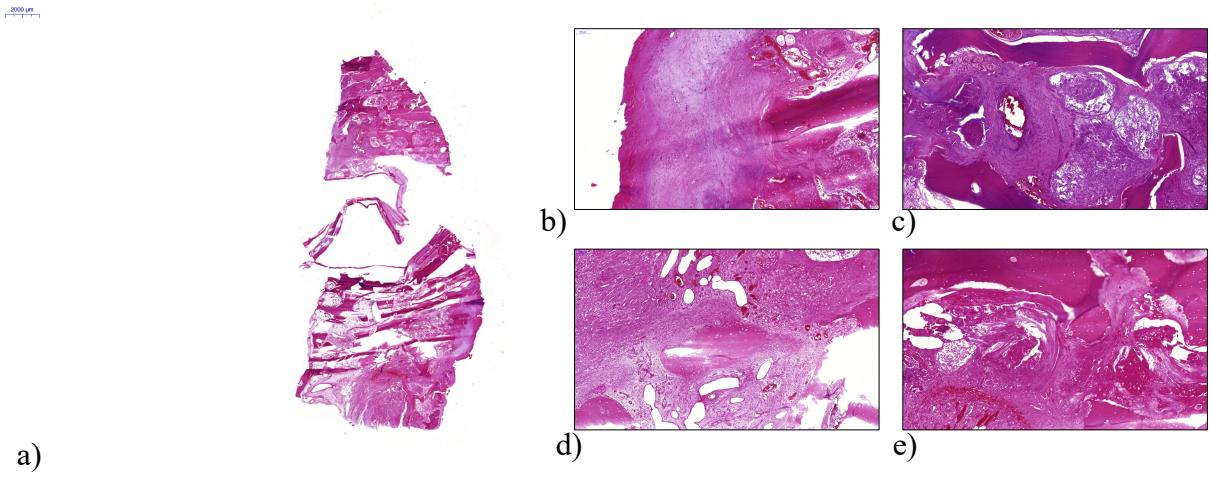


Abbildung 51: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Knorpelverlust (10x Vergrößerung), c) Fibrose (10x Vergrößerung), d) Osteogenese (10x Vergrößerung), e) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

Es zeigt sich in allen Schnitten der C2-Gruppe eine frische Nekrose, während nur in 3 von 4 Schnitten der rA-Gruppe und in 5 von 8 Schnitten der AST-Gruppe frische Nekroseareale sichtbar waren.
Alle Nekrosen der FKN-Patienten waren vorwiegend in einem höheren Arlet-Stadium. Nur insgesamt 2 Nekrosen (von 22) konnten dem Stadium I zugeordnet werden. Auch die Coxarthrosen befanden sich vorwiegend in den höheren Otte-Stadien.

	Unter-gruppen		Proben	Arlet/Otte Typ				Frische Nekrose
				I	II	III	IV	
FKN	AST	Anzahl	8	1	0	1	6	5
		Anteil (%)	100	12,5	0	12,5	75	62,5
	rA	Anzahl	4	0	0	0	4	3
		Anteil (%)	100	0	0	0	100	75
	C2	Anzahl	4	0	0	1	3	4
		Anteil (%)	100	0	0	25	75	100
	Misch	Anzahl	6	1	0	1	4	5
		Anteil (%)	100	16,7	0	16,7	66,7	83,3

	Gesamt	Anzahl	22	2	0	3	17	17
		Anteil (%)	100	9,1	0	13,6	77,3	77,3
CA		Anzahl	7	0	1	1	5	2
		Anteil (%)	100	0	14,3	14,3	71,4	28,6

Tabelle 12: Histologsiche Einordnung der Proben aus den Nerkosearealen

4.2.3 Mikroskopische Analyse der makroskopisch vital imponierenden Areale

In der Analyse der Proben nahe der chirurgischen Absetzungsfläche wurde untersucht, ob eine Nekrose vorhanden war. Wenn dies der Fall war, wurde diese Nekrose einem Arlet Stadium zugeordnet. Arlet Stadium 0 = keine Nekrosezeichen vorhanden. Zusätzlich wurde nach frischen Nekrosearealen geschaut.

In der **AST**-Gruppe zeigte sich in 6 von 7 Proben eine Nekrose. Davon waren 2 im Arlet Stadium I, 3 in Arlet Stadium III und in einem Schnitt zeigte sich eine reaktive Knochenneubildung (Stadium IV). Zusätzlich zeigten sich in 5 Schnitten frische Nekroseareale. In einem Schnitt war myxoid umgebautes Strumagewebe mit Nekrosearealen und lymphozytärer Begleitentzündung erkennbar.

In der **rA-**Gruppe waren in allen Schnitten (4 von 4) eine Nekrose sichtbar. 1 konnte dem Arlet Stadium I, 1 dem Stadium III mit Fibrose und die anderen beidem dem Stadium IV nach Arlet zugeordnet werden. In einer Probe zeigten sich zusätzlich ein frisches Nekroseareal mit enzündlichem Granulationsgewebe und Einblutungen. In einem anderem waren Knorpelinseln sichtbar mit zum Teil Zeichen der enchondralen Ossifikation.

Es zeigte sich in 2 von 4 Schnitten der **C2**-Gruppe eine Nekrose. Diese konnte einmal in das Stadium II mit Nekrose des Fettmarks und einmal in das Stadium III nach Arlet eingeordnet werden.

3 der Proben zeigten frische Nekroseareale.

In der **FKN-Misch**-Gruppe wurde in 5 der 6 Proben eine Nekrose erkannt. Diese wurde in 1 Schnitt dem Stadium I, in 3 Schnitten Stadium III und in 1 Schnitt dem Stadium IV nach Arlet zugeordnet.
In 3 Schnitten zeigten sich frische Nekrosareale.

Die **CA**-Gruppe zeigte in 4 Schnitten Nekroseanzeichen. 2 Nekrosen wurden in das Stadium I und 2 in das Stadium IV nach Arlet eingeteilt.
In 4 Proben waren frische Nekroseareale sichtbar.

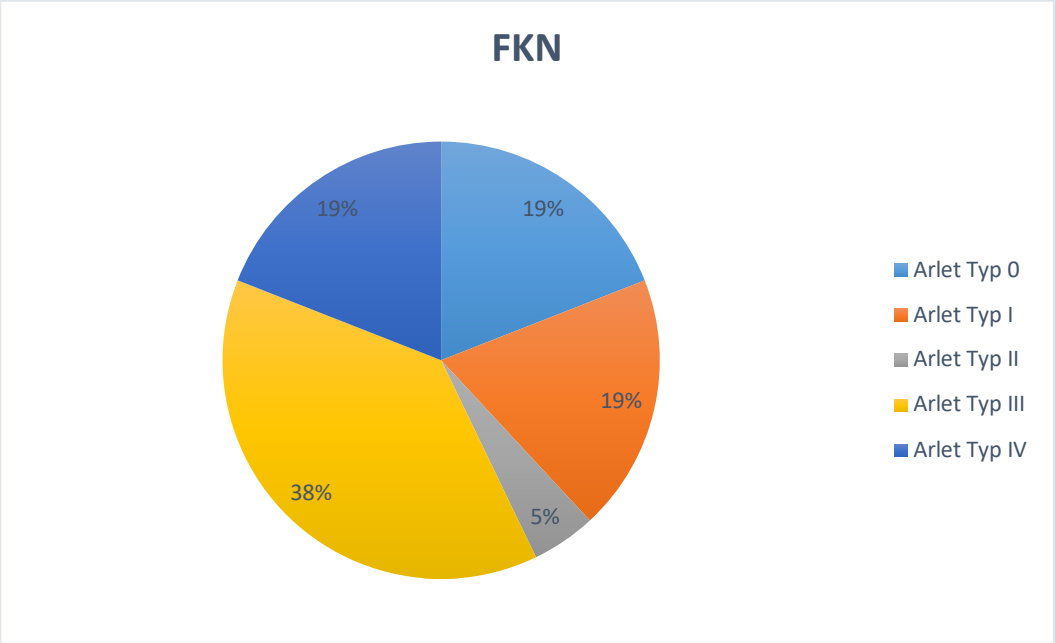


Abbildung 52: Verteilung der Nekrosestadien in der FKN-Gruppe, Arlet Typ 0 = keine Nekrose

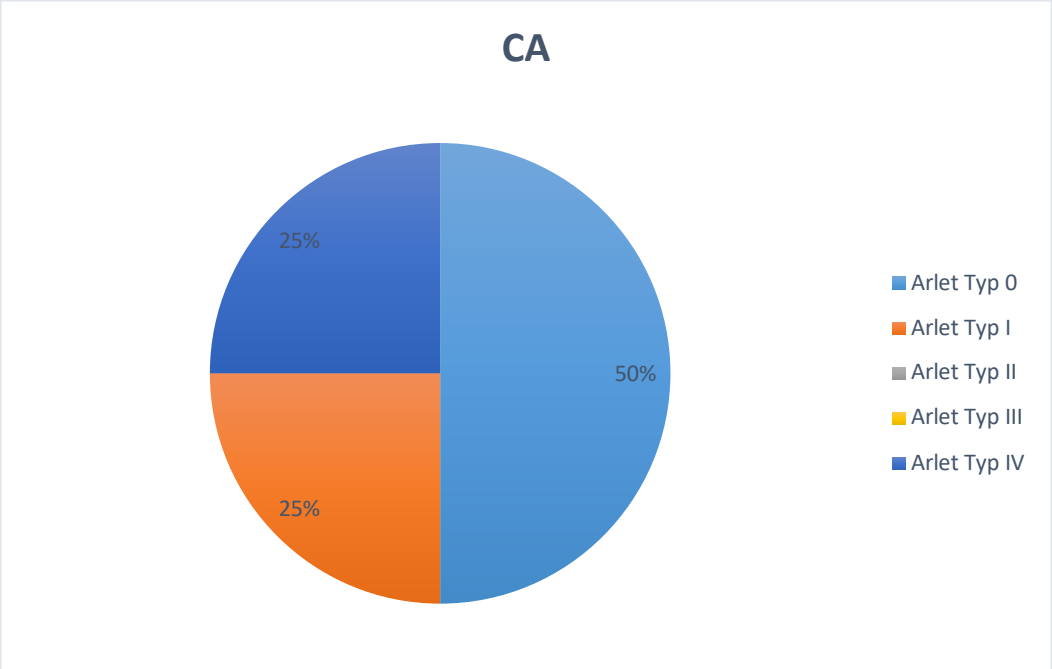


Abbildung 53: Verteilung der Nekrosestadien in der CA-Gruppe, Arlet Typ 0 = keine Nekrose

	Unter-gruppen		Proben	Arlet Typ					Frische Nekrose
				0	I	II	III	IV	
FKN	AST	Anzahl	7	1	2	0	3	1	5
		Anteil (%)	100	14,3	28,6	0	42,9	14,3	71,4
	rA	Anzahl	4	0	1	0	1	2	1
		Anteil (%)	100	0	25	0	25	50	25
	C2	Anzahl	4	2	0	1	1	0	3
		Anteil (%)	100	50	0	25	25	0	75
	Misch	Anzahl	6	1	1	0	3	1	3
		Anteil (%)	100	16,7	16,7	0	50	16,7	50
	Gesamt	Anzahl	21	4	4	1	8	4	12
		Anteil (%)	100	19	19	4,8	38,1	19	57,1
CA		Anzahl	8	4	2	0	0	2	4
		Anteil (%)	100	50	25	0	0	25	50

Tabelle 13: Histologische Einordnung der Proben nahe der chirurgischen Absetzungsfläche

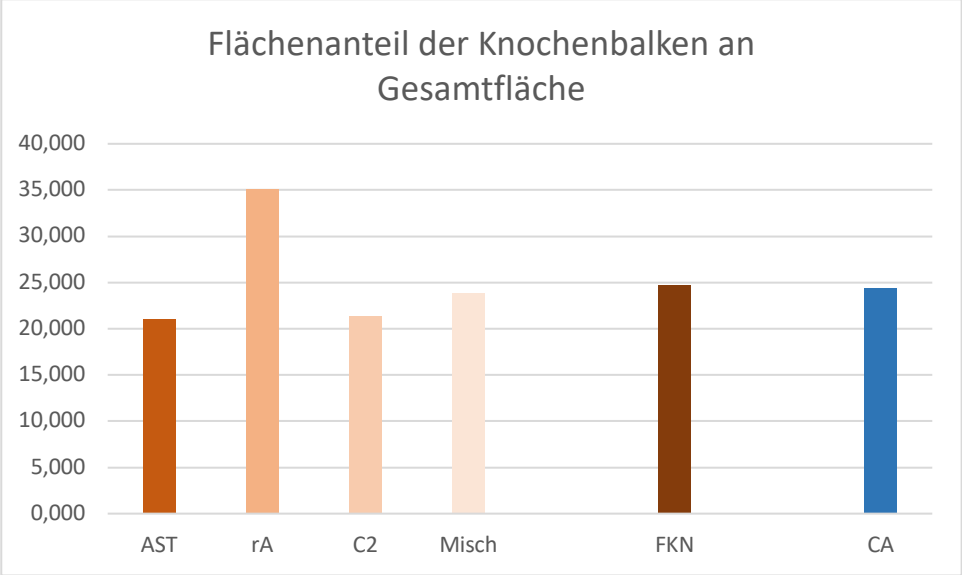


Abbildung 54: Flächenanteil der Knochenbalken an der Gesamtfläche in den verschiedenen Gruppen

Die Analyse der Dichte der Knochentrabekel mittels ImageJ-Berechnung des Flächenanteils der Knochentrabekel an der Gesamtfläche zeigte keine signifkanten Unterschiede zwischen der Gesamt-FKN-Gruppe und der CA-Gruppe.

Es zeigte sich ein signifkanter Unterschied zwischen der rA-Gruppe und der CA-Gruppe mit höheren Flächenanteilen in der rA-Gruppe mit einem Median von 35,08% im Gegensatz zu 24,43% in der CA-Gruppe.

Die C2-Gruppe und AST-Gruppe zeigten eine Tendenz zu einem niedrigeren Flächenanteil (niedrigere Knochendichte) als die CA-Gruppe mit im Median 21,36% und 21,08%.

	FKN					CA
	AST	rA	C2	Misch	Gesamt	
AFW	21,083	35,083	21,355	23,818	24,737	24,426

Tabelle 14: Mediane der AFW-Werte (Area Fraction-Werte=Flächenanteil) der Knochenbalken an der Gesamtfläche in den verschiedenen Gruppen

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob Zeichen der Lockerung wie „radiolucent lines“ und „Subsidence“, unterschiedlich häufig in der FKN-Gruppe und Coxarthrose-Gruppe, sowie in den unterschiedlichen Subgruppen der FKN-Patienten bezüglich der Risikofaktoren, auftreten. Außerdem sollte das Outcome mithilfe von verschiedenen Scores zwischen der Coxarthrose- und FKN-Gruppe betrachtet werden.

Die Femurkopfnekrose ist eine einschneidende und lebensverändernde Erkrankung vor allem von jungen Personen. Bei fortgeschrittenem Stadium kommt nur noch eine Implantation einer Hüfttotalendoprothese in Betracht. (109,124)
Die derzeitige Studienlage gibt noch keinen genauen Aufschluss darüber, ob sich die Standzeiten der Hüftprothesen in FKN- und CA-Patienten unterscheiden. Einige Autoren beschreiben keine Unterschiede (9,12,15,100,124,125,127–130) zumindest bei den kurzfristigen Resultaten, andere wiederum eine erhöhte Revisionsrate bei FKN-Patienten (1,14,108,131–133).
In dieser Studie wurden signifikante Unterschiede zwischen gematchten FKN-Patienten und CA-Patienten bezüglich des Auftretens einer „radiolucent line“ gefunden. Zum „**baseline“** Zeitpunkt (1 Woche postoperativ) wurden signifikant mehr „radiolucent lines“ in Coxarthrose- Patienten in den **femoralen** Zonen ROI-1 und -7 (siehe Tabelle 5 Seite 41, Abbildung 17 Seite 41, Abbildung 18 Seite 42), sowie den **acetabulären** Zonen ROI-1 bis ROI-3 (siehe Tabelle 6 Seite 42, Abbildung 19 Seite 43, Abbildung 20 Seite 43) gefunden. Diese „radiolucent lines“ waren signifikant breiter und ausgedehnter in den Röntgenbildern der Coxarthrose-Patienten als in den Hüftkopfnekrose-Patienten.

Die breiteren und ausgedehnter „radiolucent lines“ in der Gruppe der CA-Patienten könnten an einem vermehrt sklerotischen Knochen in Arthrose-Patienten liegen, zum einen subchondral, acetabulär aber auch endofemoral. Die DXA-Messungen in den femoralen Zonen ROI-1 und ROI-7, sowie den acetabulären Zonen ROI-2 und ROI-3 zeigten in den Studien von Craiovan et al. 2015 und 2016 signifikant geringere Knochendichtewerte in der Gruppe der FKN-Patienten verglichen mit denen der Coxarthrosepatienten. (149,150) Wir schlussfolgern daraus, dass durch die verminderte Knochendichte bei FKN-Patienten die Knochenhärte geringer ist und dadurch auch weniger breite und ausgedehntere „radiolucent lines“ in dieser Gruppe vorhanden sind.

Schlussfolgernd sollte das Fräsen und Aufraffeln des Implantatlagers an die Knochenqualität angepasst werden.

Nach Engh werden ausgeprägte „radiolucent lines“ (>50% Ausdehnung in einer Zone), auch „reactive lines“ und Lysesäume genannt, zu den major Kriterien für die nicht stattgefundene Osseointegration der Prothese gezählt. (151)
Katzer stellte fest, dass bei Lysesäumen, die innerhalb von 2 Jahren nach der Operation 2 mm überschreiten oder progredient sind, sich das Revisionsrisiko auf ca. 50 % erhöht (136).
Khalily und Whiteside fanden in ihrer Studie ein erhöhtes Auftreten von „radiolucent lines“ 2 Jahre postoperativ in der Revisionsgruppe als in der Gruppe, die keine Revision benötigte. Anders als in unserer Studie war eine Zuordnung zu einer bestimmten Genese (FKN oder CA) hier nicht spezifiziert. Genau wie in der vorliegenden Studie erfolgte eine Unterteilung des Femurs in die Zonen nach Gruen et al. (134) In ihrer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von „radiolucent lines“ zwischen der Revisionsgruppe und der Nicht-Revisionsgruppe in den femoralen Zonen ROI-1 und -7 (152).
Unsere vorliegende Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen wie Khalily und Whiteside, jedoch wurden im Gegensatz zu den bisherigen Studien erstmalig in unserer Analyse Coxarthrose- und Femurkopfnekrose-Patienten einander gegenübergestellt: In den radiologischen Ausmessungen der „radiolucent lines“ im Mittel nach 37,58 Monaten postoperativ („**endline“**) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Coxarthrose- und Femurkopfnekrosegruppe bezüglich der Breite und der Ausdehnung in den femoralen Zonen ROI-1 und ROI-7. (vgl. Abbildung 21 Seite 44, Tabelle 7 Seite 44, Abbildung 22 Seite 45) Die „radiolucent lines“ in der Coxarthrosegruppe waren breiter in der femoralen Zone ROI-1 und ROI-7, dies war für ROI-7 signifikant. Zudem waren die „radiolucent lines“ in der CA-Gruppe auch signifikant ausgedehnter in den Zonen ROI-1 und ROI-7 im Vergleich zu den „radiolucent lines“ in der FKN-Gruppe.
Die in unserer Studie gefundenen „radiolucent signs“ in der Auswertung 3 Jahre postoperativ hatten keinen Einfluss auf eine Revisionsbedürftigkeit.

Udomkiat et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass ein Neuerscheinen einer „radiolucent line“ nach 2 Jahren postoperativ oder eine Progression einer vorhanden „radiolucent line“ die am meisten prädiktiven Faktoren für eine Lockerung der Pfanne darstellen.

Zusätzlich spielen auch „radiolucent lines“ in allen drei acetabulären Zonen, sowie eine „radiolucent line“ >2mm eine Rolle auf eine Revisionsbedürftigkeit. (139) Eine Zuordnung zu unterschiedlichen Kollektiven wie FKN oder CA wie in unserer Studie wurde hier nicht getroffen.
In unserer Arbeit fanden sich signifikante Unterschiede im Verlauf der „radiolucent line“ zwischen den Coxarthrose- und Femurkopfnekrose-Patienten in der **femoralen** Zone ROI-1, sowie der **acetabulären** Zone ROI-3. Dies sind die Zonen mit dem grössten spongiösen Anteil. In Zone ROI-1 femoral zeigte sich in 33% der FKN-Patienten eine Verbreiterung der „radiolucent line“, wohingegen sich die „radiolucent line“ in nur 13,3 % der CA-Patienten verbreiterte (p=0,013). In den **acetabulären** Zonen verbreiterten sich die „radiolucent lines“ häufiger in FKN-Patienten als in CA-Patienten. Zusätzlich dehnten sich die „radiolucent lines“ auch häufiger in den Hüftkopfnekrose-Patienten aus (siehe Tabelle 8 Seite 46).

Eine Migration der Prothese („Subsidence“), die in Röntgenbildern mit mindestens 2 Jahren Unterschied gemessen wurde, gilt als major Kriterium für eine Protheseninstabilität und damit einhergehend einer erhöhten Lockerungswahrscheinlichkeit. Die Migration wurde als Veränderung der Distanz zwischen der lateralen Schulter der Prothese und dem höchsten Punkt des Trochanter majors über 2mm definiert. (136,151)
Die Daten in unserer Studie ergaben keinen signifikanten Unterschied in der „Subsidence“ zwischen der FKN- und CA-Gruppe (vgl. Abbildung 25 Seite 49).

Roche et al. zeigten in ihrer Studie (6,5 Jahre ±2,6 postoperativ), dass die alleinige Evaluation der „radiolucent lines“ in ihrer Ausdehnung und Lokalisation ausreichend für die Beurteilung der Osseointegration und der sekundären Stabilität der Prothese ist. (138) Somit ist die von uns gewählte Messmethode zur Überprüfung der Prothesenintegration geeignet.

In unserer Studie wurde den Patienten überwiegend hydroxylapatit beschichte Corail Schäfte (DePuy) eingebaut. Bei diesem Schaft kommt es zu einer meta-diaphysären Verankerung der Prothese in den umliegenden Knochen. Es kommt zu einer proximalen Verklemmung der Prothese in den Knochen und einer distalen Kraftübertragung. (153) Diese Art der Verklemmung erklärt auch unsere Ergebnisse: In den proximalen

femoralen Zonen ROI-1 und ROI-7 nach Gruen zeigten sich bei uns die meisten „radiolucent lines“ jeweils in der CA-Gruppe, sowie in der FKN-Gruppe.
Unsere Ergebnisse könnten bei anderen Verankerungsmöglichkeiten einer Schaftprothese variieren, z.B. bei Kurzschaftprothesen, die metaphysär verankert sind. (153) Hier könnten sich vermehrt „radiolucent lines“ in den femoralen Zonen ROI-3 bis ROI-6 zeigen. Eine Studie, die die „radiolucent lines“ in Abhängigkeit der verschiedenen Prothesenverankerungen untersucht, wäre sinnvoll.

Die **klinischen Outcomeparameter** der Patienten, die mithilfe verschiedener Scores beurteilt wurde, sind generell in den FKN-Patienten niedriger als in den Coxarthrosepatienten. Signifikante Unterschiede wurden im SF-36 und HHS gefunden, wobei die FKN-Patienten jeweils eine niedrigere Punktzahl 3 Jahre nach Hüft-TEP-Implantation erreichten.
Berg fand ein erhöhtes Risiko für Hüft TEP Revisionen nach FKN heraus (39). Es ist jedoch unklar, ob sich die FKN negativ auf die Standzeit einer Hüfttotalendoprothese auswirkt oder die teilweise kürzere Standzeit auf das junge Alter und damit auf eine gleichzeitig erhöhte Aktivität der Patienten zurückgeht. (133)
In einigen Studien wurde eine Ätiologie-Abhängigkeit der Überlebensraten der Hüftprothese bei Femurkopfnekrose nachgewiesen. Es fanden sich höhere Revisionsraten bei Sichelzellanämie, Nierentransplantation und Morbus Gaucher (12,15,100,108).
Andere Studien zeigten eine höhere Revisionsrate bei alkoholinduzierter und steroidinduzierter FKN. (4,109,126) Unsere Daten geben nach 3 Jahren noch keinen Aufschluss über erhöhte Revisionsraten, jedoch konnten vermehrte „radiolucent lines“ in Zusammenhang mit verschiedenen Ätiologien gefunden werden:
Die Osseointegration scheint in steroidinduzierten FKN-Patienten im Gegensatz zu den anderen Ätiologien beeinträchtigter zu sein: Es traten vermehrt „radiolucent lines“ zum direkt postoperativen Zeitpunkt (baseline) auf, was auf eine initiale verminderte Knochenqualtität hinweisen könnte. Auch das vermehrte Ausdehnen der „radiolucent lines“ in den Patienten mit Alkoholkonsum kann eine eingeschränkte Osseointegration ausdrücken.

In den makroskopischen Analysen der Hüftköpfe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwichen den einzelnen Femurkopfnekrose-Subgruppen. Auffällig war,

dass in allen C2-Proben Nekroseareale makroskopisch sichtbar waren (vgl. Tabelle 11, Seite 66). Dieses Phänomen konnte auch mikroskopisch mit einem höheren Nekrosestadium nach Arlet bestätigt werden: 3 Nekrosen konnten dem Arlet-Stadium IV und 1 Nekrose dem Arlet Stadium III zugeordnet werden.
Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen FKN-Subgruppen in der mikroskopischen Analyse (vgl. Tabelle 12, Seite 73). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch Delling (95) in seiner Arbeit. Er verglich die histologischen Befunde bei Femurkopfnekrose verschiedener Ursachen, verglich jedoch nicht die Zugehörigkeit zu den einzelnen Arlet-Stadien.

Unsere Bestimmung der Dichte der Knochentrabekel an der chirurgischen Absetzungsfläche des Femurkopfes mithilfe des Flächenanteils der Knochentrabekel an der Gesamtfläche des histologischen Schnittes zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gesamt-FKN-Gruppe und der CA-Gruppe. Beckmann et al. kamen in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen, in der sie mittels µCT die Beschaffenheit des Femurknochens an der Basis des Schenkelhalses von Osteonekrose- und Coxarthrose-Patienten verglichen. (154) Sie fanden keinen Unterschied in dem Knochenvolumen, der Anzahl und Dicke der Trabekel zwischen den Gruppen.
Tingart et al. hingegen fanden in ihrer Studie ein erhöhtes Knochenvolumen im proximalen Femurkanal von Patienten mit Femurkopfnekrose im Vergleich zu CA-Patienten. (155)

In dieser Studie wurden im Gegensatz zu der Studie von Beckmann et al., sowie Tingart et al. einzelne Subgruppen der FKN-Gruppe nach Ätiologie (C2, rA, AST, Misch) unterschieden.
Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Knochentrabekeldichte der rheumatoiden Arthritis-Gruppe im Vergleich zu den anderen Subgruppen der FKN-Gruppe und der CA-Gruppe.
In der Arbeit von Murariu et al. zeigt sich, dass rheumatoide Arthritis Patientin ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose und damit eine verminderte Knochendichte haben. (156) Der erhöhte Knochentrabekelanteil in dieser Studie könnte daraufhinweisen, dass die Patienten mit rheumatoider Arthritis prophylaktisch antiosteoporotische Medikamente eingenommen haben. Um dieses Ergebnis zu bestätigen, müsste eine prospektive Studie erfolgen mit zusätzlicher Evaluation der eingenommenen

Medikamente. Zusätzlich zeigte sich in der rA-Gruppe in der mikroskopischen Analyse der makroskopisch vital erscheinenden Areale ein vermehrter Anteil von Nekrosen im Arlet Stadium IV (50%) im Gegensatz zu den anderen Gruppen. Es zeigt sich eine bereits stattfindende reaktive Knochenneubildung. Dies könnte für einen vermehrten Knochenumbau und aufgrunddessen eine erhöhte Knochentrabekeldichte zur Folge haben. Zur Stützung dieser Ergebnisse sollte eine Studie erfolgen, in der die ganze chirurgische Absetzungsfläche, untersucht wird.
Der Flächenanteil der Knochentrabekel an der Gesamtfläche in der AST- und C2-Gruppe zeigte sich tendenziell niedriger als der Flächenanteil in der CA-Gruppe (vgl. Abbildung 57, Seite 78). Dies war jedoch nicht statistisch signifikant.

In der mikrokopischen Analyse der Proben nahe der chirurgischen Absetzungsfläche zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Nekrosearealen in der Femurkopfnekrose im Vergleich zu der Coxarthrose-Gruppe (81% zu 50%, vgl. Abbildung 55,56, Seite 75).

Vergleichend dazu zeigten Calder et al. in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen den FKN- und CA-Proben in dem Ausmaß des Ostoezytenuntergangs: Sie untersuchten die Anzahl in Knochenproben aus dem Trochanter major, Trochanter minor, dem Schenkelhals und dem Schaftbereich des Femurs. In der FKN-Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl leerer Osteozytenlakunen (157).

Kim et Kim analysierten ebenfalls die verschiedenen Nekrosestadien nach Arlet, sowie die Anzahl leerer Osteozytenlakunen in FKN-Patienten, jedoch ohne den Vergleich zu CA-Patienten (158). Sie nahmen 6 Proben jeweils eine aus dem Acetabulum, aus dem Femurkopf, dem Femurhals, aus dem Femurschaftbereich, dem Trochanter major und dem Trochanter minor. In ihrer Studie zeigte sich ein normaler Knochen in Patienten mit C2-Abusus und idiopatischer Femurkopfnekrose, sowie nekrotischer Knochen in 3 von 8 Patienten mit steroidinduzierter FKN.
Dieses Ergebnis konnte in unserer Analyse teilweise bestätigt werden: Die Proben der Patienten mit einer alkoholinduzierten FKN zeigten in 50% keine Anzeichen einer Nekrose. Dies ist im Vergleich zu den anderen Subgruppen der FKN-Patienten der höchste Anteil. In der AST-Gruppe zeigten sich in 6 von 7, in der rA-Gruppe 4 von 4 und in der Mischgruppe 5 von 6 Proben Nekrosearealen.

Unser Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass bei der Femurkopfnekrose nicht nur der Hüftkopf betroffen ist, sondern die Osteonekrose auch den angrenzenden Knochen miteinbezieht, sodass dies eine Ursache für die in einigen Studien nachgewiesenen niedrigeren Standzeiten der Hüfttotalendoprothesen in Patienten mit Femurkopfnekrose sein kann (1,14,108,131–133).

In dieser Studie fand sich ein signifikant vermehrtes Auftreten von „radiolucent lines" in Patienten mit steroidinduzierter FKN. Patienten mit aktueller Kortisoneinnahme hatten vermehrt „radiolucent lines" in der acetabulären Zone ROI-1 zum „baseline" Zeitpunkt. Bei Patienten mit einer positiven Kortisonanamnese wurden häufiger „radiolucent lines" 1 Woche postoperativ („baseline") in der femoralen Zone ROI-7 gefunden.
In den Patienten mit Alkoholkonsum vergrößerten sich die „radiolucent lines" signifikant häufiger zwischen den „baseline" – und „endline" - Röntgenbildern aus (vgl. Abbildung 34 Seite 56).

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben einen Hinweis darauf, dass die Osseointegration der Prothese nach 3 Jahren bei den Femurkopfnekrose-Patienten weniger ausgeprägt ist als bei den Coxarthrose-Patienten. Unsere Daten bestätigen dies über nachvollziehbare Verbreiterungen und Ausdehnungen der „radiolucent lines" über einen Zeitraum von 3 Jahren zwischen den „baseline"- und „endline"- Röntgenbildern.

Ein interessanter Nebenaspekt ist, dass es in den Coxarthrose-Patienten zu einem vermehrten Auftreten der „radiolucent line" unmittelbar postoperativ („baseline") kommt, im Vergleich zum FKN Kollektiv. Dies lässt sich teilweise mit den vermehrten Sklerosierungen und einer vermutlich härteren Knochenqualtität (höhere Knochendichte) erklären und andererseits durch das Bearbeiten durch die Raffeln bei der Hüft-TEP-Implantation.

Limitationen unserer Studie sind 1. die relativ geringe Fallzahl bedingt durch die Matching-Analyse. Dies ist jedoch einem vergleichbaren und akkuratem Matching geschuldet. Somit wurden aber im Gegenzug verschiedene mögliche Bias wie Alter, Geschlecht, BMI und Zeitraum nach der Hüft-TEP Implantation entfernt. Auch das gesamte nicht gemachte FKN-Kollektiv hat zwar eine relativ geringe Fallzahl. Jedoch

sind auch hier nur die Patienten eingeschlossen worden, die bei vorhandener FKN primär eine Hüft-TEP erhalten haben. Patienten, die zuvor einen gelenkerhaltenden Versuch medikamentös oder operativ erhalten hatten und anschließend eine Hüft TEP, wurden von vornherein ausgeschlossen, um keinen Bias zu produzieren.

Eine 2. Limitation stellt die einschränkende Genauigkeit unserer „Subsidence"-Messung dar. Genauere Messungen können durch die EBRA-Methode erzielt werden. Bei dieser Methode werden Standardröntgenbilder (a.p.) zuerst hinsichtlich ihrer Beckenrotation verglichen. Wenn diese einen gewissen Wert nicht übersteigt, kann die Migration (Veränderung der Distanz zwischen der lateralen Schulter der Prothese und dem höchsten Punkt des Trochanter majors) anhand dieser Röntgenbilder gemessen werden. (159) Dabei werden eine Spezifität von 100%, sowie eine Sensitivität von 78% für eine Subsidence über 1mm erreicht. (160,161) Der Goldstandard für die Vermessung der Prothesenintegration ist die RSA (Röntgen-Stereometrie-Analyse): Es werden mit der Hüft-TEP Titankügelchen in den Patienten eingebaut, die auf dem Röntgenbild sichtbar sind. Durch Verlaufskontrollen können so Migrationen der Prothesen mit einer Genauigkeit von bis zu 0,01 mm gemessen werden. (159,162) .

Wir haben unsere Röntgenbilder vergleichbar gemacht, indem wir zusätzlich zu den Migrationsmessungen jeweils die Schaftlänge der Prothese bestimmt und für beide Bilder referenziert und erst dann die „Subsidence" gemessen und miteinander verglichen haben. Damit haben wir eine Deckungsgleicheit geschaffen, mit der auch Fehlmessungen bedingt durch Rotationen ausgeschlossen wurden. Am Ende wurde ein möglicher Rotationsfehler durch eine Verrechnung der Subsidence mit der Schaftlängendifferenz ausgebessert. Allerdings konnte das Programm mit denen die Vermessungen durchgeführt wurden nur bis auf 1mm genau messen. Dadurch ist die Genauigkeit mit der EBRA Methode vergleichbar.

3. Eine weitere Limitation dieser Studie ist der verhältnismäßige kurze Beobachtungszeitraum von im Schnitt 37,58 Monaten postoperativ. Eine weitere Verlaufskontrolle nach ca. 10 Jahren postoperativ könnte die Ergebnisse bestätigen, sowie erhärten, insbesondere vor dem Hintergrund der Frage ob nicht nur „radiolucent lines" sondern auch revisionsbedürftige Lockerungen entstehen. In diesem Zeitraum könnte es auch zu Lockerungen kommen.

4. Eine prospektive Studie würde bei unserem Studiendesign den Goldstandard darstellen, jedoch sind die besten bisher verfügbaren Daten lediglich retrospektiv. Für

die Zukunft wäre ein prospektives Studiendesign zur Überprüfung dieser Daten sinnvoll.
Zur Überprüfung unserer histologischen Ergebnisse nahe der chirurgischen Absetzungsfläche, wäre eine weitere prospektive Studie sinnvoll, in der die gesamte Absetzungsfläche der einzelnen Proben untersucht wird. Dadurch könnten die Ergebnisse eindeutiger ausfallen, da in unserer Studie nur eine Probe aus der Absetzungsfläche untersucht wurde, die makroskopisch vital erschien.

6. Zusammenfassung

1. Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob Zeichen der Lockerung der Hüftprothese wie „radiolucent lines“ und „Subsidence“, unterschiedlich häufig in der FKN-Gruppe und Coxarthrose-Gruppe, sowie in den unterschiedlichen Subgruppen der FKN-Patienten bezüglich der Risikofaktoren, auftreten. Außerdem sollte das Outcome mithilfe von verschiedenen Scores zwischen der Coxarthrose- und FKN-Gruppe betrachtet werden.
In dem 2. Abschnitt dieser Studie wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Histologie bei verschiedenartiger Femurkopfnekrose-Genese gab. Wir untersuchten die unterschiedlichen Genesen: rheumatoide Arthritis, allogene Stammzelltransplantation, C2-Abusus und Mischformen und verglichen sie mit der Coxarthrose. Zusätzlich stellte sich die Frage, ob vorliegende histologischen Unterschiede sich auf die Haltbarkeit der Prothesen bei verschiedener Nekrose-Genese auswirken.

In dieser Studie wurden signifikante Unterschiede zwischen gematchten FKN-Patienten und CA-Patienten bezüglich des Auftretens einer „radiolucent line“ gefunden. Zum „**baseline“** Zeitpunkt (1 Woche postoperativ) wurden signifikant mehr „radiolucent lines“ in Coxarthrose-Patienten in den **femoralen** Zonen ROI-1 und -7, sowie den **acetabulären** Zonen ROI-1 bis ROI-3 gefunden. Diese „radiolucent lines“ waren signifikant breiter und ausgedehnter in den Röntgenbildern der Coxarthrose-Patienten als in den Hüftkopfnekrose-Patienten. Dies könnte an einem vermehrt sklerotischen Knochen in Arthrose-Patienten liegen, zum einen subchondral, acetabulär aber auch endofemoral.

In unserer Arbeit fanden sich signifikante Unterschiede im Verlauf der „radiolucent line“ zwischen den Coxarthrose- und Femurkopfnekrose-Patienten in der **femoralen** Zone ROI-1, sowie der **acetabulären** Zone ROI-3. Es fand eine vermehrte Verbreiterung über die im Schnitt 37,58 Monate in der FKN-Gruppe statt in den Zonen mit dem größten spongiösen Anteil. Die Haltbarkeit der Prothese wird dadurch jedoch in dem betrachteten Zeitraum im Durchschnitt nach circa 3 Jahren nicht beeinträchtigt: Es kam zu keiner Lockerung.

Die Daten in unserer Studie ergaben keinen signifikanten Unterschied in der „Subsidence“ zwischen der FKN- und CA-Gruppe, damit eignet sich der in dieser Studie vorwiegend verwendete Corail Schaft sehr gut auch bei Patienten, die einen kompromitierten Knochen im proximalen Femur, wie bei der Femurkopfnekrose haben. In unserer Studie wurde den Patienten überwiegend hydroxylapatit beschichte Corail Schäfte (DePuy) eingebaut. Bei diesem Schaft kommt es zu einer proximalen Verklemmung der Prothese in den Knochen und einer distalen Kraftübertragung. (153) Diese Art der Verklemmung erklärt unsere Ergebnisse: In den proximalen femoralen Zonen ROI-1 und ROI-7 nach Gruen zeigten sich bei uns die meisten „radiolucent lines“ jeweils in der CA-Gruppe, sowie in der FKN-Gruppe.

Die **klinischen Outcomeparameter** der Patienten, die mithilfe verschiedener Scores beurteilt wurde, sind generell in den FKN-Patienten niedriger als in den Coxarthrosepatienten. Signifikante Unterschiede wurden im SF-36 und HHS gefunden: Vor allem im Hinblick auf die physische Funktion, die soziale Funktion, die Beschwerden und den Allgemeinzustand. Die 3 Jahre postoperativ erhobenen Scores (vor allem die Beschwerden und die physische Funktionseinschränkung) könnten wie die vermehrt auftretenden „radiolucent lines“ einen Hinweis auf eine beginnende Lockerung in der Gruppe der Femurkopfnekrose-Patienten geben.

In den makroskopischen Analysen der Hüftköpfe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Femurkopfnekrose-Subgruppen.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen FKN-Subgruppen in der mikroskopischen Analyse. Wir schlussfolgern daraus, dass die Genese keine weiteren Unterschiede in der Knochenqualität ergibt. Dadurch ergibt sich kein Hinweis für die teils unterschieldiche Haltbarkeit der Prothese.

Unsere Bestimmung der Dichte der Knochentrabekel an der chirurgischen Absetzungsfläche des Femurkopfes mithilfe des Flächenanteils der Knochentrabekel an

der Gesamtfläche des histologischen Schnittes zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gesamt-FKN-Gruppe und der CA-Gruppe. Somit scheint die Dichte der Knochentrabekel nicht verantwortlich für die verminderte Osseointegration bei der Femurkopfnekrose zu sein, sondern eher die Qualität des Knochens.
In der mikrokopischen Analyse der Proben nahe der chirurgischen Absetzungsfläche zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Nekrosearealen in der Femurkopfnekrose im Vergleich zu der Coxarthrose-Gruppe (81% zu 50%).
Unser Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass bei der Femurkopfnekrose nicht nur der Hüftkopf betroffen ist, sondern die Osteonekrose auch den angrenzenden Knochen miteinbezieht, sodass dies eine Ursache für die in einigen Studien nachgewiesenen niedrigeren Standzeiten der Hüfttotalendoprothesen in Patienten mit Femurkopfnekrose sein kann (1,14,108,131–133).

Schlussfolgernd aus den vermehrt auftretenden Lysesäumen 1 Woche postoperativ in den Coxarthrose-Patienten sollte zukünftig das Fräsen und Aufraffeln des Implantatlagers an die Knochenqualität angepasst werden. Dies könnte die Osseointegration der Prothese möglicherweise verbessern.
Die Arbeit gibt einen Hinweis darauf, dass die Femurkopfnekrose kein lokal begrenztes Krankheitgeschehen ist, sondern auch den angrenzenden Knochen beeinflusst und somit die Osseointegration der eingebrachten Prothese.

7. Anhang

7.1 Makroskopische Bilder



Abbildung 58: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).

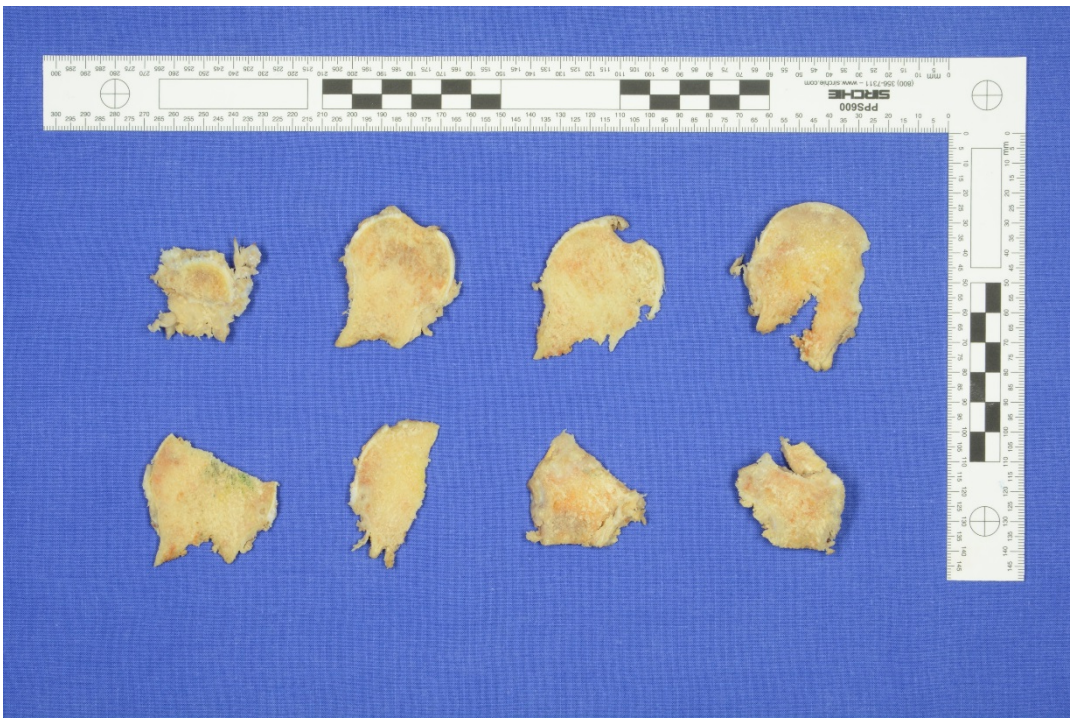


Abbildung 59: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).



Abbildung 55: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).



Abbildung 56: Markoskopische Darstellung des in Scheiben geschnittenen Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).

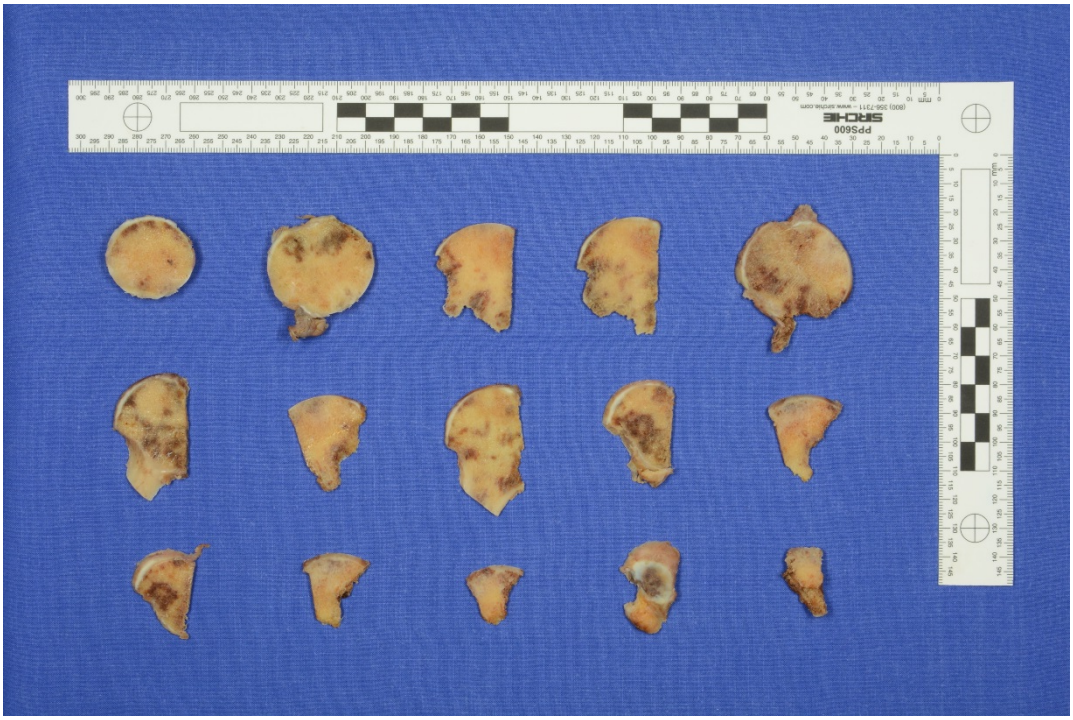


Abbildung 62: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).



Abbildung 63: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).



Abbildung 57: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).



Abbildung 58: Markoskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer allogenen Stammzelltransplantation (AST).



Abbildung 59: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer rheumatoiden Arthritis (rA).

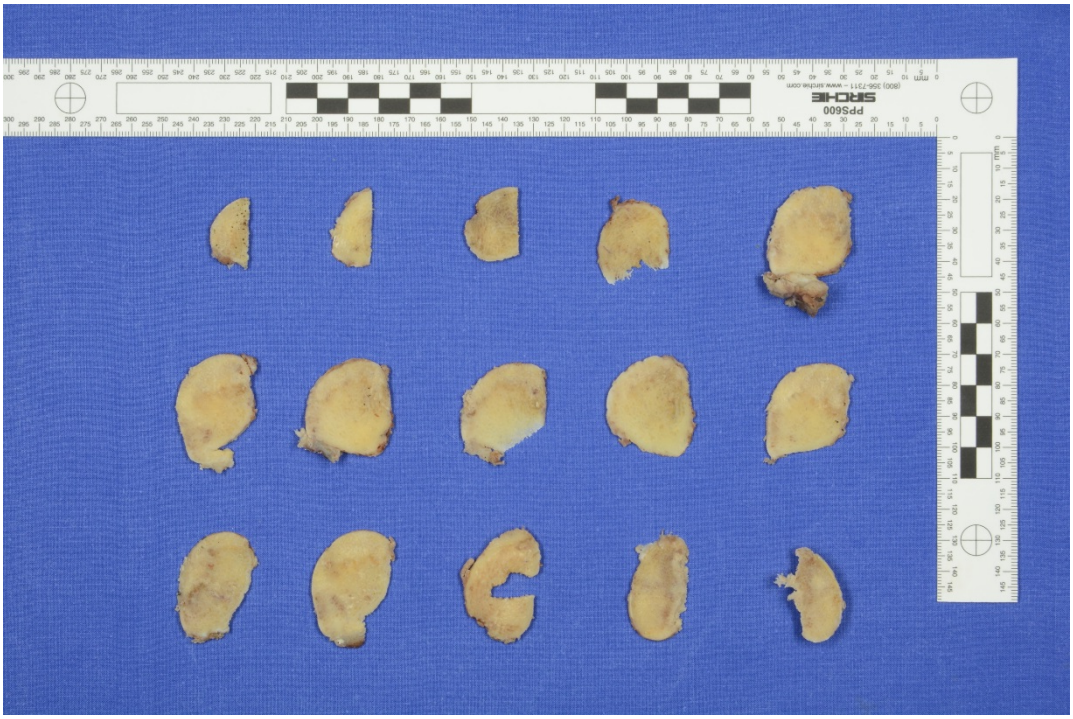


Abbildung 60: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer rheumatoiden Arthritis (rA).



Abbildung 61: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit einer Femurkopfnekrose aufgrund einer rheumatoiden Arthritis (rA).



Abbildung 62: Makroskopische Darstellung des Femurkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund eines C2-Abusus (C2).



Abbildung 70: Makroskopische Darstellung des Femurkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund eines C2-Abusus (C2).

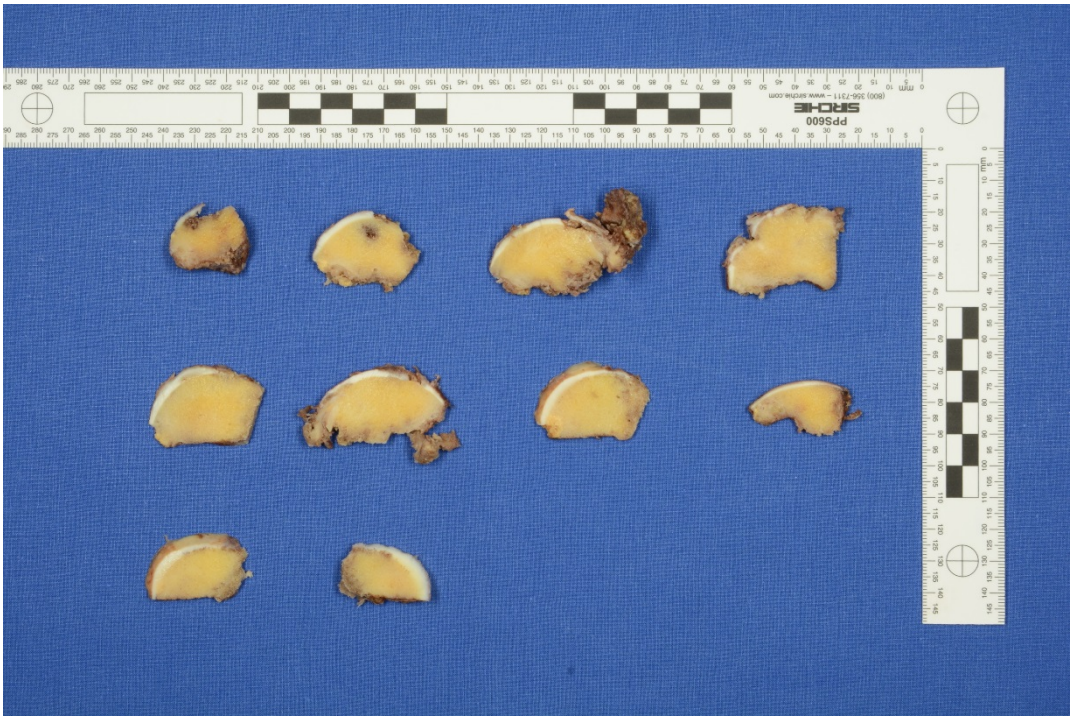


Abbildung 71: Makroskopische Darstellung des Femurkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund eines C2-Abusus (C2).

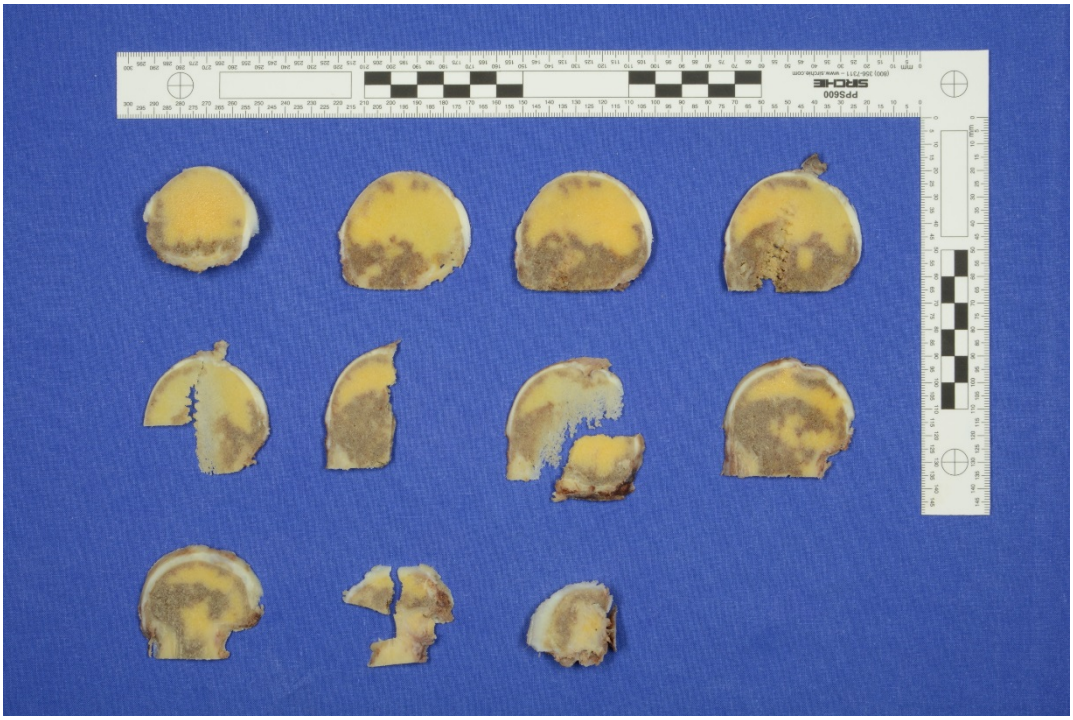


Abbildung 63: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).



Abbildung 64: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).



Abbildung 65: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).

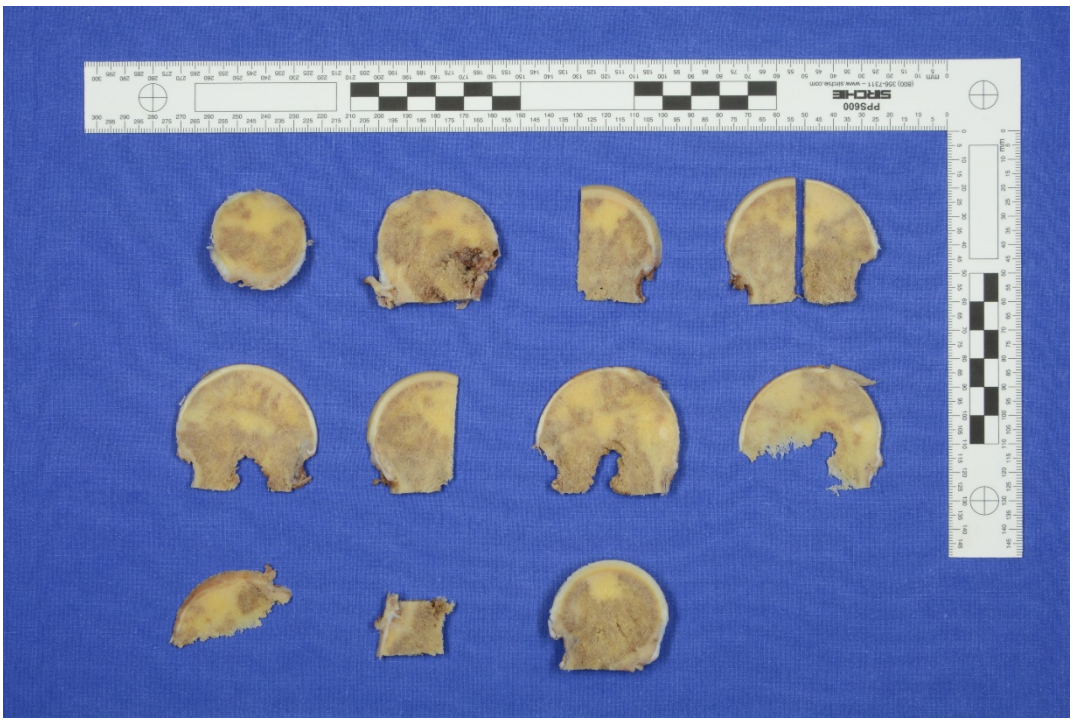


Abbildung 66: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).

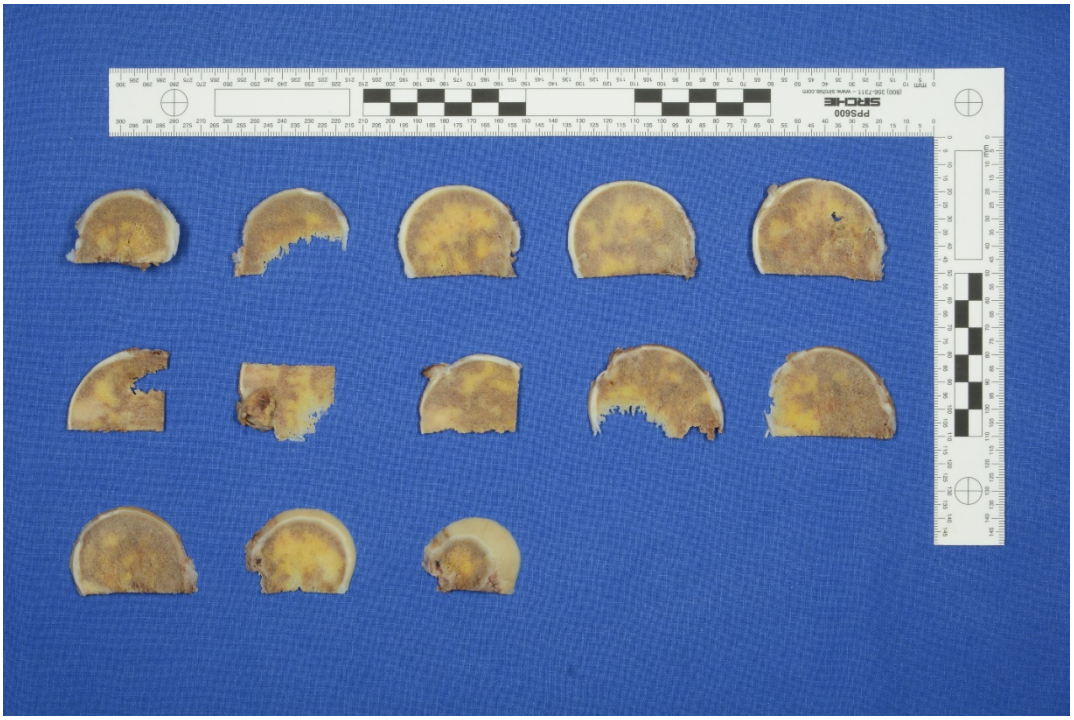


Abbildung 67: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).



Abbildung 68: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).



Abbildung 69: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes eines Patienten mit Coxarthrose (CA).



Abbildung 70: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund einer Kortisontherapie (Misch).

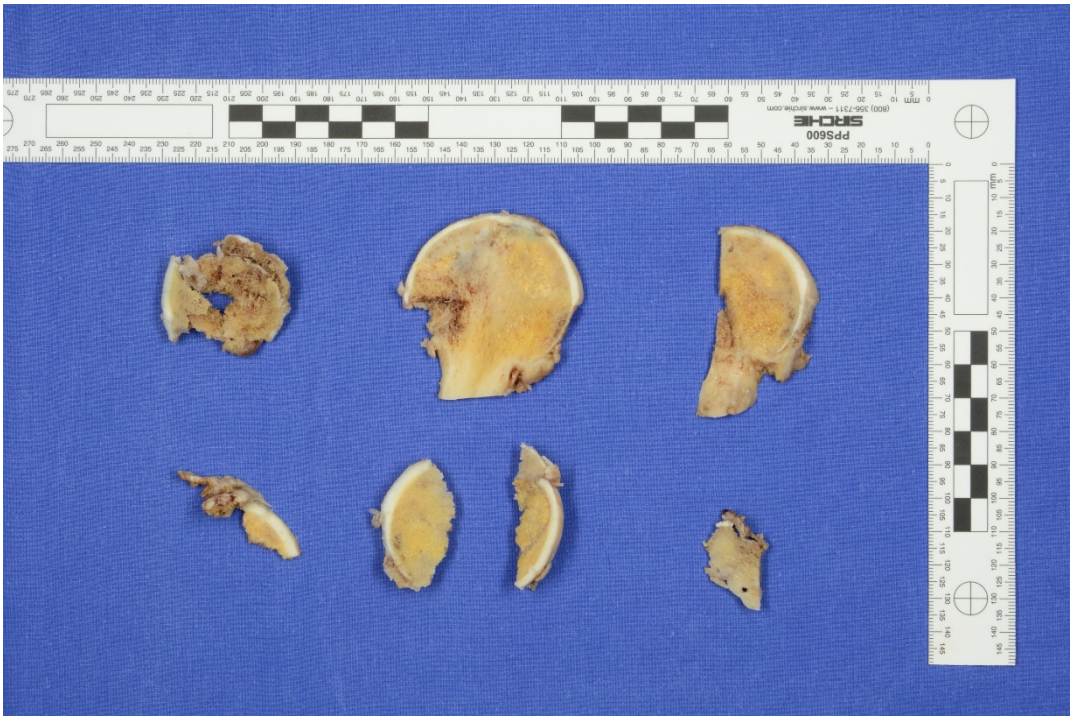


Abbildung 71: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund unklarer Genese (Misch).



Abbildung 72: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund einer Kortisontherapie bei Lupus (Misch),

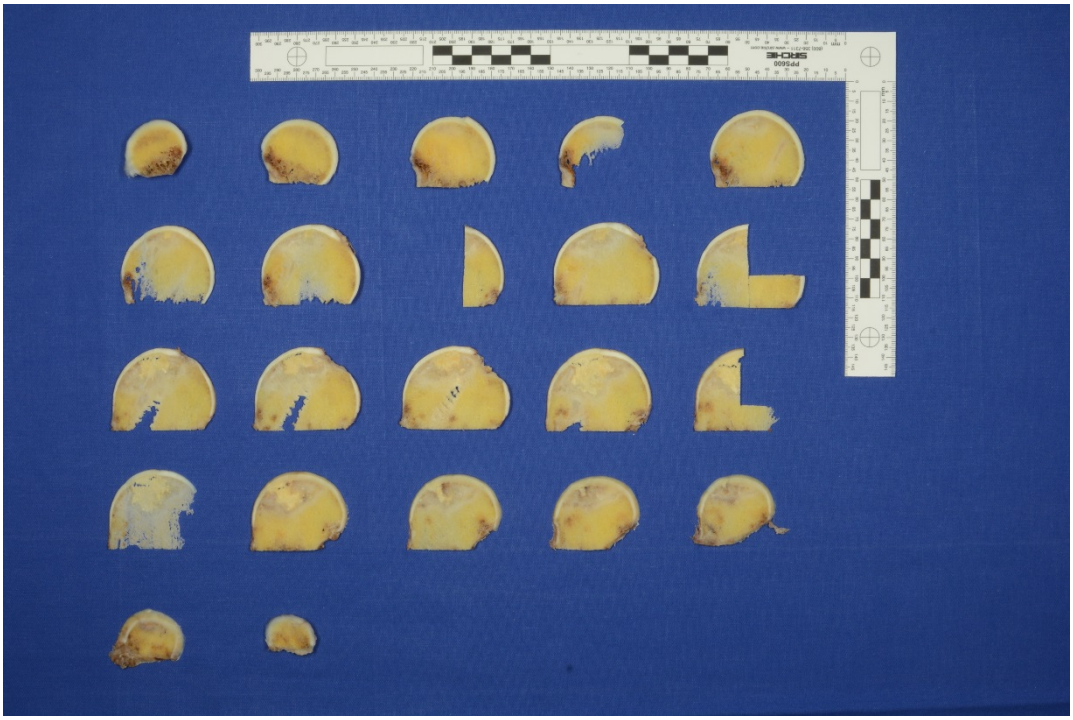


Abbildung 73: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund einer Kortison- und Chemotherapie (Misch).

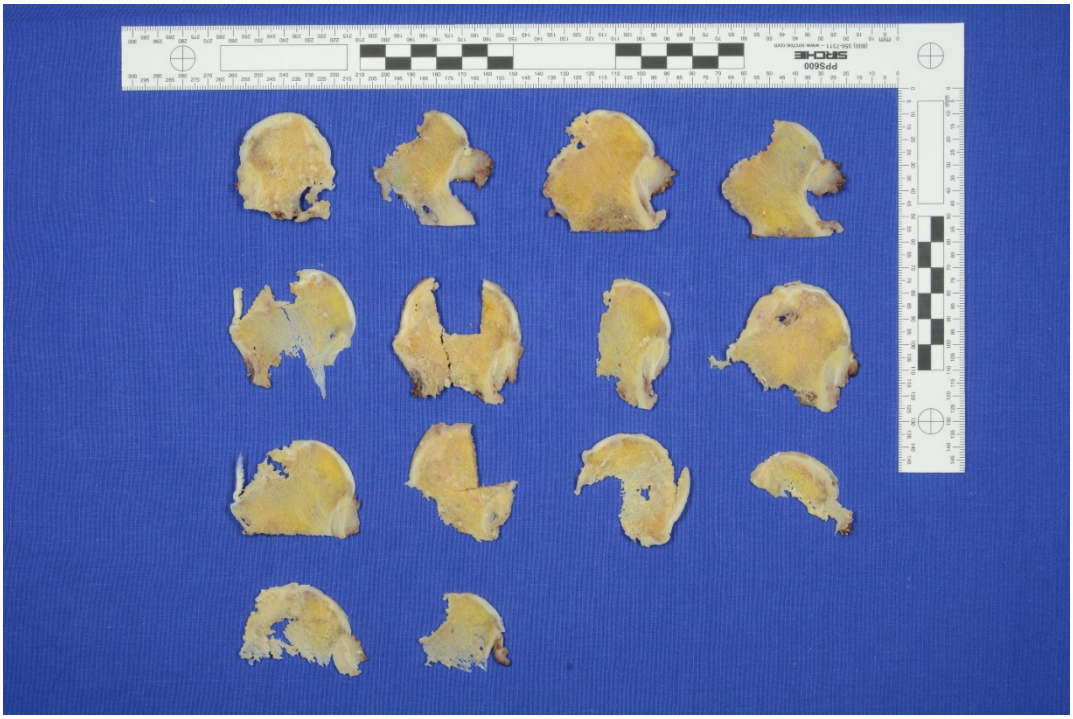


Abbildung 74: Makroskopische Darstellung eines Hüftkopfes von einem Patienten mit Femurkopfnekrose aufgrund einer unklaren Genese (Misch).

7.2 Histologische Bilder der Nekroseareale

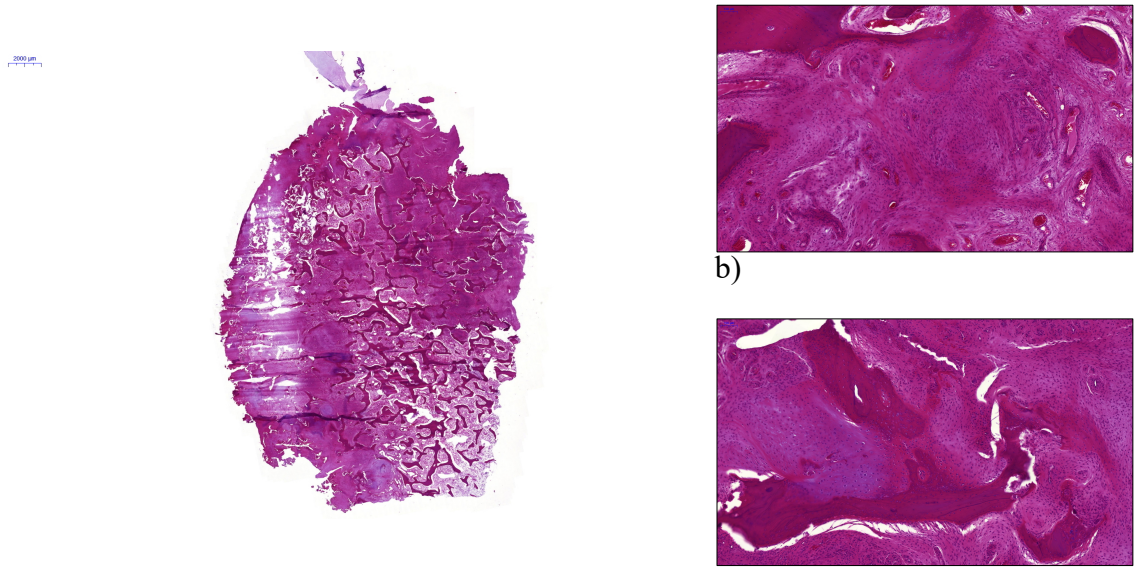


Abbildung 75: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung)

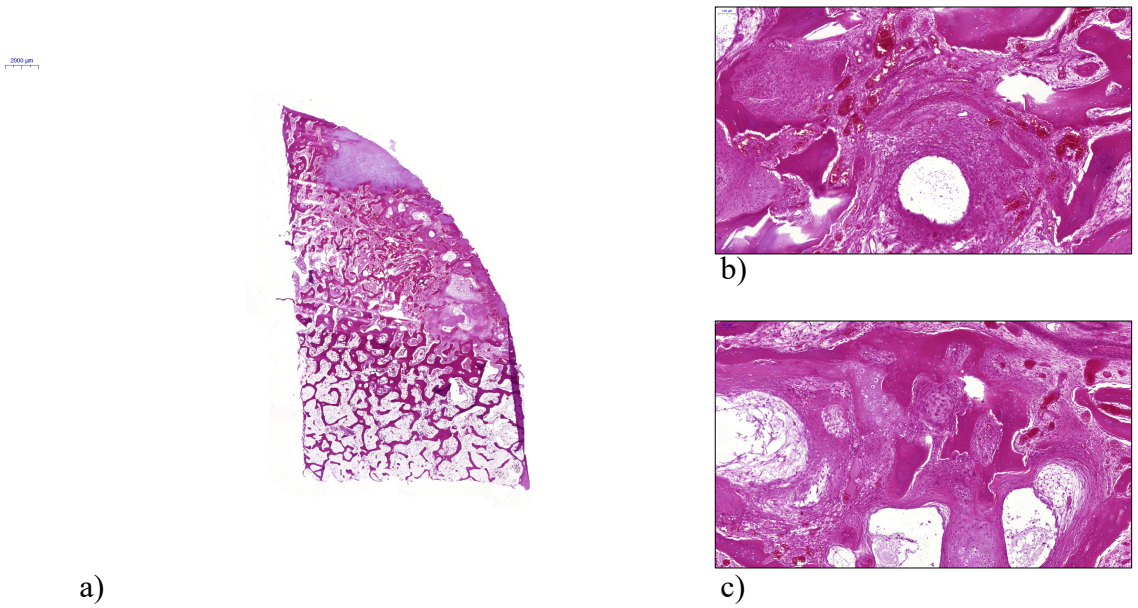


Abbildung 76: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung)

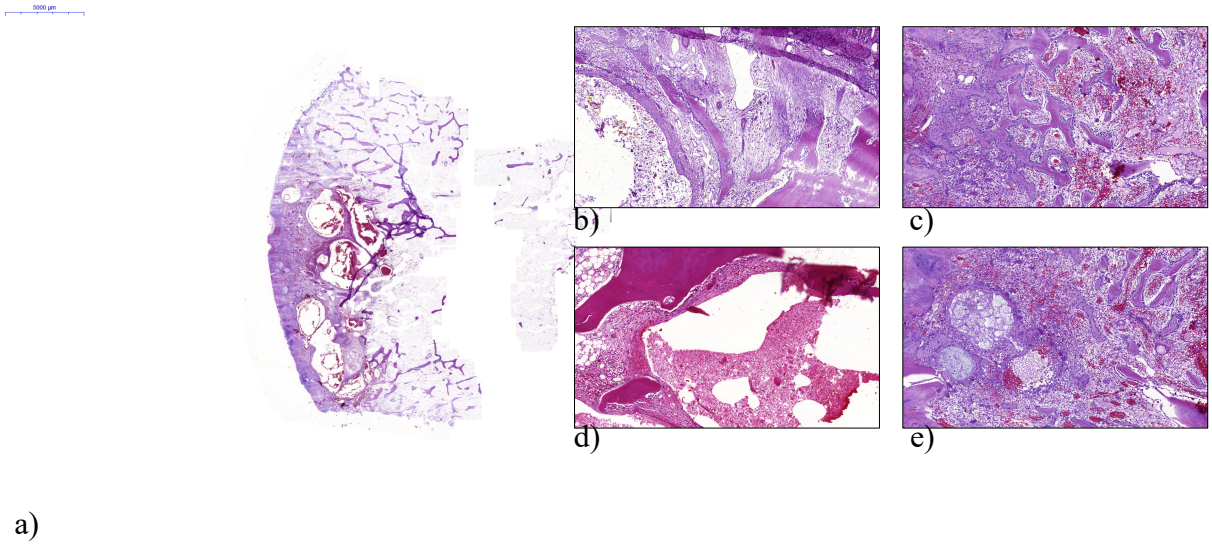


Abbildung 86: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d,e) frische Nekrose (10x Vegrößerung)

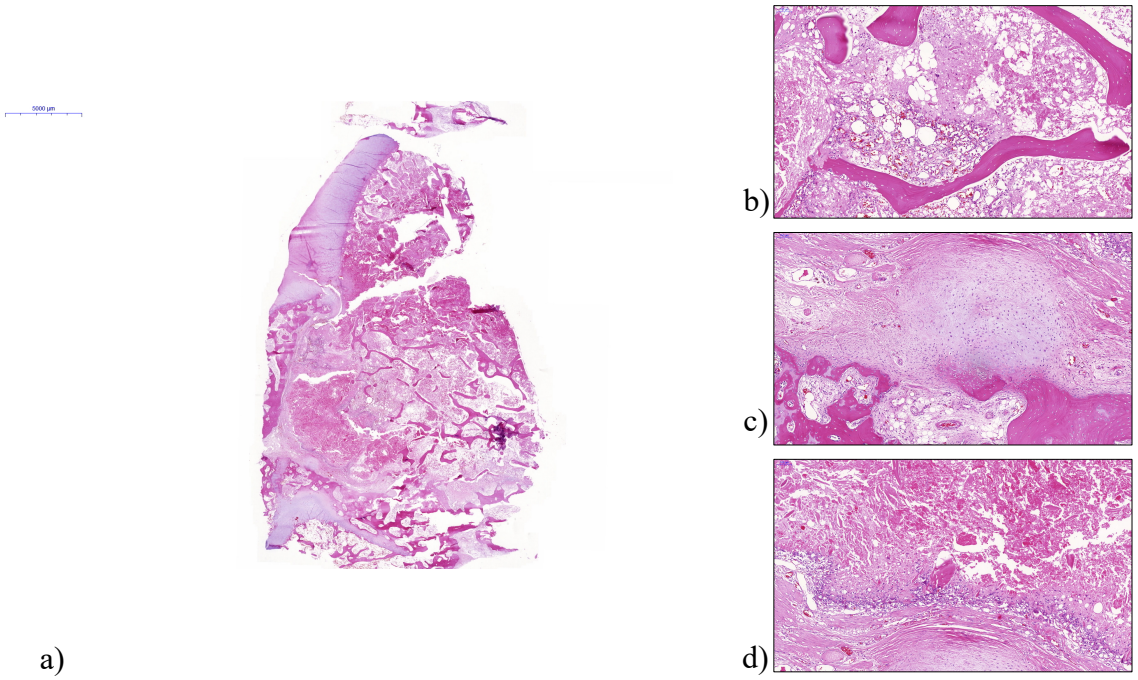


Abbildung 87: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Granulationsgewebe (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vegrößerung),

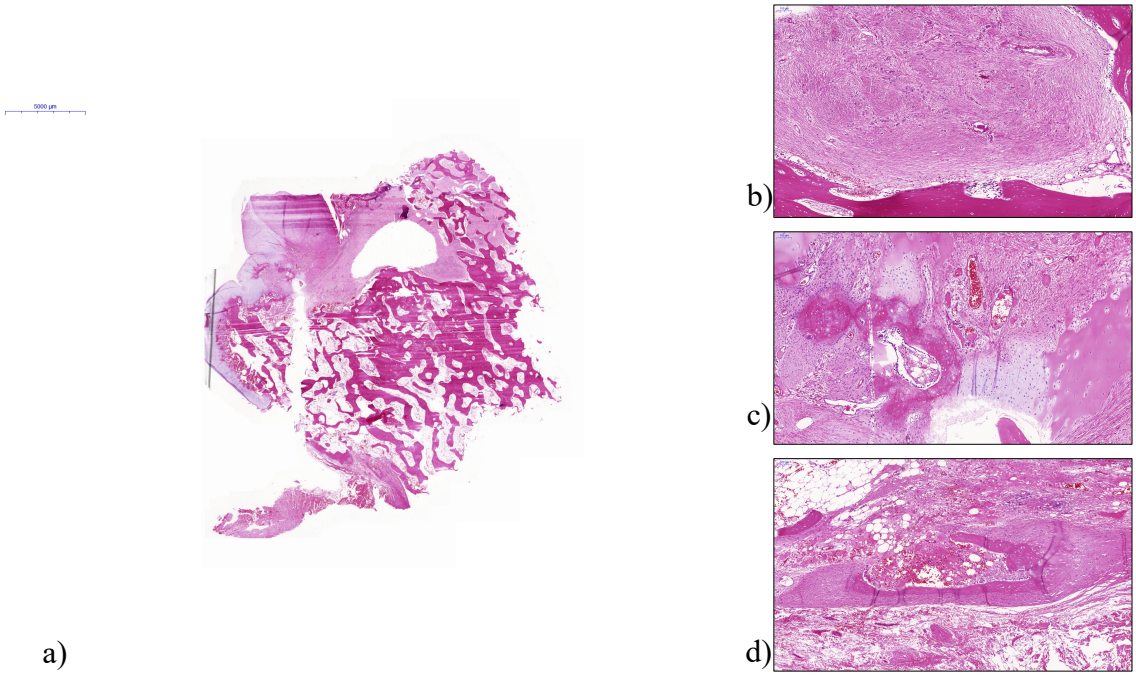


Abbildung 88: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer AST; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose(10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vegrößerung),

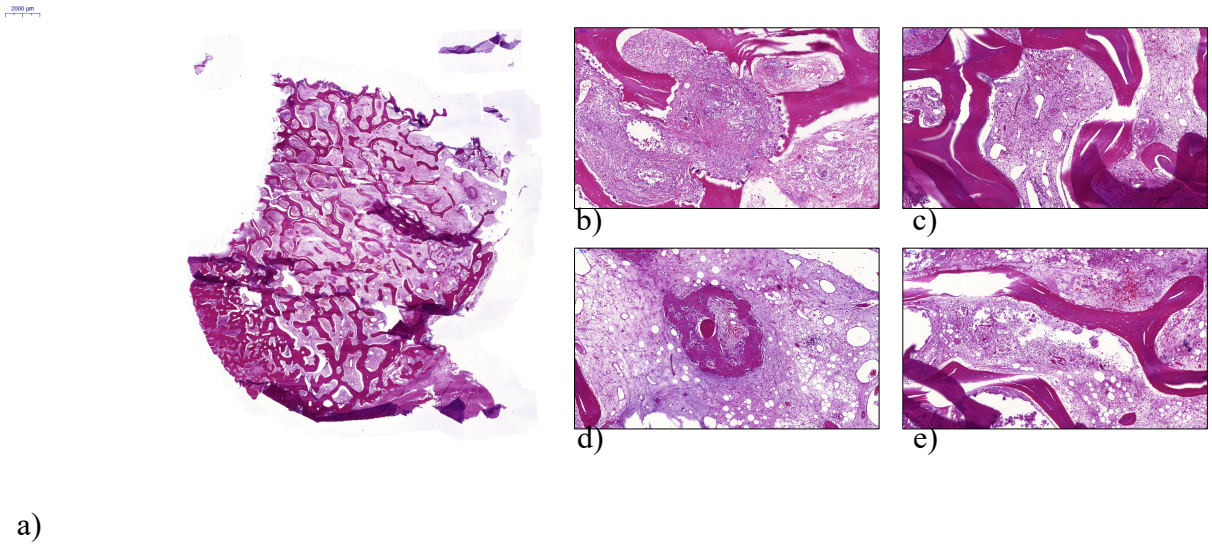


Abbildung 89: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer rA; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b,c) Fibrose (10x Vergrößerung), d) Osteogenese (10x Vergrößerung), e) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

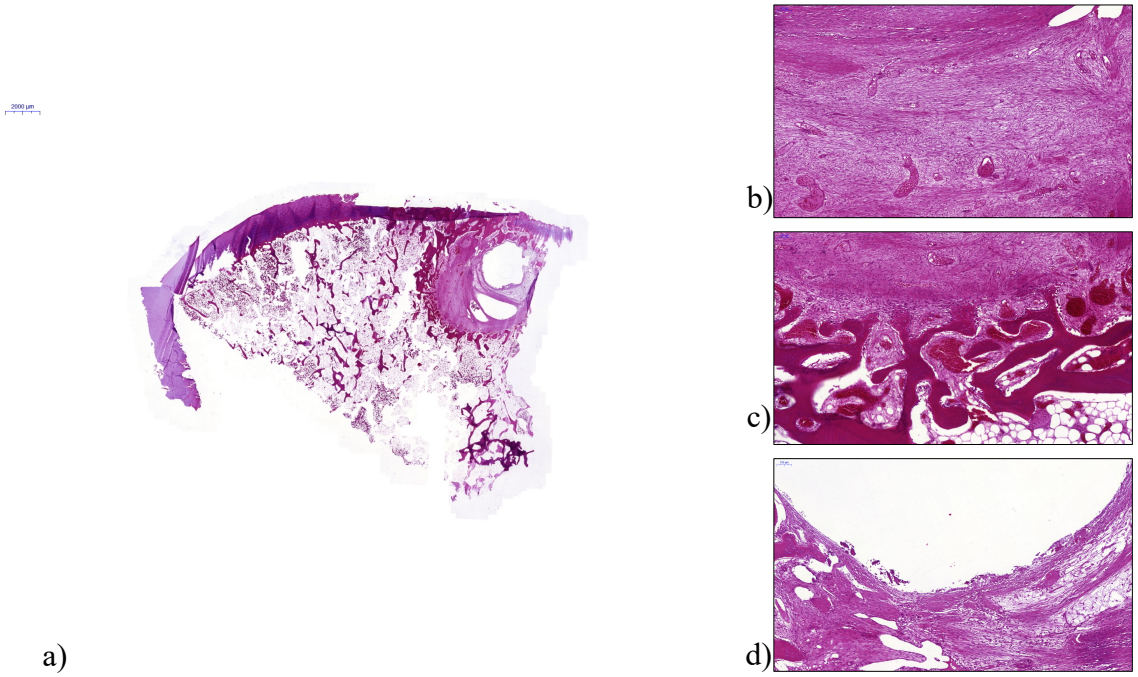


Abbildung 90: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer rA; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) Knochenzyste (10x Vergrößerung)

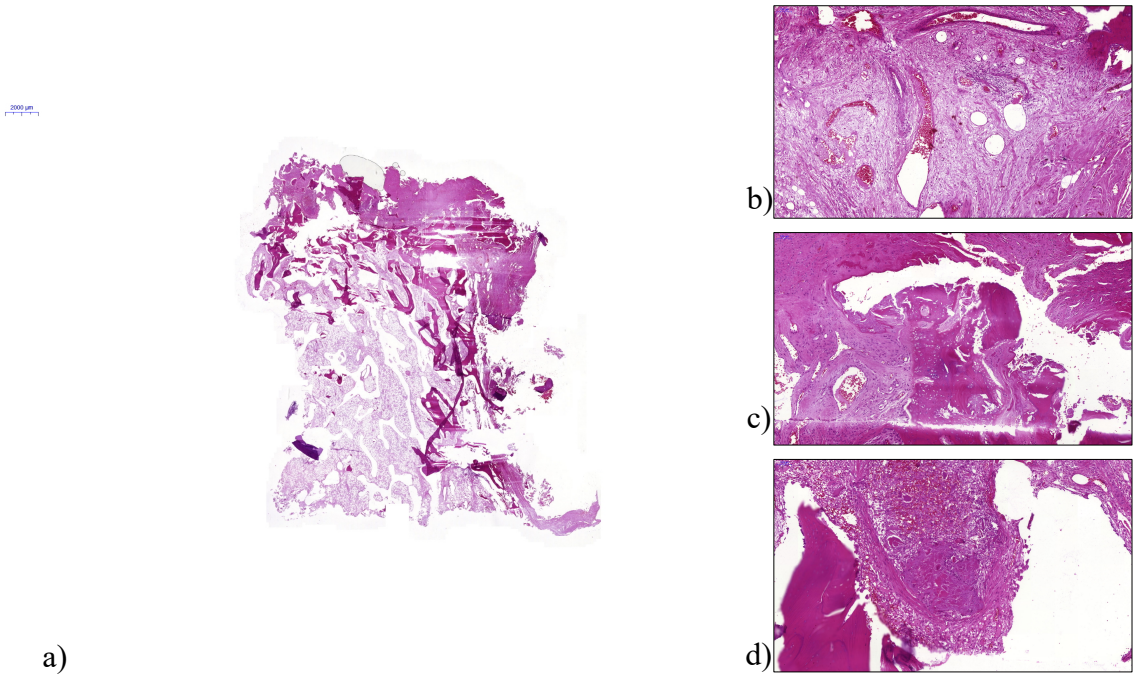


Abbildung 91: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer rA; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose & Granulationsgewebe (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

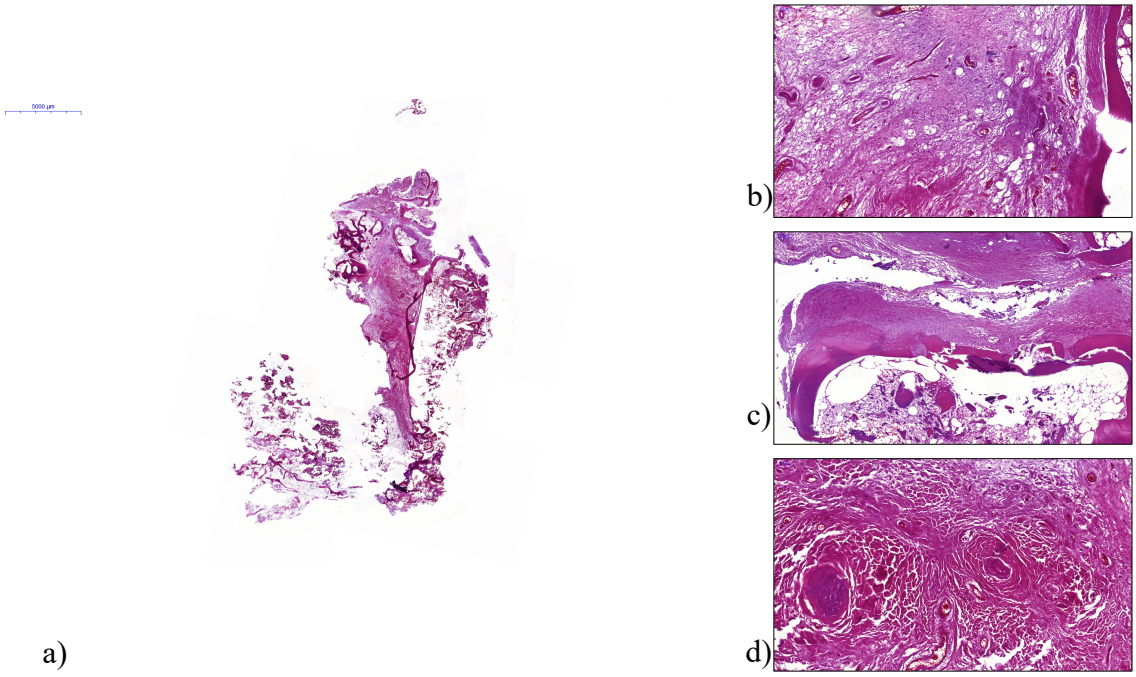


Abbildung 92: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund eines C2-Abusus; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

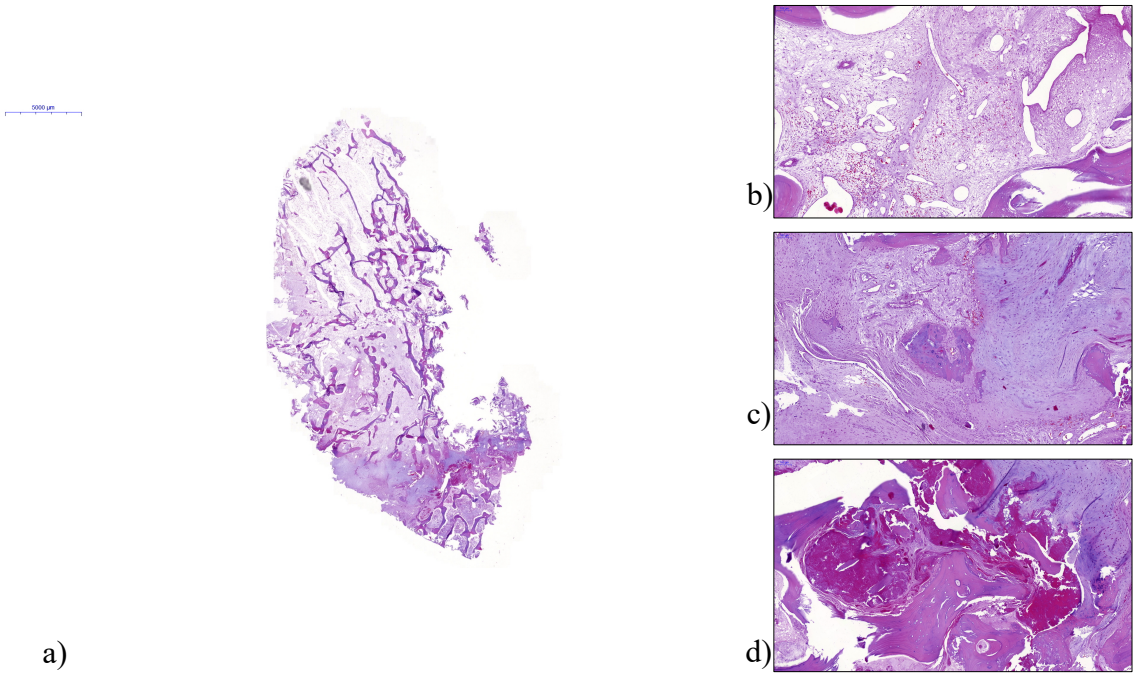


Abbildung 93: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund eines C2-Abusus; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

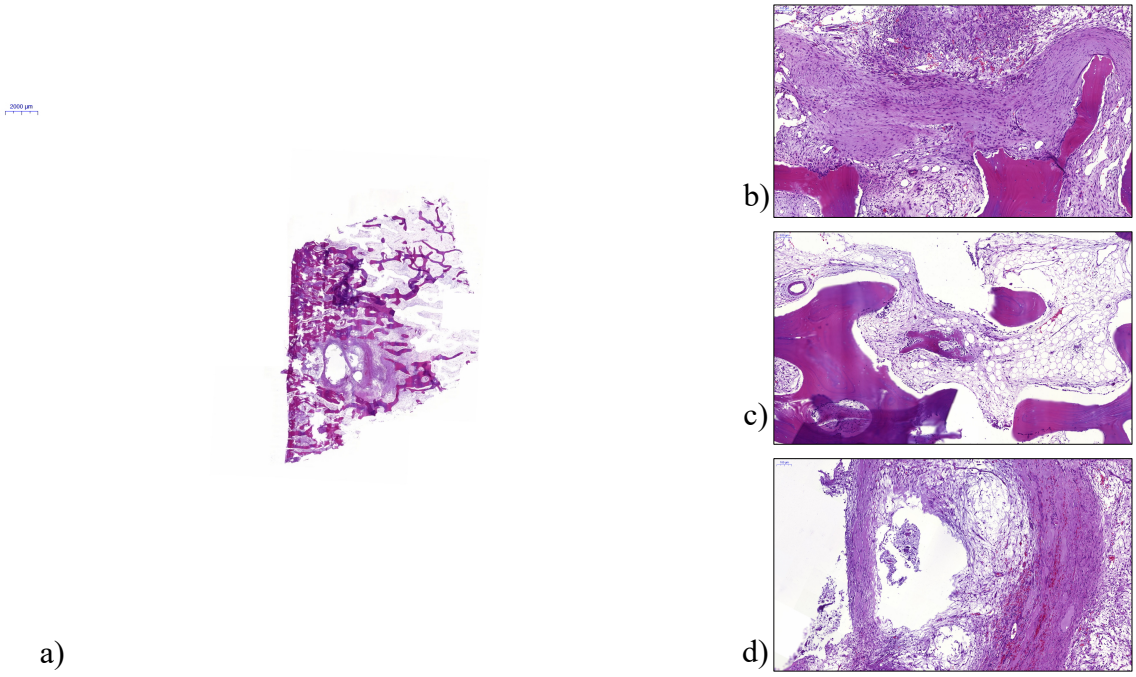


Abbildung 94: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) Frische Nekrose (10x Vergrößerung)

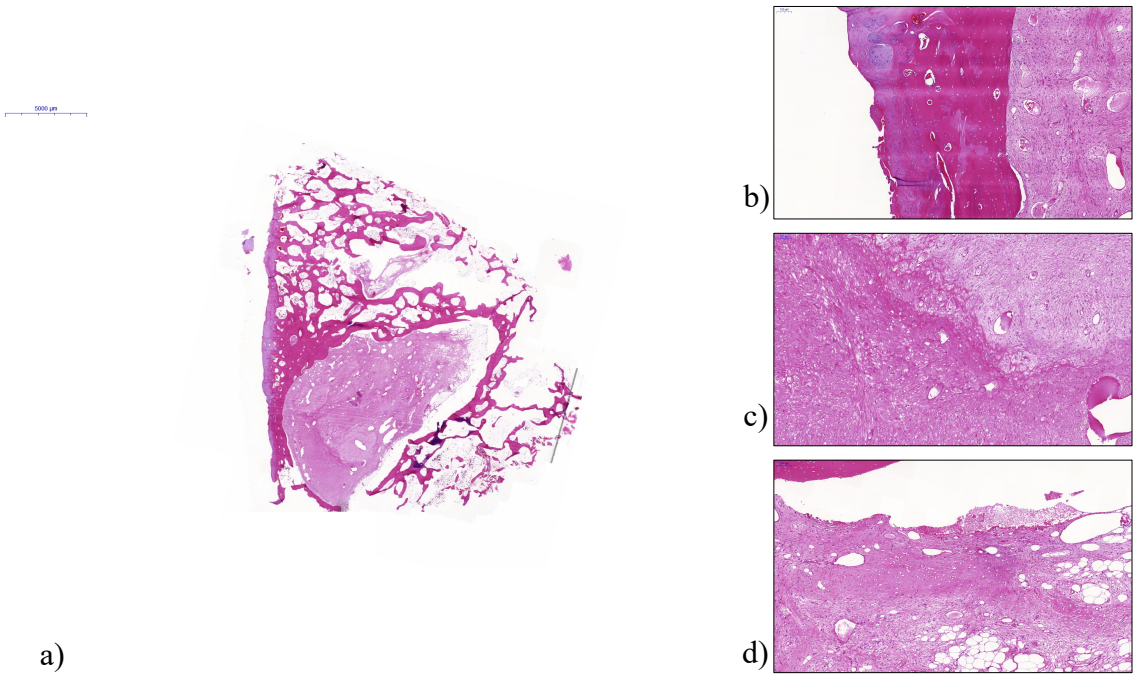


Abbildung 95: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Knorpelausdünnung (10x Vergrößerung), c) Fibrose (10x Vergrößerung), d) Osteogenese (10x Vergrößerung)

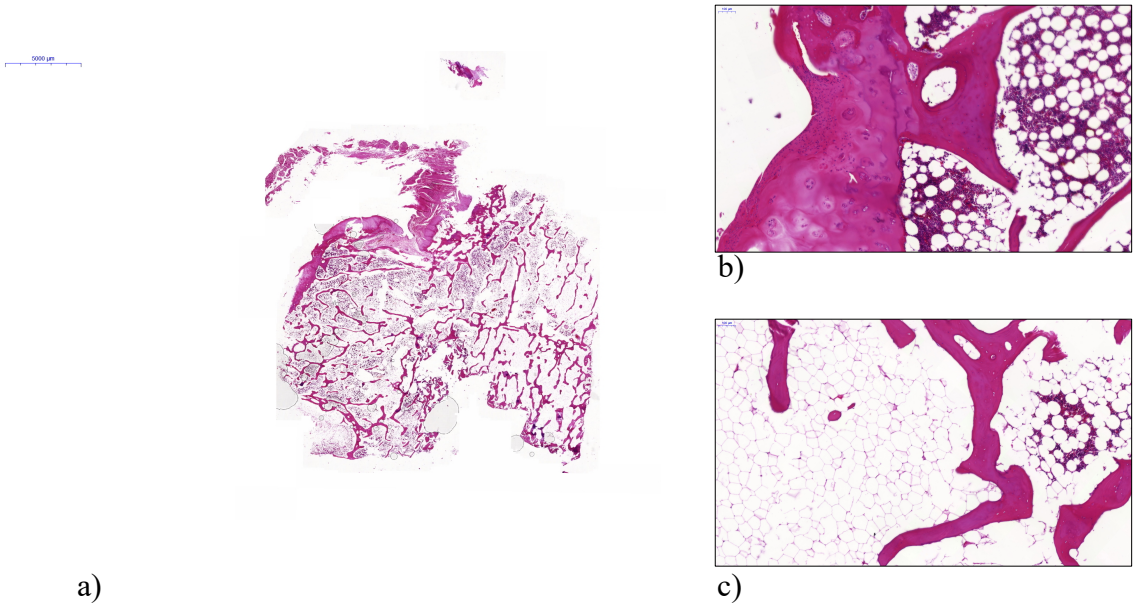


Abbildung 96: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Knorpelausdünnung (10x Vergrößerung), c) normaler Knochen (10x Vergrößerung)

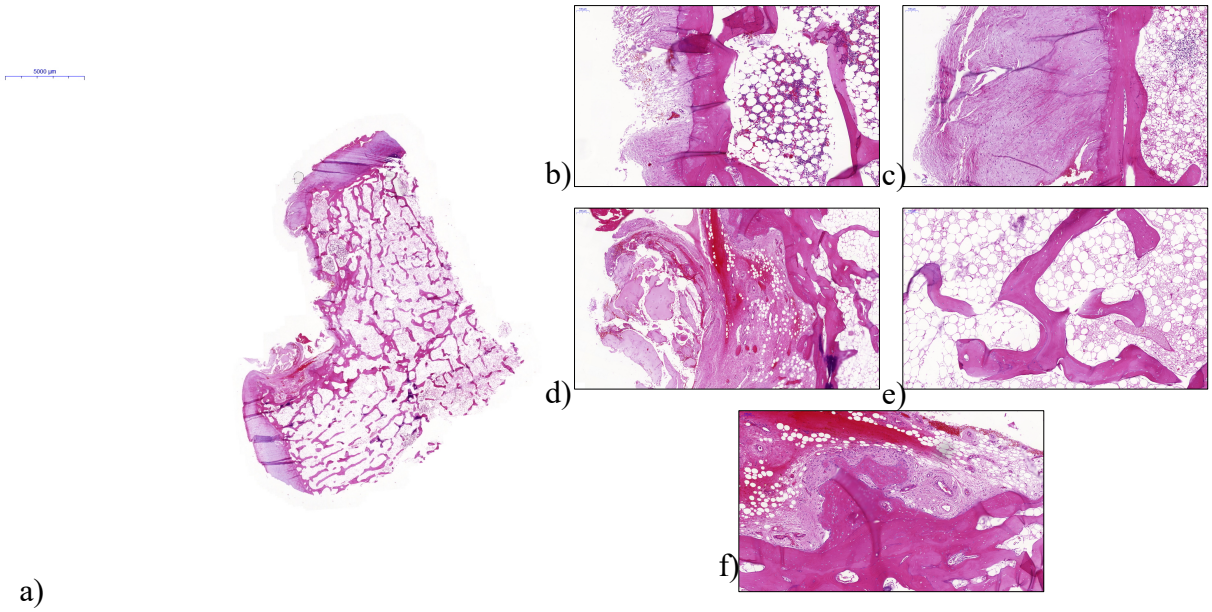


Abbildung 97: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer Coxarthrose; Otte Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b, c) Knorpelausdünnung (10x Vergrößerung), d) Knorpeleinbruch (10x Vergrößerung), e) normaler Knochen (10x Vergrößerung), f) Osteogenese (10x Vergrößerung)

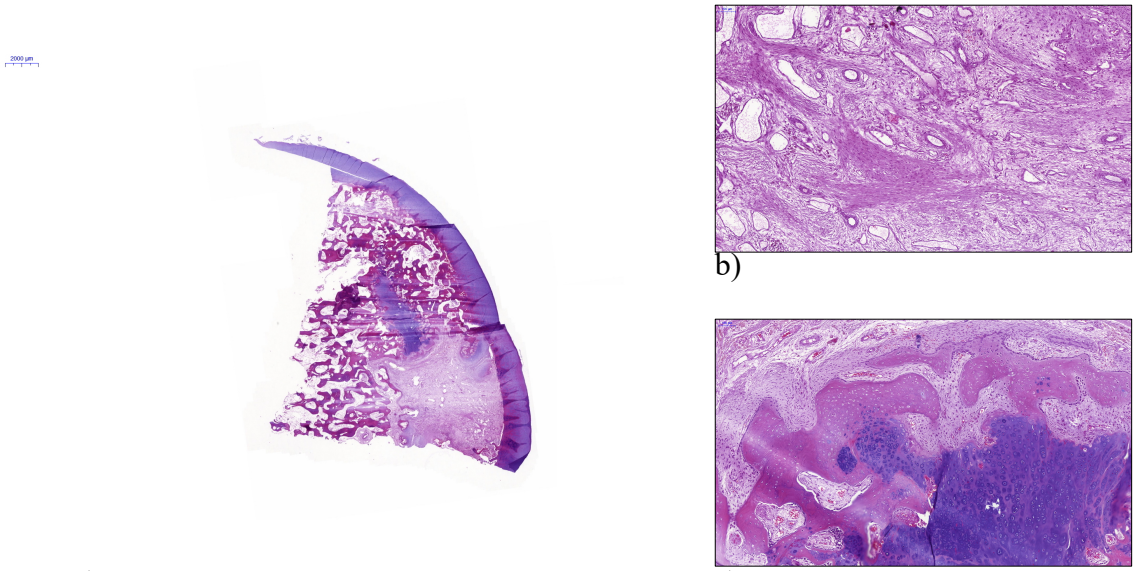


Abbildung 98: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer Kortisontherapie; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung)

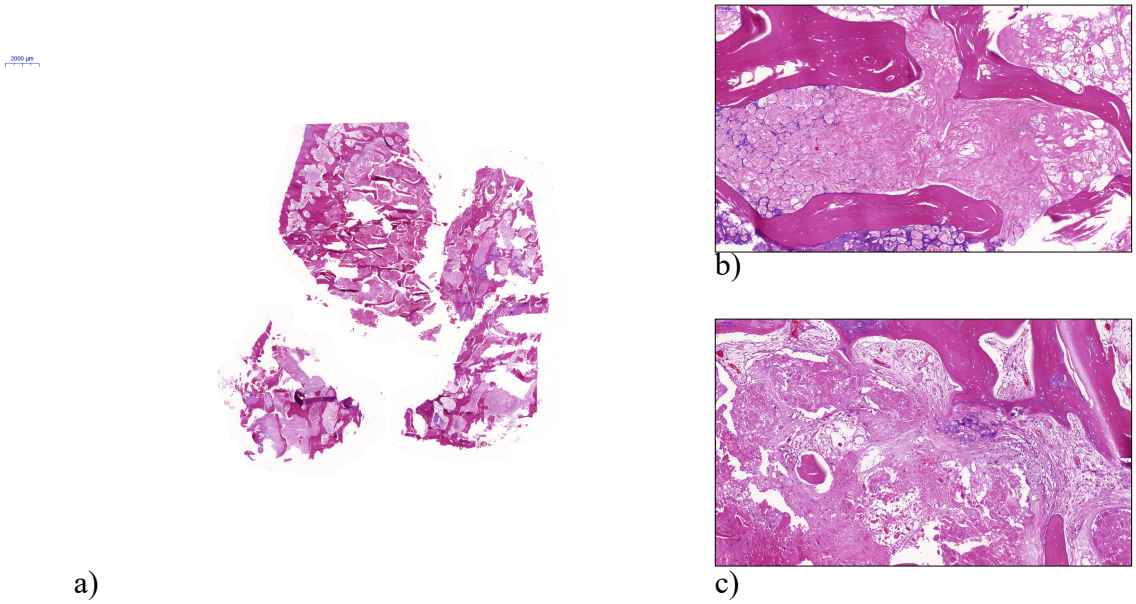


Abbildung 99: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer unklaren Genese; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) frische Nekrose & Osteogenese (10x Vergrößerung)

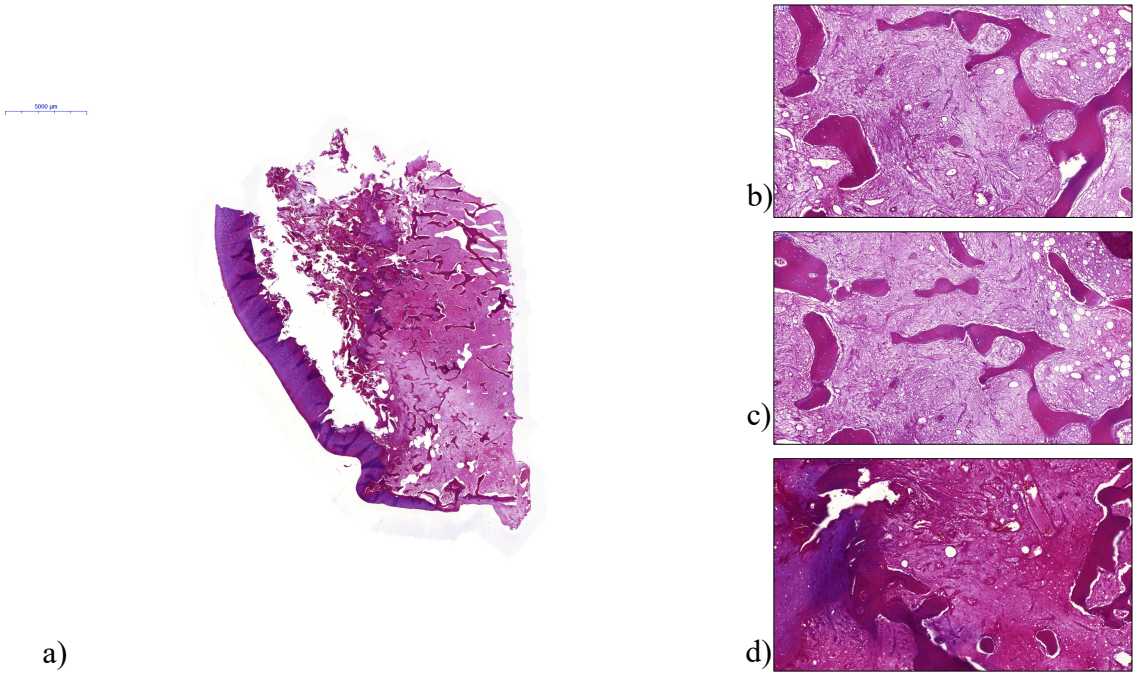


Abbildung 100: Mikroskopischer Schnitt eines Hüftkopfes mit einer FKN aufgrund einer unklaren Genese; Arlet Typ IV a) Übersichtsbild 0,5fache Vergrößerung, b) Fibrose (10x Vergrößerung), c) Osteogenese (10x Vergrößerung), d) frische Nekrose (10x Vergrößerung)

8. Literaturverzeichnis

1. Orban HB, Cristescu V, Dragusanu M. Avascular necrosis of the femoral head. MAEDICA- J Clin Med. 2009;4(1):26–34.
2. Wilke I, Becker S. Osteonekrose - Pathologische Grundlagen. J Für Miner Muskuloskelettale Erkrank. 14. März 2007;14(1):3–6.
3. Kamal D, Alexandru DO, Kamal CK, Streba CT, Grecu D, Mogoantă L. Macroscopic and microscopic findings in avascular necrosis of the femoral head. Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol. 2012;53(3):557–61.
4. Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Bargiotas K, Maris T. Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment. Eur J Radiol. Juli 2007;63(1):16–28.
5. Rader CP. [Transient osteoporosis and osteonecrosis of the femoral head. Risk factors, classification and differential diagnosis]. Orthop. Mai 2007;36(5):423–4, 426–9.
6. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum. Oktober 2002;32(2):94–124.
7. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Jt Surg Am. 1. März 1995;77(3):459–74.
8. Parsons SJ, Steele N. Osteonecrosis of the femoral head: Part 1—Aetiology, pathogenesis, investigation, classification. Curr Orthop. Dezember 2007;21(6):457–63.
9. Jones LC, Mont MA. Osteonecrosis (avascular necrosis of bone). UpToDate, Waltham, MA; 2014.
10. Jacobs B. Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. Clin Orthop. Februar 1978;(130):51–67.
11. Mankin HJ. Nontraumatic Necrosis of Bone (Osteonecrosis). N Engl J Med. 28. Mai 1992;326(22):1473–9.
12. Issa K, Pivec R, Kapadia BH, Banerjee S, Mont MA. Osteonecrosis of the femoral head. Bone Jt J. 1. November 2013;95–B(11 Supple A):46–50.
13. Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the Hip: Novel Approaches to Evaluation and Treatment. Clin Orthop. Dezember 2007;465:53–62.
14. Roth A, Beckmann J, Bohndorf K, Maus U. Die atraumatische Hüftkopfnekrose des Erwachsenen. Orthop Unfallchirurgie Up2date. 31. Mai 2016;11(3):179–96.
15. Beckmann J, Roth A, Niethard C, Mauch F, Best R, Maus U. [Bone marrow edema and atraumatic necrosis of the femoral head : Therapy]. Orthop. September 2015;44(9):662–71.
16. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, u. a. Association of Alcohol Intake, Cigarette Smoking, and Occupational Status with the Risk of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Am J Epidemiol. 1. März 1993;137(5):530–8.
17. Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q. The Pathogenesis of Nontraumatic Osteonecrosis. Arthritis [Internet]. 2012 [zitiert 15. März 2016];2012. Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518945/
18. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, u. a. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. Rheumatology. 24. August 2011;ker277.
19. Koo K-H, Kim R, Kim Y-S, Ahn I-O, Cho S-H, Song H-R, u. a. Risk Period for Developing Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients on Steroid Treatment. Clin Rheumatol. 7. März 2014;21(4):299–303.
20. Felson D, Anderson J. Across-study evaluation of association between steroid dose

and bolus steroids and avascular necrosis of bone. The Lancet. 18. April 1987;329(8538):902–6.
21. Aaron RK, Voisinet A, Racine J, Ali Y, Feller ER. Corticosteroid-associated avascular necrosis: dose relationships and early diagnosis. Ann N Y Acad Sci. 1. Dezember 2011;1240(1):38–46.
22. Tsuji M, Ikeda H, Ishizu A, Miyatake Y, Hayase H, Yoshiki T. Altered Expression of Apoptosis-Related Genes in Osteocytes Exposed to High-Dose Steroid Hormones and Hypoxic Stress. Pathobiology. 23. März 2007;73(6):304–9.
23. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of Osteocytes in Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Hip. J Clin Endocrinol Metab. 1. August 2000;85(8):2907–12.
24. Mutijima E, Maertelaer VD, Deprez M, Malaise M, Hauzeur J-P. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution. Clin Rheumatol. 15. April 2014;33(12):1791–5.
25. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, u. a. Glucocorticoids Act Directly on Osteoblasts and Osteocytes to Induce Their Apoptosis and Reduce Bone Formation and Strength. Endocrinology. 1. April 2004;145(4):1835–41.
26. Amin Kerachian M, Cournoyer D, Harvey EJ, Chow TY, Bégin LR, Nahal A, u. a. New insights into the pathogenesis of glucocorticoid-induced avascular necrosis: microarray analysis of gene expression in a rat model. Arthritis Res Ther. 2010;12(3):R124.
27. Kim H-J. New understanding of glucocorticoid action in bone cells. BMB Rep. August 2010;43(8):524–9.
28. Kim H-J, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA, Muglia LJ, u. a. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. J Clin Invest. 1. August 2006;116(8):2152–60.
29. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids Act Directly on Osteoclasts to Increase Their Life Span and Reduce Bone Density. Endocrinology. 1. Dezember 2006;147(12):5592–9.
30. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis in glucocorticoid-induced bone disease. [Miscellaneous Article]. Curr Opin Endocrinol Diabetes. Juni 2005;12(3):219–23.
31. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. Endocrine. April 2012;41(2):183–90.
32. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest. 15. Juli 1998;102(2):274–82.
33. Weinstein RS, Chen J-R, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, u. a. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. J Clin Invest. 15. April 2002;109(8):1041–8.
34. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The Pathogenesis of Osteonecrosis and the Relationships to Corticosteroids. J Asthma. 1. Januar 1999;36(1):77–95.
35. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. J Bone Jt Surg Am. 1. September 1977;59(6):729–35.
36. Wang GJ, Cui Q, Balian G. The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. Clin Orthop. Januar 2000;(370):295–310.
37. Fisher DEMD, Bickel WHMD, Holley KEMD, Ellefson RD. Corticosteroid-induced Aseptic Necrosis: II. Experimental Study. Clin Orthop. Mai 1972;84:200–6.
38. Fisher DE, Bickel WH. Corticosteroid-Induced Avascular Necrosis. J Bone Jt Surg Am. 1. Juli 1971;53(5):859–73.
39. Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral

head: A new understanding of the mechanisms of action. J Steroid Biochem Mol Biol. April 2009;114(3–5):121–8.
40. Li X, Jin L, Cui Q, Wang G-J, Balian G. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. Osteoporos Int. 15. Juni 2004;16(1):101–8.
41. Cui Q, Wang G-J, Balian G. Steroid-Induced Adipogenesis in a Pluripotential Cell Line from Bone Marrow*. J Bone Jt Surg Am. 1. Juli 1997;79(7):1054–63.
42. Varoga D, Drescher W, Pufe M, Groth G, Pufe T. Differential Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Glucocorticoid-related Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop. Dezember 2009;467(12):3273–82.
43. Weinstein RS, Wan C, Liu Q, Wang Y, Almeida M, O'Brien CA, u. a. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in 21-month-old mice. Aging Cell. April 2010;9(2):147–61.
44. Drescher W, Bünger MH, Weigert K, Bünger C, Hansen ES. Methylprednisolone enhances contraction of porcine femoral head epiphyseal arteries. Clin Orthop. Juni 2004;(423):112–7.
45. van GIEZEN JJJ, Jansen JWCM. Correlation of in Vitro and in Vivo Decreased Fibrinolytic Activity Caused by Dexamethasone. Ann N Y Acad Sci. 1. Dezember 1992;667(1):199–201.
46. Matsuo 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. Clin Orthop. September 1988;(234):115–23.
47. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. Osteoporos Int. 17. September 2011;23(1):1–16.
48. Cui Q, Wang Y, Saleh KJ, Wang G-J, Balian G. Alcohol-Induced Adipogenesis in a Cloned Bone-Marrow Stem Cell. J Bone Jt Surg. 1. November 2006;88(suppl 3):148–54.
49. Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JSM. Decreased Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Alcohol-induced Osteonecrosis. Clin Orthop. Februar 2005;431:220–5.
50. Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang G-J. Alcohol-Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis. Clin Orthop. Mai 2003;410:213–24.
51. Calder JDF, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis – a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. Bone Jt J. 1. November 2004;86–B(8):1209–13.
52. GLIMCHER MJ, KENZORA JE. 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. Clin Orthop. 1979;140:273–312.
53. McAvoy S, Baker KS, Mulrooney D, Blaes A, Arora M, Burns LJ, u. a. Corticosteroid Dose as a Risk Factor for Avascular Necrosis of the Bone after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. September 2010;16(9):1231–6.
54. Tauchmanovà L, De Rosa G, Serio B, Fazioli F, Mainolfi C, Lombardi G, u. a. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation. Cancer. 15. Mai 2003;97(10):2453–61.
55. Campbell S, Sun C-L, Kurian S, Francisco L, Carter A, Kulkarni S, u. a. Predictors of Avascular Necrosis of Bone in Long-term Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. Cancer. 15. September 2009;115(18):4127–35.
56. Schulte CMS, Beelen DW. Avascular Osteonecrosis After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Diagnosis and Gender Matter. [Miscellaneous Article]. Transplantation. Oktober 2004;78(7):1055–63.
57. Enright H, Haake R, Weisdorf D. Avascular necrosis of bone: A common serious

complication of allogeneic bone marrow transplantation. Am J Med. 1. Dezember 1990;89(6):733–8.
58. Socié G, Cahn JY, Carmelo J, Vernant JP, Jouet JP, Ifrah N, u. a. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Société Française de Greffe de Moëlle (SFGM). Br J Haematol. 1. Juni 1997;97(4):865–70.
59. Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Kodera Y, Minami S, Morishita YM, u. a. Osteonecrosis of the Femoral Head After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Clin Orthop. Januar 2001;382:124–32.
60. Patel B, Richards SM, Rowe JM, Goldstone AH, Fielding AK. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL XII analysis. Leukemia. 8. November 2007;22(2):308–12.
61. Zabinski SJ, Sculco TP, Dicarlo EF, Rivelis M. Osteonecrosis in the rheumatoid femoral head. J Rheumatol. September 1998;25(9):1674–80.
62. Watanabe Y, Kawai K, Hirohata K. Histopathology of femoral head osteonecrosis in rheumatoid arthritis: the relationship between steroid therapy and lipid degeneration in the osteocyte. Rheumatol Int. Juli 1989;9(1):25–31.
63. Pouya F, Kerachian MA. Avascular Necrosis of the Femoral Head: Are Any Genes Involved? Arch Bone Jt Surg. Juli 2015;3(3):149–55.
64. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. Clin Orthop. Januar 1997;(334):43–56.
65. Bjorkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IMM, Runow A, Benoni G. Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation: Risk Factors for Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults. Clin Orthop. August 2004;425:168–72.
66. Zalavras CG, Vartholomatos GP, Dokou E, Malizos KN. THE 2003 MARSHALL R. URIST AWARD PAPER: Genetic Background of Osteonecrosis: Associated with Thrombophilic Mutations? Clin Orthop. Mai 2004;422:251–5.
67. Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, Stroop DM, Sieve-Smith L, Tracy TP, u. a. The Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene, Hypofibrinolysis, and Osteonecrosis. Clin Orthop. September 1999;366:133–46.
68. Zeng Z, Wang B, Pan H. Relation between osteonecrosis of the femoral head and PAI-1 4G/5G gene polymorphism: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 15. November 2015;8(11):20337–42.
69. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy TP, Wang P. Hypofibrinolysis, Thrombophilia, Osteonecrosis. [Miscellaneous Article]. Clin Orthop. Mai 2001;386:19–33.
70. Bohndorf K, Beckmann J, Jäger M, Kenn W, Maus U, Nöth U, u. a. S3-Leitline. Teil 1: Diagnostik und Differenzialdiagnostik der atraumatischen Femurkopfnekrose (aFKN) des Erwachsenen. Z Für Orthop Unfallchirurgie. 14. August 2015;153(4):375–86.
71. Reppenhagen S, Kenn W, Reichert J, Raab P, Eulert J, Nöth U. Bildgebung der aseptischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen. Orthop. 36(5):430–40.
72. Mont MA, Jones LC, Pacheco I, Hungerford DS. Radiographic predictors of outcome of core decompression for hips with osteonecrosis stage III. Clin Orthop. September 1998;(354):159–68.
73. Reppenhagen S, Rackwitz L, Kenn W, Roth A, Goebel S, Rudert M, u. a. Diagnostik der atraumatischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen. Osteologie. 2010;19(1):10–7.
74. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later. J Bone Jt Surg Am. 1. Mai 2006;88(5):1117–32.
75. Miller IL, Savory CG, Polly DW, Graham GD, McCabe JM, Callaghan JJ. Femoral head osteonecrosis. Detection by magnetic resonance imaging versus single-photon emission computed tomography. Clin Orthop. Oktober 1989;(247):152–62.

76. Arlet J. Nontraumatic Avascular Necrosis of the Femoral Head: Past, Present, and Future. Clin Orthop. 1992;277:12–21.
77. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. Bone Jt J. 1. Januar 1985;67–B(1):3–9.
78. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, u. a. Systematic Analysis of Classification Systems for Osteonecrosis of the Femoral Head. J Bone Jt Surg Am. 1. November 2006;88(suppl 3):16–26.
79. Stöve J, Riederle F, Kessler S, Puhl W, Günther KP. Reproduzierbarkeit radiologischer Klassifikationskriterien der Femurkopfnekrose. Z Für Orthop Ihre Grenzgeb. April 2001;139(2):163–7.
80. Stöve J, Riederle F, Puhl W, Günther K. Prädiktoren des Behandlungsverlaufes nach Umstellungsosteotomie bei Hüftkopfnekrose. Z Für Orthop Ihre Grenzgeb. November 2001;319(6):507–11.
81. Koo K-H, Mont MA, Jones LC, Herausgeber. Osteonecrosis [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [zitiert 28. Juli 2016]. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-35767-1
82. Nixon JE. Avascular necrosis of bone: a review. J R Soc Med. August 1983;76(8):681–92.
83. Chernetsky SG, Mont MA, LaPorte DM, Jones LC, Hungerford DS, McCarthy EF. Pathologic features in steroid and nonsteroid associated osteonecrosis. Clin Orthop. November 1999;(368):149–61.
84. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. Endocrinology. 1. Dezember 2001;142(12):5050–5.
85. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallese EM. RANKL protein is expressed at the pannus–bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1. September 2006;45(9):1068–76.
86. Miao Q, Hao S, Li H, Sun F, Wang X. Expression of osteoprotegerin, RNAK and RANKL genes in femoral head avascular necrosis and related signaling pathway. Int J Clin Exp Pathol. 1. September 2015;8(9):10460–7.
87. Samara S, Dailiana Z, Chassanidis C, Koromila T, Papatheodorou L, Malizos KN, u. a. Expression profile of osteoprotegerin, RANK and RANKL genes in the femoral head of patients with avascular necrosis. Exp Mol Pathol. Februar 2014;96(1):9–14.
88. Mohr W. Gelenkpathologie: Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie. Springer-Verlag; 2013. 630 S.
89. Vigorita VJ. Orthopaedic Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 816 S.
90. Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. Curr Rev Musculoskelet Med. 5. Juli 2015;8(3):201–9.
91. Benedetto PD, Niccoli G, Beltrame A, Gisonni R, Cainero V, Causero A. Histopathological aspects and staging systems in non-traumatic femoral head osteonecrosis: an overview of the literature. Acta Bio Medica Atenei Parm. 15. April 2016;87(1–S):15–24.
92. Fondi C, Franchi A. Definition of bone necrosis by the pathologist. Clin Cases Miner Bone Metab. 2007;4(1):21–6.
93. Catto M. A Histological Study of Avascular Necrosis of the Femoral Head After Transcervical Fracture. Bone Jt J. 1. November 1965;47–B(4):749–76.
94. MD IDMPL. Anderson's Pathology. CRC Press; 1836.
95. Delling PDG. Pathohistologie der Femurkopfnekrose. Orthop. Mai 2007;36(5):404–13.
96. Cruess RLMD. Osteonecrosis of Bone Current Concepts as to Etiology and Pathogenesis. Clin Orthop. Juli 1986;208:30–9.
97. Adler C-P. Knochenkrankheiten: Diagnostik makroskopischer, histologischer und

radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts [Internet]. 3. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [zitiert 28. Juli 2016]. 1-625 S. Verfügbar unter: http://link.springer.com/book/10.1007%2Fb137714
98. Arlet J, Laroche M, Soler R, Thiechart M, Pieraggi MT, Mazières B. Histopathology of the vessels of the femoral heads in specimens of osteonecrosis, osteoarthritis and algodystrophy. Clin Rheumatol. 12(2):162–5.
99. Roth A, Beckmann J, Smolenski U, Fischer A, Jäger M, Tingart M, u. a. S3-Leitlinie. Teil 2: Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen – unbehandelter Verlauf und konservative Behandlung. Z Für Orthop Unfallchirurgie. 5. August 2015;153(5):488–97.
100. Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? J Bone Jt Surg Am. 7. Oktober 2015;97(19):1604–27.
101. Jäger M, Zilkens C, Bittersohl B, Matheney T, Kozina G, Blondin D, u. a. Efficiency of iloprost treatment for osseous malperfusion. Int Orthop. Mai 2011;35(5):761–5.
102. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. Bone Jt J. 1. April 2005;87–B(4):560–4.
103. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. Rheumatology. 1. März 2005;44(3):352–9.
104. Chen C-H, Chang J-K, Lai K-A, Hou S-M, Chang C-H, Wang G-J. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. Mai 2012;64(5):1572–8.
105. Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S. Bisphophonates related osteonecrosis of the jaw. Natl J Maxillofac Surg. 2013;4(2):151–8.
106. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. Clin Orthop. Juni 2005;(435):164–70.
107. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthop. Mai 2001;(386):173–8.
108. Maus U, Roth A, Tingart M, Rader C, Jäger M, Nöth U, u. a. S3-Leitlinie. Teil 3: Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen – Operative Therapie der atraumatischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen. Z Für Orthop Unfallchirurgie. 5. August 2015;153(5):498–507.
109. Lieberman JR, Berry DJ, Montv MA, Aaron RK, Callaghan JJ, Rayadhyaksha A, u. a. Osteonecrosis of the Hip: Management in the Twenty-first Century. J Bone Jt Surg Am. 1. Mai 2002;84(5):834–53.
110. Drescher W, Pufe T, Smeets R, Eisenhart-Rothe R v., Jäger M, Tingart M. Hüftkopfnekrose - Diagnostik und Differenzialtherapie. Z Für Orthop Unfallchirurgie. März 2011;149(2):231–42.
111. Beckmann J, Tingart M, Perlick L, Lüring C, Grifka J, Anders S. Navigierte Anbohrung der Femurkopfnekrose. Orthop. 36(5):458–65.
112. Mont MA, Ragland PS, Etienne G. Core Decompression of the Femoral Head for Osteonecrosis Using Percutaneous Multiple Small-Diameter Drilling: Clin Orthop. Dezember 2004;429:131–8.
113. Kim S-Y, Kim Y-G, Kim P-T, Ihn J-C, Cho B-C, Koo K-H. Vascularized Compared with Nonvascularized Fibular Grafts for Large Osteonecrotic Lesions of the Femoral Head. J Bone Jt Surg Am. 1. September 2005;87(9):2012–8.
114. Stechow D von, Drees P. Operative Therapiekonzepte der Hüftkopfnekrose. Orthop. 36(5):451–7.

115. Shannon BD, Trousdale RT. Femoral osteotomies for avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop. Januar 2004;(418):34–40.
116. Jäger M, Hernigou P, Zilkens C, Herten M, Fischer J, Krauspe R. Zelltherapie bei Knochenheilungsstörungen. Orthop. 26. Februar 2010;39(4):449–64.
117. Gangji V, Toungouz M, Hauzeur J-P. Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head. Expert Opin Biol Ther. April 2005;5(4):437–42.
118. Papakostidis C, Tosounidis TH, Jones E, Giannoudis PV. The role of „cell therapy“ in osteonecrosis of the femoral head. A systematic review of the literature and meta-analysis of 7 studies. Acta Orthop. Februar 2016;87(1):72–8.
119. Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur J-P. 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. November 2011;49(5):1005–9.
120. Lim YW, Kim YS, Lee JW, Kwon SY. Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head. Exp Mol Med. 2013;45:e61.
121. Liu Y, Liu S, Su X. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxylapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. Arch Orthop Trauma Surg. Januar 2013;133(1):125–33.
122. Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, Hamaki T, Ochi M. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. Bone Jt J. 1. März 2010;92–B(3):337–41.
123. Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, u. a. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. Bone. Januar 2012;50(1):325–30.
124. Beckmann J, Rader CP, Lüring C, Rath B, Grifka J, Tingart M. Endoprothetische Gelenkversorgung bei Hüftkopfnekrose. Osteologie. 2010;19(1):46–52.
125. Johannson HR, Zywiel MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. Int Orthop. April 2011;35(4):465–73.
126. Radl R, Egner S, Hungerford M, Rehak P, Windhager R. Survival of Cementless Femoral Components After Osteonecrosis of the Femoral Head With Different Etiologies. J Arthroplasty. Juni 2005;20(4):509–15.
127. Ince A, Lermann J, Göbel S, Wollmerstedt N, Hendrich C. No increased stem subsidence after arthroplasty in young patients with femoral head osteonecrosis:41 patients followed for 1–9 years. Acta Orthop. 1. Januar 2006;77(6):866–70.
128. Xenakis TA, Beris AE, Malizos KK, Koukoubis T, Gelalis J, Soucacos PN. Total hip arthroplasty for avascular necrosis and degenerative osteoarthritis of the hip. Clin Orthop. August 1997;(341):62–8.
129. Schneider W, Knahr K. Total hip replacement in younger patients: survival rate after avascular necrosis of the femoral head. Acta Orthop Scand. April 2004;75(2):142–6.
130. Mont MA, Seyler TM, Plate JF, Delanois RE, Parvizi J. Uncemented Total Hip Arthroplasty in Young Adults with Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. J Bone Jt Surg Am. 1. November 2006;88(suppl 3):104–9.
131. Xenakis TA, Gelalis J, Koukoubis TA, Zaharis KC, Soucacos PN. Cementless Hip Arthroplasty in the Treatment of Patients With Femoral Head Necrosis. [Miscellaneous Article]. Clin Orthop. Mai 2001;386:93–9.
132. Radl R, Hungerford M, Materna W, Rehak P, Windhager R. Higher failure rate and stem migration of an uncemented femoral component in patients with femoral head osteonecrosis than in patients with osteoarthrosis. Acta Orthop. 1. Januar 2005;76(1):49–55.
133. Bergh C, Fenstad AM, Furnes O, Garellick G, Havelin LI, Overgaard S, u. a. Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis. Acta Orthop.

1. Februar 2014;85(1):11–7.
134. Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. „Modes of failure“ of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. Clin Orthop. Juni 1979;(141):17–27.
135. DeLee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. Clin Orthop. Dezember 1976;(121):20–32.
136. Katzer A, Löhr JF. Frühlockerung von Hüftgelenkendoprothesen. Dtsch Arztebl Int. 21. März 2003;100(12):A-784.
137. Salvati EA, Im VC, Aglietti P, Wilson PD. Radiology of total hip replacements. Clin Orthop. Dezember 1976;(121):74–82.
138. Roche O, Girard J, Canovas F, Migaud H, Bonnomet F, Goldschild M, u. a. Assessment of fixation in cementless femoral revision of total hip arthroplasty: comparison of the Engh score versus radiolucent line measurement. Int Orthop. 17. November 2015;1–6.
139. Udomkiat P, Wan Z, Dorr LD. Comparison of Preoperative Radiographs and Intraoperative Findings of Fixation of Hemispheric Porous-Coated Sockets. J Bone Jt Surg Am. 1. Dezember 2001;83(12):1865–70.
140. Selvaratnam V, Shetty V, Sahni V. Subsidence in Collarless Corail Hip Replacement. Open Orthop J. 29. Mai 2015;9:194–7.
141. Harris WH. Traumatic Arthritis of the Hip after Dislocation and Acetabular Fractures: Treatment by Mold Arthroplasty. J Bone Jt Surg Am. 1. Juni 1969;51(4):737–55.
142. Nilsdotter AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) – validity and responsiveness in total hip replacement. BMC Musculoskelet Disord. 30. Mai 2003;4:10.
143. Nilsdotter A, Bremander A. Measures of hip function and symptoms: Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Hip and Knee Questionnaire. Arthritis Care Res. November 2011;63 Suppl 11:S200-207.
144. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. Juni 1992;30(6):473–83.
145. Mohr W. Morphologische Aspekte zur Pathogenese der Arthrose. Z Für Orthop Unfallchirurgie. Januar 1993;131(6):477–82.
146. Aigner T, Söder S. Typisierung, Graduierung und Stadieneinteilung der Osteoarthrose. Z Für Rheumatol. 24. Januar 2008;67(1):32–40.
147. Sulzbacher I. Osteoarthritis: histology and pathogenesis. Wien Med Wochenschr 1946. Mai 2013;163(9–10):212–9.
148. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, Eliceiri KW. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis. Mol Reprod Dev. 1. Juli 2015;82(7–8):518–29.
149. Craiovan B, Woerner M, Winkler S, Springorum H-R, Grifka J, Renkawitz T, u. a. Decreased femoral periprosthetic bone mineral density: a comparative study using DXA in patients after cementless total hip arthroplasty with osteonecrosis of the femoral head versus primary osteoarthritis. Arch Orthop Trauma Surg. Mai 2016;136(5):709–13.
150. Craiovan B, Wörner M, Maderbacher G, Grifka J, Renkawitz T, Keshmiri A. Difference in periprosthetic acetabular bone mineral density: Prior total hip arthroplasty: Osteonecrosis of the femoral head versus primary osteoarthritis. Orthop Traumatol Surg Res OTSR. 7. Oktober 2015;
151. Engh CA, Massin P, Suthers KE. Roentgenographic assessment of the biologic fixation of porous-surfaced femoral components. Clin Orthop. August 1990;(257):107–28.
152. Khalily C, Whiteside LA. Predictive value of early radiographic findings in cementless total hip arthroplasty femoral components: an 8- to 12-year follow-up. J

Arthroplasty. Oktober 1998;13(7):768–73.
153. Krukemeyer MG, Möllenhoff G. Endoprothetik: Ein Leitfaden für den Praktiker. Walter de Gruyter; 2013. 384 S.
154. Beckmann J, Matsuura M, Grässel S, Köck F, Grifka J, Tingart M. A µCT analysis of the femoral bone stock in osteonecrosis of the femoral head compared to osteoarthrosis. Arch Orthop Trauma Surg. 1. April 2009;129(4):501.
155. Tingart M, Beckmann J, Opolka A, Matsuura M, Schaumburger J, Grifka J, u. a. Analysis of bone matrix composition and trabecular microarchitecture of the femoral metaphysis in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc. September 2009;27(9):1175–81.
156. Murariu RV, Macovei LA, Brujbu IC. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. Juni 2013;117(2):394–403.
157. Calder JDF, Pearse MF, Revell PA. The extent of osteocyte death in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. Bone Jt J. 1. April 2001;83–B(3):419–22.
158. Kim Y-H, Kim J-S. Histologic Analysis of Acetabular and Proximal Femoral Bone in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. J Bone Jt Surg Am. 1. November 2004;86(11):2471–4.
159. Krismer M, Bauer R, Tschupik J, Mayrhofer P. EBRA: a method to measure migration of acetabular components. J Biomech. Oktober 1995;28(10):1225–36.
160. Stihsen C, Radl R, Keshmiri A, Rehak P, Windhager R. Subsidence of a cementless femoral component influenced by body weight and body mass index. Int Orthop. Mai 2012;36(5):941–7.
161. Biedermann R, Krismer M, Stöckl B, Mayrhofer P, Ornstein E, Franzén H. Accuracy of EBRA-FCA in the measurement of migration of femoral components of total hip replacement. J Bone Jt Surg Br. 1. März 1999;81–B(2):266–72.
162. Selvik G. Roentgen stereophotogrammetry. A method for the study of the kinematics of the skeletal system. Acta Orthop Scand Suppl. 1989;232:1–51.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Unterstützung diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Benjamin Craiovan, verdanke ich die Bereitstellung des interessanten Themas dieser Arbeit. Ich danke ihm für seine freundliche Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit, für die hervorragende Betreeung, die Durchsicht meiner Dissertation, sowie für die Hilfe bei der Aufarbeitung der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. med. Christoph-Brochhausen-Delizs danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung in der pathologischen Auswertung und für die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Herrn Prof. Dr. Dr. Joachim Grifka danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden sowie meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern und meinen Geschwistern, für die liebevolle Unterstützung, Motivierung und ihren uneingeschränkten Rückhalt.

10.Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Anna-Isabelle Köhn
Geburtsdatum:	06.12.1993
Geburtsort:	Essen
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Dr. med. Ralph-Detlef Köhn, Internist
	Dr. med. Katrin Köhn, Allgemeinärztin

Schulausbildung:

1999 - 2003:	Grundschule Morungenweg, Essen
2003 - 2012:	Gymnasium BMV-Schule, Essen
	Abschluss: Abitur
2009 - 2010:	6-Monate auf der Northwest -School, Seattle

Hochschulausbildung:

2012 – November 2018:	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg	
	09/2014:	Erstes Staatsexamen
	10/2017:	Zweites Staatsexamen
	11/2018:	Drittes Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

10/2017 – 10/2018:	Praktisches Jahr
01/2019- aktuell:	Assistenzärztin für Innere Medizin im Krankenhaus Agathariedt